

## 複雑性尿路感染症に対する biapenem の基礎的・臨床的検討

清田 浩・町田豊平・小野寺昭一・鈴木博雄・後藤博一・高見澤重教・  
三谷比呂志・川原 元・五十嵐 宏・遠藤勝久・細部高英・斑目 旬  
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室\*

尿路感染症に対する biapenem (BIPM) の有用性を明らかにするため、基礎的には BIPM の尿中抗菌力と好中球殺菌能に及ぼす影響を検討し、また、臨床的には慢性複雑性尿路感染症症例に BIPM を投与し、その有効性と安全性について検討した。

基礎的検討のうち、BIPM の尿中抗菌力の検討では、pH、マグネシウム濃度およびカルシウム濃度の異なる尿培地における *Escherichia coli* NIHJ JC-2 と *Pseudomonas aeruginosa* 18s に対する最小殺菌濃度 (MBC) を化学療法学会の定めた標準法により測定したが、BIPM の MBC は尿培地の pH、マグネシウム濃度あるいはカルシウム濃度の影響を受けなかった。また、BIPM の好中球殺菌能に及ぼす影響の検討では、健康人の末梢血より分離した好中球を BIPM 存在下および非存在下で phorbol myristate acetate (PMA)、*E. coli* あるいは *P. aeruginosa* で刺激し、好中球より産生される活性酸素を chemiluminescence 法で測定した。その結果、好中球の活性酸素産生は PMA と *E. coli* 刺激では BIPM 存在下で影響を受けなかったが、*P. aeruginosa* 刺激では BIPM 存在下で有意に増強された ( $p < 0.02$ )。

臨床的検討では、11 例の慢性複雑性尿路感染症患者に BIPM を 1 回 150 mg あるいは 300 mg を 1 日 2 回 5 日間点滴静注し、その有効性と安全性を検討した。UTI 薬効評価基準 (第 3 版) を満足した 7 例の総合臨床効果は著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例であった。主治医による判定は 9 例で可能で、著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。細菌学的には 5 菌種 9 株が分離され、うち 8 株 (89%) が BIPM により除菌された。BIPM による自覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

以上より、基礎的検討結果からは、BIPM は *P. aeruginosa* 感染症に対して優れた生体内効果があることが期待された。また、臨床的検討結果からは、BIPM は尿路感染症に対し高い有用性があると考えられた。

**Key words:** Biapenem, 尿路感染症, 尿中抗菌力, 白血球殺菌能

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カルバペネム系抗生剤である。本剤は腎の Dehydropeptidase-I に安定であること、グラム陽性および陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムと優れた抗菌力を有すること、そして、そのほとんどが腎より排泄されるという特徴がある<sup>1)</sup> ことから、尿路感染症の治療薬としての有用性が期待される。

そこで今回われわれは、BIPM の尿路感染症に対する有用性を明らかにする目的で、基礎的には本剤の *Escherichia coli* と *Pseudomonas aeruginosa* に対する尿中抗菌力と好中球殺菌能に及ぼす影響を、また、臨床的には慢性複雑性尿路感染症患者に本剤を投与し、その有効性と安全性について検討した。

### I. 対象と方法

#### A. 基礎的検討

##### 1. 尿中抗菌力

##### 1) 検討薬剤

BIPM (日本レダリー株式会社) を使用した。

##### 2) 被験菌株

標準株である *E. coli* NIHJ JC-2 および *P. aeruginosa* 18s の 2 菌株を対象とした。

##### 3) 培地

健康人 1 名の 24 時間尿にその 1/4 重量の chelating resin (Sigma 社) を加え、4℃ で 1 時間攪拌し 2 価陽イオンを除去した。そして、これを 0.45 μm のミリポアフィルターで濾過滅菌し、0.1N HCl, 0.1N NaOH, MgCl<sub>2</sub>, そして CaCl<sub>2</sub> を適宜加え Table 1 のような 9 種類の尿培地 (A) か

ら(I)を調整した。尿培地(A), (B)そして(C)は異なるpHを、尿培地(D), (E)そして(F)は異なるマグネシウム濃度を、また、尿培地(G), (H)そして(I)は異なるカルシウム濃度を有する。対照培地としてMueller-Hinton brothを使用し、そのpH, マグネシウムおよびカルシウム濃度をTable 1.に示した。

#### 4) 尿中抗菌力の測定

以上調整した9種の尿培地とMueller-Hinton brothの計10種類の培地を用い、BIPMの被験菌2株に対する最小殺菌濃度(MBC)を日本化学療法学会の定めた標準法<sup>2)</sup>により測定した。接種菌量は $10^6$  cfu/mlとした。そして、BIPMの被験菌2株に対する抗菌力に及ぼす尿のpH, マグネシウム濃度およびカルシウム濃度の影響を各尿培地でのMBCを比較することにより検討した。

#### 2. 好中球殺菌能に及ぼす影響

##### 1) 好中球の調整

健康人1名の末梢血より、Mono-Poly Resolving Medium (Flow社)を用いた比重遠心法により好中球を分離し、Trypan blueによる超生体染色により生細胞数をカウントした。

##### 2) 好中球殺菌能に及ぼす直接作用

$10^6$  cells/mlの好中球をSaline Gに浮遊させ、 $10\mu\text{g/ml}$ および $100\mu\text{g/ml}$ のBIPM存在下あるいは非存在下で $100\text{ng/ml}$ のphorbol myristate acetate (PMA)で刺激した。そして、好中球が産生した活性酸素を $33\mu\text{g/ml}$ のluminol存

在下でMulti-Biolumat LB9505 (Berthold社)を用いたchemiluminescence法により測定し、peak chemiluminescence値をもって活性酸素の産生量とした。

##### 3) 好中球殺菌能に及ぼす間接作用

subMICのBIPMが好中球の細菌に対する貪食、殺菌能にどのように間接的な影響を及ぼすかを検討した。 $10^6$  cells/mlの好中球を10%血清(3.6 CH50 u/ml)加Saline Gに浮遊させ、 $10^8$  cfuの*E. coli* NIHJ JC-2あるいは*P. aeruginosa* 18sを加え刺激した。*E. coli*刺激時には $0.01\mu\text{g/ml}$ および $0.1\mu\text{g/ml}$ の、また、*P. aeruginosa*刺激時には $0.1\mu\text{g/ml}$ のBIPM存在下あるいは非存在下で実験を行った。そして、好中球の活性酸素産生量は前述の実験と同様に測定した。

#### B. 臨床的検討

##### 1. 対象

本剤投与に同意を得たカテーテル非留置の慢性複雑性尿路感染症患者11例(慢性複雑性腎盂腎炎1例、慢性複雑性膀胱炎10例)を対象とした(Table 4)。対象症例は男性7例、女性4例で年齢は46~76歳(平均63歳)であった。また、これらの基礎疾患の内訳は膀胱腫瘍が5例、前立腺肥大症が2例、前立腺癌、尿道狭窄症、神経因性膀胱、そして子宮癌術後の放射線性膀胱炎各1例であった。

##### 2. 投与方法

原則として本剤1回150あるいは300mgを生食100ml

Table 1 Minimum bactericidal concentrations of biapenem against *Escherichia coli* NIHJ JC-2 and *Pseudomonas aeruginosa* 18s in Muller-Hinton broth and nine urine medium

medium	pH	[Mg] ( $\mu\text{g/ml}$ )	[Ca] ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ ) against		
				<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	
Mueller-Hinton broth	6.5	4	4	0.8	3.13	
urine medium	(A)	5.5	50	100	1.6	1.6
	(B)	7.0	50	100	1.6	1.6
	(C)	8.0	50	100	1.6	1.6
	(D)	7.0	50	100	1.6	1.6
	(E)	7.0	100	100	1.6	0.8
	(F)	7.0	500	100	1.6	1.6
	(G)	7.0	50	10	1.6	0.8
	(H)	7.0	50	50	1.6	0.8
	(I)	7.0	50	150	1.6	0.8

pH of urine medium (A), (B) and (C) are different, and magnesium concentrations([Mg]) of urine medium(D), (E) and (F) are different, and calcium concentrations([Ca]) of urine medium (G), (H) and (I) are different

に溶解し、1日2回5日間点滴静注した。

### 3. 検討項目

本剤投与前後の検尿、尿沈渣、尿定量培養を行い、UTI薬効評価基準(第3版)<sup>3)</sup>による効果判定と主治医による効果判定を行った。また、本剤投与による自他覚的副作用発現の有無を観察するとともに、投与前後の血液生化学検査を行い臨床検査値異常の有無についても検討を行った。

なお、本臨床試験は東京慈恵会医科大学治験審査委員会により承認され行われた。

## II. 結 果

### A. 基礎的検討

#### 1. 尿中抗菌力

Mueller-Hinton broth中のBIPMの*E. coli*、*P. aeruginosa*に対するMBCは各々0.8 $\mu$ g/ml、3.13 $\mu$ g/mlであった。これに対し、尿培地中ではBIPMの被験菌2株に対するMBCは尿培地のpH、マグネシウム濃度あるいはカルシ

ウム濃度の影響を受けず、*E. coli*に対しては1.6 $\mu$ g/ml、*P. aeruginosa*に対しては0.8ないし1.6 $\mu$ g/mlであった(Table 1)。

#### 2. 好中球殺菌能に及ぼす影響

PMA刺激による好中球活性酸素産生能に及ぼすBIPMの直接的影響は10 $\mu$ g/mlでは認められず、100 $\mu$ g/mlでcontrolに比し有意の抑制を認めた(Table 2)。一方、生菌刺激時のBIPMの好中球活性酸素産生能に及ぼす間接的影響は、*E. coli*で好中球を刺激した場合、BIPMは0.01 $\mu$ g/ml、0.1 $\mu$ g/mlのいずれの条件下でも影響を与えなかった。これに対し、*P. aeruginosa*で好中球を刺激した場合、0.1 $\mu$ g/mlのBIPM存在下での好中球活性酸素産生能は非存在下でのそれに比し有意に高値を示した( $p < 0.02$ ) (Table 3)。

#### B. 臨床的検討

本剤が投与された11例の内、UTI薬効評価基準(第3版)を満足しなかった症例が4例あった。それらの脱落理由は*Candida albicans*との混合感染例であったものが2例、本試験中に本試験への参加を拒否したものが2例であった。UTI薬効評価基準(第3版)を満足した7例の総合臨床効果は著効1例、有効5例、無効1例であった(Table 4, 5)。一方、主治医による判定は9例で可能で、著効2例、有効4例、やや有効1例、無効2例であった(Table 4)。細菌学的には5菌種9株が分離され、うち*Enterococcus faecalis* 1株を除く8株(89%)がBIPMにより除菌された(Table 6)。

BIPMによる自他覚的副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

## III. 考 察

今回のわれわれの研究では、BIPMの尿路感染症に対する有用性を明らかにする目的で、基礎的、臨床的な検討を行った。その結果、BIPMは臨床的に慢性複雑性尿路感染症症例に対する有効率はUTI薬効評価基準(第

Table 2 Influence of biapenem on superoxide generation by neutrophils stimulated with 100 ng/ml of phorbol myristate acetate (PMA)

concentration of biapenem ( $\mu$ g/ml)	peak CL value (cpm/ $10^6$ cells)
0	(2.08 $\pm$ 0.15) $\times 10^8$ *
10	(1.95 $\pm$ 0.19) $\times 10^8$
100	(1.74 $\pm$ 0.14) $\times 10^8$ *

superoxide genalation is expressed as peak chemiluminescence (CL) value. (\*;  $p < 0.02$ )

Table 3 Superoxide generation by neutrophils stimulated with *Escherichia coli* NIHJ JC-2 or *Pseudomonas aeruginosa* 18s cells ( $10^8$  cfu/ml) in the absence or presence of subinhibitory concentrations of biapenem

stimulation	concentration of biapenem ( $\mu$ g/ml)	peak CL value (cpm/ $10^6$ cells)
<i>E. coli</i>	0	(5.84 $\pm$ 0.15) $\times 10^7$
	0.01	(6.84 $\pm$ 0.40) $\times 10^7$
	0.1	(5.92 $\pm$ 0.54) $\times 10^7$
<i>P. aeruginosa</i>	0	(7.76 $\pm$ 1.15) $\times 10^6$ *
	0.1	(1.15 $\pm$ 0.11) $\times 10^7$ *

superoxide generation is expressed as peak chemiluminescence (CL) value. (\*;  $p < 0.002$ )

Table 4 Clinical summary of complicated UTI patients treated with biapenem

No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
		Underlying disease			Dose (mg × times)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr	
1	76 M	CCC	—		300×2	5	—	##	<i>Enterobacter cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	0.39		Poor	—
		Prostatic cancer												
									<i>Enterobacter cloacae</i>					
2	70 M	CCC	—	4	300×2	5	—	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	6.25	Excel-	Excel-	—
		BPH												
3	68 M	CCC	—	4	300×2	5	—	+	<i>Enterobacter cloacae</i>	10 <sup>6</sup>	0.39	Moderate	Excel-	—
		Bladder tumor												
4	73 M	CCC	—	6	300×2	5	+	##	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	0.20	Moderate	Good	—
		Bladder tumor												
5	62 M	CCC	—		150×2	2	—	+	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>				—
		Urethral stricture Renal stone												
6	46 F	CCC	—	6	150×2	5	+	##	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.10	Moderate	Good	—
		Radiation cystitis Cervical cancer												
7	68 F	CCC	—	4	150×2	5	+	+	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	3.13	Poor	Poor	—
		Bladder tumor												
8	73 F	CCP	—		150×2	1	—	±	<i>Escherichia coli</i>	10 <sup>7</sup>	≤ 0.025			—
		Bladder tumor												
9	51 M	CCC	—	4	300×2	5	+	+	<i>Enterobacter cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Moderate	Good	—
		Bladder tumor												
10	61 M	CCC	—	4	150×2	5	—	+	<i>Enterobacter cloacae</i>	10 <sup>7</sup>	0.39	Moderate	Good	—
		BPH												
11	48 F	CCC	—		300×2	5	—	##	<i>Enterococcus faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	≤ 0.025		Fair	—
		Neurogenic bladder												

CCC: chronic complicated cystitis CCP: chronic complicated pyelonephritis BPH: benign prostatic hypertrophy  
GNR: gram-negative rod

\* : Before treatment      \*\* UTI: criteria proposed by the Japanese UTI Committee      Dr: Dr's evaluation  
After treatment

Table 5 Overall efficacy of biapenem in complicated UTI




Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
Eliminated	1	1	4	6
Decreased				
Replaced				
Unchanged			1	1
Effect on Pyuria	1	1	5	Patient total 7
 Excellent			1	Overall efficacy rate 6/7
 Moderate			5	
 Poor (including failure)			1	

Table 6 Bacteriological response to biapenem in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	1 (50%)	1
<i>Escherichia coli</i>	1	1 (100%)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	4 (100%)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1 (100%)	
Total	9	8 (89%)	1

3版)によると7例中6例が有効以上、また、主治医判定によると9例中6例が有効以上であり、われわれが過去に報告したカルバペネム剤である imipenem/cilastatin (IPM/CS)<sup>4)</sup>、meropenem (MEPM)<sup>5)</sup>、そして panipenem/betamipron (PAPM/BP)<sup>6)</sup> とほぼ同等の成績であった。また、BIPMを投与した全例に自覚的副作用あるいは臨床検査値異常を認めず、BIPMが高い安全性を有すると考えられた。

尿路感染症においては、尿が起炎菌にとって良い培地となるため、尿路感染症に対して投与される抗菌剤の尿中抗菌力を測定することは、その抗菌剤の有効性を予測する上で重要であると考えられる。カルバペネム剤である IPM/CS、MEPM、PAPM/BP の *E. coli*、*P. aeruginosa* に対する尿中の MBC は尿の pH が高い程、また、尿中のカルシウム濃度が低い程優れるが、マグネ

シウム濃度の影響を受けないことをわれわれはすでに報告した<sup>7)</sup>。このことは尿路感染症の場合には一般に尿はアルカリ尿であり、IPM/CS、MEPMあるいはPAPM/BPが投与された時に尿路の起炎菌の殺菌に有利に働くと考えられる。また、尿路感染症の際には、利尿をつけ、尿中のカルシウム濃度を低くすることが起炎菌の wash-out をはかることに加え、治療上有利であると考えられた。今回 BIPM についてもこれと同様の実験を行ったが、BIPM の尿中抗菌力は尿中の pH、マグネシウム濃度あるいはカルシウム濃度の影響を受けなかった。このことは、尿路感染症に対し BIPM を投与する場合には尿の性状を考慮に入れることなく Mueller-Hinton broth 中の起炎菌に対する抗菌力が有効性の予測にそのまま参考できると考えられた。

好中球の殺菌能は PMA 刺激では BIPM より増強す

ることはなく、好中球に対し直接的に殺菌力を高める作用はないと考えられた。また、*E. coli*刺激ではBIPMの存在下で好中球の殺菌能は増強されなかったものの、*P. aeruginosa*刺激では好中球の活性酸素産生能は増強されたことから、BIPMにより*P. aeruginosa*が好中球に食食、殺菌されやすくなることが示唆された。従って、*P. aeruginosa*感染症に対して本剤は優れた生体内効果を有することが示唆された。

以上より、BIPMは尿路感染症の治療薬として有用であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 西野武志, 原耕平: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。L-627, 神戸, 1993
- 2) 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
- 3) UIT研究会(代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 後藤博一, 小野寺昭一, 岸本孝一, 鈴木博雄, 清田浩, 町田豊平, 齊藤賢一, 上田正山: 尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791)の臨床的検討。Chemotherapy 33(S-7): 594~600, 1985
- 5) 清田 浩, 町田豊平, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 後藤博一, 三谷比呂志, 川原 元, 五十嵐 宏, 遠藤勝久, 細部高英: 複雑性尿路感染症に対する Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(S-1): 582~588, 1992
- 6) 清田 浩, 小野寺昭一, 後藤博一, 川原 元, 五十嵐 宏, 遠藤勝久, 細部高英, 町田豊平: 慢性複雑性尿路感染症に対する Panipenem/Betamipron の臨床的検討。Chemotherapy 39(S-3): 765~767, 1991
- 7) 清田 浩, 町田豊平, 小野寺昭一, 鈴木博雄, 後藤博一, 高見澤重教, 三谷比呂志, 川原 元, 五十嵐 宏, 遠藤勝久, 細部高英: ペネム剤の抗菌力に及ぼす尿のpH, 二価陽イオンの影響。感染症学雑誌 67: 435~439, 1993

## Clinical and fundamental study on biapenem for complicated urinary tract infections

Hiroshi Kiyota, Toyohei Machida, Shoichi Onodera, Hiroo Suzuki, Hirokazu Goto,  
Shigenori Takamizawa, Hiroshi Mitani, Motoshi Kawahara, Hiroshi Igarashi,  
Katsuhisa Endo, Takahide Hosobe and Jun Madarame

Department of Urology, The Jikei University, School of Medicine  
3-25-8, Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

We fundamentally investigated antimicrobial activity of biapenem(BIPM) in urine medium and influence of BIPM on bactericidal activity of neutrophils in order to clarify its *in vivo* effects against urinary tract infections.

We also investigated clinical efficacy and safety of BIPM for urinary tract infections in order to clarify its usefulness for urinary tract infections.

In the fundamental study, we measured minimum bactericidal concentrations (MBCs) of BIPM against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* in urine mediums, which had different pH, different magnesium and calcium concentrations. There was no influence of pH, magnesium and calcium concentration on MBCs of BIPM against these two strains. We also studied the influence of BIPM on bactericidal activity measuring superoxide generation of human neutrophils stimulated with phorbol myristate acetate (PMA), *E. coli* cells or *P. aeruginosa* cells in the presence or absence of BIPM. Superoxide generation of neutrophils stimulated with PMA or *E. coli* cells was not enhanced in the presence of BIPM. In contrast, superoxide generation by neutrophils stimulated with *P. aeruginosa* cells was enhanced in the presence of BIPM.

In the clinical study, we administered 150 mg or 300 mg BIPM twice daily for five days to eleven patients with complicated urinary tract infections. According to the criteria of UTI Committee, clinical efficacy was excellent in one patient, moderate in five patients and poor in one patient. Furthermore, according to the doctor's judgement, clinical efficacy was excellent in two patients, good in four patients, fair in one patient and poor in two patients. Of nine strains isolated, eight strains were eradicated after administration of BIPM.

None had side effect nor abnormal laboratory finding.

These results indicate that BIPM has good *in vivo* effect, especially against *P. aeruginosa*, and BIPM is useful for urinary tract infections.