

## 【市販後調査】

## 2004年に分離された血液由来菌に対する meropenem の抗菌力

小林 芳夫・墨谷 祐子・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17年11月11日受付・平成18年3月2日受理)

2004年1月～2004年10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144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、1999年1～6月の分離株および2002年9月～2003年3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。

①MEPMは、カルバペネム系薬のなかでも、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 $\geq$ 16  $\mu$ g/mL) も認められなかった。

②MEPM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 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* などのブドウ球菌の多剤耐性株を除く菌株に対しては概ね良好な抗菌力を示した。

③1997～1998年、1999年および2002～2003年における分離株での成績と比較して、2004年分離株においてはMEPM耐性株の顕著な増加は認められなかった。

**Key words:** blood culture, antimicrobial susceptibility, antibacterial activity, carbapenems, meropenem

Meropenem (MEPM) は1995年9月に本邦で市販された1 $\beta$ -カルバペネム系薬であり<sup>1)</sup>、敗血症をはじめとする重症感染症の治療薬として重要な役割を果している。本邦でのカルバペネム系薬としては、MEPM以前に imipenem/cilastatin (IPM/CS)<sup>2)</sup> および panipenem/betamipron (PAPM/BP)<sup>3)</sup> が市販されている。MEPMはカルバペネム骨格の1 $\beta$ 位にメチル基を導入することで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た<sup>4)</sup>。さらに2位にカルバペネム骨格のジメチルカルバモイルピロリジリチオオ基を導入することで中枢毒性および腎毒性を低減化した<sup>5,6)</sup>。また腎毒性の低減によってMEPMは本系薬剤として世界で初めて単剤使用が可能となったカルバペネム系薬となり、現在本邦のみならず世界100カ国以上で臨床に使用されている<sup>7)</sup>。

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<sup>8)</sup>。しかしながら、抗菌薬は、市販後に臨床分離株の感受性を定期的に調査し、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、1999年および2002～2003年に分離・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<sup>9-11)</sup>。今回、同様のプロトコールにて分離・同定した2004年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

2004年1月～2004年10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。*Escherichia coli* 30株、*Klebsiella* spp. 13株 (*K. pneumoniae* 10株、*K. oxytoca* 3株)、*Enterobacter* spp. 7株、*Pseudomonas aeruginosa* 13株、Methicillin (DMPPC)-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 15株、DMPPC-resistant *S. aureus* (MRSA) 19株および *Staphylococcus epidermidis* 47株の合計144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、MEPM (住友製薬)、IPM (USP標準品)、PAPM (三共)、biapenem (BIPM: ワイス)、cefotiam (CTM: 武田薬品工業)、ceftazidime (CAZ: USP標準品)、cefzopran (CZOP: 武田薬品工業)、cefepime (CFPM: プリストル製薬)、flomoxef (FMOX: Sigma)、sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ: ファイザー)、piperacillin (PIPC: Sigma)、aztreonam (AZT: Sigma)、ciprofloxacin (CPFX: バイエル薬品)、arbakacin (ABK:

\*東京都新宿区信濃町 35

Sigma), vancomycin (VCM: Sigma), teicoplanin (TEIC: アベンティスファーマ) 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<sup>12)</sup> に従い、 $10^4$  cfu/well 接種の微量液体希釈法にて行った。なお、耐性の判定は NCCLS の判定基準<sup>13)</sup> に準じて行った。

4. 基質拡張型  $\beta$ -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<sup>13)</sup> 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、Etest ESBL CT/CTL, TZ/TZL (アスカ純薬) を使用した Etest 法により ESBL 産生菌の確認試験を行った。Cefotaxime (CTX) および CAZ 単独時の MIC に比較して、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 $\beta$ -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<sup>14)</sup> 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、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ SMA 栄研を使用したディスク拡散法<sup>15)</sup> および Etest MBL (アスカ純薬) を使用した Etest 法<sup>16)</sup> によりメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の確認試験を行った。両法での結果がともに陽性であった場合、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株と判定した。

## 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 ( $\text{MIC}_{50}$ ) および 90% MIC ( $\text{MIC}_{90}$ ) で示した。以下、 $\text{MIC}_{90}$  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 および BIPM の結果を中心に記述する。

#### 1) *E. coli* (30 株)

MEPM および BIPM の抗菌力が最も強く、中でも MEPM は全供試株の発育を  $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止した。次いで CZOP, CFPM, FMOX, AZT および PAPM の抗菌力が強かったが、耐性株が CZOP, CFPM および AZT で各 1 株認められた。また、FMOX においても  $\text{MIC} = 32 \mu\text{g}/\text{mL}$  の株が 1 株認められた。MEPM および BIPM の  $\text{MIC}_{90}$  は  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、PAPM に比較して 1 管以上、IPM に比較して 2 管以上優れていた。

#### 2) *Klebsiella* spp. (13 株)

抗菌力が最も強かった薬剤は MEPM および CPFX であり、中でも MEPM は全供試株の発育を  $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$

以下で阻止した。次いで CFPM および FMOX の抗菌力が強かった。MEPM の  $\text{MIC}_{90}$  は  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、IPM および PAPM に比較して 2 管以上、BIPM に比較して 3 管以上優れていた。

#### 3) *Enterobacter* spp. (7 株)

最も優れた抗菌力を示した薬剤は MEPM であり、全供試株の発育を  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止した。一方、CAZ で 2 株、AZT で 1 株および PIPC で 1 株の耐性株が認められた。また、CTM で  $\text{MIC} \geq 32 \mu\text{g}/\text{mL}$  の株が 5 株、FMOX で  $\text{MIC} \geq 64 \mu\text{g}/\text{mL}$  の株が 3 株認められた。

#### 4) *P. aeruginosa* (13 株)

多くの薬剤が幅広い MIC 分布を示したが、そのなかで最も優れた抗菌力を示した薬剤は CPFX, TOB で、 $\text{MIC}_{90}$  は  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。次いで CZOP の  $\text{MIC}_{90}$  が  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、MEPM および CAZ の  $\text{MIC}_{90}$  は  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、IPM および BIPM に比較して 2 管、PAPM に比較して 3 管優れていた。他の供試薬剤の  $\text{MIC}_{90}$  はいずれも  $8 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上であった。カルバペネム系薬剤のなかでは MEPM が最も優れた抗菌力を示した。

#### 5) MSSA (15 株)

MEPM を含むカルバペネム系 4 薬剤はいずれも  $\text{MIC}_{90}$  が  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下であり、他の供試薬剤に比較して優れた抗菌力を示した。MEPM および BIPM の  $\text{MIC}_{90}$  は  $0.125 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、IPM および PAPM に比較して 1 管高かった。

#### 6) MRSA (19 株)

最も優れた抗菌力を示した薬剤は VCM で、 $\text{MIC}_{90}$  は  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。次いで ABK および TEIC の抗菌力が強く、 $\text{MIC}_{90}$  は  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。他の供試薬剤の  $\text{MIC}_{90}$  はカルバペネム系 4 薬剤を含めいずれも  $64 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上であった。

#### 7) *S. epidermidis* (47 株)

最も優れた抗菌力を示した薬剤は ABK および VCM であり、 $\text{MIC}_{90}$  は  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。次いで CTM および CZOP の抗菌力が強く、 $\text{MIC}_{90}$  は  $4 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。MEPM を含むカルバペネム系 4 薬剤はいずれも幅広い MIC 分布を示し、MEPM, IPM および PAPM の  $\text{MIC}_{90}$  は  $16 \mu\text{g}/\text{mL}$ , BIPM の  $\text{MIC}_{90}$  は  $32 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

### 2. ESBL 産生株およびメタロ $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の分離頻度

ESBL 産生株は、測定範囲を超える MIC 値を示し測定不能であった 1 株を除くと *E. coli* において 1 株 (3.3%) 認められた。カルバペネム系薬は本株に対しても優れた抗菌力を示し、中でも MEPM および BIPM は全株の発育を  $0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下で阻止した (Table 2)。

また、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は、Etest 法と SMA ディスク拡散法との結果に相違が認められ判定不能であった 1 株を除き、検出されなかった。

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

Organism (n)	Drugs <sup>a)</sup>	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )													50%	90%		
		$\leq 0.0625$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	$> 128$				
<i>Escherichia coli</i> (30)	MEPM	30															$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$
	IPM	1	25	4													0.125	0.25
	PAPM	3	24	3													0.125	0.125
	BIPM	27	1	2													$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$
	CTM	1	13	8	3	2								2	1		0.25	1
	CAZ	2	11	15							1	1					0.25	0.25
	CZOP	21	7	1											1		$\leq 0.0625$	0.125
	CFPM	24	3	1	1										1		$\leq 0.0625$	0.125
	FMOX	17	10	1	1						1						$\leq 0.0625$	0.125
	SBT/CPZ	4	9	5	2	4	2	2	1						1		0.25	4
	PIPC			1	1	3	11	2		1	1	3	2	5			2	$> 128$
	AZT	18	10						1						1		$\leq 0.0625$	0.125
	CPFX	18	3	1	1				1	2	1	2	1				$\leq 0.0625$	32
	TOB			6	4	15	2	2				1					1	4
<i>Klebsiella spp.</i> <sup>b)</sup> (13)	MEPM	13															$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$
	IPM		5	7	1												0.25	0.25
	PAPM		5	8													0.25	0.25
	BIPM	3	4	4	2												0.125	0.5
	CTM		3	7	2	1											0.25	0.5
	CAZ	2	7	3	1												0.125	0.25
	CZOP	10	1	2													$\leq 0.0625$	0.25
	CFPM	11	1	1													$\leq 0.0625$	0.125
	FMOX	9	3	1													$\leq 0.0625$	0.125
	SBT/CPZ	1	3	5	1	2	1										0.25	1
	PIPC							5	4	4							8	16
	AZT	9	1	2	1												$\leq 0.0625$	0.25
	CPFX	12	1														$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$
	TOB			9	4												0.25	0.5
<i>Enterobacter spp.</i> (7)	MEPM	6	1														—	—
	IPM			2	5												—	—
	PAPM			4	2	1											—	—
	BIPM	2	4	1													—	—
	CTM								2	1	2	2					—	—
	CAZ			5						1	1						—	—
	CZOP	3	2	1	1												—	—
	CFPM	4	2		1												—	—
	FMOX								4	1	1	1					—	—
	SBT/CPZ			2	3		2										—	—
	PIPC					2	2		1	1	1						—	—
	AZT	1	3	1					1	1							—	—
	CPFX	5	1			1											—	—
	TOB			4	3												—	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (13)	MEPM		1	2	3	3	1	2	1								1	4
	IPM			1	3	5	1			3							2	16
	PAPM					1	2		5	2	3						8	32
	BIPM			2	5	2	2			2							0.5	16
	CTM			1											12		$> 128$	$> 128$
	CAZ						9	3			1						2	4
	CZOP				3	4	5		1								1	2
	CFPM		1			3	5	2	2								2	8
	FMOX														13		$> 128$	$> 128$
	SBT/CPZ			1	2	3	5		1	1							4	16
	PIPC						8	3	1		1						4	16
	AZT						6	5	1	1							8	16
	CPFX	5	5	1	2												0.125	0.5
	TOB	1		10	2												0.25	0.5

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

b) 10 strains of *Klebsiella pneumoniae* and 3 strains of *Klebsiella oxytoca*

Table 1. (continued)

Organism (n)	Drugs <sup>a)</sup>	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )													50%	90%		
		$\leq 0.0625$	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128				
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA <sup>c)</sup> ) (15)	MEPM	5	9	1													0.125	0.125
	IPM	15															$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$
	PAPM	15															$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$
	BIPM	8	7														$\leq 0.0625$	0.125
	CTM				3	11	1										1	1
	CAZ								6	9							16	16
	CZOP				1	11	3										1	2
	CFPM						12	3									2	4
	FMOX				10	5											0.5	1
	PIPC				5	2			3	2	3						4	16
	AZT													1	14		> 128	> 128
	CPEX				3	10	1	1									0.5	1
	ABK				3	5	7										0.5	1
	VCM				15												0.5	0.5
TEIC				10	4	1										0.5	1	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA <sup>d)</sup> ) (19)	MEPM							1	7	11						64	64	
	IPM							1			11	7				64	128	
	PAPM							1	1	1	10	6				64	128	
	BIPM						1				12	6				64	128	
	CTM										1	1	17			> 128	> 128	
	CAZ														19	> 128	> 128	
	CZOP								1		1	11	6			64	128	
	CFPM												1	18		> 128	> 128	
	FMOX									1	1	11	6			128	> 128	
	PIPC												5	14		> 128	> 128	
	AZT													19		> 128	> 128	
	CPEX			1	1					7	7	2	1			32	64	
	ABK			2	6	6	3	2								1	4	
	VCM			1	16		2									0.5	2	
TEIC				2	10	4	3								1	4		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (47)	MEPM	6	1	2	1	7	4	6	9	11						4	16	
	IPM	9	1	3	6		3	5	3	16		1				4	16	
	PAPM	9		5	3	7	2	7	5	8	1					1	16	
	BIPM	7	2		4	8	1	6	9	5	4	1				4	32	
	CTM			1	7	12	22	2	2				1			2	4	
	CAZ							2	6	9	11	14	4	1		32	128	
	CZOP				5	13	23	2	2	2						2	4	
	CFPM				2	6	2	12	8	11	2	2	2			8	32	
	FMOX				4	3	3	5	10	12	7	2	1			8	32	
	PIPC			1	13			11	10	5	4	3				4	32	
	AZT													1	46	> 128	> 128	
	CPEX			4	7	1		2	11	15	4	1	2			4	16	
	ABK	4	7	7	6	13	9				1					0.5	2	
	VCM				6	40	1									2	2	
TEIC				2	3	4	20	16	2						4	8		

a) MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, CTM: cefotiam, CAZ: ceftazidime, CZOP: ceftazopran, CFPM: cefepime, FMOX: flomoxef, PIPC: piperacillin, AZT: aztreonam, CPEX: ciprofloxacin, ABK: arbekacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

c) Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

d) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Antibacterial activity of meropenem and other antibiotics against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing strains of *Escherichia coli*

Organism	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )														
	MEPM	IPM	PAPM	BIPM	CTM	CAZ	CZOP	CFPM	FMOX	SBT/CPZ	AZT	PIPC	CPEX	TOB	
<i>Escherichia coli</i>	$\leq 0.0625$	0.125	0.125	$\leq 0.0625$	128	64	128 <	128 <	0.125	8	128	128 <	128	64	

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

Table 3. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates to carbapenems categorised by NCCLS<sup>11)</sup> interpretive criteria

	Total isolates (n = 13)		
	Sensitive (%)	Intermediate (%)	Resistant (%)
Meropenem	12 (92.3)	1 (7.7)	0 (0)
Imipenem	10 (76.9)	0 (0)	3 (23.1)
Panipenem *	3 (23.1)	5 (38.5)	5 (38.5)
Biapenem *	11 (84.6)	0 (0)	2 (15.4)

\*) The breakpoint of panipenem and biapenem used was the same value as for meropenem and imipenem

Table 4. Comparative MICs of meropenem against clinical isolates isolated from blood of patients between 1997 and 2004

Organism	Years <sup>e)</sup>	n	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			%R <sup>f)</sup>
			range	50%	90%	
<i>Escherichia coli</i>	1997-1998	26	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	1999	31	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	2002-2003	21	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	2004	30	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
<i>Klebsiella</i> spp. <sup>a)</sup>	1997-1998	25	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	1999	15	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	2002-2003	27	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	2004	13	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
<i>Enterobacter</i> spp. <sup>b)</sup>	1997-1998	9	$\leq 0.0625 \sim 0.5$	—	—	0
	1999	5	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	—	—	0
	2002-2003	6	$\leq 0.0625$	—	—	0
	2004	7	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	—	—	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1997-1998	22	$\leq 0.0625 \sim 16$	0.25	2	9.1
	1999	19	0.125 $\sim 8$	0.5	4	0
	2002-2003	23	0.125 $\sim 32$	4	16	13.0
	2004	13	0.125 $\sim 8$	1	4	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA <sup>c)</sup> )	1997-1998	20	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	0.125	0.125	0
	1999	19	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	$\leq 0.0625$	0.125	0
	2002-2003	9	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	—	—	0
	2004	15	$\leq 0.0625 \sim 0.25$	0.125	0.125	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA <sup>d)</sup> )	1997-1998	50	8 $\sim 128$	16	64	82.0
	1999	39	8 $\sim 64$	32	64	94.9
	2002-2003	21	2 $\sim 64$	32	32	85.7
	2004	19	4 $\sim 64$	64	64	94.7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1997-1998	23	$\leq 0.0625 \sim 128$	4	16	39.1
	1999	69	$\leq 0.0625 \sim 64$	4	32	39.1
	2002-2003	38	$\leq 0.0625 \sim 32$	8	16	44.7
	2004	47	$\leq 0.0625 \sim 16$	4	16	23.4

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; 10 strains of *K. pneumoniae* and 3 strains of *K. oxytoca* obtained in 2004.

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; 7 strains of *Enterobacter* spp. obtained in 2004.

c) Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

d) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

e) MIC data for isolates obtained during 1997-1998, 1999 and 2002-2003 are quoted from published literature (7,8,9).

f) %: resistance to meropenem.

### 3. *P. aeruginosa* のカルバペネム系薬に対する感受性評価

カルバペネム系薬に対する *P. aeruginosa* の感受性を、NCCLS<sup>12)</sup> 基準に準じ評価した結果を Table 3 に示した。MEPM に対する耐性株は分離されず、感受性株も 12 株 (92.3%) でカルバペネム系 4 薬剤のなかで最も高値であった。また、他のカルバペネム系薬において、IPM では耐性株が 3 株 (23.1%)、PAPM では耐性株が 5 株 (38.5%)、BIPM では耐性株が 2 株 (15.4%) 確認された。

### 4. MEPM の抗菌力の 1997~1998 年、1999 年および 2002~2003 年の成績との比較

今回の検討結果を 1997~1998 年、1999 年および 2002~2003 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、菌属に対する MEPM の抗菌力の成績<sup>8~10)</sup> を引用して MIC-range, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> で比較して Table 4 に示した。すべての菌種、菌属において、いずれもこれまでの成績と比較して MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> の変動は概ね 1 管であり、MEPM に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、2004 年の本院中央臨床検査部における血液由来の臨床分離株 144 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。一方で、第 3 世代、第 4 世代セフェム系薬では耐性株が散見された。今回の検討では、*E. coli* に 1 株 (3.3%) の ESBL 産生株が認められた。山口らが 2002 年に本邦の 52 施設を対象に行った抗菌薬感受性試験において、*E. coli* では 696 株中 13 株 (1.87%)、*K. pneumoniae* では 690 株中 8 株 (1.17%) が ESBL 産生株であると推定されたと報告している<sup>17)</sup>。さらに、阿部らが日本国内 15 施設を対象に  $\beta$ -ラクタム系薬の MIC を経年的 (2000 年 6 月~2001 年 3 月、2001 年 4 月~2002 年 3 月および 2002 年 4 月~2003 年 3 月) に行った調査において、年度ごとに分離された *E. coli* (110 株、121 株および 143 株) のうち、ESBL 産生株の分離率は 0.9% → 0% → 1.4%、また *K. pneumoniae* (89 株、79 株および 97 株) の ESBL 産生株の分離率は 3.4% → 1.3% → 3.1% であったと報告している<sup>18,19)</sup>。今回の検討は少数株ではあるが、近年におけるこれらの報告ともほぼ相容れる結果であると考えられる。また、前回検討時の成績から ESBL 産生株の増加傾向は認められておらず、現時点においてカルバペネム系薬に対して良好な感受性を示しているが、本酵素産生株の動向には注意が必要であると考えられる。近年 *E. coli* においてニューキノロン系薬耐性株の増加傾向を示唆する報告<sup>20)</sup> が散見されるが、今回の検討

においても耐性株が CPFX で 7 株 (23.3%) 認められた。これは前回の検討結果 (4.8%) より顕著な増加傾向を認めるものであり、同様に注意が必要であるものと考えられる。

*P. aeruginosa* に対しては MEPM 耐性株は認められず、感受性株の割合もカルバペネム系 4 薬剤のなかで MEPM が最も高く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<sup>21)</sup> から MEPM に感性であるが、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、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株については、*P. aeruginosa* を中心に主に本邦で分離報告<sup>22)</sup> がなされているが、今回の検討においても前回同様に該当菌株の増加傾向を認めなかった。*P. aeruginosa* におけるメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株の分離頻度については、Kimura ら<sup>23)</sup> が 1.9%、Jones ら<sup>24)</sup> が 1.1% と報告しており、これら報告および今回の検討結果はいずれも現時点でのメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生株は高いものではないことを示している。しかし本酵素産生株はカルバペネム系薬をはじめとして多剤に耐性を示す傾向があるため、今後その動向に特に注目していく必要がある。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<sup>25)</sup> は、今回の検討では認められなかった。また今回の検討において、ESBL およびメタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ産生に関して判定不能であった各 1 株については、今後遺伝子レベルでの検討を考慮したい。

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  $\beta$ -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概ね良好な抗菌力を示しており、過去の成績と比較して MIC<sub>90</sub> の顕著な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、VCM 低感受性株<sup>26,27)</sup> も認められなかった。

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、本薬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 53 回日本化学療法学会総会 (平成 17 年 5 月・東京) 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。Chemotherapy 40 (Suppl 1): 123~131, 1992
  - 5) Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, et al: Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: Effect of C-2 side chain. J Antibiot 48: 408~416, 1995
  - 6) 井上 薫: Meropenem のラットおよびサルにおける腎毒性試験。Chemotherapy 40 (Suppl 1): 222~237, 1992
  - 7) Edwards S J, Emmas C E, Campbell H E: Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. Curr Med Res Opin 21: 785~794, 2005
  - 8) 深澤万左友, 住田能弘, 多田央子, 他: Meropenem の細菌学的評価。Chemotherapy 40 (Suppl 1): 74~89, 1992
  - 9) 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
  - 10) 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。日化療会誌 49: 653~658, 2001
  - 11) 小林芳夫, 杉田香代子, 上遠野保裕: 2002 年度血液由来臨床分離株に対する meropenem の抗菌力。日化療会誌 52: 433~439, 2004
  - 12) 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
  - 13) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial testing; Fourteenth informational supplement; M100-S14, 2004
  - 14) 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
  - 15) 柴田尚宏, 土井洋平, 荒川宜親: メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌。臨床検査 45: 840~849, 2001
  - 16) Walsh T R, Bolmstrom A, Qwarnstrom A, et al: Evaluation of a new Etest for detecting metallo- $\beta$ -lactamases in routine clinical testing. J Clin Microb 40: 2755~2759, 2002
  - 17) 山口恵三, 大野 章, 樫谷総子, 他: 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 58: 17~44, 2005
  - 18) 阿部友美, 古賀哲文, 佐藤有紀, 他: Panipenem に対する臨床分離株の感受性推移 (2000~2003 年)。Jpn J Antibiot 58: 231~258, 2005
  - 19) 阿部友美, 古賀哲文, 佐藤有紀, 他: Cefpodoxime に対する臨床分離株の感受性推移 (2000~2003 年)。Jpn J Antibiot 58: 239~282, 2005
  - 20) 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—2000 年分離グラム陰性菌に対する抗菌力—。日化療会誌 51: 209~232, 2003
  - 21) 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 Antibiot 53: 479~511, 2005
  - 22) Hirakata Y, Yamaguchi T, Nakano M, et al: Clinical and bacteriological characteristics of IMP-Type metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 37: 26~32, 2003
  - 23) Kimura S, Alba J, Shiroto K, et al: Clonal diversity of metallo- $\beta$ -lactamase-possessing *Pseudomonas aeruginosa* in geographically diverse regions of Japan. J Clin Microbiol 43: 458~461, 2005
  - 24) Jones R N, Deshpande L M, Bell J M, et al: Evaluation of the contemporary occurrence rates of metallo- $\beta$ -lactamases in multidrug-resistant gram-negative bacilli in Japan: Report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998-2002). Diagn Microbiol Infect Dis 49: 289~294, 2004
  - 25) 石井良和: 多剤耐性緑膿菌。感染と消毒 10: 35~39, 2003
  - 26) Hiramatsu K, CDC: Reduced susceptibility of *Staphylococcus aureus* to vancomycin—Japan, 1996. MMWR 46: 624~626, 1997
  - 27) 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 in 2004

Yoshio Kobayashi, Yuko Sumitani, 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 144 clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Staphylococcus epidermidis* to meropenem (MEPM) and reference agents. All strains were isolated from the blood of patients admitted to Keio University Hospital between January 2004 and October 2004. The results were as follows:

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 the 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 not shown.

In conclusion, the results suggest that MEPM retains its potency as the agent of choice in treating serious infections.