

【市販後調査】

2002 年度血液由来臨床分離株に対する meropenem の抗菌力

小林 芳夫・杉田香代子・上遠野保裕

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部*

(平成 16 年 5 月 18 日受付・平成 16 年 6 月 7 日受理)

2002 年 9 月～2003 年 3 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 145 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、本検討における成績を同様に調査した 1997 年 10 月～1998 年 3 月の分離株および 1999 年 1～6 月の分離株における成績と比較することにより、MEPM に対する血液由来臨床分離株の感受性動向を検討し、以下の結果を得た。

- ① MEPM は、カルバペネム系薬の中でも、グラム陰性菌に対して特に優れた抗菌活性を示し、*Pseudomonas aeruginosa* に対する耐性株 (MIC 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$) も最も少なかった。
- ② 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。
- ③ 1997～1998 年および 1999 年における分離株での成績と比較して、2002 年度分離株において、MEPM 耐性株の顕著な増加は認められなかった。

Key words: blood culture, susceptibility, carbapenems, meropenem

Meropenem (MEPM, メロペン™) は 1995 年 9 月に国内市販されたカルバペネム系薬であり¹⁾、主に敗血症を含む重症感染症の治療薬として重要な役割を果たしている。本邦におけるカルバペネム系薬としては、MEPM 以前に imipenem/cilastatin (IPM/CS) および panipenem/betamipron (PAPM/BP) が市販されているが、MEPM はカルバペネム骨格の 1 β 位にメチル基を導入することにより生体由来のカルバペネム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⁾、また腎毒性も低減された⁵⁾ことから、本系統の抗菌薬として世界で初めて単剤での使用が可能となったカルバペネム系薬であり、現在本邦のみならず世界 100 カ国以上で臨床に供されている。

MEPM はその開発時にグラム陽性菌・グラム陰性菌・嫌気性菌に対して広範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⁶⁾。しかしながら、抗菌薬は、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ため、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。われわれは、1997～1998 年および 1999 年に慶應義塾大学中央臨床検査部において分離・同定した血液由来株を対象に、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、その結果を報告してきた^{7,8)}。今回、同様のプロトコールにて分離・同定した 2002 年度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、これまでの成績と比較して感受

性動向について検討したので、以下に報告する。

I. 材料と方法

1. 使用菌株

2002 年 9 月～2003 年 3 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) 9 株, DMPPC-resistant *S. aureus* (MRSA) 21 株, *Staphylococcus epidermidis* 38 株, *Escherichia coli* 21 株, *Klebsiella* spp. 27 株 (*K. pneumoniae* 23 株, *K. oxytoca* 4 株), *Enterobacter cloacae* 6 株および *Pseudomonas aeruginosa* 23 株の合計 145 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

薬剤はすべて力価の明らかな標準品を使用した。すなわち、meropenem (住友製薬), imipenem (IPM: USP 標準品), panipenem (PAPM: 三共), biapenem (BIPM: ワイス), cefotiam (CTM: 武田薬品工業), ceftazidime (CAZ: USP 標準品), ceftazopran (CZOP: 武田薬品工業), cefepime (CFPM: プリストル製薬), flomoxef (FMOX: Sigma), piperacillin (PIPC: Sigma), aztreonam (AZT: Sigma), sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ: ファイザー), vancomycin (VCM: Sigma), teicoplanin (TEIC: アベンティスファーマ), ciprofloxacin

(CPFX: パイエル薬品), clindamycin (CLDM: Sigma), arbekacin (ABK: Sigma) および tobramycin (TOB: Sigma) を使用した。

3. 抗菌力の測定

抗菌力の測定は、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定標準法⁹⁾に従い、 10^4 cfu/well 接種の微量液体希釈法にて行った。

4. 基質拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の検出

E. coli および *K. pneumoniae* については、NCCLS 規定の ESBL 産生株検出基準¹⁰⁾に準じ、薬剤感受性試験において「CAZ あるいは AZT の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上」の条件を満たした菌株をスクリーニングし、cefotaxime (CTX) および CAZ 単独時の MIC に比べ、clavulanic acid (CVA) $4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 添加時の MIC がともに 3 管以上低下した場合、ESBL 産生株と判定した。

5. メタロ β ラクタマーゼ産生株の検出

P. aeruginosa については、黒川らの選別基準¹¹⁾に準じ、薬剤感受性試験において「CAZ の MIC が $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上かつ SBT/CPZ の MIC が $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上」、または「IPM の MIC が $8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上」の条件を満たした菌株をスクリーニングし、SMA (メルカプト酢酸ナトリウム) を利用したディスク拡散法¹²⁾および E-test MBL を使用した E-test 法¹³⁾によりメタロ β ラクタマーゼ産生菌の確認試験を行った。

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})、90% MIC (MIC_{90}) で示した。以下、 MIC_{90} を抗菌力の主な評価指標として、MEPM ならびに対照薬剤として加えた IPM、PAPM、BIPM の結果を中心に記述する。なお、耐性の判定は NCCLS の判定基準¹⁰⁾に準じて行った。

1) *E. coli* (21 株)

MEPM の抗菌力が最も強く、全供試株の発育を $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で阻止した。MEPM に次いで CFPM、CPFX の抗菌力が強かったが、耐性株が CFPM (MIC = 32, $128 \mu\text{g}/\text{mL}$) で 2 株、CPFX で 1 株 (MIC = $64 \mu\text{g}/\text{mL}$) 認められた。MEPM の MIC_{90} は $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、BIPM に比較して 1 管以上、IPM および PAPM に比較して 2 管以上優れていた。

2) *Klebsiella* spp (27 株)

抗菌力が最も強かった薬剤は MEPM であり、全供試株の発育を $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で阻止した。次いで CPFX および CFPM の抗菌力が強かったが、CFPM では低感受性 (MIC $16 \mu\text{g}/\text{mL}$) の株が 1 株認められた。MEPM の MIC_{90} は $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$ であり、BIPM に比較して 2 管以上、IPM および PAPM に比較して 3 管以上優れていた。

3) *E. cloacae* (6 株)

最も優れた抗菌力を示した薬剤は MEPM および CPFX であり、全供試株の発育を $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で阻止した。一方、CTM、CAZ、FMOX、PIPC、AZT、SBT/CPZ および CLDM では、MIC が $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の株が 1~6 株認められた。

4) *P. aeruginosa* (23 株)

いずれの薬剤も幅広い MIC 分布を示したが、その中で最も優れた抗菌力を示した薬剤は CPFX および TOB、次いで ABK であり、各薬剤の MIC_{90} は $1\sim 4 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。次いで、MEPM、BIPM の MIC_{90} が $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ で低く、IPM および PAPM に比較して 1 管優れていた。他の供試薬剤の MIC_{90} はいずれも $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。

5) MSSA (9 株)

MEPM を含むカルバペネム系 4 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、他の供試薬剤に比較して優れた抗菌力を示した。

6) MRSA (21 株)

最も優れた抗菌力を示した薬剤は ABK、VCM、次いで TEIC で、各薬剤の MIC_{90} は $1\sim 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。他の供試薬剤の MIC_{90} はカルバペネム系 4 剤を含めいずれも $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった。

7) *S. epidermidis* (38 株)

最も優れた抗菌力を示した薬剤は ABK、VCM であり、 MIC_{90} は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。MEPM を含むカルバペネム系 4 剤はいずれも幅広い MIC 分布を示し、MEPM の MIC_{90} は $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、IPM、PAPM および BIPM の MIC_{90} は $32 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2. ESBL 産生株の分離頻度

ESBL 産生株は、*E. coli* において 2 株 (9.5%)、*K. pneumoniae* において 1 株 (4.3%) に、それぞれ認められた。カルバペネム系薬はこれら 3 株いずれに対しても優れた抗菌力を示し、中でも MEPM は全株の発育を $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で阻止した (Table 2)。

3. カルバペネム耐性 *P. aeruginosa* の分離頻度

各カルバペネム系薬に対する耐性株 (MIC $16 \mu\text{g}/\text{mL}$) の分離頻度と、カルバペネム系薬間での交差耐性率を Table 3 に示した。耐性株の分離頻度は MEPM 耐性株が 3 株 (13.0%) で最も低く、次いで IPM 耐性株および BIPM 耐性株が 7 株 (30.4%)、PAPM 耐性株が 13 株 (56.5%) であった。また、MEPM 耐性の *P. aeruginosa* 3 株は、他のカルバペネム系薬のいずれにも耐性であったのに対し、他のカルバペネム系薬に耐性の *P. aeruginosa* における MEPM 耐性株の割合は、いずれも 50% 以下であった。なお、供試菌株 23 株において、メタロ β ラクタマーゼ産生株は検出されなかった。

4. MEPM の抗菌力の 1997~1998 年および 1999 年の成績との比較

今回の検討結果を 1997~1998 年および 1999 年に本院中央臨床検査部において分離・同定した各種菌種、菌属

Table 1. Comparative MICs of meropenem, other β -lactams, aminoglycosides, and other antibiotics against clinical organisms isolated from patient blood

Organism (n)	Drugs ^{a)}	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											50%	90%						
		0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			128	> 128				
<i>Escherichia coli</i> (21)	MEPM	21											0.0625	0.0625						
	IPM	2	13	5	1											0.125	0.25			
	PAPM			13	8											0.125	0.25			
	BIPM	18	3												0.0625	0.125				
	CTM	6	7	5				1	1					1	0.125	4				
	CAZ	9	6	3	1	1		1							0.125	0.5				
	CFPM	19											1	1			0.0625	0.0625		
	CZOP	17	2								1				1	0.0625	0.125			
	FMOX	16	3	1							1					0.0625	0.125			
	PIPC						4	9	3	1					4	2	> 128			
	AZT	6	8	2	2			1	2							0.125	4			
	SBT/CPZ			11	3	3	2	2								0.125	1			
	CPFX	19	1								1					0.0625	0.0625			
	ABK				2		17	2							1	1				
TOB				1	7	11	1	1							1	1				
CLDM											1	20	> 128	> 128						
<i>Klebsiella</i> spp. ^{b)} (27)	MEPM	27											0.0625	0.0625						
	IPM			4	16	6	1											0.25	0.5	
	PAPM			9	14	4											0.25	0.5		
	BIPM	6	5	15				1											0.25	0.25
	CTM			11	11	1		1							3	0.25	> 128			
	CAZ	11	10	3	1							1				1	0.125	0.5		
	CFPM	23	1	1	1							1					0.0625	0.25		
	CZOP	21	2	2		1		1							0.0625	0.5				
	FMOX	18	6	2								1					0.0625	0.5		
	PIPC						1	4	11	5	2	1	3		8	> 128				
	AZT	11	7	4	1							1	2	1		0.125	64			
	SBT/CPZ			5	10	4	3	1				2	1	1	0.25	32				
	CPFX	24	3													0.0625	0.25			
	ABK			3	11	10	1	2								0.5	2			
TOB			1	8	11	4	1	1	1					0.5	2					
CLDM											27		> 128	> 128						
<i>Enterobacter cloacae</i> (6)	MEPM	6																		
	IPM			1	1	3	1													
	PAPM			1	1	4														
	BIPM	2	2		2															
	CTM			1	1							1	1	2						
	CAZ			4	1							1								
	CFPM	5	1																	
	CZOP	5							1											
	FMOX	1					1	2		1	1									
	PIPC				1		4							1						
	AZT	2	2	1								1								
	SBT/CPZ	1	1	3							1									
	CPFX	6																		
	ABK			1		1	4													
TOB			1		2	3														
CLDM											6									
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (23)	MEPM	2		4	1	1	3	4	5	1	2					4	16			
	IPM				2		4	5	2	3	3	4					4	32		
	PAPM				1		1	8	5	7	1					16	32			
	BIPM				5	7		1	1	2	5	1	1					1	16	
	CTM							5		5	3	3	2	1		22	> 128	> 128		
	CAZ	1					5	5	3	3	2	3		1	4		64			
	CFPM	1		1		2	4	3	3	4	2	2	1		8		64			
	CZOP			1	1	4	5	3	2	3	3		1	4		64				
	FMOX							6		17					> 128	> 128				
	PIPC				1		3		5	4	3		7		16		> 128			
	AZT	1						1	2	6	4	4	2	3	16		128			
	SBT/CPZ				1		4		5	7	4		2	16		64				
	CPFX	3	9	6	1	3							1	0.125		1				
	ABK			1		1	6	12	2	1						2	4			
	TOB	1		2	12	6	2							0.5		1				
	CLDM											23		> 128	> 128					

^a MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CFPM: cefepime, CZOP: ceftazopran, FMOX: flomoxef, PIPC: piperacillin, AZT: aztreonam, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CPFX: ciprofloxacin, ABK: arbekacin, TOB: tobramycin, CLDM: clindamycin

^b 23 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 4 strains of *Klebsiella oxytoca*

Table 1. (continued)

Organism (n)	Drugs ^{a)}	MIC (µg/mL)												50%	90%		
		0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128			> 128	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA ^{c)} (9)	MEPM	7	2														
	IPM	9															
	PAPM	9															
	BIPM	8	1														
	CTM			1	3	5											
	CFPM					8	1										
	CZOP					8	1										
	FMOX			4	5												
	PIPC				1	2	2	1	1		2						
	AZT													9			
	SBT/CPZ					1	8										
	CPFX		2	7													
	ABK			1	4	4											
	TOB			1	5	2				1							
VCM			3	6													
TEIC			7	2													
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA ^d) (21)	MEPM					1	1	1	4	12	2			32	32		
	IPM				1	1			1	7	11			64	64		
	PAPM				1	1			2	9	8			32	64		
	BIPM						2	1	1	8	9			32	64		
	CTM							2	1			18		> 128	> 128		
	CFPM									2	1	7	11	> 128	> 128		
	CZOP						1	1	1	8	8	2		32	64		
	FMOX				1			1	1	8	10			64	128		
	PIPC									1		6	14	> 128	> 128		
	AZT	1											20	> 128	> 128		
	SBT/CPZ									2	1	9	9	128	> 128		
	CPFX			1		1			5	5	4	5		16	128		
	ABK			4	10	5	2							0.5	1		
	TOB					1					2	5	13	> 128	> 128		
VCM			2	4	15								1	1			
TEIC			3	12	1	4	1						0.5	2			
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (38)	MEPM	2			1	5	5	1	7	14	3			8	16		
	IPM	4	3	3	3	1	3	4	9	7	1			8	32		
	PAPM	2	1	4	4	1	1	3	6	12	4			8	32		
	BIPM	2		3		4	3	1	2	11	11	1		16	32		
	CTM		1			24	11	1				1		1	4		
	CFPM	1				6	9	3	18		1			8	16		
	CZOP	1				12	14	6	3	1	1			2	8		
	FMOX				2	1	1	7	3	16	6	1	1	16	32		
	PIPC				1	1	1	6	3	8	9	7	2	16	64		
	AZT							1				2	35	> 128	> 128		
	SBT/CPZ					1	8	15	12	2				4	8		
	CPFX	3	5	6		5	13	4	1	1				1	8		
	ABK	2	11	4	5	16								0.5	1		
	TOB	8			2		5	4	3	2	2		12	4	> 128		
VCM			1		34	2	1						1	1			
TEIC			2	2	8	2	16	6	2				4	8			

^aMEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, CTM: cefotiam, CFPM: cefepime, CZOP: ceftazidime, FMOX: flomoxef, PIPC: piperacillin, AZT: aztreonam, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, CPFX: ciprofloxacin, ABK: arbekacin, TOB: tobramycin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

^cMethicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

^dMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Antibacterial activity of meropenem and other antibiotics against extended spectrum β -lactamase producing strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

Organism	MIC (µg/mL)															
	MEPM	IPM	PAPM	BIPM	CFPM	CZOP	FMOX	PIPC	CAZ	CAZ/CVA	CTX	CTX/CVA				
<i>Escherichia coli</i>	0.0625	0.25	0.25	0.0625	128	128	<	0.0625	128	<	128	<	0.125/4	128	<	0.125/4
<i>Escherichia coli</i>	0.0625	0.125	0.125	0.0625	32	8		0.0625	128	<	4		0.125/4	128	<	0.125/4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.0625	0.5	0.25	0.25	16	16		0.5	128	<	128	<	0.125/4	64		0.125/4

MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, CFPM: cefepime, CZOP: ceftazidime, FMOX: flomoxef, PIPC: piperacillin, CAZ: ceftazidime, CAZ/CVA: ceftazidime/clavulanic acid, CTX: cefotaxime, CTX/CVA: cefotaxime/clavulanic acid

Table 3. Resistance to carbapenems in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotic	Resistance* (%)	Cross-resistance (%)			
		MEPM-resistant strains (n=3)	IPM-resistant strains (n=7)	PAPM-resistant strains (n=13)	BIPM-resistant strains (n=7)
Meropenem	13.0 (3/23)		43 (3/7)	23 (3/13)	43 (3/7)
Imipenem	30.4 (7/23)	100 (3/3)		54 (7/13)	86 (6/7)
Panipenem	56.5 (13/23)	100 (3/3)	100 (7/7)		86 (6/7)
Biapenem	30.4 (7/23)	100 (3/3)	86 (6/7)	46 (6/13)	

MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem

*) Resistant: MIC 16 µg/mL

Table 4. Comparative MICs of meropenem against clinical organisms isolated from patient blood between 1997 and 2003

Organism	Years ^{e)}	n	MIC (µg/mL)			%R ^{f)}
			range	50%	90%	
<i>Escherichia coli</i>	1997-1998	26	0.0625	0.0625	0.0625	0
	1999	31	0.0625	0.0625	0.0625	0
	2002-2003	21	0.0625	0.0625	0.0625	0
<i>Klebsiella</i> spp. ^{a)}	1997-1998	25	0.0625 ~ 0.125	0.0625	0.0625	0
	1999	15	0.0625	0.0625	0.0625	0
	2002-2003	27	0.0625	0.0625	0.0625	0
<i>Enterobacter</i> spp. ^{b)}	1997-1998	9	0.0625 ~ 0.5			0
	1999	5	0.0625 ~ 0.125			0
	2002-2003	6	0.0625			0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1997-1998	22	0.0625 ~ 16	0.25	2	9.1
	1999	19	0.125 ~ 8	0.5	4	0
	2002-2003	23	0.125 ~ 32	4	16	13.0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA ^{c)})	1997-1998	20	0.0625 ~ 0.125	0.125	0.125	0
	1999	19	0.0625 ~ 0.125	0.0625	0.125	0
	2002-2003	9	0.0625 ~ 0.125			0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA ^{d)})	1997-1998	50	8 ~ 128	16	64	82.0
	1999	39	8 ~ 64	32	64	94.9
	2002-2003	21	2 ~ 64	32	32	85.7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1997-1998	23	0.0625 ~ 128	4	16	39.1
	1999	69	0.0625 ~ 64	4	32	39.1
	2002-2003	38	0.0625 ~ 32	8	16	44.7

^{a)} 25 strains of *Klebsiella pneumoniae* obtained between 1997 and 1998; 13 strains of *K. pneumoniae* and 2 strains of *Klebsiella oxytoca* obtained in 1999; 23 strains of *K. pneumoniae* and 4 strains of *K. oxytoca* obtained between 2002 and 2003.

^{b)} 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* spp. obtained in 1999; 6 strains of *E. cloacae* obtained between 2002 and 2003.

^{c)} Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

^{d)} Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

^{e)} MIC data for isolates obtained during 1997-1998 and 1999 are quoted from published literature (7,8)

^{f)} %R: resistance to meropenem.

に対する MEPM の抗菌力の成績^{7,8)}を引用して MIC-range, MIC₅₀, MIC₉₀ で比較して Table 4 に示した。*P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ が 1997~1998 年に比較して 3 管, 1999 年に比較して 2 管上昇したが, 耐性株の割合には大きな変動は認められなかった。その他の菌種, 菌属については, いずれもこれまでの成績と比較して MIC₅₀, MIC₉₀ の変動は 1 管以内と判断され, MEPM 対

する感受性に大きな変動は認められなかった。

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, 2002 年度の本院中央臨床検査部における血液由来の臨床分離株 145 株について, 対照薬剤とともに MEPM の MIC を測定した。

グラム陰性菌において,MEPMはESBL産生株を含むEnterobacteriaceaeに対して他のカルバペネム系薬に比較して優れた抗菌力を示した。今回の検討では,ESBL産生株は,*E. coli*に2株(9.5%),*K. pneumoniae*に1株(4.3%)認められた。Yagiらが1997年1月~1998年1月に196施設を対象に行った*E. coli*16,805株および*K. pneumoniae*9,794株の調査では,*E. coli*で0.1%,*K. pneumoniae*で0.3%の菌株がESBL産生株であったと報告している¹⁴⁾。今回のデータは少数株での検討結果ではあるが,この数値を大きく上回っており,近年におけるESBL産生株の増加を示唆している可能性もあり,今後の動向には注意が必要であると考えられる。また,近年Enterobacteriaceaeにおいてニューキノロン系抗菌薬耐性株の増加傾向を示唆する報告¹⁵⁾が散見されるが,今回の検討においても,*E. coli*でCPFX耐性株が1株認められた。*P. aeruginosa*に対しては,MEPMは,過去の成績^{7,8)}と比べMIC₉₀の上昇が認められたものの,耐性株は3株(13.0%)のみであり,他のカルバペネム系薬に比較して耐性株の分離頻度が低く,比較的良好な抗菌力を示していた。MEPMは,他のカルバペネム系薬と異なりOprDの減少や欠損の影響を受けがたいという知見¹⁶⁾より,MEPMに感性で他のカルバペネム系薬に耐性の菌株の多くは,OprDの減少または欠損を有する菌株である可能性が高いと考えられる。また,今回の供試菌株にメタロβラクタマーゼ産生株は認められなかったため,MEPM耐性を示した菌株は,耐性因子としてOprD欠損に加えて薬剤排出系の亢進(MexAB-OprMの過剰産生)が重なった菌株¹⁶⁾である可能性が高いと考えられた。なお,近年報告されている,カルバペネム系薬,ニューキノロン系薬およびアミノグリコシド系薬のいずれの薬剤にも耐性を示す,いわゆる多剤耐性緑膿菌¹⁷⁾は,今回の検討では認められなかった。

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βラクタム系薬が抗菌活性を期待できないMRSAや*S. epidermidis*の多剤耐性株に対する抗菌力は不十分であったが,MSSA等のその他菌株に対してはおおむね良好な抗菌力を示しており,過去の成績と比較してMIC₉₀の上昇も認められなかった。なお,MRSAおよび*S. epidermidis*に対しては,VCM,TEICおよびABKが優れた抗菌活性を示し,今回の検討ではVCM-intermediate *S. aureus*(VISA)⁸⁾,VCM-resistant *S. aureus*(VRSA)⁹⁾に該当する菌株は認められなかった。

以上より,血液由来臨床分離株のMEPMに対する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は優れた抗菌力を保持していることが確認できたことより,本剤は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50回日本化学療法学会東日本支部総会(平成15年10月・横浜)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,大阪,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,大阪,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,大阪,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。Chemother 40(suppl 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。Chemother 40(suppl 1)222~237,1992
- 6) 深澤万左友,住田能弘,多田央子,他:Meropenemの細菌学的評価。Chemother 40(suppl 1)74~89,1992
- 7) 小林芳夫,萩原 重,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 27:355~365,2000
- 8) 小林芳夫,内田 博,上遠野保裕:1999年の血液由来臨床分離株に対するmeropenemの抗菌力の検討。日本化学療法学会雑誌 49:653~658,2001
- 9) 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。Chemother 38:102~105,1990
- 10) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial testing; Twelfth informational supplement; M100-S12, 2002
- 11) 黒川博史,八木哲也,柴田尚宏,他:第三世代セフェム薬耐性グラム陰性桿菌の予備調査。化学療法の領域 15:1336~1343,1999
- 12) 柴田尚宏,土井洋平,荒川宜親,他:メタロβラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌。臨床検査 45:840~849,2001
- 13) Walsh TR, Bolmstrom A, Qwarnstrom A, et al: Evaluation of a new E test for detecting metallo-β-lactamases in routine clinical testing. J Clin Microb 40:2755~2759,2002
- 14) Yagi T, Kurokawa H, Shibata N, et al: A preliminary survey of extended-spectrum β-lactamases(ESBLs) in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Japan. FEMS Microbiol Lett 184:53~56,2000
- 15) 吉田 勇,杉森義一,東山伊佐夫,他:各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2002年分離グラム陰性菌に対する抗菌力。日本化学療法学会雑誌 51:209~232,2003
- 16) 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
- 17) 石井良和:多剤耐性緑膿菌。感染と消毒 10:35~39,2003
- 18) Hiramatsu K, CDC: Reduced Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to Vancomycin Japan, 1996. MMWR 46:624~626,1997
- 19) Sievert D M, Boulton M L, Stoltman G, et al: *Staphylococcus aureus* Resistant to Vancomycin United States, 2002. MMWR 51:565~567,2002

Antimicrobial activity of meropenem against main bacterial species isolated from patient blood between 2002 and 2003

Yoshio Kobayashi, Kayoko Sugita and Yasuhiro Katohno

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

Using broth micro dilution, we studied the susceptibility of 145 clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacteriaceae* to meropenem (MEPM) and reference agents. All strains were isolated from the blood of patients admitted to Keio University Hospital between September 2002 and March 2003.

1 . MEPM and other carbapenems showed excellent antibacterial activity against most blood culture isolates, except for drug-resistant staphylococci (MRSA and some *S. epidermidis*). A comparison of antibacterial activity of MEPM with that in previous studies showed no marked increase in MEPM-resistant clinical isolates.

2 . MEPM differed microbiologically from imipenem, panipenem, and biapenem in its greater potency *in vitro* against most Gram-negative pathogens, including *P. aeruginosa*, and similar potency against many Gram-positive pathogens. Resistance to MEPM in clinical isolates of *P. aeruginosa* was lowest among the 4 carbapenems tested.

MEPM thus retains its potency as the agent of choice in treating serious infections.