

泌尿器科領域における biapenem の基礎的，臨床的検討

押 正也・阿曾佳郎

東京大学医学部泌尿器科学教室*

原 慎・仁藤 博

武蔵野赤十字病院泌尿器科

岸 洋一

都立豊島病院泌尿器科

1) 尿路感染症分離株 6 菌種 149 株に対する本剤の抗菌力を panipenem, imipenem と比較検討した。本剤の抗菌力は methicillin resistant *Staphylococcus aureus* を含む *Staphylococcus aureus* に対しては他の 2 剤よりも優れていたが、*Enterococcus faecalis* に対してはやや劣っていた。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* に対してはほぼ同等であったが、*Pseudomonas aeruginosa* に対してはやや劣っていた。

2) 複雑性尿路感染症 12 例に対し biapenem (BIPM) を投与し、その臨床効果および副作用について検討した。UTI 薬効評価基準に合致した 9 例の総合臨床効果は、著効 1 例、有効 5 例、無効 3 例であった。自・他覚的副作用および臨床検査値異常変動は 1 例にも認めなかった。

Key words : Biapenem, カルバペネム剤, 抗菌力, 尿路感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダグリー社で開発された注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムと極めて強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的であるとされている¹⁾。BIPMはカルバペネム骨格の 4 位にメチル基が導入されており、ヒトの腎テヒドロペプチダーゼ I に極めて安定²⁾で、毒性も軽度であり、特に中枢系に対する作用は殆ど認められない³⁾。

I. 抗 菌 力

1. 対象と方法

当科で尿路感染症患者より分離された保存菌株 *Staphylococcus aureus* (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA (16 株)) 25 株, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Serratia marcescens* 25 株, *Pseudomonas aeruginosa* 24 株を対象とした。日本化学療法学会標準法⁴⁾に従い 10^6 CFU/ml 接種にて、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。BIPM とともに panipenem (PAPM), imipenem (IPM) を対照として同様に測定し比較検討した。

2. 結果

各菌種に対する各薬剤の MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ を

Table I に一括して示した。

MRSA を含む *S. aureus* では、本剤の MIC は 0.05~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、MIC₅₀ が 0.10 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、MIC₉₀ において他の 2 剤より優れていた。

E. faecalis では、本剤の MIC は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、MIC₅₀ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と他の 2 剤より 2~3 管抗菌力が劣っていた。

Escherichia coli, *K. pneumoniae* では、3 剤とも優れた抗菌力を示し、MIC₉₀ が 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

S. marcescens では、本剤の MIC は 0.05~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、MIC₅₀ が 0.39 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で他の 2 剤とほぼ同等の抗菌力であった。

P. aeruginosa では、本剤の MIC は 0.10~50 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、MIC₅₀ が 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ が 25 $\mu\text{g/ml}$ であり、IPM の MIC₅₀ 0.78 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ 1.56 $\mu\text{g/ml}$ には及ばなかったが、PAPM とはほぼ同等の抗菌力を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

対象患者は 1991 年 9 月から 1992 年 2 月までの間に東京大学医学部附属病院泌尿器科ならびにその関連病院

* 〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

Table 1. Antibacterial activity of biapenem against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (25)	biapenem	0.05 ~ 12.5	0.10	12.5
	panipenem	0.025 ~ 50	0.05	50
	imipenem	≤ 0.0125 ~ 100	0.025	50
<i>E. faecalis</i> (25)	biapenem	1.56 ~ 25	3.13	6.25
	panipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	0.78
<i>E. coli</i> (25)	biapenem	≤ 0.025 ~ 0.20	≤ 0.025	0.05
	panipenem	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	imipenem	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>K. pneumoniae</i> (25)	biapenem	≤ 0.025 ~ 0.78	0.05	0.20
	panipenem	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	imipenem	0.05 ~ 1.56	0.10	0.10
<i>P. aeruginosa</i> (24)	biapenem	0.10 ~ 50	1.56	25
	panipenem	0.20 ~ 12.5	3.13	12.5
	imipenem	0.20 ~ 3.13	0.78	1.56
<i>S. marcescens</i> (25)	biapenem	0.05 ~ 6.25	0.39	3.13
	panipenem	0.10 ~ 6.25	0.20	3.13
	imipenem	0.10 ~ 3.13	0.20	1.56

泌尿器科に入院した複雑性尿路感染症患者で、本治験参加に同意が得られた患者とした。投与症例は、年齢53~80歳、男性10例、女性2例の計12例で、感染症の内訳は複雑性腎盂腎炎6例、複雑性膀胱炎6例であった。基礎疾患としては、前立腺肥大症5例、膀胱腫瘍3例、膀胱尿管逆流症2例、神経因性膀胱1例、前立腺癌1例であった。本剤の投与方法は、1回150mg 4例、300mg 8例でそれぞれ1日2回、5日間点滴静注した。効果判定は主治医判定ならびにUTI薬効評価基準⁵⁾に準じて行った。安全性に関しては、投与開始後の自・他覚的副作用の有無を調査し、また投与前後の血液一般、肝機能、腎機能等について検討した。

2. 成績

症例一覧を一括してTable 2に示した。主治医判定による臨床効果は著効3例、有効6例、やや有効3例であった。UTI薬効評価基準では、投与前の尿培養陰性1例、真菌検出例2例が脱落例となり、基準に合致した9例の総臨床効果をTable 3に示した。著効1例、有効5例、無効3例であった。病態群別の臨床効果をTable 4に示した。カテーテル留置症例が5例で有効3例、無効2例

であった。カテーテル非留置症例4例では著効1例、有効2例、無効1例であった。細菌学的効果をTable 5に示した。本剤投与前に尿中よりグラム陽性球菌6株、グラム陰性桿菌6株計12株が分離されたが、本剤投与により、*E. faecium* 1株以外の11株(91.7%)が消失した。投与後出現株として *Xanthomonas maltophilia* 2株、*Enterococcus avium* 1株、*E. faecium* 1株、*P. aeruginosa* 1株、NF-GNR 1株、*Candida* sp. 1株の計7株を認めた。安全性に関しては、本剤投与12例全例において自・他覚的副作用ならびに本剤投与前後における臨床検査値の異常変動を認めなかった。

III. 考 察

当科教室保存株に対する本剤の抗菌力は、全国集計⁶⁾の結果と同様にグラム陽性球菌の *E. faecalis* に対しては、IPM、PAPMよりもやや劣っていたが、*S. aureus* に対しては逆にやや優れた抗菌力を示した。

一方グラム陰性桿菌の *E. coli*、*K. pneumoniae*、*S. marcescens* に対しては3剤ともほぼ同等に優れた抗菌力を示した。ただし、*P. aeruginosa* に対しては、IPMよりも抗菌力が劣っておりPAPMとほぼ同等で中等度の抗菌力を

Table 2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with biapenem

No	Age Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
		Underlying condition			Dose (mg/day)	Route	Duration (days)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	73 M	C. C. P.	+ Urethral	G•1	150×2	D.I.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.78	Moderate	Good	-	-
		+						NF- GNR <i>Candida</i> sp.	10 ⁶	>100					
2	62 F	C. C. P.	-	G•3	300×2	D.I.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.10	Poor	Good	-	-
		+						<i>X. maltophilia</i>	10 ³	>100					
3	56 M	C. C. P.	+ Nephrostomy	G•1	300×2	D.I.	5	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	-	Poor	Poor	-	-
		+						<i>P. aeruginosa</i> <i>X. maltophilia</i> <i>E. avium</i>	10 ⁵						
4	80 M	C. C. P.	+ Ureterostomy	G•5	300×2	D.I.	5	##	<i>P. aeruginosa</i> <i>Flavobacterium</i>	10 ⁶	0.78 12.5	Moderate	Good	-	-
		##						NG	-						
5	65 M	C. C. C.	-	G•4	300×2	D.I.	5	++	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	6.25	Excellent	Excellent	-	-
		-						NG	-						
6	65 M	C. C. C.	-	G•6	150×2	D.I.	5	##	NF- GNR <i>Corynebacterium</i>	10 ⁴	1.56 12.5	Moderate	Good	-	-
		##						<i>E. faecium</i>	<10 ³	>100					
7	68 M	C. C. C.	+ Urethral	G•1	300×2	D.I.	5	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁴	50	Moderate	Excellent	-	-
		+						NG	-						
8	65 M	C. C. C.	-	G•4	150×2	D.I.	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Good	-	-
		##						NG	-						
9	80 F	C. C. C.	+ Urethral	G•5	150×2	D.I.	5	+	<i>E. faecium</i> <i>α-Streptococcus</i>	10 ⁴	>100 12.5	Poor	Poor	-	-
		+						<i>E. faecium</i>	10 ⁶	>100					
10	80 M	C. C. P.	+ Urethral	-	300×2	D.I.	5	##	NG	-	-	-	Good	-	-
		±						NG	-						
11	53 M	C. C. P.	-	-	300×2	D.I.	5	##	<i>E. faecium</i> <i>Candida</i> sp.	>10 ⁶	>100	-	Poor	-	-
		##						<i>E. faecium</i> <i>Candida</i> sp.	10 ⁵	>100					
12	76 M	C. C. C.	-	-	300×2	D.I.	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp.	>10 ⁵	3.13	-	Excellent	-	-
		-						NG	-						

C.C.C.: chronic complicated cystitis
 C.C.P.: chronic complicated pyelonephritis
 B.P.H.: benign prostatic hypertrophy
 V.U.R.: vesicoureteral reflux
 NF- GNR: glucose non-fermenting gram negative rod except for
Pseudomonas aeruginosa
 NG : no growth

* : before treatment
 after treatment
 ** UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee
 Dr. : Dr's evaluation

Table 3. Overall clinical efficacy of biapenem in complicated UTI

Pyuria		Bacteriuria			Effect on Bacteriuria
		Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated		1	1	3	5/9
Decreased					
Replaced			1	2	3/9
Unchanged				1	1/9
Effect on Pyuria		1/9	2/9	6/9	Patient total 9
Excellent		1		Overall efficacy rate 6/9	
Moderate		5			
Poor		3			

Table 4. Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	Group 1 (catheter indwelling)	3		2	1	2/3
	Group 2 (post-prostatectomy)	0				
	Group 3 (upper UTI)	1			1	0/1
	Group 4 (lower UTI)	2	1	1		2/2
	sub-total	6	1	3	2	4/6
Polymicrobial infection	Group 5 (catheter indwelling)	2		1	1	1/2
	Group 6 (no indwelling catheter)	1		1		1/1
	sub-total	3		2	1	2/3
Total		9	1	5	3	6/9

Indwelling catheter	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	5		3	2	3/5
No	4	1	2	1	3/4
Total	9	1	5	3	6/9

Table 5. Bacteriological response to biapenem in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted (%)
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1	
<i>E. faecalis</i>	3	3	
<i>E. faecium</i>	1		1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
Gram-positive Sub-total	6	5	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	3	
NF-GNR	1	1	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
Gram-negative Sub-total	6	6	
Total	12	11 (91.7)	1 (8.3)

示した。しかし、全国集計では *P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力は逆に IPM よりも優れた結果であった。

総合臨床効果が無効であった3例のうち、2例はカテーテル留置例であり、起炎菌として両者とも *Enterococcus* sp. が関与し、その MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。またカテーテル非留置の1例は MIC が 0.10 $\mu\text{g/ml}$ の *P. aeruginosa* は消失したが、菌交代として *X. maltophilia* が出現した。本症例は両側膀胱尿管逆流が長期続いており、特に左腎は高度な萎縮腎となっており、腎機能は対側腎の4分の1と著しく低下していた。このことが抗菌剤の左腎盂腎炎に対する効果に影響したことが考えられる。

今回の UTI 薬効評価基準合致例9例のうちカテーテル留置例が5例と多く、総合臨床効果での有効例は6例にとどまったが、本剤は広い抗菌スペクトラムを有することならびに安全性が高いことより、尿路感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Yoshida M and Mitsuhashi S *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627; Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis.

9: 625~629, 1990

- 2) 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. Agents Chemother. 36: 481~483, 1992
- 3) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 β methyl carbapenem antibiotic: Inhibition of γ - aminobutyric acid_A, benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats: Antimicrob. Agents Chemother. 37: 199~202, 1993
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 齋藤 玲: 新薬シンポジウム L-627, III. 吸収・分布・代謝・排泄. 第41回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 神戸, 1993

Basic and clinical studies of biapenem in the urologic field

Masaya Oshi and Yoshio Aso

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan

Makoto Hara and Hiroshi Nito

Department of Urology, Musashino Red Cross Hospital

Hiroichi Kishi

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

Biapenem(BIPM) was administered to treat complicated urinary tract infections in 12 patients to investigate its therapeutic effect and safety. Efficacy was judged according to the criteria of Japanese UTI Committee. The clinical response in the 9 evaluable cases was excellent in 1, moderate in 5, poor in 3, and the efficacy rate was 66.7%. Side effects and abnormal laboratory findings were not observed.