

尿路感染症に対する biapenem の基礎的・臨床的検討

南部明民・広瀬崇興・宮尾則臣・熊本悦明
札幌医科大学医学部泌尿器科*

青木正治
釧路赤十字病院泌尿器科

新規注射用 carbapenem 系抗菌薬 biapenem(BIPM)について基礎的・臨床的検討を行った。

1. 抗菌力:教室保存の尿路感染症分離グラム陽性球菌5菌種、グラム陰性桿菌7菌種に対する BIPM, imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC)の4薬剤の MIC を MIC 2000 system を用いて測定した (10^5 CFU/ml 接種菌量)。本薬の MIC₉₀ は methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* [MSSA] 1.0 μ g/ml, *S. aureus* [MRSA] 16 μ g/ml であった。methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* に対する抗菌力は比較薬剤と同様に弱かった。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₉₀ は、それぞれ 0.25, 0.5, 16, 4.0 μ g/ml で比較薬剤と同等または強い抗菌力を示した。*Proteus mirabilis* および Indole-positive *Proteus* spp. に対する抗菌力は IPM より強く、CAZ, PIPC より弱かった。

2. 臨床的検討:BIPMを複雑性尿路感染症15例(膀胱炎10例、腎盂腎炎5例)に投与し、臨床効果および副作用の検討を行った。投与量は、1回300または600mg(力価)を1日2回5日間投与した。UTI薬効評価基準(対象13例)による総合臨床効果は、著効4例、有効7例、無効2例で、総合有効率は84.6%であった。また、菌消失率は21株中90.5%(19株)であり、残存菌は*P. aeruginosa* および *E. faecalis* の各1株であった。投与後出現菌は、*E. faecium* 1株のみであった。本薬によると思われる副作用および臨床検査値異常は認めなかった。以上の結果より、BIPMは複雑性尿路感染症に対し有用性の高い抗菌薬であると考えられた。

Key words: Biapenem, カルバベネム, 抗菌力, 尿路感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で開発された新しい注射用 carbapenem 系 β -lactam 抗生物質である。既存の carbapenem 系薬剤と異なり4位に methyl基を導入することにより、腎に存在する dehydropeptidase-I (DHP-I) に対する安定性が高く、酵素阻害剤などを必要とせず単剤にて使用可能である¹⁾。また、本薬はグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌および嫌気性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、特に緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌に対しても優れた抗菌活性を示す²⁾ などの特長を有する。

そこで、今回我々は本薬の尿路感染症由来の臨床分離株に対する抗菌力を測定するとともに、複雑性尿路感染症患者に対する臨床効果を検討したのでその成績を報告する。

対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症患者より過去3年間に分離した当教室保存株に対する MIC の測定を行った。対象とした菌種ならびに株数は、*Staphylococcus aureus* [MSSA] (34株), *S. aureus* [MRSA] (20株), *S. epidermidis* (50株), *Enterococcus faecalis* (50株), *E. faecium* (50株), *Escherichia coli* (50株), *Klebsiella pneumoniae* (50株), *Proteus mirabilis* (50株), Indole-positive *Proteus* spp. (50株), *Enterobacter* spp. (50株), *Serratia marcescens* (50株), *Pseudomonas aeruginosa* (50株) である。

MIC の測定はダイナテック社の MIC2000 システムを用い、日本化学療法学会標準法³⁾ により 10^5 CFU/ml の接種菌量で BIPM, imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC) の4薬剤について比較検討を行った。

2. 臨床的検討

1991年1月から1993年7月までの期間に札幌医科大学医学部泌尿器科または釧路赤十字病院泌尿器科において入院加療を受けた複雑性尿路感染症の患者で、試験開始にあたり、あらかじめ同意の得られた15名を対象とした。内訳は男性9名、女性6名で、年齢は18歳から78歳であった。

試験の開始にあたり、皮内テストが陰性であること

を確認し、BIPM 1回300mgまたは600mgを1日2回約30分で点滴静脈内投与した。

臨床効果判定は膿尿、細菌尿を指標とするUTI薬効評価基準⁴⁾に従って行い、感染菌種およびカテーテルの有無などの病態別効果についても検討した。細菌学的検討として起炎菌の同定を行い、そのMIC測定は日本化学療法学会標準法⁵⁾に従って行った。安全性に関しては、自他覚症状の所見と投与前後に臨床検査を行

Table 1. *In vitro* antibacterial activity of biapenem against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) by MIC2000; 10^5CFU/ml												MIC				
		≤ 0.032	0.063	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16	32	64	128	>128	50%	90%	
<i>Staphylococcus aureus</i> [MSSA] (34 strains)	biapenem					4	2	1									0.25	1.0
	imipenem	29	1	10	15	4	2	1									≤ 0.032	0.063
	ceftazidime		4			1			6	18	8	1	1				4.0	8.0
	piperacillin					1	4	11	13	2	1	1	1				4.0	8.0
<i>Staphylococcus aureus</i> [MRSA] (20 strains)	biapenem				4	2	2	1	2	2	6			1			4.0	16
	imipenem	9	3	3		1	1	3								0.063	4.0	
	ceftazidime							1	2	4	4			3	6	32	>128	
	piperacillin					3	2	6	2		2	3	2			4.0	64	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (50 strains)	biapenem					2	1	3	6	10	5	5	6	5	7	16	>128	
	imipenem				2	1	2	1	2	2	10	4	4	2	20	64	>128	
	ceftazidime							2	11	15	14	2	1	5		16	128	
	piperacillin				1	2	4	7	10	9	5	6	5		1	8	64	
<i>Enterococcus faecalis</i> (50 strains)	biapenem			1					1	21	15	8	3		1	16	32	
	imipenem								1	3	14	25	5	1	1	16	32	
	ceftazidime							1		1	1			2	45	>128	>128	
	piperacillin							1	5	35	6	2			1	4.0	8.0	
<i>Enterococcus faecium</i> (50 strains)	biapenem			1					3	1	2	2	3	2	1	35	>128	>128
	imipenem								1	2	2	1	2	2		40	>128	>128
	ceftazidime								1		1					48	>128	>128
	piperacillin						1		2	2	2	2	1	4	36	>128	>128	
<i>Escherichia coli</i> (50 strains)	biapenem		4	31	12	3										0.125	0.25	
	imipenem			11	31	5	3									0.25	0.5	
	ceftazidime	5	22	12	2	4	2	2	1							0.063	0.5	
	piperacillin				7	17	12	9	1	3	1					2.0	4.0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (50 strains)	biapenem		7	16	7	18	1	1								0.25	0.5	
	imipenem			7	33	10										0.25	0.5	
	ceftazidime	3	9	24	12			1						1		0.125	0.25	
	piperacillin					1	2	9	21	9	3	3	1	1		4.0	16	
<i>Proteus mirabilis</i> (50 strains)	biapenem				5	3	5	8	6	10	6	3	1	2	1	4.0	32	
	imipenem						4	1	6	5	5	13	4	3	9	32	>128	
	ceftazidime	13	29	2		1	1				1				1	0.063	0.125	
	piperacillin			7	19	17	1		1	1	1	1			1	0.25	4.0	
Indole-positive <i>Proteus</i> spp. (50 strains)	biapenem					2	4	4	11	8	5	8	6	2		8.0	64	
	imipenem								3	9	9	13	6	10		64	>128	
	ceftazidime	14	13	4	2	4	5	2	1	2				1		0.063	3.0	
	piperacillin			2	5	18	9	5	1	2	2	1	1	3	1	0.5	32	
<i>Enterobacter</i> spp. (50 strains)	biapenem				3	6	1	4	2	9	5	9	5	2	4	8.0	128	
	imipenem										13	2	7	2	26	>128	>128	
	ceftazidime			2	8		1	2	1	1	2	1	5	7	20	128	>128	
	piperacillin						3	7	5	3	3	6	14	9		64	>128	
<i>Serratia marcescens</i> (50 strains)	biapenem		1	2	7	6	7	13	5	3	2	1	1	1	1	2.0	16	
	imipenem					1	3	13	8	11	4	2	2	1	4	4.0	64	
	ceftazidime		1	6	8	4	7	13	4	2		1		4		1.0	8.0	
	piperacillin					4	2	4	2	4	6	6	6	16		64	>128	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (50 strains)	biapenem					4	12	22	7	3				1	1	2.0	4.0	
	imipenem							2	13	13	17	2	1	2		8.0	16	
	ceftazidime				2	1	17	14	8	4	1			3		2.0	8.0	
	piperacillin				1	2	1	1	23	6	10	3	1	2		4.0	32	

いその変動を検討した。

成 績

1. 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌 (11 菌種) に対する各種薬剤の抗菌力を Table 1 にまとめた。

1) *S. aureus* (MSSA)

BIPM の MSSA に対する MIC は 0.25 µg/ml にピークを示した。BIPM の MIC₉₀ は 1.0 µg/ml であり、IPM より劣るものの、CAZ、PIPC より優れた抗菌力を示した。

2) *S. aureus* (MRSA)

BIPM の MRSA に対する MIC は 0.25 ~ 64 µg/ml に分布し、その MIC₅₀、MIC₉₀ はそれぞれ 4.0、16 µg/ml であり、IPM より 2 段階程度劣るものの、CAZ、PIPC より優れた抗菌力を示した。

3) *S. epidermidis*

BIPM の *S. epidermidis* に対する MIC は 0.5 ~ >128 µg/ml に幅広く分布しており、その MIC₉₀ は >128 µg/ml であり、IPM と同等、CAZ、PIPC より若干劣る抗菌力を示した。

4) *E. faecalis*

BIPM の *E. faecalis* に対する MIC は 8.0 µg/ml にピークを示し、その MIC₉₀ は 32 µg/ml であり、CAZ より優れ、IPM と同等、PIPC より 2 段階程度劣る抗菌力を示した。

5) *E. faecium*

BIPM の MIC は 35 株 (70%) が >128 µg/ml 以上であり、同様に他の 3 薬剤に対しても本菌は、高度耐性を示した。

6) *E. coli*

BIPM の MIC は 0.063 ~ 0.5 µg/ml に分布し、MIC₉₀ は 0.25 µg/ml であった。IPM、CAZ より 1 ~ 2 段階、PIPC より 3 ~ 4 段階程度優れた抗菌力を示した。

7) *K. pneumoniae*

BIPM の MIC₉₀ は 0.5 µg/ml であり、CAZ より若干劣り、IPM と同等、PIPC より優れた抗菌力を示した。

8) *P. mirabilis*

BIPM の MIC は 0.25 ~ >128 µg/ml に幅広く分布し、MIC₅₀、MIC₉₀ はそれぞれ 4.0、32 µg/ml であり、CAZ、PIPC より若干劣るものの、IPM より優れた抗菌活性を示した。

9) Indole - positive *Proteus* spp.

Table 2-1. Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with biapenem

No.	Age Name Sex	Diagnosis Underlying disease	U.T.I. group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
				Dose (g X/day)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr	
1	58 S.K M	Chronic pyelonephritis	G-1	0.3 X 2	D.I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	0.39	Excellent	Excellent	-
		-					-	-	-	-			
2	68 I.N M	Chronic cystitis	G-1	0.3 X 2	D.I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-
		-					-	-	-	-			
3	41 S.T M	Chronic cystitis	G-1	0.3 X 2	D.I.V.	5	+	<i>K. oxytoca</i>	10 ⁷	0.78	Good	Good	-
		±					-	-	-	-			
4	51 S.T F	Chronic pyelonephritis	G-3	0.3 X 2	D.I.V.	5	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁶	0.20	Excellent	Excellent	-
		-					-	-	-	-			
5	55 I.C F	Chronic pyelonephritis	G-3	0.3 X 2	D.I.V.	5	+	<i>S. warneri</i>	10 ⁷	100	Good	Excellent	-
		+					-	-	-	-			
		+					<i>S. epidermidis</i>	10 ⁶	3.13	Recurred	Recurred		
6	18 H.N M	Chronic pyelonephritis	G-3	0.3 X 2	D.I.V.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
		-					-	-	-	-			
7	78 O.T M	Chronic cystitis	G-4	0.3 X 2	D.I.V.	5	±	<i>S. aureus</i>	10 ⁶	0.05	Good	Excellent	-
		-					-	-	-	-			
		-					-	-	No recurrence	No recurrence			

before treatment 5days treatment
 *: 5days treatment **: Recurrence
 after treatment

Table 2-2. Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with biapenem

No.	Age Name Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	
				Dose (g×/day)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr		
8	65 K.E F	Chronic cystitis	G-4	0.6 × 2	D.I.V.	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.10	Good	Good	-	
		Neurogenic bladder					#	—	—	Suspected of recurrence				Suspected of recurrence
							+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ³					
9	63 H.S F	Chronic cystitis	G-4	0.3 × 2	D.I.V.	5	#	<i>E. coli</i>	10 ⁴	≤ 0.025	Good	Good	-	
		Bladder cancer					#	—	—	—				—
10	47 Y.T F	Chronic cystitis	G-5	0.3 × 2	D.I.V.	5	+	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷	0.39 6.25	Poor	Fair	-	
		Neurogenic bladder Lt. renal cancer					—	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	0.39 6.25				
							—	—	—	—				
11	66 K.H M	Chronic cystitis	G-5	0.3 × 2	D.I.V.	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. cepacia</i> CNS	10 ⁴	0.39 1.56 12.5 3.13	Poor	Poor	-	
		Bladder cancer					#	<i>E. faecium</i>	10 ⁴	>100				
12	78 K.S M	Chronic cystitis	G-6	0.3 × 2	D.I.V.	5	#	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. xylooxidans</i>	10 ⁷	3.13 0.39 0.78	Good	Excellent	-	
		BPH					+	—	—	—				
							#	<i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	25 0.39				Recurred
13	69 A.S M	Chronic pyelonephritis	G-6	0.3 × 2	D.I.V.	5	+	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	12.5 0.1 50	Good	Good	-	
		Op. bladder cancer Ileal conduit					+	—	—	—				
							+	<i>P. mirabilis</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷	0.1 0.2				Recurred
(14)	74 O.K M	Chronic cystitis	/	0.3 × 2	D.I.V.	5	#	<i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i> <i>Candida</i>	10 ⁵	0.78 0.3 —	/	Good	-	
		Bladder cancer					#	—	—	—				—
(15)	66 O.K F	Chronic cystitis	/	0.3 × 2	D.I.V.	5	+	<i>Micrococcus</i> sp.	10 ³	0.1	/	Excellent	-	
		BPH					—	—	—	—				—

BIPMのMICは4.0 μ g/mlにピークを示し、MIC₉₀は64 μ g/mlであった。BIPMの抗菌活性は、CAZ、PIPCより劣るものの、IPMより優れていた。

10) *Enterobacter* spp.

BIPMのMICは0.25~128 μ g/mlに分布し、MIC₉₀は128 μ g/mlであり、IPM、CAZ、PIPCより1~2段階程度優れた抗菌活性を示した。

11) *S. marcescens*

BIPMのMIC₅₀、MIC₉₀はそれぞれ2.0、16 μ g/mlであり、CAZより1段階劣るものの、IPMより2段階程度、PIPCより4段階程度優れた抗菌力が認められた。

12) *P. aeruginosa*

BIPMのMICは2.0 μ g/mlにピークを示し、MIC₉₀は4.0 μ g/mlであり、IPM、CAZより1~2段階、PIPCより3段階程度優れた抗菌力が認められた。

2. 臨床的検討

各症例の詳細ならびに臨床成績をTable 2に示した。複雑性尿路感染症15症例中UTI薬効評価基準に合致した13例について、膿尿、細菌尿に対する効果および総合臨床効果をTable 3に示した。総合臨床効果は著効4例、有効7例、無効2例で総合有効率は84.6%であった。

13例のUTI疾患病態群別(Table 4)において、単独菌感染9例は全例有効以上、複数菌感染は4例中2例有効

Table 3. Overall clinical efficacy of biapenem in complicated UTI after 5days treatment (0.3×2 or 0.6×2/day)

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		4	2	5	11 (84.6%)
Decreased					
Replaced				1	1 (7.7%)
Unchanged		1			1 (7.7%)
Efficacy on pyuria		5 (38.5%)	2 (15.4%)	6 (46.2%)	Case total 13
	Excellent	4 (30.8%)		Overall effectiveness rate 11/13 (84.6%)	
	Good	7 (53.8%)			
	Poor	2 (15.4%)			

Table 4. Overall clinical efficacy of biapenem in classified by type of UTI after 5days treatment (0.3 × 2 or 0.6 × 2/day)

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	Group 1 (indwelling catheter)	3	2	1		3/3
	Group 2 (post-prostatectomy)					
	Group 3 (upper UTI)	3	2	1		3/3
	Group 4 (lower UTI)	3		3		3/3
	Sub-total	9 (69.2%)	4	5		9/9
Mixed infection	Group 5 (indwelling catheter)	2			2	0/2
	Group 6 (no indwelling catheter)	2		2		2/2
	Sub-total	4 (30.8%)		2	2	2/4
Total		13 (100%)	4	7	2	11/13 (84.6%)
Indwelling catheter		5(38.5%)	2	1	2	3/5
No indwelling catheter		8 (61.5%)	2	6		8/8
Total		13 (100%)	4	7	2	11/13 (84.6%)

であった。

また catheter 留置の有無別では、留置群 5 例中 3 例、非留置群 8 例全例が有効以上であった。

投与前に尿中より分離された起炎菌 (Table 5) は、*P. aeruginosa* 5 株、*E. faecalis* 4 株、*E. coli* 2 株、*P. mirabilis*、*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*E. aerogenes*、*P. cepacia*、*A. xylosoxidans*、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*S. warneri* および CNS 各 1 株の計 21 株であった。このうち消失しなかった株は *P. aeruginosa* および *E. faecalis* の各 1 株で、消失率

は 90.5% (19/21) であった。投与後出現菌は *E. faecium* 1 株のみであった。

なお、投与後に起炎菌の消失しなかった症例および投与後出現菌の認められた症例は 13 例中 2 例 (15.4%) であった。

次に起炎菌に対する MIC と菌消失率との関連性について Table 6 に示した。

残存 2 菌株の MIC は 0.39 と 6.25 μg/ml であり、MIC 値と消失率との関連は明らかにできなかった。

Table 5. Bacteriological response to biapenem in complicated UTI 5days treatment (0.3 × 2 or 0.6 × 2/day) [11 cases]

Isolates	No. of strains	No. of eradicated strains (%)	No. of persisted strains (%)*	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	2	2		
<i>P. mirabilis</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	1	1		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>E. aerogenes</i>	1	1		
<i>P. aeruginosa</i>	5	4	1	
<i>P. cepacia</i>	1	1		
<i>A. xylosoxidans</i>	1	1		
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. epidermidis</i>	1	1		
<i>S. warneri</i>	1	1		
CNS	1	1		
<i>E. faecalis</i>	4	3	1	
<i>E. faecium</i>				1
Total	21	19 (90.5%)	2 (9.5%)	1
			7.7% (1/13cases)	7.7% (1/13cases)
Percentage of persistently infected cases after treatment			15.4% (2/13cases)	

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 6. Relation between MIC and bacteriological response to biapenem treatment in complicated UTI(5days treatment)

Isolates	No. of strains	MIC (µg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cells/ml											Not done	Total (%)	
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
<i>E. coli</i>	2	2/2													2/2
<i>P. mirabilis</i>	1	1/1													1/1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1/1													1/1
<i>K. oxytoca</i>	1			1/1											1/1
<i>E. aerogenes</i>	1	1/1													1/1
<i>P. aeruginosa</i>	5		3/4							1/1					4/5
<i>P. cepacia</i>	1						1/1								1/1
<i>A. xylosoxidans</i>	1			1/1											1/1
<i>S. aureus</i>	1	1/1													1/1
<i>S. epidermidis</i>	1		1/1												1/1
<i>S. warneri</i>	1										1/1				1/1
CNS	1					1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>	4				1/1	1/1	0/1	1/1							3/4
Total rate (%)	21	6/6	4/5	2/2	1/1	2/2	0/1	2/2	0	1/1	1/1	0	0		19/21 (90.5)

No. of strains eradicated /No. of strains isolated

3. 副作用

本薬を投与した15例において、自他覚的副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

考 察

BIPMは新しいcarbapenem系抗菌薬であり、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を持ち、特に *Pseudomonas* 属を含むグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌活性を示す²⁾。

また、本薬はDHP-1に対する安定性に優れ、既存のcarbapenem系抗菌薬と異なり酵素阻害剤などを必要とせず、単剤にて十分な血漿中移行性および尿中排泄が得られている^{1,6)}。

これらより、我々は本薬の基礎的・臨床的検討の結果について以下考察する。

基礎的検討として、教室保存の臨床分離グラム陽性球菌4菌種、グラム陰性桿菌7菌種に対するBIPM、IPM、CAZおよびPIPCの4薬剤のMICを比較検討したところ、グラム陽性球菌に対するBIPMの抗菌力は、IPMに比べ同等ないしは若干劣るものの、CAZ、PIPCより優れる傾向を示した。

グラム陰性桿菌に対しては、*Proteus* 属を除きBIPMは対照薬剤に比べ優れる傾向を示した。*Proteus* 属に対してはBIPMの抗菌力はIPMよりは優れるものの、CAZ、PIPCより劣っていた。

特に、難治性尿路感染症で重要な *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対し、検討薬剤中最も優れた抗菌力を示しており、本薬の臨床での効果が期待された。

次に臨床的検討として、BIPMを複雑性尿路感染症15例(膀胱炎10例、腎盂腎炎5例)に投与し臨床効果および副作用の検討を行った。本薬の投与量は1回300mgまたは600mgを1日2回の5日間投与とした。

15症例中UTI薬効評価基準に合致した13例に対する総合臨床効果は著効4例、有効7例、無効2例で総合有効率は84.6%であり、良好な成績と考えられた。

また、UTI群別による臨床効果は単独菌感染症とカテーテル非留置例において特に優れていた。

菌消失率は90.5%(21株中19株消失)と優れた成績であった。

P. aeruginosa, *E. faecalis*の各1株が残存した1症例と、投与後出現菌として *E. faecium* 1株が出現した1症例は、

共にカテーテル留置に合併した複数菌感染(5群)の難治性症例であり、やむを得なかったと考えられた。

本薬による、自他覚的副作用および臨床検査値異常は認められず、安全性は高いものと思われた。

近年、各種抗菌薬の開発により尿路感染症で問題とされる起炎菌種も大きく変化してきている。特に、宿主の免疫能が著しく低下したcompromised hostに対する *Enterobacter* 属や *Pseudomonas* 属を含むブドウ糖非発酵菌などの、いわゆる弱毒菌感染症や第三世代セフェム薬の汎用によるMRSAなどの球菌感染症が増加してきたことは言うまでもない。本薬は、これらの弱毒菌に対して、IPM/CSと同等以上に強力な抗菌力を示し、臨床効果においても優れていた。

また、本薬は我々がすでに検討した既存のcarbapenem系抗菌薬と比べ、安全性の面でも同等以上に優れており、今後の複雑性尿路感染症に対する治療薬として期待されると考えられた。

文 献

- 1) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal Dehydropeptidase - I Stability of LJC 10,627, a New Carbapenem Antibiotic. *Antimicrob Agent Chemother* 36:481~483, 1992
- 2) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S: In vitro activity of LJC 10, 627, a new carbapenem anti-biotic with high stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agent Chemother* 34:994~1000, 1990
- 3) 日本化学療法学会:微量液体希釈によるMIC測定法. *Chemotherapy* 36: 103~105,1990
- 4) UTI研究会(代表 大越正秋)UTI薬効評価基準(第3版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 5) 日本化学療法学会:最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29:76~79, 1981
- 6) Nakashima M, Uematsu T, and Ueno K: Pharmacokinetics and safety of L- 627, a new parenteral carbapenem, in healthy volunteers. *Abstracts of the 31st ICAAC*: 819, 1991

Bacteriological and clinical studies on biapenem
in complicated urinary tract infections

Akihito Nanbu, Takaoki Hirose, Noriomi Miyao and Yoshiaki Kumamoto

Department of Urology, School of Medicine, Sapporo Medical University.

Minami 1-jo, Nishi 16-chome, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

Masaharu Aoki

Department of Urology, Kushiro Red Cross Hospital

Bacteriological and clinical studies on biapenem (BIPM) were carried out, and the results were as follows.

1. Antimicrobial activity of BIPM

The MICs against clinical isolates from urine were determined and compared with those of imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ) and piperacillin (PIPC).

The MIC₉₀ of BIPM was 1.0 µg/ml for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* [MSSA], 16 µg/ml for methicillin-resistant *S. aureus* [MRSA].

Activity against *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* was low, but similar to that of IPM, CAZ and PIPC.

Against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, BIPM was superior to IPM, CAZ and PIPC.

Against *Proteus mirabilis* and indole-positive *Proteus* spp., BIPM was superior to IPM, and was similar to CAZ and PIPC.

2. Clinical efficacy of BIPM

In clinical study, BIPM was administered to 15 patients with complicated urinary tract infections (10 with cystitis and 5 with pyelonephritis), and the clinical effects and side effects were investigated. BIPM was administered at a dose of 300mg or 600mg twice a day for 5 days.

The clinical effects were evaluated according to the criteria proposed by Japanese UTI Committee for drug efficacy evaluation in 13 of the 15 patients.

The clinical response in the 13 evaluable cases with complicated UTI was excellent in 4, good in 7 and poor in 2, and the overall efficacy rate was 84.6%.

The bacteria elimination rate was 90.5% of 21 strains.

No subjective side effects or abnormal laboratory findings were observed.