

緑膿菌の薬剤感受性と抗菌薬の併用効果について

高橋 公毅¹⁾・菅野 治重²⁾

¹⁾千葉大学医学部附属病院検査部*

²⁾千葉大学医学部臨床検査医学講座

(平成10年9月24日受付・平成10年12月14日受理)

1994年から1997年までの4年間に千葉大学医学部附属病院検査部で臨床材料から分離された緑膿菌計2,793株を用い、各種抗菌薬に対する感受性について検討したのでその成績を報告する。耐性の判定は原則としてNCCLSの基準に従った。緑膿菌2,793株に対するpiperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ), cefsulodin (CFS), imipenem (IPM), aztreonam (AZT), gentamycin (GM), tobramycin (TOB), amikacin (AMK), isepamicin (ISP), fosfomycin (FOM) および ofloxacin (OFLX) の耐性率は、それぞれ22.1, 10.9, 13.2, 19.6, 18.3, 14.8, 10.1, 27.4, 19.2, 80.9 および 24.2%であった。特にTOBとCAZが低い耐性率を示した。1997年に分離した緑膿菌755株のうちCAZ, IPMまたはTOBのいずれかに耐性を示した181株に対するCAZ, ceftazidime (CPR), cefepime (CFPM), ceftazopran (CZOP), IPM, meropenem (MEPM), panipenem (PAPM), TOBの耐性率は、それぞれ33.7, 44.1, 18.7, 20.4, 43.6, 13.2, 53.0 および 13.8%であった。特にMEPMとTOBが低い耐性率を示した。緑膿菌181株に対するCAZ, CPR, CFPM, CZOP, IPM, MEPM, PAPM および TOBのMIC₈₀は、それぞれ32, 64, 16, 16, 16, 8, 32 および 2 µg/ml あった。緑膿菌70株に対するCAZとTOB, MEPMとTOB および CZOPとTOBの併用効果をみると、相乗作用はそれぞれ59株(84.3%), 55株(78.6%) および 47株(67.1%) に認められた。拮抗作用は認められなかった。またCAZとTOB, MEPMとTOB および CZOPとTOBの組み合わせは、殺菌曲線でも著しい相乗効果を示し、重症な緑膿菌感染症に対する臨床的有用性がうかがわれた。

Key words: 緑膿菌, 併用作用, meropenem, ceftazopran, tobramycin

われわれ¹⁾は、さきに1988年から1991年における千葉大学医学部附属病院検査部で臨床材料から分離された緑膿菌計1,110株を用い、その感受性の推移を検討し、imipenem 耐性緑膿菌が年ごとに増加していることを報告した。

今回は、1994年から1997年までの4年間に当検査部で分離された緑膿菌計2,793株を用いて、薬剤感受性および集塊化した緑膿菌に対するceftazidime (CAZ) と tobramycin (TOB), meropenem (MEPM) と TOB および ceftazopran (CZOP) と TOB の併用効果について検討したので、その成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

Piperacillin (PIPC, 富山化学), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), amikacin と imipenem (AMK と IPM, 萬有製薬), cefsulodin と ceftazopran (CFS と CZOP, 武田薬品), aztreonam (AZT, エーザイ), isepamicin と gentamycin (CPR と TOB, 塩野義製薬), cefepime と fosfomycin (CFPM と FOM, 明治製薬), ofloxacin (OFLX, 第一製薬), panipenem (PAPM, 三共), meropenem (MEPM, 住友製薬) は、力価の明らかなもの

を使用した。

2. 使用菌株

千葉大学医学部附属病院検査部で臨床材料から分離した緑膿菌計2,793株を用いた。なお今回使用した薬剤の緑膿菌に対する耐性の基準(MIC)は、原則としてNCCLS²⁾の判定基準に従いTable 1に示した。一部の抗菌薬は日本での常用投与量が米国と比べて少ないため、判定基準を変更した。

3. 感受性測定法

Minimal inhibitory concentration は、日本化学療法学会標準法による微量液体希釈法³⁾に従い、cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB) (Difco 社) を用いて測定した。すなわち一夜培養菌を滅菌生理食塩水で10倍に希釈し、抗菌剤含有培地にMIC 2000 (Dynatech Product) を用い接種(接種量: 5×10⁵/ウエル)し、35℃, 24時間培養後に判定した。なお、各薬剤の濃度は、0.13 から 256 µg/ml とした。単剤または両剤のMICがチェス盤内で測定できた緑膿菌70株を用い、CAZとTOB, MEPMとTOB, および CZOPとTOBの併用効果を検討した。CAZ, CZOP および MEPM は

Table 1. Resistance criteria

Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
Piperacillin	≥ 32 (≥ 128)
Cefepime	≥ 32 (≥ 32)
Cefozopran	≥ 32
Cefpirome	≥ 32
Cefsulodin	≥ 32
Ceftazidime	≥ 32 (≥ 32)
Aztreonam	≥ 32 (≥ 32)
Imipenem	≥ 16 (≥ 16)
Meropenem	≥ 16
Panipenem	≥ 16
Amikacin	≥ 16 (≥ 64)
Gentamicin	≥ 16 (≥ 16)
Isepamicin	≥ 16
Tobramycin	≥ 16 (≥ 16)
Ofloxacin	≥ 8 (≥ 8)
Fosfomycin	≥ 32

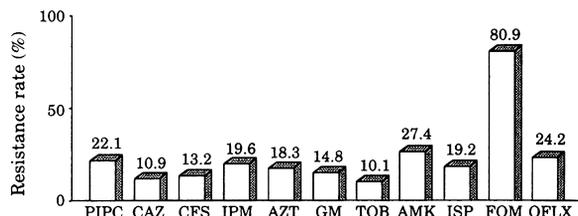
(): Criteria of NCCLS.

0.12 から 128, TOB は, 0.5 から 32 $\mu\text{g/ml}$ の 2 段階希釈濃度とした。さらに, われわれ⁴⁾が報告したように, CAZ と TOB, MEPM と TOB, および CZOP と TOB の種々の組み合わせのプレートを作成しておき, 一夜培養菌を滅菌生理食塩水で 10 倍に希釈し, 抗菌剤含有培地に接種 (この際 0.1 ml の薬剤含有培地に約 5×10^6 個の接種菌量となる) し, 35°C, 24 時間培養後菌の発育のみられぬ抗菌薬の最小濃度の組み合わせ点を求めた。併用の強さは, 併用による菌発育阻止点での fractional inhibitory concentration (FIC) と FIC 係数 (FIC index) で表し, もっとも低い FIC index で代表させた^{5,6)}。FIC index が ≤ 0.5 を相乗作用, $0.5 < \text{FIC index} < 1.0$ を部分相乗作用, FIC index = 1.0 を相加作用, FIC index = 2 を不関および FIC index が > 2.0 を拮抗作用とした。FIC index が ≤ 0.5 の場合を有意義な相乗作用とした⁷⁻⁹⁾。

4. 集塊菌に対する殺菌効果

1) 集塊菌の作成

集塊菌は, さきにわれわれ¹⁰⁾と菅野¹¹⁾が報告した方法に従って作成した。すなわち 1.8 mm (直径) \times 30 mm (長さ) の木綿縫糸を, 高圧滅菌後, brain heart infusion broth (BHB) (Difco 社) 中に入れ, 供試菌株を接種して 35°C で培養し, 集塊菌とした。その菌液を含んだ木綿縫糸 2 本を 1 ml の滅菌生理食塩水の入った試験管内に入れ, 約 60 秒間振盪器にて攪拌した後に, 生理食塩水中に浮遊してきた菌数を計測すると約 10^8cfu/ml となる。さらに, 同様に生理食塩水中による洗浄を繰り返しても遊離してくる菌数は一定して約 10^8cfu/ml であり,



PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFS: cefsulodin, IPM: imipenem, AZT: aztreonam, GM: gentamicin, TOB: tobramycin, AMK: amikacin, ISP: isepamicin, FOM: fosfomycin, OFLX: ofloxacin

Fig. 1. The resistance rates of piperacillin, ceftazidime, cefsulodin, imipenem, aztreonam, gentamicin, tobramycin, amikacin, isepamicin, fosfomycin and ofloxacin against 2,793 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from 1994 through 1997.

菌の支持体として利用可能と判断した。菌数は次のように半定量的に測定した。一定量の容量をもつ白金耳に菌数のわかった細菌数 ($10^8 \text{cfu/ml} \sim 10^2 \text{cfu/ml}$) をつけ, 一部重複した 3 区画の平板上をジグザグにぬりひろげ集落の発育状況をあらかじめ記載しておく。ついで未知の菌液を同様に接種し, この集落発育状況を前述の標準菌量発育状態と比較し, 菌数を測定した。したがって成績は 10^8cfu/ml で示した。

2) 集塊菌に対する併用による殺菌効果

集塊化した緑膿菌 No.23 株, No.28 株および No.79 株に対する CAZ と TOB, MEPM と TOB, および CZOP と TOB の併用での殺菌は, 経時的に試験管からそれぞれ 2 本の木綿縫糸を取り出し, 縫糸内の菌数を半定量的に測定して, 殺菌曲線を求めた。殺菌曲線に用いた各薬剤の濃度は, CAZ, CZOP, MEPM および TOB の 1 MIC 濃度で, それぞれ 32, 32, 16 および 4 $\mu\text{g/ml}$ とした。薬剤を加えないものを対照とした。

II. 成績

1. 供試菌株の薬剤感受性

1994 年から 1997 年までの 4 年間に臨床材料から分離された緑膿菌計 2,793 株の 11 薬剤に対する耐性率を Fig. 1 に示した。piperacillin (PIPC), CAZ, cefsulodin (CFS), imipenem (IPM), aztreonam (AZT), gentamicin (GM), TOB, amikacin (AMK), isepamicin (ISP), fosfomycin (FOM) および ofloxacin (OFLX) の耐性率は, それぞれ 22.1, 10.9, 13.2, 19.6, 18.3, 14.8, 10.1, 27.4, 19.2, 80.9 および 24.2% であった。

1997 年に分離された 755 株のうち CAZ, IPM または TOB いずれかに耐性を示した 181 株を選択し以下の実験に用いた。この 181 株の感受性および耐性率の成績を Figs. 2, 3, 4 に示した。IPM, MEPM, PAMP, TOB, CAZ, CPR, CFPM および CZOP の MIC の range は, それぞれ 0.25~128, $\leq 0.13 \sim > 256$, 0.25~128, 0.25~256, 0.5~>256, 0.5~>256, 0.25~>256 および 0.5~>256 $\mu\text{g/ml}$ であった。8 薬剤の感受性分布

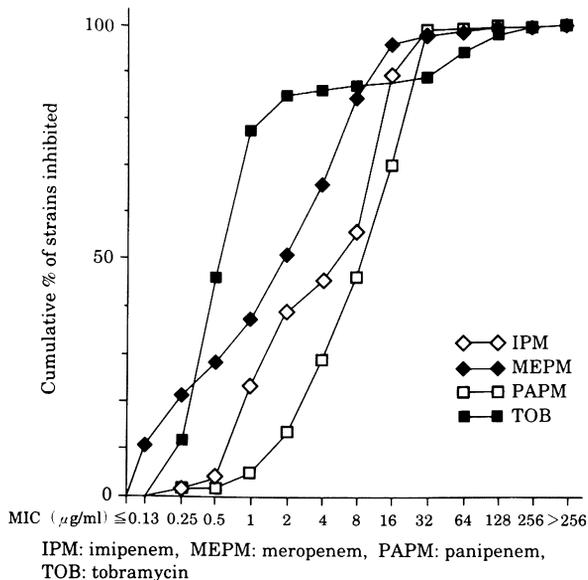


Fig. 2. Sensitivity distribution of imipenem, meropenem, panipenem and tobramycin against 181 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical materials in 1997.

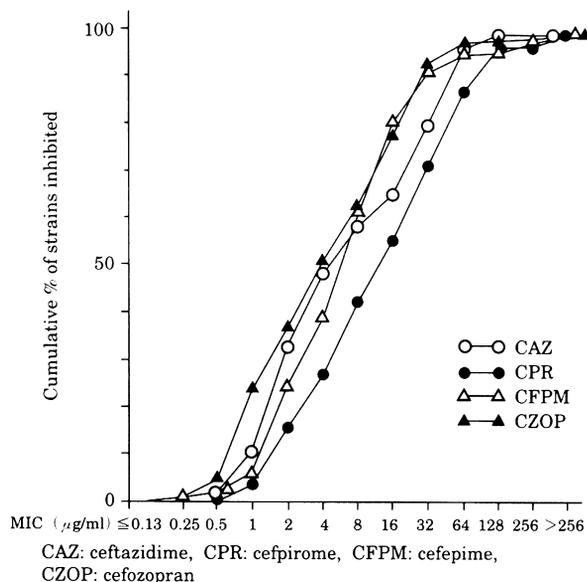


Fig. 3. Sensitivity distribution of ceftazidime, ceftiorome, cefepime and ceftiozopran against 181 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical materials in 1997.

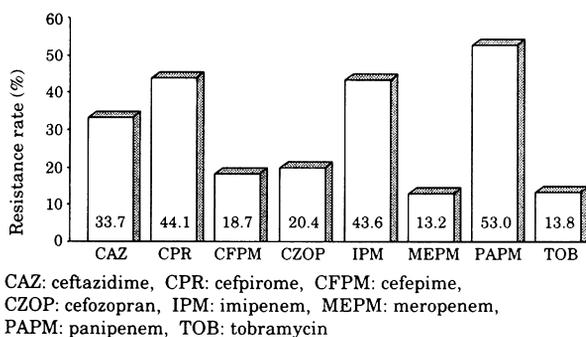


Fig. 4. The resistance rates of ceftazidime, ceftiorome, cefepime, ceftiozopran, imipenem, meropenem, panipenem, and tobramycin against 181 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in 1997.

のピークは、それぞれ 16, 8, 32, 0.5, 2, 16, 8 および $1\mu\text{g/ml}$ だった。MIC₅₀ で比較すると、TOB が $2\mu\text{g/ml}$ で一番低く、MEPM, IPM, CFPM, CZOP, PAMP, CAZ, CPR の順で低く、それぞれ 8, 16, 16, 16, 32, 32 および $64\mu\text{g/ml}$ であった。CAZ, CPR, CFPM, CZOP, IPM, MEPM, PAMP および TOB の耐性率は、それぞれ 33.7, 44.1, 18.7, 20.4, 43.6, 13.2, 53.0 および 13.8% であった。

2. 集塊菌に対する併用による殺菌効果

Figs. 5~7 に、緑膿菌 No.23, No.28 および No.79 株の集塊菌に対する MEPM と TOB, CZOP と TOB および CAZ と TOB の併用による殺菌効果を示した。いずれの組み合わせでも著しい殺菌効果が認められ、特に MEPM と TOB の組み合わせでもっとも強い殺菌効果

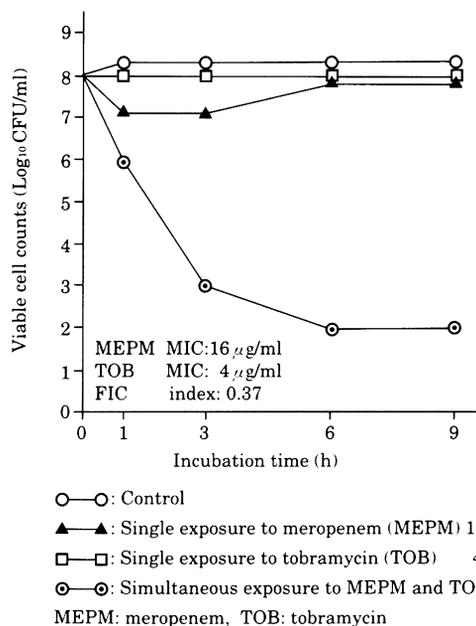


Fig. 5. Bactericidal effects of meropenem and tobramycin alone and in combination against colonies of *Pseudomonas aeruginosa* strain No.23.

が認められた。すなわち Fig. 5 に示したように、緑膿菌 No. 23 株に MEPM $16\mu\text{g/ml}$ と TOB $4\mu\text{g/ml}$ を併用させ、1 時間作用させると、はじめの接種菌量 10^8cfu/ml から 10^6cfu/ml に減少し、3 時間後には 10^3cfu/ml に、6 時間および 9 時間後には 10^2cfu/ml まで減少した。Fig. 6 に示したように、No. 28 株に CZOP $32\mu\text{g/ml}$ と TOB $4\mu\text{g/ml}$ を併用させ、1 時間作用させると、

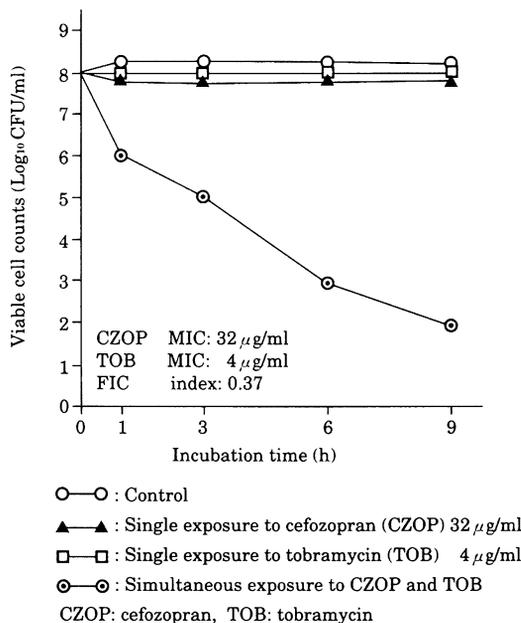


Fig. 6. Bactericidal effects of ceftazidime and tobramycin alone and in combination against colonies of *Pseudomonas aeruginosa* strain No.28.

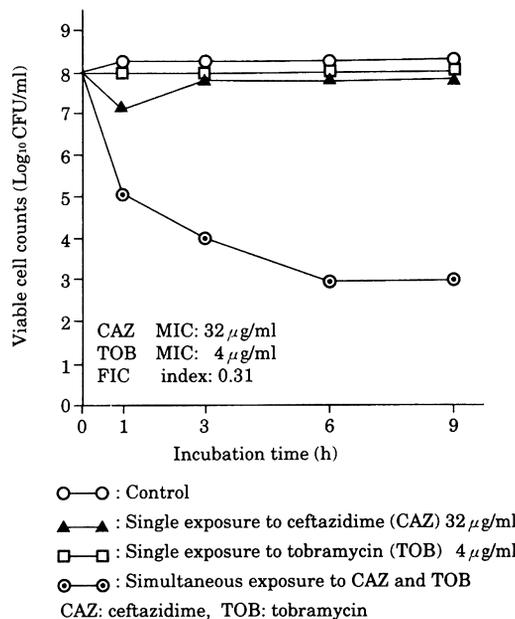


Fig. 7. Bactericidal effects of ceftazidime and tobramycin alone and in combination against colonies of *Pseudomonas aeruginosa* strain No.79.

Table 2. Comparison of fractional inhibitory concentration (FIC) indices in two-antibiotic combinations against *Pseudomonas aeruginosa*

FIC index	No. of strains (%)					
	ceftazidime + tobramycin	meropenem + tobramycin	ceftazopran + tobramycin			
2.0	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (2.8)			
1.0	2 (2.8)	5 (7.1)	5 (7.1)			
0.75	4 2 1 1 (11.4)	2 7 (12.9)	6 4 (22.8)			
0.62						
0.56						
0.51						
0.5	26 1 18 7 3 1 3 1 (84.3)	27 1 14 11 (78.6)	29 1 13 4 (67.1)			
0.38						
0.37						
0.31						
0.28						
0.26						
0.24						
0.18						
Range				0.18—2.0	0.24—2.0	0.24—2.0
Mean \pm SD				0.47 \pm 0.24	0.50 \pm 0.25	0.56 \pm 0.30

Media: Cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB)

はじめの接種菌量 10^8cfu/ml から 10^5cfu/ml に減少し、3時間後には 10^5cfu/ml に、6時間後には 10^3cfu/ml に、9時間後には 10^2cfu/ml まで減少した。Fig. 7 に示したように、No. 79 株に CAZ 32 $\mu\text{g/ml}$ と TOB 4 $\mu\text{g/ml}$ を併用させ、1時間作用させると、はじめの接種菌量 10^8cfu/ml から 10^5cfu/ml に減少し、3時間後には 10^4cfu/ml に、6時間および9時間後には 10^3cfu/ml まで減少した。

3. 微量液体希釈法による併用効果

結果を Table 2 に示した。CAZ と TOB の組み合わせで、相乗作用は 59 株 (84.3%)、部分相乗作用は 8 株 (11.4%)、相加作用は 2 株 (2.8%)、不関は 1 株 (1.4%) に認められた。MEPM と TOB の組み合わせでは、相乗作用は 55 株 (78.6%)、部分相乗作用は 9 株 (12.9%)、相加作用は 5 株 (7.1%)、不関は 1 株 (1.4%) に認められた。CZOP と TOB の組み合わせでは、相乗作用は 47 株 (67.1%)、部分相乗作用は 16 株 (22.8%)、相加作用は 5 株 (7.1%)、不関は 2 株 (2.8%) に認め

られた。CAZとTOB, MEPMとTOB, およびCZOPとTOBの平均FIC indexは、それぞれ0.47, 0.50および0.56であった。

III. 考 察

今回、われわれは1994年から1997年までの4年間に千葉大学医学部附属病院検査部で臨床材料から分離された緑膿菌2,793株を用い、16薬剤の感受性を調査した結果、PIPC, CAZ, CFS, IPM, AZT, GM, TOB, AMK, ISP, FOMおよびOFLXの耐性率は、それぞれ22.1, 10.9, 13.2, 19.6, 18.3, 14.8, 10.1, 27.4, 19.2, 80.9および24.2%であった。また、1997年に分離された緑膿菌755株より選択したCAZ, IPMまたはTOBのいずれかに耐性を示した181株に対する耐性率は、CAZ, CPR, CFP, CZOP, IPM, MEPM, PAMPおよびTOBで、それぞれ33.7, 44.1, 18.7, 20.4, 43.6, 13.2, 53.0および13.8%であり、特に、CPR, IPM, PAMPの耐性株が多く検出された。カルバペネム系抗生物質3剤に対する耐性率はIPM, MEPM, PAMPでそれぞれ43.6, 13.2, 53.0%と、MEPMが同じカルバペネム系抗生物質でありながら、もっとも低い耐性率を示した。一方、Iaconis¹²⁾らも、1,182株の緑膿菌を用い、7薬剤に対する耐性率を調べた結果、MEPM, IPM, CAZ, ciprofloxacin, PIPC, TOBおよびGMの耐性率は、それぞれ4.2, 12.5, 15.6, 16.0, 21.0, 26.0および29.8%で、今回の検討と同様に、MEPMがもっとも低い耐性率を示したと報告している。

このように緑膿菌のMEPMに対する耐性率が低く、IPMより優れた抗菌力を有することは、国外で多くの報告があり¹³⁻¹⁵⁾、また、国内においても同様な報告が多く、88株の緑膿菌に対し、カルバペネム系抗生物質のなかでMEPMがもっとも低いMICを示したとするFujita¹⁶⁾らによる報告や、緑膿菌20株に対するMICはMEPM, IPM, PAMPの順に優れた感受性を示したとする長谷川ら¹⁷⁾による報告などがある。

現在、カルバペネム系抗生物質に対する緑膿菌の主要な耐性機構としてカルバペネム系抗生物質特有の外膜透過孔であるD2蛋白欠損による薬剤の透過率の低下とメタロβ-ラクタマーゼによるカルバペネム系抗生物質の加水分解が知られているが¹⁸⁾、MEPMは上述したD2蛋白に加え他の透過孔も有し、D2蛋白欠損株においてもIPMやPAMP程抗菌力が低下しないこと¹⁹⁾、また、メタロβ-ラクタマーゼ産生株はIPM, PAMPのみならずMEPMにも耐性を示すことより、この緑膿菌181株のうち、IPM, PAMP耐性でMEPM感受性の緑膿菌は、D2欠損株である可能性が示唆された。つまり、このことがMEPMが同じカルバペネム系抗生物質でありながら、もっとも低い耐性率を示した理由と考えられた。

今回検討した緑膿菌は16薬剤すべてに耐性株が認め

られ、1997年に分離された緑膿菌181株に対してもっとも低い耐性率を示したMEPM, TOBでも13.2, 13.8%の耐性率であり、単独での治療には限界があると思われる。そこでMEPMとTOB, CAZとTOB, CZOPとTOBの併用効果について、緑膿菌70株を用い検討した。その結果、MEPMとTOB, CAZとTOB, およびCZOPとTOBの相乗効果は、それぞれ78.6, 84.3, および67.1%と優れた相乗作用を示し、拮抗作用は1株も認めなかった。単個の細菌に対する抗菌薬の単独または併用は、菌体と抗菌薬がフリーの状態で接触していると考えられるが、生体内では細菌は集塊として存在していると考えられる。したがって医学的にはこれへの抗菌薬の抗菌態度の検査が望まれる。本報では培地内で人工的に集塊菌を作成し、これへの抗菌薬の併用効果を検討した。緑膿菌感染症は抵抗力の減弱した易感染者に発症することが多いため、MEPMとTOB, CAZとTOB, およびCZOPとTOBの組み合わせにより殺菌力が、臨床効果を左右する因子としてより重要と考え、これらの組み合わせによる殺菌効果を検討したところ、殺菌効果でも優れた相乗作用が証明され、特に、MEPMとTOBの併用でもっとも強い殺菌効果が認められた。つまり、Fig. 5に示したように、MEPMおよびTOBに対するMICが16および4μg/mlの緑膿菌に対し、MEPM 16μg/mlとTOB 4μg/mlの併用による殺菌効果は、作用1時間後に最初の接種菌量10⁸cfu/mlから10⁶cfu/mlに、3時間後に10³cfu/ml、6時間および9時間後には10²cfu/mlまで減少した。この殺菌効果はFigs. 6, 7に示したCZOPとTOB, CAZとTOBの組み合わせと比べ、より強い殺菌効果であった。

一方、MEPMとニューキノロンとの併用効果については、MEPMとlevofloxacinの組み合わせで、checkerboard法により、相乗作用が124株中7株(5.6%)に認められ、殺菌曲線では、12株中11株(91.7%)に相乗効果が認められたとの、Visalliら²⁰⁾による報告がある。

われわれは²¹⁾、さきにCAZとTOBの組み合わせで、殺菌効果において著しい相乗効果が認められたことを報告した。さらに、菊池ら²²⁾は、CAZとTOBによる併用療法は、緑膿菌を中心とする難治性呼吸器感染症に有用であると報告している。

今回の検討でMEPMとTOBがもっとも低い耐性率を示し、また、金沢ら²³⁾はカルバペネム系抗生物質とアミノグリコシド系抗生物質の併用効果を検討し、MEPMの場合、AMKあるいはTOBのいずれとの併用においても25株中10株で相乗、15株で相加が認められたが、IPMの場合AMKとの併用で相乗が認められた株はなく、11株で相加、14株で不関、TOBとの併用においては1株で相乗、19株で不関であったことより、カルバペネム耐性株を含む緑膿菌に対し、カルバペ

ネム系抗生物質との併用効果は、MEPMの方がIPMより優れていると報告している。

それゆえ、今回の検討でもっとも優れた殺菌効果を示したMEPMとTOBの併用療法は、耐性緑膿菌感染症に対するもっとも優れた治療法である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 高橋公毅, 渡辺正治, 菅野治重: Imipenem 耐性緑膿菌の分離状況および ceftazidime と imipenem または ofloxacin の併用効果。Chemotherapy 40: 1201~1209, 1992
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Approved standard M100—S8. Method for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically—4th. ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, Pa., 1998
- 3) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定委員会報告: 微量液体希釈法—日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 4) 高橋公毅, 菅野治重, 陳 瑞明: Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌に対する Vancomycin と他の抗菌剤との併用効果。Chemotherapy 34: 847~852, 1987
- 5) 高橋公毅, 菅野治重: 緑膿菌に対するピペラシリン, セフォペラゾン, セフスロジン, ホスホマイシン, トブラマイシン合併による併用効果。Chemotherapy 32: 966~971, 1984
- 6) Elion G B, Singer S, Hichings G H: Antagonists of nucleic acid derivatives VIII. Synergism in combination of biochemically related antimetabolites. J. Biol. Chem. 208: 477~488, 1954
- 7) Busch D F, Sutler V L, Finegold S M: Activity of combination of antimicrobial agents against *Bacteroides fragilis*. J. Infect. Dis. 133: 321~328, 1976
- 8) Parsley T L, Provonchee R B, Glicksman C, et al.: Synergistic activity of trimethoprim and amikacin against gram-negative bacilli. Antimicrob. Agents Chemother. 12: 349~352, 1977
- 9) 高橋公毅, 小林章男: 緑膿菌, クレブシエラ, セラチアに対する抗生剤の併用効果。Chemotherapy 27: 843~856, 1979
- 10) 高橋公毅, 菅野治重: MRSA に対する vancomycin と他剤との併用—殺菌効果および腎毒性—。日化療会誌 43: 907~918, 1995
- 11) 菅野治重: 集塊菌に対する抗菌剤の殺菌効果。Chemotherapy 36: 961~705, 1988
- 12) Iaconis J P, Pitkin D H, Sheikh W, et al.: Comparison of Antibacterial Activity of Meropenem and Six Other Antimicrobials Against *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from North American Studies and Clinical Trials. Clin. Infect. Dis. 24: S 191~S 196, 1997
- 13) Edwards J R: Meropenem: a microbiological overview. J. Antimicrob. Chemother. 36 (Suppl. A): 1~17, 1995
- 14) Jones R N: The current and future impact of antimicrobial resistance among nosocomial bacterial pathogens. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 15: 3 S~10 S, 1992
- 15) Livermore D M, Yang Y: Comparative activity of meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* strains with well—characterized resistance mechanisms. J. Antimicrob. Chemother. 24 (Suppl. A): 149~159, 1989
- 16) Fujita J, Nagayama K, Takahara J: Comparison of *in vitro* activity of carbapenems and tosylfloxacin against clinically—isolated strains of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Enterococcus faecalis*. 日化療会誌 43: 187~195, 1995
- 17) 長谷川裕美, 乙黒一彦, 清水喜八郎: *Pseudomonas aeruginosa* に対する ceftiprome, meropenem および imipenem の抗菌効果の比較—血中濃度動態における抗菌効果について—。日化療会誌 45: 418~424, 1997
- 18) 笹原武志, 井上松久: カルベベネム系抗菌剤—登場から 10 年, その現状と展望—。化学療法の領域 13 (S-2): 11~18, 1997
- 19) Sumita Y, Fukusawa M: Meropenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Chemotherapy 42: 47~56, 1996
- 20) Visalli M A, Jacobs M R, Appelbaum P C: Determination of Activities of Levofloxacin Alone and Combined with Gentamicin, Ceftazidime, Cefpirome, and Meropenem against 124 Strains of *Pseudomonas aeruginosa* by Checkerboard and Time Kill Methodology. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 953~955, 1998
- 21) 高橋公毅, 渡辺正治, 菅野治重, 他: Imipenem 耐性緑膿菌の薬剤感受性および ceftazidime と tobramycin の併用効果。Chemotherapy 42: 915~921, 1994
- 22) 菊池典雄, 川島辰男, 猪狩英俊, 他: 緑膿菌を中心とする難治性呼吸器感染症に対する Ceftazidime, Tobramycin の併用療法。Jap. J. Antibiotics 45: 799~807, 1992
- 23) 金澤勝則, 住田能弘: カルバベネム耐性緑膿菌に対するカルバベネム薬とアミノグリコシド薬の併用効果の検討。日化療会誌 46 (S-A): 217, 1998

Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* and bactericidal effects of antimicrobial agent combinations against colonies of *Pseudomonas aeruginosa*

Kohki Takahashi¹⁾ and Harushige Kanno²⁾

¹⁾Department of Laboratory Medicine, Chiba University Hospital, 1-8-1, Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8677, Japan

²⁾Department of Laboratory Medicine, Chiba University Medicine

The 2,793 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical materials in our laboratory during a four year period from 1994 through 1997 were examined to study their susceptibility to eleven drugs. As a rule, the criteria of resistance to each drug used in this study followed those of NCCLS. The resistance rates for tobramycin (10.1%) and ceftazidime (10.9%) were the lowest among piperacillin, ceftazidime, cefsulodin, imipenem, aztreonam, gentamicin, tobramycin, amikacin, isepamicin, fosfomycin and ofloxacin. The 181 strains of *P. aeruginosa* isolated in 1997 were examined to study their susceptibility to eight drugs. The resistance rates for meropenem (13.2%) and tobramycin (13.8%) were the lowest among ceftazidime, cefpirome, cefepime, ceftazidime, imipenem, meropenem, panipenem and tobramycin. The combinations of meropenem plus tobramycin, ceftazidime plus tobramycin, and ceftazidime plus tobramycin showed marked bactericidal effects against colonies of the selected strains of *P. aeruginosa* tested. Of these combinations, meropenem plus tobramycin showed the greatest bactericidal effect. By means of the microtiter broth dilution checkerboard method, combinations of ceftazidime plus tobramycin, meropenem plus tobramycin, and ceftazidime plus tobramycin were found to be synergistic against 84.3%, 78.6%, and 67.1%, respectively, of the 70 strains of *P. aeruginosa* tested. No antagonism was observed in this study. These combinations may be useful for *P. aeruginosa* infections.