新規カルバペネム系抗菌剤Meropenemの細菌学的評価

住田能弘・三橋　進
エピゾーム研究所*

井上松久#
群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設
#現　北里大学医学部微生物学教室

Meropenem（MEPM）の試験管内抗菌作用についてimipenem（IPM），ceftazidime，cefotaxime，latamoxefおよびflomoxefと比較検討した。

MEPMは*Pseudomonas aeruginosa*を含む標準菌株に対して幅広い抗菌スペクトルを有し，かつ強い抗菌力を示した。臨床分離株に対する抗菌活性を38菌種2921株を用いて調べた結果，グラム陽性菌に対するMEPMの抗菌力は，IPMのそれの約1/2～1/8であったが他のセフェム剤より大きく優れていた。一方，グラム陰性菌に対してはMEPMは検討薬中最も強い抗菌活性を示し，*Serratia marcescens*を除く使用した*Enterobacteriaceae*約1500株すべての生育を0.78 μg/mlで抑制した。*S. marcescens*に対してはMEPMは0.78 μg/mlで約75％の生育を阻害し，他の薬剤に比べて優れた抗菌活性を示した。またMEPMは*P. aeruginosa*に対しても非常に強い抗菌力を有しており，その活性はIPMの約2倍であった。さらに偏性嫌気性菌についてもMEPMは極めて強い抗菌活性を示した。しかしながらメチシリン耐性staphylococci，*Enterococcus faecium*，*Xanthomonas maltophilia*および*Flavobacterium*属細菌には他薬剤と同様に無効であった。メチシリン感受性*Staphylococcus aureus*，*Escherichia coli*，*Proteus vulgaris*および*P. aeruginosa*の4菌種，各20株の臨床分離株に対するMEPMの最小発育阻止濃度と最小殺菌濃度との差はほとんど無く，これはMEPMの強い殺菌作用によっても証明された。

MEPMは各菌種の代表的β-lactamase産生菌に対しても最も優れた抗菌力を示した。またMEPMは*X. maltophilia*の産生するL-1型β-lactamaseにIPMおよびその他の薬剤と同様に加水分解されたが，その他の各種β-lactamaseに対して著しく高い安定性を示した。MEPMの有するこの高いβ-lactamaseに対する安定性および強い殺菌力がβ-lactamaseを大量に産生する*Citrobacter freundii*，*Enterobacter cloacae*，*P. vulgaris*，および*P. aeruginosa*等の臨床分離株に対しても強い抗菌活性を示す理由であると考えられた。

Key words：Meropenem，カルバペネム，抗菌力，β-lactamase安定性

Meropenem（MEPM）は住友製薬株式会社で開発された新規カルバペネム系抗生剤であり，その構造はFig. 1に示す通りである。MEPMはグラム陽性，グラム陰性および嫌気性菌にまでおよぶ広域スペクトルの抗菌活性を有しており，特に緑膿菌に対する強い活性が特徴である。またMEPMはβ-lactamaseに安定であり，セフェム系薬剤に高度耐性を示すβ-lactamase産生株にも極めて強い抗菌力を示す[1-4]。

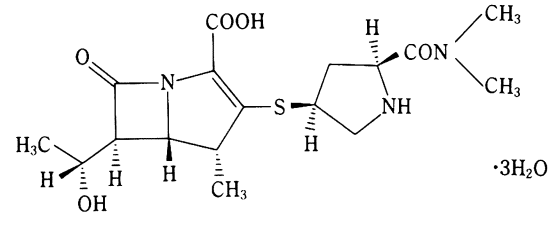

Fig. 1. Chemical structure of meropenem.

今回，細菌学的評価のひとつとして標準菌株，臨床

*〒371-01　群馬県勢多郡富士見村小暮2220

分離株およびβ-lactamase産生株に対するMEPMの*in vitro*抗菌活性，殺菌力およびβ-lactamase安定性等について，同じくカルバペネム系薬剤であるimipenem (IPM)，セフェム系薬剤であるceftazidime (CAZ)，cefotaxime (CTX)，およびオキサセフェム系であるlatamoxef (LMOX)，flomoxef (FMOX)を対照薬とし，比較検討したので報告する。

I．実験材料および方法

1．使用薬剤

MEPMは住友製薬，IPMは萬有製薬，CAZは日本グラクソ，CTXはヘキストジャパン，LMOXおよびFMOXは塩野義製薬より分与されたものを使用した。またcefuzonam (CZON：日本レダリー)，cefmetazole (CMZ：三共)，methicillin (DMPPC：萬有製薬)，benzylpenicillinおよびampicillin (PCGおよびABPC：明治製菓)，cefsulodin (CFS：武田薬品)，cefoxitin (CFX：第一製薬)，cephaloridin (CER：塩野義製薬)およびclindamycin (CLDM：日本アップジョン)は各製薬会社より分与を受けたいずれも力価の明らかなものを使用した。

各薬剤は実験ごとに新たに調製して使用した。

2．使用菌株

化学療法学会設定の標準菌株[5]，β-lactamase産生株および各種臨床分離株は当研究所保存株を用いた。臨床株は主として1985～1989年にかけて日本各地の診療機関において分離されたものを用いた。

3．薬剤感受性測定法

最小発育阻止濃度(MIC)の測定は，日本化学療法学会の感受性測定法[6]および同学会の嫌気性菌感受性測定法[7]に準じて行った。Table 1にその使用培地および培養法を示した。37℃で約20時間静置培養した培養菌液をゼラチン加緩衝生理食塩水(1lあたりNaCl 8.5g，KH_2PO_4 0.3g，Na_2HPO_4 0.6gおよびgeratin 0.1gを含む)を用いて希釈し，約2×10^6あるいは約2×10^8cfu/mlの濃度の接種菌液を調製した。偏性嫌気性菌の場合には希釈液としてGAM broth(ニッスイ)を用いた。この菌液をミクロプランター(佐久間製作所)を用いて約5μl(10^4cfu/spot)ずつ薬剤含有寒天平板上に接種した。37℃，18～24時間培養後，肉眼的に発育の認められない最小薬剤濃度をMICとした。

*Neisseria gonorrhoeae*は，Table 1に示したプレートで前培養後，コロニーを0.8% Proteose peptone No.3 (Difco)に約McFarland 1になるように懸濁し，これを同じくProteose peptone No.3で100倍希釈することによって，約2×10^6cfu/mlの濃度の接種菌液を調製した。以下，同様の操作によってこの菌液を接種，培養した。なお，*N. gonorrhoeae*および*Haemophilus influenzae*の培養はローソク培養とし，偏性嫌気性菌の培養は嫌気条件下で行った。

4．殺菌効果

被験菌を感受性測定用ブロス(STB：ニッスイ)を用いて対数増殖期中期まで37℃で振盪培養した。薬剤

Table 1. Media used for preculture and MIC determination

Media	Organisms
For preculture	
BHIB	*Streptococcus pyogenes*
BHIB + 5% horse blood	*Streptococcus pneumoniae*
BHIB + 5% Fildes Enrichment (Difco)	*Haemophilus influenzae*
GCA + 1% Hemoglobin (Difco) + 1% Iso Vitale X (BBL)	*Neisseria gonorrhoeae*
GAMB	Anaerobes
STB + 0.4% KNO_3	*Pseudomonas aeruginosa*
STB	Other organisms
For MIC determination	
SDA-N + 5% horse blood	Streptococci
SDA-N + 5% Fildes Enrichment (Difco)	*Haemophilus influenzae*
GCA + 1% Hemoglobin (Difco) + 1% Iso Vitale X (BBL)	*Neisseria gonorrhoeae*
GAMA	Anaerobes
SDA-N	Other organisms

Abbreviations: BHIB, Brain heart infusion broth (Difco); GCA, GC agar (Difco); GAMB, GAM broth (Nissui); STB, Sensitivity test broth (Nissui); SDA-N, Sensitivity disk agar-N (Nissui); GAMA, GAM agar (Nissui).

を含むSTBに最終5～10×10^{5}cfu/mlになるように菌液を接種し，37℃，24時間静置培養後肉眼で濁度の認められない最小濃度をMICとした。さらに培養液10μlを感受性ディスク用培地-N(SDA-N：ニッスイ)10mlに混釈し，37℃，48時間培養後，初発接種菌量を99.9%まで減少させる最小濃度を求め，これを最小殺菌濃度(MBC)とした。MBCを測定するにあたり，これらの条件下では薬剤のcarryoverがないことを確かめた。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

被験菌をSTBで37℃において対数増殖期中期まで振盪培養し，菌液をSTBで1×10^{6}cfu/mlになるように希釈し，薬剤を添加後振盪培養を行った。1，2，4，8および24時間後に培養液を適当に希釈することによって生菌数の測定を行った。なお，この条件下での生菌数の測定限界は10cfu/mlである。

6. β-lactamaseに対する安定性

各種β-lactamaseは精製酵素を使用した。各薬剤の加水分解速度は，基質100μMにおいてdirect spectrophotometric method[8]により測定した。Cephalosporinase(CSase)およびoxyiminocephalosporinase(CXase)はCERを100とし，penicillinase(PCase)はPCGを100とした相対加水分解速度で表示した。

Ⅱ. 結　　果

1. 抗菌スペクトル

MEPMの標準菌株に対する抗菌力をTable 2に示した。グラム陽性菌に対するMEPMの抗菌力はIPMのそれの1/2～1/4だったが，他のセフェム剤に比べて8～128培の抗菌力を示した。グラム陰性菌については，全ての*Enterobacteriaceae*に対して10^{6}cfu/ml接種時にMEPMはMIC≦0.1μg/mlを示し，対照のCTXと同程度，しかしIPMより優れた抗菌力を示した。また，使用した*Pseudomonas aeruginosa* 3株に対してはMEPMはCAZと並んで最も強い抗菌活性を示した。

また，接種菌量10^{6}cfu/mlと10^{8}cfu/mlとの間にMEPMの抗菌力の変化はほとんど認められなかった。

以上のようにMEPMはグラム陽性，陰性両菌種に対して広い抗菌スペクトルを有しかつ極めて強い抗菌活性を有していた。

Table 2. Antibacterial spectrum of meropenem

Organisms	MIC (μg/ml)											
	Meropenem		Imipenem		Ceftazidime		Cefotaxime		Latamoxef		Flomoxef	
/Inoculum size (cfu/ml)	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8
Staphylococcus aureus FDA209PJC-1	0.10	0.20	0.013	0.025	12.5	25	3.13	6.25	6.25	6.25	0.39	0.78
Staphylococcus aureus Terajima	0.013	0.05	≦0.006	0.013	3.13	6.25	1.56	3.13	1.56	3.13	0.10	0.20
Staphylococcus aureus MS353	0.05	0.10	0.013	0.013	6.25	12.5	1.56	3.13	3.13	6.25	0.20	0.39
Streptococcus pyogenes Cook	0.006	0.025	0.006	0.025	0.10	0.39	0.013	0.05	0.78	3.13	0.20	0.78
Bacillus subtilis ATCC 6633	0.05	0.05	0.025	0.025	6.25	25	1.56	12.5	1.56	6.25	0.20	0.78
Micrococcus luteus ATCC 9341	0.05	0.20	0.025	0.025	0.78	1.56	0.05	0.20	0.78	3.13	0.05	0.20
Escherichia coli NIHJ JC-2	0.013	0.05	0.20	0.39	0.20	0.39	0.05	0.20	0.10	0.39	0.05	0.20
Escherichia coli K12 C600	0.025	0.20	1.56	6.25	0.10	0.39	0.05	0.20	0.10	0.20	0.05	0.20
Enterobacter cloacae 963	0.025	0.39	0.20	6.25	0.20	0.78	0.10	0.78	0.10	0.39	6.25	>100
Enterobacter aerogenes ATCC13048	0.025	0.20	0.78	3.13	0.20	0.78	0.20	0.39	0.20	0.39	25	>100
Klebsiella pneumoniae PC1602	0.013	0.05	0.10	0.78	0.05	0.20	≦0.006	0.025	0.10	0.39	0.05	0.20
Salmonella typhimurium IID971	0.013	0.05	0.20	0.78	0.10	0.78	0.05	0.39	0.05	0.20	0.05	0.20
Salmonella typhi 901	≦0.006	0.013	0.10	0.20	0.10	0.39	0.05	0.39	0.025	0.10	0.025	0.05
Salmonella paratyphi 1015	0.05	0.10	0.78	0.78	0.025	0.10	≦0.006	0.013	0.05	0.20	0.05	0.10
Salmonella schottmuelleri 8006	0.025	0.05	0.39	0.78	0.10	0.39	0.05	0.20	0.05	0.39	0.025	0.05
Salmonella enteritidis G14	0.025	0.05	0.39	0.78	0.05	0.20	0.013	0.025	0.05	0.20	0.05	0.10
Serratia marcescens IAM 1184	0.025	0.05	0.20	3.13	0.05	0.20	0.20	0.39	0.10	0.20	0.20	1.56
Morganella morganii IFO3848	0.05	0.10	0.78	1.56	0.025	0.025	≦0.006	0.013	0.10	0.20	0.39	1.56
Proteus mirabilis IFO3849	0.10	0.20	3.13	12.5	0.05	0.20	0.025	0.10	0.10	0.39	0.20	0.78
Proteus vulgaris OX-19	0.025	0.10	0.39	3.13	0.025	0.10	≦0.006	0.025	0.20	0.39	0.39	0.78
Proteus vulgaris HX-19	0.05	0.10	0.39	6.25	0.025	0.10	≦0.006	0.013	0.20	0.39	0.39	0.78
Providencia rettgeri IFO3850	0.025	0.10	0.78	1.56	0.025	0.05	≦0.006	0.013	0.025	0.20	0.05	0.20
Pseudomonas aeruginosa IFO3445	0.78	3.13	0.39	3.13	0.78	6.25	12.5	50	6.25	25	>100	>100
Pseudomonas aeruginosa NCTC10490	0.20	0.39	0.39	0.78	0.20	0.78	3.13	12.5	1.56	6.25	50	>100
Pseudomonas aeruginosa PAO1	3.13	6.25	6.25	25	1.56	6.25	12.5	50	12.5	25	>100	>100

2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床材料より分離された菌株(グラム陽性菌6菌種，グラム陰性菌29菌種，偏性嫌気性菌3菌種，計2921株)を用いMEPMの抗菌力を検討した(Table 3, 4, 5)。

2-1) グラム陽性菌

MEPMおよびIPMに対する*Staphylococcus aureus*および*Staphylococcus epidermidis*の感受性分布は3峰性を示した。感受性菌，中等度耐性菌，2つのグループに対するMEPMの抗菌活性はピークのMIC値がそれぞれ0.1 μg/ml，1.56 μg/mlを示し，IPMと比べて約1/4～1/16の抗菌力だった。しかしながら，高度耐性菌に対してMEPMはIPMと同等かあるいは2倍の抗菌力を示した。またMEPMの抗菌力は他のセフェム系薬剤より優れており，IPM＞MEPM＞FMOX＞CZONの順だった。

また，すべてのメチシリン耐性*S. aureus*（MRSA)お

Table 3-1. Antibacterial activities of meropenem against gram-positive bacteria

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Staphylococcus aureus (222)	Meropenem	0.05～100	0.39	50
	Imipenem	0.013～＞100	0.05	50
	Ceftazidime	3.13～＞100	12.5	＞100
	Cefotaxime	0.39～＞100	6.25	＞100
	Latamoxef	3.13～＞100	12.5	＞100
	Flomoxef	0.20～＞100	1.56	50
	Cefuzonam	0.20～＞100	1.56	＞100
	Cemetazole	0.78～＞100	6.25	50
	Methicillin	0.78～＞100	3.13	＞100
	Ampicillin	0.05～100	12.5	50
Staphylococcus aureus (Methicillin susceptible MIC＜12.5 μg/ml) (117)	Meropenem	0.05～6.25	0.10	0.20
	Imipenem	0.013～1.56	0.025	0.025
	Ceftazidime	3.13～100	6.25	12.5
	Cefotaxime	0.39～25	1.56	3.13
	Latamoxef	3.13～50	6.25	6.25
	Flomoxef	0.20～12.5	0.39	0.78
	Cefuzonam	0.20～25	0.39	0.78
	Cefmetazole	0.78～25	1.56	1.56
	Methicillin	0.78～6.25	1.56	3.13
	Ampicillin	0.05～25	1.56	12.5
Staphylococcus aureus (Methicillin resistant MIC≧12.5 μg/ml) (105)	Meropenem	0.39～100	25	50
	Imipenem	0.05～＞100	25	100
	Ceftazidime	12.5～＞100	＞100	＞100
	Cefotaxime	6.25～＞100	＞100	＞100
	Latamoxef	12.5～＞100	＞100	＞100
	Flomoxef	0.78～＞100	12.5	100
	Cefuzonam	0.78～＞100	100	＞100
	Cefmetazole	6.25～＞100	25	100
	Methicillin	12.5～＞100	100	＞100
	Ampicillin	0.39～100	50	50
Staphylococcus epidermidis (185)	Meropenem	0.013～50	1.56	25
	Imipenem	≦0.006～100	0.20	25
	Ceftazidime	1.56～＞100	12.5	100
	Cefotaxime	0.20～＞100	6.25	50
	Latamoxef	3.13～＞100	25	100
	Flomoxef	0.20～100	3.13	25
	Cefuzonam	0.05～100	0.78	12.5
	Cefmetazole	0.39～＞100	6.25	25
	Methicillin	0.20～＞100	6.25	＞100
	Ampicillin	0.05～100	3.13	25

Table 3-2. Antibacterial activities of meropenem against gram-positive bacteria

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Staphylococcus epidermidis (Methicillin susceptible MIC > 12.5 μg/ml) (96)	Meropenem	0.013 ~ 6.25	0.20	1.56
	Imipenem	≦0.006 ~ 1.56	0.025	0.20
	Ceftazidime	1.56 ~ 100	6.25	25
	Cefotaxime	0.20 ~ 12.5	1.56	6.25
	Latamoxef	3.13 ~ 100	12.5	25
	Flomoxef	0.20 ~ 12.5	0.78	3.13
	Cefuzonam	0.05 ~ 6.25	0.39	1.56
	Cefmetazole	0.39 ~ 12.5	1.56	6.25
	Methicillin	0.20 ~ 6.25	3.13	6.25
	Ampicillin	0.05 ~ 50	0.39	6.25
Staphylococcus epidermidis (Methicillin resistant MIC ≧ 12.5 μg/ml) (89)	Meropenem	0.39 ~ 50	6.25	50
	Imipenem	0.05 ~ 100	3.13	50
	Ceftazidime	12.5 ~ > 100	25	100
	Cefotaxime	3.13 ~ > 100	12.5	> 100
	Latamoxef	25 ~ > 100	50	> 100
	Flomoxef	0.78 ~ 100	6.25	50
	Cefuzonam	0.78 ~ 100	3.13	50
	Cefmetazole	6.25 ~ > 100	12.5	50
	Methicillin	12.5 ~ > 100	25	> 100
	Ampicillin	0.78 ~ 100	12.5	50
Streptococcus pyogenes (99)	Meropenem	≦0.003 ~ 0.013	0.006	0.013
	Imipenem	≦0.003 ~ 0.006	0.003	0.006
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	Cefotaxime	0.006 ~ 0.025	0.013	0.013
	Latamoxef	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Flomoxef	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
	Ampicillin	0.013 ~ 0.025	0.013	0.025
Streptococcus pneumoniae (40)	Meropenem	≦0.003 ~ 0.025	0.006	0.013
	Imipenem	≦0.003 ~ 0.013	0.006	0.006
	Cefazidime	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	Cefotaxime	0.006 ~ 0.05	0.013	0.025
	Latamoxef	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Flomoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Ampicillin	0.013 ~ 0.05	0.025	0.05
Enterococcus faecalis (96)	Meropenem	0.78 ~ 25	3.13	3.13
	Imipenem	0.39 ~ 6.25	0.78	0.78
	Cefazidime	25 ~ > 100	100	> 100
	Cefotaxime	0.78 ~ > 100	50	> 100
	Latamoxef	> 100	> 100	> 100
	Flomoxef	25 ~ > 100	100	100
	Ampicillin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
Enterococcus faecium (26)	Meropenem	12.5 ~ > 100	100	> 100
	Imipenem	3.13 ~ > 100	100	> 100
	Ceftazidime	> 100	> 100	> 100
	Cefotaxime	> 100	> 100	> 100
	Latamoxef	> 100	> 100	> 100
	Flomoxef	25 ~ > 100	> 100	> 100
	Ampicillin	3.13 ~ > 100	50	100

Table 4-1. Antibacterial activities of meropenem against gram-negative bacteria

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Escherichia coli (146)	Meropenem	0.013～0.025	0.025	0.025
	Imipenem	0.05～0.39	0.10	0.20
	Ceftazidime	0.025～12.5	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.013～6.25	0.05	0.10
	Latamoxef	0.05～3.13	0.10	0.20
	Flomoxef	0.025～25	0.05	0.05
Shigella spp. (102)	Meropenem	0.013～0.025	0.025	0.025
	Imipenem	0.10～0.39	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.05～0.39	0.05	0.20
	Cefotaxime	0.006～0.10	0.025	0.05
	Latamoxef	0.05～0.78	0.10	0.20
	Flomoxef	0.025～0.10	0.05	0.05
Salmonella spp. (100)	Meropenem	0.013～0.10	0.025	0.05
	Imipenem	0.05～0.78	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.10～0.78	0.20	0.39
	Cefotaxime	0.05～0.39	0.10	0.20
	Latamoxef	0.05～0.20	0.05	0.10
	Flomoxef	0.025～0.10	0.05	0.05
Klebsiella pneumoniae (100)	Meropenem	0.013～0.20	0.025	0.025
	Imipenem	0.05～0.78	0.10	0.20
	Ceftazidime	0.025～6.25	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.013～3.13	0.05	0.10
	Latamoxef	0.05～6.25	0.10	0.10
	Flomoxef	0.025～12.5	0.05	0.05
Klebsiella oxytoca (100)	Meropenem	0.013～0.05	0.025	0.025
	Imipenem	0.10～3.13	0.20	0.78
	Ceftazidime	0.013～0.39	0.05	0.10
	Cefotaxime	≦0.006～0.78	0.025	0.05
	Latamoxef	0.025～0.20	0.05	0.10
	Flomoxef	0.025～3.13	0.05	0.10
Proteus mirabilis (100)	Meropenem	0.025～0.20	0.10	0.10
	Imipenem	0.20～6.25	3.13	6.25
	Ceftazidime	0.025～0.39	0.05	0.10
	Cefotaxime	0.013～0.20	0.025	0.05
	Latamoxef	0.05～1.56	0.20	0.20
	Flomoxef	0.10～3.13	0.39	0.39
Proteus vulgaris (139)	Meropenem	0.025～0.20	0.05	0.20
	Imipenem	0.10～6.25	1.56	3.13
	Ceftazidime	0.025～0.78	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.006～50	0.05	0.78
	Latamoxef	0.10～0.39	0.20	0.20
	Flomoxef	0.05～3.13	0.20	0.39
Morganella morganii (127)	Meropenem	0.025～0.20	0.10	0.20
	Imipenem	0.20～12.5	3.13	6.25
	Ceftazidime	0.013～100	0.20	6.25
	Cefotaxime	0.013～100	0.39	3.13
	Latamoxef	0.10～3.13	0.10	0.20
	Flomoxef	0.05～100	1.56	3.13
Providencia rettgeri (50)	Meropenem	0.025～0.20	0.05	0.10
	Imipenem	0.20～3.13	0.78	1.56
	Ceftazidime	0.013～6.25	0.10	0.39
	Cefotaxime	≦0.006～1.56	0.025	0.20
	Latamoxef	0.025～0.20	0.05	0.10
	Flomoxef	0.025～3.13	0.10	1.56
Providencia stuartii (75)	Meropenem	≦0.006～0.20	0.05	0.10
	Imipenem	0.10～3.13	0.78	1.56
	Ceftazidime	0.05～3.13	0.20	0.39
	Cefotaxime	≦0.006～1.56	0.05	0.39
	Latamoxef	0.025～0.10	0.05	0.10
	Flomoxef	0.025～0.39	0.10	0.20

Table 4-2. Antibacterial activities of meropenem against gram-negative bacteria

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Citrobacter freundii (94)	Meropenem	0.013～0.78	0.025	0.05
	Imipenem	0.05～1.56	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.05～>100	0.39	100
	Ceftotaxime	0.05～>100	0.39	50
	Latamoxef	0.05～>100	0.10	12.5
	Flomoxef	0.05～>100	1.56	>100
Enterobacter cloacae (100)	Meropenem	0.013～0.39	0.05	0.10
	Imipenem	0.10～1.56	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.05～100	0.39	50
	Cefotaxime	0.025～>100	0.39	100
	Latamoxef	0.05～100	0.20	25
	Flomoxef	0.05～>100	25	>100
Serratia marcescens (119)	Meropenem	0.025～50	0.10	12.5
	Imipenem	0.20～25	0.78	6.25
	Ceftazidime	0.10～>100	0.78	>100
	Cefotaxime	0.10～>100	3.13	>100
	Latamoxef	0.20～>100	0.78	>100
	Flomoxef	0.39～>100	3.13	>100
Enterobacter spp. (15)[a]	Meropenem	0.013～0.05	0.025	0.05
	Imipenem	0.10～1.56	0.78	1.56
	Ceftazidime	0.025～12.5	0.20	1.56
	Cefotaxime	≦0.006～12.5	0.10	1.56
	Latamoxef	0.025～1.56	0.10	1.56
	Flomoxef	0.025～25	3.13	25
Citrobacter spp. (20)[b]	Meropenem	0.025	0.025	0.025
	Imipenem	0.10～0.39	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.025～0.20	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.025～0.10	0.05	0.10
	Latamoxef	0.05～0.10	0.05	0.10
	Flomoxef	0.025～0.05	0.05	0.05
Serratia liquefacience (13)	Meropenem	0.05～0.20	0.05	0.05
	Imipenem	0.39～3.13	0.39	3.13
	Ceftazidime	0.05～6.25	0.20	0.39
	Cefotaxime	0.10～0.78	0.39	0.78
	Latamoxef	0.10～6.25	0.20	0.78
	Flomoxef	0.20～1.56	0.39	0.78
Hafnia alvei (15)	Meropenem	0.013～0.20	0.025	0.20
	Imipenem	0.20～0.78	0.20	0.78
	Ceftazidime	0.05～50	3.13	50
	Cefotaxime	0.013～3.13	0.78	3.13
	Latamoxef	0.05～1.56	0.39	1.56
	Flomoxef	0.05～6.25	0.78	1.56
Yersinia enterocolitica (14)	Meropenem	0.013～0.025	0.025	0.025
	Imipenem	0.10～0.20	0.20	0.20
	Ceftazidime	0.10～6.25	0.20	1.56
	Cefotaxime	0.05～3.13	0.05	0.78
	Latamoxef	0.10～0.78	0.20	0.39
	Flomoxef	0.20～12.5	0.39	6.25
Pseudomonas aeruginosa (428)	Meropenem	0.05～100	1.56	6.25
	Imipenem	0.20～50	1.56	12.5
	Ceftazidime	0.20～>100	3.13	50
	Cefotaxime	1.56～>100	50	>100
	Latamoxef	1.56～>100	25	>100
	Flomoxef	100～>100	>100	>100
	Cefsulodin	0.20～>100	6.25	50
Pseudomonas aeruginosa (Ceftazidime resistant MIC≧25μg/ml) (97)	Meropenem	0.39～100	6.25	12.5
	Imipenem	0.39～50	12.5	25
	Ceftazidime	25～>100	50	100
	Cefotaxime	100～>100	>100	>100
	Latamoxef	50～>100	>100	>100
	Flomoxef	>100	>100	>100
	Cefsulodin	6.25～>100	25	100

[a] *E. aerogenes* (10), *E. agglomerans* (5) [b] *C. amalonaticus* (7), *C. diversus* (13)

Table 4-3. Antibacterial activities of meropenem against gram-negative bacteria

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml) Range	MIC_{50}	MIC_{90}
Pseudomonas aeruginosa (Imipenem resistant MIC ≧ 12.5 μg/ml) (83)	Meropenem	1.56 ~ 100	6.25	12.5
	Imipenem	12.5 ~ 50	12.5	25
	Ceftazidime	0.78 ~ >100	25	50
	Cefotaxime	3.13 ~ >100	>100	>100
	Latamoxef	3.13 ~ >100	>100	>100
	Flomoxef	>100	>100	>100
	Cefsulodin	0.78 ~ >100	25	50
Pseudomonas cepacia (50)	Meropenem	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56
	Imipenem	0.39 ~ 6.25	3.13	3.13
	Ceftazidime	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	Cefotaxime	0.78 ~ 25	3.13	25
	Latamoxef	0.78 ~ 25	12.5	25
	Flomoxef	3.13 ~ >100	50	100
	Cefsulodin	25 ~ >100	>100	>100
Xanthomonas maltophilia (47)	Meropenem	0.78 ~ >100	50	100
	Imipenem	3.13 ~ >100	>100	>100
	Ceftazidime	0.78 ~ >100	25	100
	Cefotaxime	6.25 ~ >100	50	>100
	Latamoxef	1.56 ~ 50	6.25	25
	Flomoxef	6.25 ~ >100	100	>100
	Cefsulodin	6.25 ~ >100	>100	>100
Flavobacterium spp. (16)[c]	Meropenem	1.56 ~ 100	6.25	50
	Imipenem	3.13 ~ >100	6.25	25
	Ceftazidime	25 ~ >100	100	>100
	Cefotaxime	6.25 ~ >100	100	>100
	Latamoxef	6.25 ~ >100	25	50
	Flomoxef	3.13 ~ >100	25	50
Acinetobacter calcoaceticus (35)	Meropenem	0.10 ~ 1.56	0.39	0.78
	Imipenem	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
	Ceftazidime	3.13 ~ 25	6.25	12.5
	Cefotaxime	6.25 ~ >100	25	50
	Latamoxef	12.5 ~ 100	50	50
	Flomoxef	12.5 ~ >100	50	>100
	Ampicillin	3.13 ~ >100	25	>100
Haemophilus influenzae (Ampicillin susceptible MIC < 1.56 μg/ml) (79)	Meropenem	0.013 ~ 0.78	0.10	0.20
	Imipenem	0.10 ~ 12.5	0.78	3.13
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.006 ~ 0.05	0.013	0.05
	Latamoxef	0.025 ~ 0.39	0.05	0.20
	Flomoxef	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	Ampicillin	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
Haemophilus influenzae (Ampicillin resistant MIC ≧ 1.56 μg/ml) (37)	Meropenem	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	Imipenem	0.20 ~ 6.25	1.56	6.25
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Cefotaxime	0.013 ~ 0.10	0.013	0.05
	Latamoxef	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	Flomoxef	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
	Ampicillin	1.56 ~ 100	6.25	25
Neisseria gonorrhoeae (22)	Meropenem	0.006 ~ 0.10	0.05	0.05
	Imipenem	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25
	Ceftazidime	≦0.003 ~ 0.20	0.05	0.10
	Cefotaxime	≦0.003 ~ 0.05	≦0.003	0.025
	Latamoxef	0.006 ~ 0.39	0.05	0.20
	Flomoxef	0.10 ~ 1.56	0.20	1.56
	Ampicillin	0.025 ~ 50	0.10	6.25
Branhamella catarrhalis (38)	Meropenem	≦0.003 ~ 0.006	≦0.003	0.006
	Imipenem	0.006 ~ 0.10	0.025	0.05
	Ceftazidime	0.013 ~ 0.20	0.05	0.10
	Cefotaxime	0.025 ~ 0.78	0.10	0.39
	Latamoxef	≦0.003 ~ 0.025	0.006	0.013
	Flomoxef	0.013 ~ 0.39	0.05	0.39
	Ampicillin	≦0.003 ~ 12.5	0.39	6.25

[c] *F. odoratum* (8), *F. meningosepticum* (8)

よび*S. epidermidis*（MRSE）は上記の感受性分布のうち，中等度耐性菌および高度耐性菌グループに含まれた。MRSAおよびMRSEに対するMEPMの抗菌力はIPMと共に他薬剤に比べて若干勝っていたものの，使用したβ-ラクタム剤9剤すべてのMICは著しく高かった。

*Streptococcus pyogenes*および*Streptococcus pneumoniae*についてはMEPMのMICピークがいずれも0.006μg/mlであり，抗菌力はIPMと同等か若干低かった。これらの菌種に対しては，IPM≧MEPM＞CTX＞ABPC＞FMOX＞CAZ＞LMOXの順に抗菌力は強かった。

*Enterococcus faecalis*および*Enterococcus faecium*に対するMEPMの抗菌力はIPMの約1/4だった。*E. faecalis*に対してMEPMは25μg/mlで供試全株の生育を阻止し，ABPCの3.13μg/ml，IPMの6.25μg/mlに次ぐ抗菌力を示した。*E. faecium*についても抗菌力の順序はABPC＞IPM＞MEPMだったが，これら3剤のMIC分布は3.13～100μg/mlと高く，他のβ-ラクタム剤では全く無効だった。

2-2） グラム陰性菌

Escherichia coli, *Shigella* sp., *Salmonella* sp., *Klebsiella pneumoniae*および*Klebsiella oxytoca*5菌種に対して，MEPMは使用した薬剤のうち最も優れた抗菌力を示し，その感受性分布は鋭い1峰性であった。

計502株に対するMIC$_{90}$値は0.025μg/mlであり，IPMおよび他のβ-ラクタム剤の4～8倍の抗菌力を示した。

Proteus mirabilis, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri*および*Providencia stuartii*の5菌種に対してMEPMは極めて強い抗菌力を示し，0.20μg/mlで355株全ての生育を抑制した。その抗菌力はIPMの約32倍，CTXと同等かそれ以上であり，MEPMのMIC範囲は非常に狭かった。

近年β-ラクタム剤に高度耐性株が増えている*Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*および*Serratia marcescens*に対しMEPMはそれぞれ0.78μg/ml，0.39μg/mlおよび50μg/mlで他のセフェム剤に高度耐性を示す菌株を含む全供試菌株の生育を阻止し，他剤との抗菌力との差は明瞭だった。またMEPMのMIC範囲が狭いことも特徴だった。*C. freundii*および*E. cloacae*に対するMEPMの抗菌力はIPMの約4～8倍であったが，*S. marcescens*に対するMEPMのMIC$_{50}$値は0.10μg/ml，MIC$_{90}$値は12.5μg/mlとそれぞれIPMの1/8および2倍

Table 5. Antibacterial activities of meropenem against anaerobic bacteria

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)		
		Range	MIC$_{50}$	MIC$_{90}$
Clostridium perfringens (16)	Meropenem	≦0.006～0.025	≦0.006	0.013
	Imipenem	0.025～0.20	0.10	0.10
	Ceftazidime	0.013～0.20	0.05	0.20
	Cefotaxime	≦0.006～0.10	0.025	0.10
	Latamoxef	0.025～0.20	0.05	0.20
	Flomoxef	≦0.006～0.05	≦0.006	0.025
	Cefoxitin	0.20～1.56	0.39	1.56
	Clindamycin	0.025～＞100	0.05	1.56
Clostridium difficile (21)	Meropenem	0.78～1.56	0.78	1.56
	Imipenem	3.13～6.25	6.25	6.25
	Ceftazidime	25～100	100	100
	Cefotaxime	25～＞100	25	100
	Latamoxef	50～100	50	50
	Flomoxef	3.13～6.25	3.13	3.13
	Cefoxitin	50～100	50	100
	Clindamycin	0.05～＞100	100	＞100
Bacteroides fragilis (35)	Meropenem	0.10～1.56	0.39	0.78
	Imipenem	0.10～12.5	0.78	1.56
	Ceftazidime	3.13～＞100	50	＞100
	Cefotaxime	0.39～＞100	25	100
	Latamoxef	0.39～50	6.25	25
	Flomoxef	0.39～50	3.13	25
	Cefoxitin	3.13～50	12.5	25
	Clindamycin	≦0.006～＞100	0.10	＞100

を示し，MEPMはIPMに比べてMICの範囲が広いことが示された。

MEPMはIPMと並んで*P. aeruginosa*に対して他のセフェム剤には見られない極めて強い抗菌力を示した。両剤のMIC_{90}値はそれぞれ6.25および12.5 μg/mlだったが，MIC 0.78 μg/ml以下を示す株がMEPMは47%，IPMには21%存在し，MEPMに感受性の株が多かった。またCAZ耐性菌97株に対するMEPMおよびIPMの抗菌力は非常に優れていた。さらにIPM耐性菌83株の中にはMEPM感受性株が多く認められたが，MEPMの方がIPMに比べてbroadなMIC分布を示した。

*Pseudomonas cepacia*については，MEPMは比較したβ-ラクタム剤8剤のうちで最も強い抗菌力を有していた。MEPMのMIC_{90}値は1.56 μg/mlであり，IPMおよびCAZの抗菌力の約2倍，他のセフェム剤の32～128倍だった。

Xanthomonas maltophilia 47株に対しては，MEPMはIPMより若干抗菌力は勝っていたがMIC＞100 μg/mlの株が約1/3存在し，LMOXを除く他の薬剤と同様にほとんど無効だった。

また，*Flavobacterium odoratum*および*Flavobacterium meningosepticum*に対するMEPMの抗菌力は他の薬剤と同様に弱かった。

*Acinetobacter calcoaceticus*に対するMEPMのMIC_{90}値は0.78 μg/mlであり，IPMの抗菌力の約1/2，対象のβ-ラクタム剤のそれの8～128倍だった。

H. influenzae 116株に対して，MEPMは0.78 μg/mlですべての生育を抑制した。MEPMの抗菌力はCTXの約1/4，CAZ，LMOXと同等，FMOXの約8倍，IPMの約16倍だった。*H. influenzae*をABPC感受性菌79株（＜1.56 μg/ml）と耐性菌37株（≧1.56 μg/ml）とに分類して抗菌力を比較したが，ABPCを除くβ-ラクタム剤の抗菌力に変化はなかった。ABPC耐性菌はそのほとんどがβ-lactamase産生株だったが，β-lactamaseによらない耐性菌も6株存在した。

また，*N. gonorrhoeae*に対するMEPMのMIC_{90}値は0.05 μg/mlであり，CTXと並んで最も強い抗菌活性を示した。一方，IPMは*H. influenzae*に対する場合と同様に，その抗菌力は非常に弱かった。なお，22株中PCaseを産生する株（PPNG）は9株存在した。

一方，MEPMの*Branhamella catarrhalis*に対する抗菌力は特筆すべきところであり，38株全ての生育を0.006 μg/mlという極めて低濃度で阻害した。この抗菌力は，IPMの約8倍，CAZの16倍，LMOXの2倍であった。なお，38株中β-lactamase産生株は37株（97.4%）であった。

2-3） 偏性嫌気性菌

グラム陽性嫌気性菌*Clostridium perfringens* 16株，*Clostridium difficile* 21株およびグラム陰性嫌気性菌*Bacteroides fragilis* 35株に対して，MEPMは他の薬剤に比べて著しく強い抗菌力を示した。ことにセフェム剤のほとんどが無効であった*C. difficile*および*B. fragilis*に対する抗菌力の強さが際だっていた。MEPMは1.56 μg/mlで上記全ての嫌気性菌の発育を抑制し，その抗菌力は*C. perfringens*でIPMの8倍，*C. difficile*で4倍，*B. fragilis*で2倍だった。また，CLDMに比べてMEPMは感受性菌には抗菌力は劣ったが，CLDMに見られるような耐性菌は存在せず，MICの範囲も狭かった。

3. 殺菌効果

MEPM，IPMおよびCAZの4菌種80株の臨床分離株に対するMICとMBCを比較した（Table 6）。MEPMのMIC値とMBC値との差は2倍以内であり，MEPMの強い殺菌作用が推定された。

CAZは*P. vulgaris*および*P. aeruginosa*においてMICの約2～4倍のMBCの上昇が認められた。ことに，*P. vulgaris*のいくつかの株において，低濃度に比べ高濃度での生育が良いという逆転現象が認められた。これは高濃度のCAZによってβ-lactamaseが誘導され薬剤が分解された結果MBCが上昇したものと考えられた。

一方，IPMはbroth法によって，*S. aureus*に対するMICが若干上昇する傾向が認められた。この方法では，MEPMとIPMの抗菌力の差は2倍程度であった。

4. 増殖曲線に及ぼす影響

S. aureus FDA209P JC-1，*E. coli* NIHJ JC-2および*P. aeruginosa* NCTC10490の増殖に及ぼすMEPMの影響をIPM，CAZおよびCTXと比較した。

S. aureus FDA209P JC-1に対してMEPMおよびIPMは，1/2MIC以上の濃度において速やかな殺菌作用が認められたが，4～8時間以降に再増殖が見られた。IPMの4MICでは24時間後においても生菌数の減少が認められたがMEPMにおいては再増殖が観察された（Fig. 2）。

E. coli NIHJ JC-2に対しては各薬剤ともにほぼ同様の殺菌性を示し，4時間以降の再増殖が認められた。ただし，CTXは2MICおよび4MICにおいて生菌数は検出限界以下となった（Fig. 3）。

P. aeruginosa NCTC10490に対して，MEPMおよびIPMは最も強い殺菌力を示し，生菌数はMIC以上の濃度で24時間後には検出限界以下となった。他薬剤においては8時間以降に再増殖が認められた。CTXの4MICにおいても24時間後には生菌数は検出限界以下となったが，この4MIC濃度は100 μg/mlと非常に高い

ものであった(Fig. 4)。

5. β-lactamase産生株に対する抗菌力

各種β-lactamase産生株に対する抗菌力を2つの接種菌量(2×10^6および2×10^8cfu/ml)を用いて比較した(Table 7)。

MEPMは*X. maltophilia*を除く全てのβ-lactamase産生株に対して接種菌量の影響を受けにくく，2×10^8cfu/ml接種時においても1.56μg/ml以下という強い抗菌力を示し，β-lactamaseに極めて安定であると考えられた。*X. maltophilia*に対してはLMOX以外の薬剤はいずれも抗菌力が著しく弱く，このことはこれらの薬剤が*X. maltophilia*の産生するCXaseに加水分解を受けた結果と考えられた。

6. β-lactamase安定性

MEPMの各種β-lactamaseに対する安定性をTable 8に示した。MEPMは*X. maltophilia*の産生するL-1型CXaseを除く，調べた7種のCSase，4種のCXaseおよび5種のPCaseのいずれのβ-lactamaseに対しても極め

Table 6. MBCs of meropenem against clinical isolates expressed as multiples of the MIC

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC Range (μg/ml)	No. of strains given MBC			
			MIC	2×MIC	4×MIC	≧8×MIC
Staphylococcus aureus[a] (20)	Meropenem	0.10～0.20	7	13	0	0
	Imipenem	0.05～0.10	14	5	1	0
	Ceftazidime	12.5～25	12	8	0	0
Escherichia coli (20)	Meropenem	0.025～0.05	17	3	0	0
	Imipenem	0.20～0.78	11	8	1	0
	Ceftazidime	0.20～0.78	20	0	0	0
Proteus vulgaris (20)	Meropenem	0.10～0.39	9	11	0	0
	Imipenem	3.13～6.25	12	8	0	0
	Ceftazidime	0.10～6.25	13	2	1	4
Pseudomonas aeruginosa (20)	Meropenem	0.39～6.25	13	7	0	0
	Imipenem	0.78～6.25	7	11	2	0
	Ceftazidime	1.56～25	10	7	0	3

[a]Methicillin-susceptible strains

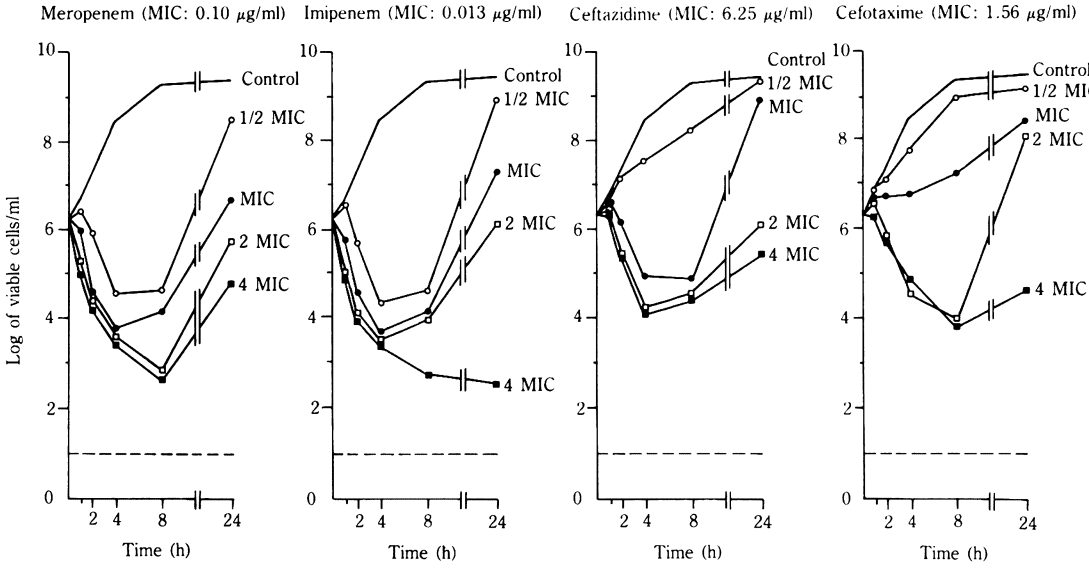

Fig. 2. Bactericidal activity of meropenem against *Staphylococcus aureus* FDA209P JC-1.

て安定であり，IPMおよびLMOXと並んで最も安定な薬剤の一つであった。

Ⅲ．考　　察

MEPMはグラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌に対し，幅広い抗菌スペクトルを有していた。このMEPMの抗菌力の強さは，臨床分離株に対するMICが狭い範囲に収束していることからも明らかであった。

さらにMEPMの臨床分離株に対するMICとMBCの間には差がほとんど認められないことおよび増殖曲線に及ぼす影響から，MEPMは殺菌的に作用することが確認された。

MEPMは*Enterobacteriaceae*に対し他剤に比べ著しく低い濃度でその発育を阻止した。これはMEPMの持つ大きな特徴のひとつである。この要因のひとつとして，

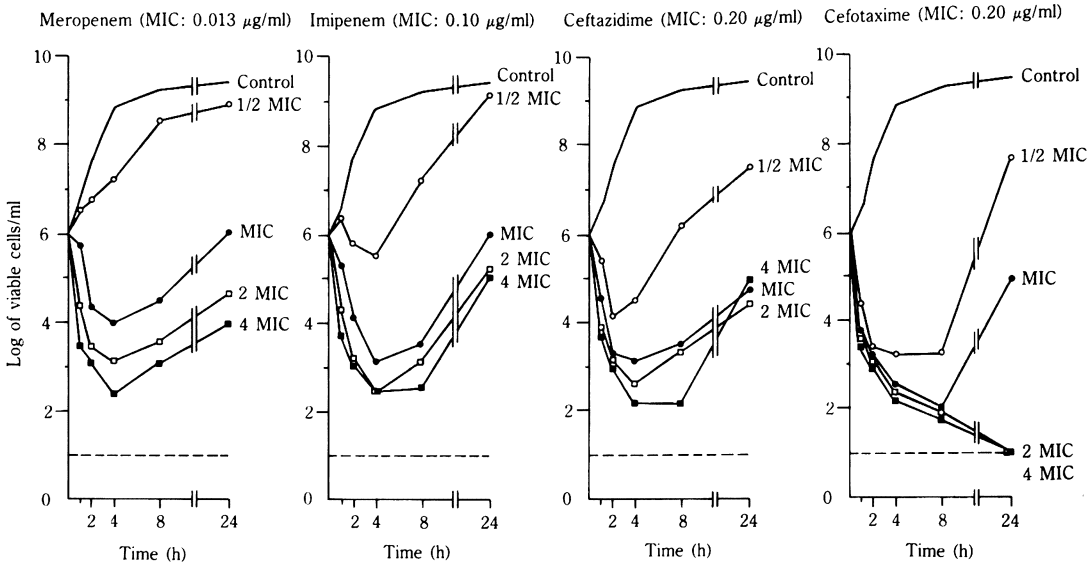

Fig. 3. Bactericidal activity of meropenem against *Escherichia coli* NIHJ JC-2.

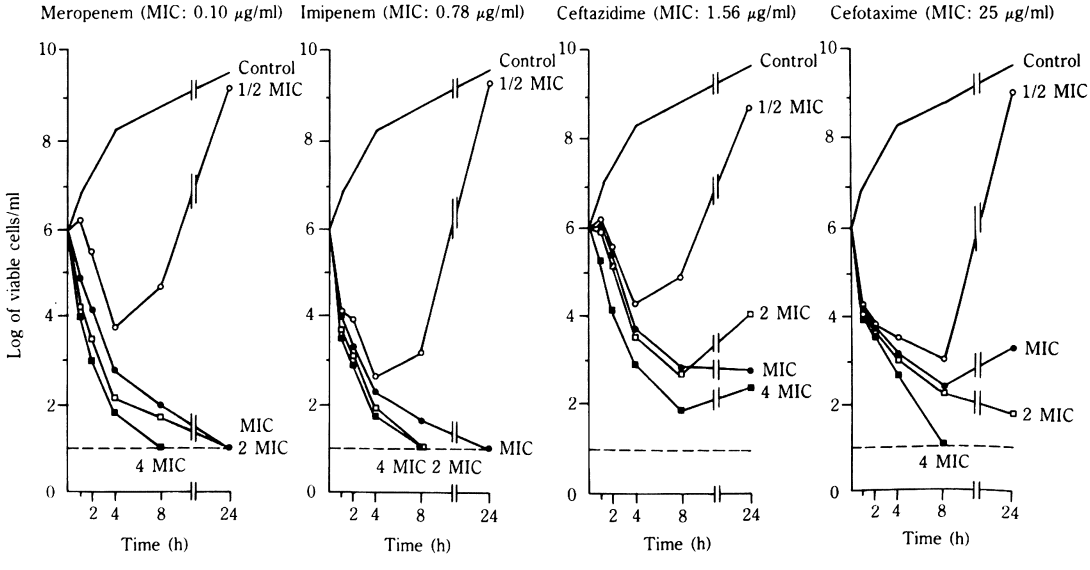

Fig. 4. Bactericidal activity of meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* NCTC10490.

Table 7. Antibacterial activity of meropenem against β-lactamase-producing strains

β-lactamase-producing strains	MIC (μg/ml)											
	Meropenem		Imipenem		Ceftazidime		Cefotaxime		Latamoxef		Flomoxef	
/Inoculum size (cfu/ml)	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8
Penicillinase-producing strains												
Escherichia coli ML4901[a)]	0.025	0.05	0.20	0.78	0.20	0.78	0.05	0.20	0.10	0.39	0.05	0.20
Escherichia coli ML4901/Rms212	0.025	0.05	0.20	0.78	0.20	0.78	0.05	0.20	0.10	0.39	0.05	0.20
Escherichia coli ML4901/Rms213	0.025	0.05	0.20	0.78	0.20	0.78	0.20	0.78	0.10	0.39	0.05	0.20
Escherichia coli ML4901/Rte16	0.025	0.05	0.20	0.78	0.39	1.56	0.10	0.20	0.20	0.39	0.10	0.20
Escherichia coli ML4901/Rms149	0.025	0.05	0.20	0.78	0.10	0.78	0.05	0.20	0.10	0.39	0.05	0.20
Escherichia coli ML4901/TEM-1	0.025	0.05	0.20	0.78	0.10	0.39	0.05	0.20	0.10	0.39	0.05	0.20
Escherichia coli ML4901/TEM-2	0.025	0.10	0.20	0.78	0.39	0.78	0.10	0.20	0.20	0.39	0.10	0.20
Escherichia coli ML4901/OXA-1	0.025	0.05	0.20	0.78	0.10	0.39	0.10	0.39	0.10	0.39	0.05	0.20
Escherichia coli ML4901/OXA-2	0.025	0.10	0.20	0.78	3.13	12.5	0.10	0.20	0.20	0.39	0.20	0.39
Escherichia coli ML4901/PSE-1	0.025	0.05	0.20	0.78	0.10	0.39	0.05	0.20	0.10	0.39	0.10	0.20
Escherichia coli ML4901/PSE-3	0.05	0.05	0.20	0.78	0.20	0.39	0.05	0.20	0.10	0.39	0.10	0.20
Escherichia coli ML4901/SHV-1	0.05	0.05	0.20	0.78	0.39	1.56	0.05	0.20	0.10	0.39	0.10	0.20
Staphylococcus aureus MS15009[a)]	0.05	0.05	≦0.006	0.013	0.78	1.56	0.39	0.78	1.56	3.13	0.10	0.20
Staphylococcus aureus MS15009/pI258	0.05	0.10	≦0.006	0.013	6.25	12.5	1.56	3.13	3.13	3.13	0.20	0.39
Cephalosporinase-producing strains												
Escherichia coli GN5482	0.025	0.05	0.20	1.56	1.56	6.25	0.39	1.56	0.39	1.56	0.78	25
Morganella morganii GN5407	0.05	0.20	3.13	12.5	0.10	0.20	0.05	0.20	0.10	0.39	1.56	50
Providencia rettgeri GN4430	0.05	0.10	0.39	3.13	0.20	0.39	0.013	0.025	0.05	0.20	0.05	0.39
Citrobacter freundii GN7391	0.20	0.78	0.78	1.56	>100	>100	100	>100	50	100	>100	>100
Enterobacter cloacae GN7471	0.025	0.20	0.20	1.56	3.13	12.5	6.25	100	25	3.13	12.5	>100
Serratia marcescens GN10857	0.20	0.39	0.78	12.5	1.56	6.25	6.25	100	12.5	50	25	>100
Pseudomonas aeruginosa GN10362	0.39	1.56	3.13	3.13	1.56	6.25	12.5	100	12.5	50	>100	>100
Oxyminocephalosporinase-producing strains												
Klebsiella oxytoca GN10650	0.05	0.39	0.20	1.56	0.20	0.78	0.39	50	0.10	0.39	0.05	0.20
Proteus vulgaris GN7919	0.025	0.10	0.10	3.13	3.13	6.25	25	>100	0.39	0.78	0.78	1.56
Pseudomonas cepacia GN11164	0.39	1.56	6.25	12.5	0.78	1.56	1.56	6.25	6.25	12.5	12.5	50
Xanthomonas maltophilia GN12873	100	>100	>100	>100	50	>100	>100	>100	3.13	12.5	100	>100

[a)] Penicillinase non-producing host strain

Table 8. Stability of meropenem against various β-lactamases

β-lactamase type/source of enzyme	Relative rate of hydrolysis[a,b)]					
	Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Cefotaxime	Latamoxef	Flomoxef
Penicillinase[a)]						
Escherichia coli ML4901/Rms212 (Type I)	<0.01	<0.01	<0.01	0.11	<0.01	<0.01
Escherichia coli ML4901/Rms213 (Type II)	<0.1	<0.1	<0.1	9.6	<0.1	0.15
Escherichia coli ML4901/Rte16 (Type III)	<0.1	<0.1	<0.1	0.16	<0.1	2.7
Escherichia coli ML4901/Rms149 (Type VI)	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Staphylococcus aureus MS15009/pI258 (Type V)	<0.01	<0.01	<0.01	0.14	<0.01	<0.01
Cephalosporinase[b)]						
Escherichia coli GN5482	<0.1	<0.1	<0.1	0.14	<0.1	3.2
Morganella morganii GN5407	<1	<1	<1	<1	<1	1.2
Providencia rettgeri GN4430	<0.01	<0.01	0.53	1.3	<0.01	0.28
Citrobacter freundii GN7391	<0.01	0.017	0.051	0.032	<0.01	1.0
Enterobacter cloacae GN7471	<0.01	0.014	0.018	0.082	<0.01	3.7
Serratia marcescens GN10857	<0.1	<0.1	0.39	0.63	<0.1	1.0
Pseudomonas aeruginosa GN10362	<0.1	<0.1	<0.1	2.5	<0.1	5.2
Oxyiminocephalosporinase[b)]						
Klebsiella oxytoca GN10650	<0.01	0.039	0.17	25	<0.01	<0.01
Proteus vulgaris GN7919	0.015	0.021	1.4	19	<0.01	0.019
Pseudomonas cepacia GN11164	<0.01	0.11	1.5	48	<0.01	0.032
Xanthomonas maltophilia GN12873 (L-2)	<0.1	0.14	2.7	7.9	<0.1	<0.1
Xanthomonas maltophilia GN12873 (L-1)	160	560	18	180	1.8	5.2

[a)] Relative rate of hydrolysis is expressed as the percentage of PCG (100 μM) hydrolysis.
[b)] Relative rate of hydrolysis is expressed as the percentage of CER (100 μM) hydrolysis.

β-lactamaseに対する高い安定性と良好な細胞内透過性が考えられる。CAZやCTXに耐性の，β-lactamaseを大量に産生する*C. freundii*，*E. cloacae*および*P. vulgaris*等の臨床分離株に対するMEPMの抗菌力は，CAZおよびCTX感受性菌に対する抗菌力と全く同じであった。また，1980年までに臨床より分離された*P. vulgaris*および*M. morganii*株に対する各薬剤の抗菌力成績の結果(data not shown)と今回の結果を比較したところ，近年分離された菌株中にはセフェム剤に対する耐性菌がいくつか存在し，耐性化傾向がうかがわれたが，MEPMのこれらの耐性菌に対するMIC値は感受性菌に対するものと全く変わらず，MEPMの高い抗菌力が認められた。

しかし*S. marcescens*については他の*Enterobacteriaceae*とは異なり，MEPMおよびIPMに対して感受性の低い菌株が認められ，それらの中にはMEPMとIPMに対する耐性の交叉が低い株がいくつか存在した。この理由については現在検討中である。

さらにMEPMはIPMとともに*P. aeruginosa*に対する最も強い抗菌力を示す薬剤のひとつであった。両剤のMIC_{90}値はそれぞれ6.25および12.5 μg/mlと他の報告[1-4]と比べて感受性が低かった。これは供試した428株の臨床株に今回特にIPM耐性菌として集めた菌株を含めたためと解された。IPM耐性菌を除く345株ではMEPMのMIC_{90}は3.13 μg/mlと他の報告と一致した。従ってこの428株をまとめた成績は正確な臨床分離株の感受性分布を反映していないものと思われる。

また，*Flavobacterium*属細菌に対するMEPMおよびIPMの抗菌力は他の薬剤と同様に弱かった。ほとんどのβ-ラクタム剤は*F. odoratum*の産生するCXase type II[9]に対して不安定であるために抗菌力を示さないものと解された。一方，*F. meningosepticum*の産生するβ-lactamaseはCXase type Iに分類されるが[10]，MEPMおよびIPMはこの酵素には安定である。*F. meningosepticum*がカルバペネム系薬剤に耐性を示すメカニズムについては現在のところ不明である。

MEPMは*X. maltophilia*の産生するL-1型CXaseに分解された以外は，調べたCSase，CXaseおよびPCaseのいずれの酵素に対しても非常に安定であった。

このようなMEPMの持つ優れた特徴と，MEPMがヒトのdehydropeptidase-Iに安定である[11]という大きな特徴とを考え合わせると，単剤使用においてMEPMは臨床での効果が大きく期待できる薬剤であると考えられる。

文　献

1) Edwards J R, Turner P J, Wannop C, Withnell E S, Grindey A J, Nairn K: *In vitro* antibacterial activity of SM-7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehydropeptidase I. Antimicrob Agents Chemother 33: 215～222, 1989

2) Jones R N, Alfridge K E, Allen S D, Barry A L, Fuchs P C, Gerlach E H, Pfaller M A: Multicenter *in vitro* evaluation of SM-7338, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 33: 562～565, 1989

3) Neu H C, Novelli A, Chin N X: *In vitro* activity and β-lactamase stability of a new carbapenem, SM-7338. Antimicrob Agents Chemother 33: 1009～1018, 1989

4) Sentochnik D E, Eliopoulos G M, Ferraro M J, Moellering Jr R C: Comparative *in vitro* activity of SM7338, a new carbapenem antimicrobial agent. Antimicrob Agents Chemother 33: 1232～1236, 1989

5) 三橋　進，井上松久：測定用標準菌株。Chemotherapy 27 :561, 1979

6) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)の測定法再改定について。Chemotherapy 29:76～79, 1981

7) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559～560, 1979

8) Waley S G: A spectrophotometric assay of β-lactamase action on penicillin. Biochem J 139: 780～789, 1974

9) Sato K, Fujii T, Okamoto R, Inoue M, Mitsuhashi S: Biochemical properties of β-lactamase produced by *Flavobacterium odoratum*. Antimicorial Agents Chemother 27: 612～614, 1985

10) Fujii T, Sato K, Yokota E, Maejima T, Inoue M, Mitsuhashi S: Properties of a broad spectrum β-lactamase isolated from *Flavobacterium meningosepticum* GN14059. J Antibiot 41:81～85, 1988

11) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzuki T, Kato M, Fukusawa M, Okuda T, Kamidono S: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: Renal de-

hydropeptidase - I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MEROPENEM, A NEW CARBAPENEM ANTIBIOTIC

Yoshihiro Sumita and Susumu Mitsuhashi
Episome Institute
2220 Kogure, Fujimi-mura, Seta-gun, Gunma 371-01, Japan

Matsuhisa Inoue#
Laboratory of Drug Resistance in Bacteria, School of Medicine, Gunma University
#Present: Department of Microbiology, Kitazato University, School of Medicine

The *in vitro* activity of the new carbapenem, meropenem (MEPM) was tested in comparison with imipenem (IPM), ceftazidime, cefotaxime, latamoxef and flomoxef. MEPM showed good activity against a broad spectrum of gram-positive and gram-negative standard bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*. The activity of MEPM against gram-positive cocci was about one-fourth that of IPM.

MEPM was highly active against gram-negative bacteria, inhibiting all *Enterobacteriaceae*, except for 25% of *Serratia marcescens* isolates, at a concentration of 0.78 μg/ml. MEPM also showed a high activity against *P. aeruginosa*, its activity being two-fold higher than that of IPM. Against anaerobes, MEPM also had the best activity of the β-lactams tested. The compound was inactive against methicillin-resistant staphylococci, *Enterococcus faecium*, *Xanthomonas maltophilia* and *Flavobacterium* spp., as were the other β-lactams.

MEPM also showed bactericidal activity against clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* and *P. aeruginosa* at the MIC or at concentrations slightly above the MIC. MEPM was quite stable against various types of β-lactamase, but was hydrolyzed by *X. maltophilia* L-1 type β-lactamase, as were IPM and other β-lactams. This high degree of stability was responsible for the potent activity of MEPM against β-lactamase-producing species such as *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* and *P. vulgaris*.