

## 尿路生殖器を中心とする各種臨床分離株に対する Tebipenem の抗菌力

村谷哲郎<sup>1,2)</sup>・土居和剛<sup>2)</sup>・小林とも子<sup>2)</sup>・中村たまき<sup>2)</sup>・松本哲朗<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>産業医科大学医学部泌尿器科学

<sup>2)</sup>ひびき臨床微生物研究会

(2009年2月6日受付)

新規経口カルバペネム系抗生物質 tebipenem pivoxil の活性本体 tebipenem の尿路生殖器を中心に分離された各種細菌に対する抗菌力を種々の対照薬剤と比較検討した。Tebipenem は *Neisseria gonorrhoeae* に対して cefixime とほぼ同等の抗菌力を、*Enterococcus faecalis* において ampicillin および amoxicillin と同等、faropenem よりやや強い抗菌力を示し、これらいずれの菌種においても tebipenem に高度耐性を示す菌株は認められなかった。また、腸内細菌科の4菌種に対する tebipenem の抗菌力は、対照薬剤に比べ極めて強く、基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株および ESBL 非産生 ceftazidime 耐性株に対しても同様であった。

泌尿器科領域感染症では、各種起炎菌におけるキノロン耐性株の増加と、基質特異性拡張型  $\beta$ -lactamase (ESBL) 産生による  $\beta$ -lactam 薬に対する耐性株の増加が問題となっている<sup>1,2)</sup>。特に外来患者における経口薬治療による有効性の低下が問題となる。Tebipenem は、新規経口カルバペネム系抗菌薬 tebipenem pivoxil (ME1211, L-084) の活性本体である。カルバペネム系抗菌薬は現在本邦では5剤上市されているが、経口薬は上市されていない。Tebipenem の緑膿菌に対する抗菌活性は弱いと報告されている。グラム陽性菌とくに肺炎球菌に強い活性を有することが報告されており<sup>3)</sup>、各種  $\beta$ -lactamase に安定であるため腸内細菌科の菌種に対して強い活性を有している薬剤である。今回、主に泌尿器科領域にて分離された多剤耐性菌を含む各種臨床分離菌を用いて tebipenem の MIC を測定し、対照薬剤と比較検討した。

## 材料と方法

### 1. 使用菌株

1998年から2003年までの間に、国内の医療機関を受診した患者由来株を用いた。

### 2. 使用薬剤

Tebipenem (L-036, LJC11,036), cefditoren (CDTR), faropenem (FRPM), fosfomycin (FOM) (以上、明治製薬), levofloxacin (LVFX, Sequoia Research Products), penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC) (以上、ナカライテスク), cefdinir (CFDN), cefixime (CFIX) (以上、アステラス), ceftazidime (CAZ, 田辺製薬), cefpodoxime (CPDX, 第一三共(現)), amoxicillin (AMPC), sulfamethoxazole/trimethoprim (ST, 以上、Sigma), clavulanic acid (CVA, グラクソ・スミスクライ

ン), sulbactam (SBT, ファイザー製薬), imipenem/cilastatin (IPM/CS, 萬有製薬, IPMとして), cefozopran (CZOP, 武田薬品工業), minocycline (MINO, 和光純薬工業) を使用した。

### 3. MIC測定

*Neisseria gonorrhoeae* の tebipenem, IPM/CS および AMPC/CVA に対する MIC 測定に際しては, 4 g/L D-Glucose, 100 mg/L L-glutamine, 0.2 mg/L Cocarboxylase 添加 GC 寒天培地 (Becton Dickinson), その他の薬剤の測定に際しては終濃度 1% Iso Vital X (Becton Dickinson) 添加 GC 寒天培地を使用した。*N. gonorrhoeae* 以外の菌種に対し全ての薬剤の測定には Mueller Hinton Agar (MHA: Difco) を使用した。FOM 測定平板にはグルコース 6 リン酸 (ナカライテスク) を終濃度 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  となるように添加した。MIC の測定は, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の 2 倍希釈系列の寒天平板希釈法<sup>4)</sup> に準じて行った。

### キメラ型 PBP2 を保有する *N. gonorrhoeae* の確認試験

*N. gonorrhoeae* のキメラ型 PBP2 保有の有無は, 以前に報告した primer を用い<sup>5)</sup>, PCR にて決定した。

### ESBL の検出

腸内細菌科の菌種は, CPDX, CAZ, cefpirome 単剤および CVA 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  併用の MIC を測定し, 単剤の MIC が CVA 4  $\mu\text{g}/\text{ml}$  添加時に 8 倍以上低下したものを ESBL 産生株とした。また, CVA との併用効果の有無に関わらず全株以前に報告した ESBL 5 type に関する PCR をおこない<sup>6)</sup>, 保有している Class A  $\beta$ -lactamase を検索した。

### $\beta$ -lactamase 構造遺伝子の決定

以前に報告した primer を用い<sup>6)</sup>,  $\beta$ -lactamase 構造遺伝子全体を増幅し, 得られた PCR 産物を用いて, 全塩基配列を Direct sequence 法により ABI377 sequencer (アプライドバイオシステム) にて決定した。

## 結果

### 1. *Neisseria gonorrhoeae*

2001 年から 2003 年の間に国内の生殖器淋菌感染症の患者から分離された *N. gonorrhoeae* 1,289 株の保存菌株のうち LVFX および CZOP 感受性 (いずれも  $\leq 0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 25 株, CZOP 耐性 ( $\geq 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) 27 株および LVFX 耐性 ( $\geq 2 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) CZOP 感受性 28 株の計 80 株を無作為に選択した。分離地域は東京 12 株, 愛知 11 株, 山口 18 株, 福岡 39 株であり, 男女比は 41/39 である。男性検体は初尿または尿道分泌物から, 女性検体は子宮頸管スワブまたは膣分泌物から分離されたものであり, いずれの群も男性および女性検体を含んでいる。これらの株に対する tebipenem および対照薬の MIC range, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> を Table 1 に示す。PCR の結果, CZOP に対する感受性は  $\beta$ -lactam 薬の標的酵素の一つである PBP2 のキメラ型と一致し, CZOP 耐性株はキメラ型 PBP2 を有する株, CZOP 感受性株は PBP2 に変異がないかまたは点変異のみを有する株であると考えられた。CZOP 耐性株および CZOP 感受性株に対する tebipenem の MIC は, 0.06~1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  および 0.008~0.06  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり, 両群に対する MIC を比較すると, CZOP 耐性株に対する MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は CZOP 感受性株に対する値の 8~64 倍の値であった。MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> について, CZOP 感受性株に対する tebipenem の抗菌力を他剤と比較すると, CFDN ならびに CFIX と同等であり, CPDX より 2~4 倍, AMPC/CVA および ABPC/SBT より

Table 1. Antimicrobial activity of tebipenem and reference antimicrobial agents against *Neisseria gonorrhoeae* isolated from genitals in 2001~2003.

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Range	50%	90%
Levofloxacin-susceptible and ceftazidime-susceptible isolates (n=25, Male 17/Female 8)			
Tebipenem	0.008 — 0.06	0.008	0.03
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	0.25 — 1	0.25	1
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	0.5 — 4	1	2
Penicillin G	0.06 — >16	0.25	0.5
Cefdinir	0.004 — 0.03	0.016	0.03
Cefixime	0.004 — 0.03	0.016	0.03
Cefpodoxime	0.002 — 0.06	0.03	0.06
Ceftazidime	0.03 — 0.25	0.06	0.25
Imipenem	0.06 — 0.25	0.06	0.25
Levofloxacin	0.004 — 0.016	0.008	0.016
Minocycline	0.016 — 2	0.12	0.25
Ceftazidime-resistant isolates (n=27, Male 13/Female 14)			
Tebipenem	0.06 — 1	0.5	0.5
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	1 — 4	2	4
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	4 — 16	16	16
Penicillin G	1 — 8	2	4
Cefdinir	0.5 — 1	1	1
Cefixime	0.12 — 0.5	0.25	0.5
Cefpodoxime	1 — 4	2	4
Ceftazidime	8 — 16	8	16
Imipenem	1 — 2	2	2
Levofloxacin	0.12 — 16	0.25	8
Minocycline	0.12 — 1	0.5	0.5
Levofloxacin-resistant and ceftazidime-susceptible isolates (n=28, Male 11/Female 17)			
Tebipenem	0.016 — 0.06	0.03	0.06
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	0.5 — 2	1	1
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	2 — 8	4	8
Penicillin G	1 — 4	2	4
Cefdinir	0.016 — 0.12	0.03	0.06
Cefixime	0.008 — 0.12	0.03	0.06
Cefpodoxime	0.06 — 0.5	0.12	0.25
Ceftazidime	0.12 — 0.5	0.12	0.5
Imipenem	0.12 — 0.5	0.25	0.5
Levofloxacin	2 — 16	4	16
Minocycline	0.25 — 1	0.5	1

<sup>a</sup>: MICs represented as the amounts of former antimicrobials (ampicillin, amoxicillin).

Table 2. Characteristics *Enterobacteriaceae* isolates used in this study.

	No. of isolates								Total
	Urine	Respi- ratory tract	Pus	Feces	Blood	Bile	Others	Unknown	
<i>Escherichia coli</i>									
ESBL-non-producing isolates	26								26
ESBL-producing isolates	12	4	3	3	1	1	1	1	26
<i>Klebsiella pneumoniae</i>									
ESBL-non-producing isolates	25	1							26
ESBL-producing isolates	2	15	4	3	1			1	26
<i>Citrobacter freundii</i>									
Ceftazidime-non-resistant isolates	24								24
Ceftazidime-resistant isolates	17	2	4	1	1	2			27
<i>Enterobacter</i> spp.									
Ceftazidime-non-resistant isolates	26								26
Ceftazidime-resistant isolates	11	2	4	3	2	1	3		26

16~128倍強かった。CZOP耐性株に対しては、tebipenemのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>はいずれも0.5 μg/mlであり、CFIXと同等で、CFDNより2倍、CPDXより4~8倍、AMPC/CVAおよびABPC/SBTより4~32倍強かった。Tebipenemと同じカルバペネム系薬剤であるIPMのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は、いずれの群においても4または8倍tebipenemが強かった。LVFX感受性株に対するLVFXのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は0.008および0.016 μg/mlであり、tebipenemとMIC<sub>50</sub>は同等、MIC<sub>90</sub>は2倍強かった。しかし、その他のLVFX耐性株およびCZOP耐性株群に対し、tebipenemが明らかに優れた抗菌力を示した。

## 2. 腸内細菌科

1998年から2003年に北部九州、山口地区から分離された *Escherichia coli* 52株、*Klebsiella pneumoniae* 52株、*Citrobacter freundii* 51株、*Enterobacter* spp. 52株の検査材料別菌株数をTable 2に示す。尿路由来株が全体の約70%を占め、呼吸器由来株が11.6%、膿由来株が7.2%の順であった。これらの株に対するtebipenemおよび対照薬のMIC range, MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>を

Table 3に示す。

### 2-1. *Escherichia coli*

ESBL非産生26株はTEM-1産生株と考えられる7株のampicillin高度耐性株(>128 μg/ml)を含んでおり、ESBL産生26株のESBLのtypeはCTX-M-14 7株、SHV-12 8株、CTX-M-15 4株、CTX-M-3 3株、CTX-M-2 3株、TEM-6 1株であった。ESBL非産生株に対し、tebipenemは0.016 μg/ml以下で全ての株の発育を阻止した。MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>を指標としたとき、tebipenemの抗菌力はセフェム系薬より16~32倍強く、FRPMより64倍強かった。ESBL産生26株に対するtebipenemのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は0.016および0.03 μg/mlであった。これらの値はそれぞれESBL非産生株の2倍の値であり、tebipenemはESBL産生の有無に関わらず強い抗菌力を示した。FRPMもESBL産生の有無に関わらず強い抗菌力を示した。しかし、そのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>はいずれもtebipenemの64倍の値であった。一方、CDTR、CPDXならびにCAZのESBL産生株に対する抗菌力は、それぞれ非産生株の1/64以下であった。ESBL非産生株の23.1% (6/26)、ESBL産

Table 3. Antimicrobial activities of tebipenem and reference antimicrobial agents against *Enterobacteriaceae*.

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i>			
ESBL-non-producing isolates (n=26)			
Tebipenem	0.008 — 0.016	0.008	0.016
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	0.5 — 16	4	8
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	2 — 16	4	16
Cefditoren	0.06 — 1	0.25	0.5
Cefpodoxime	0.06 — 1	0.25	0.5
Ceftazidime	0.03 — 0.5	0.12	0.25
Faropenem	0.25 — 2	0.5	1
Imipenem	0.06 — 0.12	0.12	0.12
Levofloxacin	0.016 — 32	0.03	16
Minocycline	0.25 — 32	1	2
Fosfomycin	0.5 — 1	0.5	1
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	0.06 — >16	0.06	>16
ESBL-producing isolates (n=26)			
Tebipenem	0.008 — 0.12	0.016	0.03
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	4 — 32	8	16
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	8 — 32	16	32
Cefditoren	1 — >128	16	64
Cefpodoxime	8 — >128	128	>128
Ceftazidime	1 — >128	8	128
Faropenem	0.5 — 8	1	2
Imipenem	0.06 — 0.25	0.12	0.12
Levofloxacin	0.03 — 64	16	32
Minocycline	0.5 — 64	1	32
Fosfomycin	0.25 — >128	0.5	128
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	0.03 — >16	0.12	>16
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
ESBL-non-producing isolates (n=26)			
Tebipenem	0.016 — 0.06	0.016	0.016
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	1 — 16	2	8
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	4 — 64	8	32
Cefditoren	0.06 — 0.5	0.25	0.5
Cefpodoxime	0.03 — 0.5	0.12	0.25
Ceftazidime	0.06 — 0.5	0.12	0.25
Faropenem	0.25 — 2	0.5	2
Imipenem	0.06 — 0.25	0.12	0.25
Levofloxacin	0.03 — 8	0.06	0.5
Minocycline	0.5 — 32	2	4
Fosfomycin	1 — >128	8	16
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	0.03 — >16	0.12	2

Table 3. Continued.

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Range	50%	90%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			
ESBL-producing isolates (n=26)			
Tebipenem	0.016 — 0.03	0.016	0.03
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	4 — 32	8	32
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	16 — 128	32	32
Cefditoren	4 — >128	16	128
Cefpodoxime	8 — >128	64	>128
Ceftazidime	1 — 64	8	64
Faropenem	0.25 — 16	1	8
Imipenem	0.06 — 0.12	0.12	0.12
Levofloxacin	0.03 — 16	0.06	4
Minocycline	0.5 — >128	8	128
Fosfomycin	1 — 8	4	8
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	0.25 — >16	0.5	>16
<i>Citrobacter freundii</i>			
Ceftazidime-non-resistant isolates (n=24)			
Tebipenem	0.008 — 2	0.016	0.03
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	1 — >128	32	64
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	4 — 128	8	16
Cefditoren	0.12 — >128	0.5	32
Cefpodoxime	0.12 — >128	2	128
Ceftazidime	0.12 — 16	0.25	2
Faropenem	0.25 — 64	1	2
Imipenem	0.12 — 1	0.25	0.25
Levofloxacin	0.03 — 32	0.12	8
Minocycline	0.5 — 16	2	16
Fosfomycin	0.12 — 64	0.25	4
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	0.06 — >16	0.06	0.25
Ceftazidime-resistant isolates (n=27)			
Tebipenem	0.016 — 1	0.03	0.25
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	8 — 64	64	64
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	32 — 128	32	64
Cefditoren	16 — >128	64	>128
Cefpodoxime	64 — >128	>128	>128
Ceftazidime	32 — >128	64	>128
Faropenem	1 — >128	2	16
Imipenem	0.06 — 1	0.12	0.5
Levofloxacin	0.03 — 64	4	64
Minocycline	1 — 128	8	16
Fosfomycin	0.12 — 2	0.25	0.5
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	0.06 — >16	0.12	>16

Table 3. Continued.

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Range	50%	90%
<i>Enterobacter</i> spp.			
Ceftazidime-non-resistant isolates (n=26)			
Tebipenem	0.008 — 0.12	0.016	0.06
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	1 — 128	64	64
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	4 — 64	16	64
Cefditoren	0.03 — 8	0.5	4
Cefpodoxime	0.12 — 128	0.5	16
Ceftazidime	0.03 — 2	0.25	1
Faropenem	0.25 — 8	2	4
Imipenem	0.06 — 0.5	0.12	0.25
Levofloxacin	$\leq 0.008$ — 8	0.06	8
Minocycline	1 — >128	2	8
Fosfomycin	0.5 — >128	8	>128
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	0.03 — >16	0.12	1
Ceftazidime-resistant isolates (n=26)			
Tebipenem	0.016 — 1	0.03	0.25
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	32 — 128	64	64
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	64 — >128	64	>128
Cefditoren	8 — >128	128	>128
Cefpodoxime	32 — >128	>128	>128
Ceftazidime	16 — >128	64	>128
Faropenem	1 — 32	8	16
Imipenem	0.06 — 0.5	0.12	0.5
Levofloxacin	0.03 — 64	2	32
Minocycline	0.06 — >128	4	>128
Fosfomycin	4 — >128	16	>128
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	0.06 — >16	1	>16

<sup>a</sup>: MICs represented as the amounts of former antimicrobials (ampicillin, amoxicillin, trimethoprim).

生株の 61.5% (16/26) は LVFX 耐性株であった。MINO, FOM の MIC<sub>90</sub> は ESBL 産生株で 16 および 128 倍高く, ST 合剤耐性株は ESBL 非産生株で 15.4% (4/26), ESBL 産生株で 42.3% (11/26) であり, ESBL 産生株が明らかに高かった。

## 2-2. *Klebsiella pneumoniae*

ESBL 産生株 26 株の ESBL の type は CTX-M-2 11 株, CTX-M-3 4 株, CTX-M-15 3 株, CTX-M-14 1 株, SHV-12 7 株で, SHV-12 産生株 7 株のうち 4 株は Class C  $\beta$ -lactamase DHA-1 も同時

に保有している株であった。ESBL 非産生 26 株に対し, tebipenem の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> はともに 0.016  $\mu\text{g/ml}$  であり, 0.06  $\mu\text{g/ml}$  で全ての株の発育を阻止した。Tebipenem の抗菌力はセフェム系薬より 8~32 倍強く, FRPM より 32~128 倍強かった。MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> を指標としたとき, tebipenem の抗菌力は LVFX より 4 および 32 倍強かった。ESBL 産生 26 株に対して, tebipenem は 0.03  $\mu\text{g/ml}$  で全ての株の発育を阻止し, ESBL 産生の影響を受けなかった。FRPM の MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> は ESBL 非産生株の 2~4 倍の値であり, そ

れぞれ1および8  $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、CDTR、CPDXならびにCAZのESBL産生株に対する抗菌力は、非産生株と比較して著しく低下した。LVFX耐性株はESBL非産生株で3.8% (1/26)、ESBL産生株で11.5% (3/26)であった。

### 2-3. *Citrobacter freundii*

CAZ感受性24株に対するtebipenemのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.016および0.03  $\mu\text{g/ml}$ であった。Tebipenemの抗菌力はセフェム系薬より16倍以上強く、FRPMより64倍強く、LVFXより8倍以上強かった。CAZ耐性27株は、CTX-M-3型ESBL産生株3株、CTX-M-2型、SHV-12型ESBLおよびIMP-1産生株をそれぞれ1株含んでいる。CAZ耐性株に対するtebipenemのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は、感受性株に比べ2および8倍高い値であり、それぞれ0.03および0.25  $\mu\text{g/ml}$ であった。FRPMのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>も同様に感受性株の2および8倍の値であり、それぞれ2および16  $\mu\text{g/ml}$ であった。CDTR、CPDXならびにCAZのMIC<sub>50</sub>は64  $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CAZ耐性27株中14株はLVFX耐性を示し、そのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>はそれぞれ4および64  $\mu\text{g/ml}$ であった。FOMの抗菌活性は強く、CAZに対する感受性に関わらず全株感受性を示し、特にCAZ耐性株に対しては、2  $\mu\text{g/ml}$ ですべての株の発育を阻止した。

### 2-4. *Enterobacter* spp.

CAZ感受性*Enterobacter cloacae* 17株、*Enterobacter aerogenes* 7株、その他*Enterobacter* 2株の計26株に対するtebipenemのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は、それぞれ0.016および0.06  $\mu\text{g/ml}$ であった。Tebipenemの抗菌力は、セフェム系薬より16倍以上強く、FRPMより64~128倍強かった。CAZ耐性*Enterobacter cloacae* 26株は、SHV型ESBL 5株とCTX-M-2型ESBL産生1株を含む。

CAZ耐性株に対するtebipenemのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は、感受性株に比べ2および4倍高く、それぞれ0.03および0.25  $\mu\text{g/ml}$ であった。FRPMのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>はいずれも感受性株の4倍の値であり、それぞれ8および16  $\mu\text{g/ml}$ であった。セフェム系薬のMIC<sub>50</sub>はいずれも64  $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CAZ耐性26株中12株はLVFX耐性株であり、LVFXのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>はそれぞれ2および32  $\mu\text{g/ml}$ であった。FOMに対する耐性率はCAZ感受性株で15.4% (4/26)、CAZ耐性株で38.5% (10/26)であった。

### 3. *Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecalis* 51株をLVFX感受性26株ならびにLVFX耐性25株に分けて、tebipenemおよび対照薬剤に対する感受性をTable 4に示す。Tebipenemは1株を除いて2  $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止した。セフェム系薬の抗菌力は弱く、MIC<sub>50</sub>はいずれも128  $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。MIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>を指標としたとき、tebipenemの抗菌力はFRPMと同等もしくは2~4倍強く、ペニシリン系およびIPMとほぼ同等であった。Tebipenemは、LVFX感受性株においてLVFXと同等の抗菌力を、LVFX耐性株に対しては32倍強い抗菌力を示した。

## 考察

*N. gonorrhoeae*は、ペニシリン、第2世代までのセフェム系に耐性を獲得し、テトラサイクリン系にも耐性を獲得した。さらにキノロン耐性株も出現増加し<sup>7)</sup>、現在では80%以上が耐性株である。*N. gonorrhoeae*感染症に対しては、第三世代経口セフェムが第一選択薬であったが日本において耐性株が出現した<sup>8)</sup>。この耐性株は、CZOPのMIC 1  $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す*N. gonorrhoeae*はPBP2が他の*Neisseria*属のPBPとキメラ化したと考え



Table 4. Antimicrobial activities of tebipenem and reference antimicrobial agents against *Enterococcus faecalis* isolates from urine.

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	Range	50%	90%
Levofloxacin-susceptible isolates (n=26)			
Tebipenem	0.5 — 2	1	1
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	0.5 — 1	0.5	1
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	0.5 — 2	1	1
Cefditoren	128 — >128	>128	>128
Cefpodoxime	>128	>128	>128
Ceftazidime	>128	>128	>128
Faropenem	0.5 — 4	1	2
Imipenem	0.5 — 2	1	1
Levofloxacin	0.5 — 1	1	1
Minocycline	0.06 — 16	8	8
Fosfomycin	16 — 64	32	64
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	$\leq 0.016$ — 0.12	0.06	0.12
Levofloxacin-resistant isolates (n=25)			
Tebipenem	0.5 — 4	2	2
Amoxicillin/clavulanate (2/1) <sup>a</sup>	0.5 — 2	1	2
Ampicillin/sulbactam (1/1) <sup>a</sup>	1 — 4	2	2
Cefditoren	128 — >128	>128	>128
Cefpodoxime	>128	>128	>128
Ceftazidime	>128	>128	>128
Faropenem	0.5 — 8	4	8
Imipenem	1 — 4	2	4
Levofloxacin	16 — 64	32	64
Minocycline	8 — 16	16	16
Fosfomycin	32 — >128	64	64
Trimethoprim/sulfamethoxazole (1/19) <sup>a</sup>	$\leq 0.016$ — >16	0.06	16

<sup>a</sup>: MICs represented as the amounts of former antimicrobials (ampicillin, amoxicillin, trimethoprim).

られる日本特有の耐性株であり、特に経口セフェム系の抗菌力と相関するだけでなく、臨床効果とも相関することが報告されている<sup>9)</sup>。CFIXの抗菌力は強く、海外のガイドラインでは400 mg単回投与が淋菌感染症治療の第一選択薬のひとつとして推奨されている。しかしながら、前述のようにPBPの変異したCZOP耐性株に対しては臨床効果が劣るため<sup>10)</sup>、日本性感染症学会の性感染症診断治療ガイドラインでは淋菌感染症の治療薬としてはceftriaxone, cefodizime, spectinomycinの3種類

の注射薬のみを推奨している<sup>11)</sup>。したがって、淋菌感染症に対しては経口治療薬の出現が望まれている。TebipenemはCZOP感受性*N. gonorrhoeae*に対しては強い抗菌力を有しているが、CZOP耐性株に対する抗菌力はCFIXと同等であり、他の経口抗菌薬よりは強い活性を有しているが、その臨床効果については不明である。

ESBLはペニシリン系、セファロスポリン系およびモノバクタム系を分解する $\beta$ -lactamaseであり、有効な $\beta$ -lactam系薬としてカルバパネム系、

$\beta$ -lactamase 阻害剤との合剤、セファマイシン系抗菌薬が存在する。特に腸内細菌科の菌種では Class A 型が本邦でも増加傾向にある<sup>1)</sup>。経口  $\beta$ -lactam 系薬で感受性率の高い薬剤は存在せず、キノロン系、FOM、ST 合剤など他系統薬剤が選択肢となるが、多剤耐性を示す傾向があり<sup>1)</sup>、有効な経口抗菌薬が存在しない場合もある。FRPM も ESBL に対して安定な薬剤であるが、Class C  $\beta$ -lactamase に対してカルバペネム系と比較すると不安定であることおよびグラム陰性菌に対する抗菌活性が弱いという点が問題となり、tebipenem よりも明らかに活性が劣っていた。Tebipenem は上市されれば初めての経口カルバペネム系抗菌薬であり、今回の *in vitro* の結果では ESBL 産生の有無に関わらず強い抗菌力を示した。

*E. faecalis* に対しては、ペニシリン系は強い活性を有し、耐性株も稀であるが、セフェム系はほとんど活性を有さない。キノロン耐性株も 40% 前後に達しており、腸内細菌科の菌種との混合感染を想定した場合に有効な経口抗菌薬は限られる。Tebipenem は *E. faecalis* に対しても ABPC、AMPC と同等の活性を有しており、*E. faecalis* の混合感染に対しても対処できる薬剤となる可能性が高い。

Tebipenem pivoxil の Breakpoint MIC に関しては今後の臨床における検討が待たれるが、本剤は経口投与後高い血中濃度ならびに高い尿中回収率が得られることが示されている<sup>12,13)</sup>。泌尿器科領域においては多剤耐性菌の増加が問題となっており、本剤は尿路感染症の起炎菌に対して強い抗菌力を有することから、今後の臨床での検討が期待される。

## 引用文献

- 1) MURATANI, T. & T. MATSUMOTO: Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae. *Int. J. Antimicrob. Agents* 28(S-1): S10~S13, 2006
- 2) SHIGEMURA, K.; H. OKADA, T. SHIRAKAWA, *et al.*: Susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in Hyogo and Osaka, Japan. *Sex Transm. Infect.* 80: 105~107, 2004
- 3) HIKIDA, M.; K. ITAHASHI, A. IGARASHI, *et al.*: In vitro antibacterial activity of LJC 11,036, an active metabolite of L-084, a new oral carbapenem antibiotic with potent antipneumococcal activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 2010~2016, 1999
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, Vol. 26, No. 3, 16th informational supplement. M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- 5) MURATANI, T.; H. INATOMI, Y. ANODO, *et al.*: Single dose treatment of ceftriaxone 1g against urogenital and pharyngeal infection caused by *Neisseria gonorrhoeae* including multi-drug resistant isolates. *Int. J. Urology* 15: 837~842, 2008
- 6) 村谷哲郎, 小林とも子, 後藤令子, 他: 基質特異性拡張型  $\beta$ -lactamase 産生 *Escherichia coli* に対する各種抗菌薬の抗菌力. *日本化学療法学会雑誌* 52: 556~567, 2004
- 7) TANAKA, M.; H. NAKAYAMA, M. HARAOKA, *et al.*: Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. *J. Clin. Microbiol.* 38: 521~525, 2000
- 8) AKASAKA, S.; T. MURATANI, Y. YAMADA, *et al.*: Emergence of cephem- and aztreonam-high-resistant *Neisseria gonorrhoeae* that does not produce beta-lactamase. *J. Infect. Chemother.* 7: 49~50, 2001
- 9) MURATANI, T.; S. AKASAKA, T. KOBAYASHI, *et al.*: Outbreak of cefozopran (penicillin, oral cepheims, and aztreonam)- resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 3603~3606, 2001
- 10) DEGUCHI, T.; M. YASUDA, S. YOKOI, *et al.*: Treatment of uncomplicated gonococcal ure-

- thrititis by double-dosing of 200 mg cefixime at a 6-h interval. *J. Infect. Chemother.* 9: 35~39, 2003
- 11) 日本性感染症学会編：性感染症 診断・治療ガイドライン 2006。—淋菌感染症—。日本性感染症学会誌 17(1) Supplement: 35~39, 2006
- 12) IWATA, S.; N. YAMANAKA, K. UBUKATA, *et al.*: Efficacy, safety and pharmacokinetics of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem in pediatric otolaryngology and upper respiratory infections: Phase II clinical study. 46th ICAAC. Abst #G0852, 2006
- 13) TOTSUKA, K.; M. FURUKAWA, N. FURUYA, *et al.*: PK/PD analysis of tebipenem pivoxil (ME1211), a novel oral carbapenem, in otolaryngological. 45th ICAAC. Abst #L-579, 2005, Washington D.C.

---

## Antimicrobial activity of tebipenem against various clinical isolates from various specimen, mainly urinary tract

TETSURO MURATANI<sup>1)</sup>, KAZUTAKE DOI<sup>2)</sup>, TOMOKO KOBAYASHI<sup>2)</sup>,  
TAMAKI NAKAMURA<sup>2)</sup> and TETSURO MATSUMOTO<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, School of Medicine, University of Occupational and  
Environmental Health

<sup>2)</sup> Hibiki Research Group for Clinical Microbiology

Tebipenem is the active metabolite of ME1211, tebipenem pivoxil, a novel oral carbapenem that possesses potent activity against almost pathogens except for *Pseudomonas aeruginosa*. In this study, we compared the susceptibility of tebipenem with current antibiotics against various organisms isolated from various specimen, mainly urinary tract. Tebipenem had a potent activity against *Neisseria gonorrhoeae*; its activity was comparable to it of cefixime that has most potent activity among oral antibiotics. Against *Enterococcus faecalis*, the activity of tebipenem was comparable to the activities of ampicillin and amoxicillin, and superior to it of faropenem. Against *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Enterobacter* spp. including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producers, tebipenem had a potent activity with or without ceftazidime-resistance.