

## 【原著・基礎】

## 近年分離された嫌気性菌に対する faropenem を含む各種抗菌薬の抗菌力

田中香お里<sup>1)</sup>・船橋 一照<sup>2)</sup>・梶浦 泰一<sup>3)</sup>・渡邊 邦友<sup>1)</sup><sup>1)</sup>岐阜大学生命科学総合実験センター嫌気性菌実験分野\*<sup>2)</sup>第一サントリーファーマ株式会社医薬情報部<sup>3)</sup>山之内製薬株式会社信頼性保証本部ファーマコヴィジランス部

(平成16年5月27日受付・平成16年7月13日受理)

Faropenem (FRPM) の市販後調査の一環として、1998年、2000年、2002年に分離された嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis* 計75株、*Bacteroides thetaiotaomicron* 計64株、pigmented *Prevotella* spp. 計74株、嫌気性グラム陽性球菌 計75株、および *Propionibacterium acnes* 計75株) を対象に、本薬および経口抗菌薬8薬剤 (clavulanic acid/amoxicillin; CVA/AMPC, cefaclor, cefdinir, cefpodoxime, cefditoren, cefcapene, clarithromycin, levofloxacin) とカルバペネム系注射薬 imipenem (IPM) の抗菌力を調査した。FRPM、IPM、CVA/AMPC は、1998年分離株、2000年分離株、2002年分離株とも *B. fragilis*、*B. thetaiotaomicron* を含めすべての菌群において強い抗菌力を示し、特に FRPM と IPM は、MIC<sub>90</sub> が ≤ 0.06 ~ 4 μg/mL と優れた抗菌力を示した。また、これら2薬剤に対する *Bacteroides* spp. の高度耐性株は認められなかった。経口抗菌薬としては、FRPM は各菌群に最も強い抗菌力を示した。また、今回行った隔年3回の調査では、FRPM の各菌群に対する抗菌力に、経年的な耐性化傾向は認められなかった。

**Key words:** faropenem, anaerobe, susceptibility, post-market surveillance

経口ペネム系抗菌薬である faropenem (FRPM) は、開発時における *Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens* などを対象とした検討から、これら菌種のペニシリン結合蛋白への結合力が強いこと<sup>1,2)</sup>、また、carbapenemase を除く各種 β-lactamase にも安定で<sup>3-5)</sup>、好気性、嫌気性のグラム陽性、グラム陰性双方の菌種に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示す<sup>2,6,7)</sup>ことが知られている。

1997年の製造承認以降、経口薬として各種感染症の治療に用いられているが、各種抗菌薬に対する耐性菌の増加が問題となっている昨今、本薬についても市販後の嫌気性菌における抗菌力を把握することは有意義である。このような観点から、今回、FRPM を含む経口薬の主要な嫌気性菌に対する抗菌力を調査した。また、カルバペネム系の注射薬 imipenem (IPM) についてもペネム系の FRPM と構造的にも近く、抗菌力も類似していることから、対照として同時に調査を行った。

## I. 材料と方法

## 1. 被験菌株

1998年、2000年、2002年の各年の1月から12月に分離された *Bacteroides fragilis* 75株、*Bacteroides thetaiotaomicron* 64株、pigmented *Prevotella* spp. 74株 (*Prevotella intermedia* 60株、*Prevotella melaninogenica* 10株、*Prevotella* spp. 4株)、嫌気性グラム陽性球菌75株 (*Peptostreptococcus anaerobius* 8株、*Peptoniphilus*

*asaccharolyticus* 16株、*Fingoldia magna* 24株、*Micromonas micros* 27株)、および *Propionibacterium acnes* 75株を調査対象とした。各年の調査株数は、pigmented *Prevotella* spp. の2000年分離株が24株、*B. thetaiotaomicron* の2002年分離株が14株、その他は各菌群、1998年、2000年、2002年分離株とも25株であった。いずれも、当施設で収集し同定または再同定した株を用いた。

## 2. 被験薬剤

いずれも力価が明らかな標品である FRPM (第一サントリーファーマ)、IPM (萬有製薬または国立感染症研究所)、clavulanic acid (CVA: 国立感染症研究所)、amoxicillin (AMPC: 国立感染症研究所)、cefaclor (CCL: 国立感染症研究所)、cefdinir (CFDN: 藤沢薬品工業および国立感染症研究所)、cefpodoxime (CPDX: 三共)、cefditoren (CDTR: 明治製菓)、cefcapene (CFPN: 塩野義製薬)、clarithromycin (CAM: 大正製薬)、levofloxacin (LVFX: 第一製薬) を用いた。

## 3. 感受性測定

感受性測定は、National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) に従った寒天平板希釈法で実施した。

感受性測定培地としては羊溶血血液を5%になるよう添加したブルセラ HK 寒天培地 (極東製薬工業) を用い

\*岐阜県岐阜市柳戸1番1

た。菌接種については、被験菌株を5% 羊溶血血液加フルセラ HK 寒天培地に前培養した後、予備還元済みの Anaerobe broth MIC (Difco) に懸濁し、段階希釈した被験薬を含む感受性測定培地に  $10^5$  CFU/spot ずつ接種した。菌を接種した平板は、嫌気チャンパー内(窒素 約82%, 水素 約8%, 炭酸ガス 約10%)で35, 48時間培養し、判定に供した。

また、毎回の感受性測定は、精度管理菌株として *B. fragilis* ATCC25285 と *B. thetaiotaomicron* ATCC29741 を加えて行った。

## II. 結 果

### 1. 被験菌株の背景

被験菌株が分離された疾患について Table 1 に示した。*P. acnes* については、主に皮膚科由来の膿、および眼科由来の眼脂および擦過物である他は詳細が不明なため、表からは割愛した。*B. fragilis* group の *B. fragilis* と *B. thetaiotaomicron* については、皮下膿瘍、腹腔内感染などが多く、次いで褥瘡その他の皮膚軟部組織感染症などがみられた。pigmented *Prevotella* と嫌気性グラム陽性球菌では、皮膚軟部組織感染症、肺胸膜感染症、口腔内感染症などが主であった。

### 2. 各菌群に対する抗菌力とその経年変化

それぞれの菌群について全収集株の結果をまとめて集計し、近年の臨床分離株に対する抗菌力として、各被験薬剤の MIC range, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> 値を Table 2 に示した。また、調査期間内における抗菌力の経年変化をみるため、分離年度別の MIC<sub>50</sub> 値および MIC<sub>90</sub> 値を Table 3 に示した。測定ごとに加えた精度管理菌株 2 株の各被験薬剤における MIC 値は、全測定を通してきわめて安定していた。

#### 1) *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* に対する抗菌力 (Table 2)

*B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* に対する被験薬剤の抗菌力は同様の傾向を示した。すなわち、今回試験した経口抗菌薬の多くは、これら 2 菌種にしては抗菌力が劣っていたが、FRPM と CVA/AMPC は、良好な抗菌力を示した。FRPM の *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron* に対する MIC<sub>50</sub> と MIC<sub>90</sub> は、*B. fragilis* が  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$  と  $0.5 \mu\text{g/mL}$ , *B. thetaiotaomicron* が  $1 \mu\text{g/mL}$  と  $4 \mu\text{g/mL}$  で、FRPM は *B. fragilis* により強い抗菌力を示した。CVA/AMPC についてもこの傾向は同じで MIC<sub>50</sub> はともに  $1 \mu\text{g/mL}$  であったが、MIC<sub>90</sub> は *B. fragilis* が  $2 \mu\text{g/mL}$ , *B. thetaiotaomicron* が  $8 \mu\text{g/mL}$  であった。IPM のこれら 2 菌種に対する抗菌力は、ほぼ同等で、MIC<sub>50</sub> が *B. fragilis*  $0.25 \mu\text{g/mL}$ , *B. thetaiotaomicron*  $0.5 \mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> がともに  $1 \mu\text{g/mL}$  と優れていた。良好な抗菌力を示したこれら 3 薬剤においては、いずれの薬剤についても今回の被験菌株中に高度な耐性は認められなかったが、IPM について MIC 値が  $8 \mu\text{g/mL}$  を示した株が *B.*

*fragilis* 75 株中、*B. thetaiotaomicron* 64 株中でそれぞれ 1 株ずつ認められた。これら 2 菌種 2 株の FRPM, CVA/AMPC の MIC 値はそれぞれ、*B. fragilis* が  $2 \mu\text{g/mL}$  と  $8 \mu\text{g/mL}$ , *B. thetaiotaomicron* が  $8 \mu\text{g/mL}$  と  $32 \mu\text{g/mL}$  であった。

#### 2) pigmented *Prevotella* に対する抗菌力 (Table 2)

Pigmented *Prevotella* に対しては、*B. fragilis* group の 2 菌種に対しては抗菌力が劣っていた経口薬も、一部に耐性株がみられるものの CCL 以外は MIC<sub>90</sub> が  $1 \sim 16 \mu\text{g/mL}$  と良好あるいは優れた抗菌力を示した。特に CAM, LVFX は一部の耐性株を除けば、MIC<sub>50</sub> がそれぞれ  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$  と  $0.5 \mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> が  $2 \mu\text{g/mL}$  と  $1 \mu\text{g/mL}$  と優れていた。CCL についても、MIC<sub>90</sub> は  $128 \mu\text{g/mL}$  であったが、MIC<sub>50</sub> は  $1 \mu\text{g/mL}$  と、この菌群の分離株の半数には優れた抗菌力を保持していた。*B. fragilis* group の 2 菌種にも優れたあるいは良好な抗菌力を示した FRPM, IPM, CVA/AMPC は pigmented *Prevotella* に対しても MIC<sub>90</sub> が  $\leq 0.06 \sim 2 \mu\text{g/mL}$  と優れた抗菌力を示した。

#### 3) 嫌気性グラム陽性球菌に対する抗菌力 (Table 2)

経口セフェムである CCL, CFDN, CPDX, CDTR, CFPN は、嫌気性グラム陽性球菌に対しても、やはり一部耐性菌がみられるものの、MIC<sub>50</sub> が  $0.125 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ , MIC<sub>90</sub> が  $0.5 \sim 16 \mu\text{g/mL}$  と前出のグラム陰性菌種に対してより全般に良好な抗菌力を示した。CAM, LVFX については、MIC<sub>50</sub> は  $2 \mu\text{g/mL}$  と  $0.5 \mu\text{g/mL}$  であったが、CAM で  $\geq 8 \mu\text{g/mL}$ , LVFX で  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  を耐性とした場合、それぞれ耐性株が 20% と 29.3% 存在し、MIC<sub>90</sub> については、それぞれ  $> 128 \mu\text{g/mL}$  および  $32 \mu\text{g/mL}$  と高値を示した。この菌群においても、最も優れた抗菌力を示したのは FRPM, IPM, CVA/AMPC の 3 薬剤で、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> は、それぞれ  $0.125 \mu\text{g/mL}$  と  $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$  であった。しかしながら FRPM と CVA/AMPC においては  $32 \mu\text{g/mL}$  の MIC 値を示す株が 1 株 (*P. anaerobius*) みられた。この株は  $\beta$  ラクタム系以外の薬剤には感受性 (CAM  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ , LVFX  $0.5 \mu\text{g/mL}$ ) であったが、IPM における MIC 値も  $4 \mu\text{g/mL}$  とこの菌群では突出した値であった。

#### 4) *P. acnes* に対する抗菌力 (Table 2)

この菌群においては、すべての被験薬が MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> とも  $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$  と、優れた抗菌力を示したが、被験 75 株中 CAM で  $128 \mu\text{g/mL}$  と LVFX で  $8 \mu\text{g/mL}$  の MIC 値を示す耐性株が 1 株ずつみられた。

#### 5) 各菌群に対する抗菌力の経年変化 (Table 3)

経年変化の点では、FRPM, IPM, CVA/AMPC については、どの菌群においても、1998~2002 年の 6 年間で、明らかに一方向性の感性化、あるいは耐性化と考えられるような変化は認められなかった。経口セフェムにおいても、CPDX の MIC<sub>50</sub> 値が *B. fragilis* 2002 年分離株で

Table 1. Background of the isolates Underlined disease of the patients

Organism	Underlined disease	No.	of	isolates
<i>Bacteroides fragilis</i>		1998	2000	2002
	Pleuropulmonary infection			1
	Abscess	4	10	3
	Appendicitis	8	2	1
	Peritonitis	2		5
	Infected decubitus ulcer	5		
	Other skin and soft tissue infection	2	3	2
	Secondary infection		1	
	Surgical site infection	2	6	
	Infection related to cancer		2	11
	Sepsis			1
Others or unknown	2	1	1	
Total		25	25	25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>		1998	2000	2002
	Abscess	2	8	
	Appendicitis	3	3	
	Peritonitis	5	10	5
	Infected decubitus ulcer	2	1	1
	Wound-infection	4		
	Other skin and soft tissue infection			2
	Surgical site infection	1	1	
	Infection related to cancer	2		1
	Others or unknown	6	2	5
	Total		25	25
<i>Pigmented Prevotella</i> spp.		1998	2000	2002
	Odontogenic infection	5	6	3
	Pleuropulmonary infection	1	5	2
	Abscess	2	2	2
	Appendicitis	2		
	Peritonitis	1	1	1
	Infected decubitus ulcer			
	Wound-infection	1		1
	Other skin and soft tissue infection	6	3	12
	Secondary infection	1		
	Surgical site infection		2	1
	Infection related to cancer	3	5	1
	Others or unknown	3		2
Total		25	24	25
Anaerobic Gram positive cocci		1998	2000	2002
	Odontogenic infection	3	3	3
	Pleuropulmonary infection	2	2	1
	Abscess	3	2	
	Appendicitis		1	1
	Peritonitis		1	
	Infected decubitus ulcer		1	
	Wound-infection	1		
	Other skin and soft tissue infection	5	8	12
	Secondary infection	3	2	1
	Surgical site infection	3	1	
	Infection related to cancer	2	1	6
	Others or unknown	3	2	1
Total		25	24*	25

\* In one patient, two different species of this group were isolated.

Table 2. *In vitro* activity of oral antimicrobial agents and imipenem against anaerobic species isolated from 1998 to 2002

Organism	Antimicrobial agent (no. of strains tested)	MIC range ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Bacteroides fragilis</i>	FRPM (75)	$\leq 0.06 - 2$	$\leq 0.06$	0.5
	IPM (75)	0.125 - 8	0.25	1
	CVA/AMPC (75)	0.25 - 16	1	2
	CCL (75)	64 - > 128	> 128	> 128
	CFDN (75)	2 - > 128	32	> 128
	CPDX (50)	2 - > 128	32	> 128
	CDTR (50)	1 - > 128	8	> 128
	CFPN (75)	2 - > 128	16	> 128
	CAM (75)	0.5 - > 128	8	> 128
LVFX (75)	0.5 - 64	1	8	
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	FRPM (64)	0.25 - 8	1	4
	IPM (64)	0.25 - 8	0.5	1
	CVA/AMPC (64)	0.5 - 32	1	8
	CCL (64)	64 - > 128	> 128	> 128
	CFDN (64)	32 - > 128	64	> 128
	CPDX (39)	64 - > 128	> 128	> 128
	CDTR (39)	16 - > 128	32	> 128
	CFPN (64)	32 - > 128	128	> 128
	CAM (64)	4 - > 128	64	> 128
LVFX (64)	4 - 128	4	8	
Pigmented <i>Prevotella</i>	FRPM (74)	$\leq 0.06 - 0.25$	$\leq 0.06$	0.25
	IPM (74)	$\leq 0.06 - 0.125$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	CVA/AMPC (74)	$\leq 0.06 - 4$	0.125	2
	CCL (74)	$\leq 0.06 - > 128$	1	128
	CFDN (74)	$\leq 0.06 - 64$	0.25	8
	CPDX (49)	$\leq 0.06 - 128$	1	16
	CDTR (49)	$\leq 0.06 - 64$	1	8
	CFPN (74)	$\leq 0.06 - 64$	1	8
	CAM (74)	$\leq 0.06 - 64$	$\leq 0.06$	2
LVFX (74)	0.5 - 16	0.5	1	
Anaerobic Gram positive cocci	FRPM (75)	$\leq 0.06 - 32$	0.125	0.25
	IPM (75)	$\leq 0.06 - 4$	0.125	0.5
	CVA/AMPC (75)	$\leq 0.06 - 32$	0.125	0.5
	CCL (75)	$\leq 0.06 - > 128$	2	8
	CFDN (75)	$\leq 0.06 - 8$	0.25	2
	CPDX (50)	$\leq 0.06 - 32$	1	16
	CDTR (50)	$\leq 0.06 - 16$	0.25	8
	CFPN (75)	$\leq 0.06 - 32$	0.25	4
	CAM (75)	$\leq 0.06 - > 128$	2	> 128
LVFX (75)	0.25 - 128	0.5	32	
<i>Propionibacterium acnes</i>	FRPM (75)	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	IPM (75)	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	CVA/AMPC (75)	$\leq 0.06 - 0.25$	$\leq 0.06$	0.125
	CCL (75)	$\leq 0.06 - 1$	0.5	0.5
	CFDN (75)	$\leq 0.06 - 0.125$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
	CPDX (50)	$\leq 0.06 - 0.5$	0.125	0.25
	CDTR (50)	$\leq 0.06 - 0.25$	0.25	0.125
	CFPN (75)	$\leq 0.06 - 0.25$	$\leq 0.06$	0.125
	CAM (75)	$\leq 0.06 - 128$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$
LVFX (75)	0.125 - 8	0.25	0.5	

Table 3. Comparison of MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> values for strains isolated in 1998, 2000, and 2002

Organism	Antimicrobial agent	MIC <sub>50</sub> ( µg/mL )			MIC <sub>90</sub> ( µg/mL )		
		1998	2000	2002	1998	2000	2002
<i>Bacteroides fragilis</i>		( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )
	FRPM	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06	0.25	0.5	0.25
	IPM	0.25	0.5	0.5	0.5	2	0.5
	CVA/AMPC	0.5	2	1	2	4	2
	CCL	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128
	CFDN	16	64	32	> 128	> 128	> 128
	CPDX	ND	128	8	ND	> 128	128
	CDTR	ND	32	8	ND	> 128	128
	CFPN	8	64	16	> 128	> 128	128
	CAM	8	4	8	> 128	> 128	> 128
	LVFX	1	2	2	2	8	32
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>		( 25 strains )	( 25 strains )	( 14 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 14 strains )
	FRPM	0.5	2	1	2	4	4
	IPM	1	0.5	0.5	2	1	1
	CVA/AMPC	1	1	1	8	8	4
	CCL	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128
	CFDN	64	128	64	> 128	> 128	> 128
	CPDX	ND	> 128	128	ND	> 128	> 128
	CDTR	ND	32	32	ND	> 128	> 128
	CFPN	128	> 128	128	> 128	> 128	> 128
	CAM	16	> 128	> 128	> 128	> 128	> 128
	LVFX	4	4	8	8	8	32
Pigmented <i>Prevotella</i>		( 25 strains )	( 24 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 24 strains )	( 25 strains )
	FRPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125	0.125	0.25
	IPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125	≤ 0.06	≤ 0.06
	CVA/AMPC	≤ 0.06	≤ 0.06	0.25	2	2	2
	CCL	0.5	0.5	4	128	128	> 128
	CFDN	0.125	0.125	0.5	16	8	8
	CPDX	ND	0.5	2	ND	16	32
	CDTR	ND	0.5	2	ND	8	8
	CFPN	0.125	0.25	2	16	8	16
	CAM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	2	0.25	1
	LVFX	0.5	0.5	0.5	0.5	2	1
Anaerobic Gram positive cocci		( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )
	FRPM	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125	0.25	0.25	0.25
	IPM	0.25	0.125	0.125	0.5	0.5	0.25
	CVA/AMPC	0.25	≤ 0.06	0.125	4	0.25	0.5
	CCL	2	2	2	128	8	4
	CFDN	0.5	0.125	0.5	2	2	2
	CPDX	ND	0.5	1	ND	16	16
	CDTR	ND	0.25	0.25	ND	8	8
	CFPN	1	0.25	0.25	16	4	4
	CAM	2	1	2	8	> 128	> 128
	LVFX	0.5	0.5	0.5	32	4	128
<i>Propionibacterium acnes</i>		( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )	( 25 strains )
	FRPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	IPM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	CVA/AMPC	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125	0.25	0.125	0.125
	CCL	0.5	0.25	0.5	0.5	1	0.5
	CFDN	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.12	≤ 0.06	≤ 0.06
	CPDX	ND	0.125	0.125	ND	0.25	0.25
	CDTR	ND	0.125	≤ 0.06	ND	0.25	0.125
	CFPN	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.125	0.125	0.125
	CAM	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	LVFX	0.25	0.25	0.25	0.5	0.5	0.5

ND: not done

は、2000年に比べて感性側に4管シフトしていた他は、目立った変化はみられなかった。その他の薬剤については、CAMと嫌気性グラム陽性球菌の組み合わせで、高度耐性株の割合が1998年の8%に比べ、2000年は24%、2002年は20%と高い傾向にあり、MIC<sub>90</sub>が1998年で8 µg/mLであったものが2000年、2002年では>128 µg/mLとなった。また、2002年分離株では、LVFXのMIC値が16 µg/mL以上の株が25株中10株あり、1998年(25株中3株)、2000年(25株中2株)に比べて多く認められたためMIC<sub>90</sub>が2002年では128 µg/mLとなった。

### III. 考 察

FRPMの市販後調査として、1998~2002年の6年間に隔年で3回の主要な嫌気性菌(5菌群)を対象とした調査を行った。毎回各菌群、原則として25株ずつを対象としてFRPMのほか、経口薬としてよく使用されている抗菌薬8剤とペネム系のFRPMと近い系統のカルバペネム系注射薬であるIPMの抗菌力を調べた。

被験菌株の背景(Table 1)については、*B. fragilis*、*B. thetaiotaomicron*、pigmented *Prevotella* spp.、嫌気性グラム陽性球菌とも、これらの菌種がよく分離される感染症、材料<sup>9)</sup>を反映した構成と考えられる。*P. acnes*については、疾患についての情報が得られていないが、いずれも皮膚科もしくは眼科由来の材料であり、この菌種の分離材料としては一般的なものである。ただ、各年、各菌群25株程度であるため、その年の検体構成に若干の偏りがある点是否めない。

嫌気性菌の各菌群に対する抗菌力については、今回対象とした菌群全般に優れた抗菌力を示した薬剤は、FRPM、IPM、CVA/AMPCの3薬剤であった。経口セフェム、CAM、LVFXについては、*B. fragilis*、*B. thetaiotaomicron*については抗菌力は劣っていたが、その他の菌群では菌群によって、部分的あるいは全般に良好な抗菌力を示した。FRPMの抗菌力に関しては、*P. acnes*以外の菌群について市販以前にも感受性調査がなされているが、その時点でのFRPMのMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値はそれぞれ*B. fragilis*(66株)で0.20 µg/mLおよび3.13 µg/mL、*B. thetaiotaomicron*(45株)で3.13 µg/mLおよび6.25 µg/mLであった。また今回調査したpigmented *Prevotella* spp.の主要な構成菌種でもある*Prevotella intermedia*(23株)におけるFRPMのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>値は0.05 µg/mLおよび0.10 µg/mL、嫌気性グラム陽性球菌(*Peptostreptococcus anaerobius*(20株)、*Peptostreptococcus asaccharolyticus*(27株)、*Fingoldia magna*(38株))では≤0.025~0.39 µg/mL(MIC<sub>50</sub>)および0.05~0.78 µg/mL(MIC<sub>90</sub>)であった<sup>3)</sup>。これらはいずれも学会標準法に準じて測定されており、今回のNCCLSに従った測定法とは希釈系列、接種菌量(市販前調査では10<sup>4</sup> CFU/spot、今回は10<sup>5</sup> CFU/spot)に違いがあるが、その点を勘案しても、これらの測定結果は今回の調査で得られた結果と

同等と考えられる。また、今回の結果は、NCCLSに従って測定された海外の市販前調査のデータとも同様の結果であった<sup>10-12)</sup>。

ところで、FRPM市販前調査では、IPMとCCLについても調査されている<sup>3)</sup>。IPMについてはFRPM同様、今回と特に差は認められない。しかしながら、CCLについては、今回試験したpigmented *Prevotella* spp.の主要な構成菌種であった*P. intermedia*(23株)のMIC<sub>90</sub>値が6.25 µg/mLであったのに対し、今回の調査では128~>128 µg/mLであった。またpigmented *Prevotella* spp.におけるCCLのMIC値は、二峰性の分布を示し、他の経口セフェムでも同様の分布を示していた。高いMIC値を示したグループは、β-lactamase産性株と推測され<sup>13)</sup>、この菌群においては市販前調査時の分離株に比べ、今回の分離株ではβ-lactamase産性株の割合が増えたためにCCLのMIC<sub>90</sub>値が上昇したと考えられる。

今回対象としたその他の薬剤については、嫌気性グラム陽性球菌と*P. acnes*における、CAM、LVFXの高度耐性株の存在が注目される。嫌気性グラム陽性球菌のCAM高度耐性株は、以前からみられており、1980年代の株を用いたCAM発売前の調査では、嫌気性グラム陽性球菌群(*F. magna* 14株、*P. anaerobius* 15株、*P. asaccharolyticus* 13株)の計42株中7株(約17%)が高度耐性株であった<sup>14)</sup>。今回、菌群としての耐性率は20%であったが、先の調査と同一菌種に限った33株(*F. magna* 24株、*P. anaerobius* 8株、*P. asaccharolyticus* 16株)では12株(約36%)が高度耐性であった。またLVFXについては、1994~1997年分離株95株(*F. magna* 25株、*M. micros* 25株、*P. anaerobius* 20株、*P. asaccharolyticus* 25株)を用いた当施設の調査(結果未発表)では、耐性率は、36.8%で今回(29.3%)よりも高い値であった。しかしながら、耐性株におけるMIC値が16 µg/mL以上の株の比率は、1994~1997年分離株では7.4%であったのに対し、今回の1998~2002年分離株では20%で、より高度な耐性株が増加していることが示唆された。

*P. acnes*のCAM、LVFX耐性株については1994~1997年分離株(36株)を用いた調査では両薬剤のMIC rangeはCAM≤0.03~0.06 µg/mL、LVFX 0.125~0.5 µg/mL(結果未発表)で、今回のような耐性株は認められなかった。しかしながら、マクロライドについては皮膚科領域由来の*Propionibacterium* spp.分離株に複数のタイプの耐性株が存在することはすでに報告されており<sup>15)</sup>、海外では一部にトランスポゾンによる伝達が懸念されるmacrolide-lincosamide-streptogramin B(MLS)によるものも報告されている<sup>16)</sup>。*P. acnes*はサルコイドーシスの起因菌とも考えられており<sup>17)</sup>、肺サルコイドーシスの治療に今後これらの系統の抗菌薬が使用される可能性を考慮すれば、*P. acnes*のこれらの薬剤に対する耐性については注意を払っていくべきであろう。

調査の主たる対象である FRPM に対する耐性化の傾向は、調査期間中の経年比較では、どの菌群においても認められなかった。しかしながら今回、*B. fragilis* group の 2 菌種と嫌気性グラム陽性球菌群でそれぞれ 1 株ずつ、FRPM に感受性の低い、あるいは耐性の株がみられた。FRPM は IPM と同じく、carbapenemase を除く各種  $\beta$ -lactamase に安定である。嫌気性菌では、carbapenemase はこれまで *B. fragilis* の metallo- $\beta$ -lactamase が報告されているのみである。metallo- $\beta$ -lactamase による耐性は高度耐性となるが<sup>3)</sup>、今回の調査ではこの酵素の産生株は分離されなかった。今回 *B. fragilis* group でみられたような metallo- $\beta$ -lactamase が関与しない IPM に対してブレイクポイント付近の耐性を示す株の分離は一般に多くはない。しかしながら、metallo- $\beta$ -lactamase 産生高度耐性株よりやや分離頻度が高く、各種抗菌薬に対する感受性も低い<sup>18)</sup>ことから、これらの株の存在についても無視できないと考えられる。

カルバペネム耐性の嫌気性グラム陽性球菌においては、このような体系的な調査はないが、旧 *Peptostreptococcus* spp. において、希ながら本邦<sup>3)</sup>や海外<sup>10)</sup>の市販前調査でも高い MIC を示す株はみられている。したがって、今回みられた *P. anaerobius* の FRPM 耐性株についても本薬の使用により耐性化が誘導されたものではないと考えられる。しかしながら、この菌群にこのような株が存在することは認識し、*B. fragilis* group と同様に今後とも感受性調査の際にはその動向に注意を払うことは必要であろう。

以上を総括した FRPM の市販後調査という観点からの結論としては、FRPM は、特にペネム・カルバペネム系が選択薬の一つとして重要である *B. fragilis*、*B. thetaiotaomicron* においても、その他の重要な嫌気性菌においても、現時点で安定した十分な抗菌力を期待できる薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 横田 健, 神田佳代子, 館田(鈴木)映子, 他: SY5555 の試験管内抗菌力と生物学的安定性。Chemother 42 (Suppl 1) 13~24, 1994
- 2) 西野武志, 岡本清美, 岩田佳代, 他: SY5555 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。Chemother 42 (Suppl 1) 51~71, 1994
- 3) 永平和弘, 加藤直樹, 田中香お里, 他: SY5555 の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemother 42 (Suppl 1) 38~50, 1994
- 4) 井上栄子, 三橋 進: 新規経口ペネム薬 SY5555 の細菌学的効果。Chemother 42 (Suppl 1) 1~12, 1994
- 5) Dorhoff A, Nasu T, Okamoto K: Beta-lactamase stabil-

- ity of faropenem. Chemother 49: 229~236, 2003
- 6) 那須孝昭, 本崎亜左子, 宮崎修一, 他: 新規経口ペネム薬 SY5555 の細菌学的評価。Chemother 42 (Suppl 1) 25~37, 1994
- 7) 松崎 薫, 西山貴子, 長谷川美幸, 他: Faropenem および各種抗菌薬の臨床分離株に対する MIC および MBC。Jpn J Antibiotics 52: 431~438, 1999
- 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, 4<sup>th</sup> ed. Approved Standard, NCCLS Document M11-A4. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pennsylvania, 1997
- 9) Finegold S M: Anaerobic infections in humans: An overview. Anaerobe 1: 3~9, 1995
- 10) Goldstein E J C, Citron D M, Merriam C V, et al: Comparative *in vitro* activity of faropenem and 11 other antimicrobial agents against 405 aerobic and anaerobic pathogens isolated from skin and soft tissue infections from animal and human bites. J Antimicrob Chemother 50: 411~420, 2002
- 11) Wexler H M, Molitoris D, Jhon S S, et al: *In vitro* activities of Faropenem against 579 strains of anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 46: 3669~3675, 2002
- 12) Milazzo I, Blandino G, Caccamo F, et al: Faropenem, a new oral penem: antibacterial activity against selected anaerobic and fastidious periodontal isolates. J Antimicrob Chemother 51: 721~725, 2003
- 13) Tanaka K, Kawamura C, Fukui K, et al: Antimicrobial susceptibility and  $\beta$ -lactamase production of *Prevotella* spp. and *Porphyromonas* spp. Anaerobe 5: 461~463, 1999
- 14) 加藤直樹, 澤村治樹, 沢 赫代, 他: 嫌気性菌に対する Macrolide 系抗生剤 TE-031 の細菌学的効果に関する研究。Chemother 36 (Suppl 3) 71~81, 1988
- 15) Ross J I, Snelling A M, Eady E A, et al: Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the USA, Japan and Australia. Br J Dermatol 144: 339~346, 2001
- 16) Ross J I, Eady E A, Carnegie E, et al: Detection of transposon Tn5432-mediated macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS<sub>B</sub>) resistance in cutaneous propionibacteria from six European cities. J Antimicrob Chemother 48: 165~168, 2002
- 17) Ishige I, Usui Y, Takemura T, et al: Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese patients with sarcoidosis. Lancet 354: 120~123, 1999
- 18) 田中香お里, 渡邊邦友: *Bacteroides fragilis* group の薬剤感受性。臨床微生物迅速診断研究会誌 9: 15~26, 1998

***In vitro* activity of faropenem and some other antibacterial agents  
against anaerobic bacteria isolated from 1998 to 2002**

Kaori Tanaka<sup>1)</sup>, Kazuteru Funahashi<sup>2)</sup>, Taiichi Kajiura<sup>3)</sup> and Kunitomo Watanabe<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Anaerobe Research, Gifu University Life Science Research Center, 1-1 Yanagido, Gifu, Japan

<sup>2)</sup>Drug Safety & PMS Dept., Daiichi Suntory Pharma Co., Ltd.

<sup>3)</sup>QA & RA Div., Pharmacovigilance Dept., Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

*In vitro* activity of faropenem (FRPM) against anaerobic species isolated in 1998, 2000, 2002 was investigated and compared with those of eight other oral agents and imipenem (IPM) as a post marketing surveillance of FRPM. The organisms tested comprised *Bacteroides fragilis* (25 strains in each year), *Bacteroides thetaio-taomicron* (25, 25, and 14 strains in 1998, 2000, 2002, respectively), pigmented *Prevotella* spp. (25, 24, and 25 strains in 1998, 2000, 2002, respectively), *Propionibacterium acnes* (25 strains in each year) and anaerobic gram-positive cocci (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Fingoldia magna*, and *Micromonas micros*) (25 strains in each year). FRPM was the most active oral agent against those anaerobes with the MIC<sub>90</sub> of  $\leq 0.06$  to 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Activity of FRPM was much the same as that of IPM to most of anaerobes tested. In comparison of the values of MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> during the period of this survey, any significant changes of those values for FRPM were not observed.