

4) 基礎的立場からの併用薬の再考

¹東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座○石井 良和¹

単剤で治療が困難な多剤耐性菌感染症には抗菌薬の併用療法が採用される。併用抗菌薬を評価するためには、The fractional inhibitory concentration (FIC) index と呼ばれる指標が使われている。この方法は、2 薬剤の FIC index を求めるために 96-well のプレートを 1 枚使用しなければならず、微生物検査室で採用することは困難であった。そこで、各抗菌薬の臨床的ブレイクポイントを考慮した、1 薬剤に対して 2 濃度（通常は S と I）のみを含む、複数薬剤の組み合わせを 96-well のプレートに配置した感受性測定試験用のプレートが考案された。これがいわゆるブレイクポイント・チェッカーボード(B・C)プレートである。これまでに緑膿菌用の B・C プレートが開発・市販され、臨床応用されてきた。併用療法研究会では 2003 年から、国内 8 施設から 63 株の多剤耐性緑膿菌を収集し、B・C プレートを用い、薬剤を併用した場合の感受性を把握した。その成績は纏めて、小栗らが 2011 年に日本化学療法学会雑誌に報告している (Vol. 59: 172-176)。本検討では、コリスチンと他薬剤との組み合わせが最も高い効果が得られた。しかし、この結果は併用の有用性を示すものではなく、コリスチン耐性株が含まれていなかったことによるものであった。次いで効果が高かったのは、アミカシンとピペラシリンおよびアミカシンとアズトレオナムの組み合わせであった。その理由として、本邦で分離される多剤耐性緑膿菌は、メタロβラクタマーゼ(MBL)である IMP-型酵素を産生する菌株の頻度が高いことが挙げられる。MBL はピペラシリンおよびアズトレオナムに対する親和性が弱いことが特徴である。すなわち、MBL はピペラシリンおよびアズトレオナムを分解することが苦手な酵素である。実際に、収集された 63 株に対するセフトジジム、イミペネムおよびメロペネムの耐性率は、それぞれ 100%、100%および 93.6%だったのに対して、ピペラシリンおよびアズトレオナムの場合は、53.2%および 57.4%を示した。同様に、収集された緑膿菌のアミノ配糖体系薬であるトブラシン、ゲンタミシンおよびアミカシンに対しては、それぞれ 100%、89.4%および 83.0%の菌株が耐性を示した。本発表では、これらの結果に関して、どのような耐性因子が寄与したのかに関して解説し、本邦で分離される多剤耐性緑膿菌治療に有用と思われる併用薬の組み合わせに関して基礎的立場から考察を加える。