

皮膚科領域におけるMeropenemの皮膚組織移行および臨床的検討

中西 浩・玉木 毅・皆見春生

小宮根真弓・原田昭太郎

関東通信病院皮膚科*

新しい注射用カルバペネム系抗生物質meropenem(MEPM)について基礎的、臨床的検討を行い以下の成績を得た。

1. MEPM 0.5g 1回点滴静注投与終了後30～150分後の血漿中濃度は1.16～13.1 μ g/ml、皮膚組織内濃度は0.30～2.10 μ g/gであった。また、組織移行が認められた症例での対血漿比は平均21.1%であった。

2. 浅在性化膿性皮膚疾患15例に対する臨床効果は、著効10例、有効3例、やや有効1例、判定不能1例で有効率は92.9%であった。細菌学的効果は15例中3例で7株が分離され、そのうち2例(5株)で検討できたが、全株消失であった。

3. 本剤投与によると思われる副作用は認められず、臨床検査値異常は、GPTおよび血小板の上昇が各1例みられたのみであった。

Key words : Meropenem, 皮膚科領域, 組織移行

Meropenem(MEPM)は、住友製薬株式会社で合成、開発された新規注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤は、好気性、嫌気性のグラム陽性菌、陰性菌におよぶ幅広い抗菌スペクトラムを有する^{1,2)}。また、ヒト腎デヒドロペプチターゼ-I (DHP-I)に安定で酵素活性阻害剤等を必要とせず、単剤で投与可能となった³⁾。

今回我々は、本剤の皮膚組織への移行および浅在性化膿性皮膚疾患に対する臨床的検討を行い若干の知見を得たので報告する。

I. 皮膚組織内移行

1. 対象および方法

1990年12月より1991年3月の間に、関東通信病院皮膚科で手術を行い、投与に先立ちMEPMによる治療に関して同意の得られた、脂肪腫6例、粉瘤5例、点状集簇母斑、眼瞼下垂、母斑細胞母斑、ボーエン病、有棘細胞癌、ケロイド、各1例、21歳～64歳の男性13例、女性4例の計17例で検討した。皮膚切除前にMEPM 0.5gを30分間かけて点滴静注し、投与終了後30～150分後に血漿および皮膚組織を採取し、-80℃で凍結保存した。

濃度測定は、(株)三菱油化ビーシーエルで実施し、測定方法は*Escherichia coli* NIHJ株を検定菌とするDisc法で実施した。

2. 成績

MEPM 0.5gを点滴静注した際の血漿中および測定可能であった15例の皮膚組織内濃度は、投与終了後30～150分後でそれぞれ1.16～13.1 μ g/mlおよび0.30～2.10 μ g/mlであった(Table 1)。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

1990年7月より1991年3月までに関東通信病院皮膚科に入院し、投与に先立ちMEPMによる治療に関して同意の得られた28歳より71歳までの男性11例、女性4例の計15例を対象とした。

疾患別内訳は、第IV群：蜂巣炎3例、丹毒9例、第V群：皮下膿瘍2例、第VI群：皮膚潰瘍に伴う二次感染1例(病原は熱傷瘢痕部の潰瘍)である。

投与方法はMEPM 1回0.5～1g、1日1～2回30分間かけて点滴静注した。投与期間は1日から8日間で総投与量は0.5g～10.5gであった。

2. 効果判定

臨床効果の判定は、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階で行った。判定基準は、第IV群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、硬結、第V群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、硬結、排膿、第VI群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、硬結、膿苔付着、浸出液を評価項目とし、投与開始時の重症度および病勢を考慮して判定した。副作用の検討に関しては、投与前および終了時に血液および尿検査を施行し、臨床

*〒141 東京都品川区東五反田5-9-22

検査値の変動およびその他の自他覚所見を観察し判定した。また、可能な限り投与前および投与後に病巣から膿等を採取し、ケンキポーターに入れ(株)三菱油化ビーシーエルに送付し、細菌の分離同定および最小発育阻止濃度(MIC)を判定した。細菌学的効果は、起炎菌と推定される検出菌について消失(Eradicated)、不変(Persisted)、菌交代(Replaced)、不明(Unknown)の4段階で判定した。

3. 成績

浅在性化膿性皮膚疾患15例について臨床的検討を行った。年齢、性、診断名、重症度、治療開始前の病勢、投与量、投与期間、外科的処置、起炎菌、細菌学的ならびに臨床効果の一覧をTable 2に示した。

症例1は基礎疾患に悪性黒色腫があり、左大腿部および左下腿伸側に紅斑、腫脹、疼痛が出現し丹毒と診断し本剤を投与した。本剤投与により症状が軽快し、体温、WBC、CRPも正常化したため著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例2は、臀部に発症した皮下膿瘍で穿刺排膿後本剤を投与した。本剤投与後早期に自覚症状が改善し、

WBC、CRPも正常化したため著効と判定した。細菌学的効果は、投与前の膿より γ -hemolytic *Streptococcus* および*E. coli*が検出されたが本剤投与により排膿が停止したので消失と判定した。

症例3は、左膝部の熱傷瘢痕部に潰瘍が形成され徐々に拡大し膿苔が付着した。皮膚潰瘍に伴う二次感染と診断し本剤を投与した。本剤投与8日で臨床症状が改善したので有効と判定した。投与前の膿より*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*および*Bacteroides fragilis*が検出されたが本剤投与により消失した。

症例4は、左足背部に造影剤もれがありその後潰瘍化、左足全体が発赤、腫脹してきたため蜂巣炎と診断し本剤を投与した。臨床症状が速やかに軽快し、投与5日目に完全に消失したため著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例5は、発熱、顔面発熱、腫脹が見られ丹毒と診断し本剤を投与した。投与翌日に解熱し、投与5日目に臨床症状の消失が見られたため著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

Table 1. Skin and plasma concentration of meropenem after 0.5 g D.I.V. administration

No.	Sex	Time (min.)	Concentration		Ratio
			Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Skin ($\mu\text{g/g}$)	Skin/Plasma (%)
1	F	30	—	1.15	—
2	M	30	7.58	1.00	13.2
3	M	30*/40**	9.35**	2.10*	22.5
4	M	45	13.1	0.45	3.4
5	F	50	8.61	0.90	10.5
6	M	50	9.52	1.50	15.8
7	F	30*/60**	3.00**	1.85*	61.7
8	M	80	4.26	—	—
9	M	80*/105**	4.71*	—	—
10	F	90	7.21	1.00	13.9
11	M	90	2.23	0.35	15.7
12	M	60*/90**	4.57**	1.15*	25.2
13	M	90	5.08	0.35	6.9
14	M	90	2.12	0.65	30.7
15	M	90*/150**	1.16**	0.30*	25.9
16	M	120*/150**	1.19**	0.35*	29.4
17	M	150	2.17	0.45	20.7

Table 2. Clinical results of meropenem treatment

No.	Age (y) Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Status of disease at the beginning of treatment	Meropenem		Surgical procedure before treatment	Organisms		Bacteriological response	Clinical efficacy	Side-effects	Abnormal laboratory data
					Daily dose (g × /day)	Duration (days)		Before	MIC (µg/ml)				
1	46 M	Erysipelas (Melanoma) Group IV	Severe	Aggravated	0.5 × 2	4	None	NT		Unknown	Excellent	—	—
2	39 M	Subcutaneous abscess Group V	Severe	Remarkably aggravated	0.5 × 2	8	Puncture	<i>γ-Streptococcus E. coli</i>	≤ 0.025 ≤ 0.025	Eradicated	Excellent	—	—
3	34 M	Secondary infection of skin ulcer (Squamous cell carcinoma) Group VI	Severe	Aggravated	0.5 × 2	8	None	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>B. fragilis</i>	0.20 0.39 0.10	Eradicated	Good	—	—
4	59 M	Phlegmon Group IV	Moderate	Aggravated	0.5 × 1 1.0 × 2	1 5	None	NT		Unknown	Excellent	—	—
5	71 M	Erysipelas (Hypertension, Cardiac angina) Group IV	Moderate	Remarkably aggravated	0.5 × 2	5	None	NT		Unknown	Excellent	—	—
6	49 M	Erysipelas (Diabetes, Alcoholic hepatopathy) Group IV	Moderate	Aggravated	0.5 × 2	7	None	NT		Unknown	Excellent	—	GPT ↑
7	46 M	Erysipelas (Diabetes) Group IV	Moderate	Stationary	0.5 × 2	6	None	NT		Unknown	Excellent	—	—
8	36 F	Phlegmon Group IV	Severe	Aggravated	0.5 × 2	7	None	NT		Unknown	Good	—	Platelet ↓
9	36 F	Erysipelas Group IV	Moderate	Aggravated	0.5 × 2	6	None	NT		Unknown	Good	—	—
10	70 M	Erysipelas Group IV	Moderate	Stationary	0.5 × 2	4	None	NT		Unknown	Excellent	—	—
11	28 M	Phlegmon Group IV	Moderate	Remarkably aggravated	0.5 × 1	1	None	NT		Unknown	Unknown	—	—
12	60 M	Erysipelas Group IV	Moderate	Aggravated	0.5 × 2	4	None	NT		Unknown	Excellent	—	—
13	41 F	Erysipelas Group IV	Severe	Remarkably aggravated	0.5 × 2	5	None	NT		Unknown	Excellent	—	—
14	67 F	Subcutaneous abscess (Myelofibrosis) Group V	Moderate	Aggravated	0.5 × 2	4	None	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> NT	3.13 > 100	Unknown	Fair	—	—
15	63 M	Erysipelas Group IV	Moderate	Stationary	0.5 × 2	5	None	NT		Unknown	Excellent	—	—

NT: not tested

症例6は、顔面に発赤出現、次第に腫脹、熱感を伴うようになったため丹毒と診断し本剤を投与した。投与後速やかに臨床症状、検査所見が改善し7日目で自覚症状もほとんど消失したため著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例7は、右頬部より発赤、腫脹が始まり急激に両眼瞼、左頬部まで拡大し丹毒と診断し本剤を投与した。投与翌日より臨床所見の改善がみられ、6日目に臨床所見、検査所見が完全に改善されたため著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例8は、右大腿部にびらん、発赤、腫脹発現、40度台の発熱が見られたため蜂巣炎と診断し本剤を投与した。投与3日目に解熱、その後臨床所見、検査所見の改善が見られたため有効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例9は、顔面左側に発赤、腫脹が出現、丹毒と診断し本剤を投与した。本剤投与により臨床所見、検査所見の改善が見られたため有効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例10は、右顔面に発熱、自発痛が見られ、発赤の範囲が拡大してきたため丹毒と診断し本剤を投与した。投与4日目臨床所見の改善が見られたので著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例11は、足背～下腿に発赤、腫脹出現、蜂巣炎と診断し本剤を投与した。しかし、初診日以降患者が来院せず、経過不明のため臨床効果および細菌学的効果は判定不能とした。

症例12は、右前額部にしこりが出現、その後右顔面全体に発赤、腫脹が出現し丹毒と診断し本剤を投与した。投与4日目に臨床症状の改善が見られたため著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例13は、右鼻脇に発赤出現、顔全体に拡大したため丹毒と診断し本剤を投与した。臨床症状が速やかに改善し、投与5日目に完全に消失したため著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

症例14は、肛門部に腫脹出現、皮下膿瘍と診断し本剤を投与した。投与4日目に基礎疾患の骨髄繊維症が悪化し他科へ転科したため投与を中止した。投与4日目までに臨床所見がやや改善したため、やや有効と判定した。細菌学的効果は、投与前の膿より *Enterococcus faecalis* および *Enterococcus faecium* が検出されたが投与後の検体採取不能のため判定不能とした。

症例15は、39度台の発熱、左下腿部に発赤、疼痛が見られた。解熱剤投与により解熱したが左下腿の病

変は改善せず、丹毒と診断し本剤を投与した。臨床症状が速やかに改善したため著効と判定した。細菌学的効果は、実施し得ず判定不能とした。

以上浅在性化膿性皮膚疾患15例に対するMEPMの臨床成績は著効10例、有効3例、やや有効1例、判定不能1例で有効率は92.9%であった。

Ⅲ. 副作用

皮膚組織移行および血漿中濃度推移を検討した17例と、臨床効果を検討した15例、計32例中本剤投与によると思われる副作用は認められなかった。臨床検査値異常は症例6でGPTの上昇がみられた。この症例は基礎疾患にアルコール性肝障害があったが、入院中はアルコール摂取なく、 γ -GTPも減少しており再検時に正常化しているためGPTの上昇は本剤と関係あると思われる。また、症例8で血小板数の上昇が見られた。本剤投与開始とともに上昇し投与終了後回復しているため本剤と関係あるかもしれないが、本剤投与前より高値を示しており、炎症が強かったための変動とも考えられる。

Ⅳ. 考察

MEPMは、住友製薬株式会社で発見、開発された新規カルバペネム系注射用抗生物質である。本剤の構造上の特徴として1位にmethyl基を導入することにより抗菌力およびブタDHP-Iに対する安定性が向上した¹⁾。また、ヒト腎DHP-Iに対する安定性はimipenem (IPM)の約4倍となり、単剤で投与可能となった³⁾。また2位にprolin側鎖を導入することにより抗菌活性、特に抗*Pseudomonas aeruginosa*活性を向上させその抗菌力はIPMの約2倍であった^{1,4)}。

今回、我々は皮膚切除を必要とした17例の患者に対し血漿中濃度および皮膚組織移行を検討した。この試験で得られた成績はMEPMのMIC¹⁾および今回の15例の臨床的検討で有効率が92.9%と非常に優れた成績であったことから浅在性化膿性皮膚疾患治療上十分な組織移行と考えられた。また、細菌学的効果については分離された菌が、臨床的検討が行われた15例中3例、7株でそのうち5株のみが効果判定可能であった。これら5株の細菌学的効果はすべて消失であり、効果判定ができたものは少数であったが良好な結果が得られた。安全性に関して、本剤投与によると思われる副作用は認められず、臨床検査値異常はGPTおよび血小板値上昇が、それぞれ1例に認められたのみであった。以上のことよりMEPMは浅在性化膿性皮膚疾患治療上非常に有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Fukasawa M, Sumita Y, Tada E, Okuda T:

- SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* activity against 1607 clinical strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens. 27th, ICAAC, New York. Abstract no.753, 1987
- 2) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989
- 3) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kouzuki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: Renal dehydropeptidase- I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987
- 4) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukazawa M, Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure- activity relationships. *J Antibiot* 43: 519~532, 1990

SKIN TISSUE CONCENTRATION AND CLINICAL EVALUATION OF MEROPENEM

Hiroshi Nakanishi, Takeshi Tamaki, Haruo Minami, Mayumi Komine
and Shotaro Harada

Department of Dermatology, Kanto Teisin Hospital
5-9-22, Higashi-gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan

We performed fundamental and clinical studies on meropenem (MEPM), a new carbapenem derivative, with the following results.

The plasma concentration of MEPM was 1.16~13.1 $\mu\text{g/ml}$, and the concentration of drug in skin tissue was 0.30~2.10 $\mu\text{g/g}$ at 30 to 150 min after a single dose of 0.5 g.

The tissue-to-plasma ratio was 21.1% in cases in which the drug penetrated into tissue.

Clinical response to MEPM in 15 cases of superficial purulent disease was excellent in 10, good in 3, fair in 1 and unknown in 1, an efficacy rate of 92.9%.

Bacteriological response was "eradicated" in 5 strains, an eradication rate of 100%.

No side effects were noted. Abnormal laboratory findings were shown in 2 cases: elevated transaminase in one and increased platelets in the other.