Doripenemの小児由来臨床株と化膿性髄膜炎の臨床分離株に対するMIC

太田芽里女・鳥羽晋輔・伊藤暁信・中村理緒・辻　雅克
塩野義製薬株式会社創薬疾患研究所

（2012年9月21日受付）

全国の医療機関で2007年に臨床分離された小児あるいは成人由来の*Streptococcus pneumoniae* 200株と*Haemophilus influenzae* 197株，2006年に臨床分離された*H. influenzae* type b 50株，1990～2005年に臨床分離された*Listeria monocytogenes* 20株，2007～2009年に臨床分離された*Neisseria meningitidis* 23株，1989年～2003年に臨床分離された*Bordetella pertussis* 83株を用い，カルバペネム系抗菌薬doripenem（DRPM）の*in vitro*抗菌活性を評価した。対照薬としてカルバペネム系抗菌薬meropenem（MEPM），imipenem（IPM），panipenem（PAPM），biapenem（BIPM），セフェム系抗菌薬ceftriaxone（CTRX），cefotaxime（CTX），ペニシリン系抗菌薬ampicillin（ABPC）及びマクロライド系抗菌薬clarithromycin（CAM）を用い，CLSIの推奨法に準じた微量液体希釈法または寒天平板希釈法により感受性を測定した。DRPMの小児由来の*S. pneumoniae*あるいは*H. influenzae*に対するMIC_{90}はそれぞれ0.25 μg/mL，1 μg/mLと同時期に分離された成人由来菌株とほぼ同じ値を示し，DRPMの抗菌力が患者年齢にかかわらずほとんど変動しないことが示された。また，DRPMは化膿性髄膜炎の主要な原因菌である*H. influenzae* type b，*L. monocytogenes*，*N. meningitidis*及び百日咳の原因菌である*B. pertussis*に対して他のカルバペネム系抗菌薬と同程度以上の優れた抗菌力を有していることが示された。DRPMは小児感染症領域で問題となることの多い菌種の臨床分離株に対して優れた抗菌力を有することが示唆された。

Doripenem（DRPM）は塩野義製薬研究所で創製されたカルバペネム系抗菌薬である。その特徴としてグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌，嫌気性菌に対して広範で強い抗菌活性を有すること，中枢神経系の副作用が少ないことが挙げられる[1)]。現在，DRPMは重症感染症を中心に各科領域感染症において有用性の高い薬剤として使用されており，さらに，2012年5月に小児科領域への適応拡大と化膿性髄膜炎への適応追加が承認された。小児の感染症の病態は成人の場合と大きな相違はないが，小児に多く見られる感染症の種類と原因菌の傾向は成人と異なる場合もある。これまでDRPMの薬剤感受性サーベイランスでの成績において*Streptococcus pneumoniae*などの臨床分離株に対する*in vitro*抗菌活性については経年的な変化に着目して検討されているが[2,3)]，分離検体の由来について成人と小児との比較は検討されていなかった。また，化膿性髄膜炎に関しては，症例集積が難しいことなどから原因菌のDRPMに対する感受性についてもほとんど検討

されていない。今回，小児科領域で問題となる菌種を1）小児あるいは成人由来菌株の*S. pneumoniae*及び*Haemophilus influenzae*，2）化膿性髄膜炎の主な起因菌である*H. influenzae* type b，*Listeria monocytogenes*及び*Neisseria meningitidis*，3）百日咳の原因菌である*Bordetella pertussis*の三つに分類し，本邦における臨床分離株を用いて，DRPMと各種抗菌薬の薬剤感受性を比較検討したので報告する。

I. 実験材料及び方法

1. 使用抗菌薬

カルバペネム系抗菌薬DRPM，meropenem（MEPM），imipenem（IPM），panipenem（PAPM），biapenem（BIPM），セフェム系抗菌薬ceftriaxone（CTRX），cefotaxime（CTX），ペニシリン系抗菌薬ampicillin（ABPC）及びマクロライド系抗菌薬clarithromycin（CAM）の力価の明らかな標準品を使用した。

2. 使用菌株

小児または成人由来の*S. pneumoniae*臨床分離株に対する感受性試験においては，2007年に全国13都道府県の医療機関から臨床分離された小児由来100株及び同時期に分離された成人由来100株の合計200株を用いた。Benzylpenicillin（PCG）のMIC測定を行い，2006年のClinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の基準に従い[4]，ペニシリン感受性株（PSSP，PCGのMIC: ≤0.063 μg/mL），ペニシリン中等度耐性株（PISP，PCGのMIC: 0.125～1 μg/mL），ペニシリン耐性株（PRSP，PCGのMIC: ≥2 μg/mL）に区分して解析した。PSSPは90株（小児由来：37株，成人由来：53株），PISPは89株（小児由来：57株，成人由来：32株），PRSPは21株（小児由来：6株，成人由来：15株）であった。菌株の由来は小児では上気道（鼻腔，咽頭ぬぐい液）が86株，下気道（喀痰，気管支吸引痰）が10株，耳漏が4株であり，成人では上気道が12株，下気道が80株，耳漏が4株，静脈血が2株，膣分泌物及び非開放性膿がいずれも1株ずつであった。

*H. influenzae*の場合，2007年に全国13都道府県の医療機関から臨床分離された小児由来100株及び同時期に分離された成人由来97株の合計197株を使用した。*H. influenzae*についてもABPCのMIC測定及びニトロセフィン法によるβ-ラクタマーゼ産生性の有無を調べ，β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性株（BLNAS，ABPCのMIC: ≤1 μg/mL），β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン中等度耐性株（BLNAI，ABPCのMIC：2 μg/mL），β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株（BLNAR，ABPCのMIC:≥4 μg/mL），β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性株（BLPAR，ABPCのMIC:≥4 μg/mL）に区分して解析した。BLNASは89株（小児由来：49株，成人由来：40株），BLNAIは32株（小児由来：12株，成人由来：20株），BLNARは66株（小児由来：36株，成人由来：30株），BLPARは10株（小児由来：3株，成人由来：7株）であった。菌株の由来は小児では上気道が89株，下気道が7株，耳漏が4株であり，成人では上気道が5株，下気道が87株，膣分泌物が4株，胸水が1株であった。

化膿性髄膜炎における原因菌の臨床分離株の感受性分布の検討では，2006年に全国39の医療機関から臨床分離された*H. influenzae* type b 50株，1990～2005年に臨床分離された*L. monocytogenes* 20株及び2007～2009年に臨床分離された*N. meningitidis* 23株を使用した。百日咳の原因菌である*B. pertussis*の検討では，1989～2003年に倉敷中央病院にて臨床分離された76株及び2000年に臨床分離された7株の合計83株を使用した。なお，*L. monocytogenes* 20株，*N. meningitidis* 23株及び*B. pertussis* 7株については分離施設が非公開であった。

また，精度管理株として*S. pneumoniae* ATCC49619, *H. influenzae* ATCC49766, *H. influenzae* ATCC49247, *Staphylococcus aureus* ATCC29213 及び *Escherichia coli* ATCC25922 を用いた。

3. 感受性測定法

各種抗菌薬の最小発育阻止濃度（MIC）は，CLSIに準じた微量液体希釈法により測定した[5]。測定培地は，Mueller-Hinton broth（MHB，Becton Dickinson and Company）にCa^{++}及びMg^{++}を最終濃度がそれぞれ25～50 mg/L, 12.5～25 mg/Lになるように添加したcation-adjusted Mueller-Hinton broth（CAMHB）を用い，*S. pneumoniae*の場合は5%馬溶血液を，*L. monocytogenes*及び*N. meningitidis*の場合には2.5%馬溶血液を添加した。*H. influenzae*にはHaemophilus test medium（HTM，ニッスイ）を感受性測定培地として使用した。菌の培養は35℃好気条件下で20～24時間行い，*N. meningitidis*のみ炭酸ガス培養で実施した。*B. pertussis*に対する感受性測定はCLSIに準じた寒天平板希釈法により実施し，測定培地として15%馬脱繊維血液及び1%グリセリンを添加したボルデジャング培地（Becton Dickinson and Company）を用い，培養は35℃好気条件下で66～71時間行った[6]。

判定は，対照に用いた薬剤非含有培地における菌の発育を確認した後，菌の発育が認められないwellまたはplateの最小薬剤濃度をMICとした。測定菌株が10株以上である場合は，感受性分布から50%及び90%の菌株の増殖を阻止する最小発育阻止濃度（MIC_{50}及びMIC_{90}）を算出した。

II. 結果

1. 小児または成人由来の臨床分離株に対する感受性試験

*S. pneumoniae*の小児由来100株と成人由来100株に対する感受性分布，MIC_{50}及びMIC_{90}をTable 1，2に示した。DRPMは小児及び成人由来のいずれの菌株に対しても0.25 μg/mLのMIC_{90}を示し，小児由来菌株に対しても成人由来菌株と同程度の良好な抗菌力を有していた。カルバペネム系抗菌薬の小児由来菌株に対する抗菌力をMIC_{90}で比較すると，PAPMが0.063 μg/mLと最も良好であり，次いでIPMが0.125 μg/mL，DRPM，MEPM及びBIPMが0.25 μg/mLであった。ペニシリン系抗菌薬やセフェム系抗菌薬は1～2 μg/mLのMIC_{90}であった。成人由来菌株に対するMIC_{90}はPAPMが0.063 μg/mL，DRPM，IPM及びBIPMが0.25 μg/mL，MEPMが0.5 μg/mLの順であった。抗菌力の順位に小児及び成人由来の菌株で大きな差は見られず，MIC_{90}の差も2倍以内であった。

また，*S. pneumoniae*をPSSPと，PISP及びPRSPに分類した時の感受性分布，MIC_{50}及びMIC_{90}をTable 3，4に示した。DRPMのPSSPに対するMIC_{90}は，小児及び成人由来いずれの菌株に対しても0.016 μg/mLであった。PISPとPRSPに対しては，小児由来PRSPでMICが2 μg/mLの低感受性株が1株あったが，その1株を除くと小児由来菌株と成人由来菌株のMIC rangeは等しく，PISPに対するMIC_{90}も0.25 μg/mLと一致していた。他の抗菌薬もPISPに対してはDRPMと同様に，小児由来菌株と成人由来菌株の間に感受性の乖離は認められなかった。PRSPに対してPAPM及びBIPMのMIC rangeを比較すると小児由来菌株の方が成人由来菌株よりも低感受性側にシフトしていたが，他の抗菌薬では小児由来と成人由来の菌株間で感受性の大きな乖離は認められなかった。

*H. influenzae*の小児由来100株と成人由来97株に対する感受性分布，MIC_{50}及びMIC_{90}をTable 5，6に示した。DRPMは小児及び成人由来の菌株に対し，それぞれ1 μg/mL及び2 μg/mLのMIC_{90}を示し，小児由来菌株に対しても成人由来菌株と同程度の抗菌力を有していた。測定した抗菌薬の小児由来菌株に対する抗菌力をMIC_{90}で比較する

Table 1.　小児由来の*S. pneumoniae*臨床分離株に対する抗菌力（Total）

試験薬剤	MIC (μg/mL)													
	≤0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	>4	50%	90%
DRPM		29	10	8	16	17	18	1		1			0.063	0.25
MEPM		11	23	7	17	18	21	2		1			0.063	0.25
IPM	14	24	6	17	12	21	5		1				0.031	0.125
PAPM	38	5	17	16	22	1	1						0.016	0.063
BIPM		24	16	11	17	13	17	1	1				0.031	0.25
CTRX			2	3	1	11	14	36	28	4	1		0.5	1
CTX			2	3	2	10	15	37	26		4	1	0.5	1
ABPC			2	9	26	3	7	20	17	14	1	1	0.5	2
PCG		2	2	13	20	3	14	16	24	4	1	1	0.25	1

N=100

Table 2.　成人由来の*S. pneumoniae*臨床分離株に対する抗菌力（Total）

試験薬剤	MIC (μg/mL)													
	≤0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	>4	50%	90%
DRPM	10	35	10	5	10	4	21	5					0.016	0.25
MEPM	1	21	27	8	6	6	16	15					0.031	0.5
IPM	32	17	7	12	3	18	10	1					0.016	0.25
PAPM	53	4	12	12	16	3							≤0.004	0.063
BIPM	5	34	16	7	6	7	22	3					0.016	0.25
CTRX		1	4	6	3	22	16	11	30	4	3		0.25	1
CTX			3	5	3	20	23	5	31	7	1	2	0.25	1
ABPC			4	20	23	9	6	7	11	16	4		0.125	2
PCG		1	12	24	16	6	8	5	13	13	2		0.063	2

N=100

Table 3. 小児由来の*S. pneumoniae*臨床分離株に対する抗菌力

	試験薬剤	MIC (μg/mL)													
		≤0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	>4	50%	90%
PSSP (N=37)	DRPM		29	8										0.008	0.016
	MEPM		11	23	3									0.016	0.016
	IPM	14	22	1										0.008	0.008
	PAPM	37												≤0.004	≤0.004
	BIPM		24	12	1									0.008	0.016
	CTRX			2	3	1	9	5	12	5				0.25	1
	CTX			2	3	1	7	7	12	5				0.25	1
	ABPC			2	9	25	1							0.063	0.063
	PCG		2	2	13	20								0.063	0.063
PISP (N=57)	DRPM			2	8	16	17	14						0.125	0.25
	MEPM				4	17	18	18						0.125	0.25
	IPM		2	5	17	12	19	2						0.063	0.125
	PAPM	1	5	17	16	18								0.031	0.063
	BIPM			4	10	17	13	13						0.063	0.25
	CTRX						2	9	24	19	3			0.5	1
	CTX					1	3	8	25	17		3		0.5	1
	ABPC					1	2	7	20	17	10			0.5	2
	PCG						3	14	16	24				0.5	1
PRSP (N=6)	DRPM							4	1		1			ND	ND
	MEPM							3	2		1			ND	ND
	IPM						2	3		1				ND	ND
	PAPM					4	1	1						ND	ND
	BIPM							4	1	1				ND	ND
	CTRX									4	1	1		ND	ND
	CTX									4		1	1	ND	ND
	ABPC										4	1	1	ND	ND
	PCG										4	1	1	ND	ND

*ND:測定株数が 10 株未満であったので，MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出していない.

Table 4.　成人由来の*S. pneumoniae*臨床分離株に対する抗菌力

	試験薬剤	MIC (μg/mL)													
		≤0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	>4	50%	90%
PSSP (N=53)	DRPM	10	35	8										0.008	0.016
	MEPM	1	21	27	4									0.016	0.016
	IPM	32	16	3	2									≤0.004	0.008
	PAPM	52		1										≤0.004	≤0.004
	BIPM	5	34	13	1									0.008	0.016
	CTRX		1	4	6	3	20	12	2	4		1		0.125	0.5
	CTX			3	5	3	18	17	2	3	1	1		0.125	0.5
	ABPC			4	20	23	5	1						0.063	0.125
	PCG		1	12	24	16								0.031	0.063
PISP (N=32)	DRPM			2	5	10	2	13						0.063	0.25
	MEPM				4	6	6	13	3					0.125	0.25
	IPM		1	4	10	3	13	1						0.063	0.125
	PAPM	1	4	11	9	7								0.016	0.063
	BIPM			3	6	6	4	13						0.125	0.25
	CTRX						2	4	9	17				1	1
	CTX						2	6	3	18	3			1	1
	ABPC						4	5	7	8	8			0.5	2
	PCG						6	8	5	13				0.5	1
PRSP (N=15)	DRPM						2	8	5					0.25	0.5
	MEPM							3	12					0.5	0.5
	IPM						5	9	1					0.25	0.25
	PAPM				3	9	3							0.063	0.125
	BIPM						3	9	3					0.25	0.5
	CTRX									9	4	2		1	4
	CTX									10	3		2	1	>4
	ABPC									3	8	4		2	4
	PCG										13	2		2	4

Table 5. 小児由来の*H. influenzae*臨床分離株に対する抗菌力（Total）

試験薬剤	MIC (μg/mL)													
	≤0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	50%	90%
DRPM		3	8	18	13	25	23	10					0.5	1
MEPM	1	14	17	20	30	13	5						0.125	0.5
IPM				2	7	28	37	14	6	6			1	4
PAPM				5	9	28	30	18	8	2			1	2
BIPM			1		5	10	14	11	26	28	5		4	8
CTRX	39	6	6	22	24	3							0.063	0.25
CTX	29	6	7	5	8	21	18	3	2	1			0.25	1
ABPC				9	19	7	14	12	21	12	3	3	2	8

N=100

Table 6. 成人由来の*H. influenzae*臨床分離株に対する抗菌力（Total）

試験薬剤	MIC (μg/mL)													
	≤0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	50%	90%
DRPM	1		8	15	14	22	22	15					0.5	2
MEPM	1	13	22	14	25	20	2						0.125	0.5
IPM		1		1	4	29	33	12	13	4			1	4
PAPM		1		3	10	31	20	20	12				1	4
BIPM	1			1	2	7	19	12	19	28	8		4	8
CTRX	36	2	7	23	28	1							0.125	0.25
CTX	18	10	7	6	3	23	28	1	1				0.5	1
ABPC				7	16	4	13	20	22	6	1	8	2	8

N=97

Table 7.　小児由来の*H. influenzae*臨床分離株に対する抗菌力

	試験薬剤	MIC (μg/mL)													
		≤0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	50%	90%
BLNAS (N=49)	DRPM		3	8	18	10	6	4						0.125	0.5
	MEPM	1	14	17	11	6								0.063	0.25
	IPM				2	6	14	24	2	1				1	1
	PAPM				5	8	22	11	2	1				0.5	1
	BIPM			1		5	10	13	8	9	2	1		1	4
	CTRX	38	4	2	5									≤0.016	0.125
	CTX	29	5	7	3	3	2							≤0.016	0.25
	ABPC				9	19	7	14						0.25	1
BLNAI (N=12)	DRPM					2	6	4						0.5	1
	MEPM				6	5	1							0.125	0.25
	IPM						4	2	2	1	3			1	8
	PAPM						2	4	3	2	1			1	4
	BIPM								1	5	6			4	8
	CTRX		2	3	5	2								0.125	0.25
	CTX				2	3	6	1						0.5	0.5
	ABPC								12					2	2
BLNAR (N=36)	DRPM						12	14	10					1	2
	MEPM				2	17	12	5						0.25	1
	IPM					1	9	11	9	3	3			1	4
	PAPM					1	3	14	12	5	1			1	4
	BIPM							1	1	11	19	4		8	16
	CTRX				12	21	3							0.25	0.25
	CTX					1	12	17	3	2	1			1	2
	ABPC									21	12	3		4	8
BLPAR (N=3)	DRPM					1	1	1						ND	ND
	MEPM				1	2								ND	ND
	IPM						1		1	1				ND	ND
	PAPM						1	1	1					ND	ND
	BIPM								1	1	1			ND	ND
	CTRX	1		1		1								ND	ND
	CTX		1			1	1							ND	ND
	ABPC												3	ND	ND

*ND:測定株数が 10 株未満であったので，MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出していない.

Table 8. 成人由来の *H. influenzae* 臨床分離株に対する抗菌力

	試験薬剤	MIC (μg/mL)													
		≤0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	50%	90%
BLNAS (N=40)	DRPM	1		8	14	10	5	2						0.125	0.5
	MEPM	1	13	17	6	3								0.063	0.125
	IPM		1		1	2	17	17	1	1				0.5	1
	PAPM		1		3	8	21	6	1					0.5	1
	BIPM	1			1	2	7	15	7	4	2	1		1	4
	CTRX	33	1	1	4	1								≤0.016	0.125
	CTX	18	9	5	3		5							0.031	0.5
	ABPC				7	16	4	13						0.25	1
BLNAI (N=20)	DRPM				1	1	11	6	1					0.5	1
	MEPM			2	5	10	3							0.25	0.5
	IPM					2	4	7	2	4	1			1	4
	PAPM					2	3	6	6	3				1	4
	BIPM							2	2	5	9	2		8	8
	CTRX	1		4	6	9								0.125	0.25
	CTX			1	2	2	7	7	1					0.5	1
	ABPC								20					2	2
BLNAR (N=30)	DRPM					1	3	13	13					1	2
	MEPM			1	1	11	15	2						0.5	0.5
	IPM						5	7	9	7	2			2	4
	PAPM						3	7	12	8				2	4
	BIPM							1		9	15	5		8	16
	CTRX	1		2	9	17	1							0.25	0.25
	CTX			1		1	9	18		1				1	1
	ABPC									22	6	1	1	4	8
BLPAR (N=7)	DRPM					2	3	1	1					ND	ND
	MEPM			2	2	1	2							ND	ND
	IPM						3	2		1	1			ND	ND
	PAPM						4	1	1	1				ND	ND
	BIPM							1	3	1	2			ND	ND
	CTRX	1	1		4	1								ND	ND
	CTX		1		1		2	3						ND	ND
	ABPC												7	ND	ND

*ND:測定株数が 10 株未満であったので，MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出していない．

Table 9. *H. influenzae* type b 臨床分離株に対する抗菌力

試験薬剤	MIC (μg/mL)												
	≦0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	50%	90%
DRPM		3	8	4	14	20		1					0.25	0.5
MEPM	1	9	13	21	5		1						0.125	0.25
IPM				9	20	20	1						0.25	0.5
PAPM			4	9	13	20	4						0.25	0.5
BIPM		1	2	1	6	4	10	19	7				2	4
CTRX	17	5	5	20	3								0.063	0.125
CTX	4	5	10	3	4	21	3						0.25	0.5
ABPC				4		11	23	3	2			7	1	>16

N=50

と，CTRX が 0.25μg/mL と最も強く，次いで MEPM が 0.5μg/mL，DRPM 及び CTX が 1μg/mL，PAPM が 2μg/mL であり，その他の抗菌薬は≥4μg/mL とやや弱かった。成人由来菌株に対する MIC_{90} も CTRX が 0.25μg/mL，次いで MEPM が 0.5μg/mL，CTX が 1μg/mL，DRPM が 2μg/mL であり，その他の抗菌薬は 4μg/mL 以上であった。測定した抗菌薬すべてにおいて抗菌力の順位に小児及び成人由来菌株間で大きな差異は見られず，MIC_{90} も 1〜2 倍の差であった。

また，*H. influenzae* を BLNAS，BLNAI，BLNAR，及び BLPAR に分類した時の MIC range，MIC_{50} 及び MIC_{90} を Table 7〜8 に示した。DRPM の BLNAS，BLNAI 及び BLNAR の小児由来菌株と成人由来菌株に対する MIC_{90} はいずれも等しく，それぞれ 0.5μg/mL，1μg/mL 及び 2μg/mL であった。BLPAR は小児由来 3 株，成人由来 7 株と株数が少なかったが，DRPM の MIC range はほぼ等しく，DRPM はβ-ラクタマーゼ産生の有無，アンピシリン耐性度にかかわらず，小児由来菌株に対して成人由来菌株と同程度の抗菌力を有していた。他の薬剤も DRPM と同様に小児由来及び成人由来菌株間に大きな乖離は見られず，各薬剤の抗菌力の順位にも差異は認められなかった。

耐性菌分離率を小児と成人で比較すると，*S. pneumoniae* における PISP 及び PRSP の耐性株分離率は小児で 63% であり，成人の分離率 47% よりもやや高かった。*H. influenzae* における BLNAI の分離率は小児で 12% と，成人の分離率 21% よりもやや低かった。BLNAR の分離率は小児で 36% と，成人の分離率 31% と同程度であった。BLPAR の場合，分離率はそれぞれ，小児で 3%，成人で 7% といずれも低かった。

2. 化膿性髄膜炎における原因菌の臨床分離株の感受性分布

H. influenzae type b 50 株に対する感受性分布を

Table 10. *H. influenzae* type b臨床分離株に対する抗菌力

	試験薬剤	MIC (μg/mL)													
		≤0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	50%	90%
BLNAS (N=38)	DRPM		3	8	3	11	13							0.25	0.5
	MEPM	1	9	9	19									0.063	0.125
	IPM				8	15	15							0.25	0.5
	PAPM			4	7	10	15	2						0.25	0.5
	BIPM		1	2	1	5	3	8	16	2				1	2
	CTRX	16	5	5	11	1								0.031	0.125
	CTX	4	5	9	3	4	12	1						0.125	0.5
	ABPC				4		11	23						1	1
BLNAI ＋ BLNAR (N=5)	DRPM						5							ND	ND
	MEPM				1	4								ND	ND
	IPM					1	3	1						ND	ND
	PAPM					1	3	1						ND	ND
	BIPM								3	2				ND	ND
	CTRX				4	1								ND	ND
	CTX						4	1						ND	ND
	ABPC								3	2				ND	ND
BLPAR (N=7)	DRPM				1	3	2		1					ND	ND
	MEPM			4	1	1		1						ND	ND
	IPM				1	4	2							ND	ND
	PAPM				2	2	2	1						ND	ND
	BIPM					1	1	2		3				ND	ND
	CTRX	1			5	1								ND	ND
	CTX			1			5	1						ND	ND
	ABPC												7	ND	ND

*ND:測定株数が 10 株未満であったので，MIC_{50} 及び MIC_{90} を算出していない.

Fig. 1及びTable 9に示した。DRPMは0.5μg/mLのMIC_{90}を示し，他のカルバペネム系抗菌薬と同程度の抗菌力を有していた。測定した抗菌薬のなかで最も強い抗菌力を示したのはCTRXで，MIC_{90}は0.125μg/mLであった。BIPMとABPCの抗菌力はMIC_{90}がそれぞれ4μg/mL，＞16μg/mLと弱かった。ABPC以外の薬剤は*H. influenzae*の小児由来100株及び成人由来97株の結果と比較すると，*H. influenzae* type bに対する方がMIC_{90}で比較して2～8倍強い抗菌力を示したが，各抗菌薬の抗菌力の順位はほぼ同じであった。また，*H. influenzae* type bをBLNAS，BLNAIとBLNAR，及びBLPARに分類した場合の感受性分布，MIC_{50}及びMIC_{90}をTable 10に示した。DRPMはBLNAI

Fig. 1. 臨床分離*H. influenzae* type b 50株の感受性分布

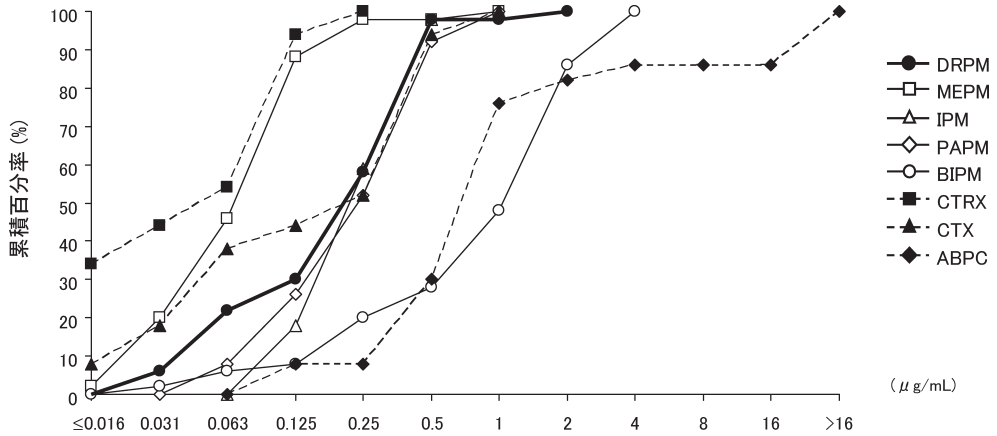
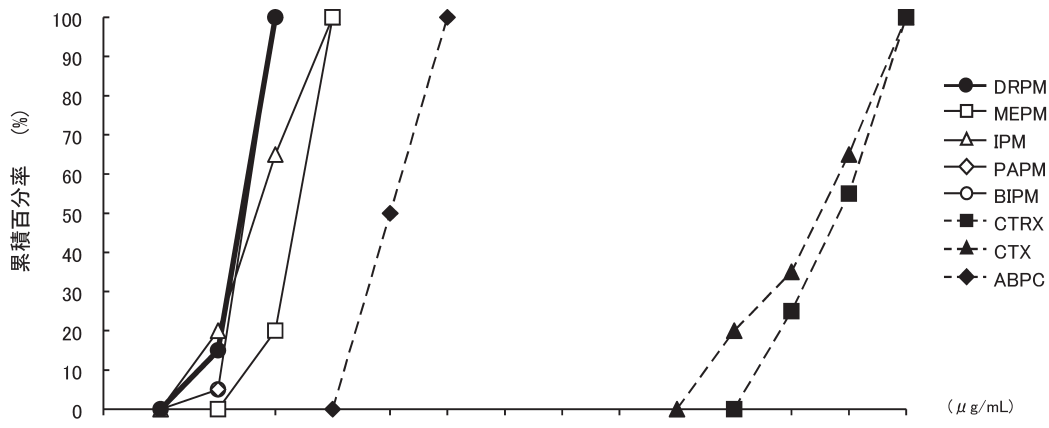


Fig. 2. 臨床分離*L. monocytogenes* 20株の感受性分布

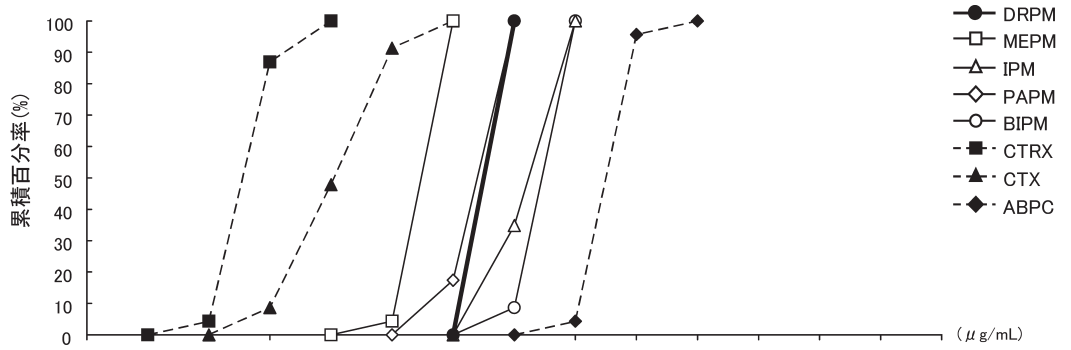


	≤0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64	MIC_{50}	MIC_{90}
DRPM			3	17												0.063	0.063
MEPM				4	16											0.125	0.125
IPM			4	9	7											0.063	0.125
PAPM			1	19												0.063	0.063
BIPM			1	19												0.063	0.063
CTRX													5	6	9	64	>64
CTX												4	3	6	7	64	>64
ABPC						10	10									0.25	0.5

及びBLNAR 5株すべてに対してMICが0.5μg/mL，BLPARに対してはMICが2μg/mLの低感受性株が1株あったがそれ以外の株に対するMICは0.125～0.5μg/mLであり，カルバペネム系抗菌薬ではMEPMに次ぐ優れた抗菌力を有していた。BLNAI，BLNAR及びBLPARの場合，測定した抗菌薬で最も強い抗菌力を有していたのはCTRXであり，MIC rangeが≤0.016～0.25μg/mLであった。

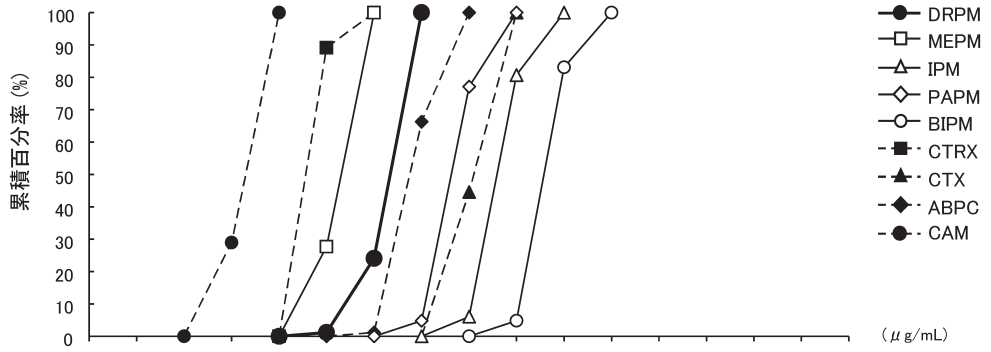
L. monocytogenes 20株に対する感受性分布をFig. 2に示した。DRPMのMIC_{90}は0.063μg/mLであり，PAPM及びBIPMと同様に最も強い抗菌力を有していた。DRPMはABPCに比べ8倍強い抗

Fig. 3. 臨床分離*N. meningitidis* 23株の感受性分布



	0.000122	0.00024	0.0005	0.001	0.002	0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	MIC_{50}	MIC_{90}
DRPM								23								0.016	0.016
MEPM						1	22									0.008	0.008
IPM								8	15							0.031	0.031
PAPM							4	19								0.016	0.016
BIPM								2	21							0.031	0.031
CTRX			1	19	3											0.001	0.002
CTX				2	9	10	2									0.004	0.004
ABPC									1	21	1					0.063	0.063

Fig. 4. 臨床分離*B. pertussis* 83株の感受性分布



	≤0.004	0.008	0.016	0.031	0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	MIC_{50}	MIC_{90}
DRPM						1	19	63										0.5	0.5
MEPM						23	60											0.25	0.25
IPM									5	62	16							2	4
PAPM								4	60	19								1	2
BIPM										4	65	14						4	8
CTRX						74	9											0.125	0.25
CTX									37	46								2	2
ABPC							1	54	28									0.5	1
CAM				24	59													0.063	0.063

菌力を示した。一方，セフェム系抗菌薬のCTRXやCTXはMIC_{90}が＞64μg/mLと抗菌力は弱かった。

N. meningitidis 23株に対する感受性分布をFig. 3に示した。DRPMは23株すべてに対するMICが0.016μg/mLを示し，優れた抗菌力を有していた。対照薬との比較ではCTRX，CTXには劣っていたもののMEPMやPAPMと同程度，ABPCに比べ4倍強い抗菌力であった。

3. *B. pertussis* 臨床分離株の感受性分布

B. pertussis 83株に対する感受性分布をFig. 4に示した。DRPMは0.5μg/mLのMIC_{90}を示し，カルバペネム系抗菌薬の中でMEPMに次ぐ優れた抗菌力を有していた。DRPMの抗菌活性を他の抗菌薬と比較すると，マクロライド系抗菌薬のCAMの1/8程度であり，CTRXの1/2程度であった。IPM，PAPM及びBIPMはDRPMの1/4～1/16程度と抗菌力は弱かった。

III. 考察

小児感染症では一般的に急性疾患が多く，特に新生児や乳児では感染防御能が未発達であるため重症化するケースが多く，感染早期に適切な抗菌薬を投与することが重要である[7]。本研究では小児科領域で問題となる原因菌種を三つに分類して感受性測定を行った。

近年，*S. pneumoniae* と *H. influenzae* はPRSPやBLNARなどの薬剤耐性菌の増加により小児感染症領域においても，上気道感染症や化膿性髄膜炎などの治療を困難にしている。これらは重要な菌として感受性測定が多くの施設で行われているものの，分離された患者の年齢に着目して感受性を比較した検討は少ない。今回，DRPMを含むカルバペネム系抗菌薬を用いて感受性を検討した結果，*S. pneumoniae* や *H. influenzae* の小児由来菌株に対するDRPMの抗菌力は成人由来菌株に対する抗菌力と同程度であり，他の抗菌薬と同様に，分離された患者年齢にかかわらず変動しないことが示された。2006年に分離された小児と成人由来の *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する各種抗菌薬の抗菌力の報告と比較すると，DRPMを含むカルバペネム系抗菌薬やセフェム系抗菌薬のMIC_{50}及びMIC_{90}の本研究結果との差は2倍以内であった[8]。また，耐性株の分離頻度については，*S. pneumoniae* の小児由来菌株では成人由来菌株と比較してPISP及びPRSPの分離頻度が高いとされているが[9]，本試験で収集した菌株での分離頻度も同様の傾向であった。一方，*H. influenzae* におけるBLNARの分離頻度は，小児及び成人由来菌株で同程度であった。しかし，2000～2003年に分離された *H. influenzae* において，小児の方が成人よりもBLNARの分離頻度が高く，BLPARは同程度の分離頻度であるとの報告もあり[10]，今後とも感受性分布や耐性株の分離頻度の動向には注視していく必要がある。吉田らの報告によると，*S. pneumoniae* におけるPISP及びPRSPの分離頻度は年々増加しているが，DRPMは2004～2008年度臨床分離 *S. pneumoniae* 全株及びPRSPに対し，それぞれ0.25μg/mL，0.5μg/mLのMIC_{90}を維持している。また，同時期に臨床分離された *H. influenzae* に対しても *S. pneumoniae* と同様にDRPMの抗菌力に経年変化は見られていない[2,3]。以上のことから，DRPMは小児においても成人と同様に *S. pneumoniae* や *H. influenzae* に対して有効性の高い薬剤であり，耐性化の懸念も小さいと考えられた。

化膿性髄膜炎は本邦では年間約1000人が発症し，その半数以上が5歳未満の乳幼児である。平成22年に開始された0～4歳児を対象とするヒブワクチン，肺炎球菌ワクチンの助成により，患者数は減少傾向であるが[11]，発症した場合には治療しても重症化することが少なくなく，3割の患者

に麻痺や発達の遅れなどの後遺症が残るなどの報告がされており，小児感染症領域において重要な疾患であることに変わりはない。化膿性髄膜炎の主要原因菌は患者年齢によって異なっており，新生児・乳児期早期ではB群連鎖球菌（GBS），*E. coli*，*L. monocytogenes* など母体由来の細菌，乳幼児や学童期では*H. influenzae*，*S. pneumoniae*，*N. meningitidis*，老年期では*S. pneumoniae* や *L. monocytogenes* である[12]。髄液や血液から分離される*H. influenzae* の大部分の血清型がtype bであることは良く知られている。DRPMは*H. influenzae* type bに対して他のカルバペネム系抗菌薬と同様に優れた抗菌力を有しており，血清型 type b 以外の*H. influenzae* に対してもほぼ一致していた。澤田らの報告においても，2004～2008年の小児由来臨床分離*H. influenzae* type bに対するMEPMの抗菌力は*H. influenzae* 全株に対する抗菌力とおおむね一致していた[13]。

これらのことから*H. influenzae* はtype bであるか否かによって感受性が大きく変化することはないと考えられるが，生方らは髄膜炎症例患者から分離される*H. influenzae* type bにおけるBLNARの増加を懸念している[14]。本研究においてもtype bのBLNARの分離頻度は4%（MIC: 0.5μg/mL）であった。松尾らはモンテカルロシミュレーションにより髄膜炎などの重症例においては40 mg/kg 1日3回投与でのMIC breakpointは2μg/mLであることを確認しており[15]，充分な薬効を示すと考えられるが，DRPMの薬剤感受性データ収集は継続的に行う必要がある。*H. influenzae* type b に次いで化膿性髄膜炎の原因菌として発生頻度の高い*S. pneumoniae* は，症例が乏しく今回の検討では収集できなかった。1993～2002年に化膿性髄膜炎由来の臨床分離*S. pneumoniae* の疫学解析を実施した千葉らの報告[16]では本研究と分離年度は異なるが，PAPM，MEPM及びBIPMの髄膜炎由来*S. pneumoniae* に対する抗菌力は本研究の結果よりもやや弱く，DRPMは強い抗菌力を有することが推察された。

N. meningitidis はグラム陰性の双球菌で，動物や環境因子を介することなく，患者または健康保菌者の呼吸器分泌物から直接伝播するため，健康保菌者が最も重要な感染源と考えられている[17]。髄膜炎菌性髄膜炎は，流行性髄膜炎とも呼ばれるように集団で発生する特徴があるため，航空輸送が発展している現代においては，海外での流行が即時に日本国内へ波及する可能性も考えられる。さらに，本邦においては稀少感染症であり，長期間にわたり髄膜炎菌感染症の流行が見られていないため，免疫学的に*N. meningitidis* に対する感受性が高い集団になっているという報告もある[18]。本感染症に対する第一選択薬はABPCとされているが，欧米を中心にペニシリン系抗菌薬に対する感受性の低下が報告されている。*L. monocytogenes* は，グラム陽性桿菌で，細胞内寄生性であるという特性を有する[19]。そのため，細胞性免疫機能が低下している高齢者，乳幼児，妊婦，ステロイドまたは免疫抑制剤投与中の患者，化学療法中の患者などがハイリスクグループである[20]。*L. monocytogenes* の主な感染経路は経口感染であり，欧米では大規模な食品起因のリステリア感染症の集団発生が報告されており，公衆衛生上の重要な問題となっている[21]。一方で，本邦では欧米諸国と同程度に食肉での汚染が認められるにもかかわらず[22]，*L. monocytogenes* 感染症の発生報告は年間数件であり，社会的関心は高くない。*L. monocytogenes* はセフェム系抗菌薬に自然耐性があるため[13]，治療はABPCの単独投与またはgentamicin（GM）との併用投与，ABPCが投与できない場合はカルバペネム系抗菌薬が推奨されている。Jones らは*L. monocytogenes* 及び*N. meningitidis* 臨床分離株を用いてDRPMに対する感受性を検討しているが[23]，その結果は今回の検討結果とおおむね一致しており，DRPMに対する

耐性株は認められなかった。*L. monocytogenes* 及び*N. meningitidis* はこれまで報告されている他菌種よりDRPMに対する感受性が良好なため，検討した他菌種と同様に強い殺菌作用や除菌効果を示すことが推測できる。なお，臨床分離*L. monocytogenes* における感受性の経年変化はほとんどないことや，フェノール系消毒剤であるtriclosan処理によりGM耐性*L. monocytogenes* が出現することについて報告があるものの，ペニシリンにも交差耐性を示さないことから[24]，*N. meningitidis* 及び*L. monocytogenes* がDRPM及び他のカルバペネム系抗菌薬に対する耐性を獲得する可能性は低いと考えられた。

百日咳はワクチンの普及している本邦では稀な疾患であったが，近年は年少，年長児や成人での集団発症も問題化しており，6カ月未満の小児が罹患すると死亡率が高い疾患である。原因菌である*B. pertussis* は希少菌種であるため臨床分離株の感受性測定では10数株程度の報告が多いなか，本研究の83株と多数株での検討は意義のあるデータと考えられる。1998年の辻らの報告では*B. pertussis* の臨床分離株52株に対するDRPMの抗菌力を検討しているが，DRPM，MEPM及びIPMの抗菌力は今回の結果とほぼ一致している[25]。治療薬としては本研究でも最も強い抗菌力を有していたCAMが第一選択薬として用いられているが，CAMは経口剤のみの適応であるため，小児呼吸器感染症ガイドライン2011[26] ではマクロライドの経口投与が困難である場合には，piperacillin（PIPC）の静注が推奨されている。PIPCは本研究の測定対象薬ではないが，堀川らの1990～1993年に臨床分離された*B. pertussis* 27株に対するPIPCのMIC[27] の報告によると，PIPCのMIC_{90}は0.156μg/mLと本研究のDRPMのMIC_{90}（0.5μg/mL）と比較して低い値であった。しかし，この値は微量液体希釈法での測定値であり，本研究での測定方法である寒天平板希釈法よりも低い値になる傾向があると述べられているため，DRPMの抗菌力もPIPCに匹敵するものと期待できる。

小児感染症領域で問題となる菌種の臨床分離株に対して強い*in vitro* 抗菌力を示したDRPMは，IPMやMEPMに比べて抗菌スペクトルのバランスの良さや強い抗緑膿菌活性が特徴であり，今後は髄膜炎などの重症感染症を含む小児感染症に対しても有効性が期待される。

引用文献

1）Fujimura, T.; N. Anan, G. Sugimori, *et al.*: Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Japan to doripenem and other antipseudomonal agents. Int. J. Antimicrob. Agents 34: 523～528, 2009
2）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
3）吉田　勇，山口高広，工藤礼子，他：各種抗菌薬に対する2008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 65: 73～96, 2012
4）Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Sixteenth Informational Supplement（CLSI M100-S16, 2006）.
5）Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved standard—Ninth edition（CLSI M07-A9, 2012）.
6）Kurzynski, T. A.; D. M. Boehm, J. A. Root-Petri, *et al.*: Antimicrobial susceptibilities of *Bordetella* species isolated in a multicenter pertussis surveillance project. Antimicrob. Agent Chemother. 32: 137～140, 1988
7）Scheld, W. M. & M. A. Sandle: Bactericidal versus bacteriostatic antibiotic therapy of experimental pneumococcal meningitis in rabbits. J. Clin. Invest. 71: 411～419, 1983
8）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
9）紺野昌俊，生方公子：改訂ペニシリン耐性肺

炎球菌。協和企画通信 pp. 53～63, 1999
10）安部友美, 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年～2003年）。Jpn. J. Antibiotics 58: 231～258, 2005
11）庵原俊昭：平成24年度厚生労働科学研究費補助金。医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究「新しく開発されたHib, 肺炎球菌, ロタウイルス, HPV等の各ワクチンの有効性, 安全性並びにその投与方法に関する基礎的・臨床的研究」
12）草刈　章, 武内　一, 西村龍夫, 他：小児上気道炎および関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン―私たちの提案―。外来小児科8: 146～173, 2005
13）澤田恭子, 佐藤洋子, 有馬聖永, 他：2004年から2008年の小児由来*Haemophilus influenzae*の抗菌薬感受性に関する検討。感染症学雑誌 84: 441～448, 2010
14）生方公子, 千葉菜穂子, 中山信子, 他：薬剤耐性機構からみた*β*-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）の特徴。日本臨床微生物学雑誌9: 22～28, 1999
15）Matsuo, Y.; M. Tsuji, T. Ishibashi, *et al.*: PK/PD target attainment of doripenem in pediatric patients using Monte-Carlo simulation. 52nd ICAAC: A-019, 2012
16）千葉菜穂子, 長谷川恵子, 小林玲子, 他：化膿性髄膜炎例から分離された*Streptococcus pneumoniae*の疫学解析。日本化学療法学会雑誌51: 551～559, 2003
17）高橋英之：髄膜炎菌とワクチン。BMSAジャーナル13, 2011
18）永武　毅：髄膜炎菌性髄膜炎。総合臨床（増刊号）52: 1091～1095, 2003
19）Farber, J. M. & P. I. Peterkin: *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. Microbiol. Rev. 55: 476～511, 1991
20）社団法人日本食品衛生協会ホームページ。知ろう！防ごう！食中毒「食品媒介リステリア食中毒」
http://www.n-shokuei.jp/food_safety_information_shokuei2/food_poisoning/faq/page11.html
21）Centers for Disease Control and Prevention（CDC）, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases（NCEZID）, Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases（DFWED）, Listeriosis
http://www.cdc.gov/listeria/prevention.html
http://www.cdc.gov/listeria/outbreaks/
22）Okutani, A.; Y. Okada, S. Yamamoto, *et al.*: Overview of *Listeria monocytogenes* contamination in Japan. Int. J. Food Microbiol. 93: 131～140, 2004
23）Jones, R. N.; J. M. Bell, H. S. Sader, *et al.*: *In vitro* potency of doripenem tested against an international collection of rarely isolated bacterial pathogens. Diagn. Microbiol. Inf. Dis. 63: 434～439, 2009
24）Christensen, E. G.; L. Gram & V. G. Kastbjerg: Sublethal triclosan exposure decreases susceptibility to gentamycin and other aminoglycosides in *Listeria monocytogenes*. Antimicrob. Agents Chemother. 55: 4064～4071, 2011
25）Tsuji, M.; Y. Ishii, A. Ohno, *et al.*: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. Antimicrob. Agent Chemother. 42: 94～99, 1998
26）日本小児呼吸器疾患学会, 日本小児感染症学会：小児呼吸器感染症ガイドライン2011。協和企画
27）堀川和美, 岡田賢司, 石橋哲也, 他：福岡における百日咳の流行：分離状況およびMIC分布。感染症学雑誌69: 878～883, 2005

In vitro activity of doripenem against strains from pediatric diseases and strains causing purulent meningitis

Merime Ohta, Shinsuke Toba, Akinobu Ito, Rio Nakamura and Masakatsu Tsuji
Medicinal Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

This study evaluated the *in vitro* activity of doripenem（DRPM）against 200 *Streptococcus pneumoniae* and 197 *Haemophilus influenzae* from children and adults in 2007, 50 *H. influenzae* type b in 2006, 20 *Listeria monocytogenes* in 1990–2005, 23 *Neisseria meningitidis* in 2007–2009 and 83 *Bordetella pertussis* in 1989–2003. All strains were isolated from Japanese clinical facilities. We also investigated *in vitro* activity of other carbapenems（meropenem, imipenem, panipenem, biapenem）, cephems（ceftriaxone, cefotaxime）, ampicillin and clarithromycin. The all MICs were determined by a broth micro dilution method or an agar dilution method according to CLSI. The MIC_{90}s of DRPM against *S. pneumoniae* and *H. influenzae* from children were 0.25 μg/mL, 1 μg/mL, respectively, which were similar to strains from adults. These results suggested that antibacterial activity of DRPM is not variable by patient's age.

DRPM also showed excellent activities against *H. influenzae* type b, *L. monocytogenes* and *N. meningitidis*, which cause purulent meningitis, and *B. pertussis* causing whooping cough more than the other carbapenems. DRPM showed superior activities against serious strains of pediatric infection diseases.