

## 【原著・基礎】

## 実験的緑膿菌敗血症モデルにおける cefoselis と amikacin の併用効果の薬動学的解析

波多野和男・若井 芳美・塩川 晶子・池田 文昭

藤沢薬品工業株式会社薬理研究所\*

(平成 12 年 8 月 7 日受付・平成 12 年 9 月 7 日受理)

*Pseudomonas aeruginosa* に対する cefoselis (CFSL) と amikacin (AMK) の併用効果を, *in vitro* checkerboard 法および *P. aeruginosa* により敗血症を惹起したマウスに, ヒトに CFSL および AMK を併用投与した時の血漿中濃度推移を再現した時の治療効果で検討し, それぞれの薬剤の pharmacodynamics の面から解析した。CFSL に対する感受性の異なる *P. aeruginosa* の臨床分離株に対する CFSL と AMK, tobramycin または isepamicin との併用効果を *in vitro* checkerboard 法で検討したところ, CFSL の MIC が  $2 \mu\text{g}/\text{mL} \leq \text{MIC} \leq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$  の 25 株に 3 種のアミノ配糖体薬と併用した時の CFSL の MIC は  $\leq 0.87 \mu\text{g}/\text{mL} \sim \leq 1.09 \mu\text{g}/\text{mL}$  で, 単独時の平均 MIC;  $4.11 \mu\text{g}/\text{mL}$  の 1/4 以下であった。CFSL の MIC が  $16 \mu\text{g}/\text{mL} \leq \text{MIC} \leq 128 \mu\text{g}/\text{mL}$  の 29 株に同様に併用した時の CFSL の MIC は  $\leq 7.63 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 9.69 \mu\text{g}/\text{mL}$  で, 単独時の平均 MIC;  $37.8 \mu\text{g}/\text{mL}$  の約 1/4 であった。一方, CFSL に低感受性の *P. aeruginosa* によるマウス腹腔内感染による敗血症に対して, CFSL の 2 g と AMK の 200 mg を併用投与した時のヒト血漿中濃度推移の *in vivo* pharmacokinetic model を用いて治療した時, それぞれの単剤では血中菌数は投与 6 時間後には増加を認めたが, 併用治療では投与開始 6 時間後でも優れた殺菌効果を示した。*In vivo* pharmacokinetic model における優れた治療効果は, AMK と併用することにより CFSL の *P. aeruginosa* に対する MIC が低下し, CFSL 低感受性の *P. aeruginosa* に対して CFSL の常用投与量投与時の血漿中濃度における time above MIC が延長したことによると推察された。これらの結果から, 緊急性を要する *P. aeruginosa* 敗血症に対して CFSL と AMK の併用療法の有用性が示唆された。

**Key words:** pharmacodynamics, *Pseudomonas aeruginosa*, cefoselis, amikacin, combination

造血器疾患患者では好中球減少症に陥りやすく, 非特異的免疫能の低下から敗血症を発症するケースが多い<sup>1-3)</sup>。このような疾患において *Pseudomonas aeruginosa* は起因菌として分離される頻度が高く, またその予後が不良である場合が多い<sup>4-6)</sup>。*P. aeruginosa* 敗血症に対する治療の成否は, 感染部位においてその起因菌である *P. aeruginosa* に対して有効な薬剤濃度を確保できるかが重要な条件とされている<sup>7)</sup>。*P. aeruginosa* に対しては, ceftazidime, imipenem や meropenem などの多くの有用な抗生物質が開発・上市され臨床的な効果を上げているが, 一方では抗生物質の汎用により多剤耐性化傾向が進行している<sup>8-12)</sup>。敗血症の経験的な治療法において,  $\beta$ -ラクタム薬を選択し, これに重篤度を加味してアミノ配糖体を追加する治療法が処方例として示されているが<sup>7, 13-14)</sup>, 抗菌薬療法の成否が予後を大きく左右する敗血症治療の現状から考えると, 安全性を確保できる限り, 抗菌薬の 2 剤ないし 3 剤の併用による多剤耐性菌対策はきわめて重要な治療法の選択肢と考えられる<sup>7, 15)</sup>。

今回われわれは *P. aeruginosa* による敗血症に対して, ブドウ球菌を含めたグラム陽性菌からグラム陰性の *P. aeruginosa* にまで広い抗菌スペクトルを有する cefoselis

(CFSL) に, *P. aeruginosa* 感染症に対して汎用されているアミノ配糖体系抗生物質 amikacin (AMK) を併用したときの治療効果について, CFSL に対する感受性の異なる *P. aeruginosa* を用いて *in vitro* および *in vivo* の検討を行い, pharmacodynamics の側面から解析したので報告する。

## I. 材料と方法

## 1. 使用菌株

1999 年 1 月～5 月に日本国内の地域基幹病院および教育病院で分離同定され当研究室に分与を受けた *P. aeruginosa* 90 株を用いた。

## 2. 使用薬剤

CFSL は藤沢薬品工業(株)で合成されたものを用いた。Cefpirome (CPR, プロアクト, シオノギ製薬), imipenem/cilastatin (IPM/CS, チエナム, 萬有製薬), AMK (アミカマイシン, 明治製薬), isepamicin (ISP, イセパシン, シェリングプラウ), および tobramycin (TOB, トブラシン, シオノギ製薬) は, 市販品を購入し使用した。

## 3. 薬剤感受性測定

日本化学療法学会標準法<sup>16)</sup>に準じ, Meuller-Hinton

agar (Difco) を測定培地として用いた寒天平板希釈法により接種菌量を約  $1 \times 10^4$  CFU/spot で測定した。

#### 4. Checkerboard 法による併用効果の検討

CFSL とアミノ配糖体 (AMK, ISP および TOB) の併用効果は、前述の薬剤感受性測定法にもとづき、Checkerboard 法により検討した。併用効果の評価は、minimum fractional inhibitory concentration (Min-FIC) index を基準とし、FIC index の算出は下記の計算式を用いて算出した。

FIC index = (薬剤 A の併用時 MIC / 薬剤 A の単独時 MIC) + (薬剤 B の併用時 MIC / 薬剤 B の単独時 MIC)

また、併用時の MIC は Min-FIC index を与える併用時の MIC を示した。

#### 5. *P. aeruginosa* による腹腔内感染による敗血症に対する、CFSL と AMK の併用時ヒト血漿中濃度を再現した *in vivo* pharmacokinetic model による治療効果の検討

マウスは日本エスエルシーより購入し、十分な予備飼育の後実験に供した。実験動物の飼育および使用に関しては、日本国が定める「動物の保護及び管理に関する法律」および「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」を遵守し、また藤沢薬品工業(株)実験動物委員会が定めた「動物実験に関する指針」にしたがった。感染の4日前に cyclophosphamide (Nacalai tesque) を 200 mg/kg 腹腔内投与して好中球減少症を惹起させた雄性 ICR 系マウス (4 週齢, 19~21 g) に, Trypticase soy agar (BBL) で前培養し, 5% mucin (Nacalai tesque) に懸濁した *P. aeruginosa* 19055 または *P. aeruginosa* 19119 を約  $10^7$  CFU/mouse 腹腔内投与することにより感染させた。感染1時間後より, CFSL 2g をヒトに1時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度<sup>17)</sup>, または AMK 200 mg をヒトに1時間かけて点滴静注したときの血漿中濃度<sup>18)</sup>, およびそれらを同時投与した時の血漿中濃度推移を Hatano ら<sup>19)</sup> の *in vivo* pharmacokinetic model を用いて再現し治療を行った。治療開始3時間後および6時間後に heparin-soak した tuberculin-syringe で心臓採血により血液を採取し, 常法により血中の *P. aeruginosa* を測定した。

#### 6. 統計学的処理

マウスの敗血症に対する CFSL と AMK の併用効果の検討において, 各個体の血中菌数を対数変換し記述統計量を算出し, 多群間の比較では一元配置分散分析 (ANOVA) を用い, ANOVA が有意である場合個々の有意差は Tukey-Kramer の多重比較を用い解析した。

## II. 結 果

#### 1. 新鮮分離 *P. aeruginosa* に対する各種抗緑膿菌薬の抗菌力

新鮮臨床分離 *P. aeruginosa* 90 株に対する  $\beta$ -ラクタム系およびアミノ配糖体系の MIC を Table 1 に示し

た。CFSL および CPR は MIC<sub>90</sub> ですでに 32  $\mu$ g/mL となり, 検討した 90 株の 5% 弱に CFSL の MIC が  $\geq 128$   $\mu$ g/mL の高度耐性菌が存在した。同様に IPM/CS に対する MIC<sub>90</sub> は 16  $\mu$ g/mL であった。一方, AMK, TOB および ISP に対する MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 8, 2 および 8  $\mu$ g/mL で耐性株 ( $\geq 32$   $\mu$ g/mL,  $\geq 8$   $\mu$ g/mL および  $\geq 32$   $\mu$ g/mL) はそれぞれ 4 株, 6 株および 3 株存在した。

#### 2. Checkerboard 法による CFSL と AMK, TOB または ISP の併用効果

新鮮臨床分離 *P. aeruginosa* 54 株について checkerboard 法により CFSL と AMK, TOB または ISP とを併用した時の成績を CFSL の MIC が 2  $\mu$ g/mL~8  $\mu$ g/mL の感受性株および 16  $\mu$ g/mL~128  $\mu$ g/mL の低感受性株に大別してそれぞれ Table 2 および Table 3 に示した。CFSL に感受性の 25 株に対する CFSL の平均 MIC は 4.11  $\mu$ g/mL で, これに AMK, TOB または ISP を併用した時の CFSL の平均 MIC はそれぞれ  $\leq 0.87$   $\mu$ g/mL,  $\leq 1.09$   $\mu$ g/mL または  $\leq 1.00$   $\mu$ g/mL で, その時の平均 Min-FIC index もそれぞれ  $\leq 0.59$ ,  $\leq 0.70$  または  $\leq 0.57$  であった。一方, CFSL に低感受性の 29 株に対する CFSL の平均 MIC は 37.8  $\mu$ g/mL であったが, これに AMK, TOB または ISP を併用した時の CFSL の平均 MIC はそれぞれ 9.23  $\mu$ g/mL,  $\leq 7.63$   $\mu$ g/mL または 9.69  $\mu$ g/mL で, その時の平均 Min-FIC index もそれぞれ 0.55,  $\leq 0.50$  または  $\leq 0.56$  であった。

#### 3. 敗血症モデルに対する CFSL と AMK の併用時ヒト血漿中濃度を再現した *in vivo* pharmacokinetic model による治療効果

*P. aeruginosa* 19055 を  $1.8 \times 10^7$  CFU/mouse 感染させたマウスに, CFSL 2g, AMK 200 mg をそれぞれ単独またはそれらを同時併用した時の血漿中濃度推移を再現して治療した時の血中菌数を Fig. 1 に, *P. aeruginosa* 19119 を  $1.2 \times 10^7$  CFU/mouse 感染させたマウスに, CFSL 2g, AMK 200 mg をそれぞれ単独またはそれらを同時併用した時の血漿中濃度推移を再現して治療した時の血中菌数を Fig. 2 に示した。

*P. aeruginosa* 19055 に対する CFSL および AMK の MIC はそれぞれ 16  $\mu$ g/mL および 4  $\mu$ g/mL で, AMK

Table 1. Susceptibility of 90 recent clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* to antimicrobial agents

Antimicrobial agents	Distribution	MIC ( $\mu$ g/mL)		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>99</sub>
Cefoselis	0.125->128	4	16	32
Cefpirome	0.125->128	8	16	32
Imipenem/cilastatin	0.125- 64	1	8	16
Amikacin	0.5 - 64	4	8	8
Tobramycin	0.125- 128	0.5	1	2
Isepamicin	0.5 ->128	4	8	8

Table 2. MICs of cefoselis in combination with aminoglycosides against cefoselis susceptible (MIC:  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$  to  $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ ) strains of *Pseudomonas aeruginosa* (n = 25)

Concomitant	Base component		Concomitant component		Mean minimum FIC index
	CFSL ( $\mu\text{g/mL}$ )		AMK ( $\mu\text{g/mL}$ )		
AMK	alone	combination	alone	combination	$\leq 0.59$
	4.11	$\leq 0.87$	5.43	1.43	
TOB	CFSL ( $\mu\text{g/mL}$ )		TOB ( $\mu\text{g/mL}$ )		$\leq 0.70$
	alone	combination	alone	combination	
	4.11	$\leq 1.09$	>1.18	$\leq 0.37$	
ISP	CFSL ( $\mu\text{g/mL}$ )		ISP ( $\mu\text{g/mL}$ )		$\leq 0.57$
	alone	combination	alone	combination	
	4.11	$\leq 1.00$	>8.00	$\leq 1.52$	

CFSL: cefoselis, AMK: amikacin, TOB: tobramycin, ISP: isepamicin

Table 3. MICs of cefoselis in combination with aminoglycosides against cefoselis-resistant (MIC:  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$  to  $\leq 128 \mu\text{g/mL}$ ) strains of *Pseudomonas aeruginosa* (n = 29)

Concomitant	Base component		Concomitant component		Mean minimum FIC index
	CFSL ( $\mu\text{g/mL}$ )		AMK ( $\mu\text{g/mL}$ )		
AMK	alone	combination	alone	combination	0.55
	37.8	9.23	7.27	1.73	
TOB	CFSL ( $\mu\text{g/mL}$ )		TOB ( $\mu\text{g/mL}$ )		$\leq 0.50$
	alone	combination	alone	combination	
	37.8	$\leq 7.63$	1.73	$\leq 0.39$	
ISP	CFSL ( $\mu\text{g/mL}$ )		ISP ( $\mu\text{g/mL}$ )		$\leq 0.56$
	alone	combination	alone	combination	
	37.8	9.69	>9.92	2.42	

CFSL: cefoselis, AMK: amikacin, TOB: tobramycin, ISP: isepamicin

単独投与時の血中菌数は3時間まで減少傾向を示したが、6時間後では再増殖が認められた。また、CFSL単独投与時の血中菌数は6時間まで漸次減少した。一方、両剤を同時投与した時の血中菌数はCFSL単独投与群に対し有意な差はないもののCFSL単独投与時のそれよりさらに減少し、両剤の併用効果が確認された。

*P. aeruginosa* 19119に対するCFSLおよびAMKのMICはそれぞれ64  $\mu\text{g/mL}$ および32  $\mu\text{g/mL}$ で、AMK単独投与時では治療開始してから6時間後までわずかな血中菌数増殖抑制効果しか示さなかった。さらにCFSLの2g単独投与時では治療開始後3時間は血中菌数が減少傾向を示したが、6時間後では再増殖が認められた。一方、両剤を同時投与した場合、6時間後でもCFSLまたはAMK単独投与群に対し有意な血中菌数減少効果が認められ ( $p < 0.01$ )、優れた併用効果が確認された。

### III. 考 察

近年、医学の進歩とともに compromised hostが増加し、これまで病原性が低いとされてきた菌に起因する感

染症、いわゆる日和見感染症が注目されるようになり、*P. aeruginosa*はその代表的な菌として高い関心を集めている。また、*P. aeruginosa*はMRSAやMRSE、VREとともに院内感染の起因菌としても重要視されている。現在では褥瘡や手術創における皮膚感染症、尿路カテーテル留置症例における複雑性尿路感染症など、各領域の慢性感染症において高頻度に*P. aeruginosa*が分離され、難治性感染症の起因菌としてきわめて重要である。一方、抗緑膿菌薬は現在多く市販されているが、*P. aeruginosa*は入院患者からの分離が多いため、その施設における抗菌薬の使用実績にその感受性が大きく左右される<sup>20,21)</sup>。今回検討した2施設においても、CFSL、CPRおよびTOBに対する感受性分布に大きな差が認められ(データは示さない)、これらの耐性菌による感染症では、いずれの薬剤も単剤では優れた治療効果が得られ難いと推察される。これらの観点から、特に緊急性を要する造血器疾患に合併する敗血症ではempiric therapyとして抗菌スペクトラムの広い $\beta$ -ラクタム薬とアミノ配糖体薬との併用が日常的に行われている<sup>22)</sup>。

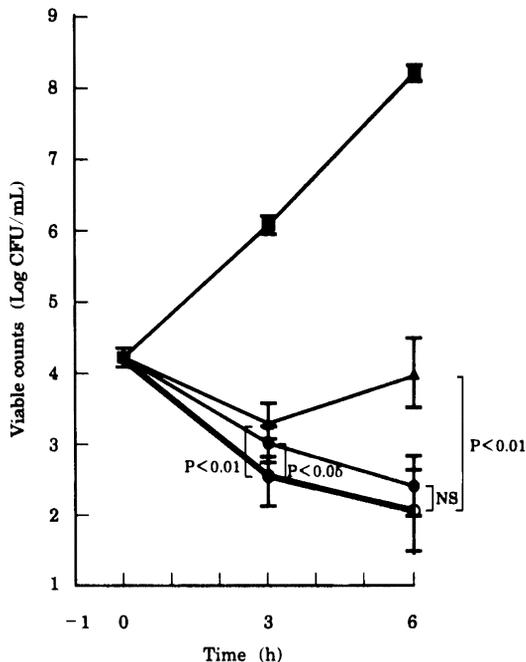


Fig. 1. Therapeutic effect of cefoselis combined with amikacin against murine bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* 19055 in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations after 1-hour intravenous drip infusion. Each value indicates the viable *P. aeruginosa* counts in peripheral blood. Symbols represent means  $\pm$  standard deviation for 5 mice. Squares, vehicle control; triangles, 200 mg of amikacin alone; closed circles, 2 g of cefoselis alone; and open circles, 2 g of cefoselis combined with 200 mg of amikacin. p: The significance of individual differences was evaluated by using the Tukey-Kramer multiple comparison if ANOVA was significant.

NCCLSが規定する breakpoint MIC<sup>21)</sup>について、ceftazidimeの susceptibleの基準である  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下を今回検討した CFSLの結果にあてはめてみると、90株のうち69株(76.6%)は susceptibleであるが、resistant ( $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$ )も90株中11株(12.2%)存在する。これらの株についてアミノ配糖体薬を併用した場合、CFSLのMICが  $2 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ の感受性株に対する、CFSLの単独時の平均MICは  $4.11 \mu\text{g}/\text{mL}$ であるが、アミノ配糖体薬を併用した場合のCFSLの平均MICは  $\leq 0.87 \mu\text{g}/\text{mL} \sim \leq 1.09 \mu\text{g}/\text{mL}$ とさらに低くなった。一方、CFSLのMICが  $16 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 128 \mu\text{g}/\text{mL}$ の低感受性株に対する、CFSLの単独時の平均MICは  $37.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、アミノ配糖体薬を併用することでCFSLの平均MICは  $\leq 7.63 \mu\text{g}/\text{mL} \sim 9.69 \mu\text{g}/\text{mL}$ とNCCLSが規定する breakpoint MIC<sup>23)</sup>の susceptibleとほぼ同等のレベルになった。

次に、これらの結果を各薬剤の体内動態の観点から考

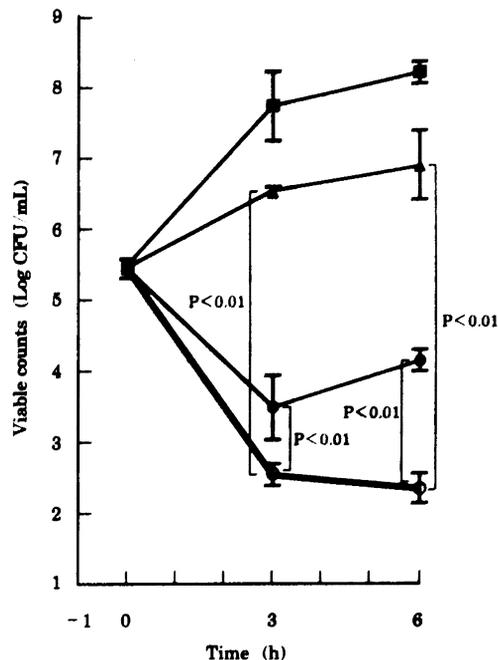


Fig. 2. Therapeutic effects of cefoselis combined with amikacin against murine bacteremia caused by *Pseudomonas aeruginosa* 19119 in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma concentrations after 1-hour intravenous drip infusion. Each value indicates the viable *P. aeruginosa* counts in peripheral blood. Symbols represent means  $\pm$  standard deviation for 5 mice. Squares, vehicle control; triangles, 200 mg of amikacin alone; closed circles, 2 g of cefoselis alone; and open circles, 2 g of cefoselis combined with 200 mg of amikacin. p: The significance of individual differences was evaluated by using the Tukey-Kramer multiple comparison if ANOVA was significant.

察した。アミノ配糖体薬はその体内動態と治療効果の解析から  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が治療効果を反映することが報告されている<sup>24,25)</sup>。AMKの100 mgをヒトに1時間かけて点滴投与した時、点滴終了2時間後までのAMKの血漿中濃度は今回CFSLの低感受性菌株で併用を検討した時のAMKの平均MICである  $1.73 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を維持している<sup>18)</sup>。一方、CFSL 2 gをヒトに1時間かけて点滴静注した時の血漿中濃度推移は、今回CFSLの低感受性菌株で併用を検討した時のCFSLの平均MICである  $9.23 \mu\text{g}/\text{mL}$ を6時間以上維持している<sup>17)</sup>。CFSLを含め、セファロsporin系抗生物質の体内動態と治療効果の解析から Time above MIC (TAM)が治療効果を反映することが報告されている<sup>24)</sup>。これらの事実および文献的考察から、CFSLとAMKとの常用量の併用投与で *P. aeruginosa*による敗血症に対して十分な臨床効果が期待できると推察される。

CFSLの *P. aeruginosa*に対するMICとCFSLの体

内動態の両面から併用療法の有用性を明らかにするために、*in vivo* pharmacokinetic model<sup>19)</sup>を用いたマウス腹腔内感染による敗血症モデルでの併用治療実験を行った。一般に CFSL および AMK のマウスにおける血漿中半減期はヒトより短いことが知られている<sup>26,27)</sup>。そこで、治療効果を決定する要因である CFSL の TAM および AMK の  $C_{max}$  を血漿中濃度再現の要点として、マウスに頻回投与することでヒトの血漿中濃度をマウスに再現した。CFSL 2 g 投与時の血漿中濃度の TAM は比較的感受性の *P. aeruginosa* 19055 に対しては約 5 時間あり、CFSL 単独でも十分な治療効果を示したが、これに AMK 200 mg を併用すると AMK の  $C_{max}/MIC$  が約 4 倍となり、併用時には著しい血中菌数減少効果が認められた。一方、*P. aeruginosa* 19119 は CFSL の MIC が 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、CFSL 2 g 投与時の血漿中濃度の TAM は約 1.2 時間と短い。さらに、AMK 200 mg の  $C_{max}/MIC$  も約 0.5 で AMK 単剤ではまったく血中菌数減少効果は認められなかった。しかし、これら 2 剤を併用することで治療開始後 6 時間まで血中菌数減少効果が維持された。CFSL を代表とするセファロsporin 系抗生物質が他の菌種に比べ緑膿菌に対して MIC が高いのは、緑膿菌の外膜におけるセファロsporin の透過障害<sup>28)</sup>が大きな要因の 1 つと考えられている。したがって CFSL とアミノ配糖体薬と併用した時の菌数減少効果の増強は、アミノ配糖体薬による緑膿菌外膜の直接損傷作用によるセファロsporin の透過性向上と、さらにセファロsporin によるペプチドグリカン層の傷害作用によるアミノ配糖体薬の標的リボソームへの到達増加による<sup>29-32)</sup>と考えられている。これらのことから、CFSL および AMK の両剤に低感受性の *P. aeruginosa* 19119 による感染治療実験における併用効果を考察すると、AMK の血漿中濃度が sub-MIC の濃度域でも緑膿菌外膜損傷が起こったことによる CFSL の透過性向上の結果、CFSL の実質的な MIC が下がり TAM の延長が実現されたと考えられる。一方で CFSL による細胞壁の傷害により AMK のリボソームへの結合量が増大しさらなる併用効果の増強が起こったと推察される。今回 ISP や TOB と CFSL の併用効果についての詳細な検討は行わなかったが、AMK と同様な結果が得られるものと考えられる。

CFSL と AMK の併用は CFSL に低感受性の *P. aeruginosa* に対しても優れた効果を示し、緊急な対応を必要とする *P. aeruginosa* 敗血症に対して有用性の高い治療法と考えられる。

#### 謝 辞

本研究の遂行にあたり、毒性学的なご助言をいただきました藤沢薬品工業(株)安全性研究所 寺井孝雄博士、望月宴交氏、および *in vitro* 実験および動物管理・飼育に尽力いただきました藤沢薬品工業(株)薬理研究所 森永千壽氏、松田拓三氏、安土 隆氏、英語表現のレビュー

ーをいただきました藤沢薬品工業(株)化学研究所 Dr. David Barrett の各氏に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Bodey G P, Bolivar R, Fainstein V: Infectious complications in leukemic patients. *Semin Hematol* 19: 193~226, 1982
- 2) Valdivieso M: Bacterial infection in haematological diseases. *Clin Haematol* 5: 229~248, 1976
- 3) 外山圭介: 血液疾患合併感染症の臨床。日本内科学会雑誌 80: 1485~1490, 1991
- 4) Hilf M, Yu V L, Sharp J, et al.: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 87: 540~546, 1989
- 5) Balch A L: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. "Pseudomonas aeruginosa infection and treatment" Balch A L, Smith R P ed. Marcel Dekker, Inc. New York, 1994
- 6) Yoshida M: Infections in patients with hematological diseases: recent advances in serological diagnosis and empiric therapy. *Int J Hematol* 66: 279~289, 1997
- 7) オーストラリア治療ガイドライン委員会: 敗血症および全身感染症。抗生物質治療ガイドライン, p.185~194, 医薬ビジランスセンター, 松原, 1999
- 8) 村瀬光春, 宮本仁志, 半田智子, 他: 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
- 9) 中楚茂子, 福田さえ子, 田沢節子, 他: 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  $\beta$ -lactam 系薬剤の MIC 測定。日本化学療法学会雑誌 43: 525~529, 1995
- 10) 福地邦彦, 武田憲三, 高木 康, 他: MRSA と *P. aeruginosa* に対する imipenem と arbekacin の併用効果。日本化学療法学会雑誌 40: 780~787, 1992
- 11) 沢辺悦子, 白木まや, 逢井初子, 他: 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, 富永睦美, 他: 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) 島田 馨 監修: 最新・感染症治療指針 2000 年改訂版, p.96~101, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2000
- 14) 多賀須幸男, 尾形悦郎 編: 今日の治療指針 2000 年, p.181~182, 医学書院, 東京, 2000
- 15) Sanford J P: 抗生物質治療マニュアル第二版 (古川恵一 訳), p.62~65, メディカルサイエンスインターナショナル, 東京, 1994
- 16) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。日本化学療法学会雑誌 29: 76~79, 1981
- 17) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 他: FK 037 の第 I 相臨床試験。日本化学療法学会雑誌 42 (S-3): 72~113, 1994
- 18) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 今野 淳: 呼吸器感染症における Amikacin 点滴静注時の血中動態, 喀痰内動態および臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 36: 304~309, 1988
- 19) Hatano K, Wakai Y, Watanabe Y, et al.: Simulation

- of human plasma levels of  $\beta$ -lactams in mice by multiple dosing and the relationship between the therapeutic efficacy and pharmacodynamic parameters. *Chemother* 40: 1-7, 1994
- 20) Schaeffer A J, Anderson R U: Efficacy and tolerability of norfloxacin vs. ciprofloxacin in complicated urinary tract infection. *Urology* 40: 446-449, 1992
  - 21) 高山浩一, 平田美樹, 鍋島茂樹, 他: Povidone Iodine による胸腔洗浄療法の試み. *感染症学雑誌* 67: 218-222, 1993
  - 22) 金澤勝則, 外山圭介: 造血管疾患合併症からの分離株に対する meropenem, imipenem, amikacin および sulbactam/ampicillin の抗菌力の検討. *日本化学療法学会雑誌* 48: 24-33, 2000
  - 23) NCCLS Document M100-S3: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Vo.11 No.17, 1991
  - 24) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26: 1-12, 1997
  - 25) Craig W A, Redington J, Ebert C: Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections. *J Antimicrob Chemother* 27 Suppl C: 29-40, 1991
  - 26) Mizen L, Woodnutt G, Kernutt I, et al.: Simulation of human serum pharmacokinetics of ticarcillin-clavulanic acid and ceftazidime in rabbits, and efficacy against experimental *Klebsiella pneumoniae* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 693-699, 1989
  - 27) Gerber A U, Brugger H P, Feller C, et al.: Antibiotic therapy of infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in normal and granulocytopenic mice: Comparison of murine and human pharmacokinetics. *J Infect Dis* 153: 90-97, 1986
  - 28) Livermore D M, Davy K W M: Invalidity for *Pseudomonas aeruginosa* of an accepted model of bacterial permeability of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 916-921, 1991
  - 29) 菊池 賢: 緑膿菌感染症に対するアミノ配糖体と $\beta$ -ラクタム投与方法と併用療法の検討. *感染症学雑誌* 65: 216-225, 1991
  - 30) 後藤 元, 島田 馨: 抗菌薬併用の実際と問題点, 一併用の概論一. *臨床と微生物* 20: 256-260, 1993
  - 31) Yoneyama H, Sato K, Nakae T: Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* due to outer membrane stabilization. *Chemother* 37: 239-245, 1991
  - 32) Walker S G, Beveridge T J: Amikacin disrupts the cell envelope of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027. *Can J Microbiol* 34: 12-18, 1988

### Cefoselis and amikacin combination therapy against *Pseudomonas aeruginosa* based on their pharmacodynamics

Kazuo Hatano, Yoshimi Wakai, Akiko Shiokawa  
and Fumiaki Ikeda

Department of Infectious Diseases, Medicinal Biology Research Laboratories Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,  
1-6, Kashima 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan

Combination therapy consisting of cefoselis (CFSL) and amikacin (AMK) against *Pseudomonas aeruginosa* strains with different-susceptibility to CFSL was investigated based on their pharmacodynamics. The mean MIC of CFSL alone for CFSL-susceptible *P. aeruginosa* strains was 4.11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and ( $\leq 0.87$  to 1.09  $\mu\text{g}/\text{mL}$  when CFSL was used in combination with AMK, tobramycin (TOB), or isepamicin (ISP). The MICs of CFSL in combination with AMK, TOB or ISP for CFSL-resistant *P. aeruginosa* strains were ( $\leq 9.69$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ , while the mean MIC of CFSL alone against these strains was 37.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Experimental therapy of murine bacteremia induced by a CFSL-resistant strain of *P. aeruginosa* with a combination of CFSL and AMK in an *in vivo* pharmacokinetic model simulating human plasma levels after administration by 1-hour infusion resulted in reduced viable bacterial counts in blood, in marked contrast to the low bacteriocidal activity of the respective mono-therapy regimens. The combination of AMK with CFSL enhanced potency against *P. aeruginosa* and prolonged time above the MIC for CFSL, suggesting that CFSL and AMK combination therapy should be of value in the treatment of bacteremia caused by *P. aeruginosa* clinically.