

血液由来 *Pseudomonas aeruginosa* に対する薬剤感受性に基づく

カルバペネム系抗菌薬投与方法の評価

日暮 芳己・小林 維斗・森屋 恭爾・小池 和彦

東京大学医学部附属病院感染制御部*

(平成 19 年 2 月 15 日受付・平成 19 年 8 月 6 日受理)

2000 年から 2004 年の 5 年間に血液培養から分離した *Pseudomonas aeruginosa* 67 株を対象に各種抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、カルバペネム系抗菌薬の最適投与方法を Monte Carlo Simulation (MCS) 法により検討した。meropenem (MEPM), biapenem (BIPM) の MIC₉₀ は 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, imipenem/cilastatin (IPM/CS) は 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$, panipenem (PAPM) は 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最も低い MIC₉₀ は ciprofloxacin (CPFX) の 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

Class B β -lactamase 産生株は 1 株 (1.5%), 多剤耐性緑膿菌は 3 株 (4.5%) であった。MCS の結果より, MEPM 0.5 g \times 3/日の投与方法が Time above MIC 50% における最も高い達成確率を示した。この結果より, MEPM 0.5 g \times 3/日の投与方法は高い臨床効果が期待できると思われる。

Key words: blood culture, pharmacokinetic/pharmacodynamic, carbapenem, *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa は健常人に対する病原性は低く、環境中からも分離同定される。しかし、血液疾患等の基礎疾患をもつ患者では、日和見感染症の起原菌となり、治療に難渋する微生物の一つである。カルバペネム系抗菌薬は広域スペクトラムを有し、 β -lactamase に対する安定性、外膜透過性に優れることから、*P. aeruginosa* 感染症の治療に用いられる抗菌薬の一つである。そのなかで、1 β メチル型カルバペネム系抗菌薬¹⁾の meropenem (MEPM) は生体内での安定性向上²⁾、腎毒性の低減³⁾により単剤での使用が可能である。また、従来型カルバペネム系抗菌薬の問題点である中枢毒性は、2 位側鎖の弱塩基化によって軽減され⁴⁾、化膿性髄膜炎や小児の各種感染症においても臨床的有用性の高い抗菌薬である⁵⁾。

当院のカルバペネム系抗菌薬の使用は 1987 年に imipenem/cilastatin (IPM/CS)、1994 年に panipenem/betamipron (PAPM/BP)、1996 年に MEPM を院内採用し、さらに、2005 年 10 月からは 4 日以上の使用にあたり、臨床医から Infection Control Team に使用届の提出を求め、抗菌薬適正使用の推進、監視を行っている。

抗菌活性の評価は、臨床分離株を用い抗菌薬に対する感受性を定期的に調査・検討することが重要であり、さらに、empiric therapy に用いる抗菌薬は、各施設での感受性サーベイランスの結果を考慮して選択する必要がある。私たちは、当院での *P. aeruginosa* の各種抗菌薬に対する感受性変化の報告を行ってきた⁶⁾。今回、その後の感受性動向の把握を目的に、感受性サーベイランスおよび測定された MIC を基に Monte Carlo Simulation (MCS) 法を用いその投与方法について検討

を加えたので以下に報告する。

I. 材料と方法

1. 対象株・MIC 測定

東京大学医学部附属病院にて 2000 年 1 月から 2004 年 12 月までの 5 年間に血液培養にて分離・同定された *P. aeruginosa* 67 株を対象とした。同一患者から複数回分離された症例は、初回分離株を採用した。なお、対象菌は 2 回の純培養後 -80°C 、10% スキムミルク中で凍結保存した。MIC の測定は 9 種の抗菌薬、MEPM, IPM/CS, PAPM/BP, biapenem (BIPM), piperacillin (PIPC), amikacin (AMK), ciprofloxacin (CPFX), ceftazidime (CAZ), cefepime (CFPM) を、日本化学療法学会標準法⁷⁾に従い MIC の測定を行った。フローズプレートは栄研化学にて調製され、使用まで -80°C で凍結保存した。測定された MIC は、既報⁶⁾同様に、CLSI 基準⁸⁾に従い判定を行った。また、本検討に用いた株のうち、2000~2001 年に分離・同定された株を「前期：19 株」、2003~2004 年に分離・同定されたものを「後期：32 株」として集計した。Intermediate-resistant 率 (IR 率) は、CLSI 基準⁸⁾に従い「intermediate」および「resistant」を示した株数の和を分子に、対象とした株の総数を分母とし、百分率で示した。なお、本研究での統計学的検討は Fisher の直接法を用い、有意水準を両側 $\alpha = 0.05$ とした。

Table 1. Distribution of MIC by antibiotics, and the percentage of susceptible, intermediate and resistant

		MIC ($\mu\text{g/mL}$)			Category								
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	susceptible (S)			intermediate (I)			resistant (R)		
					No	%	p value	No	%	p value	No	%	p value
MEPM	All (n = 67)	$\leq 0.06-128$	1	16	58	86.6	—	2	3	—	7	10.4	—
	First phase (n = 19)	$\leq 0.06-16$	1	16	17	89.5	0.699	0	0	0.627	2	10.5	1
	Second phase (n = 32)	0.125-128	0.5	16	27	84.4		1	3.1		4	12.5	
IPM/CS	All (n = 67)	0.25-64	2	32	43	64.2	—	3	4.5	—	21	31.3	—
	First phase (n = 19)	0.5-16	2	16	12	63.2	1	1	5.3	1	6	31.6	1
	Second phase (n = 32)	1-64	2	32	21	65.6		1	3.1		10	31.3	
PAPM/BP	All (n = 67)	0.5-128	8	64	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	First phase (n = 19)	0.5-32	8	32	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Second phase (n = 32)	2-128	8	64	—	—	—	—	—	—	—	—	—
BIPM	All (n = 67)	0.125-128	0.5	16	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	First phase (n = 19)	0.25-16	0.5	16	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Second phase (n = 32)	0.25-128	0.5	32	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PIPC	All (n = 67)	2->128	4	32	63	94	—	—	—	—	4	6	—
	First phase (n = 19)	2-32	4	32	19	100	0.285	—	—	—	0	0	0.285
	Second phase (n = 32)	2->128	4	64	29	90.6		—	—	—	3	9.4	
CAZ	All (n = 67)	1->128	8	64	35	52.2	—	20	29.9	—	12	17.9	—
	First phase (n = 19)	1-32	4	16	14	73.7	0.041	4	21.1	0.36	1	5.3	0.128
	Second phase (n = 32)	1->128	16	64	13	40.6		11	34.4		8	25	
CFPM	All (n = 67)	1->128	2	8	64	95.5	—	0	0	—	3	4.5	—
	First phase (n = 19)	1-8	2	8	19	100	0.523	0	0	ND	0	0	0.523
	Second phase (n = 32)	1->128	2	8	30	93.8		0	0		2	6.3	
AMK	All (n = 67)	0.25->128	2	8	62	92.5	—	3	4.5	—	2	3	—
	First phase (n = 19)	0.25->128	2	32	16	84.2	0.14	2	10.5	0.547	1	5.3	0.373
	Second phase (n = 32)	0.25-32	4	8	31	96.9		1	3.1		0	0	
CPFX	All (n = 67)	$\leq 0.06-128$	≤ 0.06	2	60	89.6	—	1	1.5	—	6	9	—
	First phase (n = 19)	$\leq 0.06-64$	≤ 0.06	32	17	89.5	1	0	0	0.627	2	10.5	1
	Second phase (n = 32)	$\leq 0.06-128$	≤ 0.06	2	28	87.5		1	3.1		3	9.4	

MEPM: meropenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin, PAPM/BP: panipenem/betamipron BIPM: biapenem, PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, AMK: amikacin, CPFX: ciprofloxacin

All: 67 organisms isolated between Jan 2000 and Dec 2004.

First phase: 19 organism isolated between Jan 2000 and Dec 2001.

Second phase: 32 organism isolated between Jan 2003 and Dec 2004.

There aren't recommended S · I · R category against PAPM/BP and BIPM by CLSI⁸⁾

p value: Statistical significance between first phase (2000-2001) and second phase (2003-2004) was determined by Fisher's exact test, and $p < 0.05$ was considered significant.

2. MCS法によるカルバペネム系抗菌薬の最適投与方法の検討

各抗菌薬の健常成人における薬物動態パラメータから、MCS法により Vd(分布容積: L), CLt(クリアランス: L/h) の確率分布に対数正規分布を、f(蛋白結合率) の範囲に一様分布を適用し、各抗菌薬の投与方法別に 5,000 例の血中濃度推移を発生させた。MIC 分布は、67 株の対象株より得られた分布データから、5,000 例の MIC を発生させた。各抗菌薬の投与方法は、承認されている用法・用量に基づき、MEPM と IPM/CS は 0.5 g × 2/日、1.0 g × 2/日および 0.5 g × 3/日、PAPM/BP は 0.5 g × 2/日、1.0 g × 2/日、BIPM は 0.3 g × 2/日、0.6 g × 2/日とし、点滴時間は 30 分とした。抗菌薬、投与方法別に time above MIC (TAM) が得られる確率 (target attainment (TA) %) を Crystal Ball 2000 (株式会社構造計画

研究所: 東京) を用いておのおの算出した。

II. 結 果

1. MIC 測定の結果

1) CLSI 基準による判定

MEPM は $\leq 0.06-128 \mu\text{g/mL}$ に分布し、MIC₅₀ は $1 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ は $16 \mu\text{g/mL}$ を示し、「感性」は 86.6% であった。また、前期・後期の比較では、MIC₅₀ が 1 から $0.5 \mu\text{g/mL}$ に変化した。

IPM/CS は $0.25-64 \mu\text{g/mL}$ に分布し、MIC₅₀ は $2 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ は $32 \mu\text{g/mL}$ を示し、「感性」は 64.2% であった。また、前期・後期の比較では、MIC₉₀ が 16 から $32 \mu\text{g/mL}$ に変化した。

PAPM/BP は $0.5-128 \mu\text{g/mL}$ に分布し、MIC₅₀ は $8 \mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ は $64 \mu\text{g/mL}$ であった。前期・後期の比較では、MIC₉₀ が 32 から $64 \mu\text{g/mL}$ へ変化した。BIPM

Table 2. Statistical analysis of the rate of each category for same series antibiotics

		Category								
		susceptible (S)			intermediate (I)			resistant (R)		
		No	%	p value	No	%	p value	No	%	p value
All (n = 67)	CAZ	35	52.2	< 0.001	20	29.9	< 0.001	12	17.9	0.026
	CFPM	64	95.5		0	0		3	4.5	
First phase (n = 19)	CAZ	14	73.7	0.046	4	21.1	0.105	1	5.3	0.5
	CFPM	19	100		0	0		0	0	
Second phase (n = 32)	CAZ	13	40.6	< 0.001	11	34.4	< 0.001	8	25	0.082
	CFPM	30	93.8		0	0		2	6.3	
All (n = 67)	IPM/CS	43	64.2	0.005	3	4.5	1	21	31.3	0.005
	MEPM	58	86.6		2	3		7	10.4	
First phase (n = 19)	IPM/CS	12	63.2	0.124	1	5.3	0.5	6	31.6	0.232
	MEPM	17	89.5		0	0		2	10.5	
Second phase (n = 32)	IPM/CS	21	65.6	0.148	1	3.1	1	10	31.3	0.129
	MEPM	27	84.4		1	3.1		4	12.5	

CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, MEPM: meropenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin.

All: 67 organisms isolated between Jan 2000 and Dec 2004.

First phase: 19 organism isolated between Jan 2000 and Dec 2001.

Second phase: 32 organism isolated between Jan 2003 and Dec 2004.

p value: Statistical significance of the rate of each category between the same series antibiotics in all phase (n = 67), first phase (2000–2001) and second phase (2003–2004) was determined by Fisher's exact test and p < 0.05 was considered significant.

は 0.125~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、 MIC_{50} は 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 MIC_{90} は 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。前期・後期の比較では、 MIC_{90} が 16 から 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へ変化した。

PIPC は 2~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、 MIC_{50} は 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 MIC_{90} は 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、「感性」の割合は 94% であった。前期・後期の比較では、 MIC_{90} が 32 から 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へ変化した。

CAZ は 1~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、 MIC_{50} は 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 MIC_{90} は 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、「感性」の割合は 52.5% であった。前期・後期の比較では、 MIC_{90} が 4 から 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へ、 MIC_{50} は 16 から 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に変化した、「感性」の割合は 73.7% から 40.6% に減少した (p=0.041)。

CFPM は 1~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、 MIC_{50} は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 MIC_{90} は 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、「感性」の割合は 95.5% であった。

AMK は 0.25~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、 MIC_{50} は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 MIC_{90} は 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、「感性」の割合は 92.5% であった。前期・後期の比較では、 MIC_{50} が 2 から 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に、 MIC_{90} は 32 から 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へ変化した。

CPFX は ≤ 0.06 ~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、 MIC_{50} は ≤ 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 MIC_{90} は 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、「感性」の割合は 89.6% であった。前期・後期の比較では、 MIC_{90} が 32 から 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ へ変化した (Table 1)。

また、同系統の抗菌薬「CAZ-CFPM」と「IPM/CS-MEPM」の組み合わせについて「感性」、「中間値」、「耐性」の割合を比較した。「CAZ-CFPM」では有意差がみられるカテゴリーもあり、前期では「感性」で有意差 (p=

0.046) が、後期では「感性」、「中間値」で有意差 (p<0.001) がみられた。

「IPM/CS-MEPM」では「感性」、「耐性」で有意差 (p=0.005) がみられ、前期・後期での比較は有意差がみられなかった (Table 2)。

IR 率は、MEPM は 13.4%、IPM/CS は 35.8%、CAZ は 47.8%、AMK は 7.5%、CPFX は 10.4%、CFPM は 4.5% であった。なお、前期・後期の比較では CAZ にて前期 26.3%、後期 59.4% と有意な増加がみられた (p=0.041) (Fig. 1)。

2) 日本化学療法学会ブレイクポイント MIC (BP-MIC)^{9,10)}による判定

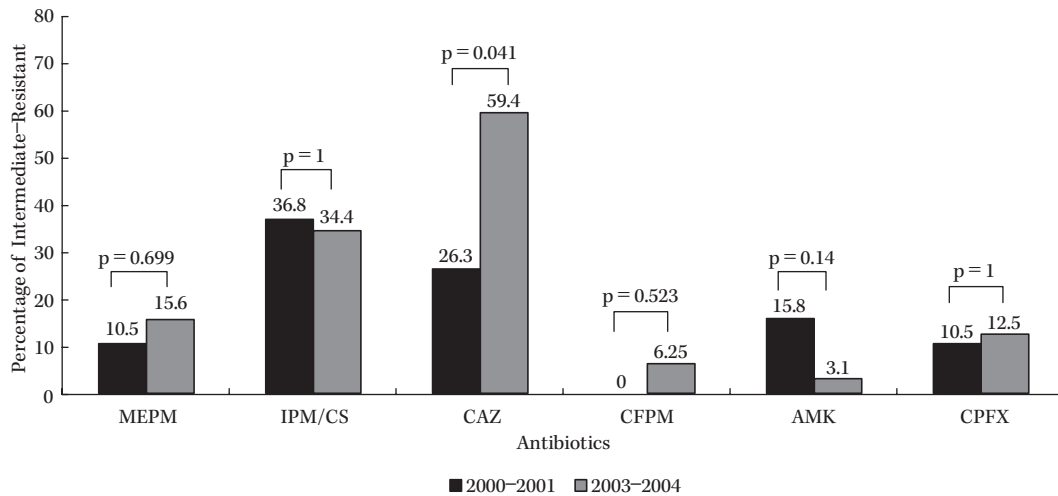
MEPM は 59.7% (前期: 57.9%, 後期 65.6%)、IPM/CS は 40.3% (前期: 42.1%, 後期 40.6%)、PAPM/BP は 3% (前期: 10.5%, 後期 0%)、BIPM は 64.2% (前期: 63.2%, 後期 62.5%)、CAZ は 31.3% (前期: 47.4%, 後期 25%)、CFPM は 59.7% (前期: 68.4%, 後期 56.3%)、CPFX は 89.6% (前期: 89.5%, 後期 87.5%) が「感性」を示し、PIPC はすべて耐性であった。

2. 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の分離状況

IPM/CS ≥ 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AMK ≥ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、CPFX ≥ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を満たす株は 2000 年に 2 株、2003 年に 1 株、計 3 株 (4.5%) 分離された。また、Class B β -lactamase 産生株は 1 株 (1.5%) 分離された。

3. MCS 法を用いたカルバペネム系抗菌薬の TA% の算出 (Fig. 2)

MEPM の TAM30% は 61.9~80.7%、TAM50% は



MEPM: meropenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin, CAZ: ceftazidime, AMK: amikacin, CFPX: ciprofloxacin, CFPM: cefepime
 Statistical significance between first phase (2000-2001) and second phase (2003-2004) was determined by Fisher's exact test, and $p < 0.05$ was considered significant.

The rate of intermediate and resistant (IR rate) was classified based on the CLSI guideline⁸⁾.

Fig. 1. Percentage of intermediate and resistant rates for each isolated phase.

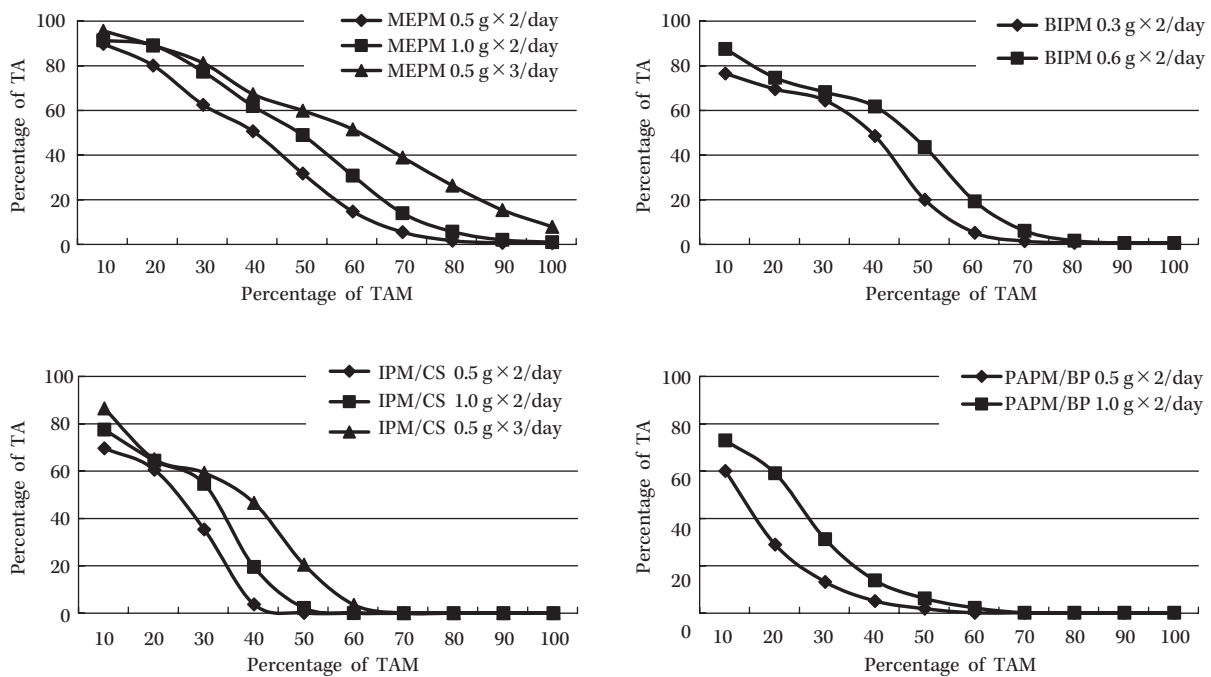


Fig. 2. Relationship between time above MIC (TAM) and target attainment (TA%) for each antibiotics and dose.

31.2~59.3%であった。IPM/CSのTAM30%は35.4~59.3%, TAM50%は0.1~20.5%であった。PAPM/BPのTAM30%は13.1~31.1%, TAM50%は1.7~6.1%であった。BIPMのTAM30%は63.8~67.6%, TAM50%は19.4~43%であった。

III. 考 察

P. aeruginosa は生活環境に常在する弱毒菌で、血液疾患、骨髄移植患者などを基礎疾患とする免疫機能低下患者では、敗血症、肺炎をはじめ各種感染症の起原菌とな

るが、近年各種抗菌薬に対する低感受性菌・耐性菌が臨床問題となっている。

また、抗菌薬の使用コントロールと耐性菌出現の関係について、カルバペネム系、フルオロキノロン系とアミカシンの使用のコントロール下で、*P. aeruginosa*、*Klebsiella pneumoniae* と *Serratia marcescens* で多剤耐性を獲得した菌が分離され、*P. aeruginosa* の5%がフルオロキノロン系とアミカシンに耐性を獲得したと報告している¹¹⁾。各種抗菌薬に対する感受性動向の調査・検討は

empiric therapy における抗菌薬の適正使用, 救命率の向上につながり重要である。

近年, 抗菌薬の効果を薬物動態 (pharmacokinetics: PK) と薬力学 (pharmacodynamics: PD) の関係から検討する PK/PD 研究が盛んに行われ, 臨床効果と相関する PK/PD パラメータが明らかとなっている¹²⁻¹⁵⁾。私たちは *P. aeruginosa* のカルバペネム系抗菌薬に対する感受性サーベイランスを行い, 既報⁶⁾と比較した。また, MCS法を用い TAM を求め, TA% から最適な抗菌薬の選択と投与方法を検討した。

カルバペネム系抗菌薬は, MIC₅₀ は BIPM が優れ, MIC₉₀ は MEPM と BIPM が同等で, IR 率に有意差を認めなかった。MEPM, IPM/CS および PAPM/BP の抗菌活性は 1995 年から 1999 年の分離株⁶⁾と同様であった。また, BP-MIC による判定は BIPM, IPM/CS に前期・後期の感性率に変化はないが, MEPM は 57.9%~65.6% と感性傾向にあった。

当院で使用されるカルバペネム系抗菌薬のうち, CLSI にて「感性」, 「中間値」, 「耐性」の判定基準が設定される IPM/CS と MEPM の比較では, 「感性」および「耐性」にて有意差 ($p=0.005$, $p=0.005$) が認められ, 当院における MEPM の有効性が予測される。

MEPM は, D2 ポーリン以外の外膜透過孔を有し, 外膜透過性低下の影響は少ないことから¹⁶⁻¹⁸⁾, 良好な抗緑膿菌活性, 低い耐性率を示すと考えられ, この結果は国内外の多くの報告と一致している¹⁹⁻²¹⁾。また, BIPM の抗菌活性は院内使用の場合を見据え今後の監視が必要である。

β -ラクタム系抗菌薬のうち, CAZ の MIC₅₀ は 1995 年から 1999 年の分離株と同様⁶⁾であり, MIC₉₀ は耐性化を示し, 同様に, PIPC も MIC₉₀ で耐性化に変化した。しかし, CAZ と PIPC の耐性化に比し, CFPM は既報⁶⁾と比較すると MIC₅₀, MIC₉₀ はともに, 感性を示した。「CAZ-CFPM」の比較では各カテゴリーに有意差を認め, CAZ 耐性傾向, CFPM 感性傾向から class C β -lactamase 産生をはじめとする耐性機構の関与が疑われる。しかし, BP-MIC の判定では, CAZ, CFPM は, ともに感性率の低下がみられ, 今後, CAZ, CFPM の動向を, BP-MIC による判定も含め監視することが必要と思われる。

AMK の抗菌力は耐性化傾向にあったが⁶⁾, 本研究では, MIC₅₀, MIC₉₀ ともに良好な感性を示した。また, 前期・後期の比較では, MIC₉₀ は感性化の傾向を示した。また, IR 率に有意な差は認めないが ($p=0.140$), 15.8% から 3.1% に低下していることから, AMK は耐性化から感性に推移していると考えられる。

CPFX の抗菌力は MIC₉₀ で耐性化傾向にあったが⁶⁾, 本研究では MIC₅₀ が $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, MIC₉₀ は $2 \mu\text{g/mL}$ を示し, また, BP-MIC の判定では 87.5% が感性を示すことから, 感性化に推移していると考えられる。

CLSI の基準を用いた交叉耐性は, CPFX と IPM/CS の交叉耐性は 5 株 (前期: 2 株, 後期: 2 株), AMK と IPM/CS の交叉耐性は 2 株 (前期: 1 株, 後期: 0 株), AMK と CPFX の交叉耐性を示す株は分離されなかった。今後, 複数の耐性機構を保有する菌株の出現に監視が必要である。

また, 多剤耐性緑膿菌は 3 株 (4.5%) 認められ, 山口らや Tsuji らの報告 (1.6%¹⁹⁾, 2.8%²⁰⁾) と同様の分離率と考えられる。

カルバペネム系抗菌薬の適切な抗菌薬選択の指標として MCS 法による TAM の TA% を算出した。Craig は TAM が 25~30% 以上を増殖抑制作用, 40~50% 以上を最大殺菌作用の指標とし²²⁾, TAM 30% を増殖抑制作用, TAM 50% 以上を最大殺菌作用として, おおのこの TA% を算出した。その結果, MEPM 0.5 g \times 3/日投与は, MEPM 0.5 g \times 2/日投与・MEPM 1.0 g \times 2/日投与に比べ高い達成率を示し, 特に TA50% は, より高値の達成確率 (59.3%) を示した。この結果は他のカルバペネム系抗菌薬・投与方法に比べ優れていることから, 最も臨床効果が期待できると考えられた。

今後も感受性動向の監視は必要であるが, 本研究の対象株では, カルバペネム系抗菌薬に, 抗菌活性を保持していた。また, CLSI 基準および BP-MIC にて感性率が高い MEPM の投与計画は, 0.5 g \times 3/日投与が最も高い TA% を示し, 有効性が期待できると考えられる。

文 献

- 1) 砂川 洵: メロペネム。原 耕平 編, カルバペネム系抗生物質, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1995; 43-53
- 2) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 他: Meropenem の各種実験動物における薬物動態。Chemotherapy 1992; 40 (Suppl 1): 123-31
- 3) 井上 薫: Meropenem のラットおよびサルにおける腎毒性試験。Chemotherapy 1992; 40 (Suppl 1): 222-37
- 4) Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, Nouda H: Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: Effect of C-2 side chain. J Antibiot 1995; 48: 408-16
- 5) Edwards S J, Emmas C E, Campbell H E: Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. Curr Med Res Opin 2005; 21: 785-94
- 6) 日暮芳己, 岩井友美, 奥住捷子, 米山彰子, 中原一彦, 木村 哲: 血液由来 *Pseudomonas aeruginosa* の薬剤感受性の年次変化。日化療会誌 2003; 51: 127-31
- 7) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会 (1988 年): 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法) —日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 1990; 38: 102-5
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial testing; Fifteenth informational supplement; M100-S15, 2005
- 9) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告—呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクボ

- イントー。Chemotherapy 1994; 42: 905-14
- 10) 呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—新規抗菌薬および既存抗菌薬の追加 (1997年)。日化療会誌 1997; 45: 757-61
 - 11) Arakawa Y, Ike Y, Nagasawa M, Shibata N, Doi Y, Shibayama K, et al: Trends in Antimicrobial-Drug Resistance in Japan. July 9, 2004; <http://www.cdc.gov/ncidod/edi/vol6no6/arakawa.htm>
 - 12) Kuti J L, Dandekar P K, Nightingale C H, Nicolau D P: Use of Monte Carlo simulation to design an optimized pharmacodynamic dosing strategy for meropenem. J Clin Pharmacol 2003; 43: 1116-23
 - 13) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10
 - 14) Forrest A, Nix D E, Ballou C H, Goss T F, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. Antimicrob Agent Chemother 1993; 37: 1073-81
 - 15) Scaglione F: Can PK/PD be used in everyday clinical practice. Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 349-53
 - 16) Kohler T, Michea-Hamzhepour M, Epp S F, Pechere J C: Carbapenem activities against *Pseudomonas aeruginosa*: respective contributions of OprD and efflux systems. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 424-7
 - 17) Sumita Y, Fukusawa M: Meropenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. Chemotherapy 1996; 42: 47-56
 - 18) Perez F J, Gimeno C, Navarro D, Garcia-de-Lomas J: Meropenem permeation through the outer membrane of *Pseudomonas aeruginosa* can involve pathways other than the OprD porin channel. Chemotherapy 1996; 42: 210-4
 - 19) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2004 年臨床分離株の感受性サーベランス。Jpn J Antibiot 2005; 58: 655-89
 - 20) Tsuji A, Kobayashi I, Oguri T, Inoue M, Yabuuchi E, Goto S: An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. J Infect Chemother 2005; 11: 64-70
 - 21) Unal S, Masterton R, Goossens H: Bacteraemia in Europe-antimicrobial susceptibility data from MYSTIC surveillance programme. Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 155-63
 - 22) Craig W A: The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens. Advanced Studies in Medicine 2002; 2: 126-34

Study of antibacterial activity and optimized dosing of Carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from blood culture

Yoshimi Higurashi, Ito Kobayashi, Kyoji Moriya and Kazuhiko Koike

Department of Infection Control and Prevention, University of Tokyo Hospital,
7-3-1 Hongou, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

Antibacterial activity against 67 *Pseudomonas aeruginosa* isolates from blood culture from 2000 to 2004 were studied by measuring the minimum inhibitory concentration (MIC) and compared to previous data. Optimized carbapenem dosing was designed using Monte Carlo simulation.

The MIC₉₀ of meropenem (MEPM), biapenem (BIPM), imipenem/cilastatin (IPM/CS) and panipenem/betamipron (PAPM/BP) was 16 μg/mL, 16 μg/mL, 32 μg/mL, and 64 μg/mL.

The MIC₉₀ of ciprofloxacin (CPFX) was 2 μg/mL, the lowest MIC in antibiotics tested. The number of isolates producing class B β-lactamase was 1 (1.5%) and multidrug-resistant organisms was 3 (4.5%).

Treatment with MEPM 0.5 g × 3/day conferred the highest probability (59.3%) of target attainment for target pharmacodynamic exposures (time above MIC was 50%). In conclusion, MEPM (0.5 g × 3/day) may be an effective regimen for empiric therapy against bacteremia with *P. aeruginosa*.