

新カルバペネム系薬剤Meropenemの細菌学的評価

五島瑳智子・宮崎修一・金子康子

東邦大学医学部微生物学教室*

Meropenemの*in vitro*, *in vivo*抗菌力をimipenem [(IPM), *in vivo*: imipenem/cilastatin (IPM/CS)], cefuzonam, ceftazidime (CAZ), latamoxef, flomoxefと比較評価し、以下のような成績を得た。

1. 本剤は、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)を含む*Staphylococcus*属や*Enterococcus faecalis*などグラム陽性球菌に対しIPM同様強い抗菌力を示した。また、腸内細菌科の菌種、*Pseudomonas*属を含むブドウ糖非酸酵菌、*Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*に対してはIPMと同等かやや強い抗菌力を有する広域スペクトルの抗菌薬である。

2. MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, および β -lactamase産生菌などを用いたマウス全身感染モデル、*Klebsiella pneumoniae*による肺感染モデルおよび*Escherichia coli*を感染菌とした尿路感染モデルでのmeropenem/cilastatin (MEPM/CS)の治療効果はCAZ投与群より優れていた。

3. 皮下投与後のMEPM/CSのマウス血清中、肺内濃度はIPM/CS, CAZとはほぼ同等であったが、腎内の最高濃度は対照薬剤より低かった。しかし、薬剤の体内での持続性は他剤よりも良好であった。

Key words : Meropenem, *in vitro*抗菌力, *in vivo*抗菌力, 体内動態

Meropenem (MEPM)は1 β 位にメチル基を、2位にジメチルカルバモイルピロリジンチオ側鎖を有する新しいカルバペネム系薬剤である¹⁾。本剤はグラム陽性菌、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と極めて強い抗菌活性を示し、その抗菌作用は殺菌的である²⁾。特に*Pseudomonas aeruginosa*などブドウ糖非酸酵菌を含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示すといわれている。また、各種の菌により産出される β -lactamaseに対し安定である³⁾。さらに、ヒトの腎デヒドロブチダーゼ-I (DHP-I)に対しても安定であるといわれている。

本報は、MEPMの*in vitro*, *in vivo*抗菌力をimipenem (IPM), [*in vivo*ではimipenem/cilastatin (IPM/CS)], cefuzonam (CZON), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX), flomoxef (FMOX)を比較対照薬とし、細菌学的に検討した成績である。

I. 実験材料と方法

1. 使用菌株

教室保存の標準菌株および1986年から1989年の間に臨床材料から分離したグラム陽性および陰性菌を使用した。

2. 使用薬剤

MEPM (876 μ g/mg, 住友製薬)
IPM (890 μ g/mg, 住友製薬)
CZON (913 μ g/mg, 日本レダリー)
CAZ (839 μ g/mg, グラクソ)
LMOX (989 μ g/mg, 塩野義製薬)
FMOX (869 μ g/ml, 塩野義製薬)

3. 薬剤感受性測定法

前培養にMueller-Hinton broth (MHB: Difco), 感受性測定にMueller-Hinton medium (MHM: Difco)を用いた日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC)測定法に準じて行った⁴⁾。

なお、*Streptococcus pyogenes* および *Streptococcus pneumoniae* では、前培養にTodd Hewitt broth (Difco)を使用し、測定培地はMHMに5% (v/v)の馬脱繊維素血液を加え使用した。*Haemophilus influenzae* 用培地は、MHMに5% (v/v)のfildes enrichment (Difco)を加えたものを使用した。*Neisseria gonorrhoeae* では、supplement (cocarboxylase: 0.001g, glucose: 20g, glutamine: 0.5g, 蒸留水: 100ml)をろか滅菌後、2%の割合でGC medium base (Difco)に加えた培地を用い、ローソク培養法にて培養した。

嫌気性菌では、日本化学療法学会嫌気性菌用標準法

*〒113 東京都大田区大森西5-21-16

Table 2. Antibacterial spectra of meropenem and other drugs against aerobic bacteria

Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	MEPM	IPM	CZON	CAZ	LMOX	FMOX
<i>S. aureus</i> 209P	0.05	≤ 0.006	0.39	6.25	3.13	0.20
<i>S. epidermidis</i> ATCC 13228	0.025	≤ 0.006	0.10	3.13	6.25	0.39
<i>S. pneumoniae</i> type II	0.012	≤ 0.006	≤ 0.006	0.39	1.56	0.20
<i>S. pneumoniae</i> type III	0.012	≤ 0.006	≤ 0.006	0.39	1.56	0.20
<i>S. pyogenes</i> ATCC 10389	≤ 0.006	0.012	≤ 0.006	0.05	1.56	0.78
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.05	0.025	≤ 0.006	0.39	1.56	0.05
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.025	≤ 0.006	0.025	0.39	3.13	0.20
<i>E. faecalis</i> 64	6.25	1.56	50	>100	>100	100
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.012	0.39	0.10	0.39	0.10	0.10
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3512	1.56	1.56	0.20	0.39	25	3.13
<i>K. oxytoca</i> 1	0.025	0.78	0.10	0.20	6.25	3.13
<i>S. typhi</i> S60	0.012	0.39	0.025	0.20	0.78	0.05
<i>V. cholerae</i> 569B	0.20	1.56	≤ 0.006	0.10	0.10	1.56
<i>P. mirabilis</i> 1287	1.56	50	0.05	0.39	100	6.25
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	1.56	25	0.39	0.78	100	6.25
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.20	6.25	0.025	0.78	1.56	12.5
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	1.56	25	0.025	0.025	25	6.25
<i>P. inconstans</i> IFO 12930	1.56	6.25	0.39	0.78	50	6.25
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	1.56	12.5	0.10	0.10	12.5	25
<i>C. freundii</i> 2	0.05	1.56	0.20	0.39	0.39	25
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	3.13	1.56	100	3.13	50	>100

Inoculum size: 10^8 cells/ml

Table 3. Antibacterial spectra of meropenem and other drugs against anaerobic bacteria

Species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	MEPM	IPM	CZON	CAZ	LMOX	FMOX
<i>P. anaerobius</i> GAI 5506	0.10	0.025	0.10	3.13	3.13	0.39
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	0.025	0.025	0.025	0.78	3.13	0.39
<i>P. asaccharolyticus</i> GM 1003	0.10	0.05	12.5	25	0.39	0.39
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83	≤ 0.006	0.012	0.05	3.13	0.39	0.20
<i>E. limosum</i> GAI 5456	0.025	0.025	0.10	0.78	3.13	0.20
<i>C. botulinum</i> type A	0.10	0.20	1.56	100	0.78	0.39
<i>C. botulinum</i> type B	0.39	0.39	6.25	>100	3.13	0.39
<i>C. botulinum</i> type C	≤ 0.006	0.10	0.025	0.78	0.10	0.05
<i>C. botulinum</i> type D	0.025	0.10	1.56	12.5	0.39	0.20
<i>C. botulinum</i> type E	≤ 0.006	0.10	0.025	0.78	0.10	0.05
<i>C. botulinum</i> type F	0.05	0.10	1.56	12.5	0.39	0.10
<i>C. difficile</i> TMS 29	0.78	6.25	25	25	50	1.56
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	0.012	0.10	0.10	0.05	0.20	0.10
<i>C. perfringens</i> GM 1006	0.012	0.10	0.10	0.05	0.05	0.10
<i>C. tetani</i> TMS 89	0.10	0.10	1.56	50	0.39	0.39
<i>C. sporogenes</i> TM 118	0.012	0.10	0.10	0.78	0.10	0.05
<i>B. fragilis</i> GM 7004	0.10	0.78	>100	>100	6.25	3.13
<i>B. fragilis</i> TMS 26	0.05	0.05	50	>100	0.39	0.39
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	0.39	0.39	0.20	1.56	3.13	0.39
<i>B. vulgatus</i> TMS 129	0.39	0.20	0.20	1.56	3.13	0.39
<i>B. distasonis</i> TMS 58	0.05	0.025	3.13	50	0.39	0.39
<i>B. distasonis</i> TMS 128	0.05	0.025	3.13	50	0.39	0.39
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	0.025	0.025	3.13	25	0.39	0.39
<i>B. thetaiotaomicron</i> TMS 126	0.025	0.025	3.13	25	0.39	0.39
<i>F. nucleatum</i> TMS 110	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56	0.025	0.02
<i>F. varium</i> TMS 112	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	3.13	0.025	0.012
<i>F. varium</i> GAI 5566	0.20	1.56	3.13	50	6.25	1.56
<i>F. necrophorum</i> TMS 82	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56	≤ 0.006	0.012
<i>V. parvula</i> GAI 5602	0.025	0.10	0.39	3.13	3.13	0.78

Inoculum size: 10^6 cells/ml

およびFMOXと比較し、Table 1～4に示した。接種菌量 10^6 cells/mlにおいて、MEPMの抗菌力は好気性グラム陽性菌に対しIPMよりやや弱く、他の4剤より強い傾向を示した。また好気性グラム陰性菌および嫌気性菌に対し本剤は、対照薬剤より強い抗菌力を示した。 10^6 cells/ml接種の場合、各抗菌剤のMIC値は好気性グラム陽性菌を除き 10^6 cells/ml接種時より大きくなる傾向を示した。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

10^6 cells/ml接種時の各抗菌薬のMICの幅、MIC₅₀、MIC₉₀をTable 5に示した。メチシリン感受性*S. aureus* (76株)に対するMEPMのMIC₉₀は、6.25 μ g/mlであり、本剤の抗菌力はIPM(MIC₉₀: 3.13 μ g/ml)よりやや弱い、他の対照薬剤より強かった。メチシリン耐性*S. aureus* (MRSA, メチシリンのMIC: ≥ 12.5 μ g/ml, 59株)に対する本剤のMIC₅₀とMIC₉₀はそれぞれ6.25 μ g/mlと50 μ g/mlで、IPMよりやや強く、他の対照薬剤より明らかに強い抗菌力であった。

Staphylococcus epidermidis (49株)に対するMEPMのMIC₉₀は0.20 μ g/mlであり、IPMと同じ値を示し、他の4剤に比べ明らかに強い抗菌力を示した。

S. pyogenes (23株)に対するMEPMの抗菌力(MIC₉₀:

0.012 μ g/ml)はCZON(MIC₉₀: ≤ 0.006 μ g/ml)より弱い、IPM(MIC₉₀: 0.025 μ g/ml)と同等で、他の3剤(MIC₉₀: 0.20～0.78 μ g/ml)より強かった。

S. pneumoniae (37株)に対するMEPMのMIC₉₀は0.39 μ g/mlであり、本剤の抗菌力はIPM, CZONより弱く、CAZ, LMOX, FMOXより強かった。

Enterococcus faecalis (40株)に対するMEPMおよびIPMのMIC₉₀は共に6.25 μ g/mlであり、強い抗菌力を示したが、他の4剤はほとんど抗菌力が認められなかった。

E. coli (40株)に対する各薬剤のMIC₉₀は、MEPM: 0.012 μ g/ml, IPM: 0.20 μ g/ml, CZON, CAZおよびLMOX: 0.10 μ g/ml, FMOX: 0.05 μ g/mlであり、いずれの薬剤も強い抗菌力を示しているが、これらの中でMEPMの抗菌力が最も強かった。

K. pneumoniae (39株)および*Klebsiella oxytoca* (27株)に対する各薬剤の抗菌力は*E. coli*同様強く、その中でもMEPMやFMOXのMIC₉₀が最も小さい値であった。

Shigella spp. (30株)と*Salmonella* spp. (30株)に対するMEPMのMIC₉₀はそれぞれ0.05 μ g/mlと0.025 μ g/mlであり、本剤の抗菌力はFMOXと同等で、他剤より

Table 4. Antibacterial spectra of meropenem and other drugs against anaerobic bacteria

Species	MIC (μ g/ml)					
	MEPM	IPM	CZON	CAZ	LMOX	FMOX
<i>P. anaerobius</i> GAI 5506	0.10	0.05	0.10	3.13	3.13	0.39
<i>P. magnus</i> ATCC 14956	0.05	0.05	0.10	3.13	3.13	0.39
<i>P. asaccharolyticus</i> GM 1003	0.10	0.78	25	25	0.39	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83	0.012	0.025	0.20	25	0.78	0.20
<i>E. limosum</i> GAI 5456	0.05	0.05	0.10	3.13	3.13	0.39
<i>C. botulinum</i> type A	0.10	0.20	1.56	100	0.78	0.39
<i>C. botulinum</i> type B	0.39	0.39	50	>100	3.13	1.56
<i>C. botulinum</i> type C	0.012	0.20	0.10	3.13	0.10	0.10
<i>C. botulinum</i> type D	0.05	0.20	0.78	25	0.39	0.20
<i>C. botulinum</i> type E	0.025	0.10	0.20	3.13	0.10	0.10
<i>C. botulinum</i> type F	0.05	0.20	0.78	50	0.39	0.20
<i>C. difficile</i> TMS 29	1.56	6.25	50	50	50	3.13
<i>C. perfringens</i> ATCC 13123	0.39	0.78	3.13	25	25	12.5
<i>C. perfringens</i> GM 1006	0.39	0.39	3.13	25	25	12.5
<i>C. tetani</i> TMS 89	0.10	0.20	3.13	100	1.56	0.39
<i>C. sporogenes</i> TM 118	0.012	0.20	0.39	25	0.78	0.10
<i>B. fragilis</i> GM 7004	0.39	0.78	>100	>100	25	12.5
<i>B. fragilis</i> TMS 26	0.20	0.10	6.25	12.5	0.39	0.39
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327	0.39	0.39	0.20	1.56	3.13	0.78
<i>B. vulgatus</i> TMS 129	0.39	0.39	0.20	1.56	3.13	0.78
<i>B. distasonis</i> TMS 58	0.39	0.39	0.20	100	25	6.25
<i>B. distasonis</i> TMS 128	0.39	0.39	0.20	50	3.13	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304	0.39	0.39	12.5	100	25	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i> TMS 126	0.39	0.39	12.5	50	3.13	3.13
<i>F. nucleatum</i> TMS 110	0.05	0.10	0.78	25	0.39	0.025
<i>F. varium</i> TMS 112	0.012	≤ 0.006	0.05	6.25	0.10	0.025
<i>F. varium</i> GAI 5566	100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>F. necrophorum</i> TMS 82	0.012	≤ 0.006	0.05	6.25	0.10	0.025
<i>V. parvula</i> GAI 5602	0.05	0.10	0.39	3.13	3.13	0.78

Inoculum size: 10^8 cells/ml

強かった。

P. mirabilis (30株), *P. vulgaris* (30株), *Morganella morganii* (30株), *Providencia rettgeri* (30株)および*Providencia stuartii* (30株)に対するMEPMのMIC₉₀はすべて0.10μg/mlであり, 本剤の抗菌力はLMOXとはほぼ同等であり, 他の対照薬剤より強かった。

Serratia marcescens (50株)に対する本剤のMIC₉₀は0.20μg/mlであり, 対照薬剤の0.78~12.5μg/mlより明らかに小さい値であった。

Citrobacter freundii (25株)および*Enterobacter cloacae* (24株)に対するMEPMのMIC₉₀はともに0.05μg/ml, IPMではそれぞれ0.78μg/mlと1.56μg/ml, LMOXではそれぞれ12.5μg/mlと3.13μg/ml, 他の3剤では25μg/ml~>100μg/mlであった。従って, 本剤の抗菌力は, *S. marcescens*の場合同様に他剤より明らかに強かった。

P. aeruginosa (40株)およびゲンタマイシン耐性株(26株, MIC: ≥12.5μg/ml)に対する本剤のMIC₉₀はそれぞれ1.56μg/mlと3.13μg/mlであり, 本剤の抗菌力はIPM, CAZよりやや強かった。なお, 他のCZON, LMOX, FMOXはほとんど抗菌力が認められなかった。

Pseudomonas cepacia (26株)に対する各抗菌薬のMIC₉₀は, MEPM: 1.56μg/ml, IPM: 12.5μg/ml, CZON: 25μg/ml, CAZ: 6.25μg/ml, LMOX: 50μg/ml, およびFMOX: >100μg/mlであり, 本剤の抗菌力が最も強かった。

Xanthomonas maltophilia (28株)に対し, LMOXのMIC₉₀は6.25μg/mlと比較的強い抗菌力を示したが, 本剤を含む他の薬剤は殆ど抗菌力を示さなかった。

Acinetobacter calcoaceticus (24株)に対するMEPM, IPMのMIC₉₀は, それぞれ0.78μg/mlと0.39μg/mlであり, 他の対照薬剤(MIC₉₀: 12.5~100μg/ml)に比べ明らかに強い抗菌力を示した。

Flavobacterium meningosepticum (21株)に対する本剤を含む各薬剤のMIC₉₀は12.5~50μg/mlであり, CAZより強い抗菌力を示した。

Achromobacter xylosoxydans (19株)に対するMEPMのMIC₉₀が1.56μg/ml, 対照薬剤のMIC₉₀は12.5~>100μg/mlであり, 本剤の抗菌力は他の薬剤に比べ明らかに強かった。

H. influenzae (33株)に対するMEPMの抗菌力(MIC₉₀: 0.10μg/ml)はCZON(MIC₉₀: ≤0.006μg/ml)より弱い, CAZ, LMOXと同等で, IPM, FMOXより強かった。

N. gonorrhoeae (46株)とpenicillinase producing *N. gonorrhoeae* (PPNG)(27株)に対する本剤のMIC₉₀はともに0.012μg/mlであり, この抗菌力は他剤より強く

った。

Bacteroides fragilis (42株)に対し, MEPMおよびIPMの抗菌力(MIC₉₀: 0.10μg/ml)は, 他剤より明らかに強かった。

Clostridium difficile (18株)に対する各薬剤のMIC₉₀はMEPM: 1.56μg/ml, IPM: 6.25μg/ml, CZON, CAZ, およびLMOX: 50μg/ml, FMOX: 6.25μg/mlであった。

3. 殺菌作用

MEPMおよび対照薬剤1/4, 1/2, 1, 2, および4MIC添加後の*P. aeruginosa* E7株の生菌数変動パターンをFig. 1に示した。

2MIC添加の場合, MEPMおよび対照薬剤添加群での生菌数は経時的に減少し, MEPM, IPMおよびLMOX添加群では24時間後検出限界以下となっていた。1/2MIC添加群においても, MEPMおよびIPM添加群では4~6時間後まで2MIC添加群同様に生菌数の減少がみられたが, 24時間後は再増殖していた。また1/4MIC添加群においても, これらカルバペネム添加群での制菌作用は他剤に比べ強かった。これらの結果は, MEPMとIPMの殺菌力は他のセフェム剤に比べ強い傾向を示している。

4. マウス全身感染モデルでの治療効果

MRSA TMS33株, MRSA TMS417株と*P. aeruginosa* E7株を用いた場合の治療成績をTable 5に示した。

メチシリン・セフェム耐性でイミペネム感受性*S. aureus* TMS33株を用いた場合, MEPMまたはIPM単剤のED₅₀値はともに1.250mg/mouseで, 本剤とCSとの配合剤でのED₅₀値は約2.5倍小さくなり, この値はIPMとCSとの配合剤およびCAZ投与の場合より優れた治療効果を示した。またMRSAでIPMにも耐性の*S. aureus* TMS64株を用いた場合も, MEPM, IPM単剤投与時の治療効果は, CAZ投与時より優れており, CSとの配合剤で投与した場合, MEPM/CS投与群で最も優れた治療効果がえられた。

P. aeruginosa E7感染モデルにおいても, MRSA感染モデルでの結果同様にCAZ投与群よりMEPMおよびIPM投与群でのED₅₀値が小さく, またCS投与効果もみられ, MEPM/CS投与群で最も優れた治療効果が示された。

β-lactamase産生株である*E. coli* ML1410 RGN823株, *P. mirabilis* GN79株, *P. vulgaris* No.9株および*C. freundii* N346株を用いた感染治療効果においても, カルバペネム剤ではCSとの併用効果が認められ, MEPM/CS投与群で最も小さいED₅₀値を示した(Table 7)。

5. 局所感染モデルにおける治療効果

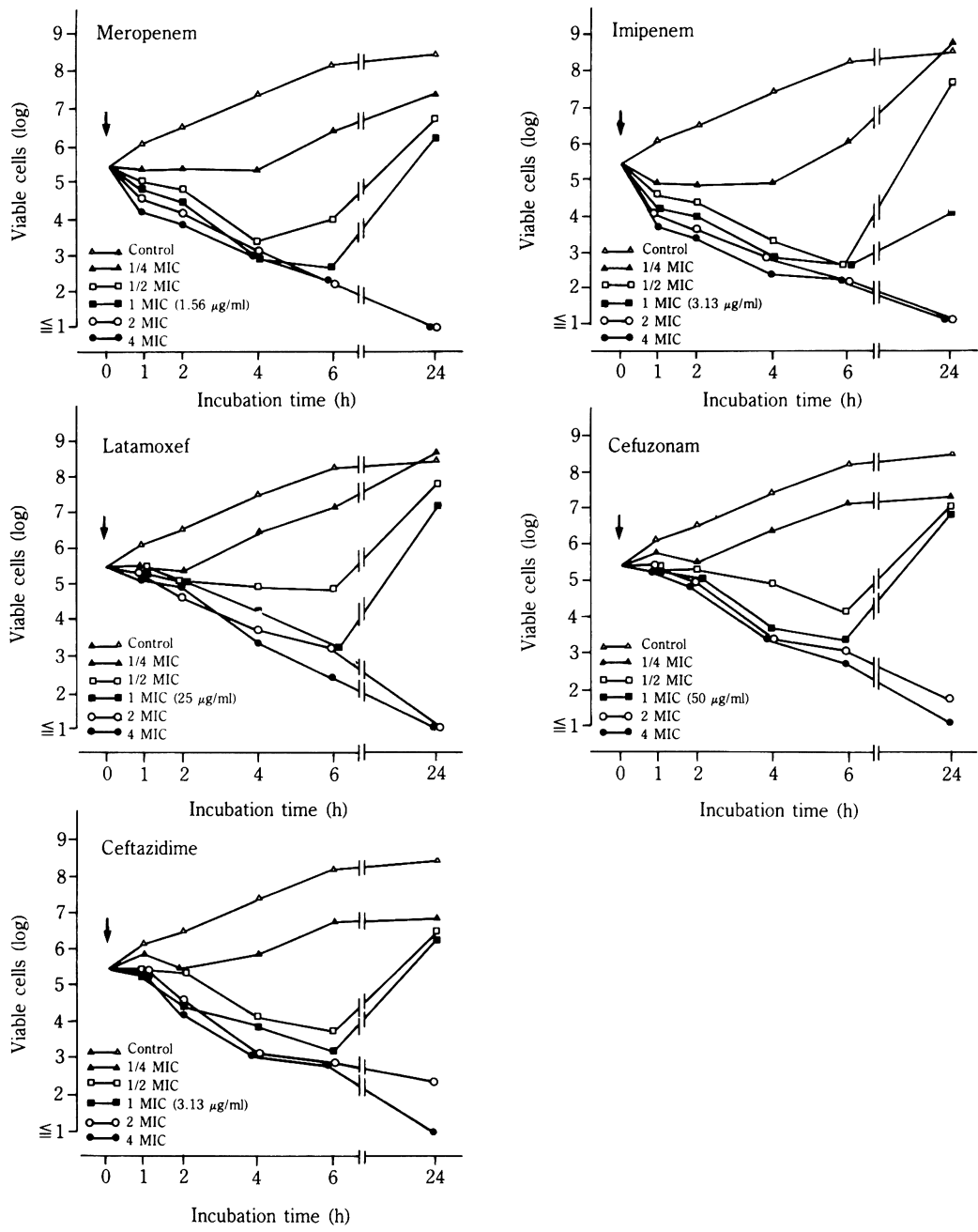


Fig. 1. Bactericidal activity of meropenem, imipenem, latamoxef, cefuzonam and ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* E7.

Table 5-1. MIC₅₀s and MIC₉₀s of meropenem and other drugs against clinical isolates

Species (No. of tested strains)	Drugs	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
			($\mu\text{g/ml}$)	
<i>S. aureus</i> (70)	Meropenem	0.025 ~ 25	0.10	6.25
	Imipenem	$\leq 0.006 \sim 50$	0.025	3.13
	Cefuzonam	0.2 ~ >100	0.39	50
	Ceftazidime	3.13 ~ >100	12.5	100
	Latamoxef	1.56 ~ >100	6.25	100
	Flomoxef	0.20 ~ 50	0.39	12.5
Methicillin-r- <i>S. aureus</i> ¹⁾ (59)	Meropenem	0.39 ~ 100	6.25	50
	Imipenem	0.05 ~ >100	6.25	100
	Cefuzonam	1.56 ~ >100	50	>100
	Ceftazidime	25 ~ >100	>100	>100
	Latamoxef	12.5 ~ >100	>100	>100
	Flomoxef	0.78 ~ >100	12.5	100
<i>S. epidermidis</i> (49)	Meropenem	0.025 ~ 6.25	0.05	0.20
	Imipenem	$\leq 0.006 \sim 0.78$	0.05	0.20
	Cefuzonam	0.10 ~ 1.56	0.20	1.56
	Ceftazidime	6.25 ~ 100	6.25	25
	Latamoxef	6.25 ~ 25	6.25	25
	Flomoxef	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>S. pyogenes</i> (23)	Meropenem	$\leq 0.006 \sim 0.012$	≤ 0.006	0.012
	Imipenem	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.012	0.025
	Cefuzonam	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006
	Ceftazidime	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
	Latamoxef	0.78 ~ 1.56	0.78	0.78
	Flomoxef	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>S. pneumoniae</i> (37)	Meropenem	$\leq 0.006 \sim 1.56$	0.012	0.39
	Imipenem	$\leq 0.006 \sim 0.78$	≤ 0.006	0.10
	Cefuzonam	$\leq 0.006 \sim 1.56$	≤ 0.006	0.05
	Ceftazidime	0.025 ~ 12.5	0.05	0.78
	Latamoxef	0.20 ~ >100	1.56	6.25
	Flomoxef	0.05 ~ 25	0.10	1.56
<i>E. faecalis</i> (40)	Meropenem	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
	Imipenem	0.39 ~ 6.25	1.56	6.25
	Cefuzonam	0.78 ~ 100	100	100
	Ceftazidime	100 ~ >100	>100	>100
	Latamoxef	>100	>100	>100
	Flomoxef	50 ~ >100	>100	>100
<i>E. coli</i> (50)	Meropenem	$\leq 0.006 \sim 0.025$	0.012	0.012
	Imipenem	0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
	Cefuzonam	$\leq 0.006 \sim 0.20$	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	Latamoxef	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	Flomoxef	0.025 ~ 0.05	0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i> (39)	Meropenem	0.012 ~ 0.20	0.025	0.05
	Imipenem	0.10 ~ 0.78	0.20	0.78
	Cefuzonam	$\leq 0.006 \sim 50$	0.05	0.10
	Ceftazidime	$\leq 0.006 \sim >100$	0.10	0.39
	Latamoxef	$\leq 0.006 \sim >100$	0.10	0.20
	Flomoxef	$\leq 0.006 \sim 25$	0.025	0.05
<i>K. oxytoca</i> (27)	Meropenem	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.025	0.025
	Imipenem	0.10 ~ 3.13	0.20	0.39
	Cefuzonam	$\leq 0.006 \sim 0.39$	0.05	0.10
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.78	0.05	0.20
	Latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	Flomoxef	0.025 ~ 6.25	0.025	0.05
<i>Shigella</i> spp. (30)	Meropenem	$\leq 0.006 \sim 0.025$	0.012	0.025
	Imipenem	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39
	Cefuzonam	0.012 ~ 0.10	0.025	0.05
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
	Latamoxef	0.025 ~ 0.39	0.10	0.10
	Flomoxef	0.025 ~ 0.10	0.05	0.05

1) MIC of methicillin: $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$

Table 5-2. MIC₅₀s and MIC₉₀s of meropenem and other drugs against clinical isolates

Species (No. of tested strains)	Drugs	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
		(μg/ml)		
<i>Salmonella</i> spp. (30)	Meropenem	≦ 0.006 ~ 0.05	0.012	0.05
	Imipenem	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	Cefuzonam	0.012 ~ 0.20	0.10	0.10
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.10	0.39
	Latamoxef	0.025 ~ > 0.20	0.05	0.20
	Flomoxef	0.025 ~ 0.10	0.025	0.05
<i>P. mirabilis</i>	Meropenem	0.025 ~ 6.25	0.05	0.10
	Imipenem	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	Cefuzonam	0.05 ~ 0.39	0.05	0.20
	Ceftazidime	0.012 ~ 0.39	0.05	0.05
	Latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	Flomoxef	0.10 ~ 1.56	0.20	0.20
<i>P. vulgaris</i> (30)	Meropenem	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	Imipenem	0.20 ~ 3.13	1.56	3.13
	Cefuzonam	≦ 0.006 ~ 1.56	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.78	0.05	0.20
	Latamoxef	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	Flomoxef	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>M. morganii</i> (30)	Meropenem	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	Imipenem	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	Cefuzonam	≦ 0.006 ~ 6.25	0.10	3.13
	Ceftazidime	0.05 ~ 50	0.39	12.5
	Latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	Flomoxef	0.05 ~ 6.25	3.13	3.13
<i>P. rettgeri</i> (30)	Meropenem	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	Imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
	Cefuzonam	≦ 0.006 ~ 6.25	≦ 0.006	0.78
	Ceftazidime	0.012 ~ 3.13	0.05	1.56
	Latamoxef	0.012 ~ 0.20	0.05	0.10
	Flomoxef	0.025 ~ 3.13	0.025	0.78
<i>P. stuartii</i> (30)	Meropenem	≦ 0.006 ~ 0.10	0.05	0.10
	Imipenem	0.10 ~ 3.13	0.78	1.56
	Cefuzonam	≦ 0.006 ~ 1.56	0.10	0.78
	Ceftazidime	0.025 ~ 3.13	0.10	0.78
	Latamoxef	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	Flomoxef	0.025 ~ 0.39	0.05	0.20
<i>S. marcescens</i> (50)	Meropenem	0.025 ~ 0.39	0.025	0.20
	Imipenem	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	Cefuzonam	0.10 ~ 6.25	0.20	3.13
	Ceftazidime	0.05 ~ 3.13	0.20	0.78
	Latamoxef	0.10 ~ 50	0.39	6.25
	Flomoxef	0.20 ~ > 100	0.39	12.5
<i>C. freundii</i> (25)	Meropenem	0.012 ~ 0.05	0.012	0.05
	Imipenem	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	Cefuzonam	0.05 ~ 50	12.5	25
	Ceftazidime	0.20 ~ > 100	50	> 100
	Latamoxef	0.05 ~ 12.5	1.56	12.5
	Flomoxef	0.10 ~ 100	12.5	100
<i>E. cloacae</i> (24)	Meropenem	≦ 0.006 ~ 0.05	0.025	0.05
	Imipenem	0.10 ~ 1.56	0.39	1.56
	Cefuzonam	0.012 ~ 50	0.78	25
	Ceftazidime	0.10 ~ 100	0.39	50
	Latamoxef	0.05 ~ 3.13	0.78	3.13
	Flomoxef	0.05 ~ 100	6.25	100
<i>P. aeruginosa</i> (40)	Meropenem	0.05 ~ 6.25	0.78	1.56
	Imipenem	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13
	Cefuzonam	25 ~ > 100	50	> 100
	Ceftazidime	1.56 ~ > 100	3.13	12.5
	Latamoxef	6.25 ~ > 100	25	> 100
	Flomoxef	> 100	> 100	> 100

Table 5-3. MIC₅₀s and MIC₉₀s of meropenem and other drugs against clinical isolates

Species (No. of tested strains)	Drugs	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
			(μg/ml)	
Gentamicin-r- <i>P. aeruginosa</i> (26)	Meropenem	0.10 ~ 25	1.56	3.13
	Imipenem	0.78 ~ 25	1.56	3.13
	Cefuzonam	25 ~ >100	100	>100
	Ceftazidime	0.78 ~ >100	3.13	3.13
	Latamoxef	12.5 ~ >100	50	>100
	Flomoxef	>100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> (26)	Meropenem	≡ 0.006 ~ >100	0.78	1.56
	Imipenem	0.10 ~ 25	6.25	12.5
	Cefuzonam	0.10 ~ >100	12.5	25
	Ceftazidime	0.20 ~ >100	3.13	6.25
	Latamoxef	0.10 ~ 50	25	50
	Flomoxef	0.05 ~ >100	50	>100
<i>X. maltophilia</i> (28)	Meropenem	0.39 ~ >100	50	100
	Imipenem	25 ~ >100	>100	>100
	Cefuzonam	1.56 ~ >100	25	100
	Ceftazidime	0.78 ~ >100	100	>100
	Latamoxef	0.39 ~ 25	3.13	6.25
	Flomoxef	0.78 ~ >100	50	>100
<i>A. calcoaceticus</i> (24)	Meropenem	0.025 ~ 0.78	0.10	0.78
	Imipenem	0.012 ~ 0.39	0.10	0.39
	Cefuzonam	0.10 ~ >100	6.25	50
	Ceftazidime	0.20 ~ 25	3.13	12.5
	Latamoxef	0.39 ~ 100	12.5	50
	Flomoxef	0.025 ~ 100	25	100
<i>F. meningosepticum</i> (21)	Meropenem	≡ 0.006 ~ 25	12.5	25
	Imipenem	0.05 ~ 100	25	50
	Cefuzonam	≡ 0.06 ~ 100	6.25	25
	Ceftazidime	0.025 ~ >100	100	>100
	Latamoxef	0.10 ~ 50	25	25
	Flomoxef	0.025 ~ 25	6.25	12.5
<i>A. xyloxi</i> <i>dans</i> (19)	Meropenem	0.05 ~ 1.56	0.05	1.56
	Imipenem	0.025 ~ 12.5	0.78	12.5
	Cefuzonam	0.012 ~ >100	6.25	>100
	Ceftazidime	0.012 ~ 50	6.25	50
	Latamoxef	≡ 0.006 ~ 25	0.10	25
	Flomoxef	0.025 ~ 100	1.56	50
<i>H. influenzae</i> (33)	Meropenem	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	Imipenem	0.10 ~ 6.25	0.78	3.13
	Cefuzonam	≡ 0.006 ~ 0.012	≡ 0.006	≡ 0.006
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	Latamoxef	≡ 0.006 ~ 0.20	0.025	0.10
	Flomoxef	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>N. gonorrhoeae</i> (46)	Meropenem	≡ 0.006 ~ 0.05	≡ 0.006	0.012
	Imipenem	≡ 0.006 ~ 0.20	0.05	0.20
	Cefuzonam	≡ 0.006 ~ 0.10	≡ 0.006	0.05
	Ceftazidime	≡ 0.006 ~ 0.20	0.025	0.10
	Latamoxef	≡ 0.006 ~ 0.39	0.05	0.10
	Flomoxef	≡ 0.006 ~ 1.56	0.10	0.39
PPNG (27)	Meropenem	≡ 0.006 ~ 0.012	≡ 0.006	0.012
	Imipenem	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	Cefuzonam	≡ 0.006 ~ 0.05	0.025	0.05
	Ceftazidime	≡ 0.006 ~ 0.05	0.025	0.025
	Latamoxef	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	Flomoxef	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>B. fragilis</i> (42)	Meropenem	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	Imipenem	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	Cefuzonam	3.13 ~ 100	6.25	50
	Ceftazidime	12.5 ~ >100	25	100
	Latamoxef	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	Flomoxef	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
<i>C. difficile</i> (18)	Meropenem	1.56	1.56	1.56
	Imipenem	6.25	6.25	6.25
	Cefuzonam	50	50	50
	Ceftazidime	50	50	50
	Latamoxef	50 ~ 100	50	50
	Flomoxef	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25

PPNG: penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*

Table 6. Protective effects of meropenem and other drugs in experimental infection in mice

Strain (Challenge dose: cfu/mouse)* × MLD	Drugs	MIC (μg/ml)		ED ₅₀ (95% confidence)
		10 ⁸	10 ⁶	(mg/mouse)
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> THS33 (6.8 × 10 ⁸) × 1.1	Meropenem	25	6.25	1.250 (0.917 ~ 1.704)
	Meropenem/cilastatin			0.496 (0.394 ~ 0.625)
	Imipenem	50	3.13	1.250 (0.917 ~ 1.704)
	Imipenem/cilastatin			0.787 (0.625 ~ 0.992)
	Ceftazidime	> 100	> 100	3.150 (2.500 ~ 3.969)
New quinolone and methicillin-resistant <i>S. aureus</i> THS417 (1.9 × 10 ⁸) × 2.6	Meropenem	25	6.25	0.313 (0.215 ~ 0.454)
	Meropenem/cilastatin			0.098 (0.073 ~ 0.132)
	Imipenem	50	1.56	0.313 (0.229 ~ 0.426)
	Imipenem/cilastatin			0.156 (0.156 ~ 0.156)
	Ceftazidime	> 100	50	1.575 (1.176 ~ 2.110)
<i>P. aeruginosa</i> E7 (1.3 × 10 ⁵) × 23.6	Meropenem	6.25	1.56	0.496 (0.342 ~ 0.720)
	Meropenem/cilastatin			0.049 (0.039 ~ 0.062)
	Imipenem	3.13	3.13	1.250 (0.917 ~ 1.704)
	Imipenem/cilastatin			0.078 (0.057 ~ 0.107)
	Ceftazidime	12.5	3.13	3.969 (2.963 ~ 5.316)

* Mucin was added at a final concentration of 5%.

Table 7. Protective effects of meropenem and other drugs in experimental infection in mice

Strain (Challenge dose: cfu/mouse)* × MLD	Drugs	MIC (μg/ml)		ED ₅₀ (95% confidence)
		10 ⁸	10 ⁶	(mg/mouse)
<i>E. coli</i> ML1410-RGN823 (9.0 × 10 ⁸) × 2.6 Richmond type III	Meropenem	0.025	0.012	0.625 (1.451 ~ 0.867)
	Meropenem/cilastatin			0.394 (0.294 ~ 0.527)
	Imipenem	0.39	0.10	0.625 (0.451 ~ 0.867)
	Imipenem/cilastatin			0.496 (0.342 ~ 0.720)
	Ceftazidime	0.39	0.20	0.625 (0.451 ~ 0.867)
<i>P. mirabilis</i> GN79 (4.6 × 10 ⁸) × 1.0 Richmond type II	Meropenem	3.13	0.05	1.575 (1.176 ~ 2.110)
	Meropenem/cilastatin			0.625 (0.451 ~ 0.867)
	Imipenem	6.25	0.39	2.500 (1.803 ~ 3.466)
	Imipenem/cilastatin			1.575 (1.176 ~ 2.110)
	Ceftazidime			1.984 (1.367 ~ 2.880)
<i>P. vulgaris</i> No. 9 (2.4 × 10 ⁸) × 2 Richmond type Ic	Meropenem	0.20	0.10	5.000 (3.667 ~ 6.817)
	Meropenem/cilastatin			1.250 (0.917 ~ 1.704)
	Imipenem	6.25	3.13	5.000 (3.667 ~ 6.817)
	Imipenem/cilastatin			3.150 (2.500 ~ 3.969)
	Ceftazidime	0.20	0.20	> 5.000
<i>C. freundii</i> GN346 (2.0 × 10 ⁷) × 1.8 Richmond type Ia	Meropenem	0.05	0.012	2.500 (1.803 ~ 3.446)
	Meropenem/cilastatin			0.787 (0.625 ~ 0.992)
	Imipenem	1.56	0.20	5.000 (3.667 ~ 6.817)
	Imipenem/cilastatin			1.984 (1.575 ~ 2.500)
	Ceftazidime	50	12.5	5.000 (3.667 ~ 6.817)

* Mucin was added at a final concentration of 5%.

K. pneumoniae 3K-25株による経鼻的肺感染マウスにおけるMEPM/CSとIPM/CSの治療効果を経時的生菌数測定で比較し、Fig. 2に示した。

無治療群では、感染7日後肺から 10^7 cfu/gレベルの生菌数が検出された。一方MEPM/CS投与群では、

IPM/CS投与群よりやや速やかに生菌数が減少し、感染5日以後2群の各6匹中3匹の肺からの生菌数は検出限界以下となった。

E. coli KU-3株による上行性尿路感染症マウスに対するMEPM/CSおよびIPM/CSの治療効果をFig. 3に示

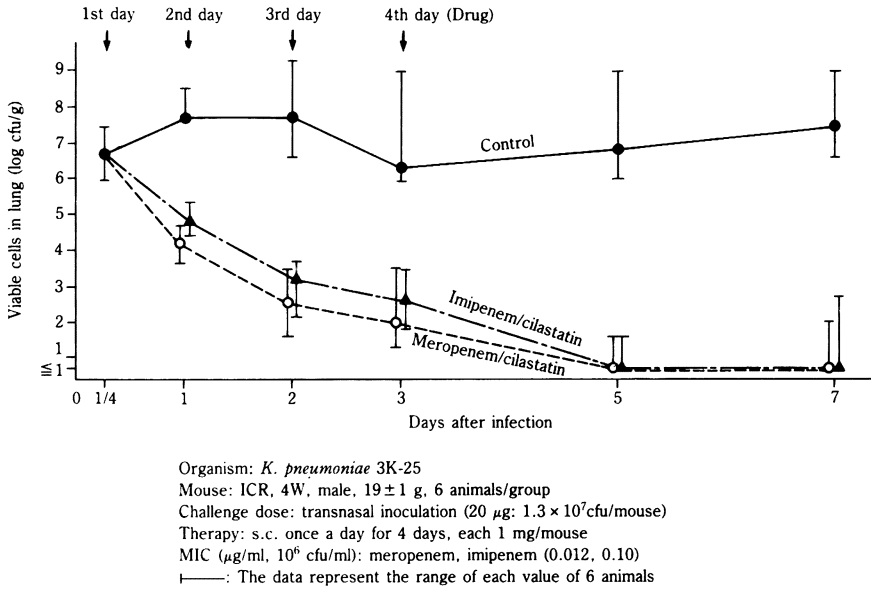


Fig. 2. Therapeutic effect of meropenem/cilastatin and imipenem/cilastatin on respiratory tract infection due to *Klebsiella pneumoniae* in mice.

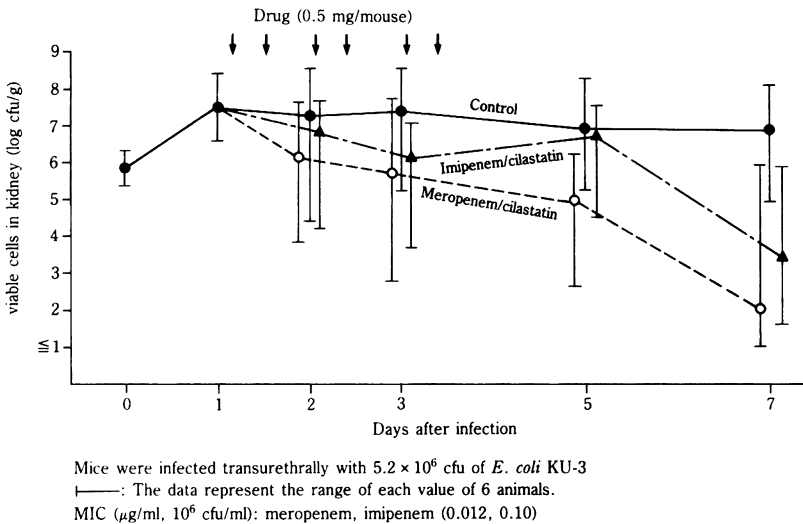


Fig. 3. Therapeutic effects of meropenem/cilastatin and imipenem/cilastatin in urinary tract infection due to *Escherichia coli* in mice.

した。無治療群においては、感染7日後まで腎組織内の生菌数は 10^7 cfu/gレベルを維持していた。一方、MEPM/CSおよびIPM/CS治療群では経時的に生菌数減少がみられ、その程度はMEPM/CS投与群の方がやや大きく、感染7日後6匹中3匹からの生菌数は検出限界以下であった。

6. 体内動態

MEPMおよび対照薬剤1mg/mouseと0.5mg/mouseを皮下投与後のマウス血清中、肺および腎内濃度を測定した結果をFig. 4-1～4-3に示した。

1) 血清中濃度 (Fig. 4-1)

各薬剤(投与量: 1mg/mouse)の血清中最高濃度はほぼ同じで、投与5分後にみられ、投与1時間後の各薬剤の濃度は、MEPM: 1.2 μ g/ml, MEPM/CS: 6.8 μ g/ml, IPM: 1.0 μ g/ml, IPM/CS: 6.9 μ g/mlおよびCAZ: 3.2 μ g/mlであった。投与2時間後にMEPM/CS投与群のみ0.2 μ g/ml検出された。

2) 肺内濃度 (Fig. 4-2)

肺内濃度ピーク値(投与量: 1mg/mouse)は、MEPM: 11.1 μ g/g(5分後), MEPM/CS: 45.5 μ g/g(5分後), IPM: 29.5 μ g/g(15分), IPM/CS 36.0 μ g/g(15分), CAZ: 36.5 μ g/g(30分)であった。血清中濃度を比較的好く反映していたが、CAZの肺移行性が最も優

れていた。

3) 腎内濃度 (Fig. 4-3)

腎内濃度ピーク値(投与量: 1mg/mouse)は、MEPM: 5.2 μ g/g(投与後5分), MEPM/CS: 6.2 μ g/g(投与後15分), IPM: 0.8 μ g/g(投与後15分), IPM/CS: 198.4 μ g/g(投与後5分), CAZ: 310.0 μ g/g(投与後5分)であり、投与2時間後の各薬剤の濃度はMEPM: 0.03 μ g/g, MEPM/CS: 0.06 μ g/g, CAZ: 17.8 μ g/g, IPMとIPM/CS: 検出限界以下であった。

IV. 考 察

カルバペネム剤の*in vitro*抗菌力の特徴は、セフェム系薬剤よりグラム陽性菌に対しより強い抗菌活性を持っていることである。現在この系の薬剤としてはIPM/CSがある。MEPMが薬剤の性質上IPMと異なる点はヒトの腎に存在するDHP-Iに安定なことから、本剤は単剤で使用できる利点があると報告されている¹⁾。しかし、マウスの腎に存在するDHP-Iに対してはヒト由来のDHP-Iより不安定なことから、本実験ではCSとの配合剤での*in vivo*比較試験も行った。MEPMはIPMと同等かやや強い*in vitro*抗菌力であった。特に現在難治性細菌感染症の原因菌の代表とされているMRSAや*P. aeruginosa*に対しては、本剤はIPM/CSよりやや強い*in vitro*, *in vivo*抗菌活性を示した。また局所感染モデ

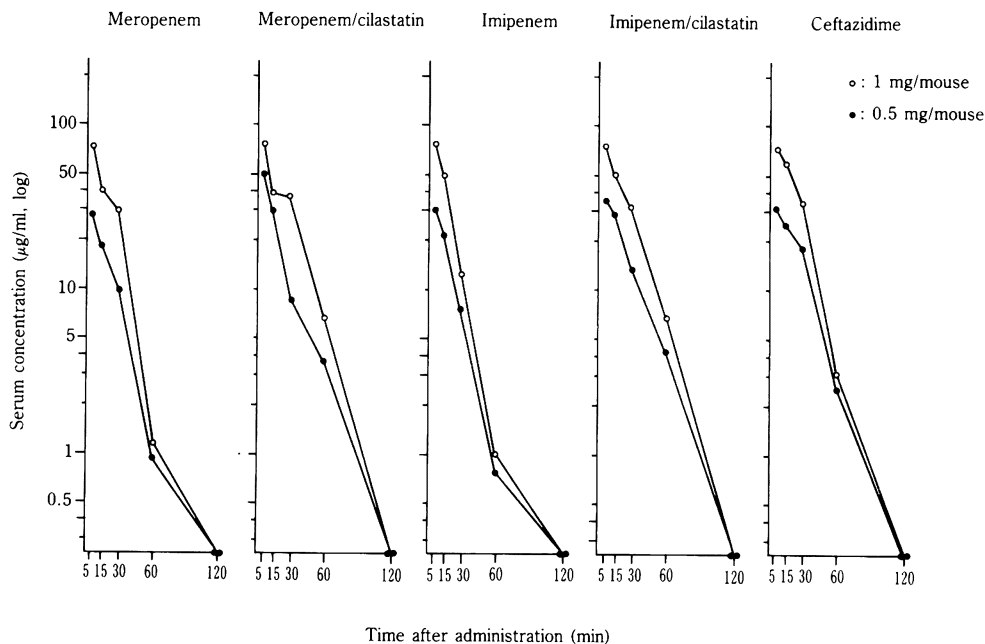


Fig. 4-1. Serum concentration in mice.

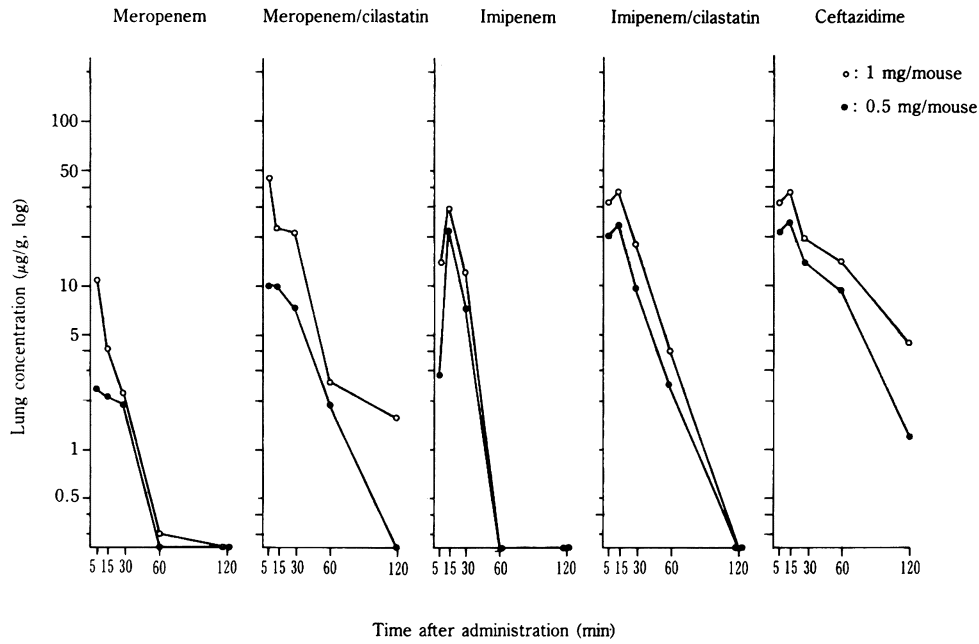


Fig. 4-2. Lung concentration in mice.

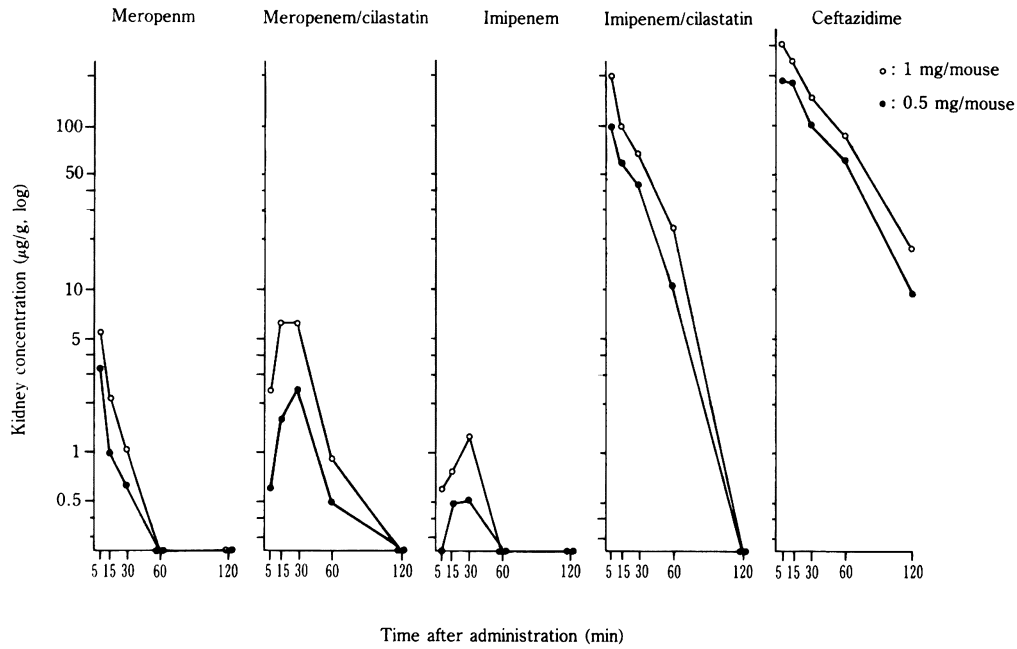


Fig. 4-3. Kidney concentration in mice.

ルとして用いた上行性尿路感染および肺感染マウスにおいても、本剤はIPM/CSと同等かやや優れた治療効果を得た。このような治療効果には、*in vitro*抗菌力が強いこと、血中濃度持続性が良好なこと、肺への組織移行性および組織濃度持続性が良好なことなどが反映していると考えられる。従って、本剤がヒトの腎に存在するDHP-Iに安定であるならば、臨床においてMEPM単剤で本実験で得られたような臨床効果が期待される。

文 献

- 1) Moellering, R C, Eliopoulos, G M: New broad spectrum β -lactam antibiotics. J Antimicrobial Chemother 24(S-A): 1~7, 1989
- 2) Jones R N, Barry A L, Thornsberry C: *In vitro* studies of meropenem. J Antimicrobial Chemother 24(S-A): 9~29, 1989
- 3) Chanal C, Sirot D, Chanal M, Cluzel M, Sirot J, Cluzel R: Comparative *in vivo* activity of meropenem against clinical isolates including

Enterobacteriaceae with expanded spectrum β -lactamases. J Antimicrobial Chemother 24(S-A): 133~141, 1989

- 4) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)の測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 日本化学療法学会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 6) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草地信也, 五島瑳智子：呼吸器感染における*H. influenzae*および*S. pneumoniae*の組織親和性と発症機序に関する実験的研究。感染症学雑誌 61:310~317, 1987
- 7) 大森康男, 小川正俊, 宮崎修一, 五島瑳智子：各種グラム陰性桿菌による実験的尿路感染症に関する基礎的研究。Chemotherapy 30:1237~1250, 1982

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF A NEW CARBAPENEM, MEROPENEM

Sachiko Goto, Shuichi Miyazaki and Yasuko Kaneko

Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

5-21-6, Omori-nishi, Ohta-ku, Tokyo 143, Japan

We compared the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of meropenem (MEPM) with imipenem (IPM) (or imipenem/cilastatin (IPM/CS) for *in vivo* study), cefuzonam, ceftazidime (CAZ), latamoxef and flomoxef, and obtained following results.

1. MEPM proved to have a broad antibacterial spectrum. Its *in vitro* activity against gram-positive cocci of *Staphylococcus* spp., including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Enterococcus faecalis*, was potent and almost the same as that of IPM. Against the family of *Enterobacteriaceae*, glucose-nonfermenting bacteria including *Pseudomonas* spp., *Bacteroides fragilis* and *Clostridium difficile*, the *in vitro* activity of MEPM was the same or slightly higher than that of IPM.

2. The therapeutic efficacy of MEPM/CS was superior to those of IPM/CS and CAZ against experimental mouse models, i.e., systemic infections with MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* and β -lactamase producing strains, respiratory infections with *Klebsiella pneumoniae*, and urinary tract infections with *Escherichia coli*.

3. The concentrations of MEPM/CS in mouse serum and lung following subcutaneous administration were almost the same as those of IPM/CS; however, the concentrations of MEPM in kidney were lower than those of IPM/CS. MEPM had a longer life in mice than reference drugs.