

多剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬併用効果の検討

高杉 信義¹⁾・佐世 正勝¹⁾・齋藤 剛¹⁾・坂口 優子¹⁾・加藤 紘¹⁾
金子 淳子²⁾・尾家 重治³⁾・神谷 晃³⁾・中澤 晶子⁴⁾

¹⁾ 山口大学医学部産科婦人科学教室*

²⁾ 山口大学医学部小児科学教室

³⁾ 山口大学医学部附属病院薬剤部

⁴⁾ 山口大学医学部微生物学教室

(平成 8 年 7 月 4 日受付 平成 8 年 10 月 9 日受理)

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌とともに代表的な多剤耐性菌となる。今回、当院で嚴重管理した新生児が、緑膿菌感染による敗血症と DIC により死亡した。その緑膿菌に対する 15 薬剤の MIC は、piperacillin 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上、ceftazidime 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, cefepime (CFPM) 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, cefoperazone/sulbactam (CPZ/SBT) 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, cefsulodin 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, panipenem (PAPM) 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, aztreonam (AZT) 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, carumonam 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, gentamicin・tobramycin・netilmicin・arbekacin 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上, amikacin (AMK) 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, levofloxacin 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$, そして fosfomycin (FOM) 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であり、多剤耐性を示し、非常にまれな菌株であった。Checkerboard titration method による *in vitro* の併用効果を検討したところ、最小 Fractional Inhibitory Concentration index (FIC index) は AMK と PAPM 併用 1.0 (相加作用), AMK と CFPM 併用 0.625 (相加作用), AMK と AZT 併用 0.625 (相加作用), AZT と CPZ/SBT 併用 0.75 (相加作用) であった。また、FOM と AMK, および AZT 併用の組み合わせでは無変化であった。もっとも低い FIC index 0.625 を示したのは、AMK と CFPM 併用, および AMK と AZT 併用であった。この時の AMK の MIC 濃度は、AMK と CFPM 併用時 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 一方 AMK と AZT 併用時 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、また CFPM 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AZT 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。臨床的に有用なのは AMK 濃度が低値の方であり、AMK と AZT 併用を第一選択と考える。今回、非常にまれな多剤耐性緑膿菌を検出し、*in vitro* の結果より治療薬の選択として、AMK と AZT 併用が有効であろうとの結論を得た。

Key words: 多剤耐性緑膿菌, 抗菌薬併用効果, FIC index

緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) と同じく代表的な多剤耐性菌となり、いったん感染症が発症すれば難治性であり、治療に難渋することが予想される。

我々は、未熟児で誕生した新生児が多くの疾患に罹患しており、新生児集中治療室において嚴重な管理・治療にもかかわらず、最終的に緑膿菌による敗血症と DIC により死亡した症例を経験した。

この緑膿菌の最小発育阻止濃度 (minimal inhibitory concentration; MIC) を検討したところ、15 種類の抗菌薬に対して耐性であった。

今回、この緑膿菌による感染症に罹患した場合の対応として、*in vitro* における抗菌薬の併用効果を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 材料 (Fig. 1)

1994 年 10 月 26 日 (妊娠 34 週 4 日), 母体肝機能障害・前期破水・妊娠糖尿病・胎児腹水・羊水過多・胎児 A-V ブロックの診断にて、帝王切開術を施行し未熟児が出生した。

新生児は、2,942 g 女児であり、Apgar Score 1 分値 3 点, 5 分値 9 点であった。新生児は、胎児水腫・単心房・僧帽弁閉鎖・心室中隔欠損症・動脈管開存症・肺高血圧症・完全房室ブロック・内臓逆位があり、分娩直後から気管内挿管による呼吸管理・腹腔ドレナージを施行し、さらにペースメーカー留置・交換輸血・手術 (①大動脈縮窄部切除-再建, ②肺動脈絞扼術, ③永久的ペースメーカー植え込み術)・腹膜灌流・抗菌薬治療 (ampicillin (ABPC), gentamicin (GM), cefazolin (CEZ), amikacin (AMK), ceftazidime (CAZ)) 等施行した。しかし、12 月 12 日血液細菌培養にて多剤耐性緑膿菌が検出され、敗血症と DIC のため、12 月 13 日 (48 生日目) 死亡した。

	Oct.26	Nov.5	Nov.16	Nov.30	Dec.7	Dec.13
Treatment	intratracheal intubation					
	intraperitoneal drainage					
Treatment	ABPC GM		AMK		ABPC	
	γ -globulin		CEZ	CAZ	AMK	CEZ γ -glob PAPM
Treatment	Cesarean Section 2,942g Female Apgar score: 3 points (1 min), 9 points (5 min)			cardiac catheterization	exchange transfusion	exchange transfusion
					operation	death
WBC (/mm ³)	11,600	20,700	20,000	12,400	12,200	21,900
CRP (mg/dl)	0.0	0.3	0.6	0.2	0.3	1
					1.74	3.6
						4
Bacteriological Examination	(Oct. 26) blood: negative throat mucus: negative	(Nov. 4) intraperitoneal drain: negative arterial line: negative ascites: negative	(Nov. 14) intratracheal tube: negative	(Dec. 1) IVH catheter: negative ascites: <i>S. capitis</i>	(Dec. 5) intratracheal tube: <i>Enterococcus</i> sp.	(Dec. 7) blood: negative
		(Nov. 7) nasal discharge: negative stool: negative	(Nov. 17) ascites: negative	(Dec. 12) blood: <i>P. aeruginosa</i>	(Dec. 13) intratracheal tube: <i>P. aeruginosa</i> urethral catheter: <i>P. aeruginosa</i> gastric juice: <i>P. aeruginosa</i> IVH catheter: negative	

ABPC: ampicillin, GM: gentamicin, AMK: amikacin, CEZ: cefazolin, CAZ: ceftazidime, PAPM: panipenem
Neg: negative

Fig. 1. Clinical course of premature baby infected with *Pseudomonas aeruginosa*.

1994年12月より1995年6月までの期間に、この多剤耐性緑膿菌 (no. 1) と、山口大学および他施設より供与いただいた臨床分離株緑膿菌 47 株、および標準株緑膿菌 IFO 3919 (no. 48) (発酵化学研究所, 大阪) 1 株の計 48 株を、被検菌株として用いた。

2. 使用薬剤

ペニシリン系から piperacillin (PIPC, 富山化学), セフェム系から CAZ (日本グラクソ)・cefepime (CFPM, ブリストル・マイヤーズ スクイブ)・cefoperazone/sulbactam (CPZ/SBT, ファイザー製薬)・cefsulodin (CFS, 武田薬品), カルバペネム系から panipenem (PAPM, 三共), モノバクタム系から aztreonam (AZT, エーザイ)・carumonam (CRMN, 武田薬品), アミノグリコシド系から GM (シュering・プラウ)・tobramycin (TOB, シオノギ製薬)・AMK (萬有製薬)・netilmicin (NTL, 三共)・arbakacin (ABK, 明治製薬), ニューキノロン系から levofloxacin (LVFX, 第一製薬), そして fosfomycin (FOM, 明治製薬) の 15 薬剤を選択し、全 48 株の緑膿菌に対する MIC を測定した。なお、上記使用抗菌薬は力価が明かな原末を使用した。また、ABK (MRSA にのみ保険適応) を除き、他の薬剤はすべて緑膿菌に保険適応がある。

3. MIC 測定法

臨床分離株緑膿菌および標準株緑膿菌 IFO 3919 の MIC は、日本化学療法学会標準法¹⁾に準じて、寒天平

板希釈法により測定した。増殖用培地として感受性測定用ブイオンを、感受性測定用培地として感性ディスク用培地 N (いずれもニッスイ) を用いた。接種菌液としては、増殖用培地で 37℃, 18 時間培養した菌液を増殖用培地で 1,000 倍希釈したものをを用いた。菌液の接種は、マイクロプランター (佐久間製作所) を用いて薬剤含有平板に約 5 μ l 接種することにより行い、37℃ で 18 時間培養後に判定した。

耐性菌は、PIPC > 25 μ g/ml, CAZ・CFPM・CPZ/SBT > 12.5 μ g/ml, CFS > 6.25 μ g/ml, PAPM > 3.13 μ g/ml, AZT・CRMN > 12.5 μ g/ml, GM・TOB > 1.56 μ g/ml, AMK > 6.25 μ g/ml, NTL > 1.56 μ g/ml, ABK > 3.13 μ g/ml, LVFX > 1.56 μ g/ml, そして FOM > 25 μ g/ml を示す菌株とした。

4. 多剤耐性緑膿菌に対する薬剤の *in vitro* 併用効果
多剤耐性緑膿菌 (no. 1) について、感性ディスク用培地 N を用いた Checkerboard titration method にて、*in vitro* の併用効果を検討した。37℃, 18 時間培養後、各々の MIC から Fractional Inhibitory Concentration index (FIC index) を、下記の計算式により計算し、評価を行った。

$$\text{FIC index} = \frac{\text{併用時薬剤 A の MIC}}{\text{単独時薬剤 A の MIC}} + \frac{\text{併用時薬剤 B の MIC}}{\text{単独時薬剤 B の MIC}}$$

FIC index \leq 0.5 を相乗作用, 0.5 < FIC index \leq 1 を相加作用, 1 < FIC index \leq 2 を無関係, 2 < FIC index を拮抗作用として判定した。

Table 1. MICs of various antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Number	(μg/ml)														
	PIPC	CAZ	CFPM	CPZ/SBT	CFS	PAPM	AZT	CRMN	GM	TOB	AMK	NTL	ABK	LVFX	FOM
1	>100	50	25	50	100	25	25	50	>100	>100	25	>100	>100	100	>100
2	1.56	0.78	0.78	1.56	0.78	6.25	1.56	1.56	1.56	<0.39	3.13	3.13	1.56	0.78	6.25
3	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	6.25	1.56	1.56	6.25	100	12.5	12.5	6.25	1.56	25
4	6.25	6.25	3.13	3.13	1.56	12.5	3.13	1.56	6.25	100	12.5	12.5	25	1.56	50
5	3.13	1.56	3.13	3.13	3.13	12.5	3.13	3.13	3.13	1.56	12.5	12.5	6.25	1.56	12.5
6	3.13	0.78	3.13	1.56	0.78	6.25	0.78	0.78	3.13	0.78	6.25	6.25	3.13	3.13	>100
7	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56	12.5	1.56	1.56	6.25	1.56	12.5	12.5	6.25	1.56	100
8	100	25	25	25	12.5	25	12.5	12.5	>100	>100	50	>100	50	3.13	50
9	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	12.5	1.56	0.78	3.13	0.78	6.25	6.25	3.13	1.56	25
10	3.13	1.56	3.13	3.13	1.56	12.5	3.13	1.56	12.5	3.13	25	25	25	1.56	6.25
11	50	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	12.5	1.56	25	25	12.5	3.13	>100
12	50	0.78	50	25	25	6.25	25	12.5	25	>100	50	>100	6.25	>100	>100
13	100	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	3.13	6.25	12.5	50	25	50	12.5	3.13	25
14	>100	25	25	25	25	6.25	25	50	12.5	3.13	25	50	12.5	1.56	25
15	<0.39	0.78	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	<0.39	0.78	<0.39	<0.39	6.25	6.25
16	>100	50	25	50	25	6.25	25	50	12.5	50	25	50	12.5	3.13	25
17	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	6.25	1.56	12.5	12.5	6.25	6.25	>100
18	>100	50	25	25	25	6.25	25	50	12.5	100	25	50	25	1.56	50
19	50	12.5	12.5	12.5	3.13	6.25	3.13	12.5	6.25	>100	12.5	25	12.5	3.13	25
20	>100	50	25	25	25	6.25	25	50	12.5	3.13	25	50	25	1.56	25
21	50	12.5	12.5	12.5	6.25	3.13	3.13	6.25	12.5	3.13	25	25	12.5	3.13	25
22	3.13	1.56	1.56	3.13	1.56	12.5	3.13	3.13	1.56	0.78	1.56	3.13	0.78	0.78	>100
23	6.25	3.13	6.25	6.25	3.13	25	6.25	6.25	3.13	1.56	12.5	6.25	1.56	3.13	>100
24	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	12.5	3.13	1.56	1.56	0.78	3.13	3.13	0.78	0.78	>100
25	1.56	0.78	0.78	1.56	0.78	12.5	1.56	0.78	<0.39	<0.39	6.25	3.13	0.78	0.78	50
26	1.56	1.56	0.78	3.13	1.56	12.5	1.56	1.56	1.56	0.78	1.56	1.56	0.78	6.25	50
27	25	6.25	12.5	25	12.5	25	25	25	6.25	1.56	25	12.5	3.13	3.13	25
28	25	6.25	12.5	25	12.5	6.25	25	12.5	6.25	3.13	25	12.5	3.13	12.5	25
29	100	25	12.5	12.5	25	12.5	25	25	1.56	<0.39	3.13	1.56	0.78	0.78	100
30	6.25	50	25	25	>100	25	6.25	3.13	12.5	>100	>100	>100	100	100	>100
31	3.13	1.56	6.25	3.13	3.13	12.5	0.78	0.78	1.56	0.78	6.25	3.13	0.78	6.25	50
32	50	1.56	50	50	50	6.25	50	12.5	12.5	50	50	>100	1.56	>100	>100
33	25	25	6.25	12.5	12.5	12.5	6.25	12.5	6.25	1.56	25	12.5	3.13	6.25	>100
34	12.5	3.13	6.25	12.5	3.13	25	12.5	6.25	6.25	3.13	25	25	12.5	12.5	25
35	3.13	1.56	3.13	3.13	1.56	25	3.13	1.56	3.13	1.56	12.5	12.5	3.13	0.78	50
36	12.5	3.13	3.13	6.25	3.13	50	6.25	3.13	6.25	1.56	25	12.5	3.13	3.13	12.5
37	6.25	3.13	3.13	6.25	3.13	3.13	6.25	3.13	3.13	1.56	12.5	6.25	3.13	0.78	12.5
38	1.56	1.56	3.13	1.56	1.56	1.56	3.13	1.56	25	3.13	50	100	25	1.56	>100
39	1.56	1.56	3.13	1.56	0.78	12.5	1.56	1.56	1.56	1.56	6.25	3.13	1.56	0.78	100
40	6.25	12.5	3.13	6.25	3.13	1.56	3.13	3.13	3.13	1.56	6.25	6.25	1.56	0.78	25
41	12.5	6.25	6.25	6.25	3.13	25	3.13	3.13	6.25	1.56	12.5	12.5	3.13	6.25	>100
42	3.13	1.56	3.13	3.13	1.56	12.5	1.56	1.56	1.56	1.56	6.25	3.13	0.78	1.56	>100
43	3.13	1.56	3.13	3.13	1.56	12.5	3.13	1.56	3.13	1.56	6.25	6.25	1.56	0.78	>100
44	50	3.13	100	50	50	6.25	50	25	12.5	50	50	>100	1.56	>100	>100
45	>100	6.25	25	50	>100	50	50	25	>100	100	50	>100	25	50	>100
46	>100	50	25	25	50	25	50	50	3.13	1.56	12.5	12.5	3.13	1.56	6.25
47	>100	50	25	25	50	50	50	100	>100	100	25	>100	12.5	1.56	12.5
48	0.78	<0.39	<0.39	0.78	0.78	3.13	<0.39	<0.39	1.56	0.78	3.13	3.13	1.56	0.78	25

PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, CPZ/SBT: cefoperazone/sulbactam, CFS: cefsulodin, PAPM: panipenem, AZT: aztreonam, CRMN: carumonam, GM: gentamicin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, NTL: netilmicin, ABK: arbekacin, LVFX: levofloxacin, FOM: fosfomicin

no. 1 organism: multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*, no. 48 organism: *Pseudomonas aeruginosa* IFO-3919

併用効果を検討したのは、MIC が比較的低かった AMK と PAMP, CFPM, AZT 併用の組み合わせ、AZT と CPZ/SBT 併用、および FOM と AMK, AZT 併用の組み合わせである。

II. 結 果

1. 各種抗菌薬に対する薬剤感受性 (Table 1)

今回分離された緑膿菌 (no. 1) に対する MIC は、PIPC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、CAZ 50 $\mu\text{g/ml}$ 、CFPM 25 $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ/SBT 50 $\mu\text{g/ml}$ 、CFS 100 $\mu\text{g/ml}$ 、PAPM 25 $\mu\text{g/ml}$ 、AZT 25 $\mu\text{g/ml}$ 、CRMN 50 $\mu\text{g/ml}$ 、GM · TOB · NTL · ABK 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、AMK 25 $\mu\text{g/ml}$ 、LVFX 100 $\mu\text{g/ml}$ 、そして FOM 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、緑膿菌 (no. 1) は全 15 薬剤に対して耐性を示し、非常にまれな菌株であった。以上より、最小 MIC 25 $\mu\text{g/ml}$ を示した薬剤は CFPM · PAPM · AZT · AMK であった。

		($\mu\text{g/ml}$)									
AMK	PAPM	0	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
	0	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
0.39	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
0.78	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
1.56	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
3.13	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
6.25	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
12.5	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*FIC index = $12.5/25 + 12.5/25 = 1.0$

AMK: amikacin, PAPM: panipenem

FIC index: fractional inhibitory concentration index

Fig. 2. Combination effect of amikacin and panipenem against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

		($\mu\text{g/ml}$)									
AMK	CFPM	0	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
	0	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
0.39	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
0.78	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
1.56	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
3.13	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
6.25	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
12.5	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*FIC index = $3.13/25 + 12.5/25 = 0.625$

AMK: amikacin, CFPM: cefepime

FIC index: fractional inhibitory concentration index

Fig. 3. Combination effect of amikacin and cefepime against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

他の臨床分離株緑膿菌 46 株、および標準株緑膿菌 IFO 3919 (no. 48) 1 株の計 47 株の中には、少数の薬剤に耐性を示すのも認められるが、いずれかの薬剤に対しては感受性があった。

2. 多剤耐性緑膿菌 (no. 1) に対する薬剤の *in vitro* 併用効果 (Figs. 2~7)

多剤耐性緑膿菌 (no. 1) について、*in vitro* の併用効果を検討したところ最小 FIC index は、AMK と PAPM 併用で 1.0 (相加作用)、AMK と CFPM 併用で 0.625 (相加作用)、AMK と AZT 併用でも 0.625 (相加作用) であり、AZT と CPZ/SBT 併用では 0.75 (相加作用) であった。また、FOM と AMK、および AZT 併用の組み合わせでは無変化であり、FOM は併用効果に関して影響がなかった。

以上より、もっとも低い FIC index 0.625 を示したのは AMK と CFPM 併用および AMK と AZT 併用で

		($\mu\text{g/ml}$)									
AMK	AZT	0	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
	0	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
0.39	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
0.78	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
1.56	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
3.13	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
6.25	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
12.5	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*FIC index = $12.5/25 + 3.13/25 = 0.625$

AMK: amikacin, AZT: aztreonam

FIC index: fractional inhibitory concentration index

Fig. 4. Combination effect of amikacin and aztreonam against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

		($\mu\text{g/ml}$)									
AZT	CPZ/SBT	0	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
0.39	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
0.78	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
1.56	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
3.13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
6.25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
12.5	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*FIC index = $12.5/50 + 12.5/25 = 0.75$

AZT: aztreonam, CPZ/SBT: cefoperazone/sulbactam

FIC index: fractional inhibitory concentration index

Fig. 5. Combination effect of aztreonam and cefoperazone/sulbactam against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

		(μg/ml)									
		0	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
AMK	FOM	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.39	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.78	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1.56	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6.25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	12.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*AMK: amikacin, FOM: fosfomycin

Fig. 6. Combination effect of amikacin and fosfomycin against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

		(μg/ml)									
		0	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
AZT	FOM	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.39	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	0.78	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	1.56	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3.13	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6.25	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	12.5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*AZT: aztreonam, FOM: fosfomycin

Fig. 7. Combination effect of aztreonam and fosfomycin against multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*.

あった。この時の AMK の MIC 濃度は、AMK と CFPM 併用時では 6.25 μg/ml、一方 AMK と AZT 併用時では 3.13 μg/ml であり、AMK と AZT 併用の方が 1/2 低い値であった。また、CFPM の MIC 濃度は 3.13 μg/ml、AZT は 12.5 μg/ml であった。

III. 考 察

緑膿菌は、ブドウ糖非発酵グラム陰性菌であり、創傷・火傷時等の化膿巣において、青緑色の膿汁を産生するのが特徴である。緑膿菌の毒力は弱いので、健康人に対しては感染症の病原菌となることは少ない。しかし、O'Donnell らの報告²⁾のごとく、HIV 陽性者に緑膿菌による副鼻腔炎を来した例のごとく、免疫不全または慢性疾患を合併した immunocompromised host に対しては、容易に日和見感染症を引き起こすので、しばしば問題となる。また、院内の患者から緑膿菌が分離される例は、多くは院内感染による場合、または抗菌薬の長期投与により多剤耐性緑膿菌が出現した場合である。すなわち、Schaeffer ら³⁾は norfloxacin 治療中に緑膿菌が sensitive から resistant に交代した例を、さらに高山ら⁴⁾も抗菌薬の長期投与で多剤耐性緑膿菌が

出現した例を報告している。今回の多剤耐性緑膿菌の出現は、新生児特に未熟児という immunocompromised host であり、また種々の疾患を合併していたために、抗菌薬を長期投与しなければならなかったことに起因していると考えられる。

緑膿菌の耐性は、主に抗菌薬の外膜透過性が低いこと（外膜透過性に関係する外膜蛋白質 D2 の欠損、また LPS の影響）、β-lactamase を産生誘導すること、細胞質膜における能動的な薬物排出の亢進、あるいは染色体上の DNAgyrase の変異によると考えられている⁵⁻⁹⁾。多剤耐性緑膿菌の分離頻度については、福地ら¹⁰⁾の 5 薬剤耐性菌 12.6 % (12/95)、沢辺ら¹¹⁾の 9 薬剤耐性菌 0 % (0/250)、沖土居ら¹²⁾の 10 薬剤耐性菌 0.2 % (2/1260)、村瀬ら¹³⁾の cefclidin (CFCL) 耐性菌 0.9 % (1/114)、中埜ら¹⁴⁾の CFCL と IPM 耐性菌 0.5 % (1/188)、さらに小栗ら¹⁵⁾の 7 薬剤耐性菌約 0.1 % (1/約 1,000) などの報告がある。今回のような 15 薬剤すべてに耐性を示した多剤耐性緑膿菌は非常にまれであるので、いったん感染症をきたせば難治することが容易に想像される。

感染症治療の原則は、単剤治療であるが、併用療法が許容されるのは、耐性菌に対する相乗・相加効果が期待される場合、あるいは複数菌感染症に対してスペクトルの拡大を意図する場合である。

この多剤耐性緑膿菌による感染症に罹患した場合の対応として、単剤投与では無効であるので、今回 Checkerboard titration method による FIC index により併用効果を検討した。緑膿菌に対する併用効果に関して、現在では FOM あるいはアミノグリコシド系と、ペニシリン系・セフェム系・カルバペネム系・ニューキノロン系薬剤併用効果が主に検討・施行されている。すなわち、福地ら¹⁰⁾の多剤耐性緑膿菌 12 株に対する imipenem と ABK 併用効果の検討では相乗作用 3 株・相加作用 6 株であり、渡辺ら¹⁶⁾は臨床分離株緑膿菌で cefuzonam と ABK 併用が有効であったと報告している。また、林¹⁷⁾は多剤耐性緑膿菌に FOM を作用させると、外膜の破綻をきたすため、FOM と他抗菌薬併用が有効で、さらに subMIC 濃度でも有効であったと報告¹⁸⁾している。我々は、福地ら¹⁰⁾が緑膿菌に対しては、アミノグリコシド剤に感受性があるものほど高い併用効果が認められると報告していることより、アミノグリコシド剤中で最低 MIC を示した AMK を用いた。その結果、併用効果として、もっとも効果が認められたのは AMK と CFPM 併用および AMK と AZT 併用であった。この時の AMK の MIC 濃度は、AMK と CFPM 併用時では 6.25 μg/ml、一方 AMK と AZT 併用時では 3.13 μg/ml であり、また CFPM の MIC 濃度は 3.13 μg/ml、AZT の MIC 濃度は 12.5 μg/ml であった。臨床応用を考慮する場合、*in vitro* の成績だけでなく薬

物動態をも念頭に置いて、薬剤が病巣内に有効濃度に到達していることが重要である。今回の検討より、臨床効果をより期待できるのは、AMKのMIC濃度が低値の併用療法の方であり、AMKを有効濃度域で長時間維持できるAMKとAZT併用を第一選択と考える。FOMの併用効果に関しては、この多剤耐性緑膿菌には、まったく無効であった。

以上、非常にまれな多剤耐性緑膿菌を検出し、*in vitro*の結果より治療薬の選択としてAMKとAZT併用が有効であろうとの結論を得た。

謝 辞

今回検討の臨床分離菌は、山口大学医学部附属病院、長門総合病院、下関市立病院、山口労災病院、小野田市立病院の細菌検査部より分与され、共同研究したものであり、感謝申し上げます。

また、薬剤感受性試験に使用した原末を頂いた各社に、御礼申し上げます。

文 献

- 1) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 2) O'Donnell J G, Sorbello A F, Condoluci D V, Barnish M J: Sinusitis due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients with human immunodeficiency virus infection. Clinical Infectious Disease 16: 404~406, 1993
- 3) Schaeffer A J, Anderson R U: Efficacy and tolerability of norfloxacin vs. ciprofloxacin in complicated urinary tract infection. Urology 40: 446~449, 1992
- 4) 高山浩一, 平田美樹, 鍋島茂樹, 鍋島篤子, 原 寛, 柏木征三郎: Povidone - Iodine による胸腔洗浄療法の試み。感染症学雑誌 67: 218~222, 1993
- 5) 伊豫部志津子: 緑膿菌の耐性化について。第 39 回日本化学療法学会総会講演抄録 p. 60, 1992
- 6) 高島勝典, 後藤直正, 富井由文, 西野武志: 緑膿菌 PAO 1 株から分離した meropenem 耐性株における多剤耐性について。日本細菌学雑誌 7: 125, 1992
- 7) 雷 雨, 佐藤謙一, 中江太治: 薬剤排出機構の亢進

による緑膿菌の多剤耐性。日本細菌学雑誌 47: 155, 1992

- 8) Morshed S R, 雷 雨, 米山 裕, 中江太治: 多剤耐性緑膿菌の薬剤排出に係わる遺伝子。日本細菌学雑誌 50: 179, 1995
- 9) 後藤直正, 北村るみこ, 敦見英樹, 伊藤修子, 山田博司, 西野武志: 緑膿菌の多剤耐性臨床分離株における OprD および OprM の検出と耐性ととの相関について。Chemotherapy 43: 593, 1995
- 10) 福地邦彦, 武田憲三, 高木 康, 五味邦英: MRSA と *P. aeruginosa* に対する imipenem と arbekacin の併用効果。Chemotherapy 40: 780~787, 1992
- 11) 沢辺悦子, 白木まや, 遠井初子, 松本文枝, 堀岡理, 千田俊雄, 岡村 登: 当院で分離された緑膿菌の血清型と薬剤感受性に関する検討。医学検査 43: 1040~1044, 1994
- 12) 沖土居道栄, 播野俊江, 永富睦美, 重光昌信, 安松弘光: 血清型別と薬剤感受性による緑膿菌の疫学的検討。医学検査 44: 33~40, 1995
- 13) 村瀬光春, 宮本仁志, 半田智子, 佐伯修一, 武内望: 臨床材料から分離した緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) に対する抗緑膿菌剤の抗菌力について。Jpn. J. Antibiotics 48: 1581~1589, 1995
- 14) 中埜茂子, 福田さえ子, 田沢節子, 丸茂健治, 中村良子: 当院で分離された緑膿菌分離株と疫学的評価—抗緑膿菌用 β -lactam 系薬剤の MIC 測定—Chemotherapy 43: 525~529, 1995
- 15) 小栗豊子, 三澤成毅, 猪狩 淳: 多剤耐性緑膿菌の動向。Chemotherapy 44, supplement-A, 第 44 回日本化学療法学会総会講演抄録 p. 139, 1996
- 16) 渡辺 彰, 庄司 聡, 樋口 徹, 井上松久: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (VII)—喀痰由来の MRSA および緑膿菌に対する arbekacin と cefuzonam の *in vitro* 併用効果—。Chemotherapy 42: 19~25, 1994
- 17) 林 泉: 今日の化学療法, 二段療法。化学療法の領域 11 (S-1): 281~287, 1995
- 18) 林 泉, 桜井雅紀, 一木昌郎: II. 再確認された抗菌薬の使い方, fosfomycin。臨床医 18: 276~281, 1992

In vitro study on antibiotic chemotherapy against multidrug resistant
Pseudomonas aeruginosa

Nobuyoshi Takasugi¹⁾, Masakatsu Sase¹⁾, Tsuyoshi Saito¹⁾, Yuuko Sakaguchi¹⁾,
Hiroshi Kato¹⁾, Junko Kaneko²⁾, Shigeharu Oie³⁾,
Akira Kamiya³⁾ and Teruko Nakazawa⁴⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University, School of Medicine, 1144
Kogushi, Ube 755, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Yamaguchi University, School of Medicine

³⁾Department of Pharmacy, Yamaguchi University Hospital

⁴⁾Department of Microbiology, Yamaguchi University, School of Medicine

We experienced a premature baby with multiple congenital anomalies, who became infected with *Pseudomonas aeruginosa* and died of septicemia and disseminated intravascular coagulation. This *P. aeruginosa* was proven to be a very rare isolate resistant to all 15 antibiotics, including piperacillin, ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, panipenem, aztreonam, amikacin, levofloxacin and fosfomycin, utilized in this case. *In vitro* evaluation of the fractional inhibitory concentration index indicated that administration of an amikacin and aztreonam combination would be the optimal choice of treatment for infection with this multidrug resistant *P. aeruginosa*.