

2008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・上遠野保裕

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部

(2009年8月21日受付)

2008年1月～11月の慶應義塾大学医学部中央臨床検査部において、血液培養検体から分離・同定された187株を対象として、meropenem (MEPM) の抗菌力を対照薬剤とともに測定した。その結果、MEPMはカルバペネム系抗菌薬の中でも、特にグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を示した。また、今回のMEPMの抗菌力について過去の結果と比較したが、明らかな低下傾向は認められなかった。

以上、MEPMは現時点においても良好な抗菌力を保持していることが確認できたことから、依然として臨床で有用な抗菌薬であると考えられた。しかし過去の調査時に比較して、大腸菌における基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の増加が認められているため、今後も動向には引き続き十分な注意が必要であると考えられた。

Meropenem (MEPM) は、腎のデヒドロペプチダーゼ-Iに対して安定で、緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して強力な抗菌活性を獲得した1 β -メチルカルバペネム系抗菌薬¹⁾である。国内では1995年6月に承認、同年9月から市販されており、販売開始より12年以上が経過している。また、海外では1994年8月にイタリアにおける承認の取得以来、100ヵ国以上で承認、販売されている。

MEPMはその強力な抗菌力から、院内肺炎や細菌性髄膜炎をはじめとする重症感染症のガイドラインでの推奨薬剤として挙げられ、臨床で重要な役割を果たしている^{2,3)}。しかし一方で、耐性菌の出現は抗菌薬治療において大きな問題であり、耐性化の動向を定期的に把握しておくことは非常に重要である。最近ではカルバペネム系抗菌薬に

対しても耐性を示すグラム陰性菌、例えばメタロ β -ラクタマーゼ (MBL) 産生緑膿菌が日本でも散見されており、欧米ではKPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 型 β -ラクタマーゼ産生肺炎桿菌が多く報告されている⁴⁾。

我々はこれまでに、1997年以降2006年まで5回にわたり、分離・同定した血液由来菌を対象に、MEPMをはじめとするカルバペネム系抗菌薬を中心に抗菌力を測定し、その結果を報告してきた⁵⁻⁹⁾。今回は2008年度に分離・同定した血液由来菌187株を対象として同様の検討を行い、今回の検討で得られたMEPMの抗菌力について過去の成績との比較検討をおこなったので、以下に報告する。

材料と方法

1. 使用菌株

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部において、2008年1月より11月までに血液培養検体から分離・同定された、*Escherichia coli* 43株、*Klebsiella pneumoniae* 23株、*Enterobacter cloacae* 9株、*Pseudomonas aeruginosa* 22株、Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 16株、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 24株、*Staphylococcus epidermidis* 50株の計187株を対象とした。

2. 使用薬剤

薬剤には、力価が明らかな、MEPM、imipenem (IPM)、panipenem (PAPM)、biapenem (BIPM)、doripenem (DRPM)、ceftazidime (CAZ)、cefepime (CFPM)、aztreonam (AZT)、tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) flomoxef (FMOX)、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC)、ciprofloxacin (CPFX)、gentamicin (GM)、amikacin (AMK)、arbakacin (ABK)、tobramycin (TOB)、linezolid (LZD)、levofloxacin (LVFX)、sitafloxacin (STFX)、vancomycin (VCM)、teicoplanin (TEIC)の標準品を使用した。

3. MIC測定

抗菌力の検討は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法¹⁰⁾に基づく、 10^4 CFU/well接種の微量液体希釈法にて実施した。また、耐性の判定はCLSIの判定基準に準じた。

4. 基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生株の検討

*E. coli*と*K. pneumoniae*については、CLSI規定のESBL産生株検出基準¹⁰⁾に準じ、MIC測定において「AZTあるいはCAZのMICが $2\mu\text{g/mL}$ 以

上」の条件を満たす株をスクリーニングし、ダブルディスク法よりESBL産生菌の確認試験を行った。判定にあたってはCAZ diskとclavulanic acid (CVA) 含有CAZ diskの阻止円径、あるいはcefotaxime (CTX) diskとCVA含有CTX diskの阻止円径の差が5 mm以上の場合にESBL産生株とした。

5. MBL産生株の検討

グラム陰性菌については、黒川らの選別基準¹¹⁾に準じ、「CAZのMICが $32\mu\text{g/mL}$ 以上」または「IPMのMICが $8\mu\text{g/mL}$ 以上」の条件を満たす株をスクリーニングしたのちmercaptoacetic acid sodium salt (SMA) ディスクを用いたSMA法¹²⁾によりMBL産生菌の確認試験を行った。

判定にあたってはCAZ diskのみの阻止円径とCAZ diskにSMA diskを併用した時の阻止円径、あるいはIPM diskのみの阻止円径とIPM diskにSMA diskを併用した時の阻止円径の差が5 mm以上の場合にMBL産生株と判定した。

結果

1. MEPMと対照薬剤の抗菌力

各菌種に対するMIC測定結果について、MIC分布、50%MIC (MIC_{50})、90%MIC (MIC_{90})をまとめてTable 1に示した。以下に、 MIC_{90} を抗菌力の主な評価指標として、MEPMおよび対照薬剤として使用したカルバペネム系抗菌薬 (IPM、PAPM、BIPMおよびDRPM)を中心として結果を示す。

(1) *E. coli* (43株)

MEPMの抗菌力が最も強く、全株に対するMICが $0.0625\mu\text{g/mL}$ 以下であった。MEPMとDRPMの MIC_{90} は $\leq 0.0625\mu\text{g/mL}$ であり、PAPM、BIPMおよびIPMと比較してそれぞれ、1管、2管、3管以上優れていた。カルバペネム系抗菌薬以外では、CFPMの抗菌力が強かったが、耐性株が5株

Table 1. (Continued).

Organism (n)	Drugs	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)											50%	90%				
		≤ 0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			128	>128		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA ^b) (16)	MEPM	2	13	1													0.125	0.125
	IPM	15	1														≤ 0.0625	≤ 0.0625
	PAPM	16															≤ 0.0625	≤ 0.0625
	BIPM	8	6	2													≤ 0.0625	0.25
	DRPM	12	2	2													≤ 0.0625	0.25
	LZD					8	8										1	2
	FMOX			1	14			1									0.5	0.5
	SBT/ABPC	1	2	4	3	6											0.5	1
	TAZ/PIPC				12	4											0.5	1
	CPFX			2	10	1		1	1	1							1	16
	LVFX			12	1		2	1									0.25	2
	STFX	13	1	1	1												≤ 0.0625	0.25
	VCM			1	8	7											0.5	1
	TEIC			2	12	2											0.5	1
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA ^c) (24)	MEPM					1	1			11	10					32	64
IPM				1	1	1					6	14	1			128	128	
PAPM			1	1	1					16	5					32	64	
BIPM						2				1	18	2				64	64	
DRPM					1	1		1		5	13	3				32	64	
LZD						18	6									1	2	
FMOX								2	1			2	18	1		128	128	
SBT/ABPC								1	1	18	4					16	32	
TAZ/PIPC								1		1	2	11	9			64	128	
CPFX						2				1	6	2	10	3		128	>128	
LVFX				2			2			8	2	3	5	1	1	8	64	
STFX		2		1	5	3	5	7				1				2	4	
VCM				1	2	19	2									1	1	
TEIC				1	7	13	3									1	2	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (50)		MEPM	5	2	2	5	4	7	5	8	8	3	1				2	16
	IPM	15	1	2	7	5	5	3	1	2	5	3		1		0.5	32	
	PAPM	12	3	5	3	4	8	4	2	6	3					1	16	
	BIPM	6	2	5	2	6	7	2	6	6	6	2				2	32	
	DRPM	8	1	5	6	3	5	7	7	7	1					2	16	
	LZD				21	29										1	1	
	FMOX			3	4		7	5	16	8	6	1				8	32	
	SBT/ABPC	5		4	4	5	14	13	3	2						2	4	
	TAZ/PIPC	8	1	5	4	13	6	5	4	1	2	1				1	8	
	CPFX		3	9	1			10	15	3	6	2	1			8	32	
	LVFX			6	8	4	4	1	16	10	1					4	8	
	STFX	13	14	21	2											0.125	0.25	
	VCM			6	5	16	23									1	2	
	TEIC	1		6	2	9	4	14	10	4						4	8	

a) MEPM: meropenem, IPM: imipenem, PAPM: panipenem, BIPM: biapenem, DRPM: doripenem, CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam, CFPM: cefepime, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, CPFX: ciprofloxacin, GM: gentamicin, AMK: amikacin, ABK: arbekacin, TOB: tobramycin, LZD: linezolid, FMOX: flomoxef, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, LVFX: levofloxacin, STFX: sitafloxacin, VCM: vancomycin, TEIC: teicoplanin

b) Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

c) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

認められ、MIC₉₀は32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方、CPFXでは耐性株が12株認められ、MIC₉₀は64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

(2) *K. pneumoniae* (23株)

MEPMの抗菌力が最も強く、次いでDRPMであった。MEPMのMIC₉₀は ≤ 0.0625 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、DRPMと比較して1管以上、PAPM、BIPMおよびIPMと比較して3管以上優れていた。カル

パペネム系抗菌薬以外では、AZTとCFPMの抗菌力が強く、MIC₉₀はDRPMと同じく0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。但し、AZTでは耐性株が1株認められた。

(3) *E. cloacae* (9株)

MEPMとDRPMの抗菌力が最も強く、ともに全株に対するMICが0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。一方、CAZとTAZ/PIPCで耐性株がそれぞれ2株

Table 2. MICs of meropenem and other antibiotics against extended-spectrum β -lactamase producing strains of *Escherichia coli*.

Organism	MIC(μ g/mL)													
	MEPM	PAPM	IPM	BIPM	DRPM	CAZ	AZT	CFPM	T/P	CPFX	GM	AMK	ABK	TOB
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0.0625	0.5	1	1	0.125	16	>128	64	8	64	1	2	1	1
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0.0625	0.125	0.25	≤ 0.0625	≤ 0.0625	1	4	32	4	1	0.5	2	0.5	1
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0.25	≤ 0.0625	≤ 0.0625	4	16	128	4	128	0.25	1	0.5	0.5
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0.0625	0.125	0.25	≤ 0.0625	≤ 0.0625	2	16	>128	2	≤ 0.0625	0.5	2	0.5	0.5
<i>Escherichia coli</i>	≤ 0.0625	0.25	0.5	0.5	≤ 0.0625	32	64	128	32	128	128	16	8	64

MEPM: meropenem, PAPM: panipenem, IPM: imipenem, BIPM: biapenem, DRPM: doripenem, CAZ: ceftazidime, AZT: aztreonam, CFPM: cefepime, T/P: tazobactam/piperacillin, CPFX: ciprofloxacin, GM: gentamicin, AMK: amikacin, ABK: arbekacin, TOB: tobramycin

と1株認められた。

(4) *P. aeruginosa* (22株)

全てのカルバペネム系抗菌薬で幅広いMIC分布を示し、MEPMでは0.25 μ g/mL~32 μ g/mLであった。MEPM, BIPMおよびDRPMのMIC₉₀は8 μ g/mLであった。このMIC₉₀は、IPMとPAPMと比較して、1管優れていた。カルバペネム系抗菌薬以外では、CPFXの抗菌力が最も強く、全株に対してMICが0.5 μ g/mL以下であった。

(5) MSSA (16株)

カルバペネム系抗菌薬はいずれも全株でMICが0.25 μ g/mL以下であった。但し、MEPMはMICが0.125 μ g/mLであった株が最も多かったのに対し、他のカルバペネム系薬剤では全てMICが ≤ 0.0625 μ g/mLであった株が最も多かった。このことから、MEPMのMIC₉₀は、IPMとPAPMよりも1管以上高い、0.125 μ g/mLであった。

(6) MRSA (24株)

全てのカルバペネム系抗菌薬で、MIC₉₀が64 μ g/mL以上であった。カルバペネム系抗菌薬以外では、VCM, LZDとTEICの抗菌力が強く、それぞれのMIC₉₀はVCMで1 μ g/mL, LZDとTEICでは2 μ g/mLであった。

(7) *S. epidermidis* (50株)

50株中43株がMethicillin-resistant *S. epidermidis*であったため、全てのカルバペネム系抗菌薬で*P. aeruginosa*以上に幅広いMIC分布を示し、

MEPMでは ≤ 0.0625 μ g/mL~64 μ g/mLであった。MEPMのMIC₉₀は、PAPMおよびDRPMと同じであり、16 μ g/mLであった。このMIC₉₀は、IPMとBIPMと比較して、1管優れていた。カルバペネム系抗菌薬以外では、STFXは全株MICが0.5 μ g/mL以下であった。その他にはLZD, VCMとSBT/ABPCの抗菌力が強く、MIC₉₀がそれぞれ1, 2, 4 μ g/mLであった。

2. ESBLおよびMBL産生株の分離頻度

ESBL産生株は、スクリーニングの段階で*K. pneumoniae* 1株と*E. coli* 8株が条件を満たしていた。確認試験の結果、*K. pneumoniae*では認められなかったが、*E. coli*では5株がESBL産生株と判定された。Table 2は、その5株に対する各抗菌薬のMICを示す。カルバペネム系抗菌薬は5株全てに対して優れた抗菌力を示したが、中でもMEPMは5株全てに対するMICが ≤ 0.0625 μ g/mLであった。一方、AZT, CFPMとCPFXではMICが64 μ g/mLを超える株が見られた。

スクリーニングの段階で*P. aeruginosa* 7株、*E. cloacae*と*E. coli*それぞれ2株でMBL産生株を疑われたが、確認試験の結果全てMBL産生株ではなかった。

3. MEPMの抗菌力の経年的な推移

今回の検討で得られたMEPMの抗菌力について

Table 3. MICs of meropenem against clinical isolates isolated from blood of patients in Keio university hospital from 1997 to 2008.

Organism	Years ^{e)}	number	MIC($\mu\text{g/mL}$)			%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
	2004	30	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
	2006	31	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
	2008	43	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
<i>Klebsiella</i> spp. ^{a)}	1997-1998	25	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
	1999	15	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
	2002-2003	27	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
	2004	13	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
	2006	17	≤ 0.0625	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
	2008	23	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	≤ 0.0625	≤ 0.0625	0
<i>Enterobacter</i> spp. ^{b)}	1997-1998	9	$\leq 0.0625 \sim 0.5$	—	—	0
	1999	5	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	—	—	0
	2002-2003	6	≤ 0.0625	—	—	0
	2004	7	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	—	—	0
	2006	9	$\leq 0.0625 \sim 0.25$	—	—	0
	2008	9	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	—	—	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1997-1998	22	$\leq 0.0625 \sim 16$	0.25	2	9.1
	1999	19	0.125~8	0.5	4	0
	2002-2003	23	0.125~32	4	16	13.0
	2004	13	0.125~8	1	4	0
	2006	18	0.125~>128	1	8	5.6
	2008	22	0.25~32	0.5	8	9.1
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA ^{c)})	1997-1998	20	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	0.125	0.125	0
	1999	19	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	≤ 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
	2006	28	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	0.125	0.125	0
	2008	16	$\leq 0.0625 \sim 0.25$	0.125	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
	2004	19	4~64	64	64	94.7
	2006	27	8~128	64	64	92.6
	2008	24	0.5~64	32	64	87.5
<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
	2006	50	$\leq 0.0625 \sim 32$	2	16	20.0
	2008	50	$\leq 0.0625 \sim 64$	2	16	24.0

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; 17 strains of *K. pneumoniae* obtained in 2006; 23 strains of *K. pneumoniae* obtained in 2008.

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; 7 strains of *E. cloacae* and 2 strains of *E. aerogenes* obtained in 2006; 9 strains of *E. cloacae* in 2008.

c) Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

d) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

e) MIC data for isolates obtained during 1997–1998, 1999, 2002–2003, 2004 and 2006 are quoted from published literature (4,5,6,7,8).

f) %: resistance to meropenem.

Table 4. Proportion of extended-spectrum β -lactamase producing strains (ESBL) of *Escherichia coli* clinical isolates isolated from blood of patients in Keio university hospital from 2002 to 2008.

Years	number of <i>E. coli</i>	number of ESBL strains of <i>E. coli</i>	proportion
2002-2003	21	2	9.5%
2004	30	1	3.3%
2006	31	1	3.2%
2008	43	5	11.6%

て、過去5回の成績と比較することで、経年的な推移を評価した。Table 3に、今回と合わせて計6回の菌種、菌属のMIC分布、MIC₅₀とMIC₉₀をまとめて示した。

E. coli と *Klebsiella* spp.は、MIC₅₀とMIC₉₀ともに $\leq 0.0625 \mu\text{g/mL}$ で全く変動がなかった。*Enterobacter* spp.は株数が少ないが、MIC分布ではこれまでの分布の範囲内であった。*P. aeruginosa*, MRSA および *S. epidermidis* においては、MIC₅₀とMIC₉₀の変動は概ね1管以内であり、特に2004年度以降では殆ど変動がなかった。また、MSSAはMIC₅₀とMIC₉₀ともに殆ど $0.125 \mu\text{g/mL}$ で変動がなかった。

4. ESBL産生株の分離頻度の経年的な推移

MEPMの抗菌力の経年的な推移の評価と同様に、ESBL産生株の分離頻度についても、経年的な比較を行った。Table 4は、調査をはじめた2002年以降、今回と合わせて計4回での結果を示す。これまで1株か2株しか分離されず、頻度としては3.2%~9.5%であった。しかし、今回は5株分離され、頻度も11.6%と上昇した。

考察

今回われわれは、MEPMに対する市販後の血中分離株の感受性について、最新情報の入手と、過去の成績との比較により経年的な推移を確認することを目的とし、2008年に本院中央臨床検査部

で分離された血液由来株187株を対象に抗菌力を測定した。今回得られたMEPMに対する感受性の結果は、2006年分離株を対象として全国規模で実施された山口らの検討結果¹³⁾、吉田らの検討結果¹⁴⁾、Nikiらによる呼吸器感染症患者由来株を対象とした検討結果¹⁵⁾ともほぼ一致しており、本邦での感受性の現況を反映した結果であるものと考えられた。なお、大腸菌におけるキノロン耐性化についても、2007年分離株を対象として全国規模で実施された山口らの検討結果¹⁶⁾ともほぼ一致していた。

今回の検討ではMBL産生緑膿菌は検出されず、過去の成績^{7~9)}からの増加傾向は認められなかった。KIMURAらが2002年分離株を対象に行った全国規模の調査結果(1.9%: 11/594)¹⁷⁾以降、2006年分離株を対象としたISHIIらの検討(2.5%: 25/992)¹⁸⁾、山口らの検討(3.1%: 10/322)¹³⁾、吉田らの検討結果(0%: 0/50)¹⁴⁾でも顕著な増加傾向を認めていない。また、多剤耐性緑膿菌も検出されず、MBL産生緑膿菌と同様に過去の成績^{5~9)}からの増加傾向は認められなかった(前回2006年度は18株中1株が多剤耐性緑膿菌)。TSUIJらが2001年分離株を対象に実施した全国規模の調査結果(2.8%: 89/3233)¹⁹⁾以降、2006年分離株を対象としたISHIIらの検討(1.7%: 7/992)¹⁸⁾、山口らの検討(3.1%: 10/322)¹³⁾でも増加傾向を認めていない。それら耐性菌に関する文献での傾向ともほぼ一致していたことから、今回の検討結果は現在の本邦での現況を反映した結果であるものと考えら

れた。但し、MBL産生緑膿菌は、非産生緑膿菌に比較して多剤耐性率が高いことが報告されており²⁰⁾、今後の動向には注意が必要であると考えられた。

また、今回の調査ではESBL産生株が大腸菌で5株(11.6%)に検出され、過去の調査の結果^{7~9)}と比較して増加傾向を認めたが、2006年分離株を対象として全国規模で実施されたISHIIらの検討結果(1.3%: 13/991)¹⁸⁾、山口らの検討結果(4.3%: 6/141)¹³⁾、吉田らの検討結果(8.0%: 4/50)¹⁴⁾に比較しても高率であった。BADALらは2007年分離株を対象とした世界規模の感受性サーベイランス(SMART study)での検討結果として、ESBL産生株の比率が特にアジア太平洋地域(日本は除く)で約40%に達しており直線的に増加傾向にあることを報告している²¹⁾ことから、本邦における今後の動向には注目していく必要があるものと考えられた。今回の検討ではESBL産生株に対してはカルバペネム系抗菌薬が強い抗菌力を示し、特にMEPMにおいてはESBL産生株全てに対するMICが $\leq 0.0625 \mu\text{g/mL}$ となり最も強い抗菌力を示した。ESBL産生菌による感染症では、不適切な抗菌薬選択により死亡率が増加したとの報告もあり、治療初期から十分な抗菌力を有する薬剤を使用することが重要である^{22~24)}。したがって、MEPMをはじめとするカルバペネム系抗菌薬はESBL産生菌による感染症の治療の重要な選択肢になりうるものと考えられた。

今回の検討結果では、カルバペネム系抗菌薬に対する感受性において過去の成績に比較して明らかな低下傾向を認めなかった。当院では、CDCの医療環境における多剤耐性菌管理への勧告や、耐性菌抑制の為に12ステップにも記載されている特定の抗菌薬を制限しても耐性菌発現抑制には効果がないという考えに基づき^{25,26)}、カルバペネム系抗菌薬などの広域抗菌薬について使用制限等の施策は行っていない。それにも拘わらず、今回

MEPMを始めとした調査対象薬剤に対する感受性が経年的に保たれている結果が示されたのは、筆者の一人、小林がICDとして徹底してきたPK/PDに基づく適正使用の推進によるものと考えられる。カルバペネム系抗菌薬においてもキノロン系抗菌薬と同様に、Mutant selection window (MSW) 仮説に基づき、MSWを維持する時間(time inside MSW)を極力短くし、Mutant prevention concentration (MPC)以上の濃度を維持する時間(time above MPC)をより長くすることが耐性菌の選択を防止するために重要であると考えられており²⁷⁾、今後の耐性菌に対する戦略を考慮する上で非常に興味深い。

以上のとおり、今回の調査の成績では血液由来菌のMEPMに対する明らかな感受性の低下傾向は認められなかった。MEPMはESBL産生株に対しても優れた抗菌力を示し、ESBL産生株による感染症に対しても重要な治療抗菌薬となりうることから、依然として臨床において有用な抗菌薬であると考えられた。

謝辞

本研究は大日本住友製薬株式会社の協力を得て実施された。

引用文献

- 1) 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
- 2) 河野 茂, 渡辺 彰, 松島敏春, 院内肺炎研究会: 全国多施設での院内肺炎の実態と初期治療薬におけるmeropenemの位置づけ. *日本化学療法学会雑誌* 54: 453~464, 2006
- 3) 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン. 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会編, 医学書院, 東京, 2007
- 4) 石井良和: 基質異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌の基礎. *医学のあゆみ* 221: 503~506, 2007

- 5) 小林芳夫, 萩原 堇, 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
- 6) 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
- 7) 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。日本化学療法学会雑誌 52: 433~439, 2004
- 8) 小林芳夫, 墨谷祐子, 杉田香代子, 他: 2004年に分離された血液由来菌に対する meropenem の抗菌力。日本化学療法学会雑誌 54: 263~270, 2006
- 9) 小林芳夫, 墨谷祐子, 杉田香代子, 他: 2006年に分離された血液由来菌に対する meropenem の抗菌力。Jpn. J. Antibiotics 60: 378~386, 2007
- 10) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Sixteenth informational supplement. 26(3): M100~S16, 2006
- 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: メタロ- β -ラクタマーゼ産生グラム陰性桿菌。臨床検査 45: 840~850, 2001
- 13) 山口恵三, 石井良和, 岩田守弘, 他: Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2006年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 60: 344~377, 2007
- 14) 吉田早苗, 古賀哲文, 角田正代, 他: 2006年臨床分離株に対する panipenem の抗菌力。Jpn. J. Antibiotics 61: 1~17, 2008
- 15) NIKI, Y.; H. HANAKI, M. YAGISAWA, *et al.*: The first nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of antibacterial susceptibility. J. Infect. Chemother. 14: 279~290, 2008
- 16) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 他: 2007年に全国 72施設から分離された臨床分離株 12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 62: 346~370, 2009
- 17) KIMURA, S.; J. ALBA, K. SHIROTO, *et al.*: Clonal diversity of metallo- β -lactamase-possessing *Pseudomonas aeruginosa* in geographically diverse regions of Japan. J. Clin. Microbiol. 43: 458~461, 2005
- 18) ISHII, Y.; K. TATEDA, K. YAMAGUCHI, *et al.*: Evaluation of antimicrobial susceptibility for beta-lactams using the Etest method against clinical isolates from 100 medical centers in Japan (2006). Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 60: 177~183, 2008
- 19) TSUJI, A.; I. KOBAYASHI, T. OGURI, *et al.*: An epidemiological study of the susceptibility and frequency of multiple-drug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at medical institutes nationwide in Japan. J. Infect. Chemother. 11: 64~70, 2005
- 20) HIRAKATA, Y.; T. YAMAGUCHI, M. NAKANO, *et al.*: Clinical and bacteriological characteristics of IMP-type metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*. Clin. Infect. Dis. 37: 26~32, 2003
- 21) BADAL, A.; S. BOUCHILLON, D. HOBAN, *et al.*: Global trends in frequency and susceptibility of extended spectrum β -lactamase positive *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *K. oxytoca* isolated from intra-abdominal infections from 2003~2007. The SMART study. 48th ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting, Washington DC, 2008
- 22) TUMBARELLO, M.; M. SALI, E. M. TRECARCHI, *et al.*: Bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. Antimicrob. Agents Chemother. 52: 3244~3252, 2008
- 23) ORTEGA, M.; F. MARCO, A. SORIANO, *et al.*: Analysis of 4758 *Escherichia coli* bacteraemia episodes: predictive factors for isolation of an antibiotic-resistant strain and their impact on the outcome. J. Antimicrob. Chemother. 63: 568~574, 2009

- 24) MELZER, M. & I. PETERSEN: Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J. Chemother.* 55: 254~259, 2007
- 25) CDC campaign to prevent antimicrobial resistance in healthcare settings homepage (<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/>)
- 26) CDC management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings homepage (<http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroguideline2006.pdf>)
- 27) 江里口義朗, 江口 健, 金澤勝則: 抗微生物薬の検討 緑膿菌 PAO1 株に対するカルバペネム薬の MPC (カルバペネム薬間の MPC の差異と耐性メカニズムの関係解析および PK/PD 解析)。臨床と微生物 35: 95~102, 2008

Antimicrobial activity of meropenem against main bacterial species isolated from patient blood in 2008

YOSHIO KOBAYASHI, YUKO SUMITANI and YASUHIRO KATOONO
Division of Clinical Microbiology, Department of Clinical Laboratories,
Keio University Hospital

We examined the antimicrobial activities of meropenem and other antibiotics against main bacteria isolated from patient blood in Keio university hospital between January and November in 2008. A total of 187 isolates, including 43 *Escherichia coli*, 23 *Klebsiella pneumoniae*, 9 *Enterobacter cloacae*, 22 *Pseudomonas aeruginosa*, 16 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), 24 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 50 *Staphylococcus epidermidis* were tested. Meropenem showed the potent and stable antibacterial activity against Gram-negative bacteria especially compared with our previous testing data. These results suggested that meropenem was first-line antibiotic for serious infections, although over 12 years passed after meropenem was approved in Japan.