

皮膚科領域における biapenem の臨床的検討

渡辺晋一・小林深雪・岡田裕之・阿部裕明・弘瀬幹子・高橋 久
 帝京大学医学部皮膚科*

新しい注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について、皮膚科領域感染症に対する臨床効果、安全性および有用性について検討した。

対象は蜂窠織炎3例、丹毒2例、リンパ管炎2例、二次感染2例の計9例で、年齢は21歳から80歳であった。投与方法は1回150または300mgを1日2回、2~9日間点滴静注した。総投与量は0.6~8.1gであった。

有効性評価対象は8例で著効2例、有効5例、無効1例であった。細菌学的効果は1例のみ検討でき、*Staphylococcus aureus*が分離されたが投与量が1回150mgと少なかったため菌数の減少がみられたのみであった。

副作用は1例に発疹が認められた。本剤との関連が疑われる臨床検査値の異常変動は1例に β_2 -ミクログロブリンの上昇が認められた。

Key words: Biapenem, カルバペネム, 浅在性皮膚感染症

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社で合成・開発された新しいカルバペネム系の β -ラクタム系抗生物質であり、カルバペネム骨格の4位に methyl基を、3位に pyrazolotriazolium基を有し¹⁾、ヒトおよび各種動物の dehydropeptidase-I(DHP-I)に安定で、DHP-I阻害剤の併用や腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて使用可能である²⁾。毒性は全般的に他のカルバペネム剤と同等かやや軽度と考えられ、特に中枢神経系に対する作用は動物実験においてほとんど認められていない^{3,4)}。また、細菌の産生する β -lactamaseに極めて安定で *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis* を含む嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有する^{5~7)}。さらに感染動物実験において *S. aureus*, *P. aeruginosa* などの各種病原菌による感染症に対して顕著な治療効果があると報告されている^{8,9)}。

今回、我々は皮膚科領域の各種細菌感染症に対する本剤の有効性、安全性および有用性を検討したので報告する。

対象は平成4年3月から平成4年12月までの期間に帝京大学医学部附属病院皮膚科を受診し、試験参加の同意を得た男性5名、女性4名、計9名で、年齢は21歳から80歳までであった。対象疾患を発症機転、病変の経過あるいは治療効果が近縁と考えられるI~VI群の疾患群に分類すると、IV群7例(蜂窠織炎3例、丹毒2例、

リンパ管炎2例)、VI群2例(二次感染2例)であった。

投与方法は本剤を1回150mg、1日2回60分間点滴静注が1例で、残りの8例は1回300mgを1日2回30~60分間点滴静注した。投与期間は2~9日間で、総投与量は0.6~8.1gであった。

臨床効果は全身状態および局所の症状に基づいて、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。また、可能な限り投与前、投与中、投与後に病巣から細菌の分離培養を行い、起炎菌を「消失」、「減少または部分消失」、「存続」、「菌交代」、「不明」の5段階で判定した。安全性については、本剤によると考えられる副作用および臨床検査値異常をもとに「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」、「不明」の5段階で評価した。

各症例の臨床成績のまとめをTable 1に示した。有効性評価可能症例は8例で、症例6は本剤2回投与後発疹が発現したため投与を中止した症例であり、判定不能とした。疾患別臨床効果は、第IV群の蜂窠織炎3例が著効1例、有効2例、丹毒2例が著効1例、有効1例、リンパ管炎2例が有効1例、判定不能1例であり、第VI群では二次感染の2例が有効1例、無効1例であった。有効性評価可能全症例の臨床効果は著効2例、有効5例、無効1例で有効率は87.5%であった。起炎菌が検出できたのは1症例で、*S. aureus*が分離されたが減少したのみであった。

Table 1. Clinical summary of biapenem treatment

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Surgical treatment	Organism isolated before after	MIC (μg/ml)	Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Side effect
1	38	M	Phlegmon	300 × 2	7	Puncture	Not detected	(-)	Excellent	Unknown	(-)
2	73	F	Phlegmon	300 × 2	8	Puncture	Not detected	(-)	Good	Unknown	(-)
3	21	M	Phlegmon	300 × 2	7	(-)	Not detected	(-)	Good	Unknown	(-)
4	59	F	Erysipelas	300 × 2	7	(-)	(-) ↓ (-)	(-)	Excellent	Unknown	(-)
5	80	M	Erysipelas	300 × 2	7	(-)	Not done	(-)	Good	Unknown	BMG ↑
6	41	F	Lymphangitis	300 × 2	2	(-)	(-) ↓ Not done	(-)	Unevaluable	Unknown	Eruption
7	79	M	Lymphangitis	300 × 2	9	(-)	Not done	(-)	Good	Unknown	(-)
8	32	F	Secondary infection (Skin ulcer)	150 × 2	7	(-)	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	25	Poor	Decreased	(-)
9	51	M	Secondary infection (Palmoplantar pustulosis)	300 × 2	8	(-)	Not detected	(-)	Good	Unknown	(-)

BMG : β₂-microglobulin

Table 2. Laboratory finding before(B) and after(A) administration of biapenem

No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	γ-GTP (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	618	18.7	57.9	12500	3	35.2	28	61	262	160	0.5	19.5	1.0
	A	608	18.1	55.2	7100	5	31.2	29	72	201	93	0.6	19.4	0.8
2	B	359	10.1	33.2	7900	0	16.8	22	13	266	15	0.4	24.6	1.1
	A	342	9.6	30.6	4700	3	20.3	18	10	245	11	0.3	23.1	0.8
3	B	498	16.0	45.7	6600	—	14.6	20	30	153	19	1.2	—	—
	A	506	16.2	45.9	5900	2	15.3	22	33	138	17	0.9	—	—
4	B	429	13.0	38.4	7700	0	21.7	38	32	194	55	1.7	13.6	0.9
	A	355	10.5	31.9	3700	0	34.0	15	38	358	108	0.3	15.2	0.6
5	B	266	9.5	27.7	9900	—	19.8	24	23	141	11	0.7	17.0	0.9
	A	306	10.7	31.7	4000	5	22.0	19	16	142	11	0.4	18.1	0.8
6	B	386	12.8	35.4	7100	7	—	7	8	87	7	0.4	12.5	0.6
	A	429	13.3	39.6	6100	10	—	11	8	91	9	0.4	10.8	0.6
7	B	429	13.8	39.1	10800	1	24.8	60	86	570	148	1.1	16.5	1.2
	A	356	11.3	32.6	4600	0	34.6	64	77	460	108	1.1	14.6	0.9
8	B	383	11.3	33.9	5900	—	—	12	15	102	9	0.2	8.7	0.6
	A	416	12.4	36.3	4400	—	—	21	26	109	10	0.2	7.9	0.6
9	B	434	14.2	42.1	9800	1	41.3	44	53	259	59	0.4	11.7	0.8
	A	422	13.9	39.7	5500	5	47.4	19	20	170	36	0.4	10.1	0.6

B: before A: after

副作用としては1例に発疹がみられ、臨床検査値の異常変動は1例に β_2 -ミクログロブリンの軽度上昇が認められた (Table 1, 2)。

感染症の薬物療法には抗菌力および安全性の両面から近年 β -ラクタム剤の使用頻度が高く、その開発は目覚ましいものがある。 β -ラクタム剤のなかでカルバペネム系抗生物質はグラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、最も強い抗菌力を有している。さらに BIPM は初期のものと異なり、DHP-I に安定で単剤にて使用でき、中枢神経系に対する毒性も軽度であるといわれている。

これらの成績より、本剤は皮膚科領域の各種細菌感染症に対する臨床効果が期待できると考え、9例に使用し、有効性と安全性について検討を加えた。

臨床効果では有効率は87.5%であり、BIPMの特徴を反映したものであった。無効であった1例(症例8)は項部、臀部、踵部皮膚潰瘍の二次感染であり、起炎菌としてメチシリン耐性の *S. aureus* が分離され、本剤の投与量も1日300mgと少なく症状の改善がみられなかった。一方、判定不能であった1例(症例6)は本剤300mgを2回投与後に発疹が発現し投与を中止したが、発赤、腫脹、熱感などの症状は著明に改善し、その後は抗生物質を投与せず治癒に至った。

副作用としては1例に発疹がみられ、臨床検査値異常変動は1例に β_2 -ミクログロブリンの軽度上昇(115→451 $\mu\text{g/l}$)が認められた。

以上、今回の臨床評価の結果より BIPM は皮膚科領域の浅在性皮膚軟部組織感染症に対して有用性の高い薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 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. L-627, 神戸, 1993
- 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 Agent Chemother* 36(2): 481 ~ 483, 1992
- 3) 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-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10,627)], a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J. Pharmacobio-Dyn.* 14: 509~517, 1991
- 4) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a Novel 1 β -Methyl Carbapenem Antibiotic: Inhibition of γ -Aminobutyric Acids, Benzodiazepine, and Glycine Receptor Binding in Relation to Lack of Central Nervous System Toxicity in Rats: *Antimicrob Agent Chemother* 37: 199~202, 1993
- 5) 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 Agent Chemother* 34: 994~1000, 1990
- 6) Halord C N, Jian-Wei G, Wei F and Nai-Xun C: *In vitro* activity and β -lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agent Chemother* 36(7): 1418~1423, 1992
- 7) Yoshida M and Mitsuhashi M: *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
- 8) Petersen P J, Jacobs N V and Testa R T: *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agent Chemother* 35: 203~207, 1991
- 9) Goto S, Miyazaki S and Murakami K: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10,627, a new 1 β -methyl carbapenem. Abstracts of the 30th ICACC (Atlanta): 900, 1990

Clinical trial of biapenem in the dermatological field

Shinichi Watanabe, Miyuki Kobayashi,
Hiroyuki Okada, Hiroaki Abe, Mikiko Hirose and Hisashi Takahashi
Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University
2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, was administered to 9 patients with suppurative skin and soft tissue infection.

Clinical efficacy and safety were evaluated. Clinical efficacy was excellent in 2 patients, good in 5, poor in 1 and unknown in 1.

Eruption was observed as side effects in one patients. As abnormal laboratory findings, elevation of β_2 -microglobulin was observed in one case.