

## 複雑性尿路感染症に対する biapenem の使用経験

水谷修太郎・西村和郎・吉村一宏・三好 進・塩田憲三  
大阪労災病院泌尿器科\*

20例の複雑性尿路感染症のうち、3例に対して1日に0.9gの、そして17例に対して1日に0.6gの、それぞれ biapenem(BIPM)を5日間、分2点滴静注した。うち2例は不適格であるために効果の検討から除外した。単独菌感染症の5例および複数菌感染症の13例、合計18例のうち、4例に著効、10例に有効、4例に無効の判定を得て、総合有効率は78%を示した。膿尿に対する効果は、消失が50%、改善が39%、そして不変が11%であった。細菌尿に対しては、消失が44%、交代が33%、そして不変が22%であった。合計40菌株中37株(93%)が除菌され、3株が残存した。交代して出現した菌株は11株を数えた。

合計20例における自覚的副作用は皆無であった。又、臨床検査値の異常としては、1例に好酸球増多を、そして1例にGPT及びアルカリフォスファターゼの上昇が認められた。

**Key words:** 複雑性尿路感染症, Biapenem 使用経験

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で新しく開発された carbapenem系注射用抗生剤である。その特徴は、①各種 $\beta$ -lactamaseに対して安定であり、②ことに緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して抗菌力が強く、③酵素阻害剤を併用せずに単剤で効果を発揮することであり<sup>1,2)</sup>、尿路感染症に対しては十分に効果の期待できる薬剤である。

我々は最近、本剤の提供を受けて、本治験に参加することに同意の得られた複雑性尿路感染症の症例に投与し、その効果と安全性を検討したので報告する。

平成3年8月から、同5年11月までに、大阪労災病院泌尿器科で本剤を使用した複雑性尿路感染症の患者は20例であった。その内訳は男子17名、女子3名であり、年齢分布は29歳から78歳まで、平均年齢は58.0歳であった(Table 1)。

投与方法は、本剤投与直前に皮内反応が陰性であることを確かめ、1日に2回、生理食塩水もしくは塩類補液剤に溶解して点滴静注した。20例のうち3例には本剤を1回に0.45gを投与し、残り17例には1回に0.3gを投与した。投与期間は全例5日間に統一し、第5もしくは第6病日に効果と安全性を検討した。尿中細菌の菌数測定は当院細菌検査室で施行し、分離菌の同定とMICの測定は三菱油化ビーシーエルに郵送し、日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って実施した。

投与直前の皮内反応で陽性を呈したために本剤の投与を断念したり、あるいは投与を開始してから副作用

のために投与を中断した症例は1件もなかった。

BIPMを投与した20例のうち、投与前の菌数が $10^4$ /ml未満であったために不適格として除外した2例(第19, 20例)を除いて、18例について効果を検討した。投与前に発熱を呈した17例は、全例に体温の正常化を認め、下部尿路の刺激症状を訴えた残りの1例でも自覚症状が消失した。即ち、主治医が無効と判定した症例は1例もなかった。

本剤の効果をUTI薬効評価基準第3版<sup>4)</sup>に準じて判定したところ、著効4例、有効10例および無効4例の成績を得て、総合有効率は78%であった(Table 2)。18例の膿尿に対する効果は、消失が9例、改善が7例、不変が2例であり、他方細菌尿に対する効果は、陰性化が8例、菌交代が6例、不変が4例であった。総合有効率を病態群別に比較すると、単独菌感染症で80%に対して複数菌感染症で77%(その差3%)、カテーテル留置群で67%に対して非留置群で89%(その差22%)となりその差はいずれも小幅であった(Table 3)。

投与前の尿から検出された菌株は40株あり、そのうち37株(93%)が本剤によって消失し、残存したのは3株、(*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* そして *Escherichia coli*の各1株)のみであった(Table 4)。交代して出現したのは11株を数え、グラム陽性菌5株、グラム陰性菌5株、*Candida albicans* 1株がその内訳である。投与前の尿細菌のうち、グラム陰性菌の24株に対するMIC値を比較すると、BIPMはCAZと遜色なく、IPMよりも

\*〒591 大阪府堺市長曾根町1179-3

Table 1-1. Clinical summary of complicated UTI treated with biapenem

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria (before* after)	Bacteriuria (before* after)		MIC $\mu$ g/ml (10 <sup>6</sup> CFU/ml)				Evaluation ** (UTI Dr's)	Side effect
			Underlying disease			dose mg/day	route	duration (days)		species	count /ml	BIPM	IPM	CAZ	PIPC		
1	45	M	CCP	Neurogenic bladder	G1	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>E. cloacae</i>	10 <sup>6</sup>	0.78	1.56	>100	100	Moder.	-
			+						<i>X. maltophilia</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>6</sup>	>100 0.20	>100 0.78	>100 1.56	>100 3.13	Good		
2	62	M	CCC	BPH	G4	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>P. aeruginosa</i>	2 $\times$ 10 <sup>4</sup>	0.20	3.13	3.13	6.25	Moder.	-
			+						<i>E. faecium</i>	>10 <sup>3</sup>	>100	>100	>100	>100	Good		
3	54	M	CCP	Neurogenic bladder	G3	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	$\leq$ 0.025	0.20	0.10	6.25	Excell.	-
			-						-	-	-	-	-	-	Excell.		
4	47	M	CCP	Neurogenic bladder	G3	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	+	<i>E. coli</i>	>10 <sup>6</sup>	0.05	0.20	0.20	1.56	Poor	-
			-						<i>E. coli</i>	10 <sup>3</sup>	0.05	0.10	0.39	1.56	Fair		
5	40	M	CCC	Neurogenic bladder	G3	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>K. pneumoniae</i>	>10 <sup>5</sup>	0.05	0.20	0.10	3.13	Excell.	-
			-						-	-	-	-	-	-	Excell.		
6	71	M	CCP	Bladder cancer	G5	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i>	>10 <sup>5</sup>	0.05 3.13 $\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025 0.78 0.39	6.25 >100 0.20	12.5 3.13 1.56	Moder.	-
			+						-	-	-	-	-	Good			
7	78	M	CCP	Bladder cancer	G5	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>A. calcoaceticus</i> <i>P. rettgeri</i> <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>6</sup>	0.05 0.39 6.25	0.10 0.78 3.13	$\leq$ 0.025 >100	3.13 0.20 3.13	Moder.	-
			-						<i>X. maltophilia</i>	10 <sup>4</sup>	>100	>100	>100	>100	Good		
8	62	M	CCP	Bladder cancer Kidney cancer	G5	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. faecalis</i>	10 <sup>7</sup>	0.10 3.13	1.56 1.56	0.10 100	12.5 6.25	Moder.	-
			+						-	-	-	-	-	Good			
9	76	M	CCP	Bladder cancer	G5	0.45 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>S. epidermidis</i> <i>E. faecium</i> CNS	>10 <sup>7</sup>	1.56 >100 12.5	50 >100 3.13	25 >100 >100	6.25 >100 3.13	Poor	-
			##						<i>E. faecium</i>	10 <sup>3</sup>	>100	>100	>100	>100	Fair		
10	64	M	CCP	Bladder cancer	G5	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>P. vulgaris</i>	10 <sup>7</sup>	3.13 0.05 1.56	3.13 0.39 1.56	>100 0.20 0.05	3.13 1.56 3.13	Moder.	-
			+						-	-	-	-	-	Good			
11	49	M	CCP	Neurogenic bladder	G5	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>P. mirabilis</i> <i>P. stuartii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Alcaligenes</i> sp.	>10 <sup>5</sup>	1.56 3.13 0.78 0.39	1.56 1.56 6.25 0.39	$\leq$ 0.025 0.20 6.25 6.25	0.39 1.56 100 0.78	Moder.	-
			-						<i>X. maltophilia</i>	>10 <sup>6</sup>	>100	>100	>100	>100	Good		
12	50	M	CCP	Neurogenic bladder	G5	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	+	<i>S. marcescens</i> <i>M. morgani</i> <i>E. faecalis</i>	>10 <sup>6</sup> >10 <sup>6</sup> >10 <sup>6</sup>	0.39 0.10 3.13	0.78 1.56 1.56	0.10 0.20 >100	0.78 1.56 6.25	Poor	-
			-						<i>E. faecalis</i>	10 <sup>4</sup>	3.13	1.56	>100	3.13	Fair		

CCP : chronic complicated pyelonephritis

CCC : chronic complicated cystitis

BPH : benign prostatic hypertrophy

BIPM : biapenem

IPM : imipenem

CAZ : ceftazidime

PIPC : piperacillin

\* Before and after treatment

\*\* UTI: criteria proposed by the UTI Committee

Dr's: Dr's evaluation

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

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis		UTI group	Treatment			Pyuria (before* after)	Bacteriuria (before* after)		MIC $\mu$ g/ml (10 <sup>6</sup> CFU/ml)				Evaluation (** UTI Dr's)	Side effect
			Underlying disease			dose mg/day	route	duration (days)		species	count/ml	BIPM	IPM	CAZ	PIPC		
13	68	M	CCP	Bladder cancer	G5	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>E. aerogenes</i> >10 <sup>5</sup> <i>K. pneumoniae</i> >10 <sup>5</sup> <i>E. faecalis</i> >10 <sup>5</sup>	$\leq$ 0.025	0.78 0.20	0.2 0.39	1.56 3.13	Poor	-	
			##						<i>E. faecium</i> >10 <sup>5</sup>	>100	>100	>100	50	Fair			
14	49	M	CCP	VUR	G6	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>A. calcoaceticus</i> >10 <sup>6</sup> <i>E. faecalis</i> >10 <sup>6</sup>	0.39 3.13	1.56 1.56	12.5 >100	>100 3.13	Moder.	-	
			+						<i>X. maltophilia</i> >10 <sup>6</sup> <i>C. albicans</i> >10 <sup>5</sup>	>100	>100	>100	>100	Good			
15	60	F	CCP	VUR	G6	0.45 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>E. coli</i> >10 <sup>7</sup> <i>E. faecalis</i> >10 <sup>7</sup>	0.05 6.25	0.39 1.56	0.05 >100	1.56 1.56	Excell.	-	
			-						-	-	-	-	-	Excell.			
16	29	M	CCP	VUR	G6	0.45 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>E. coli</i> >10 <sup>7</sup> <i>E. faecalis</i> >10 <sup>7</sup> <i>E. avium</i> >10 <sup>7</sup> <i>S. galacticae</i> >10 <sup>7</sup>	0.05 1.56 6.25 $\leq$ 0.025	0.20 0.30 1.56 $\leq$ 0.025	$\leq$ 0.025 >100 25	0.39 0.78 6.25 0.10	Moder.	Eosino- philia	
			+						-	-	-	-	-	Good			
17	35	M	CCP	Neurogenic bladder	G6	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>P. putida</i> >10 <sup>6</sup> <i>A. faecalis</i> >10 <sup>6</sup>	0.39 0.20	0.39 0.39	3.13 3.13	12.5 0.78	Excell.	-	
			-						-	-	-	-	-	Excell.			
18	73	F	CCC	Neurogenic bladder	G6	0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup> <i>E. faecalis</i> >10 <sup>5</sup>	0.05 3.13	0.78 0.78	0.1 >100	3.13 6.25	Moder.	-	
			-						<i>E. durans</i> 10 <sup>3</sup>	50	12.5	>100	50	Good			
19	76	M	CCC	Neurogenic bladder		0.3 $\times$ 2	d. i.	5	##	-						GPT $\uparrow$ Al-P $\uparrow$	
			-						-	-	-	-	-	-			
20	71	F	CCP	VUR		0.45 $\times$ 2	d. i.	5	##	<i>S. epidermidis</i> <10 <sup>3</sup> <i>E. faecalis</i> <10 <sup>3</sup> <i>S. agalactiae</i> <10 <sup>3</sup> CNS <10 <sup>3</sup>	0.05 6.25 $\leq$ 0.025 0.20	$\leq$ 0.025 1.56 $\leq$ 0.025 0.05	3.13 >100 $\leq$ 0.025 25	3.13 1.56 $\leq$ 0.025 12.5		-	
			-						-	-	-	-	-	-			

Table 2. Overall clinical efficacy of biapenem in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
Bacteriuria	Eliminated	4	4		8 (44%)
	Decreased				
	Replaced	3	3		6 (33%)
	Unchanged	2		2	4 (22%)
Effect on Pyuria		9 (50%)	7 (39%)	2 (11%)	Patient total 18
	Excellent		4 (22%)	Overall efficacy rate 14/18 (78%)	
	Moderate		10 (56%)		
	Poor (including failure)		4 (22%)		

わずかに優れ、PIPCよりも遥かに優れていた (Table 5)。

効果の検討から除外した2例を含めて、20例のなかで、自覚的副作用は1例もみなかったのに対して、臨床検査値の異常変動は2例にみられた。即ち第15例で好酸球が2%から14%に増加し、そして他の1例でGPTが22 U/lから52 U/lへそしてAl-Pが18 IUから72 IUに上昇し、判定を「本剤と関係あるかもしれない」とした。

今回我々が検討した複雑性尿路感染症の18例では78%の総合有効率を示した。この成績は全国集計<sup>5)</sup>とほぼ同値を呈したことになる。脊髄損傷が7例、カテーテル留置が8例、複数菌感染が11例など、難治性因子の複合する症例が多く含まれていたにもかかわらず、本剤の効果が良好であったことは、MIC分布が低かったためであると考えられる。

Table 3. Overall clinical efficacy of biapenem classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Mono microbial infection	Group 1 (indwelling catheter)	1 ( 6%)		1		100%
	Group 2 (post- prostatectomy)	0( 0%)				0%
	Group 3 (upper UTI)	3( 17%)	2		1	67%
	Group 4 (lower UTI)	1( 6%)		1		100%
	sub- total	5( 28%)	2	2	1	80%
Poly microbial infection	Group 5 (indwelling catheter)	8( 44%)		5	3	63%
	Group 6 (no indwelling cath- eter)	5( 28%)	2	3		100%
	sub- total	13( 72%)	2	8	3	77%
Total		18(100%)	4	10	4	78%

  

Indwelling catheter	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	9( 50%)		6	3	67%
No	9( 50%)	4	4	1	89%
Total	18(100%)	4	10	4	78%

Table 4. Bacteriological response to biapenem in complicated UTI

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	Replaced
GPC	<i>S. aureus</i>	1	1		
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		
	CNS	1	1		
	<i>S. agalactiae</i>	1	1		
	<i>E. faecalis</i>	10	9	1	1
	<i>E. faecium</i>	1		1	3
	<i>E. avium</i>	1	1		
	<i>E. durans</i>				
sub-total		16	14 (88)	2	5
GNR	<i>E. coli</i>	5	4	1	
	<i>K. pneumoniae</i>	4	4		
	<i>C. freundii</i>	1	1		
	<i>E. cloacae</i>	1	1		
	<i>E. aerogenes</i>	1	1		
	<i>S. marcescens</i>	1	1		
	<i>P. vulgaris</i>	1	1		
	<i>P. mirabilis</i>	1	1		
	<i>M. morganii</i>	1	1		
	<i>P. rettgeri</i>	1	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	2	2		1
	<i>P. stuartii</i>	1	1		
	<i>P. putida</i>	1	1		
	<i>A. calcoaceticus</i>	2	2		
	<i>A. faecalis</i>	1	1		
	<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1		
<i>X. maltophilia</i>					4
sub-total		24	23 (96)	1	5
YLO	<i>C. albicans</i>				1
Total		40	37 (93)	3	11

Table 5 MIC distribution of biapenem, imipenem, ceftazidime and piperacillin against GNR (24 strains) (inoculum size  $10^6$  cells/ml)

MIC ( $\mu$ g/ml)	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <
biapenem	3	8	2	1	5	2	2	1						
imipenem			1	5	5	4	7	1	1					
ceftazidime	3	2	5	6	1			3	2	1				1
piperacillin				1	2	2	7	3	2	2	1	1	2	1

## 文 献

- 1) 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 antibiotic with high stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 34: 994~1000, 1990
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwano S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 36: 481 ~ 483, 1992
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 守殿貞夫, 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

## Clinical experience with biapenem in complicated urinary tract infection

Shutaro Mizutani, Kazuo Nishimura, Kazuhiro Yoshimura,  
Susumu Miyoshi and Kenzo Shiota

Department of Urology, Osaka Rosai Hospital,  
1179-3 Nagasone-cho, Sakai 591, Japan

Twenty patients with complicated urinary tract infections, two of them were dropped out of effect evaluation, were given biapenem (BIPM) at a daily dose of 0.6g (in 15 cases) or 0.9g (in 3 cases) by intravenous drip infusion for five days, and the following results were obtained. Clinical results were excellent in 4 cases, moderate in 10 and poor in 4. The overall clinical efficacy rate was 78%. As to the bacteriological response, 37 strains of total 40 were eliminated. Nine new organisms appeared after treatment. No extraordinary values of the clinical laboratory findings were observed in 20 patients treated by BIPM, except for two cases who showed eosinophilia and elevation of GPT and Al-P.