

Meropenemの抗菌力と*in vitro* pharmacokinetic modelを用いた 抗菌活性の検討

稲松孝思・深山牧子・増田義重
東京都老人医療センター感染症科*

安達桂子・上條仁子・島山 勤
東京都老人医療センター細菌検査室

島田 馨・後藤 元・後藤美江子
東京大学医科学研究所感染免疫内科

新しいカルバペネム系抗生剤meropenem(MEPM)の臨床分離の*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, enterococciに対する最小発育阻止濃度(MIC)について検討した。また, *in vitro* pharmacokinetic modelを用いて, *P. aeruginosa*に対する本剤の抗菌特性について検討した。*P. aeruginosa*に対してMEPMはimipenem(IPM), ceftazidimeより1~2管程度優れたMIC値を示した。また, pharmacokinetic modelを用いた検討では優れた殺菌力, postantibiotic effectを示すことが判明した。*S. aureus*, enterococciに対するMICはIPMより1管程度劣るが, methicillin-sensitive *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*に対しては優れた抗菌力を示した。Methicillin-resistant *S. aureus*, *E. faecalis*以外のenterococciには耐性株が多くみられた。

Key words : Meropenem の 抗 菌 力, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, enterococci, pharmacokinetic model

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生剤である。腎のdehydropeptidase-Iに安定なため, 先行する同系薬剤のimipenem(IPM), panipenem(PAPM)と異なり, 臨床的には単剤で使用できることが本剤の利点となっている¹⁾。本剤の細菌学的特徴を明らかにするために, 臨床分離の*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, enterococciについて最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。また, pharmacokinetic modelを用いて抗菌活性の特徴について検討したので報告する。

I. 対象・方法

1. 使用菌株

1) *P. aeruginosa*

東京大学医科学研究所で1989年に全国の19施設から収集した*P. aeruginosa*の臨床分離株254株を検討対象とした。

2) *S. aureus*

1974~1990年に東京都老人医療センターで血液か

ら分離された*S. aureus*のうち, 同一患者, 同一病棟で近い時期に検出された株を可及的に除いた上で, 任意に選んだ79株を対象とした。79株中35株はmethicillin-resistant *S. aureus*(MRSA)である。

3) Enterococci

1984~1989年に東京都老人医療センターで, 血液および髄液から分離されたenterococci 43株で, 内訳は, *Enterococcus faecalis* 28株, *Enterococcus faecium* 5株(1株は髄液由来), *Enterococcus avium* 5株, *Enterococcus casseliflavus* 3株, *Enterococcus durans* 2株である²⁾。

2. 最小発育阻止濃度測定

EnterococciのMICは化学療法学会標準法に準ずる寒天平板法により測定した。接種菌量は 10^6 /mlである。*P. aeruginosa*, *S. aureus*のMICは化学療法学会標準法に準ずる微量液体希釈法により行った。

3. *In vitro* pharmacokinetic modelによる検討

Pharmacokinetic modelはGrasso³⁾, Nishida⁴⁾らの

*〒173 東京都板橋区栄町35-2

modelを応用したdilution typeである⁵⁻⁷⁾。試験薬剤の第I相試験における若年健康成人のpharmacokinetic parameterをmicrocomputerに入力し、modelの培地流量を自動的に調節することによりヒト血中における薬剤濃度推移を液体培地中に再現した。被検株をこのmodelに接種し、経時的に生菌数を測定した。臨床分離の*P. aeruginosa*菌株からMEPM, IPMに6.5 μ g/mlのMICを示す1株、およびMEPM, ceftazidime(CAZ)に

6.5 μ g/mlのMICを示す1株を選び、実験に供した。

II. 成績

1. *P. aeruginosa*の薬剤感受性

MEPM, IPM, CAZのMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。MEPMはIPM, CAZより1~2管優れたMICを示した。

2. *S. aureus*の薬剤感受性

79株の10薬剤に対するMIC値分布をTable 2に示し

Table 1. Antibacterial activity against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC (μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (254)	Meropenem	0.78 ~ >100	0.78	12.5
	Imipenem	0.2 ~ >100	3.13	50
	Ceftazidime	0.78 ~ 100	3.13	50
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (35)	Meropenem	1 ~ 64	8	64
	Imipenem	≤ 0.06 ~ 128	8	128
	Vancomycin	0.25 ~ 2	1	1
	Flomoxef	4 ~ 128	16	128
	Cefmetazole	8 ~ 128	16	128
	Cefazolin	16 ~ >128	128	>128
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (44)	Ceftazidime	64 ~ >128	128	>128
	Meropenem	≤ 0.06 ~ 0.25	0.12	0.12
	Imipenem	≤ 0.06 ~ 0.12	≤ 0.06	≤ 0.06
	Vancomycin	0.5 ~ 1	0.5	1
	Flomoxef	0.25 ~ 2	0.5	0.5
	Cefmetazole	1 ~ 2	1	2
<i>Enterococcus faecalis</i> (28)	Cefazoline	0.25 ~ 1	0.5	1
	Ceftazidime	4 ~ 16	8	16
	Meropenem	≤ 0.05 ~ 50	6.25	12.5
	Imipenem	≤ 0.05 ~ 6.25	0.78	1.56
	Panipenem	≤ 0.05 ~ 6.25	1.56	3.13
	Ampicillin	0.39 ~ 6.25	1.56	1.56
	Flomoxef	6.25 ~ >100	>100	>100
	Cefazoline	3.13 ~ >100	50	100

Table 2. *In vitro* antibacterial activity of meropenem against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Antibiotic	MIC (μ g/ml)															
	<0.008	0.016	0.03	0.06	0.13	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Meropenem				4	36	4		2	4	4	8	5	5	7		
Imipenem				43	4	2	2	5	1	4	2	4	2	4	6	
Flomoxef						3	40		1	9	7	3	4	6	6	
Cefmetazole								38	6		7	11	7	5	5	
Cloxacillin						32	10	1	1				5	10	10	10
Tosufloxacin		1	23	34	4	3	6		7	4	1	2				
Arbekacin							7	26	20	13	5	7		1		
Minocycline						4	44	17	5	7			2			
Vancomycin						1	47	30	1							
Rifampicin	74	3								1			1			

(Total 79 strains)

た。また、MRSAとmethicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)にわけてMIC range, MIC₅₀, MIC₉₀をTable 1に示した。MSSAに対するMEPMのMICは $\leq 0.06 \sim 0.25 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示したが、IPMより1管劣った。MRSAに対する本剤のMICは半数が $8 \mu\text{g/ml}$ 以上と耐性株が目立った。ことに1986年以降の検出株で高度耐性株が多くみられたが、flomoxef(FMOX), cefmetazole(CMZ)よりは優れた抗菌力を示した。IPMと比較すると、中等度耐性株ではMICは高値を示したが、高度耐性株ではIPMより優れた抗菌力を示した。

3. Enterococciの薬剤感受性

E. faecalis 28株に対する本剤のMIC検討成績をTable 1に示した。本剤のMICは $\leq 0.05 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ でMIC₅₀は $6.25 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は $12.5 \mu\text{g/ml}$ とIPMより劣る成績であった。*E. faecalis*以外のenterococciに対する本剤のMICをTable 3に示した。*E. faecium* 5株のMEPMのMICはいずれも $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。*E. avium* 5株は $6.3 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$, *E. casseliflavus* 2株, *E. durans* 2株では $3.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ と、IPMより1~2管劣る成績であった。

4. Pharmacokinetic modelによる検討

MEPMおよびCAZに同じMIC値を示す*P. aeruginosa*に対して、ヒト血液中薬剤濃度をsimulateした*in vitro*の系における生菌数の推移をFig. 1, 2に示した。1回のみ投与の系についてみると(Fig. 1), MEPM 0.5g/30min投与の場合、ピーク値は約4MICの濃度となるが、薬剤投与後3時間目には生菌数は検出限界以下となり、投与後7時間目(MIC以下の濃度となって約5時

間目)に再増殖がみられた。一方、CAZ投与時は、最高血中濃度は約9MICとなるが、投与後4時間目に生菌数は検出限界以下となり、投与後6時間目(MIC以下の濃度となった直後)に再増殖が見られた。1日2回投与をsimulateした系(Fig. 2)では、2回目投与時、殺菌能は劣るが、MEPM投与後3時間目まで菌数は減少し、4時間目に再増殖が見られた。一方、CAZの場合、2回目投与後2MIC以上の薬剤濃度があるにも拘らず、再増殖が見られた。

MEPMおよびIPMに同じMIC値を示す別の*P. aeruginosa*菌株を用いて行った同様の検討結果をFig. 3, 4に示した。MEPMのピーク濃度は約4MICに当たるが、再増殖は投与開始後8時間目(MIC以下の濃度になって6時間目)に見られ、2回目投与時も再増殖は4時間目(MIC以下の濃度となって約2時間目)にみられた。IPMの場合ピーク濃度は約5MICとなるが、生菌数の推移はほぼ同様であった。

III. 考 察

カルバペネム系抗菌薬は、従来の各種抗菌薬に比べて抗菌スペクトラムが著しく広く、抗菌力を示さない菌種としては、*E. faecium*, *Xanthomonas maltophilia*などのごく限られた菌種と、一部のMRSAおよび一部の*P. aeruginosa*に限られる⁸⁾。このため、IPMの開発以来多くのカルバペネムの開発が試みられてきた。MEPMは本邦における第3弾とも言える薬剤であるが、その抗菌力を中心に今回の検討を行った。

まず、*P. aeruginosa*についてみると、同系薬のIPMや抗緑膿菌性セフェム剤として評価の高いCAZより1

Table 3. Antibacterial activity of meropenem and others against enterococci other than *Enterococcus faecalis*

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	Meropenem	Imipenem	Panipenem	Ampicillin	Cefazolin	Flomoxef
<i>E. faecium</i>	1)	>100	>100	>100	>100	>100
	2)	>100	>100	>100	>100	>100
	3)	>100	>100	>100	100	>100
	4)	>100	>100	>100	50	>100
	5)	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. avium</i>	1)	25	3.1	3.1	1.6	100
	2)	>100	>100	>100	50	>100
	3)	6.3	0.8	0.8	0.8	12.5
	4)	50	100	100	25	>100
	5)	100	100	100	25	>100
<i>E. casseliflavus</i>	1)	3.1	0.8	0.4	0.4	12.5
	2)	3.1	0.8	3.1	0.4	12.5
<i>E. durans</i>	1)	12.5	3.1	3.1	1.6	100
	2)	12.5	3.1	0.8	0.8	100

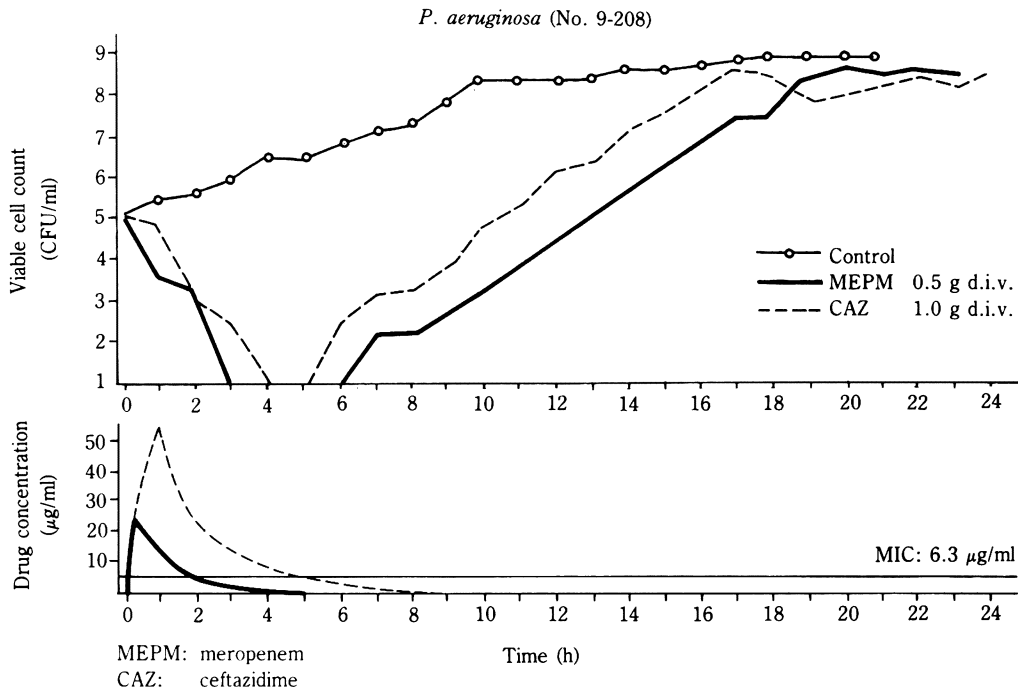


Fig. 1. *In vitro* simulated kinetic curve and its effect on the viable cell count of *Pseudomonas aeruginosa*.

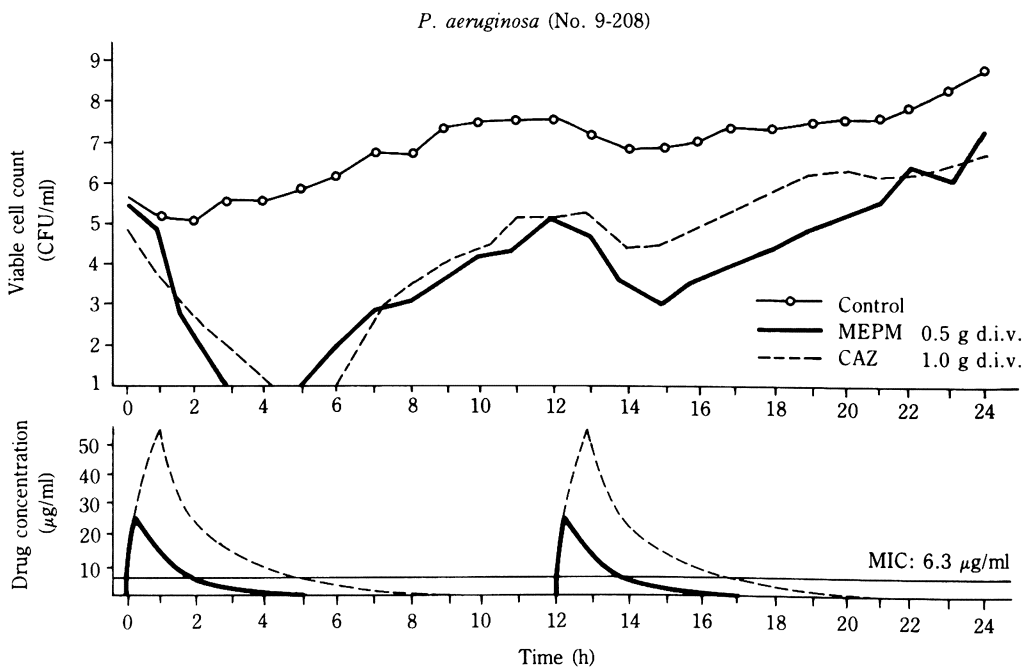


Fig. 2. *In vitro* simulated kinetic curve and its effect on the viable cell count of *Pseudomonas aeruginosa*.

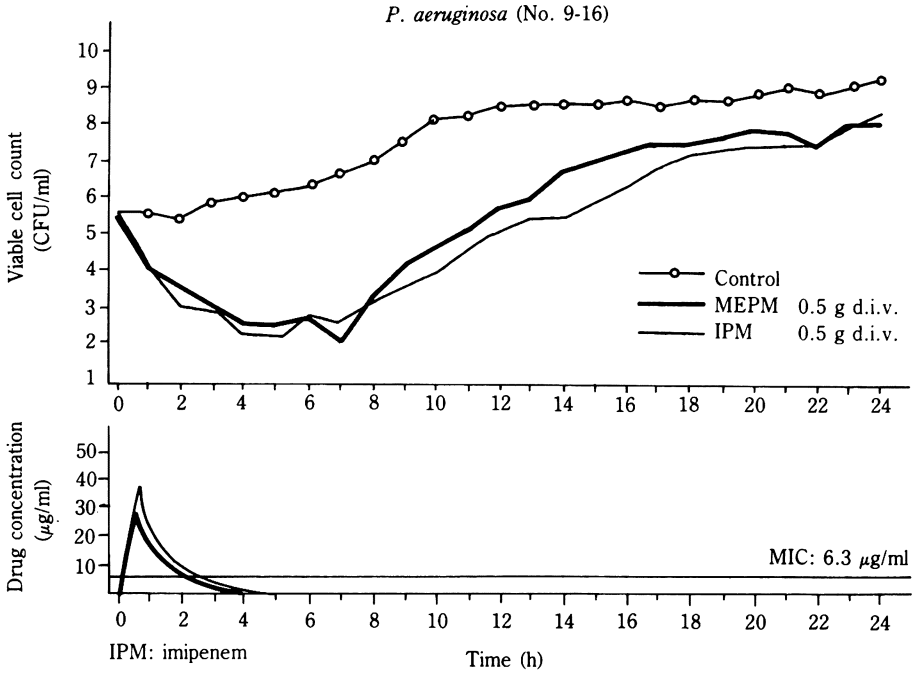


Fig. 3. *In vitro* simulated kinetic curve and its effect on the viable cell count of *Pseudomonas aeruginosa*.

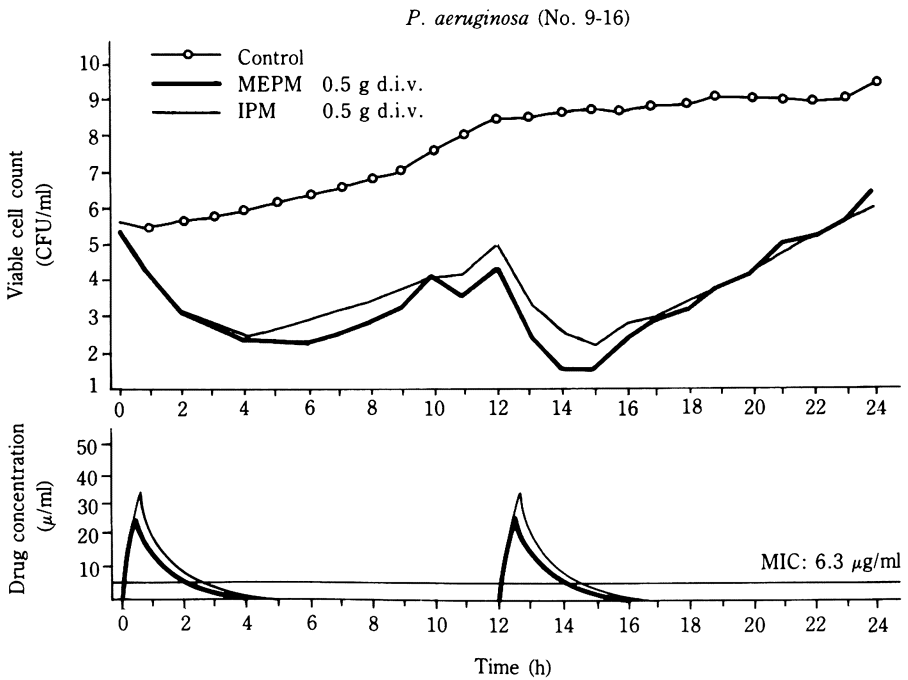


Fig. 4. *In vitro* simulated kinetic curve and its effect on the viable cell count of *Pseudomonas aeruginosa*.

管程度優れた抗菌力を示した。抗緑膿菌製剤の増加により、薬剤の選択の幅が広がったとはいえ、未だ十分な臨床成績は得られていない現状であり、このような抗菌力の改善が臨床効果にどの様に反映されるか、期待される場所である。MICは必ずしも臨床効果に直接は反映されず、殺菌力、postantibiotic effect (PAE)、体内動態、宿主感染防御能の障害程度などが複雑な影響を及ぼす。我々のpharmacokinetic modelは、液体培地中の薬剤濃度をヒトの血中濃度と同様に推移させ、この条件下における菌量の推移を検討できるものであり、MICよりもより実際の投薬時の状況に近づけた抗菌薬の評価が可能である。この系を用いてMEPMの抗菌力の評価を試みた。MEPM 1回投与の成績をCAZ投与時と比較すると、MEPMのピーク濃度が約4MIC、CAZのピーク濃度は8MICとMEPMの方が薬剤濃度が低いにも拘らず殺菌速度はMEPMの方が速く、より強い殺菌能を示唆する成績であった。また、再増殖までの時間はIPMと同様に長く、本系薬剤のPAEの存在を示唆する成績であった。2回目投与時には、再増殖した*P. aeruginosa*に対して殺菌力は劣る成績であったが、殺菌力はカルバペネムの方が優る結果であった。MEPMとIPMの比較では、ピーク濃度は、MEPMで約4MIC、IPMで約5MICと、IPMの方がやや高い薬剤濃度であるにも拘らず、菌数の推移は両者同様の成績であった。これが、両薬剤の抗菌特性の差によるものか、MICが同じ6.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とは言え、實際上MICは3.2~6.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間をとっており、両薬剤のMICの差によるものであるか判然としない。これらの検討は、それぞれ1株のみの検討結果であるが、カルバペネムの優れた殺菌力、PAEの存在を示唆するものと言えよう。

グラム陽性球菌である*S. aureus*, enterococciについて見るとMEPMはIPMに若干劣る抗菌力であった。しかし、MSSAに対しては臨床的に十分な抗菌力を備えている。また、近年増加しつつある高度耐性MRSAに対してはIPMより優れた抗菌力を示していた。

以上の成績は、細菌学的にMEPMが幅広い抗菌スペクトラムを示し、ことに本剤のもっとも期待される*P. aeruginosa*感染に対しては、IPMに優る性格を示して

いることが明らかになった。これらの本剤の特性が臨床成績に如何に反映させるか期待される処である。

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) 稲松孝思, 深山牧子, 増田義重, 小平 誠, 巨島文子, 安達桂子, 畠山 勤, 田中章子, 島田 馨, 川原幸則: 新しいcarbapenem系抗菌薬Panipenem/betamipronに関する基礎的・臨床的研究, 特に尿の着色反応について。Chemotherapy 39(S-3), 355~361, 1991
- 3) Grasso S, Meinardi G, Decarneri I, Tamassia U: New *in vitro* model to study the effect of antibiotic concentration and rate of elimination on antibacterial activity. Antimicrob Agents Chemother 13: 570~576, 1978
- 4) Nishida M, Murakawa T, Kamimura T, Okada N: Bacterial activity of cephalosporins in an *in vitro* model simulating serum levels. Antimicrob Agents Chemother 14: 6~12, 1978
- 5) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一: Cefuroxime axetil (CXM-AX)の薬動学的モデルを用いた基礎的研究ならびに臨床的研究。Chemotherapy 34(S-5): 485~491, 1986
- 6) 岡 慎一, 後藤美江子, 後藤 元, 島田 馨: 薬動学的モデルを用いたCS-807投与方法の研究—CCL, AMPC, L-CEXとの比較—。Chemotherapy 36(S-1): 261~266, 1988
- 7) 島田 馨, 浦山京子, 佐野靖之, 宮本康文, 稲松孝思, 深山牧子: Ceftamet pivoxilの薬動学的モデルを用いた基礎的研究ならびに臨床的研究。Chemotherapy 38(S-1): 116~120, 1990
- 8) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984

IN VITRO ACTIVITY OF MEROPENEM AGAINST CLINICAL ISOLATES
AND IN VITRO PHARMACOKINETIC MODEL

Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama and Yoshishige Masuda
Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
35-2, Sakae-cho, Itabashi, Tokyo 173, Japan

Keiko Adachi, Hitoko Kamijo and Tsutomu Hatayama
Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Kaoru Shimada, Hajime Goto and Mieko Goto
Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo

The antibacterial activity of meropenem (MEPM), a newly developed carbapenem, against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and enterococci, was evaluated by MIC and the *in vitro* pharmacokinetic model. The MICs of MEPM against *P. aeruginosa* were lower than those of imipenem (IPM) and ceftazidime (CAZ). Evaluation of antipseudomonal activity of MEPM performed by the *in vitro* pharmacokinetic model showed larger bactericidal activity and a longer post-antibiotic effect than CAZ. The MICs of MEPM against *S. aureus* and *Enterococcus faecalis* were slightly higher than those of IPM.