

尿路感染症における biapenem の基礎的・臨床的検討

牧之瀬信一・山内大司・北川敏博・江田晋一・西田盛男・中目康彦・水間良裕・

川原和也・川原元司・後藤俊弘・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室*

永山一浩・速見浩士・古賀啓介

串間市国民健康保険病院泌尿器科

西山賢龍・原田尚毅

鹿児島県立大島病院泌尿器科

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質である biapenem(BIPM)の尿路分離菌に対する *in vitro* における抗菌力と尿路感染症に対する臨床的有効性と安全性を検討し、以下の成績を得た。

1) 抗菌力 :methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA), coagulase- negative staphylococci (以下 CNS), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 30 株, 計 330 株に対する BIPM の MIC₅₀ はそれぞれ 1.56, \leq 0.10, 3.13, \leq 0.10, \leq 0.10, \leq 0.10, \leq 0.10, 1.56, 0.39, 0.78, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり, MIC₉₀ はそれぞれ 50, 0.78, 6.25, \leq 0.10, 0.20, 0.39, 0.78, 6.25, 1.56, 1.56, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する抗菌力は IPM とほぼ同等であり, FMOX, CAZ より明らかに優れていた。

2) 臨床的検討: 複雑性尿路感染症 21 例 (腎盂腎炎 7 例, 膀胱炎 14 例), 急性細菌性前立腺炎 1 例の計 22 例を対象に本剤を 1 回 150~300mg, 1 日 2 回, 5~6 日間投与し有効性と安全性を検討した。UTI 薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症 18 例の有効率は 77.8% (18 例中著効 6 例, 有効 8 例) であった。細菌学的効果は 29 株中 *E. faecium* 1 株を除く 28 株 (96.6%) が除菌された。本剤投与による自他覚的副作用は認められず, 臨床検査値の検討では GOT・GPT の上昇が 1 例に認められた。

以上の成績から, BIPM は尿路性器感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : Biapenem, 抗菌力, 臨床的検討

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生物質で、カルバペネム骨格の4位にメチル基、3位にピラゾロトリアゾリウム基を配した化学構造を有する。本剤は従来のカルバペネム系抗生物質と異なり腎デヒドロペプチダーゼ-1(DHP-1)阻害剤や腎毒性軽減剤の併用が不要である。今回、本剤の尿路分離菌に対する抗菌力ならびに尿路感染症に対する有効性と安全性について検討したので報告する。

材料と方法

1 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離菌 methicillin - resistant *Staphylococcus aureus* (以下 MRSA), coagulase - negative staphylococci (以下 CNS), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 30 株, 計 330 株に対する BIPM, imipenem (IPM), flomoxef (FMOX),

* 〒890 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

Table 1. MICs of biapenem, imipenem, flomoxef, ceftazidime, ofloxacin against urinary isolates

Isolates (No. of strains)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		Range	50	80	90
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (30)	biapenem	$\leq 0.10 \sim >100$	1.56	25	50
	imipenem	$\leq 0.10 \sim >100$	0.20	50	50
	flomoxef	$0.39 \sim >100$	6.25	50	100
	ceftazidime	$3.13 \sim >100$	50	>100	>100
	ofloxacin	$0.39 \sim 50$	25	50	50
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> sp. (30)	biapenem	$\leq 0.10 \sim 100$	≤ 0.10	0.39	0.78
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 100$	≤ 0.10	0.20	12.5
	flomoxef	$\leq 0.10 \sim 100$	0.20	0.78	3.13
	ceftazidime	$3.13 \sim 50$	6.25	12.5	12.5
	ofloxacin	$0.20 \sim 50$	0.78	12.5	25
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	biapenem	$1.56 \sim 12.5$	3.13	6.25	6.25
	imipenem	$0.39 \sim 3.13$	1.56	1.56	3.13
	flomoxef	$3.13 \sim >100$	100	>100	>100
	ceftazidime	$50 \sim >100$	>100	>100	>100
	ofloxacin	$0.78 \sim 50$	3.13	3.13	25
<i>Escherichia coli</i> (30)	biapenem	$\leq 0.10 \sim 0.20$	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	0.20	0.20
	flomoxef	$\leq 0.10 \sim 0.20$	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	0.20	0.20
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.39
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	biapenem	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	0.20	0.20
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 0.78$	0.20	0.78	0.78
	flomoxef	$\leq 0.10 \sim >100$	0.78	50	>100
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim >100$	0.39	12.5	100
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	0.78	3.13	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	biapenem	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	0.20	0.39
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 0.20$	≤ 0.10	0.20	0.20
	flomoxef	$\leq 0.10 \sim 0.20$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 0.39$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	0.20	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> (30)	biapenem	$\leq 0.10 \sim 3.13$	≤ 0.10	0.39	0.78
	imipenem	$\leq 0.10 \sim 6.25$	≤ 0.10	0.78	1.56
	flomoxef	$\leq 0.10 \sim >100$	0.78	50	>100
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim >100$	0.39	12.5	100
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 100$	0.78	3.13	6.25
<i>Serratia marcescens</i> (30)	biapenem	$\leq 0.10 \sim >100$	1.56	6.25	6.25
	imipenem	$0.20 \sim >100$	0.39	1.56	3.13
	flomoxef	$\leq 0.10 \sim >100$	>100	>100	>100
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim >100$	3.13	25	50
	ofloxacin	$0.20 \sim >100$	12.5	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	biapenem	$0.20 \sim 3.13$	0.39	0.78	1.56
	imipenem	$0.20 \sim 6.25$	1.56	1.56	3.13
	flomoxef	$\leq 0.10 \sim 0.78$	0.20	0.20	0.39
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 0.78$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 1.56$	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	biapenem	$\leq 0.10 \sim 3.13$	0.78	1.56	1.56
	imipenem	$0.20 \sim 6.25$	0.78	3.13	3.13
	flomoxef	$\leq 0.10 \sim 25$	0.39	0.78	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.10 \sim 50$	≤ 0.10	0.78	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.10 \sim 1.56$	0.20	0.39	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	biapenem	$0.20 \sim 6.25$	0.78	1.56	1.56
	imipenem	$0.39 \sim 6.25$	1.56	3.13	3.13
	flomoxef	$100 \sim >100$	>100	>100	>100
	ceftazidime	$0.39 \sim 50$	1.56	3.13	12.5
	ofloxacin	$0.39 \sim >100$	6.25	100	>100

Table 2-1. Clinical summary complicated UTI patients treated with biapenem

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks	
		Underlying condition			Dose (mg×day)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.			
1	69 M	C. C. C.	-	G-6	150×2	5	+	±	<i>Alcaligenes sp.</i>	10 ⁵	0.78 50	Excellent	Excellent	-		
		Prostatic cancer							-							-
2	73 M	C. C. C.	-	G-4	150×2	5	-	+	<i>S. saprophyticus</i>	10 ⁵	50	Moderate	Excellent	-	s-GOT 35→43 s-GPT 32→39	
		Bladder tumor							-							-
3	76 M	C. C. P.	+	Urethral	150×2	5	+	+	-					-		
		Prostatic cancer							-							-
4	43 F	C. C. P.	-	G-3	300×2	5	+	+	MRSA	10 ⁵	100	Excellent	Excellent	-		
		Neurogenic bladder							-							-
5	56 F	C. C. P.	+	Nephros- tomy	G-5	300×2	5	-	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.2 0.39 6.25	Excellent	Excellent	-	
		Hydronephrosis Bladder stone								-						
6	69 M	C. C. P.	-	G-6	300×2	5	+	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁵	12.5 0.05	Moderate	Excellent	-		
		Bladder tumor							-							-
7	76 M	C. C. C.	+	Cystos- tomy	G-1	300×2	5	-	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁵	3.13	Excellent	Excellent	-	
		Neurogenic bladder								-						
8	75 M	C. C. C.	+	Urethral	G-5	300×2	5	-	+	NF-GNR <i>E. faecalis</i>	10 ⁴	1.56 6.25	Excellent	Excellent	-	
		Neurogenic bladder								-						
9	77 M	C. C. C.	-	G-4	300×2	5	+	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	0.39 >100 3.13	Moderate	Good	-		
		Neurogenic bladder							-							-
10	77 M	C. C. C.	+	Urethra	G-5	300×2	5	-	+	<i>S. aureus</i>	10 ⁸	0.1 0.39	Moderate	Good	-	
		B. P. H.								-						
11	27 M	C. C. C.	+	Cystos- tomy	G-5	300×2	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	0.78 100	Moderate	Excellent	-	
		Urethral stricture								-						
12	83 M	C. C. C.	+	Urethral	G-5	300×2	5	+	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	6.25 0.1	Moderate	Excellent	-	
		Urethral stricture B. P. H.								-						

*: before treatment
after treatment

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

C.C.C. : chronic complicated cystitis
C.C.P. : chronic complicated pyelonephritis
B.P.H. : benign prostatic hypertrophy

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

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					Dose (mg X /day)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
13	81 M	C. C. C.	+ Urethral	G-5	300X2	5	-	##	MRSA <i>P. rettgeri</i>	10 ⁷	50 0.78	Moderate	Good	-	
		Neurogenic bladder Bladder stone					-	##							
14	67 F	C. C. P.	+ Nephros- tomy	G-1	300X2	5	-	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	0.78	Poor	Good	-	
		Bladder tumor Diabetes					-	+							
15	73 M	C. C. C.	+ Cystostomy	G-1	300X2	5	-	+	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁵	3.13	Poor	Poor	-	
		Prostatic cancer					-	+							
16	82 F	C. C. C.	+ Urethral	G-1	300X2	5	-	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	6.25	Poor	Poor	-	
		Neurogenic bladder Bladder stone					-	##							
17	68 M	C. C. C.	-	/	300X2	5	-	-	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	3.13	/	Poor	-	
		Renal tumor B. P. H.					-	-							
18	78 M	C. C. P.	-	G-3	300X2	5	-	+	<i>E. faecium</i>	10 ⁷	>100	Poor	Poor	-	
		Bladder tumor					-	+							
19	75 M	C. C. C.	+ Urethral	/	300X2	5	-	+	<i>E. faecalis</i>	10 ⁶	/	Good	-		
		B. P. H.					-	+							<i>C. albicans</i>
20	73 M	C. C. P.	-	G-6	300X2	6	+	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	0.39 0.2	Excellent	Excellent	-	
		B. P. H.					+	-							
21	78 M	C. C. C.	-	G-6	300X2	5	+	##	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	3.13 0.05	Moderate	Good	-	
		Prostatic cancer					-	-							
									<i>X. maltophilia</i>	10 ⁵	>100				
									<i>Flavobacterium sp.</i>	10 ⁵	>100				
									<i>E. faecium</i>	10 ⁵	>100				

ceftazidime (CAZ), ofloxacin (OFLX) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法によって測定した¹⁾。測定用培地は heart infusion agar (栄研) を使用し, Mueller-Hinton broth で 37 °C, 1 夜前培養した各菌株の菌液を 10⁶ cfu/ml に調整後, マイクロプランター (佐久間製作所) で接種し, 37 °C, 20 時間培養後に判定を行った。

2 臨床的検討

慢性複雑性尿路感染症 21 例 (膀胱炎 14 例, 腎盂腎炎 7 例), 急性細菌性前立腺炎 1 例の計 22 例を対象に, 本剤を複雑性尿路感染症は 1 回 150mg ないし 300mg, 1 日 2 回, 5 日間, 急性前立腺炎は 1 回 300mg, 1 日 2 回, 6 日間投与し, 主治医判定と UTI 薬効評価基準^{2,3)} に従って臨床効果, 安全性, 有用性の検討を行った。対象

症例の年齢は 27~83 歳, 平均 68.4 歳で, 男性 18 名, 女性 4 名であった。

成 績

1 抗菌力

本剤および IPM, FMOX, CAZ, OFLX の各菌種に対する MIC 分布域, MIC₅₀, MIC₈₀, MIC₉₀ を Table 1 に示した。

MRSA30 株に対する本剤の MIC は 0.1 µg/ml 以下から 100 µg/ml 以上で, IPM 同様広い分布域にあったが, MIC₅₀ は 1.56 µg/ml, MIC₉₀ は 50 µg/ml であり, 他の 4 薬剤よりやや強い抗菌力を示した。

CNS 30 株に対する本剤の MIC₉₀ は 0.78 µg/ml であり, 検討した 5 薬剤の中で最も優れた抗菌活性を示した。

E. faecalis 30株に対する本剤の MIC₉₀は 6.25 µg/ml であり、IPM には 1 管劣るものの比較的強い抗菌力を示した。FMOX、CAZ は *E. faecalis* に対して抗菌活性を示さなかった。

E. coli 30株に対し本剤は対照薬と同様極めて強い抗菌力を有し、0.20 µg/ml で全株の発育を阻止した。

C. freundii 30株に対しても本剤は 0.39 µg/ml 以下で全株の発育を阻止し、IPM と同等の強い抗菌力を示した。FMOX、CAZ の *C. freundii* に対する抗菌力は劣っていた。

K. pneumoniae 30株に対する本剤の MIC₉₀は 0.39 µg/ml であり、対照薬と同等の強い抗菌力を示した。

E. cloacae 30株に対し本剤は 3.13 µg/ml 以下で全株の発育を阻止し、MIC₉₀ も 0.78 µg/ml と IPM と同等の強い抗菌力を示した。

S. marcescens 30株に対し本剤は ≤ 0.10 ~ >100 µg/ml と幅広い MIC 分布を示したが MIC₉₀は 6.25 µg/ml であり、IPM に次ぐ比較的優れた抗菌力を有していた。

P. mirabilis 30株に対する本剤の MIC₉₀は 1.56 µg/ml であり、IPM よりやや強い抗菌力を示したが、FMOX、CAZ、OFLX の抗菌力より 2~3 管劣っていた。

Proteus vulgaris 30株に対する本剤の MIC 分布は ≤ 0.10 ~ 3.13 µg/ml であり、IPM、OFLX と同程度の抗菌力であった。

P. aeruginosa 30株に対する本剤の MIC₉₀は 1.56 µg/ml であり、IPM と同等で CAZ より 3 管強い抗菌力を示した (Table 1)。

2 臨床的検討

複雑性尿路感染症 21 例に対する治療成績を Table 2 に示す。主治医による臨床効果の判定は投与前の細菌尿が陰性であった 1 例を除く 20 例について検討され、著効 10 例 (50.0%)、有効 6 例 (30.0%)、無効 4 例で有効率は 80.0% であった。UTI 薬効評価基準に合致した症例は 18 例であり、膿尿に対する効果は正常化 8 例 (44.4%)、改善 2 例 (11.1%)、不変 8 例、細菌尿に対する効果は消失 12 例 (66.7%)、菌交代 5 例 (27.8%)、不変 1 例で、総合臨床効果は著効 6 例 (33.3%)、有効 8 例 (44.4%)、無効 4 例、有効率 77.8% であった (Table 3)。疾患病態群別に検討すると、単独菌感染群で 50.0% (8 例中著効 2 例、有効 2 例、無効 4 例)、複数菌感染群で 100.0% (10 例中著効 4 例、有効 6 例) の有効率であった。また、カテーテル留置の有無で比較すると、留置群 70.0% (10 例中 7 例)、非留置群 87.5% (8 例中 7 例) の有効率であった (Table 4)。細菌学的効果の検討では、本剤投与前に MRSA 2 株を含むグラム陽性球菌 10 株と、*P. aeruginosa* 2 株を含むグラム陰性桿菌 19 株の計 29 株が検出されたが、28 株 (96.6%) が除菌され、*Enterococcus faecium* 1 株のみが持続した

Table 3. Overall clinical efficacy of biapenem in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	6	2	4	12 (67%)
Decreased				
Replaced	2		3	5 (28%)
Unchanged			1	1 (6%)
Effect on Pyuria	8 (44%)	2 (11%)	8 (44%)	Patient total 18
Excellent	6 (33%)		Overall efficacy rate 14/18 (77.8%)	
Moderate	8 (44%)			
Poor (Including failure)	4 (22%)			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
29	28 (97%)	1 (3%)

* regardless of bacterial count

Table 4. 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)	4 (22%)	1		3	1/4
	Group 2 (post-prostatectomy)					
	Group 3 (upper UTI)	2 (11%)	1		1	1/2
	Group 4 (lower UTI)	2 (11%)		2		2/2
	Sub-total	8 (44%)	2	2	4	4/8
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	6 (33%)	2	4		6/6
	Group 6 (no indwelling catheter)	4 (23%)	2	2		4/4
	Sub-total	10 (56%)	4	6		10/10(100%)
Total		18 (100%)	6	8	4	14/18(78%)

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	10 (56%)	3	4	3	7/10(70%)
No	8 (44%)	3	4	1	7/8
Total	18 (100%)	6	8	4	14/18(78%)

(Table 5)。投与後出現菌は *E. faecium* 3株、CNS、*Xanthomonas maltophilia*, glucose - nonfermentative gram negative rods (NF - GNR), *Flabobacterium* spp. 各1株、*Candida albicans* 2株の計9株が5例から分離された (Table 6)。

急性前立腺炎の1例は主治医判定は著効であり、本剤投与前に検出された *E. coli* は本剤投与後に消失した (Table 7)。

本剤を投与した22例において自他覚的副作用は認められなかった。本剤投与前後における臨床検査値の異常変動は GOT・GPTの上昇が1例 (症例 No.2) に認められたが、軽度の変動であった。

考 察

β ラクタム系抗菌薬であるペニシリン系薬、セフェム系薬が多く感染症の治療における第1選択薬であることに変わりない。しかし、immunocompromised host における感染症、体内留置カテーテルに合併した難治性感染症の治療においては、既存の抗菌薬に耐性を示す細菌に対しても抗菌力を有する、より強力な抗菌薬が要求されることが多い。

カルバペネム系薬として最初に開発され、製品化された imipenem (IPM)⁴⁾ は、従来の β -ラクタム系抗菌薬に比べ幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有していたことから、現在ではこのような難治性感染症の治療において重要な役割を担っており、その後 IPM に続くカルバペネム系薬として panipenem (PAPM)⁵⁾, meropenem (MEPM)⁶⁾ が開発されてきた。IPM は腎臓の dehydropeptidase - I (DHP - I) によって分解されるため DHP - I 阻害作用を有する cilastatin との併用が必要であり、IPM に次ぐカルバペネム系抗菌薬として開発された PAPM は DHP - I には安定であるものの、その腎皮質内移行を抑制し腎障害軽減作用を有する betamipron との併用が必要であった。

BIPM は日本レダグリー株式会社において開発されたカルバペネム系 β -ラクタム薬である。本剤は DHP - I に対し IPM より極めて安定なため DHP - I 阻害剤を必要とせず、また、PAPM のような腎毒性軽減剤の併用も必要なく、MEPM と同様単剤での使用が可能である。さらに、本剤は β -ラクタマーゼに対する極めて高い安定性

Table 5. Bacteriological response to biapenem in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1	
MRSA	2	2	
<i>S. saprophyticus</i>	1	1	
CNS	1	1	
<i>E. faecalis</i>	4	4	
<i>E. faecium</i>	1		1
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>E. aerogenes</i>	3	3	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	2	2	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2	
<i>A. xylosoxidans</i>	1	1	
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1	
<i>F. odoratum</i>	2	2	
<i>A. calcoaceticus</i>	2	2	
<i>P. rettgeri</i>	2	2	
NF- GNR	1	1	
total	29	28 (97%)	1

MRSA : methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*

CNS : coagulase- negative Staphylococci

NF- GNR : glucose- nonfermentative gram- negative rods

Table 6. Strains* appearing after biapenem treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
CNS	1
<i>E. faecium</i>	3
NF- GNR	1
<i>X. maltophilia</i>	1
<i>Flavobacterium</i> sp.	1
<i>Candida</i>	2
total	9
No. of patients in whom strains appeared	5/18(28%)
Total No. of patients	

*regardless of bacterial count

CNS : coagulase- negative Staphylococci

NF- GNR : glucose- nonfermentative gram- negative rods

Table 7. Clinical summary of acute prostatitis treated with biapenem

Case No.	Age (y) Sex	Treatment		Fever*	Pain on micturition	WBC VB2	Bacteriuria*			Evaluation*		Side effects	Remarks
		Dose (mg × day)	Duration (days)				Species (VB2)	Count	MIC	UTI**	Dr		
22	29 M	300×2	6	+	+	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.05	/	Excellent	-	-
				-	-	-	-	-	-				

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

と、強力なβ-ラクタマーゼ阻害作用を示し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有する。特に、他の抗緑膿菌剤に対し耐性を示す *P. aeruginosa* に対して優れた抗菌力を示す成績が得られている⁷⁾。

今回、基礎的検討として BIPM の尿路分離株に対する抗菌力を IPM, FMOX, CAZ, OFLX を対照薬として比較検討した。MRSA に対する本剤の MIC は ≤ 0.10 ~ 100 μg/ml と幅広い分布域を示し、MIC₅₀ が 1.56 μg/ml, MIC₉₀ が 50 μg/ml であり IPM とほぼ同等の抗菌力を示した。CNS に対する MIC₉₀ は 0.78 μg/ml, *E. faecalis* に対する MIC₉₀ は 6.25 μg/ml であり、これらのグラム陽性球菌に対しても検討した対照薬剤の中で比較的優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌のうち *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対する抗菌力を MIC₉₀ で比較すると、本剤を含めた 5 薬剤すべてが 3.13 μg/ml 以下であった。

C. freundii, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対する本剤の抗菌力は FMOX, CAZ, OFLX より明らかに優れており、IPM とほぼ同等の成績であった。*P. aeruginosa* 30 株に対し本剤は 6.25 μg/ml 以下で全株の発育を阻止し、MIC₉₀ では CAZ より 3 管、IPM より 1 管優れた強い抗菌力を示した。これらの成績から本剤が他の抗菌剤に抵抗性を示す難治性尿路感染症の治療薬としても有用な成績を示すことが予想された。臨床的検討では複雑性尿路感染症 21 例、急性前立腺炎 1 例の計 22 例に本剤を投与した。複雑性尿路感染症 21 例のうち UTI 薬効評価基準に合致した 18 例に対する総合有効率は 77.8% であった。この成績はカテーテル留置群が 55.6% (18 例中 10 例)、複数菌感染が 55.6% (18 例中 10 例) と難治性尿路感染症の割合がかなり高かったこと、カテーテル留置群における有効率が 70.0% と比較的高いことなどを考慮すると、十

分満足できるものであった。また、細菌学的検討では 29 株の検出菌のうち、MRSA 2 株と *P. aeruginosa* 2 株を含む計 28 株 (96.6%) が投与後消失し、基礎的検討での成績を裏付ける極めて高い除菌率が得られた。急性前立腺炎 1 例の主治医判定は著効であった。

本剤を投与した 22 例において自覚的副作用は全く認められず、臨床検査値の異常変動として GOT・GPT の軽度上昇が 1 例に認められただけであった。以上の有効性、安全性における検討成績から、本剤は尿路器感染症の治療において有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) UTI 研究会 (代表大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~411, 1986
- 3) UTI 研究会 (代表大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 追補。Chemotherapy 39: 894~932, 1991
- 4) 島田 剛, 後藤俊弘, 川島尚志, 川原元司, 坂本日朗, 大井好忠: 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): 906~915, 1985
- 5) 後藤俊弘, 他 (7 施設): 尿路感染症における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-3): 512~520, 1991
- 6) 後藤俊弘, 他 (7 施設): 尿路感染症における Mero-penem の基礎的臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-1): 620~630, 1992
- 7) 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 I。L-627, 神戸, 1993

Antimicrobial activity and clinical evaluation of biapenem in urinary tract infections

Shinichi Makinose, Daishi Yamauchi, Toshihiro Kitagawa, Shinichi Eta,
Morio Nishida, Yasuhiko Nakame, Yoshihiro Mizuma, Kazuya Kawahara,
Motoshi Kawahara, Toshihiro Goto and Yoshitada Ohi

Department of Urology (Director: Prof. Y. Ohi), Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1, Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

Kazuhiro Nagayama, Hiroshi Hayami and Keisuke Koga
Division of Urology, Kushima National Health Insurance Hospital

Kenryu Nishiyama and Naoki Harada
Division of Urology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital

The *in vitro* antimicrobial activity and clinical efficacy of biapenem (BIPM), a new carbapenem, were investigated. The antimicrobial activities of BIPM to 330 strains each of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from the patients with urinary tract infections (UTI) was measured by the agar dilution method. Inoculum size was 10^6 CFU/ml and the results were compared with those of imipenem (IPM), flomoxef (FMOX), ceftazidime (CAZ) and ofloxacin (OFLX). Antimicrobial activities of BIPM against both gram-positive and gram-negative bacteria were similar to those of IPM, and superior to those of FMOX, CAZ and OFLX.

BIPM was given to 22 patients with 21 of complicated UTIs and one of acute bacterial prostatitis at a dose of 300 or 600 mg per day for 5~6 days. The overall clinical efficacy of 20 complicated UTI patients evaluated by doctors was 80%, and that of 18 patients with complicated UTI patients according to the criteria proposed by the Japanese UTI committee was 77.8%. Evaluation of a case acute bacterial prostatitis was excellent by both evaluation method. Twenty seven of 28 strains (96.4%) isolated from patients with UTIs or prostatitis including 10 gram-positive cocci and 2 *P. aeruginosa* strains. As abnormal laboratory data after administration of BIPM, slight elevation of GOT and GPT in one patient was noted. Adverse reaction was not observed.