

【市販後調査】

1999年の血液由来臨床分離株に対する meropenem の抗菌力の検討

小林 芳夫・内田 博・上遠野保裕

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部*

(平成13年9月25日受付・平成13年10月22日受理)

1999年1～6月に慶應義塾大学中央臨床検査部にて血液培養検体から分離・同定した197株を対象とし、meropenem (MEPM) の抗菌力を対照薬剤とともに測定した。さらに、前回同様に調査した1997年10月～1998年3月の分離株での成績と比較してMEPMに対する血液由来の臨床分離株の感受性の動向を検討し、以下の結果を得た。

1. MEPMを含むカルバペネム系薬は、グラム陽性菌のうち、本来抗菌活性を期待できないmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* などのブドウ球菌の多剤耐性株に対する抗菌力は不十分であったが、その他の菌株に対してはおおむね良好な抗菌力を示した。

2. グラム陰性菌に対しては、MEPMはimipenem (IPM) およびpanipenem (PAPM) に比べ優れた抗菌力を示した。また*Pseudomonas aeruginosa* において、IPM, PAPMでMICが16 µg/mL以上の株が認められたが、MEPMでは認められなかった。

3. 前回調査時の成績と比較してMIC₅₀, MIC₉₀ いずれについても2管以上上昇した菌種はなく、MEPMの臨床分離株に対する抗菌力に顕著な耐性化の傾向は認められなかった。

Key words: 血液分離菌, 抗菌薬感受性, カルバペネム系薬, meropenem

Meropenem (MEPM, 商品名: メロペン) は1995年6月に住友製薬より発売された1β-メチルカルバペネム系薬である¹⁾。カルバペネム系薬としては、MEPM以前にimipenem/cilastatin (IPM/CS)²⁾ およびpanipenem/betamipron (PAPM/BP)³⁾ が市販されているが、MEPMはカルバペネム骨格の1β位にメチル基を導入することによりカルバペネムの生体由来の分解酵素であるデヒドロペプチダーゼ-Iに対する安定性が向上しており⁴⁾、また腎毒性も低い⁵⁾ことから、本系統の抗菌薬として世界ではじめて単剤での使用が可能となった薬剤である。また、MEPMは中枢神経毒性がIPM, PAPMと比較して低いことも報告されており⁶⁾、現在本邦だけでなく世界80か国以上で市販されている。

MEPMはその開発時においてグラム陽性菌・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を示すことが確認されているが¹⁾、抗菌薬においては、市販後の使用量の急増などに伴い耐性菌の出現や増加が懸念されることから、臨床分離株の感受性を市販後に定期的に調査しその現況を把握しておくことはきわめて重要である。前回われわれは、1997～1998年に慶應義塾大学病院中央臨床検査部にて血液培養検体から分離・同定した株を対象に、MEPMおよび他のカルバペネム系薬を含む対照薬剤の抗菌力を測定し、その結果について報告した⁷⁾。今回、同様のプロトコールにて分離・同定した1999年の臨床分離株を対象に、MEPMおよび対照薬剤の抗菌力を測定し、前回の成績と比較して感受性の動向について調査したので、以下に報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

1999年1月～1999年6月までに慶應義塾大学医学部中央臨床検査部微生物において血液培養検体から分離・同定した以下の菌株を対象とした。Methicillin (DMPPC)-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 19株, DMPPC-resistant *S. aureus* (MRSA) 39株, *Staphylococcus epidermidis* 69株, *Escherichia coli* 31株, *Klebsiella* spp. 15株 (*Klebsiella pneumoniae* 13株, *Klebsiella oxytoca* 2株), *Enterobacter* spp. 5株 (*Enterobacter cloacae* 4株を含む), *Pseudomonas aeruginosa* 19株, 以上197株。なお、同一患者から分離された同一菌種の株については、初回分離株を採用した。

2. 使用薬剤および抗菌力の測定

Meropenem (住友製薬) の抗菌力の測定は、imipenem (萬有製薬), panipenem (三共), ceftazidime (CAZ: グラクソ・スミスクライン), ceftazopran (CZOP: 武田薬品工業), cefepime (CFPM: プリストル製薬), flomoxef (FMOX: シグマ社), piperacillin (PIPC: シグマ社), vancomycin (VCM: シグマ社), clindamycin (CLDM: シグマ社), arbekacin (ABK: シグマ社), tobramycin (TOB: シグマ社) を対照薬剤として、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法⁸⁾ にしたがって、10⁴ cfu/well 接種の微量液体希釈法にて行った。なお、比較対照薬剤は力価の明らかな標準品を使用した。

Table 1-1. Antibacterial activities of meropenem and reference compounds against clinical isolates obtained from blood of patients

Organism (No. tested)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA ^a) (19)	meropenem	$\leq 0.0625-0.125$	≤ 0.0625	0.125
	imipenem	≤ 0.0625	≤ 0.0625	< 0.0625
	panipenem	≤ 0.0625	≤ 0.0625	< 0.0625
	ceftazidime	4-16	8	16
	cefazopran	0.125-0.5	0.25	0.5
	cefepime	0.5-4	2	4
	flomoxef	0.25-0.5	0.5	0.5
	piperacillin	0.25-16	2	8
	arbekacin	0.125-1	0.5	1
	tobramycin	0.125-2	0.5	1
	vancomycin	0.5-1	1	1
clindamycin	128->128	>128	>128	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA ^b) (39)	meropenem	8-64	32	64
	imipenem	32->128	128	128
	panipenem	16->128	64	128
	ceftazidime	8->128	>128	>128
	cefazopran	8-32	16	16
	cefepime	16->128	>128	>128
	flomoxef	32->128	128	>128
	piperacillin	16->128	128	>128
	arbekacin	$\leq 0.0625-16$	1	2
	tobramycin	0.25->128	>128	>128
	vancomycin	0.5-2	1	2
clindamycin	>128	>128	>128	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (69)	meropenem	$\leq 0.0625-64$	4	32
	imipenem	$\leq 0.0625-64$	1	32
	panipenem	$\leq 0.0625-64$	2	32
	ceftazidime	0.5->128	32	>128
	cefazopran	$\leq 0.0625-8$	0.5	4
	cefepime	$\leq 0.0625-128$	8	128
	flomoxef	0.25-64	8	64
	piperacillin	$\leq 0.0625-128$	8	64
	arbekacin	$\leq 0.0625-16$	0.5	2
	tobramycin	$\leq 0.0625->128$	16	>128
	vancomycin	0.25-4	2	2
clindamycin	128->128	>128	>128	
<i>Escherichia coli</i> (31)	meropenem	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625
	imipenem	$\leq 0.0625-0.25$	0.125	0.25
	panipenem	$\leq 0.0625-0.5$	0.125	0.25
	ceftazidime	$\leq 0.0625-1$	0.125	0.25
	cefazopran	$\leq 0.0625-0.125$	≤ 0.0625	< 0.0625
	cefepime	$\leq 0.0625-0.125$	≤ 0.0625	≤ 0.0625
	flomoxef	$\leq 0.0625-1$	≤ 0.0625	0.25
	piperacillin	0.25-64	2	32
	arbekacin	$\leq 0.0625-1$	≤ 0.0625	0.5
	tobramycin	0.125-1	0.5	1
	vancomycin	128->128	>128	>128
clindamycin	128->128	>128	>128	

^a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*^b methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 1-2. Antibacterial activities of meropenem and reference compounds against clinical isolates obtained from blood of patients

Organism (No. tested)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		range	50%	90%	
<i>Klebsiella</i> spp. ^c (15)	meropenem	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	
	imipenem	0.125-0.25	0.25	0.25	
	panipenem	$\leq 0.0625-0.5$	0.125	0.5	
	ceftazidime	$\leq 0.0625-0.25$	0.25	0.25	
	cefozopran	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	
	cefepime	$\leq 0.0625-0.125$	≤ 0.0625	≤ 0.0625	
	flomoxef	$\leq 0.0625-0.125$	≤ 0.0625	0.125	
	piperacillin	0.5-8	4	8	
	arbakacin	$\leq 0.0625-0.5$	≤ 0.0625	0.5	
	tobramycin	0.125-0.5	0.25	0.5	
	vancomycin	>128	>128	>128	
	clindamycin	>128	>128	>128	
	<i>Enterobacter</i> spp. ^d (5)	meropenem	$\leq 0.0625-0.125$	≤ 0.0625	0.125
		imipenem	0.125-0.25	0.25	0.25
panipenem		$\leq 0.0625-0.5$	0.25	0.5	
ceftazidime		0.125-32	0.5	32	
cefozopran		$\leq 0.0625-0.5$	≤ 0.0625	0.5	
cefepime		≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	
flomoxef		1-64	64	64	
piperacillin		0.5-16	1	16	
arbakacin		$\leq 0.0625-0.5$	≤ 0.0625	0.5	
tobramycin		0.25-128	0.5	128	
vancomycin		>128	>128	>128	
clindamycin		>128	>128	>128	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (19)		meropenem	0.125-8	0.5	4
		imipenem	0.5-16	1	8
	panipenem	1-16	8	16	
	ceftazidime	1-64	1	16	
	cefozopran	0.25-16	0.5	8	
	cefepime	1-16	2	8	
	flomoxef	>128	>128	>128	
	piperacillin	2-128	4	64	
	arbakacin	0.125-16	4	8	
	tobramycin	0.25-2	1	2	
	vancomycin	>128	>128	>128	
	clindamycin	>128	>128	>128	

^c*Klebsiella pneumoniae* (13), *Klebsiella oxytoca* (2)^d*Enterobacter cloacae* (4), *Enterobacter* sp. (1)

II. 結 果

1. MEPM と対照薬剤の抗菌力

Table 1 に各菌種、菌属に対する MIC 測定結果を MIC 分布, 50% MIC (MIC_{50}), 80% MIC (MIC_{80}), 90% MIC (MIC_{90}) で示した。以下, 菌種ごとに MEPM ならびに対照薬剤として加えた IPM, PAM の結果を中心に記述する。

1) MSSA

Table 1 には抗菌薬 12 剤の MSSA 19 株に対する MIC 測定結果を示した。MEPM を含むカルバペネム系 3 剤はいずれも全供試株の発育を $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で阻止し, 優れた抗菌力を示した。MEPM の MIC_{90} は

$0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり, その抗菌力はセフェム系薬 (CAZ, CZOP, CFPM, FMOX) や PIPC に勝っていた。また, IPM, PAM の MIC_{90} は $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2) MRSA

Table 1 には抗菌薬 12 剤の MRSA 39 株に対する MIC 測定結果を示した。MRSA に対し優れた抗菌力を示した薬剤は ABK, VCM であり, MIC_{90} は $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。他の供試薬剤の MIC_{90} はカルバペネム系 3 剤を含めいずれも $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり, その抗菌力は劣っていた。

3) *S. epidermidis*

Table 1 には抗菌薬 12 剤の *S. epidermidis* 69 株に対する MIC 測定結果を示した。*S. epidermidis* に対してもっとも優れた抗菌力を示した薬剤は ABK, VCM であり, MIC₉₀ は 2 µg/mL であった。MEPM を含むカルバペネム系 3 剤の MIC はいずれも幅広い分布を示し, MIC₉₀ は 32 µg/mL であった。

4) *E. coli*

Table 1 には抗菌薬 12 剤の *E. coli* 31 株に対する MIC 測定結果を示した。抗菌力がもっとも強かった薬剤は MEPM であり, 全供試株の発育を 0.0625 µg/mL 以下で阻止していた。MEPM に次いで CFPM, CZOP の抗菌力が強かったが, 一方で PIPC の MIC₉₀ は 32 µg/mL でありその抗菌力は不十分であった。MEPM の MIC₉₀ は ≤0.0625 µg/mL であり, IPM, PAMP に比較して 2 管以上勝っていた。

5) *Klebsiella* spp.

Table 1 には, 抗菌薬 12 剤の *K. pneumoniae* 13 株と *K. oxytoca* 2 株計 2 菌種をまとめた *Klebsiella* spp. 15 株に対する MIC 測定結果を示した。抗菌力がもっとも強かった薬剤は MEPM と CZOP であり, 全供試株の発育を 0.0625 µg/mL 以下で阻止していた。次いで CFPM, FMOX の抗菌力が強かったが, 一方で PIPC の MIC₉₀ は 8 µg/mL であった。MEPM の MIC₉₀ は ≤0.0625 µg/mL であり, IPM, PAMP に比較してそれぞれ 2 管, 3 管以上勝っていた。

6) *Enterobacter* spp.

Table 1 には抗菌薬 12 剤の *E. cloacae* 4 株を含む *Enterobacter* spp. 5 株に対する MIC 測定結果を示した。*Enterobacter* spp. に対する MEPM の MIC₉₀ は 0.125 µg/mL であり, IPM, PAMP に比較してそれぞれ 1 管, 2 管ずつ勝っており, 優れた抗菌力を示した。

一方, CAZ, PIPC, FMOX, TOB では, これら薬剤の MIC が 16 µg/mL 以上を示した株が認められた。

7) *P. aeruginosa*

Table 1 には抗菌薬 12 剤の *P. aeruginosa* 19 株に対する MIC 測定結果を示した。*P. aeruginosa* に対し優れた抗菌力を示した薬剤は TOB, MEPM であり, MIC₉₀ はそれぞれ 2 µg/mL, 4 µg/mL であった。MEPM の MIC₉₀ は IPM, PAMP に比較してそれぞれ 1 管, 2 管ずつ勝っていた。また, MEPM では耐性株 (MIC ≥ 16 µg/mL) が認められなかったのに対し, IPM, PAMP ではそれぞれ 1 株 (5%), 2 株 (11%) ずつ耐性株が認められた。

2. *P. aeruginosa* に対するカルバペネム系薬間の MIC 相関

P. aeruginosa に対する MEPM と IPM, MEPM と PAMP 間の MIC 相関をそれぞれ Figs. 1, 2 に示した。MEPM の MIC は IPM に比較し 11 株 (57.9%) で勝っており, そのうち 2 管以上勝っていた株が 6 株 (31.6%) で認められたのに対し, IPM の MIC が勝っていた株は 2 株 (10.5%) のみでいずれも 1 管の差であった。さらに PAMP に対しては MEPM の MIC は全株で勝つ

Table 2. MICs of meropenem against isolates obtained from blood of patients during 1997 to 1998 and 1999

Organism	Years	No. tested	MIC (µg/mL)		
			range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA ^a)	1997-1998	20	≤0.0625-0.125	0.125	0.125
	1999	19	≤0.0625-0.125	≤0.0625	0.125
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA ^b)	1997-1998	50	8-128	16	64
	1999	39	8-64	32	64
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1997-1998	23	≤0.0625-128	4	16
	1999	69	≤0.0625-64	4	32
<i>Escherichia coli</i>	1997-1998	26	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625
	1999	31	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625
<i>Klebsiella</i> spp. ^c	1997-1998	25	≤0.0625-0.125	≤0.0625	≤0.0625
	1999	15	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625
<i>Enterobacter</i> spp. ^d	1997-1998	9	≤0.0625-0.5	≤0.0625	0.5
	1999	5	≤0.0625-0.125	≤0.0625	0.125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1997-1998	22	≤0.0625-16	0.25	2
	1999	19	0.125-8	0.5	4

^a methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

^b methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

^c 25 strains of *Klebsiella pneumoniae* obtained between 1997 and 1998; 13 strains of *K. pneumoniae* and 2 strains of *Klebsiella oxytoca* obtained in 1999.

^d 8 strains of *Enterobacter cloacae* and 1 strain of *Enterobacter aerogenes* obtained between 1997 and 1998; 4 strains of *E. cloacae* and 1 strain of *Enterobacter* sp. obtained in 1999.

MIC data for isolates obtained between 1997 and 1998 are quoted from a published reference.

ており、そのうち2管以上勝っていた株が16株(84.2%)で認められた。

3. MEPMの抗菌力の1997~1998年の成績との比較

今回の検討結果を1997~1998年に慶應義塾大学病院中央臨床検査部において分離・同定した各種菌種、菌属に対するMEPMの抗菌力の成績⁷⁾を引用してMIC-range, MIC₅₀, MIC₉₀で比較しTable 2に示した。分離された菌株数が5株と少なかった*Enterobacter* spp.においてMIC₉₀が2管低下したことを除けば、いずれの菌種、菌属についても、前回の成績と比較してのMIC₅₀, MIC₉₀の変動は1管以内であった。

III. 考 察

今回、われわれは、MEPMに対する市販後の臨床分離株の感受性について最新の状況を調査する目的で、1999年に慶應義塾大学病院中央臨床検査部において血液培養検体より分離・同定した197株について、他のカルバペネム系薬を含む対照薬剤とともにMEPMのMICを測定した。

グラム陽性菌に対しては、MEPMを含むカルバペネム系薬は、本来抗菌活性を期待できないMRSAなどのブドウ球菌の多剤耐性株に対する抗菌力は不十分であったが、その他の菌株に対してはおおむね良好な抗菌力を示した。なお、*S. epidermidis*で認められた耐性株については、今回DMPPCの抗菌力は測定していないが、CNS (coagulase negative staphylococci)において近年DMPPC耐性株による多剤耐性化の傾向が認められている⁹⁾ことから、MRSE (DMPPC-resistant *S. epidermidis*)であるものと考えられる。

一方、グラム陰性菌に対しては、MEPMはいずれの菌種についてもIPM, PAPMに勝る優れた抗菌力を示していた。また、Figs. 1, 2に示したように*P. aeruginosa*に対して、MEPMのMICはIPMに比較し11株(57.9%)で、PAPMに対しては全株で勝っており、さらにMEPMではMICが16 μ g/mL以上の株も認められず良好な抗菌力を示していた。この要因としては、MEPMが*P. aeruginosa*のPBP2およびPBP3に対してIPM, PAPMに比較して高い親和性を示すことや、MEPMはカルバペネム系薬の主要な外膜透過孔を形成している蛋白質であるOprDを欠損している株に対してもIPM, PAPMに比較して優れた抗菌力を示すこと¹⁰⁾などが考えられる。

また、近年、各種グラム陰性菌において、カルバペネム系薬を分解するメタロ β -ラクタマーゼの遺伝子 bla_{IMP} をコードする伝達性プラスミドによるカルバペネム耐性菌の増加が懸念されている¹¹⁾が、Table 2に示したように今回得られた成績では、MIC₅₀, MIC₉₀のいずれについても前回調査した1997~1998年の臨床分離株における成績⁷⁾に比較して2管以上上昇した菌種、菌属

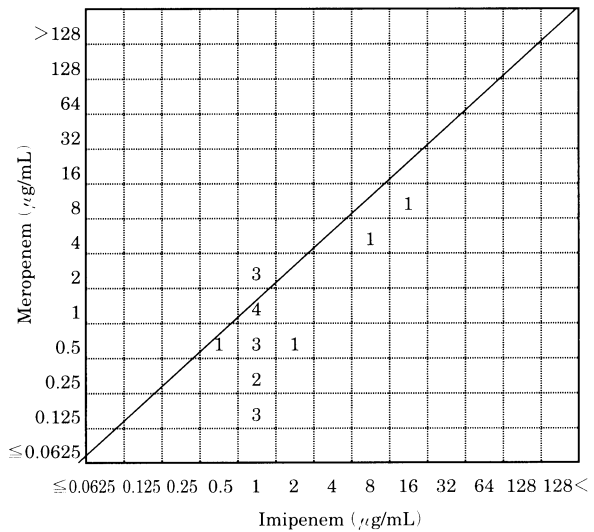


Fig. 1. Collerogram comparing MIC of meropenem and imipenem for *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

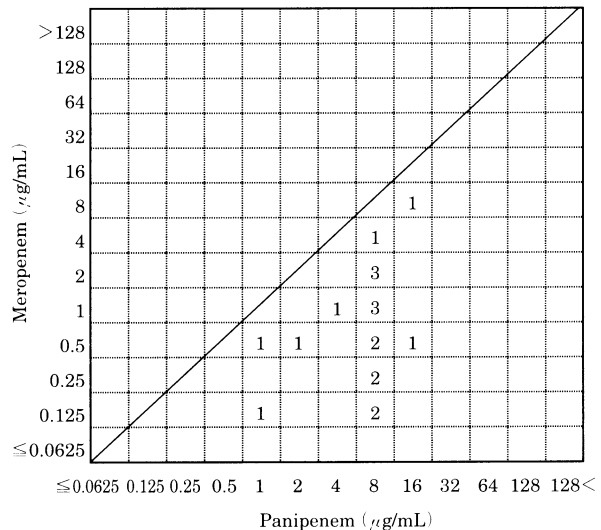


Fig. 2. Collerogram comparing MIC of meropenem and panipenem for *Pseudomonas aeruginosa* isolates.

はなく、MEPMに対する臨床分離株の感受性に大きな変動は認められなかった。

以上より、MEPMに対する臨床分離株の感受性には顕著な耐性化の傾向は認められず、現時点においてMEPMは開発時に確認された優れた抗菌力を保持していることを確認できたため、依然として臨床的に有用性の高いカルバペネム系薬であるとの結論を得た。

本論文の要旨は、第47回日本化学療法学会東日本支部総会(平成12年10月・旭川)において発表した。

文 献

- 1) 砂川 洵: メロペネム。カルバペネム系抗生物質(原耕平編), p.43~53, 医薬ジャーナル社, 1995
- 2) 橋爪照隆: イミペネム。カルバペネム系抗生物質(原耕平編), p.27~34, 医薬ジャーナル社, 1995

- 3) 安田 紘: パニペネム。カルバペネム系抗生物質 (原耕平 編), p.35~42, 医薬ジャーナル社, 1995
- 4) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 他: Meropenem の各種実験動物における薬物動態。Chemotherapy 40 (S-1): 123~131, 1992
- 5) 井上 薫: Meropenem のラットおよびサルにおける腎毒性試験。Chemotherapy 40 (S-1): 222~237, 1992
- 6) Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, et al.: Structure features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: Effect of C-2 side chain. J. Antibiotics 48: 408~416, 1995
- 7) 小林芳夫, 萩原 董, 浦山利己, 他: Meropenem (MEPM) の主要臨床分離株に対する抗菌力の検討。臨床と微生物 27 (3): 355~365, 2000
- 8) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会 (1988年): 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法) —日本化学療法学会標準法—。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 9) 野村秀一: II-2. 3) 耐性パターンと疫学—MRCNS-耐性菌感染症の理論と実際 (平松啓一 編), p.61~65, 医薬ジャーナル社, 1998
- 10) 砂川 洵, 金澤勝則, 納田浩司: カルバペネム系抗生物質の抗緑膿菌活性。Jpn. J. Antibiotics 53: 479~511, 2000
- 11) 加藤直樹, 山添喜久雄, 渡辺邦友: II-1. 4) メタロ-β-ラクタマーゼ。耐性菌感染症の理論と実際 (平松啓一 編), p.44~47, 医薬ジャーナル社, 1998

Antimicrobial activities of meropenem against main organisms isolated from blood of patients in 1999

Yoshio Kobayashi, Hiroshi Uchida and Yasuhiro Katohno

Division of Clinical Microbiology, Department of Clinical Laboratories,
Keio University Hospital, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

Using the broth micro-dilution method, the susceptibility of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and enterobacteriaceae to meropenem (MEPM) and control agents was examined. All strains were isolated from blood samples obtained from patients admitted to Keio University Hospital between January 1999 and June 1999. An inoculum size of 10⁶cfu/mL was used.

1. MEPM showed excellent antibacterial activities against most blood culture isolates at our hospital, with the exception of a drug-resistant strain of staphylococci (MRSA, part of *S. epidermidis*). A comparison of the antibacterial activity of MEPM with that found in our previous studies showed no significant difference in the susceptibility of clinical isolates. Thus, MEPM retained its position as the drug of first choice for serious infections.

2. MEPM differed microbiologically from imipenem and panipenem by having a greater potency *in vitro* against many gram-negative pathogens, including *P. aeruginosa*, and an almost similar potency against many gram-positive pathogens. Thus, MEPM was considered to be the most potent agent among the 3 carbapenems studied.