

泌尿器科領域感染症における biapenem の基礎的・臨床的検討

渡辺豊彦・竹中 皇・林 俊秀・畠 和宏
 小野憲昭・公文裕巳・大森弘之
 岡山大学医学部泌尿器科学教室*
 (主任：大森弘之教授)

絹川敬吾・田中啓幹
 川崎医科大学泌尿器科

高田元敬
 川崎医学振興財団川崎病院泌尿器科

難波克一
 岡山市立市民病院泌尿器科

武田克治・朝日俊彦
 香川県立中央病院泌尿器科

宇埜 智・城仙泰一郎
 社会保険広島市民病院泌尿器科

Biapenem(BIPM)の抗菌力ならびに尿路感染症に対する有用性について検討を行った。

1) 尿路感染症分離株 14 菌種 210 株に対する BIPM の MIC を測定し、imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX) および cefoperazone (CPZ) と比較した。全体的に見ると本剤の抗菌力は、IPM とほぼ同等、CAZ, LMOX および CPZ より 3~4 管程度優れていた。

2) 複雑性尿路感染症 30 例を対象に、本剤 1 回 150~450mg を 1 日 2 回、4~8 日間投与し、UTI 薬効評価基準に準じ臨床的検討を行った。評価可能であった 23 例の総合臨床効果は著効 7 例、有効 10 例、無効 6 例で、有効率は 73.9% であった。細菌学的効果では 35 株中、消失 30 株、存続 5 株で消失率 85.7% であった。また、急性前立腺炎の 1 例は主治医判定で有効であった。自・他覚的副作用および臨床検査値異常変動例は 1 例も認めなかった。以上の成績より、本剤の泌尿器科領域感染症に対する有用性が示唆された。

Key words: 尿路感染症、抗菌力、Biapenem

Biapenem(BIPM)は、日本レグリー株式会社で開発された carbapenem 系 β -lactam 剤で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示す¹⁾。今回我々は、BIPM の抗菌力ならびに尿路感染症における臨床上的有用性について検討を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 対象および方法

標準株 4 株 (*Escherichia coli* 3 株, *Proteus mirabilis* 1 株)

および最近の尿路感染症患者よりの分離株 14 菌種 210 株 (グラム陽性菌 26 株, グラム陰性菌 184 株) について BIPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾ に準じ、接種菌量 10^6 cells/ml で測定した。また、imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX) および cefoperazone (CPZ) についても併せて MIC を測定し、本剤と比較検討した。

2. 結果

標準株における MIC は *E. coli* ATCC 27166, *E. coli* KP,

* 〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

E. coli NIHJ JC-2 および *P. mirabilis* TH-4 でそれぞれ $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, $0.20 \mu\text{g/ml}$, $0.78 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 1)。

また, Table 2 に本剤および対照薬の各種細菌に対する MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ を示した。菌種別にみると, *Staphylococcus epidermidis* (10 株) では本剤の MIC は $\leq 0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $25 \mu\text{g/ml}$ と IPM には 1~2 管劣っているものの, CAZ, CPZ より 4~5 管, LMOX より 5~6 管優れた抗菌力を示した。

Enterococcus faecalis (16 株) では本剤の MIC は $0.78 \sim >400 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $400 \mu\text{g/ml}$ で IPM には 1~2 管劣っているが, CAZ, LMOX, CPZ より優れた抗菌力を示した。

E. coli (30 株), *Klebsiella pneumoniae* (20 株) における本剤の MIC₅₀ はそれぞれ $0.05 \mu\text{g/ml}$, $0.1 \mu\text{g/ml}$ と対照薬剤とほぼ同等の抗菌力を示した。

Enterobacter spp. (20 株) のうち, *Enterobacter cloacae*

(10 株) に対する MIC₅₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり, IPM とほぼ同等, LMOX, CAZ, CPZ より 4~5 管優れた抗菌力を示した。

Enterobacter aerogenes (10 株) に対する MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と IPM, LMOX にはやや劣るものの, CAZ, CPZ とほぼ同等の抗菌力を示した。

Citrobacter freundii (15 株) では本剤の MIC は $\leq 0.025 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し, MIC₅₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ と, IPM より 1~2 管劣るものの, CAZ, LMOX より 5~7 管程度優れた抗菌力を示した。

Proteus spp. については *P. mirabilis* (20 株) に対する MIC₅₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と LMOX, CAZ, CPZ より劣るものの, IPM とほぼ同等の抗菌力を示した。

Proteus vulgaris (9 株) に対する MIC₅₀ は $1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ と LMOX, CAZ より 2~3 管劣るものの, IPM とほぼ同等, CPZ より優れた抗菌力を示した。

Morganella morganii (10 株) では本剤の MIC は $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。MIC₅₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$,

Table 1. Antibacterial activity of biapenem and other antibiotics against standard strains

Isolate	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Escherichia coli</i> ATCC27166	biapenem	≤ 0.025
	imipenem	0.10
	ceftazidime	≤ 0.025
	latamoxef	50
	cefoperazone	≤ 0.025
<i>Escherichia coli</i> KP	biapenem	0.20
	imipenem	3.13
	ceftazidime	0.20
	latamoxef	0.10
	cefoperazone	200
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	biapenem	0.78
	imipenem	0.05
	ceftazidime	0.20
	latamoxef	0.20
	cefoperazone	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> TH-4	biapenem	3.13
	imipenem	1.56
	ceftazidime	≤ 0.025
	latamoxef	0.10
	cefoperazone	≤ 0.025

Table 2. *In vitro* antibacterial activity of biapenem against clinical isolates (1)

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>S. epidermidis</i> (10)	biapenem	$\leq 0.025 \sim 50$	0.2	25
	imipenem	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	25
	latamoxef	$1.56 \sim >400$	25	>400
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 50$	12.5	25
	cefoperazone	$0.1 \sim 12.5$	3.13	12
<i>E. faecalis</i> (16)	biapenem	$0.78 \sim >400$	3.13	400
	imipenem	$0.39 \sim 400$	0.78	200
	latamoxef	>400	>400	>400
	ceftazidime	$6.25 \sim >400$	100	>400
	cefoperazone	$12.5 \sim >100$	25	>400
<i>E. coli</i> (30)	biapenem	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.39
	imipenem	$0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2
	latamoxef	$0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.1	0.2
	cefoperazone	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.1	0.39
<i>K. pneumoniae</i> (20)	biapenem	$0.05 \sim 0.78$	0.1	0.78
	imipenem	$0.1 \sim 1.56$	0.2	0.39
	latamoxef	$0.05 \sim 100$	0.2	0.39
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 200$	0.1	0.78
	cefoperazone	$0.01 \sim 25$	0.39	12.5
<i>K. oxytoca</i> (10)	biapenem	$0.78 \sim 3.13$	1.56	1.56
	imipenem	$0.1 \sim 0.78$	0.2	0.78
	latamoxef	$0.1 \sim 1.56$	0.1	0.2
	ceftazidime	$0.05 \sim 0.78$	0.1	0.78
	cefoperazone	$0.1 \sim >400$	0.39	3.13
<i>E. aerogenes</i> (10)	biapenem	$0.05 \sim 3.13$	0.78	1.56
	imipenem	$0.1 \sim 1.56$	0.2	0.78
	latamoxef	$0.1 \sim >400$	0.2	12.5
	ceftazidime	$0.05 \sim 100$	0.39	50
	cefoperazone	$0.2 \sim 25$	0.39	12.5
<i>E. cloacae</i> (10)	biapenem	$0.2 \sim 100$	0.2	0.78
	imipenem	$0.1 \sim 0.39$	0.2	0.39
	latamoxef	$0.1 \sim 25$	6.25	12.5
	ceftazidime	$0.2 \sim 100$	12.5	100
	cefoperazone	$0.39 \sim 400$	25	200
<i>C. freundii</i> (15)	biapenem	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.2	0.78
	imipenem	$0.05 \sim 0.78$	0.2	0.2
	latamoxef	$0.05 \sim >400$	6.25	50
	ceftazidime	$0.78 \sim 400$	50	400
	cefoperazone	$0.1 \sim 100$	12.5	100
<i>P. mirabilis</i> (20)	biapenem	$0.78 \sim 3.13$	1.56	3.13
	imipenem	$\leq 0.025 \sim 3.13$	1.56	3.13
	latamoxef	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.2	0.2
	ceftazidime	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.05	0.2
	cefoperazone	$0.39 \sim 6.25$	0.78	3.13

Table 2. *In vitro* antibacterial activity of biapenem against clinical isolates (2)

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>P. vulgaris</i> (9)	biapenem	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	imipenem	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	latamoxef	≤ 0.025 ~ 0.39	0.2	0.39
	ceftazidime	0.05 ~ 3.13	0.2	3.13
	cefoperazone	0.78 ~ 50	3.13	50
<i>M. morgani</i> (10)	biapenem	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	latamoxef	≤ 0.025 ~ 0.2	0.1	0.2
	ceftazidime	0.05 ~ 3.13	1.56	3.13
	cefoperazone	0.78 ~ 12.5	3.13	12.5
<i>S. marcescens</i> (20)	biapenem	≤ 0.025 ~ 12.5	3.13	6.25
	imipenem	0.2 ~ 3.13	1.56	3.13
	latamoxef	0.2 ~ >400	50	>400
	ceftazidime	0.1 ~ 100	1.56	25
	cefoperazone	1.56 ~ 200	25	200
<i>P. aeruginosa</i> (20)	biapenem	0.2 ~ 6.25	1.56	3.13
	imipenem	0.78 ~ 25	1.56	3.13
	latamoxef	6.25 ~ >400	400	>400
	ceftazidime	0.78 ~ 100	25	25
	cefoperazone	0.78 ~ >400	100	100
<i>P. putida</i> (10)	biapenem	0.39 ~ 12.5	0.78	12.5
	imipenem	0.39 ~ 3.13	0.39	3.13
	latamoxef	25 ~ >400	25	400
	ceftazidime	1.56 ~ 50	1.56	25
	cefoperazone	12.5 ~ 400	25	400

MIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ とLMOXより2管程度劣るものの、IPM、CAZより1管、CPZより2~3管優れた抗菌力を示した。

Serratia marcescens (20株)では、本剤のMICは ≤ 0.025 ~ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。MIC₅₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ と、IPMにはやや劣るものの、CAZとほぼ同等、LMOX、CPZより優れた抗菌力を示した。

P. aeruginosa (20株)では本剤のMICは0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。MIC₅₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ とIPMと同等、CAZより4~5管、LMOX、CPZより6~7管優れた抗菌力を示した。

Pseudomonas putida (10株)では本剤のMICは0.39~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ とIPMよりやや劣るものの、CAZより1管程度、LMOX、CPZより4管程度優れた抗菌力を示した。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

対象は、平成3年10月より平成4年6月までの期間に

おいて岡山大学泌尿器科ないし関連施設に入院中で、臨床試験参加の同意が得られた複雑性尿路感染症患者30例(慢性複雑性腎盂腎炎13例、慢性複雑性膀胱炎17例)および急性細菌性前立腺炎患者1例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患は、膀胱腫瘍11例、前立腺肥大症7例、前立腺癌3例、神経因性膀胱2例、腎結石1例、膀胱結石1例、その他5例であった(Table 3)。

投与方法は、原則として本剤1回150mg、300mgあるいは450mgを生理食塩水100mlに溶解し1日2回、5日間連続点滴静注した。

臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)³⁾に準じて行ない、全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

2. 結果

主治医判定では著効9例、有効16例、やや有効2例、無効4例で有効率80.6% (25/31)であった。

UTI薬効評価基準に準じて行なった総合臨床効果判定では著効7例、有効10例、無効6例で有効率73.9%

Table 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with biapenem (2)

No.	Age Sex	Diagnosis		catheter (rout)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation		Side effect
		Underlying condition				dose mg/day	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr	
15	50 M	CCC	Neurogenic bladder	-	G-4	300×2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-
		-							-	-				
16	70 F	CCC	Bladder tumor	-	G-4	300×2	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	-	Excellent	Excellent	-
		-							-	-				
17	82 M	CCC	Prostatic cancer	-	G-4	300×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Good	-
		±							-	-				
18	63 M	CCP	Bladder tumor Ureteral stenosis	-	G-6	300×2	5	+	MRSA <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	100 3.13 50	Excellent	Excellent	-
		-							-	-				
19	58 M	CCC	BPH	-	G-6	300×2	5	#	<i>P. aeruginosa</i> NFR	10 ⁵	≤ 0.025 0.20	Poor	Good	-
		+							NFR	10 ³	25			
20	73 M	CCP	Renal pelvic tumor	+	G-1	450×1 450×2	2 6	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-
		-							-	-				
21	70 F	CCC	Bladder tumor	-	G-4	450×2	5	#	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.05	Moderate	Good	-
		±							-	-				
22	71 M	CCC	Prostatic cancer	+	G-5	450×2	5	#	<i>P. vulgaris</i> <i>E. coli</i> NFR	10 ⁷	1.56 0.10 0.78	Moderate	Excellent	-
		+							-	-				
23	76 M	CCC	BPH	-	G-6	450×2	5	#	<i>Flavobacterium</i> sp. MRSA	10 ⁶	>100 100	Poor	Poor	-
		#							<i>Flavobacterium</i> sp.	10 ⁶	>100			
24	71 F	CCC	Ureter stone	-	/	150×2	4	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	25	/	Good	-
		+							-	-				
25	80 M	CCP	Bladder tumor	+	/	150×2	6	±	<i>E. faecium</i> MRSA <i>Candida</i> sp.	10 ⁷	-	/	Poor	-
		+							<i>E. faecium</i>	10 ⁵	-			
26	61 M	CCP	Renal cancer Hydronephrosis	-	/	150×2	5	#	-	-	-	/	Poor	-
		#							-	-				
27	65 M	CCP	BPH	-	/	300×1 300×2	2 4	#	MRSA	10 ⁷	< 0.78	/	Good	-
		ND							-	-				
28	65 M	CCP	Renal stone	-	/	300×1 300×2	1 7	#	-	-	-	/	Good	-
		ND							-	-				
29	72 M	CCP	Bladder tumor	-	/	300×1 300×2	2 4	+	<i>Corynebacterium</i> sp.	<10 ³	>100	/	Good	-
		-							-	-				
30	64 M	CCC	BPH	-	/	300×2	5	#	CNS <i>Flavobacterium</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ³	100 0.20 3.13	/	Good	-
		+							CNS <i>Flavobacterium</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ³	0.10 25 6.25			

Table 3. Clinical summary of complicated UTI patients treated with biapenem (2)

No.	Age Sex	Diagnosis		catheter (rout)	UTI group	Treatment		Pyuria *	Bacteriuria *			Evaluation		Side effect
		Underlying condition				dose mg/day	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr	
15	50 M	CCC	-	G-4	300×2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	0.05	Excellent	Excellent	-	
		Neurogenic bladder						-	-	-				
16	70 F	CCC	-	G-4	300×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	-	Excellent	Excellent	-	
		Bladder tumor						-	-	-				
17	82 M	CCC	-	G-4	300×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶	0.39	Moderate	Good	-	
		Prostatic cancer						-	-	-				
18	63 M	CCP	-	G-6	300×2	5	+	MRSA <i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	100 3.13 50	Excellent	Excellent	-	
		Bladder tumor Ureteral stenosis						-	-	-				
19	58 M	CCC	-	G-6	300×2	5	+	<i>P. aeruginosa</i> NFR	10 ⁵	≤ 0.025 0.20	Poor	Good	-	
		BPH						-	10 ³	25				
20	73 M	CCP	+	G-1	450×1 450×2	2 6	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.2	Excellent	Excellent	-	
		Renal pelvic tumor						(Urethra)	-	-				-
21	70 F	CCC	-	G-4	450×2	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁶	0.05	Moderate	Good	-	
		Bladder tumor						-	-	-				
22	71 M	CCC	+	G-5	450×2	5	+	<i>P. vulgaris</i> <i>E. coli</i> NFR	10 ⁷	1.56 0.10 0.78	Moderate	Excellent	-	
		Prostatic cancer						(Urethra)	-	-				-
23	76 M	CCC	-	G-6	450×2	5	+	<i>Flavobacterium</i> sp. MRSA	10 ⁶	>100 100	Poor	Poor	-	
		BPH						-	10 ⁶	>100				
24	71 F	CCC	-	/	150×2	4	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ³	25	/	Good	-	
		Ureter stone						-	-	-				
25	80 M	CCP	+	/	150×2	6	±	<i>E. faecium</i> MRSA <i>Candida</i> sp.	10 ⁷	-	/	Poor	-	
		Bladder tumor						(Uretero- cutaneo- stomy)	-	10 ⁵				-
26	61 M	CCP	-	/	150×2	5	+	-	-	-	/	Poor	-	
		Renal cancer Hydronephrosis						-	-	-				
27	65 M	CCP	-	/	300×1 300×2	2 4	+	MRSA	10 ⁷	<0.78	/	Good	-	
		BPH						-	-	-				
28	65 M	CCP	-	/	300×1 300×2	1 7	+	-	-	-	/	Good	-	
		Renal stone						-	-	-				
29	72 M	CCP	-	/	300×1 300×2	2 4	+	<i>Corynebacterium</i> sp.	<10 ³	>100	/	Good	-	
		Bladder tumor						-	-	-				
30	64 M	CCC	-	/	300×2	5	+	CNS <i>Flavobacterium</i> sp. <i>Corynebacterium</i> sp.	10 ³	100 0.20 3.13	/	Good	-	
		BPH						-	10 ³	0.10 25 6.25				

(17/23)であった。投与量別効果では1回150mgでは著効2例、有効5例、無効2例、300mg群では著効4例、有効3例、無効3例、また450mg群では著効1例、有効2例、無効1例となっていた。

細菌尿に対する効果は陰性化15例(65.3%)、菌交代3例(13.0%)、不変5例(21.7%)であった。膿尿に対する効果は正常化8例(34.8%)、改善5例(21.7%)、不変10例

(43.5%)であった(Table 4)。

UTI疾患病態群別効果をみると、単数菌感染群16例では、著効6例、有効7例、無効3例で有効率81.3%、複数菌感染群では、著効1例、有効3例、無効3例で有効率57.1%であった。カテーテル留置症例では、10症例中著効1例、有効5例、無効4例で有効率60.0%であった(Table 5)。

Table 4. Overall clinical efficacy of biapenem in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
		Eliminated	7	3	5
Decreased					
Replaced		1	1	1	3(13.0%)
Unchanged			1	4	5(21.7%)
Effect on Pyuria		8(34.8%)	5(21.7%)	10(43.5%)	Patient total 23
Excellent		7 (30.4%)			Overall efficacy rate 17/23 (73.9%)
Moderate		10 (43.5%)			
Poor (Including failure)		6 (26.1%)			

Table 5. Overall clinical efficacy of biapenem classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	Group 1 (indwelling catheter)	6 (26.1%)	1	2	3	3/6
	Group 2 (post-prostatectomy)					
	Group 3 (upper UTI)	2 (8.7%)	1	1		2/2
	Group 4 (lower UTI)	8 (34.8%)	4	4		8/8
	sub-total	16 (69.6%)	6	7	3	13/16 (81.3%)
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	4 (17.4%)		3	1	3/4
	Group 6 (no indwelling catheter)	3 (13.0%)	1		2	1/3
	sub-total	7 (30.4%)	1	3	3	4/7
total		23 (100%)	7	10	6	17/23 (73.9%)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	10 (43.5%)	1	5	4	6/10 (60%)
No	13 (56.5%)	6	5	2	11/13 (84.6%)
Total	23 (100%)	7	10	6	17/23 (73.9%)

細菌学的効果では、本剤投与前に尿中より分離された35株中30株が消失し、除菌率は85.7%であった。グラム陽性菌では、MRSAが1株のみ存続しており除菌率は90.9% (10/11)であった。グラム陰性菌では *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *Flavobacterium* sp., NFRがそれぞれ1株ずつ存続し、除菌率は83.3% (20/24)であった (Table 6)。

MICと細菌学的効果の関係を Table 7に示したが $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ では2/4であり、 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ で23/26であり、 $\leq 50 \mu\text{g/ml}$ では菌種にかかわらずほぼすべてが除菌されていた。

投与後出現菌としては、*Xanthomonas maltophilia*が2例、CNS、*Streptococcus* sp., YLOがそれぞれ1株ずつ認められた (Table 8)。

また、急性前立腺炎症例は1例のみ検討し、本剤1回150mg、1日2回、5日間投与した。投与前の尿培養によ

り *E. faecalis*とともに真菌も検出されたためUTI薬効評価基準 (第3版) 追補に基づく判定は不能であったが、自覚症状の消失、細菌尿の陰性化、膿尿の不変より主治医判定で有効であった。

自・他覚的副作用は31例中全く認められず、臨床検査値異常も31例中本剤との関連性を疑われるものはなかった。

III. 考 察

BIPMは、日本レグリー株式会社で開発された新しい注射用 carbapenem系 β -ラクタム剤である。 β -lactamaseに安定で、幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に他の抗緑膿菌剤に耐性を示す *P. aeruginosa* に対し優れた抗菌力を有する特徴を持っている¹⁾。

今回、我々の行なった尿路感染症分離株に対する抗菌力の検討では、グラム陽性菌に対してはIPMにやや

Table 6. Bacteriological response to biapenem in complicated UTI

	Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
GPC	MRSA	3	2	1
	<i>S. epidermidis</i>	4	4	
	<i>E. faecalis</i>	1	1	
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	
	<i>Lactobacillus</i> sp.	1	1	
	Sub-total	11	10 (90.9%)	1
GNB	<i>E. coli</i>	4	4	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>E. cloacae</i>	1		1
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	
	<i>M. morgani</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	9	8	1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
	<i>A. lwoffii</i>	1	1	
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
	<i>Flavobacterium</i> sp.	1		1
	NFR	3	2	1
	Sub-total	24	20 (83.3%)	4
Total	35	30 (85.7%)	5	

* regardless of bacterial count

Table 7 Relation between MIC and bacteriological response in biapenem treatment

Isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Not done	Total
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100		
MRSA													2/3		2/3
<i>S. epidermidis</i>		1/1			1/1	1/1						1/1			4/4
<i>E. faecalis</i>								1/1							1/1
<i>Enterococcus</i> sp.														1/1	1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.														1/1	1/1
<i>Lactobacillus</i> sp.														1/1	1/1
<i>E. coli</i>	1/1	1/1	1/1											1/1	4/4
<i>K. pneumoniae</i>		1/1													1/1
<i>E. cloacae</i>								0/1							0/1
<i>P. vulgaris</i>							1/1								1/1
<i>M. morgani</i>						1/1									1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1/1			3/3	1/2	2/2								1/1	8/9
<i>A. calcoaceticus</i>				1/1											1/1
<i>A. lwoffii</i>											1/1				1/1
<i>Alcaligenes</i> sp.				1/1											1/1
<i>Flavobacterium</i> sp.													0/1		0/1
NFR				0/1	1/1	1/1									2/3
Total (%)	2/2	3/3	1/1	5/6	3/4	5/5	1/1	1/2			1/1	1/1	2/4	5/5	30/35 (85.7)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8. Strains* appearing after biapenem treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
CNS	1
<i>Streptococcus</i> sp.	1
<i>X. maltophilia</i>	2
YLO	1
Total	5
No. of patients in whom strains appeared	3 (13.0%)
Total No. of patients	23

* regardless of bacterial count

劣るものの、グラム陰性菌、特に今回対象となった *P. aeruginosa* は CAZ, LMOX, CPZ に対して耐性の株が多くを占めていたにもかかわらず、本剤の MIC₅₀ は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ と優れていた。しかも全株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布しており、この点については IPM よりも優れていた。他のグラム陰性菌に対しても *E. cloacae*, *P. vulgaris*, *M. morgani* では IPM と同等以上の優

れた抗菌力を有していた。

体内動態に関しては、新薬シンポジウムの報告¹⁾によれば、本剤 300mg を 30 分間の点滴静注で単回投与した場合、血中濃度は 30 分で $18.9 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$, 3 時間で $2.2 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$, 半減期は 1.07 ± 0.13 時間と報告されている。同様に、尿中回収率は 2 時間までで $46.3 \pm 3.4\%$, 12 時間までで $61.6 \pm 2.5\%$ と報告されている¹⁾。同系薬剤で

ある IPM/CS と比較した場合、BIPM の尿中回収率は IPM/CS とほぼ同等であった⁴⁾。このことは、BIPM が、dehydropeptidase-1 に対して安定であることに主として起因しているものと思われる。化学療法剤として必ずしも必要と思われない dehydropeptidase に対する阻害剤を併用することなく、IPM/CS と同程度の尿中回収率が得られているという点において、本剤は高く評価しうるものと考えられた。

今回の臨床成績では細菌尿に対する効果は陰性化および減少が 65.3% と以前我々の施設で検討した IPM の成績⁴⁾ 76% に比べやや劣っていたが、症例の背景を考えると良好な成績であると思われる。膿尿に対する効果においては、正常化 34.8%、減少 21.7%、総合有効率が 56.5% と IPM での成績の 52% とほぼ同等であった。総合臨床効果では本剤の有効率は 73.9% であり IPM での有効率 76% とほぼ同様の成績であった。UTI 疾患病態群別でも、Group-5 のカテーテル留置複数菌感染例においても 75% と高い総合臨床効果を示した。

一方、細菌学的効果では、85.7% (30/35) の除菌率を示していた。これは IPM の細菌学的効果 78.1% (25/32)⁴⁾ より優れた成績であった。症例の背景や検討時期が異なり IPM の成績と単純に比較することに問題はあるものの、前述した当科での抗菌力の検討で、グラム陽性菌の抗菌力が IPM に劣る成績であったが、臨床例での検討では除菌率 90.9% と、ほぼ満足できる成績であると考えられた。なお、投与量別検討では 1 回 150mg 投与群、

300mg 投与群および 450mg 群で有効率に差を認めなかったが、1 回 300mg 投与群の著効率は 40% と他の群に比し最も優れていた。症例数が少なく断定的なことは言えないが、尿中回収率が IPM/CS と同程度であること、また本剤の抗菌力を考えあわせて、複雑性尿路感染症に対する投与量は 1 回 300mg、1 日 2 回投与が至適用量ではないかと考えられた。

また、自・他覚的副作用および臨床検査値異常例は 1 例も認めず安全性は高いと考えられた。

以上より、本剤は泌尿器科領域感染症に対し有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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, 1993 (神戸)
- 2) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (改定)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 409~441, 1986
- 4) 岸 幹雄, 水野全裕, 宮田和豊, 公文裕巳, 大森弘之, 近藤捷嘉, 近藤 淳, 難波克一, 片山泰弘, 赤枝輝明, 吉本 純, 友近健一, 金政泰弘: 複雑性尿路感染症における Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 33(S-4): 852~865, 1985

Basic and clinical studies on biapenem in genito-urinary infections

Toyohiko Watanabe, Tadasu Takenaka, Toshihide Hayashi, Kazuhiro Hata,
Noriaki Ono, Hiromi Kumon and Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University Medical School

(Director: Prof. H. Ohmori),

2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Keigo Kinugawa, Hiroyoshi Tanaka

Department of Urology, Kawasaki Medical College

Mototaka Takada

Department of Urology, Kawasaki Hospital

Katsuichi Nanba

Department of Urology, Okayama City Hospital

Katsuji Takeda, Toshihiko Asahi

Department of Urology, Kagawa Central Hospital

Satoshi Uno, Taichiro Jousen

Department of Urology, Hiroshima City Hospital

We studied the antibacterial activity and clinical efficacy of biapenem (BIPM), a new carbapenem antibiotic, in the genito-urinary infections.

1) Antibacterial activity: We measured the MICs of BIPM against clinical isolates (210 strains of 14 species) from urinary tract infections, and compared them with those of imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), latamoxef (LMOX) and cefoperazone (CPZ). In general, antibacterial activities of BIPM were almost equal to those of IPM, but superior to those of other control drugs.

2) Clinical efficacy: According to the criteria of Japanese UTI committee, the overall clinical efficacy rate was 73.9% (17/23) for chronic complicated UTI. Bacteriologically, 30 of 35 strains (85.7%) were eradicated.

3) Side effect: Clinical side effects and abnormal laboratory changes were not observed in any cases.