

Meropenemの細菌学的評価

深澤万左友・住田能弘・多田央子・奥田隆夫
住友製薬株式会社研究所*

新規カルバペネム系抗生物質meropenem (MEPM)の*in vitro*抗菌作用についてimipenem (IPM), cefazolin, cefotiam, ceftazidime (CAZ), cefotaxime, latamoxefを対照薬剤として比較検討した。

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と強い抗菌力を示した。臨床分離株に対するMEPMの抗菌力は*Staphylococcus*属に対してはIPMに劣るが, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*はMIC₉₀が $\leq 0.003 \mu\text{g/ml}$ とIPMと同等であり, 他のセフェム剤より優れていた。腸内細菌に対してMEPMは最も優れた抗菌力を示し, そのMIC₉₀は*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*に対しそれぞれ0.025, 0.025, 0.025, 0.20, 0.10, 1.56, 0.20, 0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。*Pseudomonas aeruginosa*に対するMIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ でありIPM, CAZより2~4倍優れていた。また, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*等に対しても優れた抗菌力を示した。MEPMの抗菌力に対する接種菌量, 培地の種類, 培地のpHおよびヒト血清添加の影響は小さく, 他剤と同程度であった。*E. coli*と*P. aeruginosa*の増殖曲線に対し, MEPMは殺菌的に作用し, MICとMBCの差も僅かであった。

Key words : Meropenem, 抗菌力

1976年にthienamycinが発見されて以来¹⁾, カルバペネム系抗生物質はその幅広い抗菌スペクトラムや高い β -lactamase安定性により多くの研究者の関心を集め多くの研究がなされてきた²⁻⁵⁾。しかし, カルバペネム系抗生物質はその優れた特徴と同時に, 主に腎に存在するdehydropeptidase-I (DHP-I)によって分解され生体内安定性が低い等のいくつかの改善すべき点を有し, 最初に臨床に用いられたカルバペネム系抗生物質であるimipenem (IPM)はDHP-I阻害剤であるcilastatinとの合剤として臨床使用がなされている。

Meropenem (MEPM)は住友製薬株式会社で合成された新カルバペネム系抗生物質⁶⁾であり, 1位に β -methyl基を有し, ヒトDHP-Iに対する安定性の改善⁷⁾により単剤での臨床開発が検討されている。

今回, 我々はMEPMの*in vitro*での細菌学的評価をIPM, cefazolin (CEZ), cefotiam (CTM), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX)およびlatamoxef (LMOX)を対照薬として検討したの報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用薬剤

MEPMは住友製薬株式会社研究所で合成したものを使用した。IPMはTienam(萬有製薬)より分離, 精製し,

CEZ(藤沢薬品), CTM(武田薬品), CAZ(持田製薬), CTX(中外製薬), LMOX(塩野義製薬), methicilin (DMPPC, 萬有製薬)およびcefsulodin (CFS, 武田薬品)は市販品でいずれも力価の明らかなものを使用した。

2. 使用菌株

標準菌株は当社研究所の保存株を使用した。臨床分離株に対する抗菌力の測定には1984年から1987年に日本国内の病院で臨床材料より分離された菌株を使用した。

3. 感受性測定法および使用培地

最小発育阻止濃度(MIC)の測定は, 日本化学療法学会感受性測定法および⁸⁾嫌気性菌感受性測定法⁹⁾に準じて行った。感受性測定用培地としてはSensitivity test agar (STA, ニッスイ)を用いた。ただし, *Streptococcus* spp.については5%ウサギ脱繊維血液を添加したSTA, *Haemophilus influenzae*については1% hemoglobin (Difco)および1% IsoVitale X (BBL)を添加したSTA, *Neisseria* spp.については1% hemoglobinおよび1% IsoVitale Xを添加したGC agar (BBL)を使用した。また, 嫌気性菌ではGAM agar (ニッスイ)を使用した。前培養培地としてはSensitivity test broth (STB, ニッ

*〒554 大阪市此花区春日出中3丁目1-98号

スイ)を用いたが、*Pseudomonas aeruginosa*の前培養については0.4% KNO₃を添加して使用した。また、*Streptococcus* spp.についてはBrain heart infusion broth(ニッスイ)、*H. influenzae*については1% heminおよび1% IsoVitale Xを添加したSTBを使用し、嫌気性菌ではGAM broth(ニッスイ)を使用した。

Neisseria spp.については上述したGC agarに生育させた菌をbuffered saline gelatin(BSG)に懸濁して使用した。

前培養菌液および菌懸濁液はBSGで約10⁶CFU/mlに希釈し、この菌液の5μlを薬剤含有寒天平板に接種して37℃、18時間培養を行い、肉眼的に発育の認められない最小濃度をMICとした、ただし、*H. influenzae*および*Neisseria* spp.については5% CO₂の存在下で培養し、嫌気性菌については嫌気的条件下で培養した。

4. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

1) 接種菌量の影響

STAを用い、10⁴~10⁸CFU/mlの菌液を接種してMICを測定した。

2) 培地の影響

STA, Mueller-Hinton agar (BBL), Nutrient agar (Difco), Trypticase soy agar (BBL), Heart infusion agar (Difco)およびBrain heart infusion agar (Difco)を用い、接種菌量は約10⁶CFU/mlとしてMICを測定した。

3) 培地pHの影響

HClまたはNaOHでpHを調整したSTAを用い、接種菌量は約10⁶CFU/mlとしてMICを測定した。

4) 血清の影響

ヒト血清を0, 10, 20および50%添加したSTAを用い、接種菌量は約10⁶CFU/mlとしてMICを測定した。

5. 最小殺菌濃度(MBC)の測定

STBで一夜培養した菌液を適宜希釈し、2倍希釈系列の薬剤を含むSTBに10⁴CFU/mlになるように接種し、37℃、18時間培養後、肉眼的に菌の増殖が認められない最小濃度をMICとした。MIC測定後、各培養液の10μlを薬剤を含まないSTAに接種し、37℃、18時間培養後、菌の生育の認められない最小濃度をMBCとした。

6. 増殖曲線におよぼす影響

STBで37℃、対数増殖期中期まで振盪培養した菌を、STBで約10⁶CFU/mlになるように希釈し、薬剤を添加後振盪培養を行い、1, 2, 4, 6, および24時間後に生菌数を測定した。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトラム

MEPMの抗菌スペクトラムをIPM, CEZ, CTM, CAZ, CTX, LMOXを対照薬剤として比較検討した結果をTable 1, 2, 3に示した。MEPMはグラム陽性菌、

Table 1. Antibacterial spectrum of meropenem

(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Gram-positive bacteria		MIC(μg/ml)						
Organisms		Meropenem	Imipenem	Cefazolin	Cefotiam	Ceftazidime	Cefotaxime	Latamoxef
<i>S. aureus</i>	FDA209P	0.05	≦0.013	0.20	0.39	6.25	1.56	3.13
	Smith	0.05	≦0.013	0.20	0.39	6.25	1.56	6.25
	Terajima	≦0.013	≦0.013	0.10	0.20	3.13	1.56	3.13
	MS353	0.025	≦0.013	0.10	0.39	3.13	0.39	3.13
	FS289	0.05	0.025	0.39	0.78	6.25	1.56	6.25
<i>S. epidermidis</i>	IAM1296	0.39	0.39	1.56	25	12.5	0.78	25
<i>S. saprophyticus</i>	GIFU3170	0.20	0.05	0.78	1.56	12.5	3.13	25
<i>S. pyogenes</i>	Cook	0.006	0.006	0.20	0.10	0.10	0.013	0.78
	S-23	0.006	≦0.003	0.10	0.10	0.10	0.013	0.78
<i>S. agalactiae</i>	IID1621	0.025	0.013	0.20	0.78	0.39	0.05	6.25
<i>E. faecalis</i>	ATCC19433	3.13	0.78	25	100	50	6.25	>200
	NCTC8213	1.56	0.78	12.5	50	25	0.78	>200
<i>E. faecium</i>	GIFU8355	12.5	1.56	200	>200	>200	50	200
<i>S. pneumoniae</i>	type III	0.013	0.006	0.05	0.10	0.20	0.025	1.56
	IID553	0.013	0.006	0.05	0.20	0.20	0.025	0.78
	IID554	0.006	≦0.003	0.05	0.10	0.20	0.013	0.78
<i>M. luteus</i>	ATCC9341	0.05	0.025	0.78	0.39	0.78	0.05	0.78
<i>B. subtilis</i>	ATCC6633	0.05	0.025	0.20	0.39	3.13	0.78	3.13
<i>B. cereus</i>	IAM1029	0.05	0.025	200	>200	200	50	12.5

グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムを示し、グラム陽性菌に対しては、*Enterococcus*属を除く9菌種に対し0.006~0.39 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示し、IPMには劣るものの他のセフェム剤よりは優れていた。また*Enterococcus*属に対しては、1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示した。グラム陰性菌に対してもMEPMは優れ

た抗菌力を示し、腸内細菌に対するMICはすべて0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、*P. aeruginosa*に対しても対照薬剤に比べ最も優れた抗菌力を示したが、*Xanthomonas maltophilia*に対しては無効であった。嫌気性菌に対してもIPMと同様の強い抗菌力を示し、*Clostridium difficile*を除く28菌種に対するMICは全て0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下

Table 2. Antibacterial spectrum of meropenem

Gram-negative bacteria		(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)						
Organisms		MIC($\mu\text{g/ml}$)						
		Meropenem	Imipenem	Cefazolin	Cefotiam	Ceftazidime	Cefotaxime	Latamoxef
<i>N. gonorrhoeae</i>	SP10017	0.013	0.20	0.78	0.05	0.05	0.006	0.05
<i>N. meningitidis</i>	ATCC13077	0.05	0.39	0.39	0.05	0.05	0.006	≤ 0.003
<i>B. catarrhalis</i>	ATC25238	≤ 0.013	≤ 0.013	0.39	0.39	≤ 0.013	0.025	≤ 0.013
<i>H. influenzae</i>	IID 983	0.20	6.25	25	1.56	0.10	0.025	0.05
<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	≤ 0.013	0.20	1.56	0.20	0.20	0.05	0.10
	K-12 C600	≤ 0.013	0.20	0.78	0.20	0.20	0.05	0.10
	B	0.025	0.39	1.56	0.20	0.05	≤ 0.013	0.10
<i>C. freundii</i>	IID 976	0.025	0.20	1.56	0.78	0.78	0.20	0.10
<i>C. diversus</i>	ATCC27156	0.05	0.20	0.78	0.10	0.10	0.05	0.05
<i>S. typhi</i>	IID 901	≤ 0.013	0.10	0.78	0.20	0.39	0.10	0.05
<i>S. paratyphi</i>	IID 1015	0.025	0.39	1.56	0.10	0.025	≤ 0.013	0.05
<i>S. typhimurium</i>	IID 971	≤ 0.013	0.10	0.39	0.10	0.10	0.05	0.025
<i>S. schottmuelleri</i>	IID 8006	0.025	0.20	0.78	0.05	0.05	≤ 0.013	0.05
<i>S. enteritidis</i>	G1	≤ 0.013	0.20	0.78	0.10	0.10	0.025	0.05
<i>K. pneumoniae</i>	ATCC10031	≤ 0.013	0.10	0.39	0.05	0.025	≤ 0.013	0.025
<i>K. oxytoca</i>	GIFU3162	≤ 0.013	0.20	1.56	0.20	0.05	0.025	0.05
<i>E. cloacae</i>	IID 977	≤ 0.013	0.20	>200	100	1.56	1.56	0.78
	963	≤ 0.013	0.10	200	0.78	0.20	0.20	0.10
<i>E. aerogenes</i>	ATCC13048	0.025	0.39	>200	1.56	0.39	0.20	0.20
<i>H. alvei</i>	IID 978	0.05	1.56	>200	100	0.39	1.56	0.20
<i>S. marcescens</i>	X 100	≤ 0.013	0.20	200	1.56	0.39	0.20	0.10
	IAM1184	0.025	0.20	>200	6.25	0.05	0.20	0.10
<i>P. mirabilis</i>	IFO 3849	0.025	3.13	6.25	0.78	0.05	0.025	0.10
<i>P. vulgaris</i>	OX-19	0.025	0.20	12.5	0.78	0.025	≤ 0.013	0.20
	IIX-19	0.05	0.39	12.5	0.39	0.025	≤ 0.013	0.20
	IID 874	0.05	1.56	>200	25	0.05	0.05	0.10
<i>M. morgani</i>	IFO 3848	0.025	0.78	25	0.20	≤ 0.013	≤ 0.013	0.05
	Kono	0.05	1.56	200	1.56	0.20	0.20	0.10
<i>P. rettgeri</i>	IFO 3850	0.025	0.39	0.39	0.025	0.05	≤ 0.013	0.025
<i>P. stuartii</i>	ATCC29914	0.10	1.56	>200	>200	0.78	0.39	0.10
<i>P. aeruginosa</i>	IFO 3451	0.39	0.78	>200	>200	0.78	6.25	6.25
	PAO1	0.78	6.25	>200	>200	0.78	6.25	6.25
	T	0.20	1.56	>200	>200	0.78	12.5	6.25
<i>P. fluorescens</i>	IFO 14160	1.56	3.13	>200	>200	1.56	100	100
<i>P. putida</i>	IFO 14164	1.56	0.39	>200	>200	1.56	25	50
<i>P. stutzeri</i>	RIMD1631001	0.39	0.20	>200	50	0.78	6.25	6.25
<i>P. cepacia</i>	IID 1340	0.78	6.25	>200	>200	0.39	25	12.5
<i>X. maltophilia</i>	IID 1275	>200	>200	>200	>200	100	200	25
<i>F. meningosepticum</i>	GIFU 506	0.20	1.56	>200	>200	1.56	12.5	6.25
<i>F. odoratum</i>	GIFU 2855	0.78	3.13	100	>200	50	50	6.25
<i>A. lwoffii</i>	GIFU 1951	0.025	0.025	50	12.5	1.56	1.56	6.25
<i>A. anitratus</i>	RIMD0102002	0.78	0.20	>200	>200	12.5	25	50
<i>A. faecalis</i>	GIFU 1056	0.025	0.39	12.5	12.5	3.13	1.56	0.10

であり、*C. difficile*に対するMICも1.56 μ g/mlと対照薬剤に比べ最も優れていた。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株27菌種1643株に対するMEPMおよび対照薬剤の抗菌力をTable 4に示した。Methicillin感受性*S. aureus*, methicillin耐性*S. aureus*, (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*に対するMEPMのMIC₉₀は0.78~12.5 μ g/mlであり、IPMには劣るものの他のセフェム剤よりは優れていた。*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*に対するMEPMのMIC₉₀はそれぞれ \leq 0.003および0.05 μ g/mlであり、IPM, CTXと同等の優れた抗菌力を示し、*Streptococcus pneumoniae*に対しては0.003 μ g/mlの濃度ですべての株の発育を阻止した。セフェム剤がほとんど抗菌力を示さない*Enterococcus faecalis*に対してMEPMは12.5 μ g/mlのMICを示したが、IPMよりは劣

っていた。*Enterococcus faecium*に対しては他剤と同様に抗菌力は弱かった。腸内細菌に対しMEPMは極めて優れた抗菌力を示し、*Serratia marcescens*を除く11菌種に対するMIC₉₀は0.025~0.20 μ g/mlであり、IPMに比べ4~64倍優れていた。また、*S. marcescens*に対するMEPMのMIC₉₀は1.56 μ g/mlであり対照薬剤に比べ最も優れていた。*P. aeruginosa*に対するMEPMのMIC₉₀は1.56 μ g/mlであり、IPMに比べて2倍、CAZに比べ4倍優れていた。*X. maltophilia*に対してはMEPMはIPMやセフェム剤と同様活性を示さず、LMOXが弱い活性(MIC₉₀: 25 μ g/ml)を示したのみであった。*Acinetobacter calcoaceticus*に対してはセフェム剤の抗菌力が弱いのにに対し、MEPM, IPMは優れた活性を示しMIC₉₀はそれぞれ0.78, 0.39 μ g/mlであった。*H. influenzae*に対するMEPMのMIC₉₀は0.20 μ g/mlであり、IPMに比べると32倍優れていたが、CAZ, CTX,

Table 3. Antibacterial spectrum of meropenem against anaerobic bacteria

(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Organisms		MIC(μ g/ml)						
		Meropenem	Imipenem	Cefazolin	Cefotiam	Ceftazidime	Cefotaxime	Latamoxef
<i>S. saccharolyticus</i>	GAI5521	0.025	\leq 0.013	0.025	0.10	1.56	0.20	1.56
<i>S. parvulus</i>	RIMD 1637001	0.10	0.025	0.10	0.78	12.5	0.20	3.13
<i>P. anaerobius</i>	GAI5421	0.10	0.20	1.56	3.13	3.13	0.20	0.78
<i>P. asaccharolyticus</i>	GAI5535	\leq 0.013	0.025	0.78	0.78	0.39	0.05	0.20
<i>P. magnus</i>	GAI5600	\leq 0.013	\leq 0.013	0.10	0.20	0.78	0.20	0.39
<i>P. micros</i>	RIMD 1636001	\leq 0.013	\leq 0.013	\leq 0.013	0.05	0.78	\leq 0.013	0.025
<i>P. prevotii</i>	GAI0443	0.10	0.025	0.78	3.13	1.56	0.025	0.10
<i>P. granulosum</i>	GAI5465	0.10	0.025	0.78	0.78	6.25	0.20	3.13
<i>P. acnes</i>	GAI5596	\leq 0.013	\leq 0.013	0.05	0.05	0.20	\leq 0.013	0.10
<i>E. limosum</i>	GAI5456	\leq 0.013	\leq 0.013	3.13	12.5	0.39	\leq 0.013	3.13
<i>E. lentum</i>	GU20	0.20	0.20	25	50	200	12.5	100
<i>C. bifermentans</i>	GU26	0.10	0.20	25	>200	6.25	12.5	1.56
<i>C. botulinum</i>	GAI0124	\leq 0.013	0.025	\leq 0.013	0.10	0.78	0.025	0.05
<i>C. difficile</i>	KZ616	1.56	6.25	25	>200	200	50	100
<i>C. perfringens</i>	GAI0160	\leq 0.013	\leq 0.013	0.025	0.10	1.56	0.20	0.05
<i>C. sordellii</i>	GU25	0.025	0.025	0.20	0.39	0.20	0.05	0.78
<i>C. sporogenes</i>	GU23	0.025	0.05	0.10	0.78	12.5	0.78	0.39
<i>C. tetani</i>	GU27	0.05	0.025	3.13	6.25	6.25	0.39	0.39
<i>V. parvula</i>	GAI5602	0.05	0.05	0.10	0.39	6.25	0.20	3.13
<i>B. fragilis</i>	GAI5524	0.05	0.025	12.5	50	12.5	1.56	0.39
<i>B. vulgatus</i>	GU14	0.10	0.10	1.56	12.5	6.25	0.39	0.39
<i>B. distasonis</i>	GAI5462	0.05	0.025	6.25	50	12.5	1.56	0.39
<i>B. ovatus</i>	GAI5630	0.10	0.10	25	100	200	12.5	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i>	GAI5537	0.20	0.10	25	100	200	25	12.5
<i>B. oralis</i>	GAI7801	0.05	0.025	0.39	1.56	3.13	1.10	0.39
<i>B. melaninogenicus</i>	GAI5596	0.025	0.025	0.05	0.20	0.20	0.025	0.20
<i>F. varium</i>	GAI5566	0.10	0.78	3.13	1.56	12.5	0.39	3.13
<i>F. mortiferum</i>	GAI5442	0.05	0.20	0.78	6.25	3.13	0.78	1.56
<i>F. necrophorum</i>	RIMD 0623001	0.05	0.39	1.56	1.56	6.25	0.39	12.5

Table 4-1. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates

(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)

Species (no. of organisms)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (175) (methicillin sensitive MIC < 12.5 μ g/ml)	Meropenem	0.025 ~ 6.25	0.10	0.78
	Imipenem	\leq 0.013 ~ 0.78	0.025	0.05
	Cefazolin	0.05 ~ 25	0.39	6.25
	Cefotiam	0.10 ~ 25	0.78	3.13
	Ceftazidime	1.56 ~ 50	12.5	25
	Cefotaxime	0.39 ~ 25	1.56	6.25
	Latamoxef	3.13 ~ 100	6.25	25
	Methicillin	0.20 ~ 6.25	1.56	6.25
<i>S. aureus</i> (17) (methicillin resistant MIC \geq 12.5 μ g/ml)	Meropenem	0.78 ~ 25	3.13	12.5
	Imipenem	0.05 ~ 100	0.10	6.25
	Cefazolin	6.25 ~ 200	25	100
	Cefotiam	6.25 ~ 200	12.5	200
	Ceftazidime	25 ~ > 200	50	200
	Cefotaxime	12.5 ~ > 200	25	100
	Latamoxef	25 ~ > 200	50	> 200
	Methicillin	12.5 ~ > 200	12.5	100
<i>S. epidermidis</i> (70)	Meropenem	\leq 0.013 ~ 100	0.20	3.13
	Imipenem	\leq 0.013 ~ 50	0.013	0.20
	Cefazolin	\leq 0.013 ~ 200	0.39	1.56
	Cefotiam	\leq 0.013 ~ 100	0.78	1.56
	Ceftazidime	0.20 ~ > 200	6.25	12.5
	Cefotaxime	\leq 0.013 ~ 200	0.78	6.25
	Latamoxef	0.78 ~ > 200	12.5	50
	<i>S. saprophyticus</i> (24)	Meropenem	0.20 ~ 1.56	0.20
Imipenem		0.025 ~ 0.20	0.025	0.20
Cefazolin		0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
Cefotiam		0.78 ~ 6.25	0.78	3.13
Ceftazidime		6.25 ~ 50	12.5	50
Cefotaxime		0.78 ~ 50	3.13	25
Latamoxef		12.5 ~ 50	12.5	50
<i>S. pyogenes</i> (46)		Meropenem	\leq 0.003 ~ 0.006	\leq 0.003
	Imipenem	\leq 0.003 ~ 0.013	\leq 0.003	0.006
	Cefazolin	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	Cefotiam	0.013 ~ 0.10	0.10	0.10
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	Cefotaxime	\leq 0.003 ~ 0.013	0.006	0.013
	Latamoxef	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	<i>S. agalactiae</i> (37)	Meropenem	0.025 ~ 0.05	0.05
Imipenem		0.013 ~ 0.025	0.013	0.013
Cefazolin		0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
Cefotiam		0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
Ceftazidime		0.20 ~ 1.56	0.39	0.39
Cefotaxime		0.025 ~ 0.20	0.025	0.05
Latamoxef		6.25 ~ 12.5	12.5	12.5

Table 4-2. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates
(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Species (no. of organisms)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> (19)	Meropenem	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003
	Imipenem	≤ 0.003	≤ 0.003	≤ 0.003
	Cefazolin	0.006 ~ 0.05	0.025	0.05
	Cefotiam	0.013 ~ 0.20	0.05	0.20
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.10	0.39
	Cefotaxime	≤ 0.003 ~ 0.05	0.006	0.013
	Latamoxef	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>E. faecalis</i> (59)	Meropenem	1.56 ~ 12.5	6.25	12.5
	Imipenem	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	Cefazolin	6.25 ~ 100	50	50
	Cefotiam	50 ~ >200	200	200
	Ceftazidime	6.25 ~ >200	>200	>200
	Cefotaxime	0.20 ~ >200	>200	>200
	Latamoxef	>200	>200	>200
<i>E. faecium</i> (21)	Meropenem	3.13 ~ 200	6.25	200
	Imipenem	0.78 ~ >200	3.13	200
	Cefazolin	25 ~ >200	100	>200
	Cefotiam	100 ~ >200	>200	>200
	Ceftazidime	200 ~ >200	>200	>200
	Cefotaxime	200 ~ >200	>200	>200
	Latamoxef	200 ~ >200	>200	>200
<i>E. coli</i> (198)	Meropenem	≤ 0.013 ~ 0.025	0.025	0.025
	Imipenem	0.05 ~ 1.56	0.10	0.20
	Cefazolin	0.10 ~ 12.5	1.56	1.56
	Cefotiam	0.05 ~ 0.78	0.20	0.39
	Ceftazidime	0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
	Cefotaxime	≤ 0.013 ~ 0.20	0.05	0.10
	Latamoxef	0.025 ~ 0.39	0.05	0.10
<i>K. pneumoniae</i> (84)	Meropenem	≤ 0.013 ~ 0.39	0.025	0.025
	Imipenem	0.025 ~ 1.56	0.10	0.78
	Cefazolin	0.39 ~ >200	0.78	3.13
	Cefotiam	0.05 ~ >200	0.20	0.39
	Ceftazidime	≤ 0.013 ~ 1.56	0.05	0.20
	Cefotaxime	≤ 0.013 ~ 50	0.025	0.05
	Latamoxef	0.025 ~ 25	0.05	0.20
<i>K. oxytoca</i> (24)	Meropenem	≤ 0.013 ~ 0.025	0.025	0.025
	Imipenem	0.10 ~ 1.56	0.20	1.56
	Cefazolin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	Cefotiam	0.05 ~ 0.39	0.20	0.20
	Ceftazidime	≤ 0.013 ~ 0.20	0.10	0.10
	Cefotaxime	≤ 0.013 ~ 0.05	0.025	0.05
	Latamoxef	0.025 ~ 0.10	0.05	0.05

Table 4-3. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates

(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)

Species (no. of organisms)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>C. freundii</i> (69)	Meropenem	0.013 ~ 0.20	0.025	0.025
	Imipenem	0.20 ~ 0.78	0.20	0.39
	Cefazolin	3.13 ~ >200	>200	>200
	Cefotiam	0.39 ~ >200	100	200
	Ceftazidime	0.10 ~ 50	12.5	50
	Cefotaxime	0.05 ~ 25	6.25	12.5
	Latamoxef	0.05 ~ 50	1.56	12.5
<i>E. cloacae</i> (41)	Meropenem	\leq 0.013 ~ 1.56	0.025	0.20
	Imipenem	0.05 ~ 1.56	0.20	0.78
	Cefazolin	100 ~ >200	>200	>200
	Cefotiam	0.20 ~ >200	200	>200
	Ceftazidime	0.05 ~ 100	3.13	50
	Cefotaxime	0.025 ~ 200	6.25	100
	Latamoxef	0.05 ~ 100	6.25	50
<i>E. aerogenes</i> (17)	Meropenem	\leq 0.013 ~ 0.10	0.025	0.10
	Imipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	Cefazolin	6.25 ~ >200	50	>200
	Cefotiam	0.39 ~ >200	0.78	>200
	Ceftazidime	0.05 ~ 25	0.10	3.13
	Cefotaxime	0.05 ~ 50	0.10	50
	Latamoxef	0.025 ~ 50	0.025	50
<i>S. marcescens</i> (96)	Meropenem	0.025 ~ 25	0.05	1.56
	Imipenem	0.20 ~ 25	0.78	6.25
	Cefazolin	200 ~ >200	>200	>200
	Cefotiam	1.56 ~ >200	>200	>200
	Ceftazidime	0.05 ~ 100	0.39	12.5
	Cefotaxime	0.10 ~ 100	1.56	50
	Latamoxef	0.10 ~ >200	0.78	200
<i>P. mirabilis</i> (99)	Meropenem	\leq 0.013 ~ 0.20	0.10	0.20
	Imipenem	0.20 ~ 6.25	1.56	3.13
	Cefazolin	1.56 ~ 25	3.13	6.25
	Cefotiam	0.10 ~ 3.13	0.39	0.39
	Ceftazidime	\leq 0.013 ~ 0.20	0.025	0.05
	Cefotaxime	\leq 0.013 ~ 0.10	0.025	0.025
	Latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>P. vulgaris</i> (50)	Meropenem	0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	Imipenem	0.20 ~ 6.25	1.56	6.25
	Cefazolin	6.25 ~ >200	200	>200
	Cefotiam	1.56 ~ >200	>200	>200
	Ceftazidime	\leq 0.013 ~ >200	0.10	1.56
	Cefotaxime	\leq 0.013 ~ >200	0.20	50
	Latamoxef	0.10 ~ 12.5	0.20	1.56

Table 4-4. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates

(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)

Species (no. of organisms)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. morgani</i> (55)	Meropenem	0.05 ~ 0.20	0.20	0.20
	Imipenem	0.78 ~ 3.13	3.13	3.13
	Cefazolin	100 ~ >200	200	>200
	Cefotiam	0.78 ~ >200	12.5	>200
	Ceftazidime	0.10 ~ >200	3.13	>200
	Cefotaxime	0.05 ~ >200	3.13	>200
	Latamoxef	0.05 ~ 12.5	0.10	12.5
<i>P. rettgeri</i> (42)	Meropenem	0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	Imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	Cefazolin	0.10 ~ >200	200	>200
	Cefotiam	0.05 ~ 200	0.78	200
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	Cefotaxime	\leq 0.013 ~ 0.78	\leq 0.013	0.39
	Latamoxef	0.025 ~ 0.39	0.39	0.39
<i>P. stuartii</i> (20)	Meropenem	\leq 0.013 ~ 0.10	0.05	0.05
	Imipenem	0.05 ~ 1.56	0.78	0.78
	Cefazolin	0.39 ~ >200	50	200
	Cefotiam	0.05 ~ 3.13	0.39	1.56
	Ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
	Cefotaxime	\leq 0.013 ~ 0.78	0.20	0.78
	Latamoxef	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
<i>P. aeruginosa</i> (188)	Meropenem	0.05 ~ 12.5	0.78	1.56
	Imipenem	0.20 ~ 6.25	1.56	3.13
	Cefotiam	50 ~ >200	>200	>200
	Ceftazidime	0.39 ~ 100	1.56	6.25
	Cefotaxime	3.13 ~ >200	25	100
	Latamoxef	3.13 ~ >200	25	100
	Cefsulodin	0.39 ~ 200	1.56	25
<i>P. cepacia</i> (21)	Meropenem	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	Imipenem	0.78 ~ 12.5	12.5	12.5
	Cefotiam	>200	>200	>200
	Ceftazidime	1.56 ~ 6.25	1.56	6.25
	Cefotaxime	3.13 ~ 100	6.25	50
	Latamoxef	6.25 ~ 100	25	100
<i>X. maltophilia</i> (35)	Meropenem	50 ~ >200	100	200
	Imipenem	25 ~ >200	>200	>200
	Cefotiam	>200	>200	>200
	Ceftazidime	6.25 ~ 200	100	200
	Cefotaxime	25 ~ >200	100	100
	Latamoxef	1.56 ~ 25	12.5	25

LMOXには2~16倍劣っていた。*Neisseria gonorrhoeae* に対してはMEPMはCAZ, CTXと同様の優れた抗菌力を示した。嫌気性菌である*Bacteroides fragilis*に対してはMEPMはIPMと同様の優れた抗菌力を示し、対照薬剤に比べ優れていた。

3. 抗菌力におよぼす諸因子の影響

MEPMの抗菌力におよぼす接種菌種, 培地の種類, 培地のpH, ヒト血清添加の影響について各種菌株を用いて検討した。

接種菌量についてはTable 5に示したように, *S. aureus* FDA 209P, *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *P. aeruginosa* IFO 3451のMICに対する影響は僅かであったが, *Enterobacter cloacae* GN 7471, *S. marcescens* X 100, *Proteus mira-*

bilis GN 2425, *Proteus vulgaris* OX-19では 10^8 CFU/ml接種で60倍のMIC上昇が認められた。しかし, 他剤においても同様な傾向が認められ, MEPMに特有なものではなかった。

培地の種類の影響をTable 6に示した。MEPMはIPMと同様nutrient agarにおいて高い感受性を示す傾向が認められたが, それ以外の培地でのMICの変動は僅かであった。

培地pHのおよぼす影響をTable 7に示した。MEPMのMICの変動幅は8倍以内であり, 他剤と同様の結果であった。

ヒト血清添加の影響をTable 8に示した。MEPMのMICの上昇は4倍以内であり, 大きな影響は認められなかった。

Table 4-5. Antibacterial activities of meropenem against clinical isolates

(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)

Species (no. of organisms)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>A. calcoaceticus</i> (39)	Meropenem	0.025~3.13	0.39	0.78
	Imipenem	0.025~3.13	0.20	0.39
	Cefazolin	0.20~>200	>200	>200
	Cefotiam	0.78~>200	200	>200
	Ceftazidime	1.56~50	12.5	12.5
	Cefotaxime	0.10~100	25	50
	Latamoxef	0.78~200	50	100
<i>H. influenzae</i> (43)	Meropenem	0.05~0.39	0.10	0.20
	Imipenem	0.39~12.5	3.13	6.25
	Cefazolin	1.56~50	12.5	25
	Cefotiam	1.56~6.25	3.13	6.25
	Ceftazidime	0.05~0.10	0.10	0.10
	Cefotaxime	0.006~0.025	0.013	0.013
	Latamoxef	0.025~0.10	0.05	0.10
<i>N. gonorrhoeae</i> (20)	Meropenem	0.006~0.025	0.025	0.025
	Imipenem	0.10~1.56	0.39	0.78
	Cefazolin	0.39~6.25	3.13	6.25
	Cefotiam	0.025~1.56	0.39	0.78
	Ceftazidime	0.025~0.20	0.05	0.10
	Cefotaxime	\leq 0.003~0.05	0.013	0.05
	Latamoxef	0.013~0.39	0.10	0.39
<i>B. fragilis</i> (34)	Meropenem	0.05~1.56	0.10	0.20
	Imipenem	0.05~0.39	0.05	0.20
	Cefazolin	3.13~>200	12.5	>200
	Cefotiam	25~>200	50	>200
	Ceftazidime	3.13~>200	12.5	>200
	Cefotaxime	0.78~100	1.56	100
	Latamoxef	0.39~12.5	0.78	6.25

Table 5. Influence of inoculum size on antibacterial activity of meropenem

Organisms	Inoculum size (CFU/ml)	MIC($\mu\text{g/ml}$)				
		Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Cefotaxime	Latamoxef
<i>S. aureus</i> FDA209P	3.8×10^4	≤ 0.013	≤ 0.013	6.25	1.56	3.13
	3.8×10^5	≤ 0.013	≤ 0.013	6.25	1.56	3.13
	3.8×10^6	0.025	≤ 0.013	6.25	1.56	3.13
	3.8×10^7	0.025	≤ 0.013	6.25	1.56	3.13
	3.8×10^8	0.05	≤ 0.013	12.5	1.56	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.6×10^4	≤ 0.013	0.10	0.10	≤ 0.013	0.025
	6.6×10^5	≤ 0.013	0.10	0.10	≤ 0.013	0.05
	6.6×10^6	≤ 0.013	0.10	0.10	≤ 0.013	0.05
	6.6×10^7	0.025	0.78	0.10	≤ 0.013	0.05
	6.6×10^8	0.05	3.13	0.10	≤ 0.013	0.20
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	5.8×10^4	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013
	5.8×10^5	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013
	5.8×10^6	≤ 0.013	0.025	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013
	5.8×10^7	0.05	3.13	0.025	≤ 0.013	≤ 0.013
	5.8×10^8	0.05	3.13	0.05	≤ 0.013	0.20
<i>E. cloacae</i> GN7471	7.8×10^4	≤ 0.013	0.05	6.25	12.5	3.13
	7.8×10^5	≤ 0.013	0.10	12.5	12.5	3.13
	7.8×10^6	≤ 0.013	0.10	25	12.5	3.13
	7.8×10^7	≤ 0.013	0.39	50	25	3.13
	7.8×10^8	0.78	6.25	50	50	12.5
<i>S. marcescens</i> X100	6.6×10^4	≤ 0.013	0.10	0.10	0.025	0.25
	6.6×10^5	≤ 0.013	0.20	0.10	0.05	0.05
	6.6×10^6	≤ 0.013	0.20	0.10	0.10	0.05
	6.6×10^7	≤ 0.013	0.78	0.39	0.39	0.78
	6.6×10^8	0.78	6.25	25	50	3.13
<i>P. mirabilis</i> GN2425	7.9×10^4	≤ 0.013	0.20	≤ 0.013	≤ 0.013	0.025
	7.9×10^5	≤ 0.013	0.20	≤ 0.013	≤ 0.013	0.025
	7.9×10^6	≤ 0.013	0.78	≤ 0.013	≤ 0.013	0.025
	7.9×10^7	0.05	3.13	0.05	≤ 0.013	0.025
	7.9×10^8	0.78	3.13	>200	0.05	100
<i>P. vulgaris</i> OX-19	4.8×10^4	≤ 0.013	0.10	≤ 0.013	≤ 0.013	0.05
	4.8×10^5	≤ 0.013	0.39	≤ 0.013	≤ 0.013	0.05
	4.8×10^6	≤ 0.013	1.56	≤ 0.013	≤ 0.013	0.05
	4.8×10^7	0.025	3.13	0.025	≤ 0.013	0.20
	4.8×10^8	0.78	25	1.56	12.5	0.39
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3451	7.7×10^4	0.39	0.39	0.20	6.25	6.25
	7.7×10^5	0.39	0.39	0.39	6.25	6.25
	7.7×10^6	0.39	0.78	0.39	6.25	6.25
	7.7×10^7	0.39	0.78	0.39	12.5	6.25
	7.7×10^8	0.78	6.25	1.56	25	12.5

Table 6. Influence of various media on antibacterial activity of meropenem
(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Organisms	Medium	MIC(μ g/ml)				
		Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Cefotaxime	Latamoxef
<i>S. aureus</i> FDA209P	STA	0.025	≡ 0.013	3.13	0.78	3.13
	MHA	0.05	≡ 0.013	6.25	1.56	6.25
	NA	≡ 0.013	≡ 0.013	12.5	1.56	6.25
	TSA	0.05	≡ 0.013	6.25	3.13	6.25
	HIA	0.10	≡ 0.013	12.5	3.13	6.25
	BHIA	0.05	≡ 0.013	6.25	1.56	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	STA	≡ 0.013	0.20	0.20	0.025	0.10
	MHA	≡ 0.013	0.20	0.20	≡ 0.013	0.10
	NA	≡ 0.013	0.025	0.10	0.025	0.39
	TSA	≡ 0.013	0.10	0.20	≡ 0.013	0.10
	HIA	≡ 0.013	0.20	0.20	0.025	0.10
	BHIA	≡ 0.013	0.20	0.20	≡ 0.013	0.20
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	STA	≡ 0.013	0.05	≡ 0.013	≡ 0.013	≡ 0.013
	MHA	≡ 0.013	0.10	≡ 0.013	≡ 0.013	0.05
	NA	≡ 0.013	0.025	0.05	0.05	0.20
	TSA	≡ 0.013	0.10	≡ 0.013	≡ 0.013	0.025
	HIA	≡ 0.013	0.20	≡ 0.013	≡ 0.013	0.025
	BHIA	≡ 0.013	0.20	0.025	0.025	0.025
<i>E. cloacae</i> GN 7471	STA	≡ 0.013	0.20	12.5	12.5	3.13
	MHA	0.025	0.20	25	25	3.13
	NA	≡ 0.013	0.025	12.5	25	3.13
	TSA	0.025	0.20	25	25	6.25
	HIA	0.05	0.20	25	25	12.5
	BHIA	0.05	0.20	25	25	12.5
<i>S. marcescens</i> X100	STA	≡ 0.013	0.20	0.10	0.10	0.10
	MHA	0.025	0.20	0.20	0.05	0.20
	NA	≡ 0.013	0.05	0.05	0.05	0.20
	TSA	≡ 0.013	0.20	0.10	0.10	0.20
	HIA	≡ 0.013	0.20	0.10	0.05	0.20
	BHIA	≡ 0.013	0.20	0.20	0.20	0.39
<i>P. mirabilis</i> GN2425	STA	0.025	0.20	0.025	≡ 0.013	0.05
	MHA	0.025	0.20	0.025	≡ 0.013	0.10
	NA	≡ 0.013	0.05	≡ 0.013	≡ 0.013	0.20
	TSA	0.025	0.39	0.05	≡ 0.013	0.10
	HIA	0.025	0.39	0.05	≡ 0.013	0.10
	BHIA	0.05	1.56	0.10	0.025	0.10
<i>P. vulgaris</i> OX-19	STA	0.025	0.20	0.025	≡ 0.013	0.20
	MHA	0.05	0.20	0.025	≡ 0.013	0.20
	NA	≡ 0.013	≡ 0.013	≡ 0.013	≡ 0.013	0.20
	TSA	≡ 0.013	0.39	0.025	≡ 0.013	0.20
	HIA	≡ 0.013	1.56	≡ 0.013	≡ 0.013	0.20
	BHIA	0.025	1.56	0.025	≡ 0.013	0.20
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3451	STA	0.78	0.78	0.78	6.25	6.25
	MHA	0.39	0.78	0.78	12.5	12.5
	NA	0.05	0.39	0.78	6.25	6.25
	TSA	0.39	1.56	0.78	6.25	12.5
	HIA	0.78	0.78	0.78	12.5	12.5
	BHIA	0.78	1.56	0.78	12.5	12.5

STA: sensitivity test agar (Nissui), MHA: Mueller-Hinton agar (BBL) NA: nutrient agar (Difco),
TSA: trypticase soy agar (BBL) HIA: heart infusion agar (Difco), BHIA: brain heart infusion agar (Difco)

4. 殺菌作用

11菌種12株に対するMEPMのMICとMBCの関係をTable 9に示した。MEPMのMICとMBCの差は4倍以内であり、他剤と同様に殺菌的な作用を示した。*E. coli* K12 C600および*P. aeruginosa* IFO 3445の増殖におよぼすMEPMの影響についてFig. 1, 2に示した。*E. coli* K12 C600に対しMEPMは1 MIC濃度以上で殺菌的に作用し、4時間後には約 $1/10^5$ に生菌数は減少した。

IPMは1/2 MIC濃度以上で殺菌的に作用したが、生菌数の減少はMEPMに比べ小さかった。MEPM, IPMでは4 MIC濃度で24時間後の再増殖が認められなかったが、CAZでは2 MIC濃度でも再増殖は認められなかった。*P. aeruginosa* IFO 3445にはMEPM, IPMはそれぞれ $1/2$ および1 MIC濃度以上で殺菌的に作用し、4 MIC濃度では24時間後の再増殖も認められないのに対し、CAZでは4 MIC濃度でも再増殖が認められた。

Table 7. Influence of medium pH on antibacterial activity of meropenem

(Inoculum size: 10^6 CFU/ml)

Organisms	pH	MIC(μ g/ml)				
		Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Cefotaxime	Latamoxef
<i>S. aureus</i> FDA209P	5.5	—*	—	—	—	—
	6.5	0.05	≤ 0.013	3.13	0.39	3.13
	7.5	0.05	≤ 0.013	3.13	1.56	3.13
	8.5	0.20	0.025	3.13	0.78	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	5.5	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	0.05	≤ 0.013
	6.5	0.05	0.20	0.39	0.05	0.20
	7.5	0.025	0.20	0.20	0.05	0.10
	8.5	0.05	1.56	0.39	0.25	0.20
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	5.5	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013
	6.5	≤ 0.013	0.10	0.025	≤ 0.013	0.05
	7.5	≤ 0.013	0.20	0.025	≤ 0.013	≤ 0.013
	8.5	0.05	0.39	0.10	≤ 0.013	0.10
<i>E. cloacae</i> GN7471	5.5	0.05	0.39	12.5	12.5	3.13
	6.5	0.025	0.10	12.5	12.5	3.13
	7.5	0.05	0.20	25	25	3.13
	8.5	0.39	1.56	100	50	12.5
<i>S. marcescens</i> X100	5.5	0.20	0.39	0.39	0.39	0.20
	6.5	0.05	0.20	0.39	0.20	0.20
	7.5	0.025	0.20	0.20	0.10	0.20
	8.5	0.05	1.56	0.39	0.20	0.20
<i>P. mirabilis</i> GN2425	5.5	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013
	6.5	0.10	0.78	0.05	0.025	0.10
	7.5	0.05	0.78	0.05	0.025	0.10
	8.5	0.05	3.13	0.20	0.025	0.20
<i>P. vulgaris</i> OX-19	5.5	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013
	6.5	0.05	0.20	≤ 0.013	≤ 0.013	0.10
	7.5	0.025	0.20	≤ 0.013	≤ 0.013	0.10
	8.5	0.05	0.39	≤ 0.013	≤ 0.013	≤ 0.013
<i>P. aeruginosa</i> IFO3451	5.5	0.78	6.25	1.56	12.5	12.5
	6.5	0.78	1.56	1.56	25	6.25
	7.5	0.78	0.78	0.78	6.25	6.25
	8.5	6.25	6.25	0.78	6.25	12.5

*No growth

Ⅲ. 考 察

MEPMは1位にβ-methyl基を有し、ヒトDHP-Iに対する安定生を獲得した新しいタイプのカルバペネム系抗生物質⁷⁾であり、カルバペネム系抗生物質としては始めて、単剤での臨床開発が検討された。

MEPMはグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示し、作用は殺菌的であった。このMEPMの抗菌力の強さは、臨床

分離株に対する感受性測定によって確認され、また、これまで報告^{10,11)}されている結果とも良く一致していた。MEPMの抗菌力の特徴の一つはグラム陰性菌、特に腸内細菌に対して極めて強い活性を示すことである。腸内細菌12菌種795株の臨床分離株のうち*S. marcescens*の8株を除く787株全ての発育をMEPMは1.56 μ g/mlの濃度で阻止した。これらの菌株には*E. cloacae*や、*P. vulgaris*等、CAZやCTX等の第三世代セフェム剤に

Table 8. Influence of human serum on antibacterial activity of meropenem

(Inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Organisms	Serum conc. (%)	MIC(μ g/ml)				
		Meropenem	Imipenem	Ceftazidime	Cefotaxime	Latamoxef
<i>S. aureus</i> FDA209P	0	0.05	\leq 0.013	6.25	1.56	3.13
	10	0.10	0.025	6.25	1.56	6.25
	20	0.20	\leq 0.013	6.25	3.13	6.25
	50	0.20	0.05	12.5	1.56	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0	0.025	0.20	0.20	0.05	0.20
	10	0.025	0.20	0.20	0.05	0.10
	20	0.025	0.39	0.20	0.025	0.10
	50	0.05	1.56	0.10	0.025	0.10
<i>K. pneumoniae</i> ATCC10031	0	\leq 0.013	0.20	0.025	\leq 0.013	0.05
	10	\leq 0.013	0.10	0.025	\leq 0.013	0.05
	20	0.025	0.20	\leq 0.013	\leq 0.013	0.05
	50	0.05	0.39	0.025	\leq 0.013	0.05
<i>E. cloacae</i> GN7471	0	0.05	0.02	12.5	12.5	3.13
	10	0.05	0.39	12.5	25	3.13
	20	0.10	0.39	25	25	6.25
	50	0.20	1.56	50	25	6.25
<i>S. marcescens</i> X100	0	0.025	0.20	0.20	0.10	0.20
	10	0.025	0.39	0.10	0.10	0.20
	20	0.05	0.39	0.05	0.10	0.20
	50	0.05	0.78	0.20	0.10	0.20
<i>P. mirabilis</i> GN2425	0	0.05	0.78	0.05	0.025	0.10
	10	0.05	1.56	0.05	\leq 0.013	0.10
	20	0.05	1.56	0.05	0.025	0.10
	50	0.10	1.56	0.10	0.025	0.20
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0	0.05	0.78	0.025	\leq 0.013	0.20
	10	0.05	1.56	0.05	\leq 0.013	0.20
	20	0.05	1.56	0.05	\leq 0.013	0.20
	50	0.10	1.56	0.10	\leq 0.013	0.20
<i>P. aeruginosa</i> IFO3451	0	0.78	1.56	0.78	12.5	12.5
	10	0.78	1.56	1.56	12.5	6.25
	20	0.78	1.56	1.56	6.25	6.25
	50	1.56	1.56	0.78	25	6.25

耐性を示す β -lactamase高度産生菌も含まれており、この強い抗菌力は高い β -lactamase安定性¹⁰⁾、優れた外膜透過性に起因するものと考えられる。ブドウ糖非発酵グラム陰性菌に対しては、*P. aeruginosa*には対照薬剤中、最も優れた活性を示し、*Pseudomonas cepacia*、*A. calcoaceticus*にも強い活性を示したが、*X. maltophilia*には他剤と同様に抗菌力を示さなかった。これは*X. maltophilia*が産生する β -lactamase L-1によって分解さ

れることが原因と考えられる¹⁰⁾。

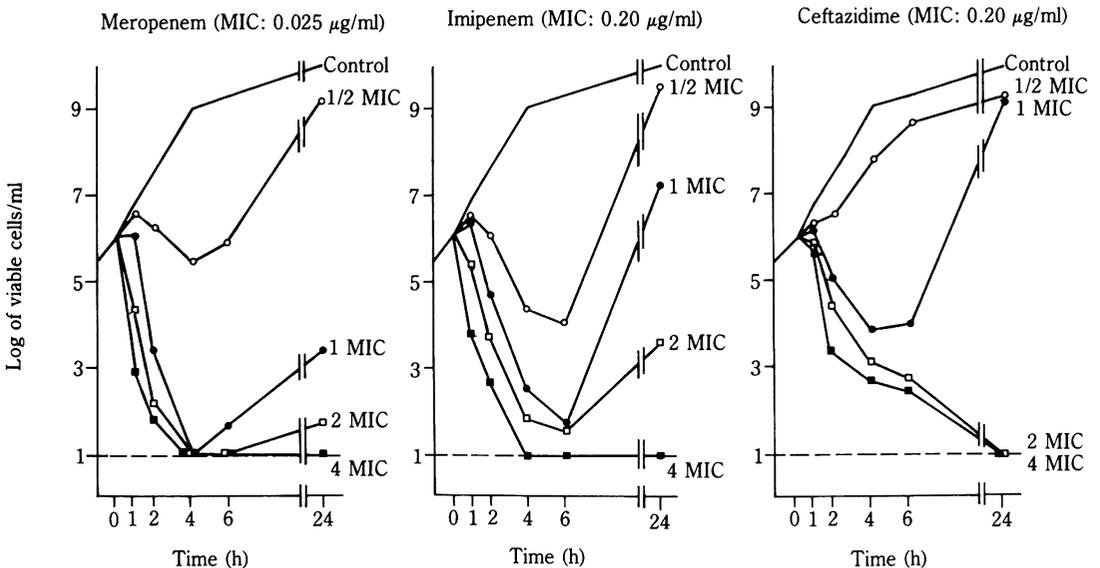
MEPMの抗菌力に対する諸因子の影響は、他剤と同程度であり特に大きな変動は認められなかった。

以上のようにMEPMは優れたin vitro抗菌作用を有しており、ヒトDHP-Iに対する安定性の向上と合わせ考慮すると、単剤使用において、優れた臨床効果が期待される薬剤であると考えられる。

Table 9. Comparison between MIC and MBC of meropenem

(Inoculum size: 10^4 CFU/ml)

Organisms	Meropenem		Imipenem		Ceftazidime		Cefotaxime		Latamoxef	
	MIC*)	MBC*)	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>S. aureus</i> FDA209P	0.025	0.05	≤ 0.013	0.10	3.13	6.25	0.20	0.39	3.13	3.13
<i>S. epidermidis</i> IAM1296	1.56	3.13	0.39	1.56	25	100	1.56	6.25	50	200
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	≤ 0.013	0.025	0.20	0.39	0.20	0.20	0.05	0.05	0.20	0.20
<i>C. freundii</i> GN346	0.025	0.05	0.39	0.39	12.5	25	12.5	25	1.56	6.25
<i>K. pneumoniae</i> ATCC10031	0.05	0.10	0.39	1.56	0.10	0.39	0.025	0.025	0.20	0.39
<i>E. cloacae</i> GN7471	0.05	0.20	0.39	0.39	50	100	100	100	12.5	12.5
<i>S. marcescens</i> X100	0.10	0.10	0.78	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39	0.39	0.78
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.025	0.05	0.78	1.56	0.78	0.78	≤ 0.013	≤ 0.013	0.39	0.39
<i>P. mirabilis</i> GN2425	0.10	0.10	3.13	12.5	0.10	0.20	0.05	0.05	0.20	0.78
<i>M. morgani</i> IFO3848	0.025	0.025	0.78	0.78	≤ 0.013	0.025	≤ 0.013	≤ 0.013	0.10	0.10
<i>P. aeruginosa</i> T	0.78	1.56	6.25	6.25	1.56	3.13	12.5	100	12.5	25
<i>P. aeruginosa</i> IFO3451	0.39	0.78	0.78	1.56	0.39	0.78	6.25	12.5	6.25	12.5

*) $\mu\text{g/ml}$ Fig. 1. Bactericidal activity of meropenem against *Escherichia coli* K12 C600.

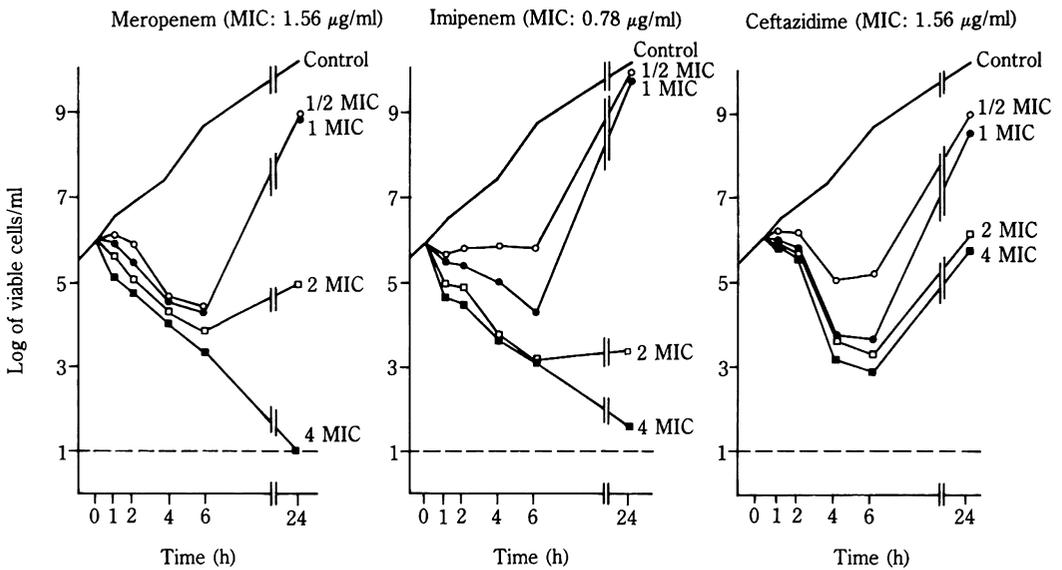


Fig. 2. Bactericidal activity of meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* IFO3445.

文 献

- 1) Kahan J S, Kahan F M, Goegelman R, Currie S A, Jackson M, Stapley E O, Miller T W, Miller A K, Hendlin D, Mochales S, Hernandez S, Woodruff H B, Birnbaum J: Thienamycin a new β -lactam antibiotic. I Discovery, taxonomy, isolation and physical properties. *J Antibiot* 32: 1~12, 1979
- 2) Brown A G, Corbett D F, Eglington A J, Howath T T: Structure of olivanic acid derivatives MM22380, MM22381, MM22382 and MM22383, four new antibiotics isolated from *Streptomyces olivaceus*. *J Antibiot* 32: 961 ~ 963, 1979
- 3) Kropp H, Sundelof J G, Kahan J S, Kahan F M, Birnbaum J: MK0787 (N-formimidoyl thienamycin): Evaluation of *in vitro* and *in vivo* activities. *Antimicrob Agents Chemother* 17: 993 ~ 1000, 1980
- 4) Nakayama M, Iwasaki A, Kimura S, Mizoguchi T, Tanabe S, Murakami A, Watanabe I, Okuchi M, Ito H, Saino Y, Kobayashi F, Mori T: Carpenimycins A and B, new β -lactam antibiotics. *J Antibiot* 33: 1388~1390, 1980
- 5) Neu H C, Chin N, Saha G, Labthavikul P: *In vitro* activity against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria and β -lactamase stability of RS-533, a novel carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 828~834, 1986
- 6) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa M, Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM-7338, structure-activity relationships. *J Antibiot* 43: 519~532, 1990
- 7) 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
- 8) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)の測定法改定について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 9) 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
- 10) 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

- 11) Edwards J R, Turner P J, Mannop 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

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MEROPENEM

Masatomo Fukasawa, Yoshihiro Sumita, Eiko Tada and Takao Okuda
Research Laboratories, Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.
1-98, Kasugade-naka, 3-chome, Konohana-ku, Osaka 554, Japan

The *in vitro* antibacterial activity of meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, was compared with those of imipenem (IPM), cefazolin, cefotiam, ceftazidime (CAZ), cefotaxime and latamoxef.

MEPM was found to be a very broad spectrum antibacterial agent that was similar to IPM. Against clinical isolates of staphylococci, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, the MIC₉₀ of MEPM ranged from 0.78 to 12.5 µg/ml. Its activity was inferior to that of IPM but superior to that of the cephalosporins tested. MIC₉₀ values of MEPM against clinical isolates of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa* were ≤0.003, ≤0.003, 0.025, 0.025, 0.025, 0.20, 0.10, 1.56, 0.20, 0.20 and 1.56 µg/ml, respectively. MEPM was 2- to 4-fold more active than IPM and CAZ against *P. aeruginosa*. It also showed potent activity against *Haemophilus influenzae* and *Bacteroides fragilis*. The antibacterial activity of MEPM was slightly affected by inoculum size, culture medium, pH of the medium and the addition of human serum. It showed bactericidal activity against a variety of bacteria.