

一般演題) 臨床分離緑膿菌に対するドリペネムとタゾバクタム/ピペラシリンの耐性菌出現抑制に関する検討

<sup>1</sup> 塩野義製薬株式会社 創薬・疾患研究所 感染症部門

○山口 高広<sup>1</sup>、巻 秀樹<sup>1</sup>、辻 雅克<sup>1</sup>

【目的】我々は、ヒト血漿中薬剤濃度推移を再現した *in vitro* pharmacodynamic (PD) model を用いて、臨床分離緑膿菌に対するドリペネム (DRPM) の優れた殺菌効果を報告してきた。今回、緑膿菌感染症の治療によく使用されるタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の緑膿菌に対する殺菌効果を DRPM と比較・検討した結果を報告する。

【方法】試験菌株：臨床分離緑膿菌 SR24885 株 (MIC : DRPM:1  $\mu$ g/mL, TAZ/PIPC:16  $\mu$ g/mL)。 *in vitro* PD 試験条件：試験開始時の菌量を約  $10^6$ cfu/mL とし、DRPM 1g 1日3回 (*t.i.d.*)、TAZ/PIPC 4g/0.5g 1日4回 (*q.i.d.*) 投与時のヒト血漿中薬剤濃度推移を72時間再現した時の生菌数を経時的に測定。MIC 測定：72時間後の培養液中から分離したコロニーと親株のMICをCLSIに準じた微量液体希釈法で測定。

【結果・考察】DRPM 1g *t.i.d.*を投与した条件下では、作用後8時間で生菌数が検出限界( $10^2$ cfu/mL)以下まで減少し、その後72時間まで再増殖しなかった。一方、TAZ/PIPC 4g/0.5g *q.i.d.*では、一旦生菌数が検出限界以下まで減少したが、その後再増殖が認められ、72時間作用後には生菌数が約  $10^8$ cfu/mL まで増加していた。TAZ/PIPC 作用時に再増殖した培養液から分離したコロニーに対するTAZ/PIPCのMICは、64  $\mu$ g/mL 以上まで上昇していた。また、セフトジジム(CAZ)のMICも4  $\mu$ g/mL から32  $\mu$ g/mL まで上昇しており、DRPMのMICも1  $\mu$ g/mL から2  $\mu$ g/mL と僅かな上昇が認められた。AmpC  $\beta$ -lactamase 阻害剤である3-amino phenyl boronic acid 50  $\mu$ g/mL 存在下でのCAZのMICを測定したところ、親株のMICまで低下したことから、再増殖の要因はAmpC  $\beta$ -lactamase の産生量が増加したためと推察された。

【結論】AmpC  $\beta$ -lactamase の産生量増加に伴い、TAZ/PIPC に対する耐性化が認められた臨床分離緑膿菌に対しても、DRPMは、AmpC  $\beta$ -lactamase の産生量を増加させることなく、優れた殺菌効果を示した。