

1993 年の新鮮尿路感染症分離菌の meropenem に対する薬剤感受性

川原 和也・川原 元司・牧之瀬信一・中目 康彦・西田 盛男
江田 晋一・北川 敏博・後藤 俊弘・大井 好忠
鹿児島大学医学部泌尿器科*

(平成 6 年 10 月 5 日受付・平成 7 年 3 月 20 日受理)

1993 年 1 月から 12 月の期間で、鹿児島大学医学部泌尿器科を受診した患者において、尿路感染症と診断された患者の尿から分離された菌株を対象とし、meropenem, imipenem (IPM), ceftazidime, ciprofloxacin の最小発育阻止濃度を測定した。Meropenem は *Staphylococcus aureus* に対してもっとも優れた抗菌力を示し、*Enterococcus faecalis*, CNS に対しては IPM に次いで良好な抗菌力を示した。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対して meropenem はもっとも優れた抗菌力を示した。Meropenem と imipenem の 2 剤間での感受性相関、交叉耐性を検討した結果、*C. freundii* では感受性相関が認められ、*S. aureus*, CNS, *E. faecalis*, *Enterobacter* spp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* では感受性相関・交差耐性が認められた。

Key words: meropenem, 尿路感染症, 薬剤感受性

Meropenem (MEPM) は住友製薬株式会社において新しく開発された注射用カルバペネム系薬である。MEPM は 1- β 位に methyl 基を導入したことにより、ヒトの腎 dehydropeptidase (DHP-1) に対する安定性が増し¹⁾、さらに 2 位側鎖の構造修飾、特に塩基性の低減化を計ることにより中枢および腎に対する安全性も格段に向上した²⁾。その結果 MEPM は従来のカルバペネム系薬とは異なり、DHP-1 阻害剤や腎毒性軽減剤を必要とせず、単剤としての使用が可能となった。また MEPM はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌および嫌気性菌に対して広域の抗菌スペクトルを有し、きわめて強い抗菌力を示す。さらに、 β -ラクタマーゼに対しても安定な薬剤である¹⁾。

今回我々は 1993 年の 1 年間に尿路感染症患者から分離された 10 菌種 217 株 (Table 1) について、MEPM の抗菌活性を測定し、imipenem (IPM, 万有製薬), ceftazidime (CAZ, 田辺製薬), ciprofloxacin (CPFX, バイエル薬品) の抗菌力と比較検討した。対象菌種と株数は *Staphylococcus aureus* 25 株 (MRSA 3 株を含む), Coagulase-negative staphylococci 19 株 (CNS), *Enterococcus faecalis* 31 株, *Escherichia coli* 26 株, *Klebsiella pneumoniae* 17 株, *Citrobacter freundii* 15 株, *Enterobacter* spp. 23 株, *Proteus mirabilis* 12 株, *Serratia marcescens* 22 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株, 10 菌種合計 217 株を対象とした。*Escherichia coli* 26 株は主に単純性膀胱炎からの検出菌であり、他の菌種は主に複雑性尿路感染症由来であった。

先述した 217 株に対する試験薬剤の試験管内抗菌活性

は、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法³⁾に従い、 10^8 cfu/ml 接種の寒天平板希釈法にて測定した。

Table 1 に各菌種に対する薬剤の MIC-range, MIC₅₀ (50%MIC), MIC₉₀ (90%MIC) を示した。

Staphylococcus aureus 25 株はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 3 株, メチシリン感性黄色ブドウ球菌 (MSSA) 22 株の構成であった。MEPM に対する感受性分布は $\leq 0.1 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ であり、対照薬剤に比較し良好な感受性を示す株が多かった。MEPM の MIC₉₀ は $50 \mu\text{g/ml}$ で CPFX と同等の成績であった。CNS に対しては MIC₅₀, MIC₉₀ ともに IPM に劣る成績であった。*Enterococcus faecalis* に対する MEPM, IPM, CPFX 3 剤の MIC 分布は、感受性の悪い CAZ を除き $0.78 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示した。MIC₉₀ では MEPM が $12.5 \mu\text{g/ml}$ であり、IPM に次いで優れていた。グラム陽性球菌の 3 菌種では MEPM が *Staphylococcus aureus* に対して良好な抗菌力を示したが、CNS, *Enterococcus faecalis* に対しては IPM に次ぐ成績であった。MEPM の上記 3 菌種に対する MIC₅₀ が $6.25 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ と IPM よりやや劣るが、CAZ を除く MEPM, IPM, CPFX の 3 剤は新鮮分離グラム陽性球菌に対して抗菌スペクトルを有し、臨床治療薬として有用性があると考えられた。

MEPM は *Escherichia coli* を全株 ≤ 0.10 で発育阻止し、この成績は対照薬剤の中でもっとも優れていた。*Klebsiella pneumoniae* 17 株に対する MEPM の MIC₉₀ は $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ で、CAZ と同じ成績であった。*Citro-*

Table 1. Antimicrobial activity of meropenem, imipenem, ceftazidime, and ciprofloxacin against clinical isolates

Organism (no. tested)	Antimicrobial agent	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (25)	meropenem	$\leq 0.10 \sim 50$	6.25	50
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 200$	3.13	100
	ceftazidime	$6.25 \sim >400$	200	>400
	ciprofloxacin	$0.39 \sim >400$	3.13	50
CNS (19)	meropenem	1.56 \sim 25	6.25	12.5
	imipenem	0.78 \sim 25	1.56	6.25
	ceftazidime	25 \sim >400	>400	>400
	ciprofloxacin	0.20 \sim 100	50	50
<i>E. faecalis</i> (31)	meropenem	0.78 \sim 25	6.25	12.5
	imipenem	0.78 \sim 6.25	1.56	6.25
	ceftazidime	≥ 400	>400	>400
	ciprofloxacin	0.78 \sim 50	12.5	50
<i>E. coli</i> (26)	meropenem	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 0.39$	0.20	0.20
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 6.25$	≤ 0.10	1.56
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 12.5$	≤ 0.10	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (17)	meropenem	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 1.56$	0.39	0.78
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 12.5$	≤ 0.10	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>C. freundii</i> (15)	meropenem	$\leq 0.10 \sim 1.56$	≤ 0.10	1.56
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 3.13$	0.78	1.56
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 400$	≤ 0.10	200
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	≤ 0.10	25
<i>Enterobacter</i> spp. (23)	meropenem	$\leq 0.10 \sim 50$	≤ 0.10	3.13
	imipenem	0.20 \sim 100	0.39	1.56
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 200$	≤ 0.10	50
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	≤ 0.10	0.39
<i>P. mirabilis</i> (12)	meropenem	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	0.20
	imipenem	0.20 \sim 6.25	0.78	6.25
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 6.25$	≤ 0.10	≤ 0.10
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 6.25$	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>S. marcescens</i> (22)	meropenem	$\leq 0.10 \sim 200$	0.39	50
	imipenem	0.20 \sim 200	3.13	100
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim >400$	1.56	400
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	6.25	50
<i>P. aeruginosa</i> (27)	meropenem	$\leq 0.10 \sim 6.25$	0.20	3.13
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 12.5$	1.56	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 100$	3.13	50
	ciprofloxacin	$\leq 0.10 \sim 50$	1.56	50

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

bacter freundii 15 株に対して MEPM の MIC₅₀ は $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ で、MIC₉₀ が $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。MIC₅₀ は IPM に優るが、MIC₉₀ は同等の成績であった。CAZ に対して $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株が 15 株中 3 株 (20.0%) 存在した。*Enterobacter* spp. 23 株は MEPM と IPM の 2 剤に対して、*Citrobacter freundii* とほぼ同等の感受性分布を示した。MIC₉₀ では CFX が $0.39 \mu\text{g/ml}$ と最も優れた成績を示した。*Proteus mirabilis* 12 株は MEPM に対してきわめて良好な感受性分布を示し、MIC₅₀ は $\leq 0.10 \mu\text{g/ml}$ で MIC₉₀ は $0.20 \mu\text{g/ml}$ であり、CAZ、CFX と同等の成績であった。*Serratia*

marcescens 22 株に対する MEPM の MIC₅₀ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ と良好であるが、MIC₉₀ は $50 \mu\text{g/ml}$ と高値であり、他剤と同様に幅広い感受性分布を示した。*Pseudomonas aeruginosa* 27 株は MEPM に対して 4 薬剤中もっとも優れた感受性を示した。グラム陰性桿菌全体に対しても、MEPM が今回の検討薬剤の中でもっとも優れた抗菌力を示した。特に難治性の尿路感染症の原因菌である *Pseudomonas aeruginosa* に対して、MIC₅₀ が $0.20 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀ が $3.13 \mu\text{g/ml}$ と良好であり、高度耐性株は検出されなかった。しかし、弱毒菌株である *Serratia marcescens* に対しては MEPM の MIC₅₀ が $0.39 \mu\text{g/ml}$ と、検討薬剤中もっとも優れた成績であったが、MIC₉₀ は $50 \mu\text{g/ml}$ と他剤と同様に耐性株の出現が認められることにより、同菌種が原因菌である感染症に対しては、感受性試験を施行することが必要であると考えられた。

MEPM と IPM の 2 薬剤間における感受性相関を Fig. 1 に示した。*Staphylococcus aureus* に対して両剤は相関を示し、一部の株は交叉耐性を認めた。CNS と *Enterococcus faecalis* では MEPM に対する感受性が IPM よりやや劣ったが、相関・交差耐性を認めた。*Escherichia coli* と *Klebsiella pneumoniae* は両剤とも低い MIC を示したが、MEPM のほうが優れた抗菌力を示した。*Citrobacter freundii* と *Enterobacter* spp. では低い MIC 領域において MEPM に感受性を示す株が多く、両剤とも相関を認めた。*Enterobacter* spp. では交差耐性も認めた。*Proteus mirabilis* は全株、IPM の MIC が MEPM に比較して高値であり、両剤の相関は認められなかった。*Serratia marcescens* と *Pseudomonas aeruginosa* の 2 菌種は IPM にやや耐性化傾向を示し、 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株では IPM と MEPM に対する交叉耐性が認められた。以上の検討の結果、グラム陽性球菌である CNS と *Enterococcus faecalis* は MEPM に対して IPM よりやや MIC が高値であった。グラム陰性桿菌では全体で相関、交叉耐性を認めたが、MEPM に感受性の株が IPM に比較して多かった。従来より *Proteus mirabilis* に対して抗菌力の弱いとされる IPM に比較して、MEPM は全株を $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止し、良好な抗菌力を示した。*Proteus mirabilis* は今回の検討における尿路感染症分離菌頻度でも約 6% の出現頻度を占め、起炎菌が同定されるまでの期間での empiric therapy⁴⁾ では、同菌種が起炎菌である可能性を十分に念頭に入れなければならない。尿路感染症が長期難治化するのを防止する目的で、MEPM を第一選択薬剤として使用するのが Cost-effectiveness の点からも好ましいと考えられた。以上に示されたごとく、MEPM はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌まで幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有し、特に緑膿菌に対しても良好な試験管内抗菌力を示した。従来のカルバペネム系薬である IPM と比較して、各種の新鮮尿

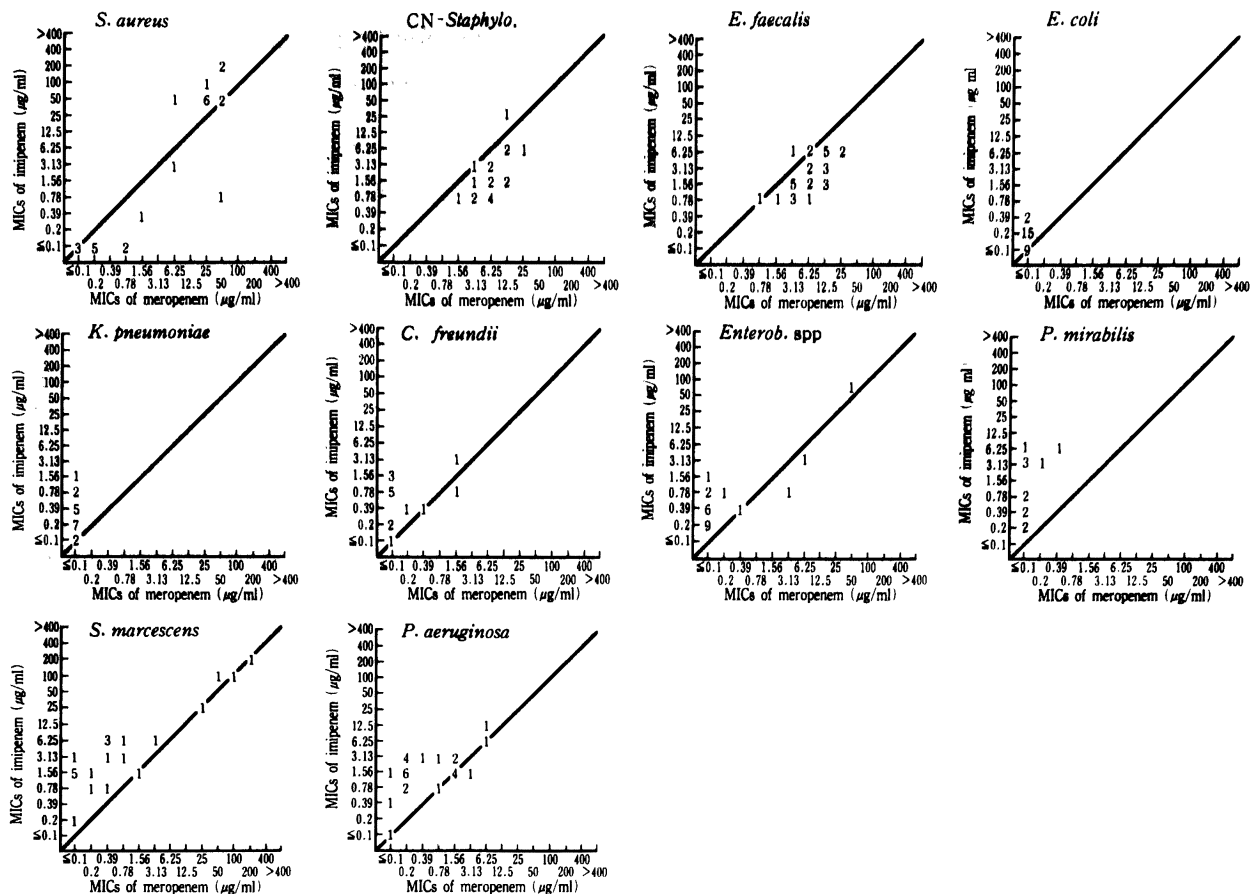


Fig. 1. Correlation of MICs between meropenem and imipenem against clinical isolates.

路分離菌に対して同等以上の成績が得られ、尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

本論文の内容は第 42 回日本化学療法学会総会（於福岡，1994 年）にて発表した。

文 献

- 1) 新薬シンポジウム Meropenem (SM-7338)。第 39 回日本化学療法学会総会，June 5~7，浦安，1991
- 2) カルバペネム-βラクタムの新しい可能性を求め

て一。第 42 回日本化学療法学会総会シンポジウム抄録集，June 10~11，福岡，1994

- 3) 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
- 4) 大井好忠，後藤俊弘，山内大司，水間良裕，尾立源昭，川原和也，竹元雅一：Empiric chemotherapy (Antibiotic therapy) は正しいか。化学療法の領域 12: 2337~2343, 1991

Antimicrobial activities of meropenem against newly isolated strains
from patients with urinary tract infection

Kazuya Kawahara, Motoshi Kawahara, Shinichi Makinose, Yasuhiko Nakame,
Morio Nishida, Shinichi Eta, Toshihiro Goto and Yoshitada Ohi
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

The antimicrobial activities of meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic, were investigated and compared with those of imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ) and ciprofloxacin (CPFX) against clinically isolated strains from patients with urinary tract infection (UTI) during the period from January to December in 1993. The antimicrobial activity of MEPM against *Staphylococcus aureus* was stronger than those of other three drugs and against Coagulase negative Staphylococci and *Enterococcus faecalis* were slightly lower than those of IPM. Against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were lower than those of the other three drugs. MEPM and IPM showed correlation and cross resistance in a correlogram against *Staphylococcus aureus*, Coagulase negative Staphylococci, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*. The sensitivity of *Proteus mirabilis* against IPM was lower than against MEPM. The good antimicrobial activities of MEPM against new isolates from UTI indicates its usefulness as well as the potency.