

## 2010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

慶應義塾大学医学部臨床検査医学

猪瀬里香・上遠野保裕

慶應義塾大学医学部中央臨床検査部

(2011年8月26日受付)

2010年1月～10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164株を対象とし、meropenem (MEPM) および対照抗菌薬の抗菌力を検討した。その結果、MEPMはグラム陽性菌からグラム陰性菌に至る幅広いスペクトルの菌種に対して強い抗菌力を示し、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、今回の検討結果を過去13年間、計6回の結果と比較したが、MEPMの抗菌力においては明らかな低下傾向は認められず、現時点においても良好な抗菌力を保持していることを確認した。MEPMの1日最大用量の上限が3gまで引き上げられたことから、難治性・重症性感染症に対する有効かつ重要な抗菌薬として今後さらに期待し得るものと考えられた。

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力を獲得した1 $\beta$ -メチルカルバペネム系抗菌薬<sup>1)</sup>である。1994年8月にイタリアにおいて承認を取得以来、海外では115ヵ国以上で承認、販売されている。一方、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16年以上が経過している。その間に、2004年4月には小児への適応と化膿性髄膜炎の効能、2010年1月に発熱性好中球減少症の効能、2011年3月には発熱性好中球減少症以外の一般感染症に対する用量上限の変更(3g/日)が承認された。

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国内外の各種感染症診療ガイドラインにおいて、標準治療薬として推奨される等、臨床において重要な役割を果たしてきた<sup>2,3)</sup>。一方、その有用性を示すエビデンスの多くは海外の標準用量である1日3g投与におけるものであり、海外のガイドラインは本邦において参考にしにくい側面があった。しかし、本邦においても一般感染症に対する用量上限として欧米と同様の1日3gが承認されたことで、海外のエビデンスやガイドラインをそのまま参考にすることが可能になり、MEPMが重症感染症に対してこれまで以上に処方され

る機会が多くなることが予想される。このような状況下で耐性化の動向と各菌種の感受性を定期的に把握しておくことは非常に重要である。

我々はこれまでに、1997年以降2008年まで6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<sup>4-9)</sup>。今回は2010年に分離・同定した血液由来菌164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、2010年1月より10月までに血液培養検体から分離・同定された、*Escherichia coli* 41株、*Klebsiella pneumoniae* 16株、*Enterobacter cloacae* 7株、*Pseudomonas aeruginosa* 21株、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 14株、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 18株、*Staphylococcus epidermidis* 47株の計164株を対象とした。

### 2. 使用薬剤

薬剤には、力価が明らかな、meropenem (MEPM) (大日本住友製薬, 大阪), imipenem (IPM) (LKT Laboratories, Inc., USA), piperacillin (PIP) (第一三共, 東京), piperacillin sodium (PAPM) (第一三共, 東京), biapenem (BIPM) (Meiji Seika ファルマ, 東京), doripenem (DRPM) (塩野義製薬, 大阪), cef-tazidime (CAZ) (LKT Laboratories, Inc., USA), cefepime (CFPM) (GlaxoSmithKline plc, UK), flomoxef (FMOX) (塩野義製薬, 大阪), aztreonam (AZT) (エーザイ, 東京), sulbactam/

ampicillin (SBT/ABPC) (Pfizer, USA/Meiji Seika ファルマ, 東京), tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) (大正富山医薬品, 東京), ciprofloxacin (CPFX) (和光純薬工業, 東京), levofloxacin (LVFX) (第一三共, 東京), sitafloxacin (STFX) (第一三共, 東京), linezolid (LZD) (Pfizer, USA), vancomycin (VCM) (塩野義製薬, 大阪), teicoplanin (TEIC) (アステラス製薬, 東京), gentamicin (GM) (和光純薬工業, 東京), amikacin (AMK) (和光純薬工業, 東京), arbekacin (ABK) (Meiji Seika ファルマ, 東京), tobramycin (TOB) (和光純薬工業, 東京) 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<sup>10)</sup>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 $\beta$ -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<sup>10)</sup>に準じ、MIC 測定において「AZT あるいは CAZ の MIC が  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上」の条件を満たす株をスクリーニングし、ダブルディスク法により 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. メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ (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<sup>11)</sup>に準じ、「CAZのMICが32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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<sup>12)</sup>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 5mm 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 ( $\text{MIC}_{50}$ )、90% MIC ( $\text{MIC}_{90}$ ) をまとめて Table 1 に示した。以下に、 $\text{MIC}_{90}$  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, PAMP, BIPM および DRPM)、カルバペネム系抗菌薬の代替薬として使用される頻度が高い TAZ/PIPC の抗菌力を中心として結果を示す。

#### (1) *E. coli* (41 株)

MEPM の抗菌力が最も強く、全株に対する MIC が 0.0625  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。MEPM, BIPM と DRPM の  $\text{MIC}_{90}$  は  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、IPM および PAMP はそれぞれ 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、TAZ/PIPC の  $\text{MIC}_{90}$  は 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。その他の抗菌薬では、CFPM の抗菌力が強く  $\text{MIC}_{90}$  は  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。CPFX については耐性株が 9 株認められ  $\text{MIC}_{90}$  は 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

#### (2) *K. pneumoniae* (16 株)

MEPM の抗菌力が最も強く、全株に対する MIC が  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。MEPM の  $\text{MIC}_{90}$  は  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、DRPM は 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、IPM, PAMP および BIPM はいずれも 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、TAZ/PIPC の  $\text{MIC}_{90}$  は 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。その他の抗菌薬では、CFPM と AZT の抗菌力が強く、 $\text{MIC}_{90}$  はいずれも 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

#### (3) *E. cloacae* (7 株)

MEPM と DRPM の抗菌力が最も強く、MEPM では 7 株中 6 株の MIC が  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。TAZ/PIPC では 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ~ 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と幅広い MIC 分布を示した。その他の抗菌薬では、CAZ で耐性株が 3 株認められた。

#### (4) *P. aeruginosa* (21 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  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  ~ 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。MEPM の  $\text{MIC}_{90}$  は 8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、IPM, PAMP, BIPM および DRPM の  $\text{MIC}_{90}$  はそれぞれ 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、および 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。TAZ/PIPC の  $\text{MIC}_{90}$  は 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。その他の抗菌薬では、CPFX の抗菌力が最も強く、 $\text{MIC}_{90}$  は 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

#### (5) MSSA (14 株)

MEPM は全株に対する MIC が 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。DRPM, IPM および PAMP では全株に対する MIC が  $\leq 0.0625 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。BIPM の  $\text{MIC}_{90}$  は 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。TAZ/PIPC の  $\text{MIC}_{90}$  は 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

#### (6) MRSA (18 株)

MEPM の  $\text{MIC}_{90}$  は 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。IPM,



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>b)</sup> ) (14)	MEPM		14													0.125	0.125				
	IPM	14														$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$				
	PAPM	14														$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$				
	BIPM	9	5														$\leq 0.0625$	0.125			
	DRPM	14														$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$				
	FMOX				13	1												0.5	0.5		
	SBT/ABPC	3	4	1		2	4											0.125	2		
	TAZ/PIPC				1	9	4											1	2		
	CPFX		1	8	5														0.25	0.5	
	LVFX		7	7														0.125	0.25		
	STFX	14														$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$				
	LZD					7	6	1											1	2	
	VCM				3	11														1	1
TEIC				9	5														0.5	1	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA <sup>c)</sup> ) (18)	MEPM					2	4	2			2	7	1				32	64			
	IPM	1	1	1	1	3	1					6	4				64	128			
	PAPM			3	1	3	1					1	7	2				32	128		
	BIPM				2	1	2	3	1			2	6	1				8	64		
	DRPM			1	2	2	1	2				8	2				32	64			
	FMOX						2	2	5			9				8	64				
	SBT/ABPC						2	1	5	6	4				16	32					
	TAZ/PIPC							3	2	1	1	1	9	1			128	128			
	CPFX				3					7	2	3	1	2			16	>128			
	LVFX			3					9	1	3	1		1			8	64			
	STFX	3	3	6	3	1	1					1				0.5	4				
	LZD					7	8	3											2	4	
	VCM					18														1	1
TEIC				4	11	3														1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (47)	MEPM	7			1	4	5	11	7	5	4	3				4	32				
	IPM	8	3	2	4	7	5	4	2	4	2	5	1				1	64			
	PAPM	7	1	3	4	2	12	3	3	5	4	3				2	32				
	BIPM	7		1	2	4	4	7	8	5	4	5				4	64				
	DRPM	7	1		4	4	6	9	8	3	5				4	32					
	FMOX		1	1	4	1	2	8	14	5	7	4				8	32				
	SBT/ABPC	4	2	1	3	4	15	11	3	4				2	8						
	TAZ/PIPC		2	4		5	15	8	3	1	2	6	1			2	64				
	CPFX		7	5		1	6	13	3	9	3				4	16					
	LVFX		5	7		1	5	16	10	3				4	8						
	STFX	13	15	19														0.125	0.25		
	LZD		1		24	21	1											0.5	1		
	VCM					12	34	1											2	2	
TEIC					3	7	15	17	4	1				4	16						

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

b) Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

c) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

PAPM, BIPM および DRPM の MIC<sub>90</sub> は 128  $\mu\text{g/mL}$ , 128  $\mu\text{g/mL}$ , 64  $\mu\text{g/mL}$ , および 64  $\mu\text{g/mL}$  であった。TAZ/PIPC の MIC<sub>90</sub> は 128  $\mu\text{g/mL}$  であった。その他の抗菌薬では, VCM と TEIC の MIC<sub>90</sub> は, それぞれ 1  $\mu\text{g/mL}$  および 2  $\mu\text{g/mL}$  であった。

### (7) *S. epidermidis* (47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  $\leq 0.0625 \mu\text{g/mL}$  ~ 64  $\mu\text{g/mL}$  であった。MEPM の MIC<sub>90</sub> は 32  $\mu\text{g/mL}$  であった。IPM, PAPM, BIPM および DRPM の MIC<sub>90</sub> は 64  $\mu\text{g/mL}$ , 32  $\mu\text{g/mL}$ , 64  $\mu\text{g/mL}$ , およ

び32 µg/mLであった。TAZ/PIPCのMIC<sub>90</sub>は64 µg/mLであった。その他の抗菌薬では、STFXの抗菌力が強くMIC<sub>90</sub>が0.25 µg/mLであった。また、LZDとVCMのMIC<sub>90</sub>はそれぞれ1 µg/mLと2 µg/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* 2株が条件を満たしていた。確認試験の結果、*K. pneumoniae*ではESBLの産生株と判定されなかったが、*E. coli*は2株ともESBL産生株と判定された。Table 2は、その2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優れた抗菌力を示したが、中でもMEPM, BIPMとDRPMはいずれもMICが $\leq 0.0625$  µg/mLであった。TAZ/PIPCのMICは2 µg/mLと1 µg/mLであった。CPFXではMICが64 µg/mLと32 µg/mLであった。

MBL産生株は、スクリーニングの段階で*P. aeruginosa* 8株が条件を満たしていたが、確認試験で全てMBL産生株ではないことが示された。

## 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、過去6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7回の成績について菌種、菌属のMICレンジ、MIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>をまとめて示した。

*E. coli*と*Klebsiella* spp.は、MIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>ともに $\leq 0.0625$  µg/mLで変動は認められなかった。*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、MIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>の変動はおおむね1管内と大きな変動は認められなかった。また、MSSAはMIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>ともにほとんど0.125 µg/mLで変動は認められなかった。

## 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5回での結果を示す。前回の2008年度には5株分離され、頻度も11.6%と上昇したが、今回は2006年度以前と同様に2株しか分離されず、頻度も4.9%に低下した。

## 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、2010年に当中央臨床検査部で分離された血液由来株164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、2009年分離株を対象

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

Organism	MIC(µg/mL)													
	MEPM	IPM	PAPM	BIPM	DRPM	CAZ	CFPM	AZT	T/P	CPFX	GM	AMK	ABK	TOB
<i>Escherichia coli</i>	$\leq 0.0625$	0.125	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	2	8	4	2	64	1	2	1	4
<i>Escherichia coli</i>	$\leq 0.0625$	0.125	0.125	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	8	8	8	1	32	1	2	1	1

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

Table 3. MICs of meropenem against clinical isolates isolated from blood of patients in Keio University Hospital from 1997 to 2010.

Organism	Years <sup>a)</sup>	n	MIC( $\mu$ 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
	2006	31	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	2008	43	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	2010	41	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
<i>Klebsiella</i> spp. <sup>b)</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
	2006	17	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	2008	23	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	0
	2010	16	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	$\leq 0.0625$	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
	2006	9	$\leq 0.0625 \sim 0.25$	—	—	0
	2008	9	$\leq 0.0625 \sim 0.125$	—	—	0
	2010	7	$\leq 0.0625 \sim 0.25$	—	—	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
	2006	18	0.125 $\sim > 64$	1	8	5.6
	2008	22	0.25 $\sim 32$	0.5	8	9.1
	2010	21	$\leq 0.0625 \sim 16$	1	8	9.5
<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
	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
	2010	14	0.125	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
	2006	27	8 $\sim 128$	64	64	92.6
	2008	24	0.5 $\sim 64$	32	64	87.5
	2010	18	1 $\sim 128$	32	64	55.6
<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
	2010	47	$\leq 0.0625 \sim 64$	4	32	25.5

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, 23 and 16 strains of *K. pneumoniae* obtained in 2006, 2008 and 2010, respectively.

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, 4 strains of *E. cloacae* and 3 strains of *E. aerogenes* obtained in 2010.

c) Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*.

d) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

e) MIC data for isolates obtained during 1997–1998, 1999, 2002–2003, 2004, 2006 and 2008 are quoted from published literature (4, 5, 6, 7, 8 and 9).

f) %: resistance to meropenem.

Table 4. Frequency of ESBL-producing *Escherichia coli* strains from blood of the patients admitted to Keio University Hospital from 2002 to 2010.

Years	Number of <i>E. coli</i> strains	ESBL (%)
2002-2003	21	2 (9.5%)
2004	30	1 (3.3%)
2006	31	1 (3.2%)
2008	43	5 (11.6%)
2010	41	2 (4.9%)

として全国規模で実施された山口らの検討<sup>13)</sup>, NIKIらによる呼吸器感染症患者由来株を対象とした検討<sup>14)</sup>, 山口ら<sup>15)</sup>および吉田ら<sup>16)</sup>の検討での *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, MSSA での MIC<sub>90</sub> をはじめとする結果とほぼ一致していた。このことから、本結果は本邦での感受性の現況を反映しているものと考えられた。今回の検討においては *P. aeruginosa* に対する MEPM の MIC<sub>90</sub> は DRPM と比して1管高いという結果になったが、両剤の抗菌活性は同等とする日本化学療法学会のサーベイランス結果があることから<sup>14,17)</sup>, 今後の動向に引き続き注意すべきものと思われる。

今回の検討では、ESBL 産生菌が *E. coli* に2株 (4.9%) 認められたが、前回2008年度での頻度 11.6% と比較して減少し、2006年度以前とほぼ同程度となった。しかし、三鴨らの検討による2005年以降2009年までの間におけるESBL産生菌の増加傾向<sup>18)</sup>, 山口らの検討による過去の結果との比較における明らかな増加傾向の報告があり<sup>13)</sup> (2004, 2006, 2009年度でそれぞれ3.1, 4.3, 10.8%), 今後の動向には引き続き注目していく必要があると考えられる。また、今回の2株を含め、MEPMはこれまで当院で認められたESBL産生 *E. coli* に対するMICが、0.0625 μg/mL以下と非常に強い抗菌力を示している。TAZ/PIPCは今回の2株では問題がなかったが、山口らの検討ではESBL産生 *E. coli*

のうち15.4%がTAZ/PIPCに耐性を示している<sup>13)</sup>。このことから、MEPMをはじめとするカルバペネム抗菌薬は、ESBL産生菌による感染症治療において重要な役割を果たすと考えられた。なお、本邦においてESBL産生菌の分離頻度が増加傾向にある理由は不明であるが、病院機能評価 (Ver.5.0) などの影響でカルバペネム系抗菌薬の使用制限が強化され始めた2005年前後から分離頻度が増加しており、カルバペネム系抗菌薬の使用制限がESBL産生菌の増加に関与している可能性も考えられ今後の検討が必要と思われる。

MBL産生 *P. aeruginosa* は、今回の検討で検出されず、過去の成績<sup>6-9)</sup>からの増加傾向は認められなかった。また、多剤耐性 *P. aeruginosa* についても同様に検出されなかった。全国規模で実施された山口らの検討 (2.0%)<sup>13)</sup>, NIKIらの検討 (1.2%)<sup>14)</sup>からも、現時点ではMBL産生 *P. aeruginosa* の発現頻度が低いことが示されていることから、今回の検討結果は本邦での現況を反映した結果であるものと考えられた。ただし、MBL産生菌は、多くの抗菌剤に対して耐性を示すことが多いため、ESBL産生菌と同様に今後の動向には注意が必要である。

今回の結果で示したESBL産生菌やMBL産生菌のみならず、*E. coli* におけるキノロン系抗菌薬の耐性化についても22.0%と前回2008年度での頻度27.9%と比較して減少していた。し



かし、その一方でキノロン系抗菌薬に対して耐性を示す *E. coli* の分離頻度が高いとの報告が多い現状もあり<sup>17,19)</sup>、今後の動向には注意が必要と考える。キノロン系抗菌薬については、2010年に Levofloxacin の注射剤が承認されるなど、欧米と同様に各種感染症ガイドラインにおける推奨頻度が高くなっているが、使用にあたっては耐性菌の存在を考慮しながら注意して使用することが重要である。

当院においては、ESBL 産生菌や MBL 産生菌、キノロン耐性 *E. coli* 等の耐性菌の発現が抑制できているが、この理由としては、不必要な抗菌薬の使用を是正し、それとともに必要な患者に対して PK-PD に基づいた適正使用を徹底して推進してきた成果と考えられる。一方、耐性菌戦略として全病院的な使用制限を導入している施設が未だ多く見受けられるが、このような施設においては使用制限がかかったカルバペネム系抗菌薬の代替として、第3、4世代セフェム系抗菌薬の使用が相対的に増加し、それに伴い ESBL 産生菌を始めとした耐性菌が増加してきているとの報告があり注意が必要である<sup>20)</sup>。MEPM においては高用量での投与が可能になったことより、PK-PD に基づいた十分量、短期間投与の観点のもと、耐性菌の発現抑制にも大きく寄与する可能性があり、今後はそれらを踏まえた当院の方針を推し進めることが重要と考えている。

なお、昨今、カルバペネム系抗菌薬の代替として使用される頻度が高い TAZ/PIPC の抗菌力については、ESBL 産生 *E. coli* や AmpC 型  $\beta$ -ラクタマーゼを過剰産生している割合が高い *Enterobacter* 属を含みおおむね良好な結果が示されたが、THOMSON らが報告するように、*Enterobacter* 属や *Citrobacter* 属に対しては、一定の頻度で耐性株が認められ、菌量の増加とともに抗菌活性が低下するとのデータが示されてお

り<sup>21)</sup>、注意が必要である。なお、今回の検討において MEPM を始めとしたカルバペネム系抗菌薬と TAZ/PIPC において MIC の分布に相違が認められたことは、両剤の殺菌力に起因するものと考えられる。緑膿菌全身感染免疫能低下マウスモデルに対して MEPM, TAZ/PIPC, CFPM の生存率を比較したところ、MEPM 群において有意に生存率が高かったという報告もある<sup>22)</sup>。この様な点を考慮すると重症感染症の治療ストラテジーとして推奨される de-escalation の初期治療としては、MEPM をはじめとする抗緑膿菌作用の強いカルバペネム系抗菌薬を選択することが妥当と判断される。

今回の調査の成績において MEPM は血液由来菌に対して良好な抗菌力を保持していることが確認できた。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高い有効性が期待されることから、依然として重症感染症に対する第一選択薬の1つとして重要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) 小林芳夫, 萩原 董, 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
- 5) 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
  - 6) 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
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 小林芳夫, 墨谷祐子, 上遠野保裕: 2008年に分離された血液由来菌に対する meropenem の抗菌力。Jpn. J. Antibiotics 62: 492~501, 2009
  - 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- $\beta$ -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 2009年臨床分離株の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 64: 53~95, 2011
  - 14) NIKI, Y.; H. HANAKI, T. MATSUMOTO, *et al.*: Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2007: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. J. Infect. Chemother. 15: 156~167, 2009
  - 15) 山口高広, 吉田 勇, 伊藤喜久, 他: 各種抗菌薬に対する 2006年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 63: 431~456, 2010
  - 16) 吉田 勇, 山口高広, 伊藤喜久, 他: 各種抗菌薬に対する 2006年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス。Jpn. J. Antibiotics 63: 457~479, 2010
  - 17) ISHIKAWA, K.; T. MATSUMOTO, M. YASUDA, *et al.*: The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J. Infect. Chemother. 17: 126~138, 2011
  - 18) 三嶋廣繁, 山岸由佳:  $\beta$ -ラクタマーゼの臨床的意義。Pharma Medica 28: 165~174, 2010
  - 19) 山根隆史, 速見浩史, 内田洋介, 他: 複雑性尿路感染症患者分離菌の薬剤感受性 (2006, 2007年)。日本化学療法学会雑誌 58: 248~252, 2010
  - 20) 西山秀樹, 池田義明, 高坂久美子, 他: 当院のカルバペネム系・セフェム系抗菌薬使用量と ESBLs 産生菌の推移。第 26 回日本環境感染学会総会プログラム・抄録集, p. 377, 2011
  - 21) THOMSON, K. S. & E. S. MOLAND: Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. Antimicrob. Agents Chemother. 45: 3548~3554, 2001
  - 22) 宇田隆行, 浦崎幸吉, 金澤勝則: 緑膿菌全身感染マウスモデルに対する meropenem, cefepime および piperacillin/tazobactam の救命効果に及ぼす宿主免疫能および感染重症度の影響。臨床と微生物 36: 481~489, 2009

## Antimicrobial activity of meropenem against main bacterial species isolated from patient blood in 2010

YOSHIO KOBAYASHI and YUKO SUMITANI

Department of Laboratory Medicine, Keio University Hospital

RIKA INOSE and YASUHIRO KATOHNO

Department of Clinical Laboratories, Keio University Hospital

We investigated antimicrobial activities of meropenem and other antibiotics against 164 isolates (41 *Escherichia coli*, 16 *Klebsiella pneumoniae*, 7 *Enterobacter cloacae*, 21 *Pseudomonas aeruginosa*, 14 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), 18 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), 47 *Staphylococcus epidermidis*) from blood of the patients admitted to Keio University Hospital between January and October in 2010. Meropenem showed the potent antibacterial activity against Gram-negative bacteria especially and it maintained good broad spectrum antimicrobial activity including resistant strains through 13 years since when we started the investigation. These results indicated the validity of choosing meropenem as a first line antimicrobial agent for serious infectious diseases.