

新カルバペネム系抗生物質Meropenemの嫌気性菌に対する抗菌力

加藤直樹・田中保知・板東香お里・武藤吉徳

渡辺邦友・上野一恵

岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設*

新規注射用カルバペネムmeropenem (MEPM)の嫌気性菌およびmicroaerotolerant anaerobes(reference strain 48株, 臨床分離株407株)に対する抗菌力をimipenem (IPM), latamoxef (LMOX), ceftizoxime (CZX), cefoxitin (CFX)と比較検討した。Reference strainを用いた検討では, MEPMはグラム陽性, 陰性嫌気性菌に対し幅広い抗菌力を示した。臨床分離株の*Bacteroides fragilis*を含む*Bacteroides*属, *Peptostreptococcus magnus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Mobiluncus* spp., および*Gardnerella vaginalis*に対してMEPMは比較薬剤中最も優れた抗菌力を有していた。また, β -lactamase高度産生性の*B. fragilis*や*Prevotella bivia*に対してもMEPMはLMOX, CZX, CFXに比べ優れた抗菌力を示し, CZXやcefotaximeを分解する*B. fragilis* GAI 10150由来の β -lactamaseには安定であった。しかし, IPM耐性*B. fragilis* GAI 30144の産生する β -lactamaseによりMEPMは加水分解を受け, IPM耐性*B. fragilis*に対しては抗菌力を示さなかった。

Key words : Meropenem, SM-7338, 嫌気性菌, *Bacteroides fragilis*, β -lactamase, rat pouch

Meropenem (MEPM)は住友製薬株式会社で開発された新規注射用カルバペネム系抗生剤であり, 腎に存在するdehydropeptidase- Iに安定である特徴を有する¹⁾。

MEPMの化学名は(4R, 5R, 6S)-3-[[[(3S, 5S)-5-dimethylcarbamoyl pyrrolidin-3-yl] thio]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo [3, 2, 0] hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrateで, 分子量は437.51である。

著者らはMEPMの嫌気性菌およびmicroaerotolerant anaerobic bacteriaに対する抗菌力をimipenem (IPM), latamoxef (LMOX), ceftizoxime (CZX), cefoxitin (CFX)の4薬剤を対照として, 比較検討した。また, *Bacteroides fragilis*の産生する β -lactamaseに対する安定性やmouse盲腸内での*Clostridium difficile*の異常増殖誘発性についても検討を加えた。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

薬剤はすべて力価の明らかなものを用いた。In vitro抗菌力の検討にはMEPM(住友製薬)の外に, 対照薬剤として, IPM(萬有製薬), LMOX(塩野義製薬), CZX(藤沢薬品), およびCFX(萬有製薬)の4剤を使用した。 β -lactamaseに対する安定性の検討では上記5剤に加え, benzylpenicillin (PCG; 明治製薬), cephalor-

idine (CER; 塩野義製薬), cefotaxime (CTX; ヘキスト)も比較薬剤として用いた。

2. 使用菌株

Reference strainとして嫌気性グラム陰性無芽胞桿菌4属18菌種19株, 嫌気性グラム陰性球菌1属1菌種1株, 嫌気性グラム陽性球菌2属8菌種8株, 嫌気性グラム陽性無芽胞桿菌3属5菌種7株, *Clostridium*属7菌種8株およびmicroaerotolerant anaerobe 3属4菌種5株の合計14属43菌種48株を使用した (Table 1, 2, 3)。

臨床分離株は最近数年間に各種臨床材料から分離・同定された*B. fragilis* β -lactamase低度産生70株, *B. fragilis* β -lactamase高度産生21株, *Bacteroides vulgatus* 12株, *Bacteroides distasonis* 8株, *Bacteroides ovatus* 23株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 19株, *Bacteroides uniformis* 23株, *Prevotella bivia* (*Bacteroides bivius*)²⁾ β -lactamase低度産生16株, *Prevotella bivia* β -lactamase高度産生12株, *Prevotella intermedia* (*Bacteroides intermedius*)²⁾ 23株, *Porphyromonas gingivalis* (*Bacteroides gingivalis*)³⁾ 20株, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* 29株, *Peptostreptococcus magnus* 41株, *Peptostreptococcus anaerobius* 19株, *Clostridium difficile* 26株, *Clostridium perfringens* 14株, *Mobiluncus* spp. 9株, および*Gardnerella vaginalis* 22株の合計407

*〒500 岐阜市司町40番地

株を用いた。なお、 β -lactamase高度産生株はacidmetry (Beta-lactamase Detection Paper; Oxoid)とnitrocefin法(β -lactamase, Nitrocefin; Oxoid)でともに陽性のもの、 β -lactamase低度産生株はnitrocefin法でのみ陽性のものとした。

3. 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法

MICは日本化学療法学会の推奨する方法¹⁾に準じて測定した。接種菌量は 10^6 CFU/mlとした。MIC測定培地はreference strainと臨床分離株の*P. bivia*, *P. intermedia*および*P. gingivalis*では5%ウサギ溶血血液(日本生物材料センター)加ブルセラHK寒天培地(極東製薬)を、*G. vaginalis*と*Mobiluncus* spp.を除くその他の菌種では変法GAM寒天培地(ニッスイ製薬)を用いた。培養は嫌気チェンバー内(N_2 82%, CO_2 10%, H_2 8%)で48時間行った。*G. vaginalis*と*Mobiluncus* spp.に関しては沢らの方法⁵⁾に従い、*G. vaginalis*では5%ヒツジ血液(日本生物材料センター)および1% proteose peptone No.3 (Difco)加コロンビア寒天培地(BBL)を用いて5% CO_2 下、48時間培養し、*Mobiluncus* spp.では5%ヒツジ血液加ブルセラHK寒天培地を

用いて、嫌気チェンバー内で72時間培養してMICを測定した。

4. *B. fragilis*の産生する β -lactamaseに対する安定性

β -lactamaseは*B. fragilis* GAI 30144 (IPM高度耐性株)およびGAI 10150 (ampicilin高度耐性株)の2菌株から調製したものをを用いた。すなわち、GAMブイオン(ニッスイ)にて35°C、6時間培養した被験菌株を4°Cにて10,000rpm、10分間遠心分離し、10mMリン酸緩衝液(pH7.0)で2回洗浄後、100mMのリン酸緩衝液(pH7.0)で再浮遊した。ついで、超音波処理にて細菌細胞を破碎後、10,000rpm、10分間、遠心し、この上清を粗酵素液として用いた。 β -lactamaseによる薬剤の加水分解速度は基質量を100 μ Mとして、分光光度法⁶⁾により測定し、CERの加水分解率を100とした各薬剤の相対加水分解率を求めた。

5. *B. fragilis*のラットパウチ内感染に対する早期治療効果

方法は先の報告に準じた⁷⁾。Granuloma pouchはWistar系rat、雄、4週齢の背部皮下に1%クロトン油

Table 1. Antibacterial spectrum of meropenem against Gram-negative anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	Inoculum size: 10^6 CFU/ml				
	MIC (μ g/ml)				
	Meropenem	Imipenem	Latamoxef	Ceftizoxime	Cefoxitin
<i>Bacteroides</i>					
<i>B. fragilis</i> GAI 5562	0.10	0.20	0.39	0.78	6.25
<i>B. fragilis</i> GAI 0558	0.39	0.39	6.25	100	6.25
<i>B. vulgatus</i> ATCC 8482	0.10	0.10	0.39	0.10	3.13
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503	0.10	0.78	1.56	≤ 0.05	1.56
<i>B. ovalis</i> ATCC 8483	0.20	0.39	50	12.5	25
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0.20	0.39	12.5	6.25	25
<i>B. uniformis</i> GAI 5466	0.10	0.20	0.20	0.39	0.78
<i>B. eggerthii</i> ATCC 27754	0.10	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78
<i>B. gracilis</i> GAI 10428	≤ 0.05	0.78	0.20	0.20	0.78
<i>B. ureolyticus</i> NCTC 10941	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39
<i>Prevotella</i>					
<i>P. oris</i> ATCC 33573	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	≤ 0.05	0.78
<i>P. oralis</i> ATCC 33269	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	≤ 0.05	0.78
<i>P. bivia</i> ATCC 29303	0.20	≤ 0.05	25	0.39	6.25
<i>P. intermedia</i> ATCC 25611	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05	0.20
<i>Porphyromonas</i>					
<i>P. asaccharolytica</i> ATCC 25260	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Fusobacterium</i>					
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	≤ 0.05	0.10	0.39	≤ 0.05	0.10
<i>F. necrophorum</i> ATCC 25286	≤ 0.05	≤ 0.05	0.10	0.10	0.10
<i>F. varium</i> ATCC 8501	0.10	0.78	6.25	1.56	3.13
<i>F. mortiferum</i> GAI 5576	0.20	1.56	6.25	100	3.13
<i>Veillonella</i>					
<i>V. parvula</i> ATCC 10790	≤ 0.05	0.10	1.56	0.20	0.20

Table 2. Antibacterial spectrum of meropenem against Gram-positive anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Meropenem	Imipenem	Latamoxef	Ceftizoxime	Cefoxitin
Inoculum size: 10^6 CFU/ml					
<i>Peptostreptococcus</i>					
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337	0.20	≤ 0.05	3.13	≤ 0.05	0.39
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20	0.10	0.20
<i>P. indolicus</i> GAI 0915	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>P. magnus</i> ATCC 29328	0.10	0.10	0.78	0.78	0.39
<i>P. micros</i> GAI 5540	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20
<i>P. prevotii</i> ATCC 9321	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>P. tetradius</i> GAI 0608	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Staphylococcus</i>					
<i>S. saccharolyticus</i> ATCC 14953	≤ 0.05	≤ 0.05	1.56	0.39	0.78
<i>Propionibacterium</i>					
<i>P. acnes</i> ATCC 11828	0.78	0.10	3.13	0.20	0.39
<i>P. granulosum</i> ATCC 25564	0.20	≤ 0.05	3.13	0.39	1.56
<i>Eubacterium</i>					
<i>E. lentum</i> ATCC 25559	0.39	1.56	100	25	6.25
<i>Mobiluncus</i>					
<i>M. curtisii</i>					
subsp. <i>curtisii</i> ATCC 35241	0.10	0.20	3.13	0.39	1.56
<i>M. curtisii</i>					
subsp. <i>holmesii</i> ATCC 35242	0.10	0.20	3.13	0.39	1.56
<i>M. mulieris</i> ATCC 35240	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	0.20	0.39
<i>M. mulieris</i> ATCC 35243	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39	0.20	0.39
<i>Clostridium</i>					
<i>C. butyricum</i> ATCC 19398	≤ 0.05	0.10	6.25	25	1.56
<i>C. difficile</i> GAI 10029	3.13	3.13	25	200	50
<i>C. difficile</i> GAI 10038	3.13	6.25	100	>200	100
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20
<i>C. novyi</i> ATCC 19402	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>C. perfringens</i> GAI 5526	≤ 0.05	0.10	0.10	≤ 0.05	0.39
<i>C. septicum</i> ATCC 12464	0.10	0.10	1.56	25	0.39
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714	≤ 0.05	≤ 0.05	0.78	0.10	0.20

Table 3. Antibacterial spectrum of meropenem against microaerotolerant anaerobic bacteria compared with those of other agents

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	Meropenem	Imipenem	Latamoxef	Ceftizoxime	Cefoxitin
Inoculum size: 10^6 CFU/ml					
<i>Streptococcus</i>					
<i>S. intermedius</i> ATCC 27735	0.10	0.10	12.5	0.39	3.13
<i>S. parvulus</i> VPI 0546	0.39	0.10	3.13	1.56	1.56
<i>Bifidobacterium</i>					
<i>B. adolescentis</i> ATCC 15703	0.10	0.20	25	0.39	6.25
<i>Gardnerella</i>					
<i>G. vaginalis</i> NCTC 10287	≤ 0.05	0.20	0.20	0.78	0.39
<i>G. vaginalis</i> NCTC 10915	≤ 0.05	0.39	0.20	1.56	0.39

含有オリーブ油10mlを注入し、1週間放置することにより作成した。菌株は*B. fragilis* GAI 20106と*Escherichia coli* SP 155を使用した。接種菌量は 10^6 CFU/mlで5%ムチンとともにパウチ内に接種し、24時間後より、MEPMの皮下投与を開始すると同時にパウチ内の生菌数を寒天平板希釈法で定量した。投与量は1回200mg/kg、1日2回、2日間とした。

6. 抗菌薬投与によるマウス盲腸内*C. difficile*の異常増殖誘発性

マウスはddy系、雄、4週齢、体重 20 ± 1 gを用いた。抗菌薬はMEPMの外に、対照薬としてIPM/cilastatin (CS)と、この実験系では*C. difficile*の異常増殖が薬剤投与中もしくは投与中止直後に見られることが分かっているCTXと、薬剤投与中止直後は認められないが投与中止後しばらくしてから異常増殖が見られるcefotetan (CTT; 山之内製薬)を使用した。抗菌薬は1日、1回、100mg/kg、5日間、皮下投与した。マウス盲腸内の*C. difficile*の定量培養はCCMA培地(ニッスイ製薬)を用いて、嫌気チェンバー内で行った。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトラム

MEPMは嫌気性グラム陰性桿菌の*Bacteroides*属、*Prevotella*属、*Porphyromonas*属および嫌気性グラム陰性球菌(*Veillonella*)に属する菌種に対し幅広い抗菌力を示し、本剤はほとんどの菌種に対し使用薬剤中最も低いMICを示した(Table 1)。*B. fragilis* GAI 0558はいわゆるoxyiminocephalosporinase I型の β -lactamaseを産生する株で、CZXの本菌に対するMICは $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ と高値であるが、MEPMのMICはIPMと同じく $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ と低い値であった。MEPMは嫌気性グラム陽性球菌の*Peptostreptococcus*属、*Staphylococcus*属、嫌気性グラム陽性無芽胞桿菌の*Propionibacterium*属、*Eubacterium*属、*Mobiluncus*属および芽胞形成菌の*Clostridium*属に対しても幅広く強い抗菌力が認められ、MICはIPMに匹敵するかもしくはそれを上回った(Table 2)。同様の優れた成績はmicroaerotolerant anaerobic bacteriaの3菌種および*G. vaginalis*でも認められた(Table 3)。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

使用薬剤の臨床分離株に対するMICの範囲、MIC₅₀(50%の菌株が発育を阻止される薬剤濃度)、およびMIC₉₀(90%の菌株が発育を阻止される薬剤濃度)をTable 4に示した。

MEPMは β -lactamase低度産生*B. fragilis*に対して強い抗菌力を有し、MIC₉₀は $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ と使用薬剤中もっとも低い値であった。 β -lactamase高度産生*B. fragi-*

*lis*に対しても比較的低いMIC値を保ち、 β -lactamase低度産生株と比べ、MIC₅₀が2倍、MIC₉₀が4倍高くなったのみで、IPMと同等、LMOX、CZX、CFXよりは遙かに優れた成績であった。他の*Bacteroides*属に対してもMEPMは低いMIC₉₀を示し、使用薬剤の中で最も強い抗菌力であった。

Bile-sensitive グラム陰性桿菌の*P. bivia*、*P. intermedia*、*P. gingivalis*に対してはMEPMのMIC₉₀は $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ か $0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、IPMにはやや劣るが、極めて強い抗菌力であった。その中で、 β -lactamase高度産生*P. bivia*に対してLMOX、CZX、CFXのMIC₅₀が β -lactamase低度産生株に対するより4倍高くなったが、MEPMとIPMでは2倍に留まった。

グラム陽性球菌の*Peptostreptococcus*属のうち、*P. magnus*と*P. asaccharolyticus*に対しては、MEPMは使用薬剤中最も優れた抗菌力を示したが、*P. anaerobius*に対しては、IPMおよびCZXよりは劣る成績であった。

MEPMは、*C. difficile*に対するMIC₅₀とMIC₉₀がともに $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ で低値を示し、LMOX、CZX、CFXの本菌に対するMIC₅₀が $100 \mu\text{g}/\text{ml}$ もしくは $>200 \mu\text{g}/\text{ml}$ と高い値であったのとは対照的であった。*C. perfringens*および細菌性膣症との関連で注目されている*Mobiluncus*と*G. vaginalis*に対しては使用薬剤中、最も強い抗菌力を示した。

IPMに高度耐性(MIC; $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上)を有する*B. fragilis* 3株に対するMEPMの抗菌力をTable 5に示した。MEPMのMICは $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ もしくはそれ以上で、IPMとの交差耐性が認められた。

3. *B. fragilis*の産生する β -lactamaseに対する安定性

IPM感性、ABPC高度耐性の*B. fragilis* GAI 10150の産生する β -lactamaseに対してMEPMはIPM、LMOX、CFXと同様に加水分解を受けにくかった(Table 6)。しかし、IPM高度耐性の*B. fragilis* GAI 30144の産生する β -lactamaseによっては、CER、PCG、CZXと同様に分解されやすかった。

4. *B. fragilis*のラットパウチ内感染に対する早期治療効果

MEPM投与群では初回の薬剤投与により*B. fragilis*と*E. coli*の2株とも約 10^2 CFU/mlの菌数の減少がみられたが、その後の薬剤投与により菌数がさらに減少することはなかった(Fig. 1)。

5. 抗菌薬投与によるマウス盲腸内*C. difficile*の異常増殖誘発性(Table 7)

MEPMの投与中止後1日目に5匹全部に 10^6 CFU/g以上の*C. difficile*が検出され、投与中止後7日目では5匹

Table 4-1. Antimicrobial activity of meropenem and four other β -lactam antibiotics against clinical isolates of anaerobic and microaerotolerant anaerobic bacteria

Organism (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC (μ g/ml)			
		Range		50%	90%
<i>Bacteroides fragilis</i> β -lactamase low-producing(70)	Meropenem	0.10 ~	6.25	0.20	0.39
	Imipenem	0.10 ~	6.25	0.20	0.78
	Latamoxef	0.20 ~	50	0.78	3.13
	Ceftizoxime	0.39 ~	100	1.56	12.5
	Cefoxitin	3.13 ~	25	6.25	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> β -lactamase high-producing(21)	Meropenem	0.20 ~	1.56	0.39	1.56
	Imipenem	0.20 ~	3.13	0.78	1.56
	Latamoxef	3.13 ~	>200	6.25	200
	Ceftizoxime	1.56 ~	200	25	100
	Cefoxitin	6.25 ~	200	12.5	50
<i>Bacteroides vulgatus</i> (12)	Meropenem	0.10 ~	3.13	0.39	0.78
	Imipenem	0.10 ~	6.25	0.39	1.56
	Latamoxef	0.39 ~	200	3.13	50
	Ceftizoxime	0.39 ~	200	6.25	200
	Cefoxitin	3.13 ~	50	6.25	25
<i>Bacteroides distasonis</i> (8)	Meropenem	0.10 ~	0.78	0.20	0.78
	Imipenem	0.20 ~	1.56	0.78	1.56
	Latamoxef	0.39 ~	>200	12.5	>200
	Ceftizoxime	0.39 ~	>200	1.56	>200
	Cefoxitin	6.25 ~	50	25	50
<i>Bacteroides ovatus</i> (23)	Meropenem	0.10 ~	1.56	0.39	0.78
	Imipenem	0.20 ~	1.56	0.39	0.78
	Latamoxef	6.25 ~	>200	12.5	100
	Ceftizoxime	0.39 ~	100	6.25	100
	Cefoxitin	12.5 ~	50	25	50
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (19)	Meropenem	0.20 ~	3.13	0.39	1.56
	Imipenem	0.39 ~	12.5	0.78	3.13
	Latamoxef	1.56 ~	>200	6.25	100
	Ceftizoxime	3.13 ~	>200	6.25	200
	Cefoxitin	1.56 ~	100	25	50
<i>Bacteroides uniformis</i> (23)	Meropenem	0.10 ~	0.78	0.20	0.39
	Imipenem	0.20 ~	0.78	0.39	0.78
	Latamoxef	0.39 ~	200	3.13	12.5
	Ceftizoxime	0.10 ~	>200	1.56	25
	Cefoxitin	0.78 ~	50	12.5	50
<i>Prevotella bivia</i> β -lactamase low-producing(16)	Meropenem	\leq 0.05 ~	0.39	0.10	0.20
	Imipenem	\leq 0.05 ~	0.20	\leq 0.05	0.10
	Latamoxef	0.20 ~	12.5	3.13	6.25
	Ceftizoxime	\leq 0.05 ~	25	\leq 0.05	1.56
	Cefoxitin	0.39 ~	6.25	1.56	3.13
<i>Prevotella bivia</i> β -lactamase high-producing(12)	Meropenem	0.10 ~	0.20	0.20	0.20
	Imipenem	\leq 0.05 ~	0.10	0.10	0.10
	Latamoxef	3.13 ~	25	12.5	25
	Ceftizoxime	\leq 0.05 ~	0.39	0.20	0.20
	Cefoxitin	1.56 ~	12.5	6.25	6.25
<i>Prevotella intermedia</i> (23)	Meropenem	\leq 0.05 ~	0.20	0.10	0.20
	Imipenem	\leq 0.05 ~	0.10	0.10	0.10
	Latamoxef	0.20 ~	12.5	0.39	3.13
	Ceftizoxime	\leq 0.05 ~	6.25	0.20	1.56
	Cefoxitin	0.20 ~	6.25	0.39	1.56

Table 4-2. Antimicrobial activity of meropenem and four other β -lactam antibiotics against clinical isolates of anaerobic and microaerotolerant anaerobic bacteria

Organism (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range		50%	90%
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (20)	Meropenem	$\leq 0.05 \sim$	0.10	≤ 0.05	0.10
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim$	0.20	0.10	0.20
	Latamoxef	0.10 \sim	0.39	0.20	0.20
	Ceftizoxime	≤ 0.05		≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefoxitin	0.10 \sim	0.78	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (19)	Meropenem	0.20 \sim	3.13	0.39	0.39
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim$	6.25	0.10	0.20
	Latamoxef	3.13 \sim	200	3.13	6.25
	Ceftizoxime	$\leq 0.05 \sim$	6.25	0.10	0.10
	Cefoxitin	0.20 \sim	12.5	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (29)	Meropenem	$\leq 0.05 \sim$	0.10	≤ 0.05	≤ 0.05
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim$	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05
	Latamoxef	$\leq 0.05 \sim$	1.56	0.20	1.56
	Ceftizoxime	$\leq 0.05 \sim$	0.78	≤ 0.05	0.78
	Cefoxitin	$\leq 0.05 \sim$	0.39	≤ 0.05	0.10
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (41)	Meropenem	$\leq 0.05 \sim$	0.10	≤ 0.05	0.10
	Imipenem	0.10 \sim	0.39	0.20	0.39
	Latamoxef	0.20 \sim	3.13	0.78	1.56
	Ceftizoxime	0.10 \sim	1.56	0.39	0.78
	Cefoxitin	$\leq 0.05 \sim$	0.39	0.20	0.39
<i>Clostridium difficile</i> (26)	Meropenem	0.78 \sim	1.56	1.56	1.56
	Imipenem	1.56 \sim	6.25	3.13	6.25
	Latamoxef	25 \sim	200	100	200
	Ceftizoxime	200 \sim	>200	>200	>200
	Cefoxitin	50 \sim	100	100	100
<i>Clostridium perfringens</i> (14)	Meropenem	≤ 0.05		≤ 0.05	≤ 0.05
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim$	0.10	0.10	0.10
	Latamoxef	$\leq 0.05 \sim$	0.10	0.10	0.10
	Ceftizoxime	≤ 0.05		≤ 0.05	≤ 0.05
	Cefoxitin	0.20 \sim	0.78	0.39	0.39
<i>Mobiluncus</i> spp. (9)	Meropenem	$\leq 0.05 \sim$	0.10	0.10	0.10
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim$	0.20	0.20	0.20
	Latamoxef	$\leq 0.05 \sim$	3.13	3.13	3.13
	Ceftizoxime	$\leq 0.05 \sim$	0.78	0.39	0.78
	Cefoxitin	$\leq 0.05 \sim$	3.13	1.56	3.13
<i>Gardnerella vaginalis</i> (22)	Meropenem	$\leq 0.05 \sim$	0.78	0.10	0.10
	Imipenem	$\leq 0.05 \sim$	0.78	0.20	0.39
	Latamoxef	0.20 \sim	12.5	0.39	1.56
	Ceftizoxime	0.39 \sim	100	0.78	12.5
	Cefoxitin	0.20 \sim	6.25	0.39	1.56

Table 5. Antibacterial activity of meropenem and other agents against imipenem-resistant *Bacteroides fragilis*

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	Meropenem		Imipenem		Latamoxef		Ceftizoxime		Cefoxitin	
	10^8 *	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6
<i>Bacteroides fragilis</i>										
GAI 30079	>200	>200	>200	100	>200	100	>200	200	100	100
GAI 30144	>200	>200	>200	100	>200	100	>200	200	200	100
GAI 40003	>200	200	100	12.5	100	12.5	>200	50	100	50

* Inoculum size: CFU/ml

中4匹に 10^3 CFU/ml, 1匹に 10^4 CFU/mlの*C. difficile*が認められた。IPM/CS投与群では、投与中止後1日目に1匹に*C. difficile*が低菌数検出されたのみであった。なお、対照薬剤のCTXとCTTでは明らかに*C. difficile*の増殖が認められた。

Ⅲ. 考 察

IPMは緑膿菌を含む多くの好気性菌に幅広く強い抗菌力を有するのみでなく、嫌気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌にも強い抗菌力を持つことが認められてい

る⁸⁾。MEPMはIPMと同様にcarbapenem系抗生剤であり、嫌気性菌に対しIPMのような強い抗菌力が期待される。

今回のreference strainや臨床分離株を用いた*in vitro*抗菌力の成績は、MEPMが嫌気性グラム陰性菌、陽性菌およびmicroaerotolerant anaerobesに対しIPMと同様に幅広い抗菌力を有することを示した。また、臨床分離株に対するMICは、*Bacteroides*属、一部の*Peptostreptococcus*属、*Clostridium*属、*Mobiluncus*属、*G. vaginalis*に対してはIPMのMICより優れていた。腹腔内感染や菌血症などの嫌気性菌感染症で重要な役割を果す*Bacteroides*属⁹⁾(大半は以前の*B. fragilis* group)は、多くのβ-lactam剤において菌種により感受性が大きく異なる^{10, 11)}。今回の検討においても、LMOX, CZX, CFXでは同じ*Bacteroides*属でもβ-lactamaseの産生能や菌種によりMICが大きく異なったが、MEPMはIPMと同様に、これらの因子にはあまり影響されず、比較的安定した強い抗菌力が認められた。MEPMの嫌気性菌、好気性菌を問わない幅広く強力な抗菌力は、嫌気性菌感染症でよく見られる複数菌感染の治療に極めて有効であることが示唆される。

MEPMは*B. fragilis*や*P. bivia*の産生するβ-lactamaseに対してはかなり安定であることが、抗菌力やβ-lactamaseによる加水分解率の結果から明らかとなった。

Table 6. Relative stability of meropenem and other agents against hydrolysis by β-lactamases derived from *Bacteroides fragilis*

Antimicrobial	Relative hydrolysis rate (%) ^a	
	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 10150	GAI 30144
Cephaloridine	100	100
Meropenem	<0.1	142.7
Imipenem	<0.1	57.8
Latamoxef	0.4	55.9
Ceftizoxime	16.8	187.4
Cefotaxime	33.2	60.3
Cefoxitin	0.3	7.3
Benzylpenicillin	6.8	178.4

^aRelative to hydrolysis rate for cephaloridine

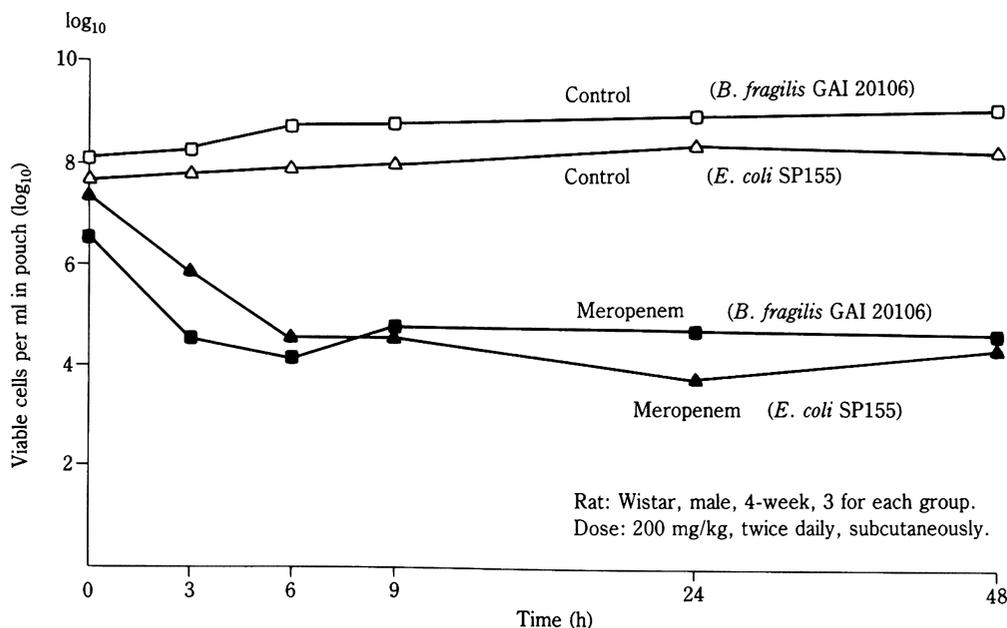


Fig. 1. Effect of meropenem on polymicrobial infection of *Bacteroides fragilis* and *Escherichia coli* in rat pouch.

Table 7. Appearance of *Clostridium difficile* in murine caecum contents after 5 days' dosing of meropenem, imipenem/cilastatin, cefotaxime, and cefotetan

Antimicrobial*	Route	Days after finishing the administration	No. of <i>C. difficile</i> (colony forming units/g) in caecum contents						
			<10 ²	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷
Meropenem	s.c.	1 day						2**	3
		7 days			4	1			
Imipenem/cilastatin	s.c.	1 day	4	1					
		7 days	5						
Cefotaxime	s.c.	1 day		2	1		1	1	
		7 days		3	2				
Cefotetan	s.c.	1 day	5						
		7 days		2			1	2	

* All mice (20 ± 2 g) received antimicrobials at a dose of 100 mg/kg once a day.

** Number of mice

一方、最近2~3%にIPM耐性の*B. fragilis*が検出されており、このIPM耐性*B. fragilis*はmetallo-β-lactamaseの産生により耐性化していることが報告されている^{12,13)}。今回の検討結果からは、MEPMはこの酵素にIPM以上に分解されやすいことが分かり、また、これらの菌株に抗菌力は認められなかった。別の耐性機構によるIPM耐性*B. distasonis*の報告もごく最近報告されており¹⁴⁾、MEPMの優れた抗菌力を生かし、臨床的な有用性を長く保持するためにはこれらの耐性株の出現は注意すべき問題と考えられる。

文 献

- 1) 横田 健, 小林宏行: 第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。Meropenem (SM-7338), 浦安, 1991
- 2) Shah H N, Collins M D: *Prevotella*, a new genus to include *Bacteroides melaninogenicus* and related species formerly classified in the genus *Bacteroides*. Int J Syst Bacteriol 40: 205~208, 1988
- 3) Shah H N, Collins M D: Proposal for reclassification of *Bacteroides asaccharolyticus*, *Bacteroides gingivalis*, and *Bacteroides endodontalis* in a new genus, *Porphyromonas*. Int J Syst Bacteriol 38: 128~131, 1988
- 4) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会(小酒井 望, 他): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27: 559~569, 1979
- 5) 沢 赫代, 渡辺邦友, 武藤吉徳, 加藤直樹, 上野一恵: 帯下より分離された*Gardnerella*

*vaginalis*と*Mobiluncus* spp.の各種化学療法剤に対する薬剤感受性。Chemotherapy 36: 706~712, 1988

- 6) Lorian V: Antibiotics in laboratory medicine, 2nd ed., Williams and Wilkins, Baltimore, 20 antibiotic inactivating enzymes and bacterial resistance (Neu, H C) pp. 757~789, 1986
- 7) 大橋葉津希, 加藤直樹, 渡辺邦友, 上野一恵: ラット・パウチを用いた*Bacteroides fragilis*感染の治療実験。嫌気性菌感染症研究 17: 99~104, 1987
- 8) 朝日良成, 渡辺邦友, 今朝洞忠孝, 上野一恵: Imipenem/cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の嫌気性菌に対する抗菌力。Chemotherapy 33(S-4): 54~73, 1985
- 9) Shah H N, Collins M D: Proposal to restrict the genes *Bacteroides* (Castellani and Chalmers) to *Bacteroides fragilis* and closely related species. Int J Syst Bacteriol 39: 85~87, 1989
- 10) 宮内正幸, 石戸利貞, 加藤直樹, 渡辺邦友, 上野一恵: 嫌気性無芽胞グラム陰性菌の薬剤感受性分布およびその年次変遷。Chemotherapy 37: 1229~1244, 1989
- 11) Cuchural G J Jr, Tally F P, Jacobus N V, Aldridge K, Cleary T, Finegold S M, Hill G, O'Keefe J P, Pierson C, Crook D, Russo T, Hecht D: Susceptibility of the *Bacteroides fragilis* group in the United States: Analysis by site of isolation. Antimicrob. Agents Che-

- mother 32: 717~722, 1988
- 12) Cuchural G J, Malamy M H, Tally F P: β -lactamase-mediated imipenem resistance in *Bacteroides fragilis*. Antimicrob Agents Chemother 30: 645~648, 1986
- 13) Bandoh K, Muto Y, Watanabe K, Katoh N, Ueno K: Biochemical properties and purification of metallo- β -lactamase from *Bacteroides fragilis*. Antimicrob Agents Chemother 35: 371~372, 1991
- 14) Hurlbut S, Cuchural G J, Tally F P: Imipenem resistance in *Bacteroides distasonis* mediated by a novel β -lactamase. Antimicrob Agents Chemother 34: 117~120, 1990

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MEROPENEM AGAINST ANAEROBIC BACTERIA

Naoki Kato, Yasutomo Tanaka, Kaori Bandoh, Yoshinori Muto, Kunitomo Watanabe and Kazue Ueno

Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine,
40 Tsukasa-machi, Gifu-shi 500, Japan

The antimicrobial activity of meropenem, a new parenteral carbapenem, was compared with those of imipenem (IPM), latamoxef (LMOX), ceftizoxime (CZX), and cefoxitin (CFX) against obligate and microaerotolerant anaerobic bacteria (48 reference strains and 407 clinical isolates). MEPM had a broad spectrum against reference strains of Gram-positive and -negative anaerobic bacteria. MEPM was the most active against clinical isolates of *Bacteroides* spp. including *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus magnus*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Mobiluncus* spp., and *Gardnerella vaginalis*. Against β -lactamase high-producing *B. fragilis* and *Prevotella bivia*, MEPM was more active than LMOX, CZX and CFX, and was stable against hydrolysis by the β -lactamase derived from *B. fragilis* GAI 10150, an enzyme that hydrolyzes CZX and cefotaxime. However, MEPM was hydrolyzed by the β -lactamase produced by IPM-resistant *B. fragilis* GAI 30144, and had no activity against IPM-resistant *B. fragilis* strains.