

## 【原著・基礎】

### 臨床分離された *Pseudomonas aeruginosa* に対する arbekacin の抗菌力 (2003 年～2007 年)

藤村 茂<sup>1)</sup>・五味 和紀<sup>2)</sup>・高根 秀成<sup>1)</sup>・中野 禎久<sup>1)</sup>  
布施 克浩<sup>2)</sup>・菊地 利明<sup>2)</sup>・徳江 豊<sup>3)</sup>・渡辺 彰<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門\*

<sup>2)</sup> 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器病態学分野

<sup>3)</sup> 群馬大学医学部附属病院感染制御部

(平成 20 年 9 月 2 日受付・平成 21 年 1 月 9 日受理)

臨床分離緑膿菌に対するアミノグリコシド系抗菌薬でアミカシン (AMK) と類似構造を有する抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬のアルベカシン (ABK) の抗菌力を調査した。

使用菌株は、2003 年～2007 年に東北地方の一般市中病院 20 施設より臨床分離された緑膿菌 1,348 株 (03 年 188 株, 04 年 317 株, 05 年 272 株, 06 年 292 株, 07 年 279 株) とし、対象の薬剤は、ABK, AMK, ゲンタマイシン (GM) の 3 薬剤である。薬剤感受性の測定は微量液体希釈法にて行い、SMA ディスク法および PCR にてメタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) の検討を併せて実施した。各薬剤の 03～07 年の MIC<sub>50</sub> は ABK と GM が 2～4 μg/mL であり AMK は各年ともに 4 μg/mL を示した。一方の MIC<sub>90</sub> も同様に ABK および GM は 8～16 μg/mL を示し AMK の 8～32 μg/mL よりいずれも 1 管程度優れていた。MBL 産生株は 64 株および MBL 非産生 MDRP 株は 18 株分離され、その MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> は、MBL 非産生 MDRP では 3 剤間でほぼ同等であったが、MBL 産生株では ABK と GM が AMK より優れていた。今回の検討から、ABK の MBL 産生株を含む緑膿菌に対する抗菌力は GM とほぼ同等であり、AMK より 1～2 管程度優れていることがわかった。院内肺炎や創部感染症の起因菌として緑膿菌や MRSA は高率に分離され、またこれらによる混合感染もみられることから、抗 MRSA 薬の ABK は、こうした感染の治療薬として、その有用性が期待される。

**Key words:** *Pseudomonas aeruginosa*, arbekacin, drug resistance, multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP)

硫酸アルベカシン (arbekacin : ABK) は、アミノグリコシド系抗菌薬で唯一、抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬として臨床使用されている薬剤である。アミノグリコシド系抗菌薬の薬剤耐性機序は、耐性菌が産生するアセチル化やリン酸化などのアミノグリコシド修飾酵素による抗菌薬の不活化<sup>1)</sup>であるが、ABK は、その化学構造に (S)-4-amino-2-hydroxybutyryl (AHB) 基を有しており、これにより修飾部位にて立体障害が生じ、各種アミノグリコシド修飾酵素による既知の化学修飾を受けにくい構造となっている。筆者ら<sup>2)</sup>は、この AHB 基自体を修飾する aminoglycoside acetyltransferase (AAC-4<sup>m</sup>) を産生する MRSA が抗菌薬の不適切な使用により臨床分離されたことを報告したが、これ以外では AAC (6<sup>m</sup>) /APH (2<sup>m</sup>) の ABK 不活化酵素が報告<sup>3)</sup>されているだけである。この AHB 基は、ABK の他に amikacin (AMK) も有している。AMK を含め多くのアミノグリコシド系抗菌薬は、*Pseudomonas aeruginosa* などグラム陰性桿菌に抗菌力を示すがグラム陽性菌には適応がない。Gentamicin

(GM) や kanamycin など一部のアミノグリコシド系抗菌薬は、ブドウ球菌属とグラム陰性桿菌に適応がある。*P. aeruginosa* の ABK を含むアミノグリコシド系抗菌薬に対する耐性機序は、MRSA とは異なり 16S rRNA のメチル化酵素が報告されており、それをコードする遺伝子 (*rmtA*) を保有する *P. aeruginosa* の分離頻度は 0.8% (9/1,113 株) である<sup>4)</sup>。

ABK は、1990 年から MRSA 感染症治療薬として本邦で使用されているが、1990 年代には ABK と vancomycin (VCM) の 2 剤だけが、MRSA 感染症治療薬として使用され、MRSA 以外の他菌種への新たな使用は考えられていなかった。しかるに現在では、ABK と VCM の他に、teicoplanin, linezolid を加えた 4 剤の抗 MRSA 薬が臨床使用されている。

近年、*P. aeruginosa* の臨床分離株のなかから、メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL) 産生株やカルバペネム系の imipenem (IPM)、ニューキノロン系の ciprofloxacin (CPFX) と AMK の 3 剤に耐性を示す多剤耐性緑膿菌 (MDRP) が検出され臨床問題になっている。現在のところ MDRP に抗菌力を示す薬

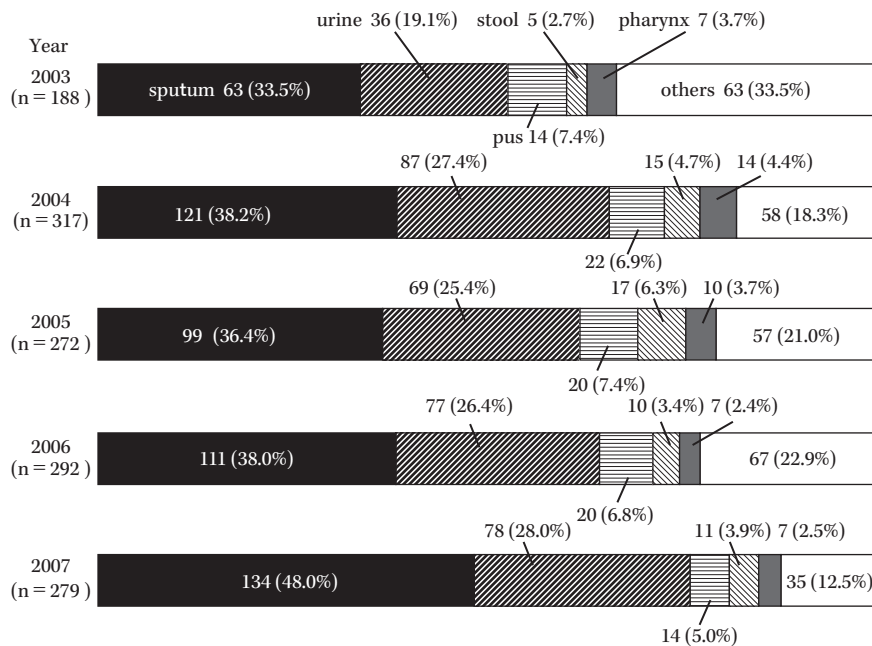


Fig. 1. Number of clinical specimen in 2003-2007.

剤はほとんどなく、本邦では未承認である colistin を輸入して使用する<sup>5,6)</sup>か、チェッカーボード法の成績から既存の薬剤を併用する試みがなされている<sup>7)</sup>。筆者らは、MBL 産生 *P. aeruginosa* に対して ABK と fosfomycin (FOM) との併用が相乗作用を示すことを報告した<sup>8)</sup>。

MRSA と *P. aeruginosa* の混合感染は呼吸器感染症などでみられることがある。今回、抗緑膿菌活性を有する AMK と同様の化学構造を示し、抗 MRSA 薬でもある ABK の臨床分離 *P. aeruginosa* 株に対する抗菌力を AMK と比較検討した。

## I. 対象と方法

### 1. 使用菌株

使用菌株は、2003 年～2007 年に東北地方の一般市中病院 20 施設の入院患者より収集した *P. aeruginosa* 1,348 株である。年別の分離株数は、2003 年：188 株、2004 年：317 株、2005 年：272 株、2006 年：292 株、2007 年：279 株であり、由来検体は、各年代ともに喀痰と尿が多かった (Fig. 1)。

### 2. 薬剤感受性試験

各菌株に対する抗菌薬の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) はフローズプレート (栄研化学) を用いた微量液体希釈法にて測定した。対象抗菌薬は、アミノグリコシド系の ABK, AMK, GM の 3 薬剤である。この他に MDRP か否かの確認のため、カルバペネム系の IPM, ニューキノロン系の CPFX, およびセフェム系の ceftazidime (CAZ) を用い、IPM, CPFX, AMK の 3 薬剤すべての MIC が IPM :  $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ , CPFX :  $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ , AMK :  $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示したとき MDRP と判定した。CAZ は、MIC が  $\geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$  のとき耐性と判定した。

### 3. MIC 測定の精度管理

精度管理株は Clinical and Laboratory Standards Institute に準じて *P. aeruginosa* ATCC27853 を用い、各薬剤の MIC が CAZ :  $1\sim 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ , FOM :  $2\sim 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ , GM :  $0.5\sim 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ , meropenem :  $0.25\sim 1 \mu\text{g}/\text{mL}$ , piperacillin :  $1\sim 8 \mu\text{g}/\text{mL}$  の許容範囲内にあることを確認した<sup>9)</sup>。

### 4. MBL 産生 *P. aeruginosa*

被検菌株のうち CAZ に耐性を示した株に対し、メルカプト酢酸ナトリウム (SMA) および CAZ と IPM ディスク (栄研化学) を用いた SMA ディスク法にて MBL 産生の有無を確認した<sup>10)</sup>。さらに PCR にて 5 種類の MBL 遺伝子 (*bla* gene) を確認した。すなわち SMA ディスク法にて MBL の産生が確認された *P. aeruginosa* 株より Instagene Matrix (BIO-RAD) を用いて DNA を抽出した。PCR で使用したプライマーは、

*bla*IMP-1-F : 5'-ACCGCAGCAGAGTCTTTGCC-3',

*bla*IMP-1-R : 5'-ACAACCAGTTTTGCCTTACC-3',

*bla*IMP-2-F : 5'-GTTTTATGTGTATGCTTCC-3',

*bla*IMP-2-R : 5'-AGCCTGTTCCCATGTAC-3',

*bla*VIM-1-F : 5'-AGTGGTGAGTATCCGACAG-3',

*bla*VIM-1-R : 5'-ATGAAAGTGCGTGGAGAC-3',

*bla*VIM-2-F : 5'-ATGTTCAAACCTTTTGTAGTAAG-3',

*bla*VIM-2-R : 5'-CTACTCAACGACTGAGCG-3',

*bla*SPM-1-F : 5'-GCGTTTTGTTTTGTTGCTC-3',

*bla*SPM-1-R : 5'-TTGGGGATGTGAGACTAC-3'

とした<sup>11-13)</sup>。

Table 1. Comparative susceptibility of arbekacin and other aminoglycosides against clinical *P. aeruginosa* strains other than MBL-producing strains and MDRP

Year	No. of strains	Aminoglycoside antibiotics	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
			Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
2003	175	Arbekacin	$\leq 0.5 - > 32$	2	8	8
		Amikacin	$\leq 1 - > 64$	4	8	16
		Gentamicin	$\leq 0.25 - > 32$	4	8	8
2004	292	Arbekacin	$\leq 0.5 - > 32$	2	4	8
		Amikacin	$\leq 1 - > 64$	4	8	16
		Gentamicin	$\leq 0.25 - > 32$	2	4	8
2005	259	Arbekacin	$\leq 0.5 - > 32$	2	4	4
		Amikacin	$\leq 1 - > 64$	4	8	8
		Gentamicin	$\leq 0.25 - > 32$	4	4	8
2006	272	Arbekacin	$\leq 0.5 - > 32$	2	4	4
		Amikacin	$\leq 1 - 64$	4	8	8
		Gentamicin	$\leq 0.25 - > 32$	2	4	8
2007	268	Arbekacin	$\leq 0.5 - > 32$	2	4	4
		Amikacin	$\leq 1 - > 64$	4	8	8
		Gentamicin	$\leq 0.25 - > 32$	2	4	4

Table 2. Comparison of susceptibility to aminoglycoside antibiotics against MBL-producing *P. aeruginosa* and non-MBL MDRP during 5 years

	No. of strains	MIC* range			MIC* <sub>50</sub>			MIC* <sub>90</sub>		
		ABK	AMK	GM	ABK	AMK	GM	ABK	AMK	GM
MBL-producing <i>P. aeruginosa</i>	64	$\leq 0.25 - > 32$	2 - > 64	$\leq 0.25 - > 32$	16	> 64	16	32	> 64	32
Non-MBL MDRP	18	32 - > 32	32 - > 64	16 - > 32	32	> 64	> 32	> 32	> 64	> 32

\*  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 

## II. 結 果

### 1. ABK 感受性の年次推移

ABK を含むアミノグリコシド系 3 薬剤の MBL 産生株および MBL 非産生 MDRP を除く緑膿菌 1,266 株に対する薬剤感受性の年次推移を Table 1 に示す。各年ともに MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>80</sub>, MIC<sub>90</sub> において ABK と GM の成績は、AMK より 1 管程度優れていた。ABK の成績は GM とほぼ同等と考えられたが、MIC<sub>50</sub> の成績では、2003 年と 2005 年分離株において、ABK が GM より 1 管程度優れていた。AMK の MIC が  $\geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示した株において、2006 年分離株のうちの 1 株を除きすべて ABK と GM とともに  $> 32 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示した。この 1 株の ABK と GM の MIC は、それぞれ  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $> 32 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

MBL 非産生 MDRP は 18 株分離され、アミノグリコシド系 3 剤の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は、ともに  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上を示した (Table 2)。MBL 産生緑膿菌 64 株に対する AMK の MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> はともに  $> 64 \mu\text{g}/\text{mL}$  であったが、ABK と GM の MIC<sub>50</sub> はともに  $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ , MIC<sub>90</sub> はともに  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり AMK より 3~4 管優れていた。

### 2. MBL 産生緑膿菌と MBL 非産生 MDRP の分離状況

2003 年から 2007 年に分離された MBL 産生緑膿菌 64 株のうち多剤耐性を示した株は 43 株であった。2003 年に分離された MBL 産生株 4 株は MDRP ではなかったが、2004 年以降 MBL 産生菌が多剤耐性を示す傾向にあり、2007 年の 9 株はすべて MDRP であった。その分離頻度は 2003 年が 2.1% であったが、2004 年以降約 5% 前後を推移している。これに反して 2003 年に分離された MDRP 9 株はすべて MBL 非産生株であり分離頻度は 4.8% であったが 2004 年以降 MBL 非産生 MDRP の分離頻度は 1% 以下にまで減少していた (Fig. 2)。

MBL 産生緑膿菌の耐性遺伝子は、2004 年分離株の 1 株が *blaVIM-2* gene を保有しており 3 剤の MIC はすべて  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。これ以外の 63 株はすべて *blaIMP-1* gene 保有株であった。

## III. 考 察

近年、pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) の検討から、アミノグリコシド系抗菌薬のこの作用は濃度依存的であることが明らかになった。すなわち C<sub>max</sub>/MIC を重要視して投与することにより高い抗菌効果が得られる。これに伴い ABK は、本邦の用法用量ではこれ

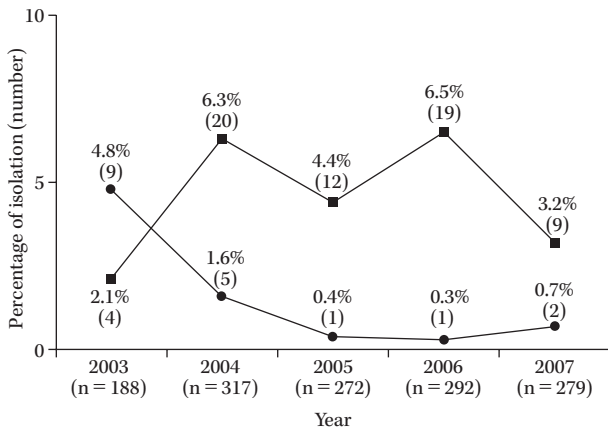


Fig. 2. Isolation of MBL-producing *P. aeruginosa* and non-MBL producing MDRP from 2003 to 2007.

squares: MBL-producing *P. aeruginosa*, circles: non-MBL producing MDRP

まで成人に対し 150~200 mg を 1 日 2 回に分けて投与されていた投与回数が、2008 年 2 月に 1 日 1 回投与に変更された。アミノグリコシド系薬剤は近位尿管の上皮細胞に分布し血中濃度の 10 倍以上で蓄積<sup>14)</sup>しやすく、さらに上皮細胞内でリン脂質分解障害によりホスホリピドースを惹起する<sup>15)</sup>。これにより腎毒性の副作用が生じやすい。動物実験の成績では、GM の腎毒性は AMK よりも強いとの報告<sup>16)</sup>があり、ABK の腎毒性は、この 2 薬剤の中間に位置すると考えられている<sup>17)</sup>。Tanigawara らは、ABK の腎毒性を予防するために目標とすべき血中濃度トラフ値は 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満としたうえで、ABK 200 mg を 1 日 1 回投与および 2 回分割投与の双方トラフ値が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満を示すものの、1 日 1 回投与のほうが 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  未満を維持する時間が長いことを報告した<sup>18)</sup>。アミノグリコシド系抗菌薬は、1 日 1 回投与に変更されることによって、高い抗菌効果を示す血中濃度と副作用の軽減が期待されるトラフ濃度を維持できる利点があるが、今回検討に使用したアミノグリコシド系 3 薬剤のなかで 1 日 1 回投与が承認されている抗菌薬は ABK のみである。今後、他のアミノグリコシド系抗菌薬も投与方法が変更される可能性が高いが、現時点では、今回の 3 剤のなかで ABK は、PK-PD の観点から有用性が最も高い薬剤であると示唆された。

緑膿菌は院内肺炎の起因菌として MRSA を含む *Staphylococcus aureus* に次いで 2 番目に多い<sup>19,20)</sup>。このほか尿路感染症や術後感染症さらに皮膚感染症においても *S. aureus* とともに起因菌の上位にあげられている<sup>21,22)</sup>。これらのなかには、MRSA と緑膿菌が混合感染を示す症例も少なくない<sup>23)</sup>。今回の緑膿菌に対する抗菌効果の成績から、抗 MRSA 薬である ABK は、特にこうした混合感染では臨床効果が期待される。今回の検討では、臨床分離緑膿菌に対する抗菌力は、ABK と GM が AMK より 1

管程度優れていたが、3 剤とも概ね良好な成績を示していた。但し、MBL 産生株や非産生の MDRP に対しては 3 剤とも単剤投与における効果は期待できない可能性が高い。多剤耐性株に対して、現在のところ本邦で認可されている抗菌薬の単剤投与で抗菌効果を示す薬剤はほとんどないが、われわれは、血中濃度を反映した濃度に設定した FOM と ABK の併用が MBL 産生株および MDRP に対して *in vitro* での相乗作用を示すことを報告している<sup>8)</sup>。また Tateda らは抗緑膿菌活性を有する 8 種類の抗菌薬 (アミノグリコシド系抗菌薬は AMK が選択されている) の併用効果を簡易に判定できる BC プレートを開発し、すでに臨床使用されている<sup>7)</sup>。すなわち MBL 産生株および MDRP による感染症治療として、ABK を含めた抗菌薬の併用効果の検討が行われるべきである。

今回の検討で、MBL 産生株に対する ABK や GM の MIC range は、2006 年までは低い値を示していたが、2007 年には ABK が 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、GM は 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と高くなっている。また、MBL 非産生 MDRP ではアミノグリコシド系 3 薬剤の MIC は調査開始当初より高い MIC を示している。MBL 産生株ならびに非産生 MDRP に対して、ABK や GM の感受性は AMK よりやや良好であるものの単剤での投与では効果が期待できない可能性が高い。MDRP に対する各種抗菌薬の併用効果の報告は多いが、ABK の併用効果についての検討も行われるべきであると考えられる。

今回のわれわれの成績では、GM が AMK より良好な成績を示していた。しかし霧島が報告した 2002~2007 年の全国調査の成績<sup>24~27)</sup>では、AMK の耐性株分離率が 4.4%~5.1% を示し、GM は 10.8%~13.2% と AMK より高い耐性率を示していた。しかし 2005 年頃より宮城県の施設から分離される緑膿菌では、他の都道府県で分離される株より AMK の感受性率が低くなっていると報告されている。霧島は、この原因を明らかにしていないが、われわれの検討において GM より AMK の耐性率が高かった原因の一つとして、今回の被検菌株が宮城県内の施設から多く集められていたことが関係していると思われる。

ABK は、これまで抗 MRSA 薬として VCM とともに適正使用の観点から、その使用が制限されてきた。しかし現在では、抗 MRSA 薬の種類も増えてきていること、さらに VCM と異なりグラム陰性桿菌にも強い抗菌力を示すアミノグリコシド系であることから ABK の抗緑膿菌作用に注目すべきであり、特に MRSA と *P. aeruginosa* の混合感染などで効果が期待される。*P. aeruginosa* におけるアミノグリコシド系抗菌薬の耐性に関与する 16S rRNA methylase は ABK の他に AMK、GM、tobramycin などにも高度耐性を示す<sup>4)</sup>ことから、ABK に耐性を獲得した場合、他のアミノグリコシド系抗菌薬に交叉耐

性を示す可能性が高い。ABK の抗緑膿菌作用は臨床的に有用であると考えられるが、その偏った使用は、耐性菌を選択する可能性を高めるということを考慮しなければならない。

#### 謝 辞

本検討にあたり菌株を分与いただいた東北感染症研究会（代表：貫和敏博）に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Shaw K J, Rather P N, Hare R S, Miller G H: Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev* 1993; 57: 138-63
- 2) Fujimura S, Tokue Y, Takahashi H, Kobayashi T, Gomi K, Nukiwa T, et al: Novel arbekacin- and amikacin-modifying enzyme of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 2000; 190: 299-303
- 3) Kondo S: Structures of enzymatically modified products of arbekacin by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antibiotics* 1993; 46: 310-5
- 4) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, et al: Acquisition of 16S rRNA methylase gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lancet* 2003; 362: 1888-93
- 5) 遠藤理香, 石黒信久, 菊田英明: 多剤耐性緑膿菌による慢性気管支炎の憎悪に静注用コリスチン製剤が有効であった嚢胞性線維症の1例。感染症学雑誌 2005; 79: 945-50
- 6) Li J, Nation R L, Turnidge J D, Milne R W, Coulthard K, Rayner C R, et al: Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 589-601
- 7) 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
- 8) 藤村 茂, 渡辺 彰: 03, 04年に臨床分離された metallo- $\beta$ -lactamase 産生 *Pseudomonas aeruginosa* の FOM 併用による薬剤感受性の推移。日本化学療法学会雑誌 2006; 54: suppl-A1, 92
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Eighteenth informational supplement. M100-S18. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically M7-A7. Clinical and Laboratory Standards, Wayne, PA 2008; 28: 142-3
- 10) 平湯洋一, 柳原克紀, 松田淳一, 泉川公一, 山口敏行, 竹村 弘, 他: 長崎大学医学部・歯学部附属病院検査部におけるメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼの検出法と1991年から2005年の15年間におけるメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の分離状況。感染症学雑誌 2008; 82: 285-91
- 11) Shibata N, Doi Y, Yamane K, Yagi T, Kurokawa H, Shibayama K, et al: PCR typing of genetic determinants for metallo-beta-lactamases and integrases carried by gram-negative bacteria isolated in Japan, with focus on the class 3 integron. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5407-13
- 12) Tsakris A, Pournaras S, Woodford N, Palepou M F, Babini G S, Douboyas J, et al: Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1290-2
- 13) Poirel L, Naas T, Nicolas D, Collet L, Bellais S, Cavallo J D, et al: Characterization of VIM-2, a carbapenem-hydrolyzing metallo-beta-lactamase and its plasmid- and integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in France. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 891-7
- 14) Bailey M B: The aminoglycoside. *Drugs* 1981; 22: 321-7
- 15) Carlier M B, Laurent G, Claes P J, Vanderhaeghe H J, Tulkens P M: Inhibition of lysosomal phospholipases by aminoglycoside antibiotics; in vitro comparative studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 440-9
- 16) Brion N, Barge J, Godefroy I, Dromer F, Dubois C, Contrepois A, et al: Gentamicin, netilmicin, dibekacin, and amikacin nephrotoxicity and its relationship to tubular reabsorption in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 168-72
- 17) Sato R, Tanigawara Y, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Pharmacokinetics-pharmacodynamic relationship of arbekacin for treatment of patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3763-9
- 18) Tanigawara Y, Sato R, Morita K, Kaku M, Aikawa N, Shimizu K: Population pharmacokinetics of arbekacin in patients infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3754-62
- 19) Watanabe A, Yanagihara K, Kohno S, Matsushima T, HAP study group: Multicenter survey on hospital-acquired pneumonia and the clinical efficacy of first-line antibiotics in Japan. *Intern Med* 2008; 47: 245-54
- 20) Gastmeier P, Sohr D, Geffers C, Behnke M, Ruden H: Risk factors for death due to nosocomial infection in intensive care unit patients: findings from the Krankenhaus Infektions Surveillance System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 466-72
- 21) Kumamoto Y, Tsukamoto T, Matsukawa M, Kunishima Y, Hirose T, Shigeta S, et al: Comparative studies on activities of antimicrobial agents against causative organisms isolated from patients with urinary tract infections (2004). III. Secular changes in susceptibility. *Jpn J Antibiot* 2006; 59: 217-315
- 22) Saito T, Aoki Y, Ebara K, Hirai S, Kitamura Y, Kasaoka Y, et al: Surgical-site infection surveillance at a small-scale community hospital. *J Infect Chemother* 2005; 11: 204-6
- 23) Ohno K, Nakamura T, Azuma T, Yoshida T, Yamada H, Hayashi H, et al: Surveillance of bacteriological examinations at hospitalization in a pediatric surgical ward. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1507-10
- 24) 霧島正浩: 各都道府県から分離された新鮮臨床分離株65万株の各種抗菌薬に対する感受性検査成績(2002年10月~2003年9月)。診療と新薬 2004; 41:

- 169-225
- 25) 霧島正浩：各都道府県から分離された新鮮臨床分離株 76 万株の各種抗菌薬に対する感受性検査成績（第 3 報：2004 年 4 月～2005 年 3 月）。診療と新薬 2005; 42: 980-1035
- 26) 霧島正浩：各都道府県から分離された新鮮臨床分離株 76 万株の各種抗菌薬に対する感受性検査成績（第 4 報：2005 年 4 月～2006 年 3 月）。診療と新薬 2006; 43: 697-753
- 27) 霧島正浩：各都道府県から分離された新鮮臨床分離株 80 万株の各種抗菌薬に対する感受性検査成績（第 5 報：2006 年 4 月～2007 年 3 月）。診療と新薬 2007; 44: 787-843

### Susceptibility to arbekacin of clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated in the Tohoku area between 2003 and 2007

Shigeru Fujimura<sup>1)</sup>, Kazunori Gomi<sup>2)</sup>, Hidenari Takane<sup>1)</sup>, Yoshihisa Nakano<sup>1)</sup>, Katsuhiko Fuse<sup>2)</sup>, Toshiaki Kikuchi<sup>2)</sup>, Yutaka Tokue<sup>3)</sup> and Akira Watanabe<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan

<sup>2)</sup> Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup> Infection Control and Prevention Center, Gunma University Hospital

We surveyed the susceptibility to ceftazidime, arbekacin (ABK), gentamycin (GM), and amikacin (AMK) of 1,348 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated between 2003 and 2007 from patients hospitalized in the Tohoku area, Japan. Susceptibility was tested by the broth microdilution method using frozen plates. Metallo- $\beta$ -lactamase (MBL)-producing *P. aeruginosa* was detected by the sodium mercaptoacetate (SMA) disc method, and PCR was used to detect the MBL type. Results of yearly susceptibility testing showed that the MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> of aminoglycoside antibiotics against 1,266 *P. aeruginosa* strains except for 64 MBL-producers and 18 non-MBL multidrug-resistant *P. aeruginosa* (MDRP) strains, between 2003 and 2007 were 2–4  $\mu$ g/mL in ABK and GM, and 4  $\mu$ g/mL, respectively. On the other hand, the range of MIC<sub>90</sub> of ABK and GM were 8 to 16  $\mu$ g/mL and those of AMK were 8 to 32  $\mu$ g/mL. ABK was more effective than AMK, but MBL-producers and non-MBL MDRP were resistant to these 3 aminoglycoside antibiotics. *P. aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) are frequently isolated as the cause of nosocomial pneumonia and wound infection. Mixed infection by these strains is also frequently encountered. ABK, which is an anti-MRSA drug, may prove effective against nosocomial infection by *P. aeruginosa*.