

新規経口ペネム ritipenem acoxil のペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* およびその他の臨床分離菌に対する抗菌力

中塩哲士^{1, 3)}・岩沢博子³⁾・金光敬二^{2, 3)}・杜 甫云^{1, 3)}・嶋田甚五郎^{2, 3)}

聖マリアンナ医科大学*

1) 内科学・臨床検査医学教室

2) 微生物学教室

3) 難病治療研究センター

新規の経口ペネム系抗菌薬 ritipenem acoxil (RIPM-AC) の活性本体 ritipenem (RIPM) の *Streptococcus pneumoniae* およびその他の臨床分離菌に対する *in vitro* 抗菌力を検討した。対照薬として penicillin G, ampicillin, cefazolin, cefotiam, cefotaxime, imipenem, panipenem および経口抗菌薬 cephalexin, cefaclor, cefadroxil, cefpodoxime, cefdinir, cefditoren を用いた。

S. pneumoniae に対する RIPM の MIC range は $\leq 0.025 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ の範囲にあり, MIC₉₀ は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であった。RIPM は methicillin 耐性 Staphylococci を除くグラム陽性球菌, *Serratia marcescens* を除く腸内細菌科菌群, *Haemophilus influenzae* および嫌気性菌 (*Bacteroides* 属, *Fusobacterium* 属) にも良好な抗菌力を示した。

Key words : ritipenem acoxil (RIPM-AC), ritipenem (RIPM), 経口ペネム, *in vitro* 抗菌力, ペニシリン耐性肺炎球菌

新規ペネム系経口抗菌薬 ritipenem acoxil (RIPM-AC) は活性本体 ritipenem (RIPM) の3位カルボン酸にアセトキシメチル基をエステル結合して経口吸収性を高めたプロドラッグである。本剤は、経口投与された後主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解される¹⁾。本剤は各種β-ラクタマーゼに対して安定とされていることから、特に近年臨床問題となっているペニシリン・セフェム耐性 *Streptococcus pneumoniae* を含む臨床分離菌に対する RIPM の抗菌力を検討した²⁻⁴⁾。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

当院において1992年後半に各種臨床材料から分離され起原因菌と推定された新鮮菌株を用いた。*Staphylococcus aureus* および *Staphylococcus epidermidis* については methicillin (DMPPC) 感性菌 (MIC $\leq 1.56 \mu\text{g/ml}$) と DMPPC 耐性菌 (MIC $\leq 25 \mu\text{g/ml}$) に分けた。

2. 使用薬剤

Ritipenem (RIPM, FCE22101, ファルミタリア カルロエルバ (現ファルマシア)) の他に対照薬としてペニシリン系から penicillin G (PCG, 明治製薬), ampicillin (ABPC, 明治製薬), 注射用セファロsporin系から cefazolin (CEZ, 藤沢薬品工業), cefotiam (CTM, 武田薬品工業), cefotaxime (CTX, 森下セル), 経口セファロsporin系から cephalexin (CEX,

富山化学工業), cefaclor (CCL, 塩野義製薬), cefadroxil (CDX, 万有製薬), cefpodoxime (CPDX, 三共), cefdinir (CFDN, 藤沢薬品工業), cefditoren (CDTR, 明治製薬) およびカルバペネム系から imipenem (IPM, 万有製薬), panipenem (PAPM, 三共) を用いた。

3. 抗菌力測定法

日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) を求めた⁵⁻⁸⁾。使用培地は Mueller-Hinton II 培地 (BBL) を基礎培地として, *Streptococcus* 属, *Enterococcus* 属にはヒツジ脱繊維素血液 (コーニング) を10% (v/v) に添加した。*Staphylococcus* 属における MIPIC, DMPPC の測定に際しては NaCl を2% (w/v) に添加した。嫌気性菌の場合は日本化学療法学会標準法により GAM 寒天培地 (日水) を用いて嫌気性グローブボックス (フォーマ) で35°C, 48時間培養した⁶⁾。

II. 成績

1. *S. pneumoniae* に対する RIPM の抗菌力

臨床分離 *S. pneumoniae* 48株に対する oxacillin (MIPIC) の MIC 分布から0.5と1.0 $\mu\text{g/ml}$, 8と16 $\mu\text{g/ml}$ の間に細菌学的ブレイクポイントがみられた。そこで MIPIC の MIC が0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下を感性群, MIPIC の MIC が1~8 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にある中等

度耐性群, および MIC が $16 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性群の 3 群に分けられた (Fig. 1)。これら 3 群の *S. pneumoniae* に対する注射用 β -ラクタム薬 7 薬, 経口用 β -ラクタム薬 7 薬の MIC range, MIC_{50} および MIC_{80} をそれぞれ Table 1, Table 2 に示した。注射用 β -ラクタム薬のうち PAMP が最も良好な抗菌力を示した。経口用 β -ラクタム薬のうち RIPM が最も良好な抗菌力を示し, 特に MIPIC 耐性 *S. pneumoniae* に対して CEX, CDX, CCL の MIC_{80} が $32 \mu\text{g/ml}$ 以上であったのに対して RIPM の MIC_{80} は $0.06 \mu\text{g/ml}$ であった。

続いて *S. pneumoniae* に対する MIPIC と RIPM お

よび対照薬 13 薬の MIC_{80} の相関を Fig. 2 に示した。MIPIC と注射用 β -ラクタム薬は明らかに交差耐性を示した。MIPIC と経口用 β -ラクタム薬の相関は, CEX, CCL, CDX と比較的古い抗菌薬で特に明らかな交差耐性がみられた。検討 14 薬中, RIPM が最も良好な抗菌力を示し, RIPM の MIC_{80} は MIPIC 感性 *S. pneumoniae* に対して $0.015 \mu\text{g/ml}$ 以下, MIPIC 耐性 *S. pneumoniae* に対しても $0.06 \mu\text{g/ml}$ に過ぎなかった。

2. その他の臨床分離菌株に対する RIPM の *in vitro* 抗菌力

S. pneumoniae を除く各種菌株に対する RIPM の

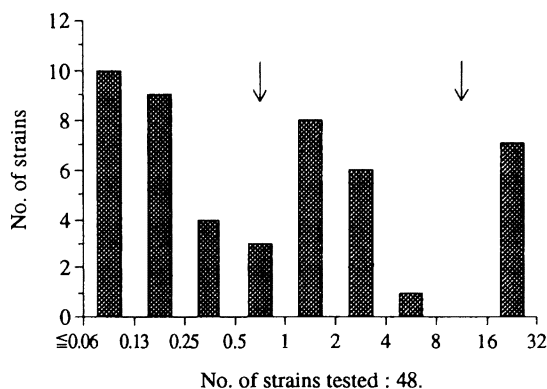


Fig. 1 MIC distribution of oxacillin (MIPIC) against *Streptococcus pneumoniae*

Table 1. Antimicrobial activity of intravascular injection-type agents against *Streptococcus pneumoniae*

Group	Agent	MIC range	$\text{MIC}_{50\%}$	$\text{MIC}_{80\%}$
MIPIC* ≤ 0.5	penicillin G	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
	ampicillin	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	cefazolin	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	0.13
	cefotiam	0.13 ~ 1	0.5	0.5
	cefotaxime	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	imipenem	≤ 0.06 ~ 0.13	≤ 0.06	≤ 0.06
	panipenem	≤ 0.015 ~ 0.06	≤ 0.015	≤ 0.015
1 ≤ MIPIC ≤ 8	penicillin G	≤ 0.03 ~ 0.5	≤ 0.03	0.06
	ampicillin	≤ 0.06 ~ 0.5	≤ 0.06	0.13
	cefazolin	≤ 0.06 ~ 2	0.5	0.5
	cefotiam	0.13 ~ 2	0.5	0.5
	cefotaxime	≤ 0.06 ~ 0.5	0.13	0.13
	imipenem	≤ 0.06 ~ 0.13	≤ 0.06	≤ 0.06
	panipenem	≤ 0.015 ~ 0.13	≤ 0.015	≤ 0.015
MIPIC ≥ 16	penicillin G	0.5 ~ 2	1	2
	ampicillin	0.5 ~ 2	1	1
	cefazolin	2 ~ 4	2	4
	cefotiam	1 ~ 8	4	8
	cefotaxime	0.5 ~ 1	0.5	1
	imipenem	0.13 ~ 0.5	0.5	0.5
	panipenem	0.03 ~ 0.25	0.13	0.25

* : oxacillin

No. of strains tested : 48

MIC : $\mu\text{g/ml}$

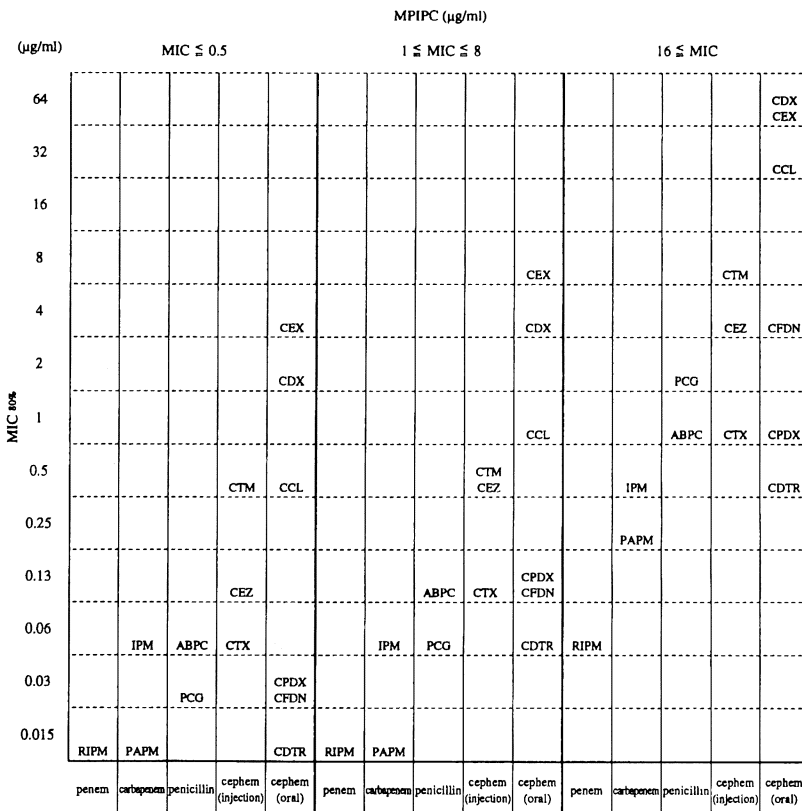
Table 2. Antimicrobial activity of oral agents against *Streptococcus pneumoniae*

Group	Agent	MIC range	MIC _{80%}	MIC _{80%}
MIPIC* ≤ 0.5	cephalexin	0.5 ~ 4	2	4
	cefadroxil	0.25 ~ 2	1	2
	cefaclor	≦ 0.13 ~ ≧ 32	0.5	0.5
	cefdinir	≦ 0.015 ~ 0.13	≦ 0.015	0.03
	cefpodoxime	≦ 0.015 ~ 0.03	≦ 0.015	0.03
	cefditoren	≦ 0.015 ~ 0.03	≦ 0.015	≦ 0.015
	ritipenem	≦ 0.015 ~ 0.03	≦ 0.015	≦ 0.015
1 ≤ MIPIC ≤ 8	cephalexin	2 ~ 32	4	8
	cefadroxil	2 ~ 16	4	4
	cefaclor	0.5 ~ 8	1	1
	cefdinir	≦ 0.015 ~ 0.25	0.13	0.13
	cefpodoxime	≦ 0.015 ~ 0.5	0.13	0.13
	cefditoren	≦ 0.015 ~ 0.13	0.03	0.06
	ritipenem	≦ 0.015 ~ 0.13	≦ 0.015	≦ 0.015
MIPIC ≥ 16	cephalexin	8 ~ ≧ 64	≧ 64	≧ 64
	cefadroxil	4 ~ ≧ 64	≧ 64	≧ 64
	cefaclor	16 ~ ≧ 32	≧ 32	≧ 32
	cefdinir	2 ~ 8	2	4
	cefpodoxime	0.5 ~ 2	1	1
	cefditoren	0.13 ~ 0.5	0.25	0.5
	ritipenem	0.03 ~ 0.25	0.03	0.06

* : oxacillin

MIC : μg/ml

No. of strains tested : 48



abbreviation ; PCG : penicillin G, ABPC : ampicillin, CEZ : cefazolin
 CTM : cefotiam, CTX : cefotaxime, IPM : imipenem
 PAMP : panipenem, CEX : cephalixin, CDX : cefadroxil
 CCL : cefaclor, CFDN : cefdinir, CPDX : cefpodoxime
 CDTR : cefditoren, RIPM : ritipenem

Fig. 2 Correlation of MIC₈₀ between oxacillin and other β-lactams

MIC range, MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 3 に示した。RIPM の MIC₉₀ が 0.1 μ g/ml 以下の優れた抗菌力を示した菌種には *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* および *Bacteroides fragilis* があった。次に RIPM の MIC₉₀ が 0.2~6.25 μ g/ml の範囲にあった菌種には *Enterococcus faecalis*, DMPPC 感性 *Staphylococcus epidermidis*, 腸内細菌科菌群のうち *Serratia marcescens* を除くすべての菌種, *Haemo-*

philus influenzae, *Alcaligenes faecalis* および嫌気性菌のうち *Fusobacterium* 属, *Peptostreptococcus* 属があった。

RIPM の MIC₉₀ が 12.5~50 μ g/ml の範囲にあった菌種は *Enterococcus faecium*, *Enterococcus avium*, DMPPC 感性 *Staphylococcus aureus*, *S. marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus* および *Clostridium difficile* があった。最後に RIPM の MIC₉₀ が 100 μ g/ml 以

Table 3. Antimicrobial activity of ritipenem against recent clinical isolates

Species	No. of strains tested	MIC range	MIC ₅₀ %	MIC ₉₀ %
<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	≤0.05 ~ 0.1	0.05	0.1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	27	≤0.05 ~ 0.1	0.05	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i>	27	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25
<i>Enterococcus avium</i>	27	0.78 ~ 25	6.25	12.5
<i>Enterococcus faecium</i>	27	1.56 ~ 50	6.25	12.5
MSSA	27	0.1 ~ 6.25	0.2	6.25
MRSA	27	1.56 ~ ≥200	100	≥200
MSSE	27	0.05 ~ 6.25	0.2	3.13
MRSE	27	6.25 ~ ≥200	100	≥200
<i>Escherichia coli</i>	27	0.05 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Citrobacter freundii</i>	27	0.2 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Citrobacter diversus</i>	9	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	0.1 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Klebsiella oxytoca</i>	18	0.1 ~ 0.78	0.2	0.39
<i>Enterobacter aerogenes</i>	27	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i>	27	0.39 ~ 12.5	1.56	6.25
<i>Proteus mirabilis</i>	27	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
<i>Proteus vulgaris</i>	27	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
<i>Morganella morganii</i>	27	0.2 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Providencia rettgeri</i>	18	0.2 ~ 1.56	0.78	1.56
<i>Serratia marcescens</i>	27	1.56 ~ 50	6.25	50
<i>Salmonella</i> spp.	9	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>Yersinia enterocolitica</i>	9	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	9	0.05 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27	12.5 ~ ≥200	100	≥200
<i>Pseudomonas putida</i>	9	12.5 ~ ≥200	50	≥200
<i>Xantomonas maltophilia</i>	27	25 ~ ≥200	≥200	≥200
<i>Burkholderia cepacia</i>	10	50 ~ ≥200	100	≥200
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	27	0.1 ~ 50	1.56	25
<i>Acromobacter xylosoxidans</i>	27	3.13 ~ ≥200	25	100
<i>Alcaligenes faecalis</i>	9	0.1 ~ 1.56	0.39	1.56
<i>Flavobacterium</i> spp.	18	12.5 ~ ≥200	100	≥200
<i>Haemophilus influenzae</i>	27	0.1 ~ 1.56	0.39	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i>	18	≤0.025 ~ 0.2	0.05	0.1
<i>Fusobacterium</i> spp.	9	≤0.05 ~ 0.2	0.05	0.2
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	18	≤0.025 ~ 0.2	0.1	0.2
<i>Clostridium difficile</i>	27	3.13 ~ 25	6.25	25

MSSA: Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*
 MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 MSSE: Methicillin-sensitive *Staphylococcus epidermidis*
 MRSE: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*

※MIC: μ g/ml

上を示す高度耐性菌種には DMPPC 耐性 Staphylococci, *Pseudomonas aeruginosa* を含む多くのブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌があった。

Ⅲ. 考 察

多数の臨床分離新鮮株を用いた検討で RIPM は DMPPC 耐性 Staphylococci を除いたグラム陽性球菌, *S. marcescens* を除いた腸内細菌科菌群, *H. influenzae* および嫌気性菌に対して良好な抗菌力を示した。RIPM は殺菌的に作用し組織移行性も良好とされる。*S. pneumoniae* のペニシリン耐性かどうかの判定基準として国際的に統一された基準がないのが現状である⁹⁾。今回用いた *S. pneumoniae* 48 株を米国の National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) で定める PCG を基準抗菌薬, すなわち sensitive $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$, intermediate $0.12 \sim 1 \mu\text{g/ml}$, resistant $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ とすると 21% の菌株が耐性菌と判定された。一方, 同じく NCCLS で定める MIPIC を基準抗菌薬として sensitive $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$, resistant $\geq 0.12 \mu\text{g/ml}$ とすると 79% の菌株が耐性菌と判定され, 基準抗菌薬, ブレークポイントの設定いかににより耐性菌の割合が大きく異なる。なお, ディスク法により *S. pneumoniae* の感受性を判定する際にも混乱がみられる。すなわち米国におけるディスク法 (Kirby-Bauer 法) ではディスクに含有される MIPIC 量は $1 \mu\text{g/disc}$ に過ぎないのに対して, 我が国で常用される昭和ディスク法においては MIPIC の含有量は $30 \mu\text{g/disc}$ であることから, 一般に我が国においてディスク法では低感性～中等度耐性 *S. pneumoniae* は検出されにくい傾向にある。最後に β -ラクタム薬の使用と耐性 *S. pneumoniae* の増加が密接に関連しているとの報告があり, かつマクロライド薬, ニューキノロン薬に耐性を示す *S. pneumoniae* の分離頻度も漸増し多剤耐性化が進行している^{10)~12)}。臨床検査においては遺伝子診断も含めて迅速で簡便な耐性 *S. pneumoniae* の検出法, 判定法の確立が望まれる。PC 耐性 *S. pneumoniae* に対する RIPM の抗菌力は優れており, 臨床的有用性が期待される。

文 献

- 1) Boersma W G, Puister S, Altena R, Molinar M, Koeter G H : Clinical and bacteriological efficacy and tolerability of FCE22891 in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38 : 872~875, 1994
- 2) Mason E, Kaplan S, Lamberth L, Tillman

R : Increased rates of isolation of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in a children's hospital and *in vitro* susceptibilities to antibiotics of potential therapeutic use. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36 : 1703~1707, 1992

- 3) Caputo G M, Appelbaum P C, Liu H H : Infections due to penicillin-resistant pneumococci. *Arch. Intern. Med.* 153 : 1301~1310, 1993
- 4) 角田 修, 目黒英典, 田島 剛 : 一次病院の小児科外来における肺炎球菌, penicillin 耐性株の最近の動向と外来治療についての検討。 *感染症学雑誌* 68 : 977~981, 1994
- 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) 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
- 7) 中塩哲士, 須佐千尋, 邱 世林, 金光敬二, 堀誠治, 柳川 明, 嶋田甚五郎 : 新規グリコペプチド系抗菌薬 Teicoplanin の各種臨床分離新鮮株に対する抗菌力の検討。 *Chemotherapy* 41 (S-2) : 41~46, 1993
- 8) 中塩哲士, 須佐千尋, 岩沢博子, 堀誠治, 嶋田甚五郎 : 新規ペネム系経口抗菌薬 SY5555 の各種臨床分離新鮮菌株に対する抗菌力の検討。 *Chemotherapy* 42 (S-1) : 656~663, 1994
- 9) Marshall K J, Musher D M, Watson D, Mason E D : Testing of *Streptococcus pneumoniae* for resistance to penicillin. *J. Clin. Microbiol.*, 31 : 1246~1250, 1993
- 10) 北山理恵子, 南 新三郎, 堀井妙子, 前花淳子, 保田 隆, 渡辺泰雄, 成田弘和, 出口浩一 : 臨床検査材料から分離された肺炎球菌の経口抗菌薬に対する感受性。 *Chemotherapy* 42 : 592~598, 1994
- 11) Appelbaum P C : Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae* : an overview. *Clin. Infect. Dis.* 15 : 77~83, 1992
- 12) Linares J, Alonso T, Perez J, Martin R : Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty four β -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 30 : 279~288, 1992

Antimicrobial activity of a new oral penem, ritipenem, the active form of the prodrug ritipenem acoxil, against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and other recent clinical pathogens

Satoshi Nakashio, Hiroko Iwasawa, Keiji Kanemitsu, Du Pu Yun
and Jingoro Shimada

Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine
2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki 216, Japan

The antimicrobial activity of the new oral penem ritipenem (RIPM), the active form of the prodrug ritipenem acoxil (RIPM-AC), was determined against *Streptococcus pneumoniae* and other recent clinical pathogens in comparison with other agents. The antimicrobial activity of RIPM against both penicillin-sensitive and penicillin-resistant *S. pneumoniae*, was superior to that of 14 β -lactam agents. MICs of RIPM against *S. pneumoniae* ranged from ≤ 0.025 to $0.2 \mu\text{g/ml}$, and $\text{MIC}_{90\%}$ was $0.1 \mu\text{g/ml}$. RIPM also showed good activity against *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, almost all species of Enterobacteriaceae except *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, and *Fusobacterium* spp., but not against gram-negative glucose-nonfermenters including *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia*.