

カルバペネム系薬剤の新鮮尿路分離菌に対する抗菌力比較

松本 哲朗・高橋 康一・原岡 正志
 久保 周太・佐久本 操・持田 蔵
 田中 正利・水之江義充・熊澤 浄一
 九州大学医学部泌尿器科*

永山 在明
 福岡大学医学部微生物

(平成6年5月25日受付・平成6年8月26日受理)

複雑性尿路感染症より分離された新鮮分離株に対して、imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), biapenem (BIPM) について、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。対象菌種は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* とした。その結果、カルバペネム系4薬剤は比較的同様の MIC₅₀ および MIC₉₀ を示したが、*S. epidermidis* には IPM がもっとも良好で、*P. aeruginosa* には PAPM がもっとも悪かった。IPM と MEPM の比較では IPM が優れ、PAPM に対しては 100 mg/ml 以上の高度耐性株が存在した。また、IPM と MEPM の比較では IPM が優れている菌株と MEPM が優れている菌株の両者が見られた。*E. faecalis* には IPM と PAPM が同等で、良好な抗菌力を示し、MEPM はやや劣っていた。*S. marcescens* に対しては IPM が、*A. calcoaceticus* に対しては BIPM がもっとも良好な MIC₉₀ を示し、他のカルバペネム系薬剤より優れていた。

Key words: UTI, carbapenem, imipenem, panipenem, meropenem, biapenem

カルバペネム系薬剤は嫌気性菌を含んだグラム陽性、陰性菌の広範囲のスペクトラムを有し、強い抗菌力を有する薬剤として知られている。現在まで、imipenem/cilastatin (IPM/CS) が臨床に供され、各種感染症に用いられている。IPM の抗菌力の強さはβ-ラクタマーゼに対する安定性、良好な外膜透過性、ペニシリン結合蛋白に対する親和性の強さなどの他、Postantibiotic effect (PAE) を有すること、non-growing bacteria に対する溶菌作用などに原因していることが明らかにされている¹⁾。臨床的にも、種々の感染症に应用され、効果的であることが知られている^{2,3)}。尿路感染症においても、重症例を中心に使用され、効果的であると報告されている⁴⁾。

最近、カルバペネム系薬剤として、panipenem/betamipron (PAPM/BP), meropenem (MEPM), biapenem (BIPM) などが開発され、抗菌力の強さとともに安全性の改良が行われ、臨床に供されようとしている。そこで、

これらの薬剤を中心に、新鮮尿路分離株の薬剤感受性を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1991年4月から1993年3月までに九州大学泌尿器科および関連施設で分離された菌株について、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。菌の同定は福岡大学医学部微生物学教室にて行い、-80°Cにて凍結保存していたものを用いた。測定菌種は Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 40株、Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 49株、*Staphylococcus epidermidis* 50株、*Enterococcus faecalis* 50株、*Escherichia coli* 50株、*Klebsiella pneumoniae* 50株、*Enterobacter cloacae* 50株、*Serratia marcescens* 51株、*Pseudomonas aeruginosa* 50株、*Acinetobacter calcoaceticus* 50株であった。薬剤は imipenem (IPM) (500 μg/mg 力価)、MEPM (881

* 福岡市東区馬出3-1-1

Table 1-1. MIC₅₀, MIC₉₀ and MIC ranges of various drugs to fresh urinary isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (MSSA) (40)	IPM	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	PAPM	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
	MEPM	0.05 \sim 0.2	0.1	0.2
	BIPM	0.05 \sim 0.1	0.05	0.1
	CAZ	1.56 \sim 25	6.25	12.5
	FMOX	0.39 \sim 0.78	0.39	0.78
	AMK	0.78 \sim 50	1.56	12.5
	OFLX	0.2 \sim 100	0.39	25
CPFX	0.1 \sim >100	0.78	50	
<i>S. aureus</i> (MRSA) (49)	IPM	$\leq 0.025 \sim 100$	12.5	100
	PAPM	$\leq 0.025 \sim 100$	12.5	50
	MEPM	$\leq 0.025 \sim 50$	12.5	50
	BIPM	$\leq 0.025 \sim 100$	12.5	100
	CAZ	3.13 \sim >100	100	100
	FMOX	0.2 \sim >100	50	100
	AMK	1.56 \sim 100	6.25	50
	OFLX	1.56 \sim 100	25	50
	CPFX	6.25 \sim >100	50	>100
<i>S. epidermidis</i> (50)	IPM	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	0.1
	PAPM	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.1	0.2
	MEPM	0.05 \sim 6.25	0.39	1.56
	BIPM	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.1	0.39
	CAZ	$\leq 0.025 \sim 50$	6.25	12.5
	FMOX	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.78	3.13
	AMK	0.39 \sim 6.25	0.78	3.13
	OFLX	$\leq 0.025 \sim 6.25$	3.13	6.25
	CPFX	$\leq 0.025 \sim 3.13$	1.56	3.13
<i>E. faecalis</i> (50)	IPM	0.39 \sim 3.13	0.78	1.56
	PAPM	0.39 \sim 6.25	0.78	3.13
	MEPM	0.78 \sim 12.5	3.13	6.25
	BIPM	0.39 \sim 12.5	3.13	6.25
	CAZ	25 \sim >100	>100	>100
	FMOX	25 \sim >100	100	>100
	AMK	12.5 \sim >100	100	>100
	OFLX	0.78 \sim 100	1.56	50
	CPFX	0.39 \sim 100	0.78	50
<i>E. coli</i> (50)	IPM	0.05 \sim 0.39	0.1	0.2
	PAPM	0.05 \sim 0.2	0.1	0.1
	MEPM	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	BIPM	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	0.05
	CAZ	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.1	0.2
	FMOX	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	0.1
	AMK	0.2 \sim 12.5	1.56	3.13
	OFLX	$\leq 0.025 \sim 25$	0.05	0.1
CPFX	$\leq 0.025 \sim 6.25$	≤ 0.025	0.1	

IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem, CAZ: ceftazidime, FMOX: flomoxef, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin

Table 1-2. MIC₅₀, MIC₉₀ and MIC ranges of various drugs to fresh urinary isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>K. pneumoniae</i> (50)	IPM	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
	PAPM	0.05 ~ 0.2	0.05	0.1
	MEPM	≤ 0.025 ~ 0.39	≤ 0.025	≤ 0.025
	BIPM	≤ 0.025 ~ 0.39	0.05	0.05
	CAZ	≤ 0.025 ~ 1.56	0.1	0.39
	FMOX	≤ 0.025 ~ 12.5	0.05	0.2
	AMK	0.78 ~ 50	1.56	1.56
	OFLX	0.05 ~ 12.5	0.1	6.25
	CPFX	≤ 0.025 ~ 25	≤ 0.025	1.56
<i>E. cloacae</i> (50)	IPM	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
	PAPM	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
	MEPM	≤ 0.025 ~ 0.39	0.1	0.2
	BIPM	≤ 0.025 ~ 1.56	0.05	0.39
	CAZ	0.05 ~ >100	25	100
	FMOX	0.05 ~ >100	>100	>100
	AMK	0.78 ~ 50	1.56	25
	OFLX	≤ 0.025 ~ 50	3.13	25
	CPFX	≤ 0.025 ~ 50	0.78	25
<i>S. marcescens</i> (51)	IPM	0.1 ~ 6.25	0.78	3.13
	PAPM	0.1 ~ 25	1.56	12.5
	MEPM	≤ 0.025 ~ 25	1.56	6.25
	BIPM	0.05 ~ 25	1.56	6.25
	CAZ	0.1 ~ >100	3.13	100
	FMOX	0.39 ~ >100	>100	>100
	AMK	0.78 ~ 100	12.5	50
	OFLX	0.1 ~ >100	12.5	100
	CPFX	0.05 ~ >100	6.25	100
<i>P. aeruginosa</i> (50)	IPM	0.2 ~ 25	0.78	1.56
	PAPM	0.39 ~ >100	3.13	12.5
	MEPM	0.05 ~ 100	0.78	3.13
	BIPM	0.1 ~ 25	0.39	1.56
	CAZ	0.78 ~ >100	6.25	25
	FMOX	>100	>100	>100
	AMK	0.78 ~ 100	6.25	12.5
	OFLX	0.2 ~ >100	25	100
	CPFX	0.1 ~ >100	12.5	50
<i>A. calcoaceticus</i> (50)	IPM	0.05 ~ 6.25	0.39	1.56
	PAPM	0.05 ~ 12.5	0.39	6.25
	MEPM	0.05 ~ 12.5	0.39	1.56
	BIPM	0.05 ~ 3.13	0.2	0.78
	CAZ	0.2 ~ >100	3.13	12.5
	FMOX	3.13 ~ >100	100	>100
	AMK	0.78 ~ >100	3.13	25
	OFLX	0.1 ~ 100	0.39	25
	CPFX	0.05 ~ 100	0.2	50

IPM: imipenem, PAPM: panipenem, MEPM: meropenem, BIPM: biapenem, CAZ: ceftazidime, FMOX: flomoxef, AMK: amikacin, OFLX: ofloxacin, CPFX: ciprofloxacin

μg/mg 力価), panipenem (PAPM) (1,000 μg/mg 力価), BIPM (965 μg/mg 力価), ceftazidime (CAZ) (860 μg/mg 力価), flomoxef (FMOX) (910 μg/mg 力価), amikacin (AMK) (750 μg/mg 力価), ciprofloxacin (CPFX) (840 μg/mg 力価), ofloxacin (OFLX) (1,000 μg/mg 力価) を用いて測定した。各薬剤は力価に合わせて希釈した。薬剤は、それぞれ萬有製薬, 住友製薬, 三共, 日本レダグリー, 日本グラクソ, 塩野義製薬, 萬有製薬, バイエル薬品, 第一製薬より分与された。MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁹⁾に準じ, 寒天平板希釈法により測定した。

II. 成 績

1) MIC₅₀ および MIC₉₀

カルバペネム系 4 薬剤および他の薬剤の 10 菌種に対する MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 1 に示した。カルバペネム系 4 薬剤は比較的同様の MIC₅₀ および MIC₉₀ を示したが, *S. epidermidis* では IPM がもっ

とも良好な MIC を示し, *P. aeruginosa* では PAPM がもっとも悪かった。CAZ はグラム陽性菌には良くないが, グラム陰性菌には良好な MIC を示した。FMOX はグラム陽性, 陰性菌に良好な MIC を示したが, グラム陰性菌では CAZ よりやや弱かった。OFLX と CPFX は同等の MIC 値を示したが, MIC₉₀ では CPFX が約 2 倍良好であった。

2) 主要菌種に対するカルバペネム系 4 薬剤の比較検討

i) *E. faecalis*: Fig. 1 に IPM と PAPM の *E. faecalis* に対する MIC の比較を示しているが, 両薬剤とも 6.25 μg/ml 以下の MIC を示し, 同等と考えられた。しかしながら, IPM と MEPM の比較では, すべての菌株が 2 倍から 8 倍 IPM に感受性を示した。また, IPM と BIPM の比較では 50 株中 47 株が IPM に感受性を示し, IPM がやや優っていた。

ii) *S. marcescens* では IPM と他の薬剤は比較的

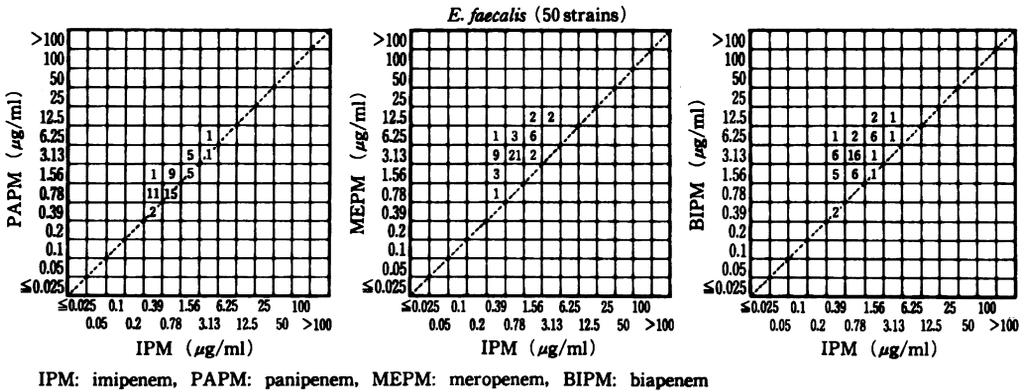


Fig. 1. Correlagrams of MICs of four carbapenems to *Enterococcus faecalis*.

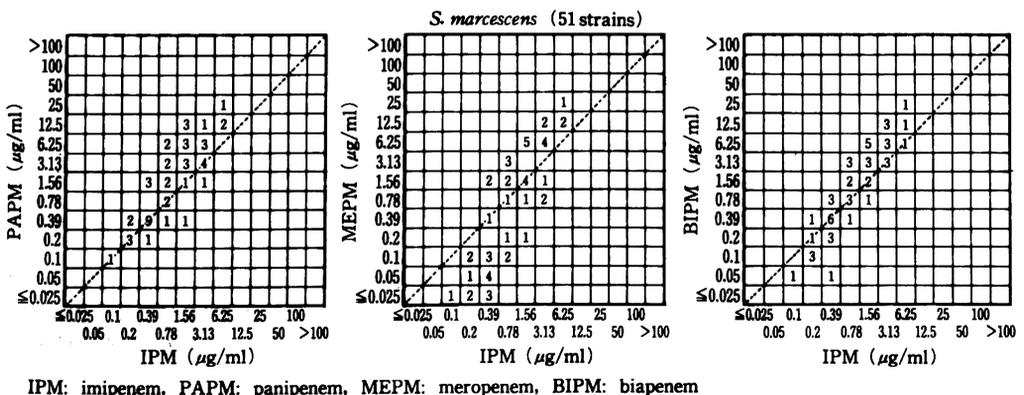


Fig. 2. Correlagrams of MICs of four carbapenems to *Serratia marcescens*.

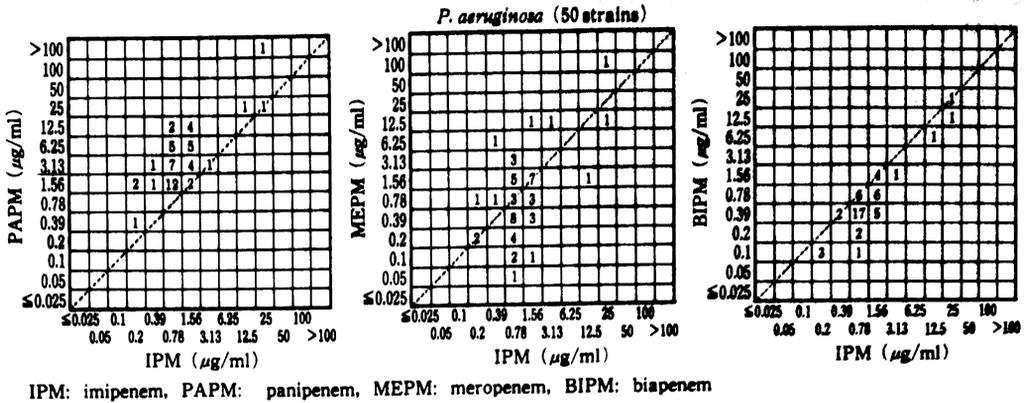


Fig. 3. Correlograms of MICs of four carbapenems to *Pseudomonas aeruginosa*.

同様の MIC 分布を示したが、MEPM との比較では高感受性側では MEPM が良好であったが、低感受性側では IPM が良好であった (Fig. 2)。

iii) *P. aeruginosa*: *P. aeruginosa* に対しては IPM と PAM の比較では IPM が優れていた。すべての菌株と同等から 8 倍までの差を認め、PAM に対しては 100 µg/ml 以上の高度耐性株が存在した。一方、IPM と MEPM の比較では IPM が優れている菌株と MEPM が優れている菌株の両者が見られ、最大 8 倍の差が見られた (Fig. 3)。

III. 考 察

カルバペネム系薬剤は β-ラクタマーゼに対する安定性、PBP に対する強い結合親和性などにより、強い抗菌力と広い抗菌スペクトラムを有している。我々の行った尿路分離菌に対する抗菌力は他系薬剤に比し、きわめて良好であった。グラム陽性菌に対しては MRSA を除けば、いずれの菌種に対しても良好な抗菌力を示したが、カルバペネム系 4 薬剤においては IPM と PAM はほぼ同等な MIC 値を示し、MEPM および BIPM より、やや良好であった。MRSA に対してはカルバペネム系 4 薬剤はセフェム系やニューキノロン系薬剤に比し、良好であったが、MIC₉₀ 12.5 µg/ml, MIC₉₅ 50~100 µg/ml と臨床使用に堪えるものではなかった。一方、グラム陰性菌に対してもカルバペネム系 4 薬剤は良好な抗菌力を示したが、PAM は *P. aeruginosa* に対して、他のカルバペネム系薬剤に比し、やや劣っていた。

E. faecalis に対する IPM と他のカルバペネム系薬剤との MIC の相関をみると、IPM と PAM はほぼ同等であったが、MEPM と PAM は IPM よりやや劣っていた。*S. marcescens* に対しては 4 薬剤の相関

はほぼ一致していたが、IPM は MEPM に比し、高感受性側では MEPM が優れ、低感受性側では IPM が優れていた。また、*P. aeruginosa* に対しては IPM と PAM では IPM が優れ、MEPM と IPM とはほぼ同等であったが、相関は見られない菌株も見られた。BIPM と IPM では BIPM がやや良好であった。

このようにカルバペネム系 4 薬剤は尿路分離菌に対して良好な抗菌力を示し、臨床効果が期待される。今回検討した菌株においては MRSA を除くと高度耐性菌は認められなかった。また、IPM は一般臨床に供されて、約 6 年を経過したが、耐性菌の分布は多くないのが確認され、尿路感染症に対する有用性が確認された。現在、IPM 耐性 *P. aeruginosa* は外膜透過性の低下が認められ、また、セフェムおよびキノロン耐性の *P. aeruginosa* は同時に MEPM に対する外膜透過性も低下しているとの報告がある^{6,7)}。我々の検討でも、*P. aeruginosa* に対しては中等度耐性菌が存在するので、尿路感染症においても、耐性菌の出現および耐性菌に対する化学療法の見直しが必要となってきた。今後の問題点となると思われる。

文 献

- 1) 岡本一, 井上松久: カルバペネム系抗生剤—panipenem/betamipron, meropenem—。臨床と微生物 19: 761~766, 1992
- 2) 副島林造, 他: 呼吸器感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Piperacillin の薬物比較試験成績。感染症学雑誌 60: 345~377, 1986
- 3) 富田正雄, 他: Imipenem/Cilastatin sodium (IPM/CS: チエナム) の外科領域感染症および術後感染予防に対する使用経験。化学療法の領域 6: 367~374, 1990
- 4) 河田幸道, 他: 複雑性尿路感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Cefoperazone の比較検討。Che-

- motherapy 34: 536~560, 1986
- 5) 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
- 6) Buescher K H, Cullmann W, Dick W, Opferkuch W: Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* resulting from diminished expression of an outer membrane protein *Antimicrob. Agent Chemother.* 31: 703~708, 1987
- 7) Masuda N, Ohya S: Cross-resistance to Meropenem, Cephems, and Quinolones in *Pseudomonas aeruginosa* *Antimicrod. Agent Chemother.* 36: 1847~1851, 1992

Antibacterial activities of carbapenem antibiotics against fresh isolates from urinary tract infections

Tetsuro Matsumoto, Koichi Takahashi, Masashi Haraoka,
Shuta Kubo, Misao Sakumoto, Osamu Mochida,
Masatoshi Tanaka, Yoshimitsu Mizunoe,
and Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi,
Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Ariaki Nagayama

Department of Microbiology, Fukuoka University School of Medicine

Antibacterial activities of four carbapenem antibiotics, imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM) and biapenem (BIPM) were examined against fresh isolates from complicated urinary tract infections. Tested species were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus*. These carbapenems showed good antimicrobial activities against the tested strains except for MRSA, IPM showed better activity against gram-positive cocci such as MSSA, *S. epidermidis* and *E. faecalis* than other carbapenems. MICs of PAPM to *P. aeruginosa* were slightly larger than the others. MEPM and BIPM had better activities against gram-negative rods.