

複雑性尿路感染症に対する biapenem の臨床的検討

松本哲朗・久保周太・原岡正志・高橋康一・田中正利・佐久本操・熊澤淨一
九州大学医学部泌尿器科*

山口秋人・鷺山和幸・小松 潔・永田豊春・原 三信
原三信病院泌尿器科

伊東健治
九州労災病院泌尿器科

坂本泰樹#
国立別府病院泌尿器科
#現 九州大学医学部泌尿器科

新しい注射用カルバペネム系抗生剤 biapenem(BIPM)を九州大学および関連病院において複雑性尿路感染症と診断された17症例に投与、臨床効果を検討し、以下の成績を得た。

1) 臨床成績:投与方法は1回150~450mgを1日2回5日間点滴静注した。UTI薬効評価基準で評価し得た症例は14例で、総合臨床効果は著効8例、有効6例で有効率100%であった。細菌学的効果は、主な分離菌である *Enterococcus faecalis* (3株)、*Escherichia coli* (3株)、*Pseudomonas aeruginosa* (7株)を始めとして24株全株が消失した。

2) 安全性:本剤によると思われる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上の結果より、BIPMは複雑性尿路感染症に対し優れた臨床効果を示し、かつ安全で有用性の高い抗菌薬であると考えられた。

Key words: Biapenem, カルバペネム, 尿路感染症, 臨床的検討

Biapenem(BIPM)は、日本レグリー株式会社において開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。

本剤は、カルバペネム骨格の4 α 位にmethyl基、3位にpyrazolotriazolium基が導入されており、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に安定であることからDHP-I阻害剤あるいは腎毒性低減剤を配合することなく単剤での投与が可能である^{1,2)}。本剤は β -lactamaseに極めて安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有し、その作用は殺菌的であった^{3,4)}。各種病原菌によるマウスを用いた各種実験感染症に対しては*in vitro*の抗菌力を上回る強い感染防御効果を示した⁵⁾。また中枢神経系に対する作用はマウス(静脈内投与)、ラット(脳室内投与)およびウサギ(静脈内投与)においてimipenem(IPM)、imipenem/cilastatin(IPM/CS)、cefazolin(CEZ)、

penicillin G(PCG)に比して格段に低いことが報告されている⁶⁾。

以上のことより本剤は複雑性尿路感染症に有用な薬剤であると考え、その有用性、安全性を検討する目的で本剤を投与した。

対象は平成3年9月28日より、平成4年1月18日までの間に九州大学、原三信病院、九州労災病院および国立別府病院に入院し、本人より本試験への参加の同意が得られた患者を対象とした。UTI薬効評価基準(第3版)⁷⁾により効果判定のできたものは14例で、投与前に真菌が検出された3例はUTI評価は判定不能とした。

投与方法は1回150~450mgを朝夕の1日2回、生理食塩液100mlに溶解して、30分以上かけて点滴静注した。なお、投与開始前にBIPMの皮内反応を実施し、陰性であることを確認した。投与期間は5日間とした。

Table 1に示すような複雑性尿路感染症17例に対し

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

No	Age Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria			Evaluation**		Side effects
		Underlying condition			Dose (mg)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr	
1	74 M	CCC	-	G-6	450×2	5	-	±	<i>S. marcescens</i>	10 ⁷	0.78 0.39	Excellent	Excellent	-
		Prostatic cancer							<i>C. freundii</i>					
2	62 M	CCC	-	G-6	450×2	5	-	±	Group D <i>Streptococcus</i>	10 ⁶	12.5 12.5	Excellent	Excellent	-
		Prostatic cancer							<i>E. faecalis</i>					
3	66 M	CCC	-	G-4	300×2	5	##	##	<i>E. coli</i>	10 ⁶	0.05	Moderate	Excellent	-
		Prostatic hypertrophy							-					
4	91 M	CCC	+	/	150×2	5	-	##	<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	12.5	Excluded†	Good	-
		Prostatic hypertrophy Bladder tumor							<i>Candida albicans</i>					
5	68 M	CCC	-	/	150×2	5	-	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁷	0.78	Excluded†	Good	-
		Bladder tumor							<i>Candida sp.</i>					
6	63 M	CCC	+	/	300×2	5	-	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	1.56	Excluded†	non- evaluable	-
		Prostatic hypertrophy							<i>Candida sp.</i>					
7	58 M	CCC	+	G-5	300×2	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	3.13 6.25	Moderate	Good	-
		Left Nephrectomy Right Nephrostomy							<i>A. xylosoxydans</i>					
8	52 M	CCC	-	G-6	150×2	5	+	##	<i>S. aureus</i>	10 ⁷	25 6.25 ≤0.025 0.39	Excellent	Excellent	-
		Prostatic cancer							<i>E. faecalis</i> <i>Bacillus sp.</i> <i>P. aeruginosa</i>					
9	67 M	CCC	+	G-1	300×2	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.20	Excellent	Excellent	-
		Prostatic hypertrophy							-					
10	60 M	CCC	-	G-4	300×2	5	##	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷	≤0.025	Excellent	Excellent	-
		Prostatic hypertrophy							-					
11	79 F	CCC	+	G-1	150×2	5	-	±	<i>Corynebacterium sp.</i>	10 ⁶	0.78	Moderate	Good	-
		Urethral cancer							-					
12	56 M	CCC	-	G-6	300×2	5	-	##	CNS	10 ⁴	1.56 0.05 0.39	Moderate	Fair	-
		Neurogenic bladder							<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>					
13	26 M	CCC	-	G-6	300×2	5	-	##	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁵	0.78 6.25	Moderate	Good	-
		Neurogenic bladder Cystolithiasis							<i>E. faecalis</i>					

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

* before treatment
after treatment

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

† Excluded: no inclusion criteria by the Japanese UTI Committee
with including *Candida* in urine before therapy.

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

No.	Age Sex	Diagnosis	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria			Evaluation**		Side effects
		Underlying condition			Dose (mg)	Duration (days)			Species	Count	MIC	UTI	Dr	
14	56 M	CCC	-	G-4	300x2	5	-	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	-
		Neurogenic bladder					-	-	-	0				
15	46 M	CCC	-	G-6	300x2	5	-	#	<i>Enterobacter</i> sp. GNR	10 ⁷	≤0.025 0.05	Excellent	Excellent	-
		Neurogenic bladder					-	-	-	0				
16	24 M	CCC	+	G-1	150x2	5	#	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	0.39	Moderate	Good	-
		Neurogenic bladder					(urethra)	+	±	-				
17	49 F	CCP	-	G-3	150x2	5	#	#	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.05	Excellent	Excellent	-
		Nephrolithiasis					-	-	-	0				

Table 2. Overall clinical efficacy of biapenem in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on Bacteriuria
Eliminated	8	3	3	14 (100%)
Decreased				
Replaced				
Unchanged				
Efficacy on Pyuria	8(57.1%)	3(21.4%)	3(21.4%)	Patient total
Excellent	8(57.1%)		Overall efficacy rate 14/14 (100%)	
Moderate	6(42.9%)			
Poor (including failure)	0			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated
24	24 (100%)

BIPMを使用した。性別は男性15例、女性2例、年齢は24歳~91歳(平均58.6歳)であった。基礎疾患は前立腺肥大症が5例と最も多く、ついで前立腺腫瘍および神経因性膀胱が3例などであった。投与前膿尿は(3+)が58.8%を占めており、カテーテル留置例は6例、非留置例は11例であった。UTI薬効評価基準合致例は14例で、臨床効果は、著効8例、有効6例と全例有効以上の優れた成績であった(Table 2)。感染病態群別では単独菌感染、複数菌感染ともに著効4例、有効3例であり、カテーテルの有無別では留置例で著効1例、有効3例、非留置例で著効7例、有効3例であった(Table 3)。細菌学的効果の検討では、最も多く検出された菌は *Pseudo-*

monas aeruginosa の7株で、ついで *Enterococcus faecalis* および *Escherichia coli* が3株であったが、検出された24株は全て消失し、投与後出現菌も認められなかった(Table 4)。主治医による独自の判定では、慢性複雑性膀胱炎16例では、著効8例、有効6例、やや有効1例、判定不能1例で有効率93.3%であり、慢性複雑性腎盂腎炎の1例は著効であった(Table 5)。安全性に関しては、副作用、臨床検査値異常とも認められなかった。

考 按

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質のBIPMは、幅広い抗菌スペクトルと強力な殺菌的抗菌力を有している。またDHP-1に極めて安定であることか

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
Monomicrobial infection	Group 1 (indwelling catheter)	3 (21.4%)	1	2		3/3
	Group 2 (post-prostatectomy)					
	Group 3 (upper UTI)	1 (7.1%)	1			1/1
	Group 4 (lower UTI)	3 (21.4%)	2	1		3/3
	sub-total	7 (50.0%)	4	3		7/7
Polymicrobial infection	Group 5 (indwelling catheter)	1 (7.1%)		1		1/1
	Group 6 (no indwelling catheter)	6 (42.9%)	4	2		6/6
	sub-total	7 (50.0%)	4	3		7/7
total		14 (100%)	8	6		14/14(100%)

indwelling catheter	No. of patients(percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	4 (28.6%)	1	3		4/4
No	10 (71.4%)	7	3		10/10
Total	14 (100%)	8	6		14/14(100%)

Table 4. Bacteriological response to biapenem in complicated UTI

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)
GPC	<i>S. aureus</i>	1	1
	CNS	1	1
	Group D <i>Streptococcus</i>	1	1
	<i>E. faecalis</i>	3	3
	<i>Bacillus</i> sp.	1	1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1
	Sub-total	8	8
GNR	<i>E. coli</i>	3	3
	<i>C. freundii</i>	1	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1
	<i>Enterobacter</i> sp.	1	1
	<i>S. marcescens</i>	1	1
	<i>P. aeruginosa</i>	7	7
	<i>A. xyloxydans</i>	1	1
	other GNR	1	1
Sub-total	16	16(100%)	
Total	24	24 (100%)	

GPC : gram-positive coccus

GNR : gram-negative rods

Table 5. Clinical efficacy of biapenem as assessed by attending doctors

Diagnosis	No. of Cases	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
CCC	16	8	6	1		1	14/15(93.3)
CCP	1	1					100.0
Total	17	9	6	1		1	15/16(93.8)

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

ら単剤で使用できる。われわれの施設での BIPM 投与症例は 17 例で、そのうち UTI 薬効評価基準合致症例は 14 例であった。1 日 300~900mg, 5 日間の投与で、著効 8 例、有効 6 例であり、細菌学的にも 24 株全てが消失と極めて優れた成績であった。特に、カテーテル留置例 4 例のうち 2 例は 300mg/日投与で有効と、低用量でも効果が期待できることを示唆するものであった。このことは BIPM の強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトラムを反映しているものと考えられる。全国集計での複雑性尿路感染症に対する有効率は 80.6% で、今回の成績は症例数は少ないが、これを上まわる結果であった⁸⁾。安全性に関しては、本剤の関与が疑われる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

これらの成績より、BIPM は複雑性尿路感染症に対して臨床的有用性の期待できる薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Petersen PJ : Jacobus NV, Weiss WJ and Testa RT : *In Vitro* and *In Vivo* Activities of LJC 10,627, a New Carbapenem with Stability to Dehydropeptidase I. *Antimicrob. Agents Chemother.* : 35(1), 203 ~ 207, 1991
- 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(2), 481~483, 1992
- 3) 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(6), 994 ~ 1000, 1990
- 4) Neu HC Jian-Wei Gu, Wei Fang and Nai-Xun Chin : *In Vitro* Activity and β - Lactamase Stability of LJC 10,627. *Antimicrob. Agents Chemother.* : 36(7), 1418 ~ 1423, 1992
- 5) 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
- 6) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative Study of Certain Antibiotics on Epileptogenic Property, Including (1Rpi, 5S, 6S) - 2 - [(6, 7 - Dihydro - 5H - pyrazolo [1, 2 - a] [1, 2, 4]triazolium - 6 - yl)]thio - 6 - [(R)1 - hydroxyethyl - 1 - methyl - carbapenem - 3 - carboxylate (LJC 10,627), a Carbapenem Antibiotic with Broad Antimicrobial Spectrum. *J. Pharmacobiodyn.* : 14, 509~517, 1991
- 7) 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
- 8) 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 I。L-627, 神戸, 1993

Biapenem in complicated urinary tract

Tetsuro Matsumoto, Shuta Kubo, Masashi Haraoka, Koichi Takahashi,
Masatoshi Tanaka, Misao Sakumoto and Joichi Kumazawa
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Akito Yamaguchi, Kazuyuki Sagiyama, Kiyoshi Komatsu,
Toyoharu Nagata and Sanshin Hara
Department of Urology, Harasanshin Hospital

Kenji Ito
Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

Yasuki Sakamoto
Department of Urology, Beppu National Hospital

Clinical effect and safety of biapenem (BIPM), a new injectable carbapenem antibiotic, was evaluated on 17 patients with complicated urinary tract infection. BIPM was administered by intravenous drip infusion at a dose of 300~450mg twice daily for 5 days.

In 14 cases which were evaluable by the criteria of the Japanese UTI committee, excellent results were observed in 8, moderate in 6 patients, so the effectiveness rate being 100%. Bacteriologically, all 24 strains were eradicated. We noted no adverse reactions or abnormalities of laboratory findings.