

皮膚科領域における biapenem の基礎的・臨床的検討

荒田次郎・下江敬生・鳥越利加子・山田 琢・阿部能子・神崎寛子・秋山尚範
岡山大学医学部皮膚科

後藤田浩三・横尾雅子・河内山明・三好 薫
川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

片山治子
岡山済生会総合病院皮膚科

中北 隆
高松赤十字病院皮膚科

梅村茂夫
岡山市立市民病院皮膚科

赤木 理
社会保険広島市民病院皮膚科

平野紀子
岡山労災病院皮膚科

長尾 洋
岡山赤十字病院皮膚科

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)の抗菌力、ヒトにおける皮膚組織移行、臨床的效果を検討した。

1. 抗菌力:皮膚感染病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 113株に対する biapenem(BIPM), imipenem(IPM), flomoxef(FMOX)のMIC(10^6 CFU/ml)を測定した。本剤のMIC₅₀は0.25 µg/ml, MIC₉₀は8 µg/ml, IPMは \leq 0.06 µg/ml, 8 µg/ml, FMOXは1 µg/ml, 128 µg/mlであった。
2. ヒトにおける皮膚組織移行:ヒトに本剤300mgを30分間点滴静注した際の皮膚組織への移行を検討した(n=5)。最高皮膚組織内濃度は、投与終了後70分の5.7 µg/g(湿重量)であった。また投与終了後150分までの対血漿濃度比は18.9~67.9%であった。
3. 臨床的検討:皮膚感染症疾患19例に本剤150~600mgを1日2回点滴静注し使用した。臨床的效果は著効9例,有効10例で有効以上の有効率は100%であった。副作用および臨床検査値異常は重大なものは見られなかった。

Key words : Biapenem, Dermatology, MIC, Skin concentration, Clinical study

Biapenem(BIPM)は新規の注射用カルバペネム系β-ラクタム剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している。また、ヒトおよび各種動物の腎

デヒドロペプチダーゼ-Iに極めて安定で、酵素阻害剤の併用を必要としない¹⁾。今回、皮膚科領域感染症に対し検討を行う機会を得たので以下に報告する。

I. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された *Staphylococcus aureus* に対する MIC

1991年4月～1992年5月の間に岡山大学医学部附属病院皮膚科外来および入院患者の皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 113株を使用し、日本化学療法学会標準法(微量液体希釈法)²⁾ に準じて、 10^6 CFU/ml接種時のMICをBIPM, IPM, FMOXについて測定した。増菌用培地として Mueller-Hinton broth(Difco)を用いた。

2. ヒトにおける BIPM の皮膚内濃度の検討

1991年11月～1992年9月までの間に岡山大学医学部附属病院皮膚科およびその関連施設に手術目的で入院し、本剤投与の同意を得た患者5例に本剤300mgを30分間点滴静注した。静注終了後30～150分に採皮および採血を行った。血液は直ちに血漿分離し測定まで -80°C で、皮膚は皮下脂肪組織を鋏で切除し -80°C で保存したものをそれぞれ検体とし、*S. aureus* IFO 14607を検定菌として、ペーパーディスク法にて測定した。

3. 臨床検討

本治験は各施設の治験審査委員会の承認を得た後実施した。臨床検討は、1991年9月～1992年7月までの間に岡山大学医学部附属病院皮膚科および関連病院において、20歳以上80歳以下の入院および外来患者19例を対象として行い、治験開始前に患者の同意を得た。BIPM 300mgを原則として1日2回、30分間点滴静注した。癬・癬腫症4例、リンパ管(節)炎4例、丹毒・蜂巣炎7例、慢性膿皮症2例、二次感染2例であった。臨床効果の判定は慢性膿皮症は10日以内、その他は7日以内に行った。効果判定は体温、排膿・発赤・腫脹・疼痛・熱感などの自他覚症状、白血球数・CRPなどの検査所見の変動より主治医が判断し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で評価した。

II. 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* に対する

MIC

Table 1にBIPM, IPM, FMOXのMIC(10^6 CFU/ml)を示す。

S. aureus 113株ではBIPMは $\leq 0.06 \sim 128 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₅₀は $0.25 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $8 \mu\text{g/ml}$ であった。IPMは $\leq 0.06 \sim > 128 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₅₀は $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $8 \mu\text{g/ml}$ であり、FMOXは $0.25 \sim > 128 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $1 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₅₀は $1 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $128 \mu\text{g/ml}$ であった。oxacillin (MPIPC)に対するMICが $4 \mu\text{g/ml}$ 以上のMRSA33株に関しては、BIPMは $0.12 \sim 128 \mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₅₀は $4 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $128 \mu\text{g/ml}$ であった。IPMは $\leq 0.06 \sim > 128 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀は $1 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $128 \mu\text{g/ml}$ であり、FMOXは $0.25 \sim > 128 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀は $4 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $128 \mu\text{g/ml}$ であった。

2. ヒトにおける BIPM の皮膚内濃度

Fig. 1に結果を示す。

ヒトに本剤300mgを30分間点滴静注した際の最高皮膚組織内濃度は、投与終了後70分の $5.7 \mu\text{g/g}$ (湿重量)であった。また投与終了後150分までの対血漿濃度比は $18.9 \sim 67.9\%$ であり、高値を示した1例(Pt No. 2; 67.9% 投与終了後70分値)を除いた平均は $24.9 \pm 4.4\%$ であった。

3. 臨床検討

Table 2. に臨床検討一覧を示す。

1) 総合臨床効果

解析対象例19例中、著効9例、有効10例で有効率100%であった。著効例は癬・癬腫症2例、リンパ管(節)炎1例、丹毒・蜂巣炎5例、慢性膿皮症1例であった。

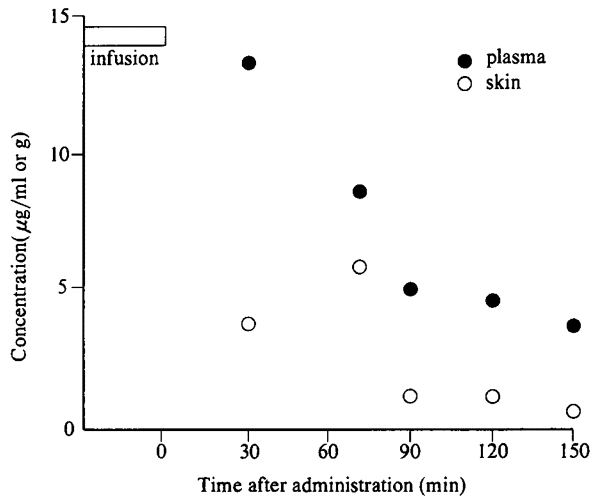
2) 細菌学的効果

分離菌の菌消失率は全体で 69.2% であった。菌種別では *S. aureus* の検出された7例、coagulase-negative staphylococci(以下CNS)2例、*Streptococcus pyogenes* 1例、*Pseudomonas aeruginosa* 1例、*Pseudomonas cepacia* 1例、

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Organisms (No. tested)	Agent	MIC($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128
<i>S. aureus</i> (113)	biapenem	31	19	21*	21		2	3	5**	1	3	1	6	
	imipenem	90*	1		2	6		3	1**		3		6	1
	flomoxef			3	35	49*	5	4		1	4		9**	3
MRSA (33)	biapenem		3	4	7		2	2*	5	1	3	1	5**	
	imipenem	11	1		2	5*		3	1		3		6**	1
	flomoxef			1	3	5	5	4*		1	3		8**	3

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* * MIC₅₀ ** MIC₉₀



Pt No.	Time (min)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Skin/Plasma (%)
		Plasma	Skin	
1	30	13.2	3.6	27.3
2	70	8.4	5.7	67.9
3	90	4.9	1.2	24.5
4	120	4.5	1.3	28.9
5	150	3.7	0.7	18.9
Mean \pm SD				24.9 \pm 4.4*
* without 67.9				Test strain: <i>S. aureus</i> IFO 14607

Fig. 1 Plasma and skin levels of biapenem (300mg d.i.v.)

Table 2-1. Clinical and bacteriological response of patients given biapenem

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity	Treatment		Isolated* organisms	Effect		Remarks
					g \times times \times days	Total (g)		Clinical	Bacteriological	
1	59	M	Furuncle	moderate	0.3 \times 2 \times 7	4.2	<i>S. aureus</i> (-)	good	eradicated	-
2	21	F	Furuncle	severe	0.15 \times 2 \times 8	2.4	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	good	decreased	-
3	49	M	Furuncle	moderate	0.3 \times 2 \times 5	2.4	<i>S. aureus</i> (-)	excellent	eradicated	-

* : before treatment
after treatment

Table 2-2. Clinical and bacteriological response of patients given biapenem

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Severity	Treatment		Isolated* organisms	Effect		Remarks
					g×times ×days	Total (g)		Clinical	Bacterio- logical	
4	21	M	Furuncle	severe	0.3×2×7	4.2	<i>S. epidermidis</i> (-)	excellent	eradicated	-
5	20	M	Lymphadenitis	moderate	0.3×2×2 0.6×2×6	8.4	<i>P. cepacia</i> <i>P. cepacia</i>	good	persisted	S-GTP ↑ LAP ↑, microhematuria, urinary occult blood(+)
6	53	F	Lymphadenitis Lymphangitis	severe	0.3×2×7	3.6	(-) (-)	good	unknown	-
7	44	M	Lymphadenitis Lymphangitis	severe	0.3×2×7	3.9	<i>S. aureus</i> (-)	excellent	eradicated	-
8	59	F	Lymphadenitis (Cellulitis)	moderate	0.3×2×8	4.2	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	good	persisted	-
9	64	F	Cellulitis	moderate	0.15×2×7	2.1	<i>S. aureus</i> (-)	excellent	eradicated	-
10	43	M	Cellulitis	severe	0.15×2×7	1.95	<i>S. pyogenes</i> (-)	excellent	eradicated	-
11	38	F	Cellulitis	severe	0.3×2×6	3.0	(-) (-)	excellent	unknown	-
12	57	M	Cellulitis	moderate	0.3×2×7	4.2	ND ND	good	unknown	-
13	67	M	Cellulitis	severe	0.3×2×12	7.2	CNS (-)	good	eradicated	RBC ↓ Hgb ↓ Htc ↓
14	47	F	Erysipelas	moderate	0.3×2×7	4.2	ND ND	excellent	unknown	S-GOT ↑
15	42	M	Erysipelas	severe	0.3×2×8	4.5	ND ND	excellent	unknown	-
16	73	F	Chronic Pyoderma	moderate	0.3×2×10	5.4	<i>S. aureus</i> (-)	excellent	eradicated	-
17	55	F	Pyoderma chronica Papillaris et exulcerans	severe	0.3×2×11	6.6	(-) (-)	good	unknown	-
18	51	M	Secondary infection	moderate	0.3×2×6	3.3	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	good	replaced	S-GPT ↑
19	49	M	Secondary infection	moderate	0.3×2×10	5.7	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	good	persisted	-

* : before treatment N.D. : not done CNS : coagulase negative staphylococci
after treatment

Enterobacter cloacae 1例のうち、*S. aureus*の5例、CNS 2例、*S. pyogenes* 1例は陰性化した。が、*S. aureus* 2例が減少、または菌が残存した。同様に *P. aeruginosa* 1例、*P. cepacia* 1例も残存し、*E. cloacae*の1例は *P. aeruginosa* に菌交代した。

3) 副作用

副作用はなく、臨床検査値の異常は4例(21.4%)に認められたが、主なものはトランスアミラーゼ等、肝機能検査値の上昇で、いずれの症例も軽度でBIPM投与終了後に速やかに前値または正常値に復した。

III. 考 察

臨床分離の *S. aureus* に対する MIC を BIPM と IPM で比較すると、MIC₅₀ で BIPM は 2 管劣るものの、MIC₉₀ では差は認められなかった。MRSA に関しても同様の結果で、MIC₅₀ では 2 管劣るが、MIC₉₀ では差がなかった。この結果は他施設からの報告^{3,4)}とも一致し、一部の耐性菌(MRSA)には IPM 同様感受性を示さないが、それ以外の *S. aureus* に対しては IPM にやや劣るものの優れた感受性があることを示していると考えられる。BIPM と FMOX との比較では、*S. aureus* 全株では、BIPM は FMOX よりも感受性は良かったが MRSA に関してはあまり差は認められなかった。

本剤は *S. pyogenes*、*P. aeruginosa* などにも高い感受性を示し³⁾、臨床的にも奏功した。

ヒトでの皮膚組織への移行率(皮膚内濃度/血漿濃度)については、症例数が少なく、ばらつきも認められたが、極端に高値を示した1例を除くと、投与終了後平均は $24.9 \pm 4.4\%$ と他の新しいカルバペネム剤とほぼ同等の結果であった⁵⁾。最も低値を示した投与終了後150分の $0.7 \mu\text{g/ml}$ できえ、BIPM の臨床分離の *S. aureus* に対する MIC₈₀ を越えており、少なくとも投与後2時間は効果が期待し得る十分な濃度が皮膚組織内でも得られるものと思われる。

総合臨床効果では、有効率が100%であり、皮膚科学的にみて重症と思われた9例についても速やかに奏功し、更に、cefazolin、minocyclineなどに無効であった症例(Case No. 2)や異物(Tissue expander.)を挿入している症例(Case No. 5)に対しても有効であった点などより、BIPM が重症皮膚感染症に対し、優れた治療効果を持つ事が示唆された。

以上のことより、BIPM は一部の MRSA を除いた *S. aureus*、*P. aeruginosa*、*S. pyogenes* など皮膚科領域感染症から高率に検出される細菌に対し感受性も良く、臨床的にも重症皮膚細菌感染症の治療に有用な薬剤と思われる。

文 献

- 1) Petersen P J, Jacobus N V, Weiss W J and Testa R T: In Vitro and Vivo Activities of LJC 10,627, a New Carbapenem with Stability to Dehydropeptidase I, Antimicrob Agents Chemother 35: 203~207, 1991
- 2) MIC 測定改定委員会:微量液体希釈法による MIC 測定法(微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 3) Ubukata K, Hikida M, Yosida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Kondou M and Mituhashi 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
- 4) Yoshida M and Mitsuhashi S: In Vitro Antibacterial and Beta-Lactamase Stability of the New Carbapenem LJC 10,627, Eur J Clin Microbial Infect Dis 9: 625~629, 1990
- 5) 神崎寛子ほか:皮膚科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 S-1: 751~754, 1992

Biapenem in the field of dermatology

Jiro Arata, Keisei Shimoe, Rikako Torigoe, Taku Yamada,
Yoshiko Abe, Hiroko Kanzaki and Hisanori Akiyama.

Department of Dermatology, Okayama University Medical School
2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Kohzoh Gotohda, Masako Yokoo, Akira Kohchiyama and Kaoru Miyoshi

Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Haruko Katayama

Department of Dermatology, Okayama Saiseikai Hospital

Takashi Nakakita

Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

Shigeo Umemura

Department of Dermatology, Okayama City Hospital

Osamu Akagi

Department of Dermatology, Hiroshima City Hospital

Noriko Hirano

Department of Dermatology, Okayama Rohsai Hospital

Hiroshi Nagao

Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

The minimum inhibitory concentrations(MICs) (10^6 CFU/ml) of biapenem(BIPM), imipenem(IPM) and flomoxef(FMOX) were determined against 113 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. BIPM and IPM showed a peak of MIC distribution at $\leq 0.06 \mu\text{g/ml}$ and FMOX at $1 \mu\text{g/ml}$.

Plasma and skin levels of BIPM after drip infusion(300mg, 30min) were determined in patients(n=5). Skin concentration/Plasma concentration ratio was 0.25 ± 0.04 .

BIPM was used clinically in 19 cases at a dose of 150~600mg twice daily.

Results were excellent in 9 patients and good in 10. No severe adverse reactions were observed.