

【原著・基礎】

新鮮分離緑膿菌の薬剤感受性および生体防御因子との相互作用

高橋 孝行¹⁾・辻原 佳人¹⁾・桜井 馨²⁾・松本 文夫²⁾¹⁾神奈川県衛生看護専門学校付属病院臨床検査科*, ²⁾同 内科

(平成 15 年 11 月 18 日受付・平成 16 年 1 月 5 日受理)

1999 年 4 月から 2002 年 3 月までの 2 年間に、臨床材料から分離された緑膿菌 125 株に対する imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), biapenem (BIPM) などカルバペネム系薬の MIC₅₀ と MIC₉₀ は、それぞれ、IPM では 1 µg/mL と 16 µg/mL, PAPM では 4 µg/mL と 16 µg/mL, MEPM では 0.5 µg/mL と 8 µg/mL, BIPM が 0.5 µg/mL と 8 µg/mL であって、BIPM と MEPM の抗菌力が IPM, PAPM より優る傾向であった。カルバペネム系薬の短時間殺菌作用は、新鮮ヒト血清 50% 添加群で著明に増強された。これに対してセフェム系薬 ceftazidime (CAZ) では新鮮ヒト血清添加による殺菌能の増強はほとんど観察されなかった。カルバペネム系薬 1/4 MIC 添加培地で培養した緑膿菌 MSC-399 株を刺激物質とした場合、健常成人由来好中球の chemiluminescence index (CL index) 値は BIPM 処理群では 1.91 で、この値は無添加群および IPM, PAPM または MEPM 処理群に比べ有意に (p<0.05) 大きかった。この成績より、カルバペネム系薬のなかでは BIPM 処理菌の刺激により好中球の貪食・殺菌能がもっとも増強することが示唆された。

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, bactericidal activity, antibacterial agents, defending factors, phagocytosis

緑膿菌は、近年、基礎疾患を有する高齢者や医原的原因による院内感染の原因菌として臨床上分離頻度が高く、本邦ではカルバペネム系薬、ニューキノロン系薬および抗緑膿菌作用をもつアミノグリコシド系薬が治療に使用されている¹⁾。しかし、1990 年以降国内でこれらの抗菌薬に耐性を示す緑膿菌が認められるようになった²⁾。また最近、これら 3 系統の抗菌薬に耐性を獲得した「多剤耐性緑膿菌」が問題視されるようになり、全国各地で分離されている³⁾。この多剤耐性菌の分離率は現在数%以下と推定されているが⁴⁾、院内感染の原因菌となっている場合がある⁵⁾。

一方、生体内での抗菌薬の抗菌活性は、生体防御因子である血清の殺菌作用や好中球の貪食・殺菌能との相互作用によって増強する。著者らもすでにセフェム系抗菌薬とこれら生体防御因子との相互作用は抗菌薬によって差のあることを報告している⁶⁾。

今回、著者らは緑膿菌感染症の抗菌薬療法における生体内反応を知る目的で、臨床分離緑膿菌に対する各種抗菌薬の抗菌力、およびカルバペネム系薬の短時間殺菌作用におよぼす新鮮ヒト血清の影響および本系統抗菌薬処理緑膿菌を刺激物とした場合のヒト好中球の貪食・殺菌作用への影響について検討した。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

神奈川県衛生看護専門学校付属病院臨床検査科で 1999 年 4 月から 2002 年 3 月までの 2 年間に扱った各

診療科受診症例の臨床検査材料から分離した緑膿菌 125 株を対象とした。主な検査材料は喀痰、尿、膿汁、糞便であり、被験菌株は 1 症例 1 株とし、定法にしたがって同定した。また、ヒト好中球による貪食試験には臨床分離緑膿菌 MSC-399 株を用いた。

2. 抗菌薬の最小発育阻止濃度の測定法

被験抗菌薬はカルバペネム系の imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM) および biapenem (BIPM), セフェム系の ceftazidime (CAZ), ペニシリン系の piperacillin (PIPC), アミノグリコシド系の arbekacin (ABK) および tobramycin (TOB), ニューキノロン系の ciprofloxacin (CPFX) および levofloxacin (LVFX) であり最小発育阻止濃度 (MIC) は寒天平板希釈法で測定した。

MIC の測定には Ca²⁺, Mg²⁺ イオン添加 Mueller-Hinton agar (MHA, Difco Laboratories) を使用した。血液寒天培地で一夜培養した被験菌を, Mueller-Hinton broth (MHB, Difco Laboratories) に McFarland (Becton Dickinson) が 0.5 になるように懸濁調整し, さらに 100 倍に希釈した菌液を各 2 倍希釈系列の抗菌薬を含有する寒天平板上に接種した。最終的な接種菌量は 10⁴ CFU /spot である。抗菌力の精度管理のため *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 を用い, 同時に MIC を測定した。なお被験抗菌薬については当該企業から力価の明らかな原末の分与を受けた。

*神奈川県横浜市磯子区汐見台 1-6-5

3. 短時間殺菌効果

臨床分離の緑膿菌 MSC-399 株に対する IPM, PAPM, MEPM, BIPM および CAZ の殺菌作用の測定は、それぞれの抗菌薬の 1 MIC および 2 MIC を添加後 1, 2, 4 および 6 時間目の生菌数をもって測定した。

MHB で 35°C, 20 時間培養した被験菌を新鮮 MHB で 1,000 倍希釈し、2 時間前培養した。培養後、所定の濃度の各抗菌薬を添加した。経時的にサンプリングし、適宜希釈して寒天平板に塗抹した。同時に、より生体内に近い条件下での経時的生菌数の変動を知るために、新鮮ヒト血清を 50% 添加した MHB 培地における各種抗菌薬の殺菌効果を検討した。

4. Sub-MIC 処理菌の調製

臨床分離緑膿菌 MSC-399 株を MHB にて 35°C, 20 時間培養した後、この菌液 1 mL を 100 mL の MHB に接種し、37°C の恒温槽にて 2 時間振盪培養した。L-チューブにこの培養菌液 6 mL を分注し、さらに各抗菌薬の終末濃度が 1/4 MIC となるように添加した。37°C の恒温槽にて 1 時間振盪培養した後、3,000 rpm で 15 分間遠心し、その沈渣を PBS にて 2 回洗浄した。洗浄後の沈渣を PBS に懸濁した後、550 nm で OD が 0.125 になるように希釈した (10^8 CFU/mL)。さらに PBS にて 10^5 CFU/mL となるように希釈し、-80°C にて保存した。なお抗菌薬非添加培地にて培養した菌液を同一条件下で処理し、対照として保存した。

5. ヒト好中球の chemiluminescence 測定

ヒト好中球の調製は Ficoll-Conray 重層法に準じた⁷⁾。すなわち、28~30 歳の健常成人 (n=7) よりヘパリン採血した血液 8 mL を 2% デキストラン生理食塩液 2 mL と混和し、1 時間室温にて放置後、好中球画分を得た。これに当量の PBS を加えた液を 3 mL の Ficoll-Conray の入った試験管に重層し、300×g, 45 分間遠心した。沈殿に 0.87% NH₄Cl 液 4 mL を加え、10 分間ゆるやかに混和した後、遠心で集めた好中球を Hanks 液にて洗浄後、 1×10^7 cells/mL になるように Hanks 液に浮遊させた。好中球の chemiluminescence (CL) 活性の測定法は揚井らの方法⁸⁾に準じた。ルミノール液 100 μ L (0.2 mg/mL) と好中球浮遊液 100 μ L (10^7 cells/mL) に、前記した 1/4 MIC 抗菌薬で処理した菌液を融

解後、その 50 μ L (10^5 cells/mL) を好中球刺激物質として添加後、TD-4000 フォトメーター (双葉メディカル社) で CL を測定した。なお、相対比較のために、抗菌薬前処理菌添加時の CL ピーク値を抗菌薬無処理菌添加時の CL ピーク値で除した値を CL index とした。

II. 結 果

1. 緑膿菌の臨床材料別検出率

Table 1 に当院の 1999 年 4 月から 2002 年 3 月までの臨床材料別の緑膿菌の検出率を示した。過去の自験例と同様に臨床材料別では、呼吸器系材料の喀痰、咽頭ぬぐい液からの検出率が (37.9%) 高く、次いで尿から緑膿菌の検出率が (26.2%) 高い傾向を示した。数例ではあるが血液からも緑膿菌が (1.9%) 検出された。なお、緑膿菌の年次的な検出率には大きな変動は認められなかった。

2. 緑膿菌に対する抗菌力の比較

Table 2 に緑膿菌 125 株に対する IPM, PAPM, MEPM, および BIPM のカルバペネム系薬 4 薬剤と CAZ, PIPC, CPMX, LVFX, TOB, および ABK の MIC range, MIC₅₀ と MIC₉₀ の成績を示した。カルバペネム系薬のなかでは、BIPM, MEPM の抗菌力が強い傾向を示した。

呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント⁹⁾にもとづいた各抗菌薬に対する感性・耐性と判定される株数を調べ、耐性率を調べた (Table 3)。PAPM と PIPC に対する耐性率がそれぞれ 72.8% と 92% であ

Table 2. Antibacterial activity of various antimicrobial agents against 125 strains of *Pseudomonas aeruginosa*

Antimicrobial agent	MIC (μ g/mL)		
	range	50%	90%
Imipenem/cilastatin	$\leq 0.06 \sim >128$	1	16
Panipenem/betamipron	$\leq 0.06 \sim >128$	4	16
Meropenem	$\leq 0.06 \sim >128$	0.5	8
Biapenem	$\leq 0.06 \sim >128$	0.5	8
Ceftazidime	0.5 $\sim >128$	2	16
Piperacillin	1 $\sim >128$	8	64
Ciprofloxacin	$\leq 0.06 \sim >128$	0.25	2
Levofloxacin	$\leq 0.06 \sim >128$	1	8
Tobramycin	$\leq 0.06 \sim >128$	0.5	1
Arbekacin	$\leq 0.06 \sim >128$	2	4

Table 1. Detection rates of *Pseudomonas aeruginosa* in clinical samples during the past 3 years

Period	Sputum (%)	Pharynx (%)	Urine (%)	Feces (%)	Pus (%)	Blood (%)	Other (%)	Total
1999 April ~2000 March	38 (23.0)	14 (8.5)	36 (21.8)	28 (17.0)	14 (8.5)	1 (0.6)	34 (20.6)	165
2000 April ~2001 March	79 (30.9)	36 (14.1)	65 (25.4)	28 (10.9)	31 (12.1)	4 (1.6)	13 (5.0)	256
2001 April ~2002 March	36 (28.2)	12 (9.7)	33 (26.2)	18 (14.5)	17 (13.6)	2 (1.9)	7 (5.9)	125

Table 3. Rates of resistance of 125 strains of *Pseudomonas aeruginosa* to various antimicrobial agents

Antimicrobial agent	Break point ($\mu\text{g/mL}$)	Number of sensitive strains	Number of resistant strains	Frequency of resistance (%)
Imipenem/cilastatin	2	96	29	23.2
Panipenem/betamipron	2	34	91	72.8
Meropenem	2	101	24	19.2
Biapenem	2	99	26	20.8
Ceftazidime	4	96	29	23.2
Piperacillin	2	10	115	92.0
Ciprofloxacin	2	97	28	22.4
Levofloxacin	2	113	12	9.6
Tobramycin	2	118	7	5.6
Arbekacin	2	99	26	20.8

Numbers strains of resistant to the antibiotics were determined based on the report on the break point of the antibiotics for respiratory infection⁸⁾

ったが、他の抗菌薬に対する耐性率は23.2%以下であった。また、今回用いたすべての抗菌薬に耐性を示した株が1株(0.8%)あった。

3. 血清添加時短時間殺菌効果

緑膿菌 MSC-399 株に対する IPM, PAMP, MEPM, BIPM および CAZ の MIC はそれぞれ 2, 8, 0.5, 1 および $4 \mu\text{g/mL}$ であった。血清添加の有無による各抗菌薬の 1 MIC および 2 MIC を作用させた場合の短時間殺菌効果の違いを検討した (Fig. 1)。血清無添加で培養 2 時間後の生菌数で比較すると、抗菌薬無添加群では $7.5 \log$ であったが、カルバペネム系 4 抗菌薬の 1 および 2 MIC 添加群では IPM で 5.1 および $4.7 \log$, PAMP で 5.2 および $4.7 \log$, MEPM で 6.2 および $5.5 \log$, BIPM で 5.4 および $5.2 \log$ であった。一方、新鮮ヒト血清添加で培養 2 時間後の生菌数で比較すると、抗菌薬無添加群では $6.9 \log$ であり、血清無添加群の約 5 分の 1 に減少していた。また、カルバペネム系 4 抗菌薬の 1 および 2 MIC 添加群では、IPM で 1.3 および $1.6 \log$, PAMP で 2.1 および $1.6 \log$, MEPM で 3.2 および $1.8 \log$, BIPM で 1.6 および $1.3 \log$ であり、著明な菌数減

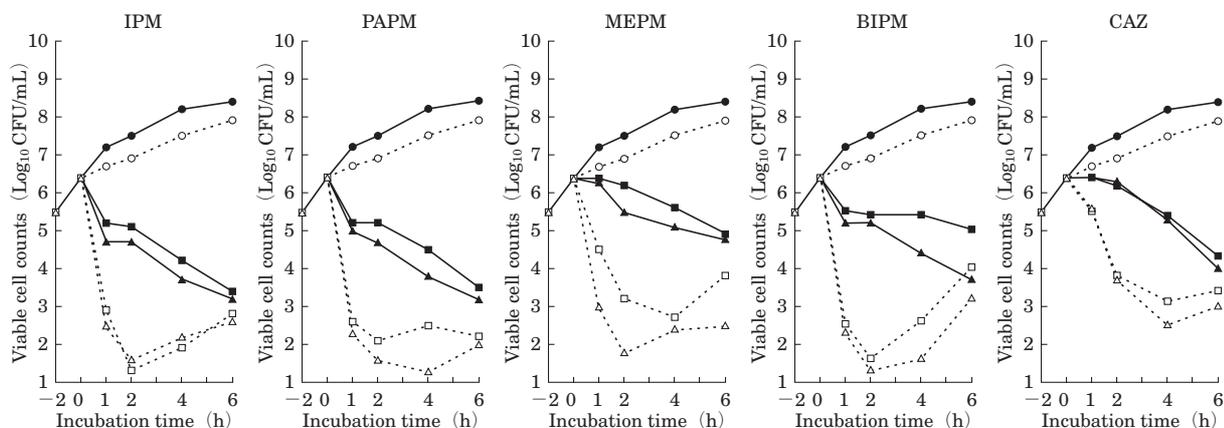
少を認めた。しかし、血清無添加および添加条件下で CAZ を添加した場合の培養 2 時間後の生菌数は、1 MIC 添加で 6.2 および $3.8 \log$, 2 MIC 添加で 6.3 および $3.7 \log$ であり、血清添加群で約 100 倍の生菌数減少が観察された。一方、血清添加条件下でのカルバペネム系 4 抗菌薬添加群の菌数減少に比べ約 1,000 分の 1 であった。

4. ヒト好中球の chemiluminescence 活性におよぼす sub-MIC 薬剤処理緑膿菌 MSC-399 株の影響

カルバペネム系抗菌薬 1/4 MIC 添加培地で前処理した緑膿菌 MSC-399 株を刺激物質とした場合、ヒト好中球の CL 活性は上昇し、特に BIPM 処理群では CL index が 1.91 倍の顕著な上昇が認められ、この値は対照および他の抗菌薬に比べ有意 ($p < 0.05$) に大きかった (Fig. 2)。

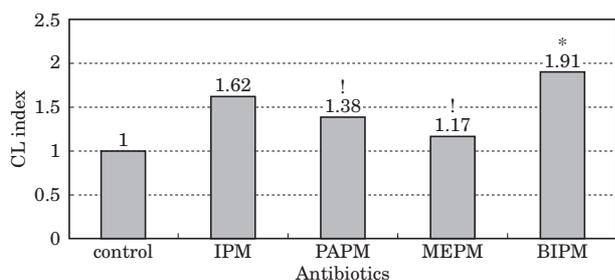
III. 考 察

カルバペネム系薬は、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を持ち、 β -ラクタマーゼに安定な抗菌薬として開発されてきた¹⁰⁾。本系抗菌薬は、医療技術の進歩に伴う宿



●: control, ○: control; 50% serum added, ■: 1MIC, □: 1MIC; 50% serum added, ▲: 2MIC, △: 2MIC; 50% serum added
IPM: imipenem, PAMP: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem, CAZ: ceftazidime

Fig. 1. Effect of human serum on the bactericidal activity of antimicrobial agents against *Pseudomonas aeruginosa* MSC-399.



* : significant difference ($P < 0.05$) from the control

! : significant difference ($P < 0.05$) from BIPM

IPM: imipenem, PAM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem

Fig. 2. Phagocytosis by human PMNs of *Pseudomonas aeruginosa* MSC-399 previously exposed to imipenem, panipenem, meropenem and biapenem.

主の多様化などにより増加している。いわゆる易感染性患者や糖尿病患者、慢性腎不全患者、高齢者や腎機能低下のある患者などの細菌感染症に有効な抗菌薬として一定の評価を得ている。換言すると、易感染性患者や中・重症細菌感染症の病態下における原因菌としては緑膿菌の検出率が高いという背景から¹¹⁾、抗緑膿菌作用を有するセフェム系薬よりも殺菌作用の強いカルバペネム系薬の使用頻度が増加している。

緑膿菌に対する IPM, PAM, MEPM および BIPM 抗菌力を測定した結果、BIPM, MEPM, IPM および PAM の順に強い抗菌力が示された。MIC₉₀ 値からみればカルバペネム系薬では BIPM, MEPM がもっとも臨床分離緑膿菌に対する抗菌力が強いことから、臨床的には第一選択薬剤となりうる (Table 2)。

カルバペネム系薬の特徴は、①penicillin-binding proteins (PBPs) に対する強い結合親和性、②比較的長い postantibiotic effect (PAE)、③エンドトキシン遊離の抑制、④グラム陰性菌における良好な外膜透過性、⑤β-ラクタマーゼに対する安定性と活性阻害作用、⑥extended spectrum β-lactamase (ESBL) 産生菌に対する強い抗菌力などが報告¹²⁾され、中枢神経系への副作用がきわめて低いことから米国においては重症感染症に対する治療薬として推奨されている¹³⁾。また BIPM は MEPM よりもさらに高い DHP-1 安定性¹⁴⁾と通常の MIC 測定では MEPM に 1 管弱劣る¹⁵⁾ものの、殺菌力は接種菌量の影響を受けず¹⁶⁾、動物実験における治療効果も MEPM より優れている¹⁵⁾。この BIPM と MEPM 相違点は、PBPs に対する結合親和性の差に起因しているものと推定される。ただし MEPM¹⁷⁾は IPM¹⁸⁾や BIPM¹⁰⁾に比べ、PBP 3 に対する親和性が高いことから、菌は分裂ができず長いフィラメント状になり溶菌する特徴がある¹⁹⁾。また生方らは PBP 3 と PBP 1 B + PBP 4 により強い親和性有する MEPM の方が BIPM よりも強い抗菌活性を示したが、殺菌性に関しては PBP 4 に対する親和性がより強い BIPM の方が優れていると報告している²⁰⁾。さらに BIPM はスフェロプラスト化とバルジ

形成が同時に見られるのに対し、MEPM はフィラメント形成が著明で、2 MIC という高濃度の MEPM を作用させることによってはじめて PBP 4 と PBP 1 B への結合によるバルジ形成が認められたと述べている²⁰⁾。これらの事実は BIPM の強い殺菌性を示すものであり、病巣内起因菌を短期間に確実に殺菌する必要がある。いわゆる抵抗減弱症例での有効性を示唆する成績として注目される。

Lorian ら²¹⁾は細菌に sub-MIC の抗菌薬を作用させると細菌の表層構成成分の合成・発現が抑制または阻止されると報告している。さらに Alexander ら²²⁾はペニシリン処理により障害を受けた菌は白血球による貪食を受けやすいと報告している。われわれの実験ではカルバペネム系薬の sub-MIC で処理した緑膿菌をヒト好中球に刺激剤として作用させると、その CL 活性が上昇した。BIPM 処理菌での CL index は他の抗菌薬処理菌群に比べ有意 ($P < 0.05$) に上昇しており、ペニシリン系薬と同様にカルバペネム系薬で接触した菌は好中球による貪食を受けやすくなることが明らかとなった。また、峯らは大腸菌に対するヒト血清中の殺菌因子活性と好中球の貪食殺菌活性に相関性があることを報告しているが²³⁾、BIPM の内科系治療成績の集計で短期間臨床効果が優れるとの報告を勘案すると本実験で明らかとなった BIPM と血清との相互作用および sub-MIC 処理菌に対する好中球の貪食・殺菌作用の亢進がその臨床効果に関与している可能性があるものと考えられた。

著者らの今回の検討では、カルバペネム系薬 sub-MIC 処理緑膿菌の易貪食性が示され sub-MIC 濃度下における病巣内起炎菌の動向も推知することができたが、感染病巣内での PK/PD では抗菌薬と生体内抗菌活性との間には複雑かつ流動的な相互作用が存在するものと思われるので、今後は総合的な抗菌薬と生体内抗菌活性の相互作用の検討が必要と考えている。

本論文内容の一部は、第 49 回日本化学療法学会東日本支部総会、第 51 回日本感染症学会東日本地方会総会 (平成 14 年 10 月 31 日~11 月 1 日、仙台国際センター) で発表した。

文 献

- 1) Kato K, Iwai S, Kumasaka K, et al.: Survey of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* by The Tokyo Johoku Association of *Pseudomonas* Studies. *J. Infect. Chemother.* 7: 258~262, 2001
- 2) 中條俊博, 広瀬崇興, 熊本悦明, 他: 尿路分離菌におけるニューキノロン系抗菌薬に対する耐性菌出現状況—その使用量と耐性出現率の年次推移について—. *感染症学雑誌* 64: 1416~1424, 1990
- 3) 新妻一直, 齊藤美和子, 小島原美知恵, 他: 福島県 4 施設から分離された臨床分離緑膿菌の薬剤感受性の検討. *Jpn. J. Antibiot.* 54: 79~87, 2001
- 4) Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, et al.: Rapid detection and evaluation of clinical

- characteristics of emerging multiple-drug-resistant Gram-negative rods carrying the metallo- β -lactamase Gene *bla*_{IMP}. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2006~2011, 1988
- 5) Livermore D M: Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our Worst Nightmare? *Clin. Infect. Dis.* 34: 634~640, 2002
 - 6) 松本文夫, 今井健郎, 高橋孝行, 他: sub-MICにおける β -lactam剤の抗菌効果。 *Chemotherapy* 37: 1321~1326, 1989
 - 7) Boyum A: Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. Isolation of mononuclear cells by one centrifugation and of granulocytes by combining centrifugation and sedimentation at 1 g. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* S 97: 77~89, 1968
 - 8) 揚井正紀, 森 剛一, 福田友子, 他: ヒト多核白血球のルミノール添加によるchemiluminescence測定の検討。 *医学のあゆみ* 112: 594~596, 1980
 - 9) 斎藤 厚, 稲松孝思, 岡田 淳, 他: 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ポイント—新規抗菌薬および既存抗菌薬の追加 (1997年)
 - 10) 砂川 洵, 金沢勝則, 納田浩司: カルバペネム系抗生物質の抗緑膿菌活性。 *Jpn. J. Antibiot.* 53: 479~511, 2000
 - 11) 金子幸弘, 河野 茂, 正岡 徹, 他: カルバペネム系薬登場から15年が経過して (松本慶蔵 編)。 *化学療法の領域* 18 (S-2): 50~62, 2002
 - 12) 笹原武司, 井上松久: カルバペネム系抗菌薬—登場から10年, その現状と展望—基礎。 *化学療法の領域* 13 (S-2): 11~18, 1997
 - 13) Gilbert D M, Moellering R C, Sande M A: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2000. Antimicrobial Therapy, Inc, 2000
 - 14) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, et al.: Renal dehydropeptidase-1 stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 481~483, 1992
 - 15) 村上研一郎, 宮崎修一, 金子康子, 他: 新carbapenem系抗生物質biapenemの細菌学的研究。 *Chemotherapy* 42 (S-4): 37~54, 1994
 - 16) 西木克侑, 疋田宗生: ビアペネム, カルバペネム系抗生物質 (原 耕平 編)。 p. 54~63, 医薬ジャーナル社, 東京, 1995
 - 17) Sumita Y, Fukasawa M, Okuda T: Comparison of two carbapenems. SM-7338 and morphological changes. *J. Antibiot.* 41: 314~320, 1990
 - 18) Hashizume T, Ishino F, Nakagawa J, et al.: Studies of the mechanism of action of imipenem in vitro: Binding to the penicillin-binding proteins (PBPs) in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*, and inhibition of enzyme activities due to the PBPs in *E. coli*. *J. Antibiot.* 37: 394~400, 1984
 - 19) Yang Y, Bhachech N, Bush K: Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by β -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 35: 75~84, 1995
 - 20) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 緑膿菌に対するbiapenem, meropenem, およびceftazidimeの抗菌作用の比較。 *日化療会誌* 50: 1~10, 2002
 - 21) Lorian V: Medical relevance of low concentrations of antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 31 (S-D): 137~148, 1977
 - 22) Alexander J W, Good R A: Effect of antibiotics on the bactericidal activity of human leukocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 71: 971~983, 1968
 - 23) 峯 靖弘, 野々山重男, 西田 実: 多形核好中球による*Pseudomonas aeruginosa*の貧食殺菌効果と抗生物質の作用。 *Chemotherapy* 27: 76~82, 1979

Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* fresh isolates to various antibiotics and their interactions with defense factors

Takayuki Takahashi¹⁾, Yoshito Tsujihara¹⁾, Iwao Sakurai²⁾
and Fumio Matsumoto²⁾

¹⁾Division of Clinical Laboratory and ²⁾Department of Internal Medicine Hospital Affiliated
with Kanagawa Prefecture School of Nursing and Midwifery, 1-6-5 Shiomidai,
Isogo-ku Yokohama, Kanagawa, Japan

We determined the MIC₅₀ and MIC₉₀ of four carbapenem antibiotics, *i. e.*, imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), and biapenem (BIPM), for 125 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from clinical specimens between April 1999 and March 2002. The MIC₅₀ and MIC₉₀ values obtained were: 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, for IPM, 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, for PAPM, 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively for MEPM, and 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectively, for BIPM. The results indicated that the antibiotic efficacy of BIPM and MEPM was superior to that of IPM and PAPM. The acute bactericidal action of the carbapenem antibiotics was markedly enhanced by the addition of fresh human serum to a final concentration of 50%, but the bactericidal effect of the cephem derivative ceftazidime (CAZ) was not significantly affected by fresh human serum. Neutrophils obtained from healthy adults were exposed to *P. aeruginosa* strain MSC-399 that had been incubated in the culture medium containing each of the four carbapenem antibiotics at 1/4 the MIC. The chemiluminescence index (CL index) of the neutrophils exposed to BIPM was 1.91, and significantly higher than that of the cells exposed to IPM, PAPM, or MEPM and the control cells ($p < 0.05$). The results suggest that added to bacterial culture medium BIPM is the most potent of the carbapenems in stimulating the phagocytotic and bactericidal activity of neutrophils exposed to *P. aeruginosa*.