

Meropenemの*in vitro*および*in vivo*抗菌作用について

西野武志・多田央子・大槻雅子・河合由美子・金澤勝則
京都薬科大学微生物学教室*

新規注射用carbapenem系抗生物質meropenem (MEPM)の*in vitro*および*in vivo*抗菌力についてimipenem (IPM) (*in vivo*ではimipenem/cilastatin : IPM/CS), ceftazidime, flomoxef, cefuzonamおよびcefotiamを比較薬として検討し、以下の結果を得た。

MEPMはグラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌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。臨床分離株については、グラム陰性菌に対しMEPMの抗菌力は比較薬として用いたcephem系薬剤に比べ優れていた。MEPMはこれらのcephem系薬剤に耐性の株に対しても感受性株と同様の抗菌力を示した。また*Acinetobacter calcoaceticus*を除く菌種に対してIPMより強い抗菌力を有していた。抗菌力に及ぼす諸因子の影響を検討したところ、培地pHおよび馬血清添加により一部の菌株で若干の変動が見られたが、接種菌量の影響は殆ど受けなかった。MEPMの*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*および*P. aeruginosa*に対する抗菌作用形式について検討したところ、薬剤濃度に対応した殺菌作用を示した。MEPMを作用させた時の細菌の形態変化を微分干渉顕微鏡により観察したところ、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*および*Serratia marcescens*で膨化した細胞が、*P. aeruginosa*ではbulge状の細胞が観察された。MEPMは*E. coli*のPBP-2, *P. aeruginosa*のPBP-2および3に強い親和性を示し、この結果は形態変化と良く一致していた。マウス実験の感染症におけるMEPMの治療効果は、グラム陽性菌の*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*および*Streptococcus pneumoniae*に対してIPM/CSに比べ劣っていたが、グラム陰性菌の*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus*および*P. aeruginosa*に対してはほぼ同等であった。

Key words : Meropenem, *in vitro*抗菌力, *in vivo*抗菌力

Meropenem (MEPM)は、住友製薬株式会社で開発された新しい注射用carbapenem系抗生物質である。MEPMは、腎などに存在しimipenem (IPM)等のcarbapenem系抗生物質を分解することが知られているdehydropeptidase-I (DHP-I)¹⁾に対する安定性の向上が認められ、特にヒトDHP-Iに対する安定性の向上により²⁾単剤での臨床使用が試みられている。MEPMはグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特に*Pseudomonas aeruginosa*を含めたグラム陰性菌に対する抗菌力が極めて強く、またβ-lactamaseに対しても安定でありcephem系薬剤に高度耐性を示すβ-lactamase産生菌にも強い抗菌力を有することが報告されている³⁻⁵⁾。

今回我々はMEPMの*in vitro*および*in vivo*抗菌作用をIPM, ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), cefuzonam (CZON)およびcefotiam (CTM)と比較検討したので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

臨床分離株に対する感受性分布には、主として1985～1986年に分離された*Staphylococcus aureus* 108株, *Staphylococcus epidermidis* 27株, *Streptococcus pyogenes* 34株, *Streptococcus pneumoniae* 20株, *Enterococcus faecalis* 29株, *Enterococcus faecium* 30株, *Enterococcus avium* 14株, *Escherichia coli* 52株, *Klebsiella pneumoniae* 51株, *Proteus mirabilis* 27株, *Proteus vulgaris* 27株, *Morganella morganii* 26株, *Providencia rettgeri* 16株, *Citrobacter freundii* 32株, *Enterobacter cloacae* 22株, *Enterobacter aerogenes* 24株, *Serratia marcescens* 53株, *P. aeruginosa* 54株, *Acinetobacter calcoaceticus* 26株, *Branhamella catarrhalis* 10株, *Haemophilus influenzae* 11株を用いた。

その他の実験には、全て京都薬科大学微生物学教室保存の標準菌株を用いた。

*〒607 京都市山科区御陵中内町5

2. 使用薬剤

Meropenem (MEPM, 住友製薬), imipenem (IPM, 万有製薬; *in vitro*実験), imipenem/cilastatin (IPM/CS, 万有製薬; *in vivo*実験), ceftazidime (CAZ, 日本グラクソ), flomoxef (FMOX, 塩野義製薬), cefuzonam (CZON, 日本レダリー), cefotiam (CTM, 武田薬品), methicillin (DMPPC, 万有製薬), gentamicin (GM, 塩野義製薬)の何れも力価の明らかなものを用いた。

3. 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⁾に準じて行った。培地は、前培養に tryptosoya broth (ニッスイ) を、測定用に heart infusion agar (HIA, ニッスイ) を用いた。尚、*Streptococcus* 属、*Corynebacterium diphtheriae* および *B. catarrhalis* には 10% 馬脱繊維血液を添加した HIA 培地を用い、*H. influenzae* には 3% Bacto FILDE's enrichment (Difco) を添加した HIA 培地を用いた。*Neisseria* 属には、10% 馬脱繊維血液を添加した HIA 培地 (チョコレート寒天培地) を用い、37°C, 48時間、ロウソク培養した。

偏性嫌気性菌については、日本化学療法学会の嫌気性菌感受性測定法⁷⁾に準じて行った。培地は、前培養に GAM broth (ニッスイ), 測定用に GAM agar (ニッスイ) を用いた。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH (5.5, 7.0, 8.5), 馬血清添加 (0, 10, 25, 50%) および接種菌量 (10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 CFU/ml) の影響を、*E. coli* K-12, *E. cloacae* NCTC9394, *S. marcescens* T-55, *P. mirabilis* 1287 および *P. aeruginosa* E-2 を被験菌とした寒天平板希釈法により検討した。

5. 殺菌曲線

対数期中期まで培養した *S. aureus* 209-P JC, *E. coli* K-12 および *P. aeruginosa* IAM1095 の菌液を、heart infusion broth (ニッスイ) で 1×10^6 CFU/ml になるよう希釈したのち薬剤を添加し、振盪培養を行った。1, 2, 4, 6, 24時間後に培養液を適当に希釈して nutrient agar (ニッスイ) で混釈することにより生菌数を測定した。

6. 形態変化

スライドガラス上に薬剤を含む HIA のフィルム寒天培地を作成し、これに対数期途上の菌液を塗抹後、カバーガラスをかぶせてパラフィンで封入した。この標本を 37°C の恒温槽付きの微分干渉顕微鏡 (ニコン) で観察した。尚、菌株は *E. coli* K-12, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55 および *P. aeruginosa* E-2 を用いた。

7. PBP_sに対する親和性

Spratt B G⁸⁾の方法に従った。即ち *E. coli* K-12 および *P. aeruginosa* E-2 を用いて膜画分を調整し、[C¹⁴]-Penicillin G (PCG, Amersham Japan) との競合により MEPM あるいは IPM の PBP_s に対する親和性を測定した。また X 線フィルム (富士写真フィルム株式会社) 上の [C¹⁴]-PCG による感光度は、Ultrosan XL Laser Densitometer (LKB) で測定し、この値から 50% 阻害濃度を求めた。

8. マウス実験の感染症に対する治療効果

S. aureus SMITH, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55, *A. calcoaceticus* Ac-54, *P. aeruginosa* E-2 および *P. aeruginosa* KA-5 を nutrient broth (ニッスイ) で 37°C, 14時間培養後、同培地で希釈し 6% hog gastric mutin (和研薬) と等量混合した。この菌液を 1 群 10 匹の Std-ddy 系雄性マウス (日本エスエルシー, 体重 18~20g) の腹腔内に接種し、感染 2 時間後に薬剤を皮下投与した。*S. pyogenes* C-203 および *S. pneumoniae* III は 10% 馬血清を添加した同培地で 37°C, 14時間培養したものを希釈しこれを接種した。感染 7 日後の生存率から Litchfield-Wilcoxon 法により ED₅₀ 値を算出した。

9. マウス血中濃度

1 群 5 匹の Std-ddy 系雄性マウス (体重 18~20g) に薬剤を 20mg/kg 皮下投与し、投与後 90 分までの動脈血を大腿部より採取した。血漿中の薬剤濃度は MEPM には *E. coli* NIHJ を、IPM には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を被験菌としてペーパーディスクを用いたバイオアッセイ法により測定した。体内動態は one compartment open model に当てはめ、回帰解析には非線形最小自乗法を用いた。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

MEPM のグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対する抗菌力を、各々 Table 1~3 に示した。

グラム陽性菌の *S. aureus* および *S. epidermidis* に対して、MEPM は IPM よりは劣るものの CAZ, FMOX, CZON および CTM より優れた抗菌力を示した。一方 *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Bacillus* 属, *Micrococcus luteus* およびその他のグラム陽性菌に対しては IPM とほぼ同等の抗菌力を示した。但し、*E. faecalis* および Viridans group *Streptococcus* に対しては、他の cephem 系薬剤と同様に抗菌力は弱かった。グラム陰性菌に対する抗菌力は対照薬剤中で最も優れ、使用した全ての *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* および *Neisseria* 属に対して強い抗菌力を示した。嫌気性菌の

Clostridium 属, *Peptostreptococcus* 属および *Bacteroides* 属の菌株に対してMEPMの抗菌力はIPMと同等であり対照薬剤として用いたcephem系薬剤より優れていた。(Table 1~3)

2. 臨床分離株に対する感受性分布

グラム陽性菌8菌種, グラム陰性菌13菌種, 計693株に対するMICを測定した。MIC₅₀およびMIC₉₀の値をTable 4.5に示した。

1) *S. aureus*, *S. epidermidis*の場合

Methicillin感受性*S. aureus* (MSSA) 73株に対して, MEPMのMIC₉₀値は0.20μg/mlでIPMの1/4の抗菌力を示した。Methicillin耐性*S. aureus* (MRSA) 35株に対してはMEPMの抗菌力はIPMとほぼ同等であり, MIC rangeはIPMより若干狭かった。また, MEPMは対照薬剤として用いたcephem系薬剤より優れていた。*S. epidermidis* 27株についても, *S. aureus*の場合とほぼ同様の結果が得られた。

2) *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*の場合

S. pyogenes 34株に対するMEPMのMICは全株0.006μg/ml以下であり, IPMおよびCZONとならび極めて強い抗菌力を示した。*S. pneumoniae* 20株に対するMEPMのMIC₉₀値は0.025μg/mlであり, IPMおよびCZONとほぼ同等の抗菌力であった。両菌種に対してMEPMはCAZ, FMOXおよびCTMより優れていた。

3) *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*の場合

この3菌種に対しては, 何れの薬剤も抗菌力が弱かった。MEPMのMIC₉₀値は, *E. faecalis* 29株に対して6.25μg/ml, *E. faecium* 30株に対して>100μg/ml, *E. avium* 14株に対して100μg/mlであった。MIC₉₀値からMEPMの抗菌力は, IPMの1/4~1/8であったが, 対照薬剤として用いたcephem系薬剤より優れていた。

4) *E. coli*, *K. pneumoniae*の場合

E. coli 52株, *K. pneumoniae* 51株に対しては, 何れの薬剤も強い抗菌力を有しMIC rangeは狭かった。両菌種に対するMEPMのMIC₅₀およびMIC₉₀値は共に0.05μg/mlであり, 使用した薬剤のうちでは最も優れていた。

5) *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. rettgeri*の場合

P. vulgaris 27株, *M. morgani* 26株, *P. rettgeri* 16株に対しては, MEPMのMIC₉₀値は, 3菌種共0.10μg/mlであり, 被験薬剤のうちで最も優れていた。*P. mirabilis* 27株に対してMEPMのMIC₉₀値は0.20μg/mlであり, この抗菌力はCAZ, FMOXとほぼ同等で, 続いてCZON>CTM>IPMの順であった。

6) *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*の場合

これらの菌種には使用したcephem系薬剤に対する高度耐性菌が存在したが, MEPMはこれらの株に対しても, 感受性菌に対するのと同じ抗菌力を有していた。

Table 1. Antibacterial spectrum of meropenem against gram-positive bacteria

(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Organisms	MIC (μg/ml)					
	Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Flomoxef	Cefuzonam	Cefotiam
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.05	≤0.006	6.25	0.20	0.39	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.05	0.013	6.25	0.39	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	0.10	0.025	12.5	0.39	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	0.10	0.013	12.5	0.39	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.10	0.013	6.25	0.20	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80	0.10	0.013	6.25	0.20	0.39	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.10	0.025	12.5	0.78	3.13	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	≤0.006	0.013	0.39	0.20	0.013	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK*	≤0.006	0.013	0.39	0.39	0.025	0.10
<i>Enterococcus faecalis</i>	25	3.13	>100	25	>100	>100
Viridans group <i>Streptococcus</i> *	50	3.13	>100	25	>100	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I*	0.025	0.013	0.20	0.20	≤0.006	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II*	0.025	0.013	0.39	0.20	≤0.006	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III*	0.025	0.013	0.39	0.20	≤0.006	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	0.10	0.025	50	0.39	1.56	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.05	0.013	0.39	0.05	0.013	0.20
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.025	0.013	3.13	0.20	0.20	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	0.025	0.013	100	0.39	12.5	3.13

Medium: heart infusion agar

*Supplemented with 10% horse blood

Table 2. Antibacterial spectrum of meropenem against gram-negative bacteria
(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Organisms	MIC (μg/ml)					
	Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Flomoxef	Cefuzonam	Cefotiam
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	≦0.006	0.013	≦0.006	0.05	≦0.006	≦0.006
<i>Neisseria meningitidis</i> *	≦0.006	0.025	≦0.006	0.025	≦0.006	0.013
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	≦0.006	0.05	0.20	0.05	0.10	0.10
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.013	0.20	0.10	0.05	0.013	0.05
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.013	0.20	0.05	0.025	0.013	0.05
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.013	0.10	0.10	0.05	0.10	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.025	0.20	0.39	0.78	0.05	0.78
<i>Salmonella typhi</i> T-287	≦0.006	0.05	0.05	0.013	0.013	0.025
<i>Salmonella typhi</i> O-901	≦0.006	0.10	0.05	0.025	0.013	0.05
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.013	0.20	0.05	0.025	0.025	0.05
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.013	0.10	0.05	0.025	0.025	0.05
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.013	0.78	0.10	0.05	0.05	0.05
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	≦0.006	0.05	0.20	0.05	0.10	0.10
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	≦0.006	0.05	0.10	0.05	0.05	0.05
<i>Shigella boydii</i> EW-28	≦0.006	0.05	0.10	0.025	0.05	0.05
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.013	0.10	0.05	0.025	0.05	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.025	0.20	0.05	0.05	0.05	0.10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.05	0.39	0.05	0.05	0.05	0.10
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.025	0.20	0.39	50	0.39	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.025	0.20	0.39	100	0.78	12.5
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.05	0.39	0.78	0.10	0.39	6.25
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.05	0.20	0.10	0.39	0.20	25
<i>Serratia marcescens</i> T-55	0.05	0.20	0.10	0.20	0.20	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.025	0.78	0.025	0.39	≦0.006	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.05	1.56	0.025	0.20	≦0.006	0.10
<i>Morganella morganii</i> KONO	0.10	1.56	0.10	0.78	0.10	6.25
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.025	0.39	≦0.006	0.025	≦0.006	≦0.006
<i>Providencia inconstans</i> NIH 118	0.10	0.78	1.56	0.10	0.39	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.013	0.39	0.20	>100	0.39	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	0.013	0.39	0.39	>100	0.39	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	0.39	0.78	1.56	>100	100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	0.78	12.5	0.39	>100	1.56	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211**	0.025	0.39	0.05	0.39	≦0.006	0.39

Medium: heart infusion agar *Supplemented with 10% horse blood

**Supplemented with 3% Bacto FILDE's enrichment

Table 3. Antibacterial spectrum of meropenem against anaerobic bacteria
(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Organisms	MIC (μg/ml)					
	Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Flomoxef	Cefuzonam	Cefotiam
<i>Clostridium tetani</i>	0.10	0.10	6.25	0.05	0.39	0.20
<i>Clostridium perfringens</i>	0.025	0.10	3.13	0.78	1.56	6.25
<i>Clostridium sporogenes</i>	0.10	0.20	50	0.39	1.56	0.78
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14952	≦0.006	0.025	0.39	0.10	0.10	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14953	0.05	0.013	1.56	0.10	0.20	0.10
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	0.39	0.78	12.5	3.13	25	100
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25282	0.39	0.39	12.5	3.13	12.5	>100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	0.78	0.78	>100	100	>100	>100
<i>Bacteroides distasonis</i> Clin-99-3	0.78	3.13	100	25	25	>100
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	0.39	0.78	100	1.56	100	100
<i>Bacteroides ovatus</i> JU-6-1	1.56	0.39	100	50	50	>100

Medium: GAM agar

Table 4. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates of gram-positive bacteria
(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)

Species (No. of organisms)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (108)	Meropenem	0.025 ~ 50	0.10	12.5
	Imipenem	\cong 0.006 ~ 100	0.025	12.5
	Ceftazidime	1.56 ~ 100	6.25	> 100
	Flomoxef	0.10 ~ 100	0.39	12.5
	Cefuzonam	0.10 ~ > 100	0.39	100
	Cefotiam	0.10 ~ > 100	0.78	100
	Methicillin	0.78 ~ > 100	1.56	> 100
<i>Staphylococcus aureus</i> (73) [methicillin sensitive MIC < 12.5 $\mu\text{g/ml}$]	Meropenem	0.025 ~ 12.5	0.10	0.20
	Imipenem	\cong 0.006 ~ 12.5	0.013	0.05
	Ceftazidime	1.56 ~ > 100	6.25	25
	Flomoxef	0.10 ~ 50	0.39	1.56
	Cefuzonam	0.10 ~ 25	0.39	1.56
	Cefotiam	0.10 ~ 100	0.78	1.56
	Methicillin	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> [methicillin resistant MIC \cong 12.5 $\mu\text{g/ml}$]	Meropenem	0.20 ~ 50	6.25	25
	Imipenem	0.05 ~ 100	3.13	50
	Ceftazidime	25 ~ 100	100	> 100
	Flomoxef	0.78 ~ 100	6.25	50
	Cefuzonam	0.39 ~ > 100	50	> 100
	Cefotiam	1.56 ~ > 100	50	> 100
	Methicillin	12.5 ~ > 100	100	> 100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (27)	Meropenem	0.025 ~ 25	0.10	25
	Imipenem	\cong 0.006 ~ 25	0.013	25
	Ceftazidime	3.13 ~ 100	12.5	50
	Flomoxef	0.39 ~ 50	0.78	25
	Cefuzonam	0.10 ~ 50	0.78	12.5
	Cefotiam	0.20 ~ 3.13	0.39	1.56
	Meropenem	\cong 0.006	\cong 0.006	\cong 0.006
<i>Streptococcus pyogenes</i> (34)*	Imipenem	\cong 0.006 ~ 0.013	\cong 0.006	\cong 0.006
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	Flomoxef	0.20 ~ 0.78	0.20	0.20
	Cefuzonam	\cong 0.006 ~ 0.013	\cong 0.006	0.013
	Cefotiam	0.025 ~ 0.10	0.05	0.05
	Meropenem	\cong 0.006 ~ 0.05	0.013	0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (20)*	Imipenem	\cong 0.006 ~ 0.025	\cong 0.006	0.013
	Ceftazidime	0.013 ~ 1.56	0.20	1.56
	Flomoxef	\cong 0.006 ~ 0.20	0.10	0.20
	Cefuzonam	\cong 0.006 ~ 0.10	\cong 0.006	0.05
	Cefotiam	\cong 0.006 ~ 0.39	0.10	0.10
	Meropenem	3.13 ~ 12.5	3.13	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (29)	Imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Ceftazidime	100 ~ > 100	> 100	> 100
	Flomoxef	100 ~ > 100	100	100
	Cefuzonam	6.25 ~ > 100	50	> 100
	Cefotiam	25 ~ > 100	100	> 100
	Meropenem	0.39 ~ > 100	25	> 100
<i>Enterococcus faecium</i> (30)	Imipenem	0.20 ~ > 100	3.13	12.5
	Ceftazidime	> 100	> 100	> 100
	Flomoxef	12.5 ~ > 100	50	> 100
	Cefuzonam	12.5 ~ > 100	> 100	> 100
	Cefotiam	25 ~ > 100	> 100	> 100
	Meropenem	6.25 ~ 100	6.25	100
<i>Enterococcus avium</i> (14)	Imipenem	0.78 ~ 50	0.78	12.5
	Ceftazidime	> 100	> 100	> 100
	Flomoxef	100	100	100
	Cefuzonam	> 100	> 100	> 100
	Cefotiam	50 ~ > 100	50	> 100

Medium: heart infusion agar

*Supplemented with 10% horse blood

Table 5-1. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates of gram-negative bacteria
(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)

Species (No. of organisms)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i> (52)	Meropenem	0.025 ~ 0.05	0.05	0.05
	Imipenem	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	Flomoxef	0.05 ~ 0.39	0.05	0.10
	Cefuzonam	≤ 0.006 ~ 0.39	0.05	0.20
	Cefotiam	0.025 ~ 0.39	0.05	0.20
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (51)	Meropenem	0.05 ~ 0.10	0.05
Imipenem		0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
Ceftazidime		0.025 ~ 1.56	0.10	0.39
Flomoxef		0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
Cefuzonam		0.025 ~ 0.78	0.10	0.20
Cefotiam		0.05 ~ 3.13	0.20	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> (27)		Meropenem	0.05 ~ 0.20	0.10
	Imipenem	0.78 ~ 6.25	3.13	3.13
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	Flomoxef	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	Cefuzonam	≤ 0.006 ~ 0.39	0.10	0.39
	Cefotiam	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
	<i>Proteus vulgaris</i> (27)	Meropenem	0.025 ~ 0.20	0.05
Imipenem		0.10 ~ 3.13	1.56	3.13
Ceftazidime		0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
Flomoxef		0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
Cefuzonam		≤ 0.006 ~ 100	0.10	0.78
Cefotiam		0.10 ~ >100	0.39	>100
<i>Morganella morganii</i> (26)		Meropenem	0.05 ~ 0.78	0.10
	Imipenem	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	Ceftazidime	0.05 ~ 25	0.10	3.13
	Flomoxef	0.20 ~ >100	0.78	12.5
	Cefuzonam	0.025 ~ 6.25	0.10	6.25
	Cefotiam	0.20 ~ >100	0.78	100
	<i>Providencia rettgeri</i> (16)	Meropenem	0.013 ~ 0.20	0.05
Imipenem		0.10 ~ 1.56	0.39	0.78
Ceftazidime		≤ 0.006 ~ 1.56	0.39	1.56
Flomoxef		0.025 ~ 0.78	0.10	0.78
Cefuzonam		≤ 0.006 ~ 3.13	0.39	3.13
Cefotiam		0.013 ~ 50	1.56	25
<i>Citrobacter freundii</i> (32)		Meropenem	0.025 ~ 0.10	0.05
	Imipenem	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39
	Ceftazidime	0.10 ~ >100	0.39	>100
	Flomoxef	0.10 ~ >100	6.25	>100
	Cefuzonam	0.10 ~ 50	0.20	50
	Cefotiam	0.20 ~ >100	3.13	>100

Medium: heart infusion agar

Table 5-2. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates of gram-negative bacteria
(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)

Species (No. of organisms)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Enterobacter cloacae</i> (22)	Meropenem	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	Imipenem	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.10 ~ 3.13	0.20	0.78
	Flomoxef	0.20 ~ >100	12.5	100
	Cefuzonam	0.05 ~ 3.13	0.39	1.56
	Cefotiam	0.20 ~ >100	6.25	50
<i>Enterobacter aerogenes</i> (24)	Meropenem	0.05 ~ 0.39	0.05	0.10
	Imipenem	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
	Ceftazidime	0.05 ~ 100	0.20	25
	Flomoxef	0.39 ~ >100	25	100
	Cefuzonam	0.10 ~ 100	0.39	12.5
	Cefotiam	0.20 ~ >100	6.25	>100
<i>Serratia marcescens</i> (53)	Meropenem	0.013 ~ 0.39	0.05	0.10
	Imipenem	0.10 ~ 1.56	0.20	0.78
	Ceftazidime	0.10 ~ 12.5	0.39	1.56
	Flomoxef	0.20 ~ >100	0.78	25
	Cefuzonam	0.20 ~ 50	0.78	3.13
	Cefotiam	1.56 ~ >100	25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (54)	Meropenem	0.05 ~ 3.13	0.39	0.78
	Imipenem	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	Ceftazidime	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25
	Flomoxef	>100	>100	>100
	Cefuzonam	12.5 ~ >100	50	50
	Cefotiam	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (26)	Meropenem	0.05 ~ 0.78	0.20	0.78
	Imipenem	0.05 ~ 1.56	0.10	0.20
	Ceftazidime	1.56 ~ >100	12.5	100
	Flomoxef	12.5 ~ >100	100	>100
	Cefuzonam	0.78 ~ >100	25	>100
	Cefotiam	12.5 ~ >100	100	>100
<i>Branhamella catarrhalis</i> (10)*	Meropenem	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006
	Imipenem	0.013 ~ 0.05	0.05	0.05
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	Flomoxef	0.013 ~ 0.20	0.10	0.20
	Cefuzonam	0.10 ~ 1.56	0.78	1.56
	Cefotiam	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Haemophilus influenzae</i> (11)**	Meropenem	0.025 ~ 0.10	0.05	0.05
	Imipenem	0.20 ~ 6.25	1.56	6.25
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.05	0.10
	Flomoxef	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	Cefuzonam	≤ 0.006 ~ 0.025	0.013	0.013
	Cefotiam	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78

Medium: heart infusion agar

*Supplemented with 10% horse blood

**Supplemented with 3% Bacto FILDE's enrichment

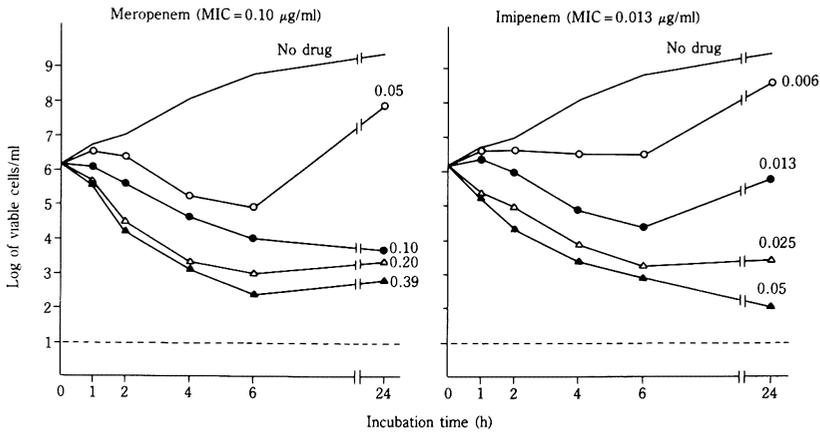


Fig. 1. Effect of meropenem and imipenem on the viability of *Staphylococcus aureus* 209-PJC.

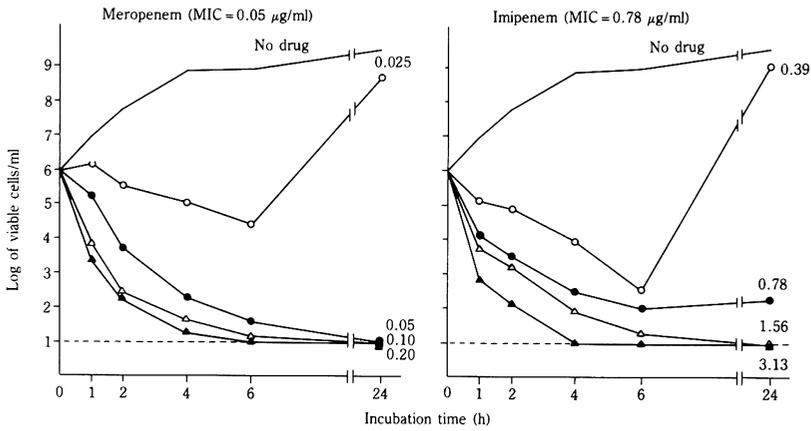


Fig. 2. Effect of meropenem and imipenem on the viability of *Escherichia coli* K-12.

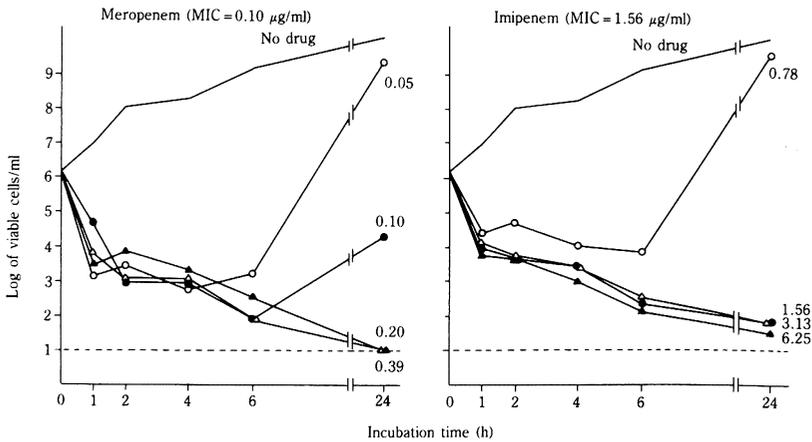


Fig. 3. Effect of meropenem and imipenem on the viability of *Pseudomonas aeruginosa* IAM1095.

S. aureus 209-P JCに対してMEPMは1/2MIC(0.05 $\mu\text{g/ml}$)以上の濃度で生菌数を減少させ、その殺菌作用にはdose responseが見られた。しかし、1/2MICでは24時間後にregrowthが見られた。*E. coli* K-12に対しても同様に、MEPMは1/2MIC(0.025 $\mu\text{g/ml}$)以上の濃度で生菌数を減少させた。1/2MICでは24時間後にregrowthが見られたが、MIC(0.05 $\mu\text{g/ml}$)以上では24時間後には生菌数は検出限界(1×10^4 CFU/ml)以下となった。*P. aeruginosa* IAM1095に対しては、MEPMは1/2MIC(0.05 $\mu\text{g/ml}$)以上の濃度で急速に生菌数を減少させた。24時間後のregrowthはMIC(0.10 $\mu\text{g/ml}$)以下の濃度で見られた。以上の3菌株に対して、MEPMとIPMはほぼ同様の殺菌作用を示した。

5. 形態変化

E. coli K-12にMEPMを3時間作用させた時の形態変化をFig. 4に示した。0.003 $\mu\text{g/ml}$ (1/4MIC)以下ではcontrolと同様の形態を示し、0.006 $\mu\text{g/ml}$ (1/2MIC)~0.025 $\mu\text{g/ml}$ (2MIC)では球形の細胞が見られた。更に0.05 $\mu\text{g/ml}$ (4MIC)以上では、不定形の細胞やbulge状の細胞そして溶菌像が観察された。MEPMによる*K. pneumoniae* KC-1の形態変化をFig. 5に示した。0.013 $\mu\text{g/ml}$ (1/2MIC)以下ではcontrolと同様の形態を示し、0.025 $\mu\text{g/ml}$ (MIC)では膨化した細胞が見られた。更に0.05 $\mu\text{g/ml}$ (2MIC)以上では不定形の細胞やbulge状の細胞あるいは溶菌像が観察された。MEPMによる*S. marcescens* T-55の形態変化をFig. 6に示した。0.003 $\mu\text{g/ml}$ (1/16MIC)ではcontrolと同様の形態を示し、0.006 $\mu\text{g/ml}$ (1/8MIC)~0.05 $\mu\text{g/ml}$ (MIC)では卵形の細胞が観察された。0.10 $\mu\text{g/ml}$ (2MIC)以上では不定形あるいはbulge状の菌体が観察された。以上の3菌種ではほぼ同様の結果が得られた。MEPMによる*P. aeruginosa* E-2の形態変化をFig. 7に示した。0.20 $\mu\text{g/ml}$ (1/16MIC)および0.39 $\mu\text{g/ml}$ (1/8MIC)では菌体は伸長化し、0.78 $\mu\text{g/ml}$ (1/4MIC)、1.56 $\mu\text{g/ml}$ (1/2MIC)ではフィラメントの中央が球形となったbulge状の細胞が観察された。3.13 $\mu\text{g/ml}$ (MIC)、6.25 $\mu\text{g/ml}$ (2MIC)では、あまり伸長化していないbulge状の細胞が見られた。更に6.25 $\mu\text{g/ml}$ (2MIC)では一部の細胞が、12.5 $\mu\text{g/ml}$ (4MIC)ではほとんどの細胞がspheroplast様構造となった。25 $\mu\text{g/ml}$ (8MIC)以上では溶菌している様子が観察された。

6. PBPsに対する親和性

E. coli K-12および*P. aeruginosa* E-2のPBPsに対するMEPMおよびIPMの親和性を50%阻害濃度としてTable 7に示した。*E. coli*の場合MEPMはPBP-5/6を除く全てのPBPsに強い親和性を示し、その強さはPBP-

2>4>3>1A=1Bsの順であった。*P. aeruginosa*の場合もMEPMはPBP-5を除く全てのPBPsに強い親和性を示し、その強さはPBP-4>3>2>1B>1Aの順であった。

7. マウス実験的感染症に対する治療効果

マウス実験的感染症に対する治療効果をED₅₀値としてTable 8に示した。

グラム陽性菌については、*S. aureus* SMITH、*S. pyogenes* C-203および*S. pneumoniae* IIIに対してMEPMはIPM/CSの1/10~1/20の治療効果を示した。しかしFMOXより1~10倍優れ、*S. aureus* SMITHおよび*S. pneumoniae* IIIに対してCAZより10~20倍優れていた。グラム陰性菌については、*E. coli* KC-14に対してMEPMは対照薬剤と同等あるいは2倍の治療効果を示した。*K. pneumoniae* KC-1に対してはMEPMはIPM/CSおよびFMOXとほぼ同等であったが、CAZの約1/4の治療効果を示した。*S. marcescens* T-55に対してはMEPMはFMOXと同等、IPM/CSの2倍、CAZの1/26の治療効果を示した。*A. calcoaceticus* Ac-54に対してはIPM/CSの1/4の効果であったが、CAZおよびFMOXよりは10~40倍優れていた。*P. aeruginosa* E-2に対してはMEPMの効果はIPM/CSの約1/2であったが、CAZより2倍、GMより7倍優れていた。また、cephem系薬剤に耐性でかつGM耐性*P. aeruginosa* KA-5に対してもIPM/CSの約2倍の優れた効果を示した。

8. マウス血中濃度

MEPMおよびIPM/CSの20mg/kgをマウスに皮下投与した時の血中濃度の推移から計算した、半減期($T_{1/2}$)およびAUC₀[∞]の値をTable 9に示した。MEPMの $T_{1/2}$ は7.6分でIPMの14分の約1/2であり、またAUC₀[∞]はMEPMが396 min \cdot $\mu\text{g/ml}$ 、IPMが804 min \cdot $\mu\text{g/ml}$ であり、この値もMEPMはIPM/CSの約1/2であった。

III. 考 察

MEPMはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルを有し、かつ強い抗菌力を示した。特にグラム陰性菌に対し既存の β -lactam剤に比べ優れた抗菌力を有していた。MEPMは、全てのEnterobacteriaceaeの増殖を0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で抑えた。Enterobacteriaceaeのうち*M. morgani*, *P. rettgeri*, *C. freundii*, *E. cloacae*および*E. aerogenes*では、対照薬として使用したcephem系薬剤に対する臨床分離株のMIC rangeが比較的広がったのに対して、MEPMに対するMIC rangeは狭いのが特徴であった。また以上の5菌種および*P. vulgaris*と*S. marcescens*では使用したcephem系薬剤に耐性を示す株が存在したが、MEPMはこれらの株に対しても感受性株と同様の抗菌力を有

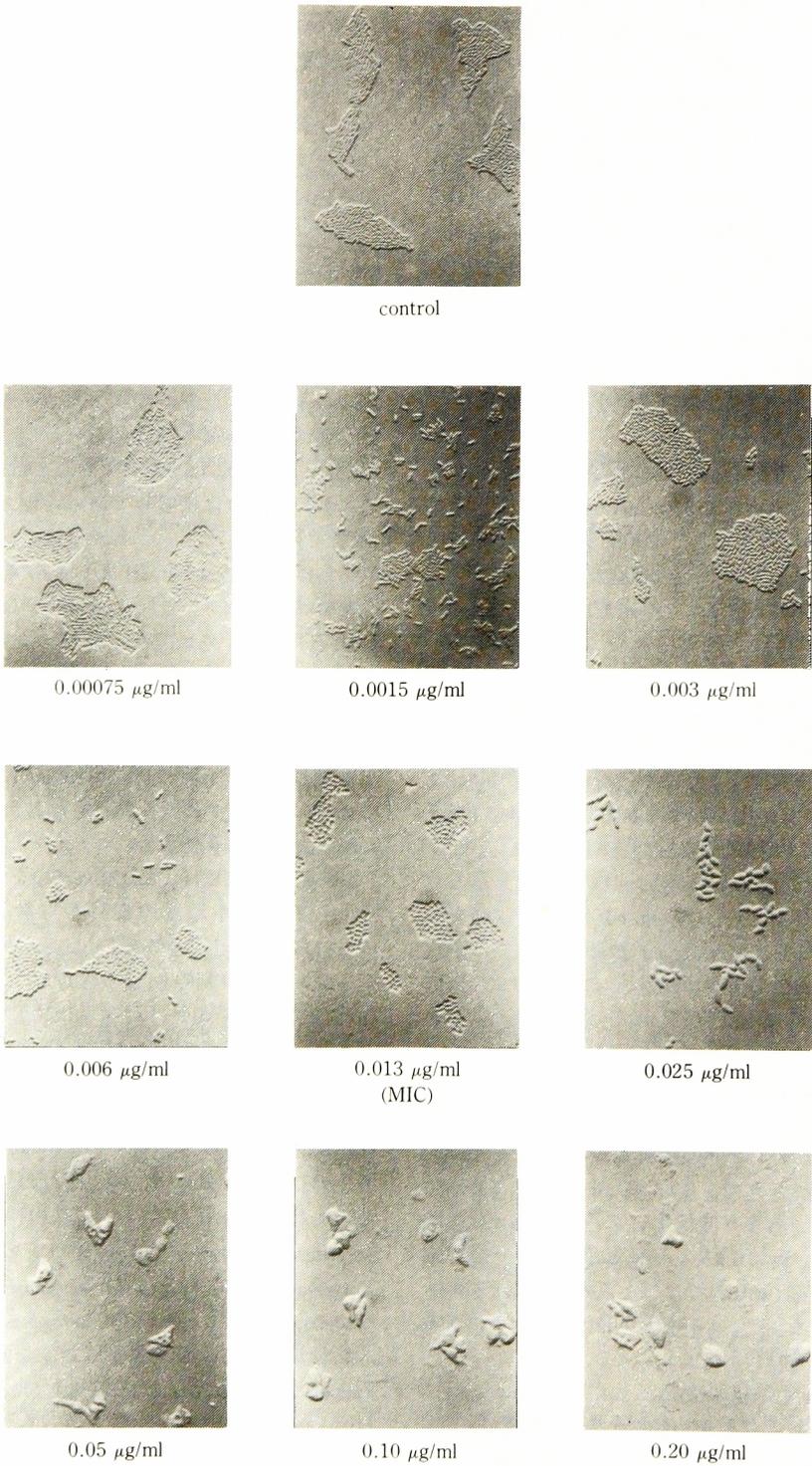


Fig. 4. Differential interference contrast micrographs of *Escherichia coli* K-12 exposed to meropenem for 3 hours at 37°C.

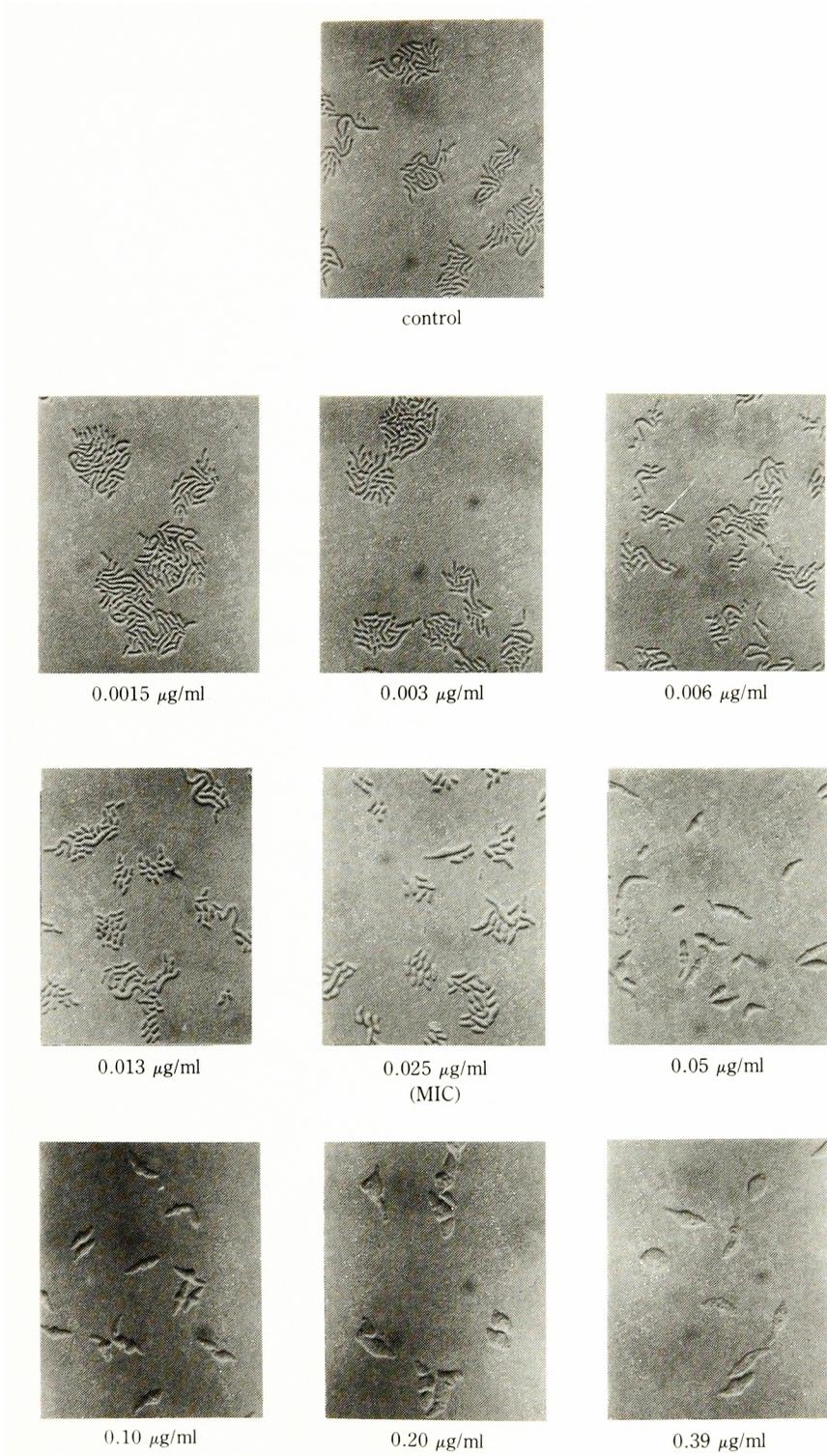


Fig. 5. Differential interference contrast micrographs of *Klebsiella pneumoniae* KC-1 exposed to meropenem for 3 hours at 37°C.

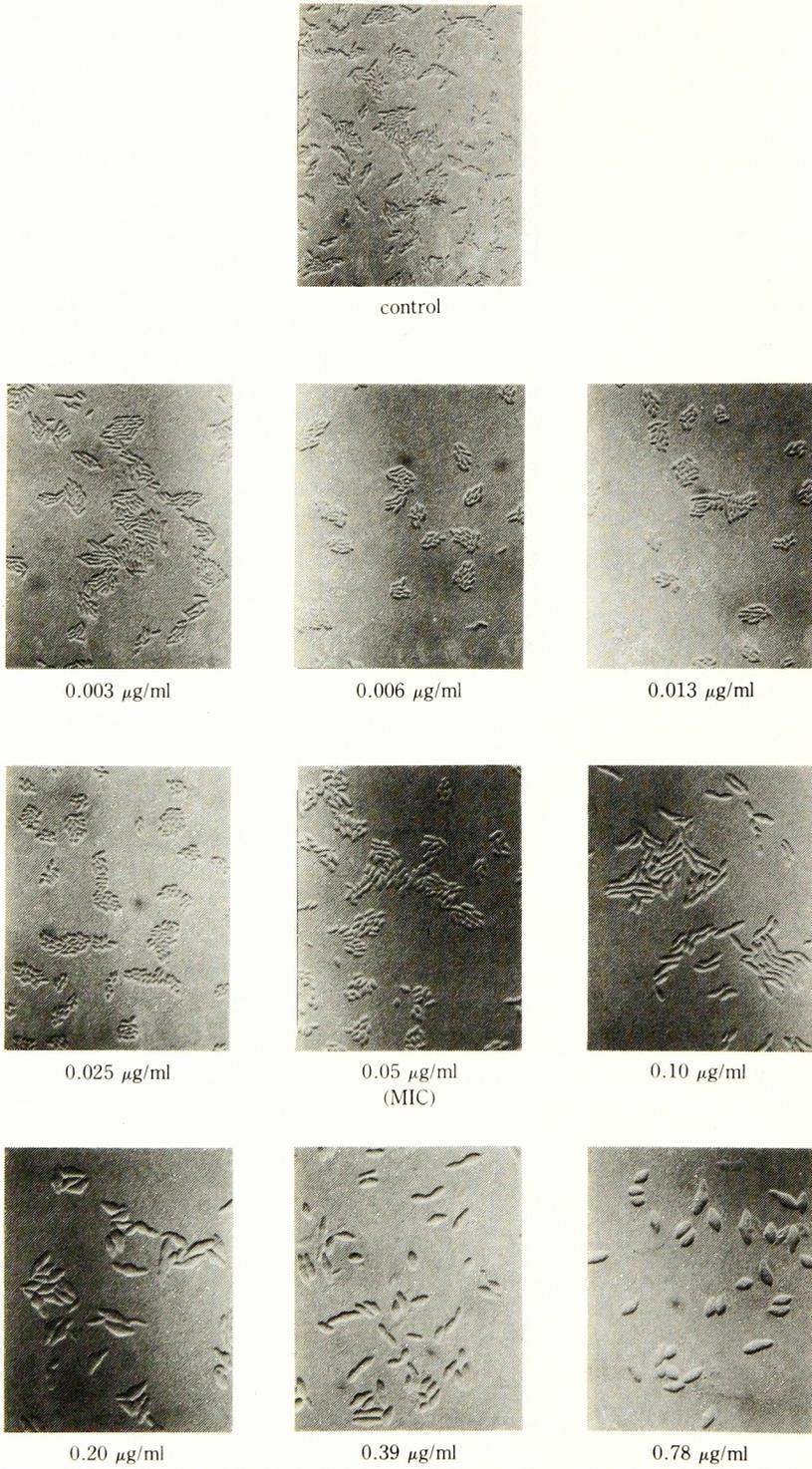


Fig. 6. Differential interference contrast micrographs of *Serratia marcescens* T-55 exposed to meropenem for 3 hours at 37°C.

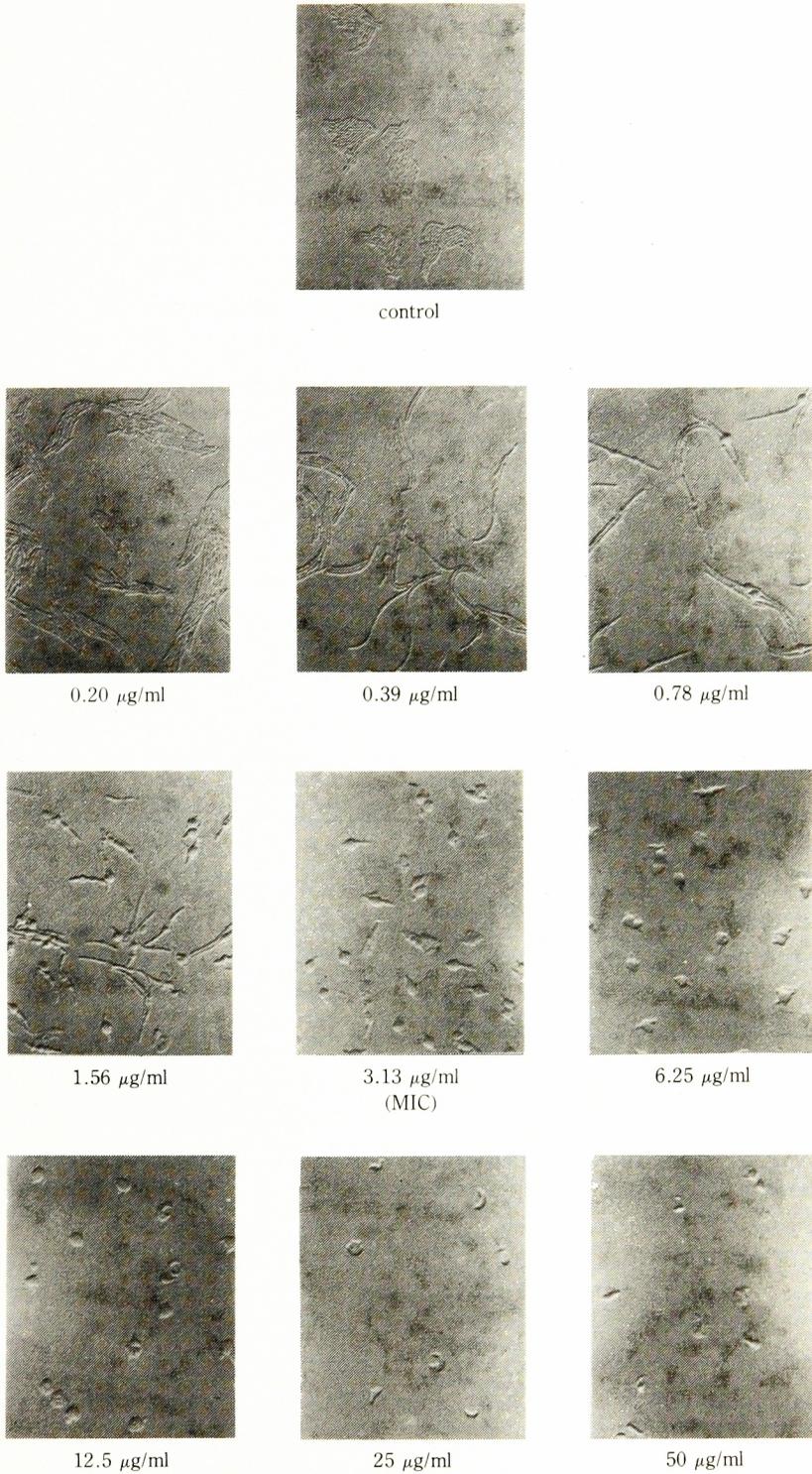


Fig. 7. Differential interference contrast micrographs of *Pseudomonas aeruginosa* E-2 exposed to meropenem for 3 hours at 37°C.

Table 7. Affinity of meropenem and imipenem for PBPs of *Escherichia coli* K-12* and *Pseudomonas aeruginosa* E-2*

Organisms	Drugs	ID ₅₀ (µg/ml)**						MIC (µg/ml)
		1A	1B (s)	2	3	4	5/6	
<i>E. coli</i> K-12	Meropenem	0.84	0.83	0.011	0.35	0.075	9.2	0.05
	Imipenem	0.12	2.1	0.042	15	0.12	1.5	0.78
<i>P. aeruginosa</i> E-2	Meropenem	0.61	0.44	0.20	0.063	0.032	66	3.13
	Imipenem	0.56	1.7	0.92	1.3	0.039	8.8	3.13

*Membrane fractions were incubated with meropenem or imipenem at various concentrations for 10 min at 30°C, then [¹⁴C]-penicillin G was added and incubation was continued for another 10 min.

**Concentration for the 50% inhibition of the binding of [¹⁴C]-penicillin G to each protein.

Table 8. Protective effect of meropenem and other antibiotics on experimental infection in mice

Organisms	Challenge* dose (CFU/mouse)	Mucin	Drugs**	MIC (µg/ml)	ED ₅₀ *** (mg/mouse)	[95% confidence limit]
<i>S. aureus</i> SMITH	5.6 × 10 ⁶ (3 LD ₅₀)	+	Meropenem	0.05	0.0051	[0.0034 – 0.0075]
			Imipenem/cilastatin	0.013	0.00039	[0.00026 – 0.00059]
			Ceftazidime	6.25	0.062	[0.036 – 0.11]
			Flomoxef	0.39	0.0051	[0.0038 – 0.0069]
<i>S. pyogenes</i> C-203	1.1 × 10 ³ (92 LD ₅₀)	–	Meropenem	≤ 0.006	0.042	[0.015 – 0.12]
			Imipenem/cilastatin	≤ 0.006	0.0021	[0.00092 – 0.0049]
			Ceftazidime	0.10	0.0052	[0.0031 – 0.0088]
			Flomoxef	0.10	0.37	[0.20 – 0.69]
<i>S. pneumoniae</i> III	1.4 × 10 ² (32 LD ₅₀)	–	Meropenem	0.025	0.024	[0.015 – 0.038]
			Imipenem/cilastatin	0.013	0.0029	[0.0017 – 0.0048]
			Ceftazidime	0.39	0.50	[0.25 – 1.0]
			Flomoxef	0.20	0.053	[0.032 – 0.089]
<i>E. coli</i> KC-14	1.4 × 10 ⁶ (480 LD ₅₀)	+	Meropenem	0.013	0.020	[0.011 – 0.035]
			Imipenem/cilastatin	0.10	0.044	[0.028 – 0.068]
			Ceftazidime	0.10	0.015	[0.0092 – 0.024]
			Flomoxef	0.05	0.015	[0.0084 – 0.027]
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	1.5 × 10 ² (110 LD ₅₀)	+	Meropenem	0.025	0.15	[0.086 – 0.28]
			Imipenem/cilastatin	0.20	0.12	[0.076 – 0.18]
			Ceftazidime	0.05	0.038	[0.021 – 0.067]
			Flomoxef	0.05	0.25	[0.16 – 0.37]
<i>S. marcescens</i> T-55	7.6 × 10 ⁵ (17 LD ₅₀)	+	Meropenem	0.05	0.023	[0.0093 – 0.059]
			Imipenem/cilastatin	0.20	0.047	[0.019 – 0.12]
			Ceftazidime	0.10	0.00089	[0.00030 – 0.0027]
			Flomoxef	0.20	0.017	[0.0051 – 0.058]
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	5.5 × 10 ⁶ (120 LD ₅₀)	+	Meropenem	0.10	0.097	[0.053 – 0.175]
			Imipenem/cilastatin	0.10	0.025	[0.012 – 0.053]
			Ceftazidime	3.13	1.4	[0.31 – 6.4]
			Flomoxef	25	> 4.0	
<i>P. aeruginosa</i> E-2	3.2 × 10 ⁵ (14 LD ₅₀)	+	Meropenem	3.13	0.021	[0.0090 – 0.048]
			Imipenem/cilastatin	1.56	0.0089	[0.0057 – 0.014]
			Cefazidime	3.13	0.052	[0.019 – 0.14]
			Gentamicin	3.13	0.14	[0.10 – 0.20]
<i>P. aeruginosa</i> KA-5	6.1 × 10 ⁵ (4 LD ₅₀)	+	Meropenem	0.20	0.0044	[0.0026 – 0.0075]
			Imipenem/cilastatin	1.56	0.010	[0.0068 – 0.015]
			Ceftazidime	25	2.8	[1.9 – 4.2]
			Gentamicin	> 100	> 4.0	

*Bacterial challenge: *i. v.*

**Drug administration: *s. c.*

***Litchfield-Wilcoxon method

Table 9. Pharmacokinetic parameters of meropenem and imipenem/cilastatin in mice

	Meropenem	Imipenem/cilastatin
$T_{1/2} \beta$ (min)	7.6	14
AUC_0^∞ (min $\cdot\mu$ g/ml)	396	804

Administration: 20 mg/kg s.c.

していた。以上の菌種では β -lactamaseを大量に生産する株が出現しているが、MEPMが β -lactamaseに対して安定であることも優れた抗菌力の一因であると推察される⁴⁵⁾。非発酵菌に対する抗菌力もMEPMの特徴として挙げられる。まず*P. aeruginosa*に対してはMIC₉₀値は0.78 μ g/mlでありIPMを含む全ての対照薬剤より優れていた。また、*A. calcoaceticus*はcephem系薬剤には比較的耐性を示したが、MEPMは0.78 μ g/mlで全ての株の増殖を抑制した。

形態変化に関しては、MEPMは*E. coli*、*K. pneumoniae*および*S. marcescens*の膨化、球形化を誘導した。*E. coli*についてはMEPMがPBP-2に対して強い親和性を有することに起因すると考えられた。また*P. aeruginosa*にbulge状の形態変化を引き起こすことは、PBP-2と共にPBP-3に対しても強い親和性を有することが原因と考えられた。

マウス全身感染症に対するMEPMの治療効果は、使用したグラム陽性菌に対してはIPMの1/10~1/20であったが、グラム陰性菌に対してはIPMとほぼ同等であった。全体として、強い抗菌力から期待される程の治療効果は得られなかった。このことは、MEPMが、CSと等量混合した場合のIPMより速くマウス血中から消失することが原因の一つであることが示唆された。またMEPMは、CAZおよびFMOXと比較しても*in vitro*抗菌力に比して*in vivo*抗菌力が弱かった。CAZのマウス血中半減期は14.1分⁹⁾、FMOXでは15.8分¹⁰⁾であることが報告されており、この値はMEPMの7.6分の約2倍であり、やはり血中半減期が短いことがMEPMの治療効果が弱いことの原因の一つであると考えられた。

MEPMの腎DHP-Iに対する安定性は動物種によって異なり、マウス、ラットおよびモルモットでは、ウサギおよびサルより安定であるが、血中半減期は、マウス、ラットおよびモルモットでは、ウサギおよびサルより短いことが報告されている²⁾。一方、肺ホモジネート中でのMEPMの安定性についてみると、半減期はモルモットではウサギおよびサルより長いもののマウスおよびラットではウサギおよびサルより短く、腎DHP-Iによる分解よりもむしろ肺中での分解が

MEPMの血中半減期に影響を与えているものと考えられている²⁾。またマウスおよびラットでは、MEPMにDHP-I阻害剤であるCSを併用することにより、血中半減期が長くなると共に肺ホモジネート中での半減期も長くなり、肺DHP-Iの関与が示唆されている²⁾。一方、ラットにおいて肺DHP-Iと腎DHP-Iとは基質特異性その他の性質が極めて類似していることが報告されている¹¹⁾。MEPMはマウス腎DHP-IによりIPMの約2倍よく分解されるが、ヒト腎DHP-Iに対してはIPMより約4倍安定であるため²⁾、ヒトでの血中濃度はIPMより高いことが予想され、IPM/CSと比べてヒトではマウスより優れた臨床効果が期待される。

以上の様にMEPMは既存の β -lactam剤には見られない優れた抗菌作用を有し、有用性が期待される薬剤である。

文 献

- 1) Mitsuhashi S, Fuse A, Mikami H, Saino Y, Inoue M: Purification and characterization of human renal dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 587~588, 1988
- 2) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenemの各種実験動物における体内動態。 *Chemotherapy* 40 (S-1): 123~131, 1992
- 3) Fukasawa M, Sumita Y, Tada E, Okuda T: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: *In vitro* activity against 1607 clinical strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 753, 1987
- 4) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989
- 5) Okuda T, Fukasawa M, Tanio T, Sumita Y, Tada E, Yukimatsu T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 757, 1987
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 7) 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。 *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 8) Spratt B G: Properties of penicillin binding proteins of *Escherichia coli* K-12. *Eur J*

- Biochem 72 : 341~352, 1977
- 9) 奥村和夫, 遠 彦二, 武田憲三, 福田一郎, 長岐為一郎, 高野真理子, 肥後喬一, 木南純二 : Ceftazidimeのマウス, ラットおよびウサギにおける吸収, 体内分布, 代謝および排泄について。Chemotherapy 31 (S-3) : 188~198, 1983
- 10) 木村靖雄, 中清水 弘, 中野雅夫, 大坪 龍, 松原尚志, 吉田 正 : Oxacephem系抗生物質 6315-S(Flomoxef)の各種動物における体内動態。Chemotherapy 35 (S-1) : 161~175, 1987
- 11) Hirota T, Nishikawa Y, Tanaka M, Igarashi T, Kitagawa H : Characterization of dehydropeptidase I in the rat lung. Eur J Biochem 160 : 521~525, 1986

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

Takeshi Nishino, Eiko Tada, Masako Otsuki, Yumiko Kawai and Katsunori Kanazawa

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University
5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607, Japan

We investigated the *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, and compared them with those of imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), flomoxef (FMOX), cefuzonam (CZON) and cefotiam (CTM). MEPM had a broad antibacterial spectrum against Gram-positive and Gram-negative bacteria, including *Pseudomonas aeruginosa*. Against clinical isolates of Gram-negative bacteria, MEPM was more active than CAZ, FMOX, CZON and CTM. MEPM was also very active against highly resistant strains of the cephalosporins tested. The activity of MEPM was superior to that of IPM against Gram-negative strains other than *Acinetobacter calcoaceticus*. The antibacterial activity of MEPM was affected to some extent by the pH of the medium and the addition of horse serum in some strains. But it was little affected by inoculum size. MEPM showed dose-related bactericidal activity against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *P. aeruginosa*. As for morphological alterations in bacteria, MEPM induced spherical cell formation in *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. In *P. aeruginosa*, MEPM induced bulge formation. The morphological change was due to affinity for PBP-2 in *E. coli* and PBP-2 and -3 in *P. aeruginosa*. The therapeutic effect of MEPM against systemic infection in mice was inferior to that of imipenem/cilastatin (IPM/CS) against *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus pneumoniae*, but similar to that of IPM/CS against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *A. calcoaceticus* and *P. aeruginosa*.