

外科領域における ritipenem acoxil の臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周
真下啓二・真辺忠夫
名古屋市立大学医学部第一外科学教室*
鈴木一也・中村明茂・長谷川正光
厚生連尾西病院外科
城 義政
厚生連足助病院外科
松垣啓司
員弁厚生病院外科
伊藤昭敏・保里恵一
掛川市立総合病院外科
大久保 憲
刈谷総合病院外科

田中守嗣
菰野厚生病院外科
岩井昭彦・水野裕支・早川哲史・前田誠司
知多厚生病院外科
鶴賀信篤・上田修久
NTT 東海総合病院外科
柴田純孝
緑市民病院外科
田辺克彦・松本一明・細野 進・山岸庸太
臨港病院外科
清水武昭
信楽園病院外科

新規に開発された経口ペネム系抗生物質である ritipenem acoxil (RIPM-AC) について、外科領域における臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

外科領域感染症 73 例に本剤を使用し、脱落 2 例を除いた 71 例の臨床効果は、著効 34 例、有効 24 例、やや有効 10 例、無効 3 例で、有効以上の有効率は 81.7 % であった。細菌学的効果は 53 例において消失 41 例、部分消失 2 例、菌交代 2 例、不変 8 例であった。安全性に関しては 72 例に於いて評価し、副作用として軽度の消化器症状を 5 例に認めた。又、臨床検査値の異常変動として肝機能異常を 5 例に、好酸球増多を 1 例に認めた。これらはいずれも軽度で、臨床上特に問題となるものではなかった。

以上の成績より、本剤は外科領域感染症の治療に於いて有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words : ritipenem acoxil, ペネム系抗生物質, 外科領域感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はイタリアのファルミタリア カルロエルバ社 (現ファルマシア社) で合成された新規の経口ペネム系抗生物質である。本剤は活性体である ritipenem (RIPM) の 2 位カルボン酸にアセトキシメチル基をエステル結合することにより経口吸収を高めたプロドラッグであり、経口投与時には主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性体である RIPM として血中に移行する¹⁾。

活性体である RIPM は、methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を除く好気性グラム陽性球菌、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性グラム陰性桿菌、そして嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示し、特にブドウ球菌、腸球菌を含む好気性グラム陽性球菌、および *Bacteroides* 属などの嫌気性菌に対しては、従来のセフェム系経口抗菌薬に比し優れた抗菌力を有している。又、各種細菌産生の β -ラクタマーゼに対して安定である。本剤は急性・亜急性・慢性毒性試験、抗原性・変異原性試験、一般薬理試

験等の前臨床試験および臨床第一相試験に於いて、既に安全性が確認されている^{2~4)}。

今回、我々は本剤の提供を受けて外科領域における臨床的検討を行ない、その有効性、安全性、有用性について若干の結果を得たので報告する。

I. 方 法

1991 年 6 月より 1993 年 9 月までに、名古屋市立大学医学部第一外科およびその関連施設、信楽園病院外科に於いて、本治験参加の同意の得られた外科領域感染症 73 例に対して本剤を使用し、その臨床効果、細菌学的効果、安全性そして有用性について検討した。尚、試験に先立ち問診により患者に β -ラクタム薬に対するアレルギーの既往歴のないことを確認した。

本剤の投与量・投与方法は、原則として 1 回 100~400 mg を 1 日 3 回毎食後経口投与とした。投与期間は、原則として 3~14 日間とした。

臨床効果の判定は以下の判定基準を用いた。即ち、発

*愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

赤、腫脹、疼痛、排膿、局所熱感などの局所所見、および発熱などの主要感染症状の推移について観察し、外科的処置の有無に関わらず、著効とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または著明改善したもの、有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または著明改善したもの、やや有効とは投与7日までに症状になんらかの改善が見られたもの、無効とは投与7日までに症状の改善しないものあるいは悪化したものとした。尚、胆道感染症においては、胆汁混濁なども加えて前述の判定基準を参考に担当医の判断にて行なった。

細菌学的効果は本剤投与前後に於いて病巣より分離された検出菌について担当医により起炎菌を推定し、その消長により消失、部分消失、菌交代、存続の4段階で判定した。又、排膿が消失し、菌検索が不能となった場合には消失と判定した。尚、細菌検索においては各施設にて分離培養、同定、菌量、薬剤感受性の測定を実施するとともに、同検体を東京総合臨床検査センターにも送付し、同機関に於いても菌種の同定、菌量測定などを行なうと同時に、薬剤感受性をRIPMおよびcefaclor (CCL), cefotiam (CTM), cefpodoxime (CPDX), ceftaram (CFTM), ampicillin (ABPC) について測定した。方法は日本化学療法学会標準法⁵⁾に従って10⁶ CFU/ml接種にて最小発育阻止濃度 minimal inhibitory concentration (MIC)を測定し、50%の株の発育を阻止する濃度をMIC₅₀、90%の株の発育を阻止する濃度をMIC₉₀で示した。

安全性に関しては、薬剤投与期間中を通じて自他覚的副作用発現の有無を検討するとともに、薬剤投与前後に臨床検査を実施し、異常変動について担当医の判断にて、本剤との因果関係があるかもしれない以上の関連性のあるものを異常変動として扱った。

有用性に関しては、臨床効果および安全性を考慮して、担当医の判断にて、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、好ましくない、の5段階で評価した。

II. 結 果

(a) 症例の背景と投与量

総数73例に本剤を使用した (Table 1)。男性51例、女性22例、年齢は18才から84才で60才代を最多として各年代に分布し、平均50.1才であった。基礎疾患として、糖尿病を6例に、悪性疾患を10例に認めた。薬剤の投与方法は1回150 mg 1日3回投与が7例、1回200 mg 1日3回投与が64例、1回400 mg 1日3回投与が1例、1回投与量を200 mg から150 mg に変更し1日3回投与した1例であった。投与期間は1日から14日まで、総投与量は0.6 g から12.0 g で平均4.53 g であった。尚、総症例73例中、臨床効果および有用性に関しては解熱鎮痛剤のロキソニン®を3日間併用投

与した1例 (症例No. 21)、投与開始1日以降来院しなかった1例 (症例No. 41) を脱落として71例について集計し、安全性に関してはロキソニン®併用例を加えた72例について行なった。

(b) 臨床効果

疾患別の臨床効果を見ると、感染性粉瘤20例では、著効11例、有効7例、やや有効2例で有効以上の有効率90.0%であった。皮下膿瘍7例では、著効6例、やや有効1例、乳腺炎7例では、著効5例、有効2例などとなっており、皮膚軟部組織感染症全体では40例中著効25例、有効10例、やや有効4例、無効1例で有効率87.5%であった。肛門周囲膿瘍10例では、著効6例、有効およびやや有効各2例で有効率80.0%、創感染10例では、著効1例、有効5例、やや有効4例で有効率60.0%であった。胆管炎を中心とする胆道感染症では9例中著効2例、有効6例、無効1例であった。胸壁膿瘍の1例は有効、術後遺残膿瘍の1例は無効であった。全体として71例中著効34例、有効24例、やや有効10例、無効3例で有効率81.7%であった (Table 2)。分離菌別に臨床効果を見ると、分離菌が検索された60例のうち、単独感染ではグラム陽性球菌28例中著効17例、有効4例、やや有効5例、無効2例で有効率75.0%、グラム陰性桿菌4例では、著効2例、有効およびやや有効各1例、嫌気性菌6例では、著効2例、有効4例であった。複数菌感染では2菌種15例中著効8例、有効5例、やや有効2例で有効率86.7%、3菌種5例では、著効3例、有効2例、4菌種以上の2例では、著効および有効各1例であった (Table 3)。

(c) 細菌学的効果

細菌学的効果を見ると、単独感染では *Staphylococcus aureus* 10例、coagulase negative *Staphylococci* (CNS) 15例を中心とするグラム陽性球菌 (GPC) 28例では、消失20例、存続4例、不明4例で消失と菌交代を加えた菌消失率は83.3%であった。グラム陰性桿菌 (GNR) の4例では、消失および存続各2例、嫌気性菌6例では、消失4例、不明2例であった。一方、複数菌感染では2菌種15例中消失11例、菌交代2例、存続1例、不明1例で菌消失率92.9%、3菌種の5例では、消失4例、存続1例、4菌種以上の2例はいずれも部分消失であった。全体で60例中消失41例、部分消失2例、菌交代2例、存続8例、不明7例で菌消失率81.1%の成績であった (Table 4)。又、投与前の分離菌を菌種毎にみると、グラム陽性菌49株ではCNSが21株と最も多くその消失率は94.1%、次いで *S. aureus* が13株と多く消失率は75.0%、グラム陽性菌全体では86.0%の消失率であった。GNR 20株では *Escherichia coli* 7株、*Klebsiella pneumoniae* 4株、*Enterobacter cloacae* 3株などであったが、全体での消失率は68.4%

Table 1-1. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

| Case No. | Age (y) Sex | Diagnosis | Underlying disease | Isolated organisms | | Ritipenem acoxil | | | Surgical treatment | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effects | Remarks |
|----------|----------------|--------------------------------------|--------------------|--|--------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------|--------------------|-----------------|------------------------|--|-----------------------------------|
| | | | | species | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | dose (mg \times times) | duration (days) | total dose (g) | | | | | |
| 1 | 36 M | infected atheroma (lt. hip) | — | CNS | 0.2 | 200 \times 3 | 10 | 6 | incision | excellent | unknown | — | — |
| 2 | 41 F | infected atheroma (rt. hip) | — | CNS | ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 13 | 7.8 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 3 | 70 M | infected atheroma (hip) | DM | CNS | 0.1 | 200 \times 3 | 5 | 3 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 4 | 46 M | infected atheroma (rt. chest) | — | <i>P. asaccharolyticus</i> <i>Corynebacterium</i> sp. | ≤ 0.025 0.05 | 200 \times 3 | 4 | 2.4 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 5 | 67 M | infected atheroma (back) | — | CNS | 0.1 | 200 \times 3 | 5 | 3 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 6 | 18 F | infected atheroma (lt. thigh) | — | <i>S. aureus</i> | 0.1 | 200 \times 3 | 3 | 1.8 | — | excellent | eradicated | — | — |
| 7 | 33 F | infected atheroma (lt. thigh) | — | CNS | ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 8 | 34 M | infected atheroma (rt. face) | — | CNS | 0.2 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 9 | 22 M | infected atheroma (lt. preauricle) | — | <i>S. aureus</i> | 0.2 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 10 | 63 M | infected atheroma (lt. postauricle) | — | <i>C. freundii</i> | 1.56 | 150 \times 3 | 7 | 3.15 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 11 | 55 M | infected atheroma (rt. submandibula) | — | CNS | 0.2 | 200 \times 3 | 4 | 2.4 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 12 | 68 M | infected atheroma (back) | DM | <i>S. aureus</i> | ≤ 0.025 | 200 \times 3 150 \times 3 | 3 2 | 2.7 | incision | good | eradicated | — | — |
| 13 | 60 M | infected atheroma (back) | — | <i>P. magnus</i> | ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 6 | 3.6 | incision | good | unknown | — | — |
| 14 | 30 M | infected atheroma (back) | — | <i>P. asaccharolyticus</i> | ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 5 | 3 | — | good | eradicated | — | — |
| 15 | 61 M | infected atheroma (rt. neck) | DM | <i>Corynebacterium</i> sp. <i>P. aeruginosa</i> | ≤ 0.025 >100 | 150 \times 3 | 11 | 4.95 | incision | good | eradicated | GOT \uparrow GPT \uparrow | — |
| 16 | 67 F | infected atheroma (face) | — | CNS <i>P. magnus</i> | 0.1 0.05 | 200 \times 3 | 5 | 3 | incision | good | persisted | diarrhea | — |
| 17 | 66 M | infected atheroma (rt. chest) | — | <i>S. aureus</i> | 0.05 | 200 \times 3 | 12 | 7.2 | incision | good | eradicated | GOT \uparrow GPT \uparrow | — |
| 18 | 31 F | infected atheroma (axilla) | — | CNS <i>P. acnes</i> | 0.05 ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 9 | 5.4 | incision | good | eradicated | — | — |
| 19 | 21 M | infected atheroma (lt. hip) | — | CNS | 0.39 | 200 \times 3 | 8 | 4.8 | incision | fair | eradicated | — | — |
| 20 | 51 M | infected atheroma (back) | — | CNS | 0.1 | 400 \times 3 | 10 | 12 | incision | fair | eradicated | loose stool glossitis abdominal discomfort | — |
| 21 | 64 F | infected atheroma (rt. neck) | — | NT | | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | — | unknown | unknown | — | combined with loxonin® for 3 days |
| 22 | 38 M | subcutaneous abscess (back) | — | CNS | ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 12 | 7.2 | incision | excellent | unknown | — | — |
| 23 | 25 M | subcutaneous abscess (nape) | — | <i>S. aureus</i> | 0.05 | 200 \times 3 | 6 | 3.4 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 24 | 40 F | subcutaneous abscess (hip) | — | CNS | ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | eradicated | glossitis | — |

CNS : coagulase-negative Staphylococci

DM : diabetes mellitus

NT : not tested

Table 1-2. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

| Case No. | Age (y) Sex | Diagnosis | Underlying disease | Isolated organisms | | Ritipenem acoxil | | | Surgical treatment | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effects | Remarks |
|----------|----------------|-------------------------------------|--------------------|--|------------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|--------------------|-----------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| | | | | species | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | dose (mg \times times) | duration (days) | total dose (g) | | | | | |
| 25 | 40 M | subcutaneous abscess (rt. thigh) | — | <i>S. aureus</i> | 0.2 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | persisted | — | — |
| 26 | 62 F | subcutaneous abscess (lt. knee) | — | <i>S. aureus</i> | 0.1 | 200 \times 3 | 4 | 2.4 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 27 | 24 M | subcutaneous abscess (sacrum) | — | <i>P. magnus</i> | 0.05 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 28 | 59 M | subcutaneous abscess (lt. inguinal) | malignant lymphoma | <i>S. aureus</i> <i>S. agalactiae</i> | 0.1 0.2 | 150 \times 3 | 7 | 3.15 | — | fair | replaced | — | — |
| 29 | 37 F | mastitis (lt.) | — | <i>P. prevotii</i> <i>Veillonella</i> sp. | 0.2 1.56 | 150 \times 3 | 7 | 3.15 | incision | excellent | replaced | — | — |
| 30 | 29 F | mastitis (lt.) | — | <i>Streptococcus</i> sp. | 0.1 | 200 \times 3 | 4 | 2.4 | puncture | excellent | eradicated | — | — |
| 31 | 37 F | mastitis (rt.) | — | <i>S. sanguis</i> <i>Veillonella</i> sp. | ≤ 0.025 ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 12 | 7.2 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 32 | 58 F | mastitis (rt.) | — | (—) | | 200 \times 3 | 3 | 1.8 | puncture | excellent | unknown | — | — |
| 33 | 52 F | mastitis (lt.) | — | <i>B. capillosus</i> | ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | unknown | diarrhea | — |
| 34 | 33 F | mastitis (rt.) | — | <i>S. aureus</i> | ≤ 0.025 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | good | eradicated | — | — |
| 35 | 36 F | mastitis (rt.) | — | NT | | 150 \times 3 | 5 | 2.25 | incision | good | unknown | — | — |
| 36 | 59 M | felon (rt. thumb) | — | CNS <i>S. intermedius</i> | 0.1 0.05 | 200 \times 3 | 8 | 4.8 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 37 | 68 M | felon (lt. middle finger) | — | <i>S. aureus</i> <i>C. freundii</i> | 0.2 3.13 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 38 | 44 M | suppurative hydradenitis (lt. hip) | — | CNS | 0.1 | 200 \times 3 | 6 | 3.6 | incision | excellent | unknown | GOT \uparrow GPT \uparrow | — |
| 39 | 48 F | lymphadenitis (lt. axilla) | — | NT | | 200 \times 3 | 14 | 8.4 | puncture | good | unknown | diarrhea | — |
| 40 | 63 M | lymphadenitis (lt. postauricle) | — | NT | | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | — | fair | unknown | — | — |
| 41 | 27 M | infected pilonidal sinus (sacrum) | — | CNS <i>S. morbillorum</i> <i>P. anaerobius</i> | 0.1 0.1 0.05 | 200 \times 3 | 1 | 0.6 | incision | unknown | unknown | — | follow-up for only one day |
| 42 | 55 M | branchial fistula | — | <i>S. mitis</i> | 1.56 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | poor | persisted | — | — |
| 43 | 55 M | periproctal abscess | — | CNS | 0.1 | 200 \times 3 | 9 | 5.4 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 44 | 54 M | periproctal abscess | hepatitis | <i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> | 1.56 1.56 0.2 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 45 | 40 M | periproctal abscess | — | <i>E. coli</i> <i>E. cloacae</i> | 1.56 12.5 | 200 \times 3 | 5 | 3 | incision | excellent | eradicated | GPT \uparrow | — |
| 46 | 25 M | periproctal abscess | — | <i>E. coli</i> | 0.78 | 200 \times 3 | 10 | 6 | incision | excellent | eradicated | — | — |
| 47 | 27 M | periproctal abscess | — | <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> | 0.39 0.1 | 150 \times 3 | 10 | 4.5 | incision | excellent | eradicated | — | — |

CNS : coagulase-negative Staphylococci

DM : diabetes mellitus

NT : not tested

Table 1-3. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

| Case No. | Age (y) Sex | Diagnosis | Underlying disease | Isolated organisms | | Ritipenem acoxil | | | Surgical treatment | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effects | Remarks |
|----------|----------------|-------------------------------------|--|---|-------------------------------|------------------|-----------------|----------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------|--------------|--|
| | | | | species | MIC (μg/ml) | dose (mg×times) | duration (days) | total dose (g) | | | | | |
| 48 | 38 M | periproctal abscess | — | <i>E. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. fragilis</i> | 3.13 0.78 0.1 | 200×3 | 7 | 4.2 | radical operation for anal fistula | excellent | eradicated | — | — |
| 49 | 35 M | periproctal abscess | — | CNS | 0.1 | 200×3 | 9 | 5.4 | incision | good | eradicated | — | — |
| 50 | 39 M | periproctal abscess | — | <i>P. micros</i> | 0.05 | 200×3 | 7 | 4.2 | radical operation for anal fistula | good | eradicated | — | — |
| 51 | 31 M | periproctal abscess | — | NT | | 200×3 | 7 | 4.2 | puncture | fair | unknown | — | — |
| 52 | 50 M | periproctal abscess | — | <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> | 0.39 0.1 | 200×3 | 7 | 4.2 | puncture | fair | eradicated | — | — |
| 53 | 84 F | wound infection (rt. lower abdomen) | cecum cancer | CNS <i>P. magnus</i> <i>B. fragilis</i> | 0.05 ≤0.025 0.2 | 200×3 | 3 | 1.8 | incision | excellent | eradicated | — | appen- dectomy |
| 54 | 74 M | wound infection (lt. hand) | bite wound | <i>S. oralis</i> <i>S. mutans</i> <i>F. necrophorum</i> | 0.05 0.1 ≤0.025 | 200×3 | 7 | 4.2 | incision | good | eradicated | — | — |
| 55 | 73 M | wound infection (abdomen) | abdominal trauma | <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> | 3.13 3.13 | 200×3 | 14 | 8.4 | — | good | eradicated | — | partial resection of the small in- testine |
| 56 | 59 M | wound infection (abdomen) | gastric cancer | CNS <i>E. faecalis</i> | 0.2 1.56 | 200×3 | 10 | 6 | — | good | eradicated | — | total gas- trectomy |
| 57 | 30 M | wound infection (abdomen) | gastric cancer | <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>B. uniformis</i> <i>E. lentum</i> | 100 0.39 6.25 ≤0.025 | 200×3 | 7 | 4.2 | incision | good | partially eradicated | — | bypass ope. |
| 58 | 61 F | wound infection (rt. lower abdomen) | — | <i>B. fragilis</i> | 0.2 | 200×3 | 9 | 5.4 | incision | good | eradicated | GOT↑ GPT↑ | append- ectomy |
| 59 | 68 F | wound infection (abdomen) | gallbladder stone | <i>S. marcescens</i> | 6.25 | 200×3 | 7 | 4.2 | incision | fair | persisted | — | cholecys- tectomy |
| 60 | 66 F | wound infection (abdomen) | portal hypertension | <i>S. aureus</i> | 100 | 200×3 | 14 | 8.4 | — | fair | unknown | — | partial resection of the jejunum |
| 61 | 66 M | wound infection (perineum) | rectal cancer | <i>S. aureus</i> | 100 | 150×3 | 4 | 1.8 | — | fair | persisted | — | Miles ope. |
| 62 | 74 M | wound infection (rt. inguinal) | DM inguinal hernia | CNS | 0.1 | 200×3 | 10 | 6 | debride- ment | fair | eradicated | — | hernior- rhaply |
| 63 | 31 M | cholecystitis | — | NT | | 200×3 | 3 | 1.8 | — | poor | unknown | — | — |
| 64 | 74 M | cholangitis | gallstone disease | <i>E. faecalis</i> <i>E. cloacae</i> | 3.13 12.5 | 200×3 | 7 | 4.2 | — | excellent | unknown | — | choledochal T-tube drainage |
| 65 | 79 F | cholangitis | gallbladder cancer | <i>K. pneumoniae</i> <i>E. coil</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. thetaiotaomicron</i> <i>P. asaccharolytica</i> | | 200×3 | 7 | 4.2 | PTCD | excellent | partially eradicated | — | radical operation of gallbladder cancer |
| 66 | 63 M | cholangitis | obstructive jaundice pancreatic cancer | <i>S. marcescens</i> | | 200×3 | 7 | 4.2 | — | good | persisted | — | PTCD |

CNS: coagulase-negative Staphylococci

DM: diabetes mellitus

NT: not tested

Table 1-4. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

| Case No. | Age (y) Sex | Diagnosis | Underlying disease | Isolated organisms | | Ritipenem acoxil | | | Surgical treatment | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effects | Remarks |
|----------|----------------|--------------------------------------|--|---|--------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|--------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| | | | | species | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | dose (mg \times times) | duration (days) | total dose (g) | | | | | |
| 67 | 55 M | cholangitis | obstructive jaundice gastric cancer | (-) | | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | PTBD | good | unknown | eosinophil \uparrow | — |
| 68 | 71 M | cholangitis | pancreatic cancer | NT | | 200 \times 3 | 14 | 8.4 | — | good | unknown | — | after pancreato- duodenectomy |
| 69 | 67 M | cholangitis | bile duct cancer | NT | | 200 \times 3 | 14 | 8.4 | — | good | unknown | — | hepatec- tomy |
| 70 | 75 F | cholangitis | obstructive jaundice | <i>Enterococcus</i> sp. <i>E. coil</i> <i>K. pneumoniae</i> | 6.25 1.56 1.56 | 200 \times 3 | 7 | 4.2 | — | good | persisted | — | P T B D |
| 71 | 79 F | cholangitis | DM intrahepatic stone | NT | | 200 \times 3 | 14 | 8.4 | — | good | unknown | — | — |
| 72 | 64 M | sternum abscess | DM | (-) | | 200 \times 3 | 14 | 8.4 | — | good | unknown | — | — |
| 73 | 22 M | residual abscess (rt. lower abdomen) | appendicitis | <i>E. avium</i> | 1.56 | 200 \times 3 | 3 | 1.8 | cavum abdominal drainage | poor | persisted | — | appendec- tomy drainage |

CNS : coagulase-negative Staphylococci

PTCD : percutaneous transhepatic cholangiodrainage

DM : diabetes mellitus

PTBD : percutaneous transhepatic biliary drainage

NT : not tested

Table 2. Clinical efficacy of ritipenem acoxil classified by diagnosis

| Diagnosis | | No. of cases | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate* (%) |
|---------------------------------|----------------------|--------------|-------------------|------|------|------|--------------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | |
| Skin and soft tissue infections | Infected atheroma | 20 | 11 | 7 | 2 | | 18/20 (90.0) |
| | Subcutaneous abscess | 7 | 6 | | 1 | | 6/7 |
| | Mastitis | 7 | 5 | 2 | | | 7/7 |
| | Others ¹⁾ | 6 | 3 | 1 | 1 | 1 | 4/6 |
| Sub-total | | 40 | 25 | 10 | 4 | 1 | 35/40 (87.5) |
| Periproctal abscess | | 10 | 6 | 2 | 2 | | 8/10 (80.0) |
| Wound infection | | 10 | 1 | 5 | 4 | | 6/10 (60.0) |
| Cholangitis · Cholecystitis | | 9 | 2 | 6 | | 1 | 8/9 |
| Others ²⁾ | | 2 | | 1 | | 1 | 1/2 |
| Total | | 71 | 34 | 24 | 10 | 3 | 58/71 (81.7) |

1) Felon, suppurative hydradenitis, lymphadenitis, branchial fistula,

2) Sternum abscess, residual abscess

* (excellent+good) / No. of patients evaluated

であった。嫌気性菌 26 株では *Bacteroides fragilis* が 6 株と最も多く、次いで *Peptostreptococcus magnus* 4 株となっていたが、全体で 95.5% の消失率であった (Table 5)。

これら検索された分離株について RIPM, CCL, CTM, CPDX, CFTM, ABPC の MIC を測定した。CTM については一部の株のみの測定であったが、グラム陽性菌 48 株では RIPM の MIC は $0.025 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下から $100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.1 \mu\text{g/ml}$ で、 MIC_{50} は $0.1 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。GNR 16 株では本剤の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し、そのピークは 1.56

$\mu\text{g/ml}$ で、 MIC_{50} は $1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。嫌気性菌 22 株では MIC は $0.025 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下から $6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは $0.025 \mu\text{g/ml}$ ないしそれ以下で、 MIC_{50} は $0.05 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 6)。各菌種とも他の経口セフェム系薬、ABPC と比較していずれも RIPM は優れた MIC を示していた。なお、症例 57, 60, 61 の 3 例より分離した *S. aureus* は methicillin (DMPPC) に対する MIC がいずれも $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、MRSA であった。

(d) 安全性

本剤投与による自他覚的副作用は 5 例に認められた。

Table 3. Clinical efficacy of ritipenem acoxil classified by isolated organism

| Isolated organism | | No. of cases | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate* (%) |
|-------------------------|----------------------------|--------------|-------------------|------|------|------|--------------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | |
| Monomicrobial infection | <u>gram-positive cocci</u> | | | | | | |
| | <i>S. aureus</i> | 10 | 5 | 3 | 2 | | 8/10 (80.0) |
| | CNS | 15 | 11 | 1 | 3 | | 12/15 (80.0) |
| | <i>S. mitis</i> | 1 | | | | 1 | 0/1 |
| | <i>Streptococcus</i> sp. | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| | <i>E. avium</i> | 1 | | | | 1 | 0/1 |
| | Sub-total | 28 | 17 | 4 | 5 | 2 | 21/28 (75.0) |
| | <u>gram-negative rods</u> | | | | | | |
| | <i>E. coli</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| | <i>C. freundii</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| | <i>S. marcescens</i> | 2 | | 1 | 1 | | 1/2 |
| | Sub-total | 4 | 2 | 1 | 1 | | 3/4 |
| | <u>anaerobe</u> | | | | | | |
| | <i>P. asaccharolyticus</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 |
| | <i>P. magnus</i> | 2 | 1 | 1 | | | 2/2 |
| Polymicrobial infection | <i>P. micros</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 |
| | <i>B. fragilis</i> | 1 | | 1 | | | 1/1 |
| | <i>B. capillosus</i> | 1 | 1 | | | | 1/1 |
| | Sub-total | 6 | 2 | 4 | | | 6/6 |
| | 2 strains | 15 | 8 | 5 | 2 | | 13/15 (86.7) |
| | 3 strains | 5 | 3 | 2 | | | 5/5 |
| | ≥4 strains | 2 | 1 | 1 | | | 2/2 |
| | Sub-total | 22 | 12 | 8 | 2 | | 20/22 (90.9) |
| Total | | 60 | 33 | 17 | 8 | 2 | 50/60 (83.3) |

* (excellent + good)/No. of patients evaluated

Table 4. Bacteriological efficacy of ritipenem acoxil classified by isolated organism

| Isolated organism | | No. of cases | Bacteriological efficacy | | | | | Efficacy rate* (%) |
|-------------------------|----------------------------|--------------|--------------------------|----------------------|----------|-----------|---------|--------------------|
| | | | eradicated | partially eradicated | replaced | persisted | unknown | |
| Monomicrobial infection | <u>gram-positive cocci</u> | | | | | | | |
| | <i>S. aureus</i> | 10 | 7 | | | 2 | 1 | 7/9 |
| | CNS | 15 | 12 | | | | 3 | 12/12 (100.0) |
| | <i>S. mitis</i> | 1 | | | | 1 | | 0/1 |
| | <i>Streptococcus</i> sp. | 1 | 1 | | | | | 1/1 |
| | <i>E. avium</i> | 1 | | | | 1 | | 0/1 |
| | Sub-total | 28 | 20 | | | 4 | 4 | 20/24 (83.3) |
| | <u>gram-negative rods</u> | | | | | | | |
| | <i>E. coli</i> | 1 | 1 | | | | | 1/1 |
| | <i>C. freundii</i> | 1 | 1 | | | | | 1/1 |
| | <i>S. marcescens</i> | 2 | | | | 2 | | 0/2 |
| | Sub-total | 4 | 2 | | | 2 | | 2/4 |
| | <u>anaerobe</u> | | | | | | | |
| | <i>P. asaccharolyticus</i> | 1 | 1 | | | | | 1/1 |
| Polymicrobial infection | <i>P. magnus</i> | 2 | 1 | | | | 1 | 1/1 |
| | <i>P. micros</i> | 1 | 1 | | | | | 1/1 |
| | <i>B. fragilis</i> | 1 | 1 | | | | | 1/1 |
| | <i>B. capillosus</i> | 1 | | | | | 1 | |
| | Sub-total | 6 | 4 | | | | 2 | 4/4 |
| | 2 strains | 15 | 11 | | 2 | 1 | 1 | 13/14 (92.9) |
| | 3 strains | 5 | 4 | | | 1 | | 4/5 |
| | ≥4 strains | 2 | | 2 | | | | 0/2 |
| | Sub-total | 22 | 15 | 2 | 2 | 2 | 1 | 17/21 (81.0) |
| Total | | 60 | 41 | 2 | 2 | 8 | 7 | 43/53 (81.1) |

* (eradicated + replaced)/No. of patients evaluated

Table 5. Bacteriological response to ritipenem acoxil

| Isolated organism | No. of strains | Bacteriological response | | | Eradication rate* (%) |
|-----------------------------|----------------|--------------------------|-----------|---------|-----------------------|
| | | eradicated | persisted | unknown | |
| <u>Gram-positive aerobe</u> | | | | | |
| <i>S. aureus</i> | 13 | 9 | 3 | 1 | 9/12 (75.0) |
| CNS | 21 | 16 | 1 | 4 | 16/17 (94.1) |
| <i>S. agalactiae</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>S. sanguis</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>S. mitis</i> | 1 | | 1 | | 0/1 |
| <i>S. oralis</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>S. mutans</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>Streptococcus</i> sp. | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>E. faecalis</i> | 5 | 4 | | 1 | 4/4 |
| <i>E. avium</i> | 1 | | 1 | | 0/1 |
| <i>Enterococcus</i> sp. | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>Corynebacterium</i> sp. | 2 | 2 | | | 2/2 |
| Sub-total | 49 | 37 | 6 | 6 | 37/43 (86.0) |
| <u>Gram-negative rods</u> | | | | | |
| <i>E. coli</i> | 7 | 5 | 2 | | 5/7 |
| <i>C. freundii</i> | 2 | 2 | | | 2/2 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 4 | 3 | 1 | | 3/4 |
| <i>E. cloacae</i> | 3 | 2 | | 1 | 2/2 |
| <i>S. marcescens</i> | 2 | | 2 | | 0/2 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 2 | 1 | 1 | | 1/2 |
| Sub-total | 20 | 13 | 6 | 1 | 13/19 (68.4) |
| <u>Anaerobe</u> | | | | | |
| <i>S. intermedius</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>S. morbillorum</i> | 1 | | | 1 | |
| <i>P. anaerobius</i> | 1 | | | 1 | |
| <i>P. asaccharolyticus</i> | 2 | 2 | | | 2/2 |
| <i>P. magnus</i> | 4 | 2 | 1 | 1 | 2/3 |
| <i>P. micros</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>P. prevotii</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>E. lentum</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>P. acnes</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>B. fragilis</i> | 6 | 6 | | | 6/6 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>B. capillosus</i> | 1 | | | 1 | |
| <i>B. uniformis</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>P. asaccharolytica</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>F. necrophorum</i> | 1 | 1 | | | 1/1 |
| <i>Veillonella</i> sp. | 2 | 2 | | | 2/2 |
| Sub-total | 26 | 21 | 1 | 4 | 21/22 (95.5) |
| Total | 95 | 71 | 13 | 11 | 71/84 (84.5) |

*No. of strains eradicated/No. of strains evaluated

その内容は消化器症状が主体で、下痢 3 例、舌炎 1 例、軟便・舌炎・胃部不快感 1 例であった。下痢のうち 2 例は特に処置を必要とせず、投与終了後あるいは中止とともに速やかに症状は消失した。残りの 3 例は、対症療法を行なうとともに投与を継続あるいは中止することにより症状は消失した。これら副作用はいずれも重篤なものではなく特に問題となるものではなかった。

臨床検査値の異常変動については、臨床検査を本剤投与前後に実施した 55 例中 6 例に認められた。そのうち 4 例が GOT, GPT の上昇、1 例が GPT の上昇という

肝機能異常であった。しかし、その変動はいずれも 100 IU/l に満たない軽度のものであり、臨床上特に問題となるものではなかった。残りの 1 例は好酸球増多であったが、10% (総数 640/mm³) と軽度であり、特に問題となるものではなかった (Table 7)。

(e) 有用性

臨床効果および安全性を鑑みた有用性判定は、有用以上を有用率とすると、感染性粉瘤で 90.0%, 皮膚軟部組織感染症 40 例全体で 82.5%, 肛門周囲膿瘍 10 例で 80.0%, 創感染 10 例で 60.0%, 胆道感染症で 8/9 で

Table 6. Susceptibility distribution of clinical isolates from patients evaluated in this study

| Isolated organisms | Drugs | No. of strains | MIC (μg/ml) | | | | | | | | | | | | | | MIC ₉₀ | MIC ₉₉ |
|-----------------------|-------|----------------|-------------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|-----|------|-------------------|-------------------|
| | | | ≤0.025 | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | >100 | | |
| Gram-positive aerobes | RIPM | 48 | 8 | 6 | 14 | 8 | 1 | | 4 | 3 | 1 | | | | 3 | | 0.1 | 3.13 |
| | CCL | 48 | | | 1 | 4 | 10 | 5 | 7 | 7 | 3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 1.56 | 100 |
| | CTM | 12 | | | | 1 | | 2 | 5 | | | | 1 | 2 | 1 | | 1.56 | 50 |
| | CPDX | 48 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 6 | 15 | 5 | 4 | 1 | 1 | 3 | | 5 | 1.56 | >100 |
| | CFTM | 48 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | 6 | 14 | 8 | 2 | 2 | | 4 | 1 | 4 | 1.56 | 100 |
| | ABPC | 48 | 9 | 4 | 3 | 3 | 7 | 5 | 4 | 1 | 3 | 3 | 2 | 4 | | | 0.39 | 25 |
| Gram-negative rods | RIPM | 16 | | | | | 3 | 2 | 5 | 2 | 1 | 2 | | | | 1 | 1.56 | 12.5 |
| | CCL | 16 | | | | | | | 4 | 2 | 2 | 1 | | 1 | | 6 | 6.25 | >100 |
| | CTM | 7 | | | 1 | 4 | | | | | | | | | | 2 | 0.2 | >100 |
| | CPDX | 16 | | | 3 | 1 | 5 | | 1 | 2 | 1 | 1 | | | | 2 | 0.39 | >100 |
| | CFTM | 16 | | | 5 | 4 | 1 | | | 4 | | | | | 1 | 1 | 0.2 | 100 |
| | ABPC | 16 | | | | | | 1 | | 4 | | | 1 | 4 | | 6 | 50 | >100 |
| Anaerobes | RIPM | 22 | 9 | 4 | 3 | 4 | | | 1 | | 1 | | | | | | 0.05 | 0.2 |
| | CCL | 22 | | 1 | 1 | 7 | 4 | 1 | | | | 1 | | | 1 | 6 | 0.39 | >100 |
| | CTM | 9 | 1 | 1 | 1 | | | | 1 | | | | | 2 | 1 | 2 | 50 | >100 |
| | CPDX | 22 | 10 | | 2 | | | 2 | 1 | | 1 | | 3 | 1 | | 2 | 0.1 | 50 |
| | CFTM | 22 | 10 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | | 1 | 2 | 2 | | | 2 | 0.05 | 25 |
| | ABPC | 22 | 11 | 2 | | | 1 | 1 | | | 1 | 2 | | 2 | | 2 | ≤0.025 | 50 |
| Total | RIPM | 86 | 17 | 10 | 17 | 12 | 4 | 2 | 10 | 5 | 3 | 2 | | | 3 | 1 | 0.1 | 6.25 |
| | CCL | 86 | | 1 | 2 | 11 | 14 | 6 | 11 | 9 | 5 | 3 | 3 | 3 | 2 | 16 | 1.56 | >100 |
| | CTM | 28 | 1 | 1 | 2 | 5 | | 2 | 6 | | | | 1 | 4 | 2 | 4 | 1.56 | >100 |
| | CPDX | 86 | 11 | 2 | 6 | 3 | 7 | 8 | 17 | 7 | 6 | 2 | 4 | 4 | | 9 | 1.56 | >100 |
| | CFTM | 86 | 12 | 2 | 8 | 5 | 3 | 7 | 15 | 12 | 3 | 4 | 2 | 4 | 2 | 7 | 1.56 | 100 |
| | ABPC | 86 | 20 | 6 | 3 | 3 | 8 | 7 | 4 | 5 | 4 | 5 | 3 | 10 | | 8 | 0.78 | 50 |

RIPM : ritipenem CCL : cefaclor CTM : cefotiam CPDX : cefpodoxime CFTM : ceftaram ABPC : ampicillin
Inoculum size : 10⁸CFU/ml

Table 7. Abnormal laboratory findings after ritipenem acoxil treatment

| Case No. | Age | Sex | Item |
|----------|-----|-----|--|
| 15 | 61 | M | GOT (U/l) ↑ (15→48→23) GPT (U/l) ↑ (18→51→21) |
| 17 | 66 | M | GOT (U/l) ↑ (28→53→34) GPT (U/l) ↑ (24→68→38) |
| 38 | 44 | M | GOT (U/l) ↑ (37→50) GPT (U/l) ↑ (48→65) |
| 45 | 40 | M | GPT (U/l) ↑ (20→99→77) |
| 58 | 61 | F | GOT (U/l) ↑ (31→93→60) GPT (U/l) ↑ (44→83→64) |
| 67 | 55 | M | Eosinophil (%) ↑ (4→10) |

あった。71 例全体での成績は、極めて有用 30 例、有用 26 例、やや有用 11 例、有用性なし 4 例で有用率は 78.9 %であった (Table 8)。

Ⅲ. 考 察

新しい経口ペネム系抗生物質である RIPM-AC について、外科領域における臨床的検討を行なった。経口ペネム系抗生物質としては、本邦に於いては fropenem (FRPM : SY5555)^{6, 7)} が検討されているが、従来まで

の経口抗菌薬と比較して、その抗菌力はMRSA を除くブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌、緑膿菌を除くグラム陰性桿菌、そして*Bacteroides* 属をはじめとする嫌気性菌に対して極めて広く、且、強いものとなっている。又、carbapenem 系抗菌薬と同様に各種β-ラクタマーゼに極めて安定である⁴⁾。今回検討した RIPM-ACは、腸管よりの吸収性を高めるために 2 位カルボン酸にアセトキシメチル基をエステル結合させたプロドラッグであり、主として腸管壁のエステラーゼに

Table 8. Clinical utility of ritipenem acoxil classified by diagnosis

| Diagnosis | | No. of cases | Clinical utility | | | | | Utility rate* (%) |
|---------------------------------|----------------------|--------------|------------------|--------|-----------------|------------|-------------|-------------------|
| | | | extremely useful | useful | slightly useful | not useful | undesirable | |
| Skin and soft tissue infections | Infected atheroma | 20 | 11 | 7 | 1 | 1 | | 18/20 (90.0) |
| | Subcutaneous abscess | 7 | 5 | | 2 | | | 5/7 |
| | Mastitis | 7 | 4 | 3 | | | | 7/7 |
| | Others ¹⁾ | 6 | 2 | 1 | 2 | 1 | | 3/6 |
| Sub-total | | 40 | 22 | 11 | 5 | 2 | | 33/40 (82.5) |
| Periproctal abscess | | 10 | 5 | 3 | 2 | | | 8/10 (80.0) |
| Wound infection | | 10 | 1 | 5 | 4 | | | 6/10 (60.0) |
| Cholangitis・Cholecystitis | | 9 | 2 | 6 | | 1 | | 8/9 |
| Others ²⁾ | | 2 | | 1 | | 1 | | 1/2 |
| Total | | 71 | 30 | 26 | 11 | 4 | | 56/71 (78.9) |

1) Felon, suppurative hydradenitis, lymphadenitis, branchial fistula

2) Sternum abscess, residual abscess

* (extremely useful+useful)/No. of patients evaluated

よって加水分解され、活性体としてのRIPMに変化して作用する特徴を有している。

外科領域における経口抗菌薬の適応疾患としては、外来で扱う皮膚軟部組織感染症⁸⁾、肛門周囲膿瘍⁹⁾、化膿性乳腺炎、創傷二次感染、そして入院症例では中等症までの経口摂取可能な胆道感染症¹⁰⁾、腹腔内感染症などがあげられる。しかし、近年の経口抗菌薬の進歩によって、特に新経口セフェム薬、ニューキノロン薬の登場によって、外科領域における経口抗菌薬の適応¹¹⁾も徐々に拡大される傾向となっている。そこで今回、外科領域におけるRIPM-ACの有用性について臨床的に検討してみた。今回の検討では、本剤の投与量は1回200mg 1日3回投与が64例と最も多く、次いで1回150mg 1日3回投与が7例などとなっている。

73例に本剤が投与されたが、臨床効果および有用性に関して評価可能な対象となった疾患は、感染性粉瘤20例、皮下膿瘍7例、乳腺炎7例を中心とする皮膚軟部組織感染症40例、肛門周囲膿瘍10例、創感染10例、胆管炎・胆嚢炎9例、術後遺残膿瘍および胸壁膿瘍各1例の計71例であった。又、安全性に関しては72例について評価された。これらの疾患の多くにおいて、治療目的にて切開などの外科的処置が施行されている。適切な外科的処置は外科領域の感染性疾患の治療に欠くことができず、一般臨床上行なうべき処置であることより、今回は外科的処置の有無を薬剤の臨床効果の評価項目には加えずに行なった。

まず、皮膚軟部組織感染症⁸⁾についてみると、有効以上の有効率は感染性粉瘤で90.0%、皮下膿瘍6/7、乳腺炎7/7と良好であり、全体では87.5%と優れていた。これらの分離細菌は一般的に感染性粉瘤ではCNSが、その他のものは*S. aureus*が中心であり、MRSAの頻度

は極めて低い。従って、従来よりCCLなどの経口セフェム薬やABPCなどの経口ペニシリン薬が用いられてきた。しかし、近年β-ラクタマーゼ産生菌の増加によってこれらに抵抗性を示す菌株も見られるようになってきており、このような症例においても本剤は有効なものになると考えられる。

次に肛門周囲膿瘍⁹⁾についてみると、有効率は80.0%の成績であった。この成績は、FRPM⁸⁾の100%より低いものであったが、肛門周囲膿瘍は適切な切開が最も有効であり、且、治療上必要である。しかし、今回の検討10症例中穿刺のみの処置によりやや有効の結果となった2例が含まれた結果、このような成績となったと考えられる。一般的に、分離細菌は*E. coli*、*Klebsiella*属などの好気性菌と*B. fragilis*などの嫌気性菌との混合感染の場合が多く、*B. fragilis*などの嫌気性菌にまで強い抗菌力を有する本剤は、*E. coli*、*Klebsiella*属に強い抗菌力を有するものの嫌気性菌にやや弱いニューキノロン薬以上に、経口剤として本疾患に有用なものと考えられる。

胆管炎を中心とする胆道感染症では著効は少なかったが、有効例が多かったことより8/9の有効以上の成績であった。胆道感染症における原因菌の検索は必ずしも容易ではないが、一般的には*E. coli*、*Klebsiella*属、腸球菌および*B. fragilis*などの嫌気性菌が多くなっている¹²⁾。これらの菌種に対しても本剤は優れた抗菌力を有しているが、胆道感染症、特に胆管炎に関しては抗菌薬の胆汁中移行性が抗菌力と同時に大きく影響している。β-ラクタム系薬の胆汁中移行性¹⁰⁾は、分子量、血清蛋白結合率と大きく関連している。本剤の分子量は小さく、血清蛋白結合率も27%前後と報告⁴⁾されており、また、胆汁中移行の報告をみても、本剤の胆汁中濃

度は血中濃度より低いものと考えられる。しかし、今回の検討で優れた臨床効果が得られたことは、本剤の優れた抗菌力によるものと推察された。

一方、創感染、遺残膿瘍などの術後感染症では、従来よりその臨床効果は他疾患と比較して低率な場合が多い。その理由は、MRSA や緑膿菌といった薬剤抵抗性の菌種が多くなるためである¹³⁾。今回の検討症例には緑膿菌は認めなかったが、本剤の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ の MRSA が創感染の 3 例に認められており、その結果、創感染は著効 1 例のみと少なく、有効以上も 60.0% と低い臨床成績となったと考えられた。なお、従来までの経口抗菌薬は、術後の腹腔内感染などには殆ど用いられなかったが、今回、1 例に使用され無効となった。しかし、本剤の抗菌力よりみて、MRSA と緑膿菌を除く原因菌で経口投与が可能な症例であれば、一応適応としても良いのではと考えられた。

71 例全体での臨床効果は著効 34 例、有効 24 例、やや有効 10 例、無効 3 例で有効以上 81.7% であった。この成績は、他の経口抗菌薬の成績¹⁴⁻¹⁷⁾と同様なものであった。

次に、本剤の特徴としての極めて広い抗菌スペクトルと強い抗菌力より、細菌学的効果について検討してみた。まず薬剤投与前の分離細菌の本剤に対する感受性を各種経口セフェム薬および ABPC と比較したところ、本剤の MIC₉₀ はグラム陽性菌で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、GNR で 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 、嫌気性菌で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と他剤と比較し極めて優れた結果であった。次に分離細菌別に細菌学的効果を菌消失率で見ると、単独感染では GPC 83.3%、GNR 2/4、嫌気性菌 4/4 の成績であった。又、複数菌感染全体では 81.0% の菌消失率であり、全体では 81.1% の成績であった。この成績は本剤の優れた抗菌力を反映した良好な結果であった。又、疾患別に細菌学的効果をみると、感染性粉瘤では CNS を主とした GPC が多くを占め、これらのほとんどが除菌されていた。皮下膿瘍では *S. aureus* を主とする GPC が多くを占めていたが、同様に優れた除菌効果であった。一方、肛門周囲膿瘍は *E. coli*、*B. fragilis* などの腸管内細菌叢由来の菌種による複数菌感染が多くなっていたが、同様に優れた除菌効果であった。しかし、創感染では分離細菌に一定の傾向は見られず、又、MRSA が 3 株検出されたことより、除菌効果も他の感染症より劣っていた。胆道感染症に於いては、菌検索の困難性より細菌学的効果は不明な例が多くなっていた。

本剤の安全性に関して 72 例について自他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動について検討したが、自他覚的副作用を 5 例 (6.9%) に認めた。その内容は下痢 3 例、舌炎 1 例、軟便・舌炎・胃部不快感 1 例と消化器症状であり、経口抗菌薬に一般的に認められる副作用

であった。また、いずれも軽度のものであり、特に問題となるものは認めなかった。この成績は FRPM¹⁸⁾ の発現率 4.88% とほぼ同様であり、且、その内容も同様な傾向であった。臨床検査値の異常変動については実施した 55 例中 6 例 (10.9%) に認められたが、うち 5 例は GOT、GPT などの肝機能異常、1 例は好酸球増多であった。これらも β -ラクタム系薬¹⁸⁾において一般的に認められるものであり、且、その程度も極めて軽微な変動であり、臨床上特に問題となるものではなかった。

臨床効果および安全性を加味した有用性に関しては、全体で 78.9% の有用率であり、この成績は胆道感染症や創感染などが対象疾患として比較的多い今回の検討においては、経口抗菌薬としては優れた成績と考えられた。

以上の成績により、新しい経口ペネム系抗生物質である RIPM-AC は 1 回 200 mg 1 日 3 回投与を中心とした用量で、外科領域感染症に対して優れた臨床効果並びに細菌学的効果を有し、且、その安全性に関しても問題となるものは認めず、有用性の極めて高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Franceschi G, Foglio M, Alpegiani M, Battistini C, Bedeschi A, Perrone E, Zarini F, Arcamone F : Synthesis and biological properties of sodium (5 R, 6 S, 8 R)-6 α -hydroxyethyl-2-carbamoyloxymethyl-2-penem-3-carboxylate (FCE22101) and its orally absorbed esters FCE22553 and FCE22891. J. Antibiot 36 : 938~941, 1983
- 2) Wise R, Andrews J M, Danks G : Comparison of *in vitro* activity of FCE22101, a new penem, with those of other β -lactam antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother 24 : 909~914, 1983
- 3) Neu H C, Chin N X, Labthavikul P : The *in vitro* activity of a novel penem FCE22101 compared of other β -lactam antibiotics. J. Antimicrob. Chemother 16 ; 305~313, 1985
- 4) 熊澤浄一 : 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. FC/TA-891, 福岡, 1994
- 5) 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
- 6) 國井乙彦, 齋藤 篤 : 第 41 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SY5555, 東京, 1993
- 7) 由良二郎, 他 : 外科領域における SY-5555 の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 42 (S-1) :

- 530～537, 1994
- 8) 酒井克治, 他: 皮膚軟部組織感染症に対する Cefotiam hexetil の薬効評価-Cefaclor との二重盲検比較試験-。Chemotherapy 37 (1): 37～58, 1989
- 9) 品川長夫, 柴田純孝, 石川 周, 岩井昭彦, 加藤文彦, 由良二郎, 野垣正宏, 升森茂樹, 尾関武郎, 野垣茂吉: 肛門周囲膿瘍における分離菌とその抗生剤感受性。日本大腸肛門病会誌 39 (2): 144～148, 1986
- 10) 石川 周, 真下啓二, 水野 章, 品川長夫: 胆道感染症における抗生剤の選択。日腹救誌 14 (5): 865～870, 1994
- 11) 由良二郎: 外科感染症に対する経口抗菌薬。最新経口抗菌薬 (第1版 上田 泰編) p. 181～189, メディカルレビュー社, 大阪, 1993
- 12) 石川 周, 真下啓二, 由良二郎: 胆道感染。治療の領域 5 (6): 1117～1124, 1989
- 13) 石川 周: 外科術後の化学療法。クリニカ 21 (2): 151～157, 1994
- 14) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 水野 章, 三島 晃, 水野裕支: 外科領域における Cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 34 (S-5): 928～945, 1986
- 15) 由良二郎, 品川長夫, 水野 章, 真下啓二, 谷口正哲, 保里恵一, 福井拓治, 渡辺 晋, 吉見治, 石川 周: 外科領域における CS-807 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-1): 664～676, 1988
- 16) 由良二郎, 他: 外科領域における Cefotiam hexetil の臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-6): 694～702, 1988
- 17) 由良二郎, 他: 外科領域感染症に対する Fleroxacin の臨床的検討。Jpn J Antibiot 44 (6): 614～624, 1991
- 18) 大久保滉, 島田 馨: 抗菌薬の安全性- β -ラクタム剤を中心に-。診療新社, 大阪, p. 1～180, 1987

Clinical study on ritipenem acoxil in the surgical field

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Keiji Mashita and Tadao Manabe

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Kazuya Suzuki, Akishige Nakamura and Masamitsu Hasegawa

Department of Surgery, Koseiren Bisai Hospital

Yoshimasa Tachi

Department of Surgery, Koseiren Asuke Hospital

Keiji Matsugaki

Department of Surgery, Inabe Kosei Hospital

Akitoshi Ito and Keiichi Hori

Department of Surgery, Kakegawa Municipal General Hospital

Takeshi Okubo

Department of Surgery, Kariya General Hospital

Moritsugu Tanaka

Department of Surgery, Komono Kosei Hospital

Akihiko Iwai, Hiroshi Mizuno, Tetsushi Hayakawa, Seiji Maeda

Department of Surgery, Chita Kosei Hospital

Nobuatsu Tsuruga, Naohisa Ueda

Department of Surgery, NTT Tokai General Hospital

Sumitaka Shibata

Department of Surgery, Midori Municipal Hospital

Katsuhiko Tanabe, Kazuaki Matsumoto, Susumu Hosono, Youta Yamagishi

Department of Surgery, Rinko Hospital

Takeaki Shimizu

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

We performed a clinical study on ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new penem antibiotic, in the surgical field to determine its clinical efficacy. The results were as follows.

RIPM-AC was orally administered to 73 patients with surgical infections. In 71 patients evaluated for clinical efficacy, the clinical response was excellent in 34, good in 24, fair in 10 and poor in 3 patients, and the overall efficacy rate was 81.7% (58/71).

In the bacteriological study, the causative pathogens were isolated from 60 patients, and eradicated in 41, partially eradicated in 2, replaced in 2, persisted in 8 and unknown in 7 patients. The overall eradication rate was 81.1% (43/53).

Side effects were diarrhea in 3 patients, glossitis in 1 and loose stool, glossitis and abdominal discomfort in 1 patient. Abnormal laboratory findings were elevation of GOT and GPT in 4 patients, elevation of GPT in 1 and eosinophilia in 1 patient. All these abnormal changes improved after treatment.