

## 〈研究報告〉

### カルバペネム耐性緑膿菌に対する注射用抗菌薬の併用に関する検討

久田晴美<sup>1)</sup>・大西由美<sup>1)</sup>・野村伸彦<sup>1)</sup>・宇治達哉<sup>2)</sup>・

石井良和<sup>3)</sup>・舘田一博<sup>3)</sup>・山口恵三<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 富士フイルム富山化学株式会社

<sup>2)</sup> 大鵬薬品工業株式会社

<sup>3)</sup> 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

(2019年5月14日受付)

本邦の「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン2016–2020」に緑膿菌のカルバペネム耐性率の数値目標が設定された。これを達成するためには、耐性菌出現リスクのある抗菌薬の適正使用に加えて、既に存在するカルバペネム耐性緑膿菌を減少させる取り組みが求められる。今回、本耐性菌に対する、カルバペネム系薬以外の抗緑膿菌活性を有する注射用抗菌薬の併用時の有効性を、2012年に分離された緑膿菌286株の薬剤感受性データを用いて検討した。

CLSI M100-S28の解釈基準に基づき判定すると、緑膿菌286株中、Imipenem又はMeropenemに対し、intermediate又はresistantを示すカルバペネム耐性緑膿菌は84株であった。84株の感性率は、Piperacillin (PIPC), Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC), Ceftazidime (CAZ) 及びCefepime (CFPM) に対しては58.3~70.2%, Ciprofloxacin (CPFX) 及びLevofloxacin (LVFX) に対しては67.9%及び64.3%であった。Gentamicin (GM) 及びAmikacin (AMK) に対しては88.1%及び92.9%であり、高い感性率を示した。

$\beta$ -ラクタム系薬であるPIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPMと、各々CPFX, LVFX, GM, AMKとの2剤併用時に、少なくとも一方の抗菌薬にsusceptibleを示す株の割合を感受性カバー率として算出した。その結果、カルバペネム耐性緑膿菌に対する感受性カバー率は、 $\beta$ -ラクタム系薬とCPFX又はLVFXとの併用では64.3~86.9%、 $\beta$ -ラクタム系薬とGM又はAMKとの併用では88.1~96.4%であった。

以上、カルバペネム耐性緑膿菌に対し、カルバペネム系薬以外の抗緑膿菌活性を有する $\beta$ -ラクタム系薬と、各々ニューキノロン系薬又はアミノグリコシド系薬との併用による感受性カバー率の拡大が確認された。これら抗菌薬の併用治療の推進により、カルバペネム耐性率の低減につながる事が期待される。

## 序文

2015年5月、世界保健総会で「薬剤耐性 (antimicrobial resistance, AMR) に関するグローバル・アクション・プラン」が採択された<sup>1)</sup>。これを受けて本邦では、2016年4月に「薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン2016–2020」が策定され、ヒト医療分野においては5項目の薬剤耐性率の数値目標が示された<sup>2)</sup>。緑膿菌においては、カルバペネム (イミペネム) 耐性率を、2020年までに10%以下に低下させることが掲げられている。しかし、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (Japan Nosocomial Infections Surveillance, JANIS) によれば、2017年に入院検体から分離された緑膿菌のうち、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-S22の解釈基準に基づく Imipenem 耐性 (resistant) 率は16.9%であり<sup>3)</sup>、まだ目標値に到達していない。

耐性菌出現は抗菌薬の使用と密接に関わっており、抗菌薬の種類によっても耐性菌出現リスクに違いがあることが知られている<sup>4)</sup>。緑膿菌のカルバペネム耐性菌出現に関しては、カルバペネム系薬の総使用量や総使用期間との関連性が報告されている<sup>5,6)</sup>。さらに、医療施設におけるカルバペネム系薬の適正使用の取り組みによる成果も報告されている<sup>7,8)</sup>。一方、感染症発生動向調査の基準である Imipenem  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$  又は Meropenem  $\geq 16 \mu\text{g/mL}$  の MIC を示す緑膿菌が分離された医療機関は2017年では86.5%に及ぶ<sup>3)</sup>ことから、地域や施設に本耐性菌が既に広がっていると考えられる。したがって、緑膿菌のカルバペネム耐性率の数値目標を達成するためには、緑膿菌感染症に対するカルバペネム系薬の使用頻度を見直すことに加え、既に存在するカルバペネム耐性緑膿菌を減少させる取り組みが求められる。

緑膿菌は多くの抗菌薬に対し自然耐性を有し、

複数の薬剤耐性機構を獲得している場合が多い。カルバペネム耐性緑膿菌に対して作用機序の異なる抗菌薬の併用治療を行うことは、本耐性菌が異なる系統の抗菌薬に対して耐性を示す場合に有効であると考えられる。今回、本耐性菌に対し、カルバペネム系薬以外の抗菌薬の有効な使用方法を探索するため、抗緑膿菌活性を有する注射用抗菌薬の併用時の有効性を、2012年に分離された緑膿菌286株の薬剤感受性データ<sup>9)</sup>を用いて検討したので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 解析データ

2012年に全国の医療機関から、尿、血液、喀痰、膿を主な材料として分離された緑膿菌286株の MIC 値、分離材料、メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ (metallo- $\beta$ -lactamase, MBL) 産生性に関するデータ<sup>9)</sup>を使用した。286株中、成人由来は259株 (90.6%)、小児由来は27株 (9.4%) であった。

本研究は東邦大学医学部倫理委員会から承認を受けて実施した (課題番号25029)。

### 2. 緑膿菌286株及びカルバペネム耐性緑膿菌における薬剤感受性

緑膿菌286株に対する Imipenem (IPM), Meropenem (MEPM), Piperacillin (PIPC), Tazobactam/Piperacillin (TAZ/PIPC), Ceftazidime (CAZ), Cefepime (CFPM), Ciprofloxacin (CPFX), Levofloxacin (LVFX), Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) の MIC 値を、CLSI M100-S28<sup>10)</sup> の解釈基準に基づき、susceptible (S), intermediate (I), resistant (R) に分類した。緑膿菌286株のうち、IPM 又は MEPM のいずれかに、I 又は R を示す株を「カルバペネム耐性緑膿菌」とし、上記抗菌薬の MIC range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 及び感性率を算出した。

多剤耐性緑膿菌 (multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDRP) 判定基準は、感染症法の届出基準に準じ、MIC値がIPM $\geq$ 16 $\mu$ g/mL又はMEPM $\geq$ 16 $\mu$ g/mL, AMK $\geq$ 32 $\mu$ g/mL, CFX $\geq$ 4 $\mu$ g/mL又はLVFX $\geq$ 8 $\mu$ g/mLとした。

### 3. カルバペネム耐性緑膿菌に対する抗菌薬の2剤併用時の感受性カバー率

カルバペネム耐性緑膿菌に対し、 $\beta$ -ラクタム系薬であるPIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, IPM, MEPMと、ニューキノロン系薬であるCFX, LVFX, アミノグリコシド系薬であるGM, AMKとの各々2剤併用時に、少なくとも一方の抗菌薬にsusceptibleを示す株の割合を「感受性カバー率」として算出した。

## II. 結果

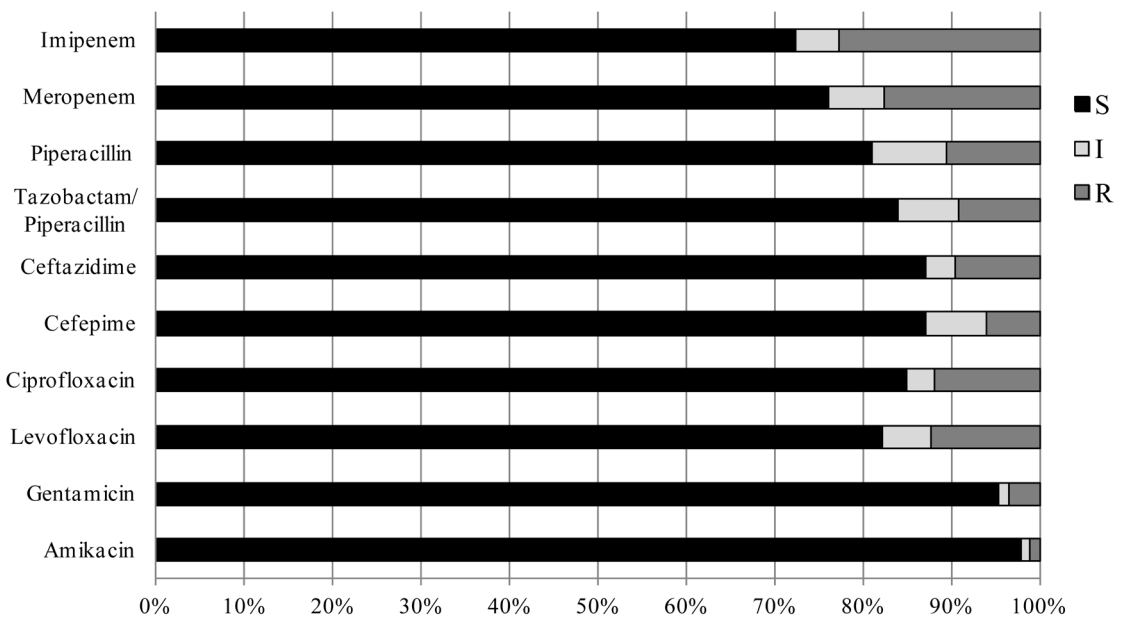
### 1. 緑膿菌286株の薬剤感受性

全286株の各種抗菌薬に対する感受性をS, I, Rの割合で示す (Fig. 1)。カルバペネム系薬であるIPM及びMEPMのS, I, Rの割合は、それぞれ、72.4%, 4.9%, 22.7%及び76.2%, 6.3%, 17.5%であった。アミノグリコシド系薬であるGM及びAMKに対するI, Rの割合は、それぞれ、1.1%, 3.5%及び1.1%, 1.1%であり、耐性率は低かった。他の $\beta$ -ラクタム系薬であるPIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPMのI, Rの割合は、3.5~8.4%, 5.9~10.5%であった。ニューキノロン系薬であるCFX及びLVFXに対するI, Rの割合は、それぞれ、3.2%, 11.9%及び5.6%, 12.2%であった。

### 2. カルバペネム耐性緑膿菌84株の薬剤感受性

IPM又はMEPMのいずれかに、I又はRを示すカ

Fig. 1. 緑膿菌286株の薬剤感受性



CLSI M100-S28の解釈基準に基づき, susceptible (S), intermediate (I), resistant (R) に分類した

**Table 1.** カルバペネム耐性緑膿菌 84 株の薬剤感受性

Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			MIC breakpoint <sup>1)</sup>	% Susceptibility
	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
Imipenem	1 - >128	16	32	2	6.0
Meropenem	0.12 - >128	8	32	2	19.0
Piperacillin	1 - >128	16	>128	16	58.3
Tazobactam/ Piperacillin	0.5 - >128	16	>128	16	65.5
Ceftazidime	1 - >128	8	64	8	70.2
Cefepime	1 - >128	8	32	8	65.5
Ciprofloxacin	$\leq 0.06$ - >128	0.5	64	1	67.9
Levofloxacin	$\leq 0.06$ - >128	2	64	2	64.3
Gentamicin	$\leq 0.06$ - >128	2	8	4	88.1
Amikacin	0.25 - >128	4	16	16	92.9

1) CLSI M100-S28 に基づく

ルバペネム耐性緑膿菌は 84 株であった (Table 1)。これら 84 株において、IPM 及び MEPM の感性株は、それぞれ、5 株 (6.0%) 及び 16 株 (19.0%) であり、両薬に耐性を示す株は 63 株 (75.0%) であった。PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM に対する感性率は 58.3~70.2%, CPF, LVFX に対する感性率は 67.9% 及び 64.3% であった。GM 及び AMK に対しては、それぞれ、88.1% 及び 92.9% であり、高い感性率を示した。

### 3. カルバペネム耐性緑膿菌 84 株に対する $\beta$ -ラクタム系薬及び CPF, LVFX, GM, AMK の 2 剤併用時の感受性カバー率

カルバペネム耐性緑膿菌に対し、PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, IPM, MEPM と、各々 CPF,

LVFX, GM, AMK との併用における感受性カバー率を Table 2 に示す。PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM と、各々 CPF 又は LVFX との併用における感受性カバー率は 64.3~86.9% であり、各々 GM 又は AMK との併用においては 88.1~96.4% であった。IPM, MEPM と、各々 CPF 又は LVFX との併用における感受性カバー率は 66.7~71.4% であり、各々 GM 又は AMK との併用においては 88.1~92.9% であった。 $\beta$ -ラクタム系薬との併用における感受性カバー率は、高い順から AMK, GM, CPF, LVFX であった。

### 4. MDRP の分離材料, MBL 産生性及び薬剤感受性

今回検討した 286 株において、MDRP は 6 株

**Table 2.** カルバペネム耐性緑膿菌84株における $\beta$ -ラクタム系薬及びCiprofloxacin, Levofloxacin, Gentamicin, Amikacinの併用時の感受性カバー率

$\beta$ -ラクタム系薬	ニューキノロン系薬 又は アミノグリコシド系薬	感受性カバー率 <sup>1)</sup> % (株数)
Piperacillin	—	58.3 (49)
	Ciprofloxacin	67.9 (57)
	Levofloxacin	64.3 (54)
	Gentamicin	88.1 (74)
	Amikacin	92.9 (78)
Tazobactam/ Piperacillin	—	65.5 (55)
	Ciprofloxacin	86.9 (73)
	Levofloxacin	85.7 (72)
	Gentamicin	94.0 (79)
Ceftazidime	—	70.2 (59)
	Ciprofloxacin	86.9 (73)
	Levofloxacin	85.7 (72)
	Gentamicin	95.2 (80)
Cefepime	—	65.5 (55)
	Ciprofloxacin	81.0 (68)
	Levofloxacin	79.8 (67)
	Gentamicin	92.9 (78)
Imipenem	—	6.0 (5)
	Ciprofloxacin	71.4 (60)
	Levofloxacin	66.7 (56)
	Gentamicin	88.1 (74)
Meropenem	—	19.0 (16)
	Ciprofloxacin	71.4 (60)
	Levofloxacin	67.9 (57)
	Gentamicin	88.1 (74)
	—	19.0 (16)
	Ciprofloxacin	71.4 (60)
	Levofloxacin	67.9 (57)
	Gentamicin	88.1 (74)
	—	19.0 (16)
	Ciprofloxacin	71.4 (60)
	Levofloxacin	67.9 (57)
	Gentamicin	88.1 (74)
	—	19.0 (16)
	Ciprofloxacin	71.4 (60)
	Levofloxacin	67.9 (57)
	Gentamicin	88.1 (74)

1) 2剤併用時に、少なくとも一方の抗菌薬にsusceptibleを示す株の割合

Table 3. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* の分離材料, metallo-β-lactamase 産生性及び薬剤感受性

菌株	metallo-β-lactamase 産生性	MIC (μg/mL)										
		Imipenem	Meropenem	Piperacillin	Tazobactam/ Piperacillin	Ceftazidime	Cefepime	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Gentamicin	Amikacin	
A	+	>128	>128	128	128	>128	>128	>128	>128	>128	>128	32
B	+	64	>128	>128	32	>128	>128	>128	>128	16	>128	>128
C	+	>128	>128	64	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128
D	-	8	16	32	32	8	32	128	128	128	128	32
E	-	32	8	16	16	4	16	8	16	16	16	32
F	-	16	16	64	16	8	8	64	64	32	64	128

CLSI M100-28の解釈基準に基づき, intermediate又はresistantのMICを示す株を網掛けセルで示した



(2.1%) 含まれており、全て成人由来であった (Table 3)。材料別では、尿4株 (A~D株)、便1株 (E株)、喀痰1株 (F株) であった。尿由来である3株 (A~C株) は、MBL産生性が認められ、試験した全ての抗菌薬に対し、非感性を示した。残り3株はMBL非産生株であり、D株はCAZに感性、E株はPIPC, TAZ/PIPC及びCAZに感性、F株はTAZ/PIPC, CAZ及びCFPMに感性を示した。

### III. 考察

重症肺炎や敗血症などの重症感染症では、緑膿菌が原因菌である割合が高く、抗緑膿菌活性を有する抗菌薬による治療が求められる。カルバペネム系薬は、広域スペクトラムを有し、これら重症感染症の治療で使用される重要な抗菌薬である。本研究において、2012年分離緑膿菌286株のうち、IPMに対してI及びRを示す株は、各々4.9%及び22.7%、MEPMに対しては6.3%及び17.5%であった。JANISの公開情報<sup>3)</sup>によれば、2015年、2016年、2017年の緑膿菌のIPMに対する耐性(R)率は、18.8%、17.9%、16.9%、MEPMに対しては、13.1%、12.3%、11.4%と経年的に僅かに減少している。しかし、カルバペネム系薬使用による新たな耐性菌出現のリスクを避けるためにも、カルバペネム系薬に代替可能な抗菌薬の検討は重要であると考えられる。

「成人肺炎診療ガイドライン2017」<sup>11)</sup>では、院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP)/医療・介護関連肺炎 (nursing and healthcare-associated pneumonia, NHCAP) のエンピリック治療において、重症度が高くかつ耐性菌リスクが高い場合は抗緑膿菌活性を有する広域抗菌薬の使用が必要とされる。この場合、抗菌薬は、 $\beta$ -ラクタム系薬であるTAZ/PIPC、カルバペネム系薬、第四世代セフェム系薬を基に、ニューキノロン系薬又はアミノグリコシド系薬を併用する2剤併用投与が推奨

されている。本報告では、これらの推奨薬に、抗緑膿菌活性を有するPIPC及びCAZを加え、カルバペネム耐性緑膿菌に対する2剤併用における有効性を、感受性カバー率を指標として検討した。その結果、 $\beta$ -ラクタム系薬との併用で感受性カバー率が高かったのは、高い順からAMK, GM, CPFX, LVFXであった。AMKとの併用では、いずれの $\beta$ -ラクタム系薬でも感受性カバー率は90%以上と高い値であった。前述のガイドラインで推奨されているTAZ/PIPC及びCFPMの、カルバペネム耐性緑膿菌に対する単剤での感性率はともに65.5%であったが、CPFX又はLVFXとの併用時の感受性カバー率は概ね80%以上、GM又はAMKとの併用では90%以上と高かった。緑膿菌を原因菌として考慮すべき場合のエンピリック治療では、感受性カバー率の拡大を目的とした2剤併用治療が有効である可能性が考えられた。

一方、原因菌が判明した場合は、より狭域な抗菌薬に切り替えるde-escalation治療が推奨される。この際、さらに感受性のある抗菌薬を選択することで、耐性菌出現の抑制、治療成績の向上や副作用の軽減につながることを期待される。我々の結果から、カルバペネム耐性緑膿菌のPIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, CPFX, LVFXに対する感性率は58.3~70.2%であった。これら抗菌薬は、「成人肺炎診療ガイドライン2017」<sup>11)</sup>にて、原因菌が緑膿菌の場合の入院治療に推奨されている。原因菌がカルバペネム耐性菌と判明した場合にも、薬剤感受性を確認したうえで、PIPC, TAZ/PIPC, CAZ, CFPM, CPFX, LVFXは治療の選択肢となり得ることが示唆された。

今回の解析におけるMDRP検出率は2.1%であり、既報の2011~2013年のMDRP検出率<sup>12,13)</sup>と同程度であった。JANISより報告されたMDRP分離患者数及び緑膿菌分離患者数の値<sup>3)</sup>を使用すると、前者を後者で除したMDRP分離率は2013年から2017年まで経年的に減少しており、2017年

では0.8%であった。カルバペネム系薬に耐性を有する株が新たな耐性機構の獲得により多剤耐性になる可能性があることから、今後もMDRPの減少傾向を維持するためには、カルバペネム耐性率の低減が望まれる。

本報告では、2剤併用時に拮抗作用が発現しないことを前提に、感受性カバー率を、併用による有効性評価の指標として検討した。緑膿菌に対する2剤併用効果は、主にMDRPを用いて*in vitro*及び臨床にて評価されている<sup>14~18)</sup>。その中で、 $\beta$ -ラクタム系薬、ニューキノロン系薬、アミノグリコシド系薬のうちの2剤併用では、相乗作用、相加作用、不関のいずれかを示す報告が多いが、拮抗作用を示す株があるとの報告も見られる<sup>14,15)</sup>。本報告で示した併用治療の有用性を示すには、今後、カルバペネム耐性株を用いた併用効果の有効性や臨床における2剤併用時の効果や安全性に関する研究が必要であると考えられる。

以上、カルバペネム耐性緑膿菌に対し、カルバペネム系薬以外の抗緑膿菌活性を有する $\beta$ -ラクタム系薬と、各々ニューキノロン系薬又はアミノグリコシド系薬との併用による感受性カバー率の拡大が確認された。緑膿菌のカルバペネム耐性率が高い施設や地域における中等症以上の感染症においても、これらの抗菌薬の併用治療を推進することにより、カルバペネム系薬の適正使用とともにカルバペネム耐性率の低減に繋がることが期待される。

## 利益相反

著者 久田晴美、大西由美、野村伸彦は富士フィルム富山化学株式会社の社員である。著者 宇治達哉は大鵬薬品工業株式会社の社員である。著者 舘田一博はファイザー株式会社、MSD株式会社、大日本住友製薬株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、大正富山医薬品株式会社から講演料を、杏林製薬株式会社、MSD株式会社、株式会

社 日立製作所、日本製薬株式会社、日本ペクソン・ディッキンソン株式会社、デンカ株式会社、ケーディーアイコンズ株式会社から研究費を、富士フィルム富山化学株式会社、Meiji Seikaファルマ株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬株式会社、大正富山医薬品株式会社、旭化成ファーマ株式会社から奨学寄付金を受けている。他の著者は申告すべきものはなし。

## 引用文献

- 1) World Health Organization: Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>: 2019年5月13日現在。
- 2) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016–2020。2016年4月。 <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 3) 厚生労働省：院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）。院内感染対策サーベイランス検査部門 病床数別公開情報 年報（全体、CLSI 2012版）。 <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html>: 2019年5月13日現在。
- 4) Miliiani K, L'Hériteau F, Lacavé L, Carbonne A, Astagneau P; Antimicrobial Surveillance Network Study Group: Imipenem and ciprofloxacin consumption as factors associated with high incidence rates of resistant *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in northern France. *J Hosp Infect.* 2011; 77: 343–7.
- 5) 高橋真由美, 金子俊幸, 平 浩幸: カルバペネム耐性緑膿菌検出に影響を及ぼす危険因子の検討。日本環境感染学会誌2010; 25: 104–10.
- 6) Miyawaki K, Miwa Y, Seki M, Asari S, Tomono K, Kurokawa N: Correlation between the consumption of meropenem or doripenem and meropenem susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* in a university hospital in Japan. *Biol Pharm Bull.* 2012; 35: 946–9.
- 7) 宮崎博章, 入江利行, 素元美佐, 溝口裕美, 永山真紀: カルバペネム薬の使用制限下による



- イミペネム耐性緑膿菌と多剤耐性緑膿菌の検出率の推移。日本環境感染学会誌2006; 21: 162-7.
- 8) 中蔵伊知郎, 坂倉広大, 今西嘉生里, 他: カルバペネム系抗菌薬の適正使用に向けた段階的な antimicrobial stewardship の取り組みがカルバペネム系抗菌薬使用状況および緑膿菌に対するメロペネムの薬剤耐性率に及ぼす影響: 単施設の後ろ向き観察研究。医療薬学2017; 43: 457-64.
- 9) 山口恵三, 石井良和, 舘田一博, 他: 各種細菌の tazobactam/piperacillin に対する耐性化状況の調査—2012年分離菌について—。日本化学療法学会雑誌2016; 64: 668-80.
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 28th Edition. CLSI M100-S28, 2018.
- 11) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会: 成人肺炎診療ガイドライン2017。日本呼吸器学会2017.
- 12) 阿南直美, 山城秀仁, 吉田立, 佐藤剛章, 内藤陽, 山野佳則: 2012年臨床分離グラム陰性菌株のカルバペネム系薬に対する感受性の経年変化。Jpn J Antibiot. 2017; 70: 313-24.
- 13) 福田砂織, 小松方, 中村竜也, 他: 近畿地区で分離した *Pseudomonas aeruginosa* の各種抗菌薬に対する薬剤感受性成績年次推移。Jpn J Antibiot. 2016; 69: 101-12.
- 14) 岡陽子: 多剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬の併用効果。日本化学療法学会雑誌2005; 53: 476-82.
- 15) 前崎繁文, 山口敏行, 橋北義一, 他: 臨床分離薬剤耐性緑膿菌における各種抗菌薬の併用効果の検討。Jpn J Antibiot. 2006; 59: 11-20.
- 16) Tateda K, Ishii Y, Matsumoto T, Yamaguchi K: 'Break-point Checkerboard Plate' for screening of appropriate antibiotic combinations against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Scand J Infect Dis. 2006; 38: 268-72.
- 17) Nakamura I, Yamaguchi T, Tsukimori A, et al.: Effectiveness of antibiotic combination therapy as evaluated by the Break-point Checkerboard Plate method for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in clinical use. J Infect Chemother. 2014; 20: 266-9.
- 18) 榎屋友幸, 村木優一, 中村明子, 田辺正樹, 兼兒敏浩, 奥田真弘: 臨床材料から分離された耐性緑膿菌に対するブレイクポイントチェッカーボードプレートを用いた *in vitro* 併用効果の検討。日本化学療法学会雑誌2016; 64: 82-6.

## The combined use of injectable antimicrobial agents against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Harumi Hisada<sup>1)</sup>, Yoshimi Oonishi<sup>1)</sup>, Nobuhiko Nomura<sup>1)</sup>, Uji Tatsuya<sup>2)</sup>,  
Yoshikazu Ishii<sup>3)</sup>, Kazuhiro Tateda<sup>3)</sup> and Keizo Yamaguchi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> FUJIFILM Toyama Chemical Co., Ltd.

<sup>2)</sup> Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.

<sup>3)</sup> Department of Microbiology and Infectious Diseases,  
Toho University School of Medicine

A target for the carbapenem-resistance rate of *Pseudomonas aeruginosa* was included in Japan's "National Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016–2020" In order to achieve this target, we need to make efforts to reduce the frequency of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* and to ensure the appropriate use of antimicrobial agents that have the potential to induce bacterial resistance. The effectiveness of the combined use of injectable anti-*P. aeruginosa* agents other than carbapenems against carbapenem-resistant *P. aeruginosa* was evaluated using antimicrobial susceptibility data for 286 *P. aeruginosa* strains that were isolated in 2012.

Based on the interpretation criteria outlined in the Clinical and Laboratory Standards Institute M100-S28 standards, 84 out of 286 *P. aeruginosa* strains showed resistance or intermediate susceptibility to imipenem or meropenem and were classified as carbapenem-resistant. The susceptibility rates of these strains for piperacillin (PIPC), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC), ceftazidime (CAZ) and cefepime (CFPM) ranged from 58.3–70.2%, and those for ciprofloxacin (CPFX) and levofloxacin (LVFX) were 67.9% and 64.3%, respectively. High susceptibility rates of 88.1% and 92.9% were obtained for gentamicin (GM) and amikacin (AMK), respectively.

PIPC, TAZ/PIPC, CAZ or CFPM, which are  $\beta$ -lactams, were used in combination with CPFX, LVFX, GM, or AMK, and percentage of strains that were susceptible to one or both antimicrobial agents was calculated for each combination. As a result, it was found that combining  $\beta$ -lactams with CPFX or LVFX resulted in susceptibility rates of 64.3–86.9%, and combining  $\beta$ -lactams with GM or AMK produced susceptibility rates of 88.1–96.4%.

In this study, we demonstrated that the susceptibility rates of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* were increased by combining  $\beta$ -lactams with new quinolones or aminoglycosides; i.e., non-carbapenem drugs. It is expected that the promotion of combination therapy involving these antimicrobial agents would lead to a reduction in the frequency of carbapenem resistance among *P. aeruginosa*.