

Meropenemの抗菌作用に及ぼすヒトアルブミンの影響の検討

金子明寛・富田文貞・唐木田一成・坂本春生
足利赤十字病院歯科口腔外科*

小林寅詰・長谷川美幸・佐藤弓枝・村岡宏江
三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

*In vitro*でヒトアルブミン存在下におけるmeropenem(MEPM), imipenem(IPM), cefpiramide(CPM)およびampicillin(ABPC)の抗菌力の検討を行った。

試験菌株は, *Staphylococcus aureus* ATCC25923標準株および臨床分離3株, *Escherichia coli* ATCC25922標準株および臨床分離3株を使用し, *Streptococcus anginosus*は臨床分離10株を使用した。

MICおよびMBCの測定は, Mueller Hinton broth(Difco)および5g/dlとなるようにヒトアルブミン添加のMueller Hinton brothについて, 液体希釈法を用いて行った。

MEPM, IPMおよびABPCでは, MIC, MBC測定時におけるアルブミン添加の影響は少なかった。CPMはアルブミン添加の影響をうけ易かった。

Key words : Meropenem, アルブミン添加, 抗菌活性

カルバペネム系抗菌剤であるmeropenem(MEPM)は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示す¹⁾。

今回私達は*in vitro*でヒトアルブミン存在下におけるMEPM, imipenem (IPM), cefpiramide (CPM) およびampicillin(ABPC)の抗菌力の検討を行った。

使用抗菌剤とその力価はMEPM(住友製薬Lot No. N-294)873 µg/mg, IPM(萬有製薬Lot No. Do 45K)550 µg/mg, CPM(住友製薬Lot No. PH-11)957 µg/mgおよびABPC(明治製薬Lot No. KB 8100)862 µg/mgで, ヒトにおける血清中蛋白結合率はMEPM2.4%¹⁾, IPM 0.8%²⁾, CPM 96%³⁾およびABPC 25%⁴⁾であった。

試験菌株は, *Staphylococcus aureus* ATCC25923標準株および臨床分離3株, *Escherichia coli* ATCC25922標準株および臨床分離3株を使用し, *Streptococcus anginosus*については口腔外科領域感染症の閉塞膿瘍より得られた臨床分離10株を使用した。

*Streptococcus milleri*グループである*S. anginosus*の同定基準は以下のように定めた。主な生化学的性状では, マンニトール, エスクリン, ラクトースいずれも(-)で, 溶血性でβ溶血を示すものを*S. anginosus*とした。

MICおよびMBCの測定は, Mueller Hinton broth(Difco)およびアルブミン添加の両Brothについて, 日本化学療法学会標準法に準じた液体希釈法を用いて行

った。菌液は10⁵CFU/mlとなるように調製した。アルブミン添加のBrothはMueller Hinton brothに5g/dlとなるように防腐剤無添加のヒトアルブミン(富士レリオ株式会社)を用いて調製し, 0.45 µmのマイレックスフィルターを用いて濾過滅菌をしたものを用いた。

各種薬剤の標準菌株, 臨床分離株に対するMIC, MBC測定時におけるアルブミン添加の影響をTable 1~4に示した。

S. aureus(Table 1)でアルブミン添加の影響が8倍以上は標準株で2薬剤, 臨床分離株で2薬剤に見られた。すなわち標準株では, MEPMはアルブミン添加Brothが, 無添加BrothよりMIC, MBCともに8倍低かった。逆にCPMではMICで8倍, MBCで32倍アルブミン添加Brothが高かった。臨床分離3株では, IPMは2株でアルブミン添加Brothが, 無添加BrothよりMICで16倍および32倍, MBCで8倍および16倍低かった。CPMは2株でMICで8倍および16倍, MBCで8倍アルブミン添加Brothが高かった。

E. coli(Table 2)でアルブミン添加の影響が8倍以上は1薬剤に見られた。すなわち標準株で, CPMはMICで512倍, MBCで128倍アルブミン添加Brothが高かった。臨床分離3株では, CPMは3株でMICで32倍, MBCで16倍および32倍アルブミン添加Brothが高かった。

*〒326 足利市本城3-2100

Table 1. Influence of human albumin on antibacterial activities of antibiotics against *Staphylococcus aureus*

Organism	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MHB* ¹	5%AlbMHB* ²	Ratio* ³	MHB* ¹	5%AlbMHB* ²	Ratio* ³
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Meropenem	0.05	0.006	8 × ↓	0.05	0.006	8 × ↓
	Imipenem	0.012	0.012		0.025	0.012	2 × ↓
	Cefpiramide	0.39	3.13	8 × ↑	0.78	25	32 × ↑
	Ampicillin	0.05	0.05		0.05	0.05	
<i>S. aureus</i> C.I. No. 1	Meropenem	0.20	0.10	2 × ↓	0.20	0.10	2 × ↓
	Imipenem	0.025	0.0015	16 × ↓	0.025	0.003	8 × ↓
	Cefpiramide	3.13	25	8 × ↑	3.13	25	8 × ↑
	Ampicillin	6.25	12.5	2 × ↑	6.25	12.5	8 × ↑
<i>S. aureus</i> C.I. No. 2	Meropenem	0.10	0.05	2 × ↓	0.10	0.05	2 × ↓
	Imipenem	0.025	0.025		0.025	0.025	
	Cefpiramide	0.78	12.5	16 × ↑	1.56	12.5	8 × ↑
	Ampicillin	0.20	0.10	2 × ↓	0.78	0.39	2 × ↓
<i>S. aureus</i> C.I. No. 3	Meropenem	0.10	0.10		0.10	0.10	
	Imipenem	0.025	0.0008	32 × ↓	0.025	0.0015	16 × ↓
	Cefpiramide	12.5	3.13	4 × ↓	12.5	3.13	4 × ↓
	Ampicillin	100	50	2 × ↓	100	50	3 × ↓

*¹ MHB: Mueller-Hinton broth*² 5%AlbMHB: 5% human serum albumin dissolved Mueller-Hinton broth*³ ratio: MHB/5%AlbMHBTable 2. Influence of human albumin on antibacterial activities of antibiotics against *Escherichia coli*

Organism	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MHB* ¹	5%AlbMHB* ²	Ratio* ³	MHB* ¹	5%AlbMHB* ²	Ratio* ³
<i>E. coli</i> ATCC 25922	Meropenem	0.025	0.025		0.025	0.025	
	Imipenem	0.20	0.10	2 × ↓	0.39	0.10	4 × ↓
	Cefpiramide	0.20	100	512 × ↑	0.78	100	128 × ↑
	Ampicillin	3.13	3.13		3.13	3.13	
<i>E. coli</i> C.I. No. 1	Meropenem	0.025	0.012	2 × ↓	0.025	0.012	2 × ↓
	Imipenem	0.10	0.10		0.10	0.10	
	Cefpiramide	0.78	25	32 × ↑	1.56	25	16 × ↑
	Ampicillin	1.56	1.56		1.56	1.56	
<i>E. coli</i> C.I. No. 2	Meropenem	0.025	0.025		0.025	0.05	2 × ↑
	Imipenem	0.39	0.20	2 × ↓	0.39	0.20	2 × ↓
	Cefpiramide	0.39	12.5	32 × ↑	0.39	12.5	32 × ↑
	Ampicillin	0.78	0.39	2 × ↓	0.78	0.78	
<i>E. coli</i> C.I. No. 3	Meropenem	0.025	0.025		0.05	0.025	2 × ↓
	Imipenem	0.78	1.56	2 × ↑	1.56	3.13	2 × ↑
	Cefpiramide	1.56	50	32 × ↑	1.56	50	32 × ↑
	Ampicillin	6.25	6.25		6.25	6.25	

*¹ MHB: Mueller-Hinton broth*² 5%AlbMHB: 5% human serum albumin dissolved Mueller-Hinton broth*³ ratio: MHB/5%AlbMHB

臨床分離*S. anginosus* 10株(Table 3,4)でアルブミン添加の影響が8倍以上は4薬剤に見られた。MEPMは1株でアルブミン添加Brothが, 無添加BrothよりMICで4倍, MBCで8倍高かった。IPMは1株でアルブミン添加Brothが, 無添加BrothよりMICで2倍, MBCで16倍高かった。CPMは10株でアルブミン添加Brothが, 無添加BrothよりMIC, MBCともに32倍から512倍高かった。ABPCは2株でアルブミン添加Brothが, 無添加BrothよりMICで8倍, MBCで4倍高かった。

以上より, カルバペネム系2薬剤, およびABPCはアルブミンの影響を受けにくく, CPMはアルブミン

添加の影響を受け易いと考えられた。

β -ラクタム剤は血中蛋白のうち主にアルブミンと結合するといわれ, 抗菌力を呈するのは非結合型とされている。蛋白結合力も薬剤により異なるが, 一般に蛋白結合の高い薬剤は, 排泄がゆるやかになるが, その反面, 抗菌力はアルブミンの影響を受けやすい。

今回の実験は, 蛋白結合力については検討をしていないが, 抗菌力, 殺菌力ともに蛋白結合率の低いカルバペネム系, ペニシリン系抗菌剤はアルブミンの影響を受けにくく, 蛋白結合率の高いセフェム系抗菌剤はアルブミンの影響を強く受けた結果になった。更にカ

Table 3. Influence of human albumin on antibacterial activities of antibiotics against *Streptococcus anginosus* C.I. No. 1 to No. 6

Organism	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MHB*1	5%AlbMHB*2	Ratio*3	MHB*1	5%AlbMHB*2	Ratio*3
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 1	Meropenem	0.05	0.05		0.05	0.05	
	Imipenem	0.05	0.10	2 \times \uparrow	0.05	0.10	2 \times \uparrow
	Cefpiramide	0.05	25	512 \times \uparrow	0.05	25	512 \times \uparrow
	Ampicillin	0.10	0.39	4 \times \uparrow	0.10	0.39	4 \times \uparrow
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 2	Meropenem	0.05	0.10	2 \times \uparrow	0.10	0.10	
	Imipenem	0.025	0.05	2 \times \uparrow	0.025	0.10	4 \times \uparrow
	Cefpiramide	0.39	25	64 \times \uparrow	0.78	25	32 \times \uparrow
	Ampicillin	0.10	0.20	2 \times \uparrow	0.20	0.20	
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 3	Meropenem	0.025	0.05	2 \times \uparrow	0.025	0.05	2 \times \uparrow
	Imipenem	0.012	0.025	2 \times \uparrow	0.012	0.025	2 \times \uparrow
	Cefpiramide	0.20	6.25	32 \times \uparrow	0.20	6.25	32 \times \uparrow
	Ampicillin	0.05	0.10	2 \times \uparrow	0.05	0.10	2 \times \uparrow
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 4	Meropenem	0.025	0.011	2 \times \downarrow	0.025	0.012	2 \times \downarrow
	Imipenem	0.012	0.025	2 \times \uparrow	0.012	0.025	2 \times \uparrow
	Cefpiramide	0.20	6.25	32 \times \uparrow	0.20	6.25	32 \times \uparrow
	Ampicillin	0.025	0.05	2 \times \uparrow	0.05	0.05	
<i>S. anginosus</i> C.I. No.5	Meropenem	0.10	0.10		0.10	0.20	2 \times \uparrow
	Imipenem	0.025	0.025		0.025	0.05	2 \times \uparrow
	Cefpiramide	0.20	25	128 \times \uparrow	0.20	25	128 \times \uparrow
	Ampicillin	0.10	0.20	2 \times \uparrow	0.10	0.20	2 \times \uparrow
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 6	Meropenem	0.05	0.20	4 \times \uparrow	0.10	0.20	2 \times \uparrow
	Imipenem	0.05	0.10	2 \times \uparrow	0.10	0.20	2 \times \uparrow
	Cefpiramide	0.10	50	512 \times \uparrow	1.56	50	32 \times \uparrow
	Ampicillin	0.10	0.39	4 \times \uparrow	0.39	0.39	

*1 MHB: Mueller-Hinton broth

*2 5%AlbMHB: 5% human serum albumin dissolved Mueller-Hinton broth

*3 ratio: MHB/5%AlbMHB

Table 4. Influence of human albumin on antibacterial activities of antibiotics against *Streptococcus anginosus* C.I. No. 7 to C.I. No. 10

Organism	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBC ($\mu\text{g/ml}$)		
		MHB* ¹	5%AlbMHB* ²	Ratio* ³	MHB* ¹	5%AlbMHB* ²	Ratio* ³
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 7	Meropenem	0.10	0.20	2 × ↑	0.10	0.20	2 × ↑
	Imipenem	0.05	0.10	2 × ↑	0.05	0.20	4 × ↑
	Cefpiramide	0.20	25	128 × ↑	0.20	50	256 × ↑
	Ampicillin	0.05	0.39	8 × ↑	0.10	0.39	4 × ↑
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 8	Meropenem	0.025	0.10	4 × ↑	0.012	0.10	8 × ↑
	Imipenem	0.012	0.025	2 × ↑	0.006	0.10	16 × ↑
	Cefpiramide	0.10	25	256 × ↑	0.20	25	128 × ↑
	Ampicillin	0.10	0.20	2 × ↑	0.20	0.39	2 × ↑
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 9	Meropenem	0.05	0.10	2 × ↑	0.05	0.10	2 × ↑
	Imipenem	0.012	0.05	4 × ↑	0.05	0.05	
	Cefpiramide	0.39	25	64 × ↑	0.39	25	64 × ↑
	Ampicillin	0.10	0.10		0.20	0.20	
<i>S. anginosus</i> C.I. No. 10	Meropenem	0.10	0.20	2 × ↑	0.10	0.20	2 × ↑
	Imipenem	0.025	0.10	4 × ↑	0.025	0.10	4 × ↑
	Cefpiramide	0.10	25	256 × ↑	0.78	25	32 × ↑
	Ampicillin	0.05	0.39	8 × ↑	0.10	0.39	4 × ↑

*¹ MHB: Mueller-Hinton broth*² 5%AlbMHB: 5% human serum albumin dissolved Mueller-Hinton broth*³ ratio: MHB/5%AlbMHB

ルバベネム系抗菌剤 *S. aureus* では、MEPMは標準株で、IPMは臨床分離2株でアルブミンを添加したBrothが無添加Brothに比べ8倍以上低い結果であった。このようなことは他家の報告にもみられる⁵⁾。

すなわち①アルブミン添加Brothと無添加BrothのMICが同じか、アルブミン添加Brothの方がMICが高くなる例。この例として、蛋白結合率が85%³⁾である cefmenoxim (CMX) があげられる。CMXは、*S. aureus* に対してはアルブミン添加Brothと無添加BrothともにMICは1.56 $\mu\text{g/ml}$ であるが、*E. coli* に対してはアルブミン添加の影響がありMICで16倍ほどアルブミン添加Brothの方が高かった⁵⁾。②アルブミン添加Brothが無添加BrothよりのMICが低くなる例。この例としては蛋白結合率が8%以下³⁾の cefotiam (CTM) があげられる。CTMは標準株 *S. aureus* (FDA 209P JC-1) に対してはアルブミン添加Brothと無添加BrothともにMICが同じ0.78 $\mu\text{g/ml}$ であるが、臨床分離 *S. aureus* に対してはアルブミン添加のMICが無添加Brothより低かった⁵⁾。

今回の実験でも明らかなように抗菌力に対するアルブミンの影響は菌種によって異なるだけでなく、同一

菌種でも菌株によって異なる。だが、このような菌種、菌株の差は、著しい違いではなく、アルブミンが各種抗菌剤の抗菌力にあたえる影響は推測可能と考えている。

抜歯など、口腔外科領域での観血的処置を施行した際、一過性の菌血症が生じることが多い。森島の報告⁶⁾では抗菌剤を術前または術中に使用していない場合、術直後の静脈血培養から、約69%に菌が検出される。これらの感染予防に使用する抗菌剤を選択する際は、MIC、MBCなど *in vitro* の抗菌力に加えて、アルブミンの抗菌力に与える影響も考慮する必要がある。これら血液培養から検出される菌は Oral Streptococci が多い。そこで私達は口腔外科領域感染症で単独菌感染をおこす頻度の多い *S. anginosus*⁷⁾ を選んで、各種抗菌剤の抗菌力に対するアルブミン添加の影響の検討をおこなった。今回の実験の結果では、口腔外科領域感染症および予防投与の第一選択剤として多く使われる ABPC ではアルブミンの影響は受けにくかった。

蛋白結合率の低いMEPMの *S. anginosus* に対する *in vitro* の抗菌力、殺菌力はともに優れており、ペニシ

リン, セフェム耐性Oral Streptococciの検出頻度が増えつつある口腔外科領域においても有用な薬剤と考えられた。

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) 濱島健二, 小林速雄, 亀井啓介, 柴田雅彦, 堀越純子, 早瀬 清, 澁谷正興, 岩本里美: イヌ及びウサギにおけるImipenem(MK-0787), Cilastatin sodium(MK-0791)の血漿中濃度および尿中排泄。Chemotherapy 33 (S-4): 315~322, 1975
- 3) 斧 康雄: β -ラクタム剤の生体内効果。化学療法の領域7: 1061~1068, 1991
- 4) 島田甚五郎: 体内動態。ペニシリン系抗生物質(松本慶蔵編), P86~99, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1988
- 5) 西園寺克: 人アルブミンのセフェム系, モノバクタム系抗生物質の抗菌力と殺菌力に及ぼす影響の検討。THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS XLI: 1390~1406, 1988
- 6) 森島 丘, 佐々木次郎: 感染予防としての投薬(術後感染を含む)。改訂歯科におけるくすりの使い方(佐々木次郎, 成田令博, 道 健一, 西田紘一編), P88~91, デンタルダイヤモンド社, 東京, 1991
- 7) 金子明寛: 口腔の感染症。化学療法の領域5: 295~303, 1989

INFLUENCE OF HUMAN ALBUMIN ON ANTIBACTERIAL ACTIVITIES OF MEROPENEM

Akihiro Kaneko, Fumisada Tomita, Kazunari Karakida and Haruo Sakamoto
Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital
3-2100 Honjyo, Ashikaga, Tochigi 326, Japan

Intetu Kobayashi, Miyuki Hasegawa, Yumie Sato and Hiroe Muraoka
Chemotherapy Division, Mitsubishi Yuka Bio-Clinical Laboratories

We investigated the *in vitro* antibacterial activities of meropenem (MEPM), imipenem (IPM), cefpiramide (CPM) and ampicillin (ABPC) with the presence of human serum albumin. Test organisms were *Staphylococcus aureus* ATCC25923 and 3 critical isolates of *S. aureus*, *Escherichia coli* ATCC25922, 3 critical isolates of *E. coli* and 10 critical isolates of *Streptococcus anginosus*. MIC and MBC were measured by the broth dilution method, and Mueller-Hinton broth (Difco) with and without 5 g/dl human serum albumin were used. Human serum albumin influenced the antibacterial activity of CPM, but not those of MEPM, IPM and ABPC.