

新鮮臨床分離株に対する ritipenem の抗菌活性

出口浩一・横田のぞみ・古口昌美・鈴木由美子

深山成美・石原理加・小田清次

東京総合臨床検査センター研究部*

1993年1月～9月に検出した新鮮臨床分離多剤耐性菌を主たる対象として、ritipenem acoxil (RIPM-AC)の活性本体であるritipenem (RIPM)の抗菌活性の検討を行い、以下の結果を得た。

1. Methicillin (DMPPC)-resistant *Staphylococcus* spp. に対するRIPMのminimum inhibitory concentrations (MICs)は、ほぼ2峰性に分布していた。すなわち、DMPPCのMIC値 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ を示す中程度のDMPPC耐性株に対するRIPMのMICは低い方に分布し、DMPPCのMIC値 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ を示すDMPPC高度耐性株に対するRIPMのMICは高い方に分布する結果であった。

2. Benzylpenicillin (PCG)-resistant *Streptococcus pneumoniae* に対するRIPMの強い抗菌活性が示唆された。

3. いわゆる第三世代セフェム系経口薬剤にも耐性を示すEnterobacteriaceaeとしての*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* group, さらに*Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis* group などに対するRIPMの強い抗菌活性が認められた。

4. *Citrobacter freundii* に対するRIPMのMIC₉₀値は高く、*Acinetobacter* spp. と*Burkholderia cepacia* にはRIPMの高度耐性株も存在していた。

5. *Haemophilus influenzae* に対するRIPMのMIC値はいわゆる第三世代セフェム系薬剤には劣ることから、臨床の場合においてはRIPMの菌種ごとの抗菌力を十分に考慮して投与することが大切である。

Key words : ritipenem, 臨床分離株, 抗菌活性, 多剤耐性菌, PRSP

エステル型経口ペネム系薬剤であるritipenem acoxil (RIPM-AC)の活性本体であるritipenem (RIPM)は幅広い抗菌スペクトルを有し、各種 β -ラクタマーゼに安定であり、一部の β -ラクタマーゼを不活化する作用も報告されていることから¹⁾²⁾、近年の我が国で増加している多剤耐性菌による感染症に対する臨床的な有用性が期待できる³⁻⁶⁾。

そこで我々は、近年に検出した多剤耐性菌を主たる対象とし、RIPMの抗菌活性を検討した。

I. 材料および方法

1. 供試臨床分離株

1993年1月～9月に、当所において検出または集積した下記の臨床分離株を供試した。

Methicillin (DMPPC)-resistant *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (MRSA) 50株, DMPPC-resistant other staphylococci 25株 (*Staphylococcus epidermidis* 10株, *Staphylococcus haemolyticus* 5株, *Staphylococcus warneri* 5株, *Staphylococcus simulans* 5株), Benzylpenicillin (PCG)-susceptible

Streptococcus pneumoniae (PSSP) 25株^{*1}, PCG-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 25株^{*2}, *Escherichia coli* 25株, (Cefaclor <CCL>のMIC値 $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ を示す株), *Klebsiella* spp. 20株 (CCLのMIC値 $\geq 12.5 \mu\text{g/ml}$ を示す *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 10株, *Klebsiella oxytoca* 10株), *Citrobacter freundii* 25株 (Cefotiam <CTM>のMIC値 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示す株), *Proteus* group 30株 (CTMのMIC値 $\geq 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示す *Proteus vulgaris* 10株, *Morganella morganii* 10株, *Providencia rettgeri* 10株), β -lactamase producing *Haemophilus influenzae* 25株, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* 25株, *Bacteroides fragilis* group 25株 (*B. fragilis* 10株, *Bacteroides thetaiotaomicron* 6株, *Bacteroides distasonis* 4株, *Bacteroides ovatus* 3株, *Bacteroides vulgatus* 2株), *Acinetobacter* spp. 25株 (*Acinetobacter baumannii* 15株, *Acinetobacter lwoffii* 5株, *Acinetobacter junii* 5株), *Burkholderia cepacia* 25株, β -lactamase-producing *Neisseria gonorrhoeae* 25株, 合計375株。

*東京都足立区千住仲町14-4

なお、供試株の細菌名は Approved List of Bacterial names (1988 年改訂版)⁷⁻⁹⁾、および International Journal of Systematic Bacteriology に 1993 年までに掲載された学名に従った¹⁰⁾。

* 1. 寒天平板希釈法による PCG の MIC 値 ≤ 0.05 $\mu\text{g/ml}$ を示す株。

* 2. 寒天平板希釈法による PCG の MIC 値 $\geq 0.1 \sim 1.56$ $\mu\text{g/ml}$ を示す株。

2. 抗菌活性の測定

1. に示した 375 株に対する RIPM の抗菌活性は、対照薬剤を加えて好気性菌は本学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法に従い、 10^6 CFU/ml 接種の寒天平板希釈法、嫌気性菌は本学会嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に従い、 10^8 CFU/ml 接種の寒天平板希釈法にて minimum inhibitory concentration (MIC) を測定した^{11) 12)}。

RIPM の対照薬剤としては CCL (塩野義製薬)、CTM (武田薬品)、cefteram (CFTM, 富山化学)、cefepodoxime (CPDX, 三共)、ofloxacin (OFLX, 第一製薬) はすべての菌種に、DMPPC-resistant *Staphylococcus* spp. には ampicillin (ABPC, 明治製薬) と DMPPC (萬有製薬) を、*S. pneumoniae* には ABPC と PCG (明治製薬) を、*E. coli*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *B. fragilis* group, *Acinetobacter* spp., *B. cepacia*, *N. gonorrhoeae* には ABPC を追加

した。なお、上記薬剤のすべては標準原末を使用した。

使用した培地は、*Staphylococcus* spp., Enterobacteriaceae の 6 菌種および glucose-nonfermentative gram-negative rods [(G) NF-GNR] の 2 菌種は sensitivity agar (日水), *S. pneumoniae* は馬脱繊維血液を 10% 加えた Brain heart infusion agar (Difco), *H. influenzae* と *M. (B.) catarrhalis* は 5% Fide's enrichment と 10% 馬脱繊維血液を加えた Brain heart infusion agar (Difco), *B. fragilis* group は Modified GAM agar (日水), *N. gonorrhoeae* は 1.0% ヘモグロビンを加えた Modified Thayer-Martin agar (日水) を使用した。

3. β -ラクタマーゼ産生

H. influenzae, *M. (B.) catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* の β -ラクタマーゼ産生を PCG と cefazolin (CEZ) を反応試薬とした Acidimetry disc method (β -チェック, ファイザー), nitrocefin を反応試薬とした Chromogenic disc method (セフィナーゼ[®], BBL) にてチェックした。そして、上記の反応試薬のいずれかまたは複数、さらにすべてに陽性を示した株を β -ラクタマーゼ産生株とした。

II. 成 績

1. DMPPC-resistant *Staphylococcus* spp. (Table 1)

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Staphylococcus* spp.

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	50	ritipenem	$\leq 0.025 \sim >100$	0.78	>100
		cefaclor	25 $\sim >100$	>100	>100
		cefotiam	1.56 $\sim >100$	25	>100
		cefteram	25 $\sim >100$	>100	>100
		cefepodoxime	12.5 $\sim >100$	>100	>100
		ampicillin	0.78 $\sim >100$	25	100
		methicillin	6.25 $\sim >100$	50	>100
		ofloxacin	0.2 $\sim >100$	25	100
Other methicillin-resistant staphylococci	25 ^{b)}	ritipenem	$\leq 0.025 \sim >100$	0.05	>100
		cefaclor	1.56 $\sim >100$	25	>100
		cefotiam	0.39 $\sim >100$	1.56	100
		cefteram	$\leq 0.025 \sim >100$	50	>100
		cefepodoxime	$\leq 0.025 \sim >100$	25	>100
		ampicillin	1.56 $\sim >100$	12.5	100
		methicillin	6.25 $\sim >100$	25	>100
		ofloxacin	0.1 $\sim >100$	0.39	25

a) MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar (Nissui).

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 20 hr at 36 °C.

b) *S. epidermidis* 10 str., *S. haemolyticus* 5 str., *S. warneri* 5 str., *S. simulans* 5 str.

MRSA 50 株に対する RIPM の MIC は $\leq 0.025 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布しており, MIC_{50} は $0.78 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。DMPPC の MIC 値 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$, および CTM の MIC 値 $\leq 25 \mu\text{g/ml}$ を示す大部分の株に対する RIPM の MIC は $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し, DMPPC および CTM の MIC 値 $> 100 \mu\text{g/ml}$ を示す大部分の株に対する RIPM の MIC は $50 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。

一方, DMPPC-resistant other staphylococci 25 株, すなわちコアグラーゼを産生しない 4 菌種に対する RIPM の MIC も $\leq 0.025 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布していて, MIC_{50} は $0.05 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。DMPPC の MIC 値 $\leq 25 \mu\text{g/ml}$, および CTM の MIC 値 $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$ を示す大部分の株に対する RIPM の MIC は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ に分布し, DMPPC の MIC 値 $> 100 \mu\text{g/ml}$, および CTM の MIC 値 $\geq 25 \mu\text{g/ml}$ を示す大部分の株に対する RIPM の MIC は $25 \sim > 100$ に分布していた。

2. *S. pneumoniae* (Table 2)

PSSP 25 株に対する RIPM の MIC は $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ に分布しており, MIC_{50} は $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

一方, PRSP 25 株に対する RIPM の MIC は $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布していて, MIC_{50} は $0.05 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり, 試験薬剤の中では最も低い

値であった。

3. Enterobacteriaceae (Table 3)

E. coli, *Klebsiella* spp., *C. freundii*, *Proteus* group に対する RIPM の MIC は各々 $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$, $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布しており, RIPM の $\text{MIC}_{50} \cdot \text{MIC}_{90}$ は各々 $0.39 \mu\text{g/ml} \cdot 0.78 \mu\text{g/ml}$, $0.2 \mu\text{g/ml} \cdot 0.39 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml} \cdot 100 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml} \cdot 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり, 上記の菌種に対する RIPM の MIC_{90} は, 試験薬剤の中では最も低い値であったが, *C. freundii* に対する RIPM の MIC_{90} は $100 \mu\text{g/ml}$ と高い値を示していた。

4. *H. influenzae*, *M.(B.)catarrhalis*, *B. fragilis* group (Table 4)

H. influenzae, *M.(B.)catarrhalis*, *B. fragilis* group に対する RIPM の MIC は各々 $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.025 \sim 0.1 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布しており, RIPM の $\text{MIC}_{50} \cdot \text{MIC}_{90}$ は各々 $0.78 \mu\text{g/ml} \cdot 1.56 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml} \cdot 0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.05 \mu\text{g/ml} \cdot 0.1 \mu\text{g/ml}$ であり, *H. influenzae* に対する RIPM の MIC_{90} は CTM と同等の値であったが, *M.(B.)catarrhalis* と *B. fragilis* group に対する RIPM の MIC_{90} は試験薬剤の中では最も低い値であった。

5. *Acinetobacter* spp., *B. cepacia*, *N. gonorrhoeae*

Table 2. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}		
			range	MIC_{50}	MIC_{90}
Benzylpenicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	ritipenem	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	0.05
		cefaclor	0.2 ~ 0.78	0.39	0.39
		cefotiam	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
		cefteram	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
		cefpodoxime	$\leq 0.025 \sim 0.1$	≤ 0.025	0.05
		ampicillin	$\leq 0.025 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025
		ofloxacin	1.56 ~ 12.5	3.13	6.25
Benzylpenicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	ritipenem	$\leq 0.025 \sim 0.2$	0.05	0.2
		cefaclor	6.25 $\sim > 100$	100	> 100
		cefotiam	0.78 ~ 25	1.56	12.5
		cefteram	0.1 ~ 6.25	0.39	3.13
		cefpodoxime	0.2 ~ 12.5	0.78	6.25
		ampicillin	0.1 ~ 6.25	0.39	1.56
		benzylpenicillin	0.1 ~ 6.25	0.39	3.13
ofloxacin	1.56 ~ 100	3.13	6.25		

a) MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in brain heart infusion agar (Difco) supplemented with 10% horse blood.

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 22 hr at 37°C .

Table 3. Susceptibility distribution of clinical isolates of Enterobacteriaceae

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Cefaclor-resistant <i>Escherichia coli</i>	25	ritipenem	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
		cefaclor	25 ~ >100	100	>100
		cefotiam	0.2 ~ 12.5	1.56	6.25
		cefteram	0.1 ~ 6.25	0.78	3.13
		cefpodoxime	0.39 ~ 100	12.5	100
		ampicillin	100 ~ >100	>100	>100
		ofloxacin	≤ 0.025 ~ >100	0.1	6.25
Cefaclor-resistant <i>Klebsiella</i> spp.	20 ^{b)}	ritipenem	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39
		cefaclor	12.5 ~ >100	25	>100
		cefotiam	0.2 ~ >100	1.56	100
		cefteram	0.05 ~ 100	0.78	25
		cefpodoxime	0.05 ~ 100	0.78	50
		ofloxacin	0.05 ~ >100	0.1	25
Cefotiam-resistant <i>Citrobacter freundii</i>	25	ritipenem	0.2 ~ >100	6.25	100
		cefotiam	12.5 ~ >100	>100	>100
		cefteram	0.39 ~ >100	>100	>100
		cefpodoxime	0.78 ~ >100	>100	>100
		ofloxacin	0.1 ~ >100	25	>100
Cefotiam-resistant <i>Proteus</i> group	30 ^{c)}	ritipenem	0.1 ~ 12.5	1.56	3.13
		cefotiam	6.25 ~ >100	>100	>100
		cefteram	0.1 ~ >100	3.13	100
		cefpodoxime	0.2 ~ >100	6.25	>100
		ofloxacin	≤ 0.025 ~ >100	0.39	>100

a) MICs were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar (Nissui).

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 20 hr at 36 °C.

b) *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 10 str., *K. oxytoca* 10 str.

c) *Proteus vulgaris* 10 str., *Morganella morganii* 10 str., *Providencia rettgeri* 10 str.

Table 4. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Haemophilus influenzae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* and *Bacteroides fragilis* group.

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
β -lactamase-producing <i>Haemophilus influenzae</i>	25	ritipenem	0.2 ~ 1.56	0.78	1.56
		cefaclor	3.13 ~ 50	6.25	12.5
		cefotiam	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
		cefteram	≤ 0.025 ~ 0.05	≤ 0.025	0.05
		cefpodoxime	≤ 0.025 ~ 0.2	≤ 0.025	0.1
		ampicillin	6.25 ~ >100	50	>100
		ofloxacin	≤ 0.025 ~ 0.2	≤ 0.025	0.1
<i>Moraxella</i> subgenus <i>Branhamella catarrhalis</i>	25	ritipenem	≤ 0.025 ~ 0.1	≤ 0.025	0.05
		cefaclor	0.2 ~ 100	6.25	50
		cefotiam	0.2 ~ 12.5	1.56	6.25
		cefteram	≤ 0.025 ~ 6.25	0.2	1.56
		cefpodoxime	≤ 0.025 ~ 3.13	0.2	1.56
		ampicillin	≤ 0.025 ~ 25	3.13	25
		ofloxacin	0.05 ~ 1.56	0.2	1.56
<i>Bacteroides fragilis</i> group	25 ^{b)}	ritipenem	≤ 0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
		cefotiam	25 ~ >100	>100	>100
		cefteram	1.56 ~ >100	100	>100
		cefpodoxime	1.56 ~ >100	>100	>100
		ampicillin	3.13 ~ >100	25	>100
		ofloxacin	1.56 ~ >100	6.25	50

a) MICs; *H. influenzae* and *M. (B.) catarrhalis* were determined with serial twofold dilutions of the agents in brain heart infusion agar (Difco) supplemented with 5% Fildes enrichment or 10% horse blood.

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 22 hr at 37 °C.

MICs; *B. fragilis* group were determined with serial twofold dilutions of the agents in modified GAM agar (Nissui). Bacteria cultured over two nights were inoculated onto the agar plates at 10^8 CFU per spot and incubated for 44 hr at 37 °C.

b) *B. fragilis* 10 str., *B. thetaiotaomicron* 6 str., *B. distasonis* 4 str., *B. ovatus* 3 str., *B. vulgatus* 2 str.

(Table 5)

Acinetobacter spp., *B. cepacia*, *N. gonorrhoeae* に対する RIPM の MIC 分布は各々 $\leq 0.025 \mu\text{g/ml} \sim > 100 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布しており, RIPM の MIC₅₀・MIC₉₀は各々 $0.39 \mu\text{g/ml} \cdot 3.13 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml} \cdot 25 \mu\text{g/ml}$, $\leq 0.025 \mu\text{g/ml} \cdot 0.2 \mu\text{g/ml}$ であり, *Acinetobacter* spp. および *B. cepacia* には RIPM 高度耐性株が存在したが, *N. gonorrhoeae* に対する RIPM の MIC₉₀は低い値であった。

Ⅲ. 考 察

RIPM などのペネム系薬剤の母核は天然には存在せず, 理論的なデザインに基づいて創造されたものである¹³⁾。八木澤らはペネム系抗生物質の臨床上の位置づけは, いわゆる第三世代の経口用セフェム系薬剤との比較で考えられることとなるが, グラム陽性菌に対する強い抗菌活性と多剤耐性菌に対する有効性が特徴となると

思われると述べている¹³⁾。上記のことから我々は, 近年の我が国に増加している多剤耐性菌を主たる対象として今回の検討を行った。

グラム陽性菌は DMPPC-resistant *Staphylococcus* spp. と *S. pneumoniae* (PSSP, PRSP) を対象としたが, DMPPC-resistant *Staphylococcus* spp. に対する RIPM の MIC はほぼ 2 峰性に分布しており, DMPPC 中程度耐性 staphylococci には RIPM が強い抗菌活性を発揮するが, DMPPC 高度耐性株には RIPM は他の β -ラクタム系薬剤と同様に抗菌活性が劣る結果であった。しかし, *S. pneumoniae* の PRSP には RIPM の強い抗菌活性が示唆された。PRSP は Penicillin-binding proteins (PBPs) の変異による耐性化であるが¹⁴⁾, これにより PBPs 1 および 2 に対する ABPC や CCL の結合親和性が低下する¹⁵⁾。RIPM は幅広い PBPs に対する結合親和性が報告されており^{2) 16)}, PRSP に示された RIPM の強い抗菌活性は, RIPM の PBPs に対する幅広い結合親和性によるものと考えられ

Table 5. Susceptibility distribution of clinical isolates of *Acinetobacter* spp. *Burkholderia cepacia* and *Neisseria gonorrhoeae*

Organism	No. of strains	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}		
			range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Acinetobacter</i> spp.	25 ^{b)}	ritipenem	$\leq 0.025 \sim > 100$	0.39	3.13
		cefotiam	3.13 $\sim > 100$	100	>100
		cefteram	0.2 $\sim > 100$	25	100
		cefpodoxime	0.39 $\sim > 100$	25	100
		ampicillin	1.56 $\sim > 100$	25	100
		ofloxacin	0.1 \sim 3.13	0.39	1.56
<i>Burkholderia cepacia</i>	25	ritipenem	0.78 $\sim > 100$	3.13	25
		cefotiam	>100	>100	>100
		cefteram	3.13 $\sim > 100$	12.5	50
		cefpodoxime	1.56 $\sim > 100$	12.5	50
		ampicillin	>100	>100	>100
		ofloxacin	0.2 \sim 50	1.56	25
β -lactamase-producing <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	25	ritipenem	$\leq 0.025 \sim$ 0.2	≤ 0.025	0.1
		cefaclor	0.78 \sim 25	3.13	12.5
		cefotiam	0.05 \sim 0.78	0.2	0.39
		cefteram	$\leq 0.025 \sim$ 0.2	≤ 0.025	0.05
		cefpodoxime	$\leq 0.025 \sim$ 0.39	≤ 0.025	0.1
		ampicillin	3.13 $\sim > 100$	50	>100
ofloxacin	$\leq 0.025 \sim$ 3.13	≤ 0.025	0.39		

a) MICs; *Acinetobacter* spp. and *B. cepacia* were determined with serial twofold dilutions of the agents in sensitivity test agar (Nissui).

Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 22 hr at 37 °C.

MICs; *N. gonorrhoeae* was determined with serial twofold dilutions of the agents in modified Thayer-Martin agar (Nissui) supplemented with 1.0% hemoglobin.

Bacteria cultured over two nights were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 40 hr at 37 °C.

b) *A. baumannii* 15 str., *A. lwoffii* 5 str., *A. junii* 5 str.

た。

グラム陰性菌では多菌種を対象としたが, Enterobacteriaceae においてはいわゆる第三世代セフェム系薬剤にも高い MIC 値を示す *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* group, さらに *M. (B.) catarrhalis*, *B. fragilis* group, β -lactamase-producing *N. gonorrhoeae* に対する RIPM の強い抗菌活性が認められた。これらは館田らが報告した RIPM の β -ラクタマーゼに対する一時阻害作用および永久不活化作用と考えられるが^{2) 17-19)}, *C. freundii* に対する RIPM の MIC₉₀ は高い値であり, *Acinetobacter* spp., *B. cepacia* には RIPM に高い MIC 値を示す株も認められており, 今後においてはこれらの要因を検討することが課題と考えられる。

なお, *H. influenzae* に対する RIPM の MIC 値は, いわゆる第三世代セフェム系薬剤には劣る。*H. influenzae* は気道系感染症における起炎菌と成り得る重要な菌種なので^{20) 21)}, 臨床の場合においては RIPM の菌種ごとの抗菌力を十分に考慮して投与することが大切と考えられる。

以上により, RIPM-AC の活性本体である RIPM は, いわゆる第三世代セフェム系薬剤を含む β -ラクタム系薬剤耐性菌に対する強い抗菌活性が示唆されたことから, RIPM-AC は臨床的な有用性が期待できるペネム経口薬剤と考えられた。

文 献

- 熊澤浄一：FC/TA-891 の概要。第 42 回日本化学療法学会総会, 誌上発表抄録 P.23, 1994
- 館田映子, 平松啓一, 横田 健：FCE 22101 (FC/TA-891 の活性本体) の基礎的抗菌力。第 42 回日本化学療法学会総会, 誌上発表抄録 P. 25, 1994
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 鈴木香苗, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 中根 豊：近年に分離した臨床分離株に対する Ceftazidime の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 45 : 1421~1450, 1992
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 中根豊, 鈴木香苗：新鮮臨床分離株に対する Cefodizime の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 46 : 860~876, 1993
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 中根豊, 鈴木香苗：近年に検出した臨床分離株に対する Cefteram の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 46 : 801~817, 1993
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 田中節子, 中根豊, 福本寅雄：新鮮臨床分離株に対する New Quinolones の抗菌活性。Jap. J. Antibiotics 47 : 1379~1400, 1994
- 日本化学療法学会編集委員会：化学療法用語集。微生物名。1. 細菌名。Chemotherapy 39 : 109~130, 1991
- 出口浩一：日常診療で検出される主な細菌名(学名)とその解説。(株)ユニオンエース, 東京, 1992
- 日本細菌学会用語委員会：(英和, 和英)微生物学用語集第 4 版。2. 細菌学名。P.333~428, (株)菜根出版, 1992
- 小迫芳正：1993 年に正式に発表された細菌名。日本細菌学雑誌 49 : 485~502, 1994
- 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
- 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
- 八木澤守正, 吉田 正：耐性菌対策—抗菌薬開発の立場から。病原菌の薬剤耐性, 機構の解明とその対策—。(橋本 一, 井上松久 編), P.163~165, 学会出版センター, 東京, 1993
- Zigheboim S, Tomasz A : Multiple antibiotic resistance in south Africa strains of *Streptococcus pneumoniae*. Mechanism of resistance to β -lactam antibiotics. Revs Infect Dis 3 : 267~276, 1981
- 出口浩一, 横田のぞみ, 古口昌美, 鈴木由美子, 鈴木香苗, 深山成美, 石原理加, 小田清次, 橋本 一, 野路弓子, 小此木研二：小児由来 β -ラクタム剤耐性 *S. pneumoniae* に関する検討。II. β -ラクタム剤耐性株の PBP_s。第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会, P. 59, 大森弘之会長, December, 1992, 岡山
- 西野武志, 田中真由美, 長辻祥子, 大槻雅子：FC/TA-891 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。第 42 回日本化学療法学会総会, 誌上発表抄録 P.28, 1994
- Kitzis M D, Billot-Klein D, Goldstein F W, Williamson R, Tran Van Nhieu G, Carlet J, Acar J F and Gutmann L : Dissemination of the novel plasmidmediated β -Lactamase CTX-1 which confers resistance to broad-spectrum cephalosporins and its inhibition by β -Lactamase inhibitors. Antimicrob. Agents

- and Chemoth.32 : 9~14, 1988
- 18) Kitzis M D, Ferre B, Coutrot A, Acar J F, Gutmann L : *In vitro* activity of combinations of Beta-Lactam Antibiotics with Beta-Lactamase inhibitors against cephalosporinase-producing bacteria. Eur. J. Clin. Microbiol, Infect. Dis. 8 : 783~788, 1989
- 19) Wallace R J Jr ; Steingrube V A, Nash D R, Hollis D G, Flanagan C, Brown B A, Labidi A & Weaver R E : BRO β -lactamases of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxella*, including evidence for chromosomal β -lactamase transfer by conjugation in *B. catarrhalis*, *M. nonliquefaciens* and *M. lacunata*. Antimicrob. Agents & Chemoth. 33 : 1845~1854, 1989
- 20) 出口浩一 : 臨床細菌学の現場から見た細菌感染症の様相。気道・呼吸器感染症患者採取材料からの検出菌。P.15~19, ビーチャム薬品 (非売品), 1983
- 21) 出口浩一 : 臨床細菌学的検査の現状。日常診療患者から検出される菌種と薬剤感受性。臨床のあゆみ 6 : 11~15, 1986

Antimicrobial activities of ritipenem against fresh clinically isolated strains

Koichi Deguchi, Nozomi Yokota, Masami Koguchi, Yumiko Suzuki
Shigemi Fukayama, Rika Ishihara and Seiji Oda
Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

We investigated the antimicrobial activity of ritipenem acoxil against fresh strains clinically isolated from January to September 1993.

The results were as follows :

1. The distribution of the minimum inhibitory concentrations (MICs) of ritipenem (RIPM) against methicillin (DMPPC)-resistant *Staphylococcus* spp. showed two peaks.

The MICs of RIPM against DMPPC moderately resistant strains (MIC of DMPPC $\leq 50 \mu\text{g/ml}$) were distributed in the low concentration range, and the MICs of RIPM against DMPPC highly resistant strains (MIC of DMPPC $\geq 100 \mu\text{g/ml}$) were distributed in the high concentration range.

2. RIPM showed potent antimicrobial activity against benzylpenicillin (PCG)-insensitive *Streptococcus pneumoniae* and-PCG resistant *Streptococcus pneumoniae*.

3. RIPM showed strong antimicrobial activity against third-generation cephem-resistant Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* group), *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*, and *Bacteroides fragilis* group.

4. The MIC₉₀ of RIPM against *Citrobacter freundii* was high, and *Acinetobacter* spp. and *Burkholderia cepacia* showed some strains that were highly resistant to RIPM.

5. The MIC of RIPM against *Haemophilus influenzae* was inferior to that of the third-generation cepheims. It is important that we consider fully the antimicrobial activity of RIPM against each organism when administering it in the clinical field.