

## 産婦人科領域感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

千村哲朗・平山寿雄

山形大学医学部産科婦人科学教室\*

森崎伸之

仙台徳洲会病院産婦人科

村山一彦

篠田総合病院産婦人科

沼崎政良

長井市立総合病院産婦人科

産婦人科領域の感染症に対し、新しく開発された Penem 系薬剤である ritipenem acoxil (RIPM-AC) の臨床効果と安全性について臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) 産婦人科領域感染症 16 例を対象とし、RIPM-AC 200 mg×3/日の経口投与を 7～15日間行った。総投与量は 4.2～8.4 g であった。

2) 臨床効果は、判定対象となった子宮内感染 (n=5)、子宮付属器炎 (n=2)、外性器炎 (n=3)、乳腺炎 (n=1) の計 11 例で、有効率は 11/11 (100%) であった。

細菌学的臨床効果では有効率 7/8、細菌学的効果では、菌消失 7/13、菌交代 5/13 で菌消失率は 12/13 (92.3%) であった。

3) 本剤投与による自覚的副作用及び臨床検査値の異常は全例で認められなかった。

以上の結果より RIPM-AC の産婦人科領域感染症への有用性が示唆された。

**Key words :** ritipenem acoxil, 産婦人科, 臨床効果

産婦人科領域における各種感染症に対する経口抗菌剤の投与は、軽症から中等症の感染症が対象となるが、新しく開発された Penem 系経口抗生物質である ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、プロドラッグで各種  $\beta$ -lactamases に対する安定性と広域抗菌スペクトラムに対する優れた抗菌力が報告<sup>1-3)</sup>されている。

今回、我々は RIPM-AC 臨床試験に参加し、産婦人科領域の感染症に対する薬剤の臨床効果を検討したので、その成績を報告したい。

## I. 材料と方法

平成 4 年 6 月より平成 4 年 12 月までの間に山形大学産婦人科及び関連病院において、治験の同意の得られた産婦人科領域の各種感染症患者 (n=16) を対象とした。年齢は 23～61 歳で、疾患別では子宮内感染 (n=5)、子宮付属器炎 (n=5)、外性器炎 (n=3)、子宮頸管炎 (n=2)、乳腺炎 (n=1) である。薬剤の投与方法は、実施要綱に基づいて 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与によった。投与期間は 7～15 日間で、総投与量は 4,200～8,400 mg であった。併用薬剤及びその他の処置については行っていない。

## 検査及び観察項目 :

臨床試験実施要綱に基づいて、臨床症状・所見の観察及び臨床検査 (血液一般・肝機能・腎機能・尿所見) を施行した。細菌学的検査は、研究会指定の方法により東京総合臨床検査センターに送付し、同時に各施設でも可能な限り実施した。

## 効果判定 :

自覚症状・他覚所見、検査所見の推移のもとに、著効、有効、無効、判定不能の 4 段階法によった。細菌学的効果は、推定起炎菌の消長のもとに、消失、減少または部分消失、存続、菌交代、不明の 5 段階法によった。また、安全性については、本剤投与による随伴作用及び臨床検査値の推移についても検討した。

## II. 結果

産婦人科領域の各種感染症に対し、RIPM-AC を投与した症例の概要を Table 1 に示す。但し、頸管炎の 2 例 (No. 2 及び No. 5) は結果的に淋菌が検出されなかったため淋菌性である確証が得られず、子宮付属器炎 (No. 6) はクラミジア陽性であることが投薬終了後に判明したため、実施要綱に基づいて除外症例とした。ま

\*山形県山形市飯田西 2-2-2

Table 1-1. Clinical effects of ritipenem acoxil

Case No.	Age	Diagnosis	Daily dose and duration	Isolated organisms		Clinical response	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	Remarks
				before	after					
1	31	Bartholin's abscess	200×3×7 4200mg	pus: <i>Actinomyces naeslundii</i> (+)	ND (healing)	redness (+→-) swelling (+→-) pain (+→-) CRP : 1.7→<0.2mg/dl WBC : 9200→4600 BT : 36.2→36.3	good	eradicated	none	
2	24	cervicitis	200×3×7 4200mg	/		erosion (+→-) cervical secretion (4+→-) leukorrhea (+→-) CRP : <0.2→<0.2mg/dl WBC : 5200→6400 BT : 36.8→36.1	unevaluable	unevaluable	none	dropped out
3	31	puerperal intrauterine infection	200×3×7 4200mg	uterine content: <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (+)	ND	lower abdominal pain (2+→-) oppressive pain (2+→-) tenderness of uterus (2+→-) CRP : 2.8→<0.2mg/dl WBC : 8500→6700 BT : 37.0→36.4	good	unknown	none	
4	25	mastitis	200×3×10 6000mg	pus: <i>Staphylococcus aureus</i> (#) (MRSA)	<i>Staphylococcus aureus</i> (+) (MRSA)	redness (+→-) pain (+→-) size (3+→+) CRP : 1.1→<0.2mg/dl WBC : 8900→5000 BT : 37.5→36.4	good	decreased	none	
5	43	cervicitis	200×3×8 4200mg	/		cervical secretion (3+→+) redness (3+→±) leukorrhea (3+→-) BT : 36.6→35.2	unevaluable	unevaluable	none	dropped out
6	28	salpingitis	200×3×14 7800mg	/		lower abdominal pain (2+→-) oppressive pain (+→+) tenderness of uterus (+→+) CRP : 0.7→3.49mg/dl WBC : 9100→10900 BT : 37.0→37.0	unevaluable	unevaluable	none	dropped out
7	44	pyometra	200×3×8 4200mg	uterine content: <i>Peptostreptococcus magnus</i> (+)	<i>Escherichia coli</i> (+)	lower abdominal pain (-→-) oppressive pain (+→-) tenderness of uterus (2+→-) CRP : 0.28→0.57mg/dl WBC : 4500→4300 BT : 36.8→36.7	good	replaced	none	
8	30	salpingitis	200×3×15 8400mg	uterine content: CNS(+) <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (+)	(-)	lower abdominal pain (2+→-) oppressive pain (+→-) tenderness of uterus (2+→-) CRP : 0.36→0.43mg/dl WBC : 7300→4500 BT : 37.3→36.6	good	eradicated	none	
9	52	pyometra	200×3×8 4200mg	uterine content: <i>Streptococcus constellatus</i> (#) <i>Peptostreptococcus micros</i> (#)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (+)	lower abdominal pain (+→-) oppressive pain (+→-) tenderness of uterus (+→-) CRP : 0.3→<0.1mg/dl WBC : 6400→4300 BT : 36.4→36.2	good	replaced	none	

ND : not done    BT : body temperature  
CNS : coagulase-negative Staphylococci

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 1-2. Clinical effects of ritipenem acoxil

Case No.	Age	Diagnosis	Daily dose and duration	Isolated organisms		Clinical response	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects	Remarks
				before	after					
10	33	salpingitis	200×3×8 4200mg	/		lower abdominal pain (+ → -) oppressive pain (+ → -) tenderness of uterus (- → -) CRP : <0.1 → <0.1mg/dl WBC : 5100 → 3400 BT : 36.9 → 36.0	unevaluable	unevaluable	none	dropped out
11	30	salpingitis	200×3×8 4200mg	/		lower abdominal pain (+ → -) oppressive pain (+ → -) tenderness of uterus (- → -) CRP : <0.1 → <0.1mg/dl WBC : 6200 → 5500 BT : 36.9 → 37.1	unevaluable	unevaluable	none	dropped out
12	37	Bartholin's abscess	200×3×10 5400mg	pus : CNS(+) <i>Peptostreptococcus</i> → <i>asaccharolyticus</i> (+)	ND (healing)	redness (+ → -) swelling (+ → -) pain (+ → -) CRP : <0.1 → <0.1mg/dl WBC : 8500 → 4800 BT : 37.2 → 36.7	good	eradicated	none	
13	44	endometritis	200×3×8 4200mg	uterine content : <i>Peptostreptococcus</i> <i>micros</i> (#) → <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> (#)	ND	lower abdominal pain (+ → -) oppressive pain (2+ → -) tenderness of uterus (2+ → -) CRP : (+) → (-) WBC : 7700 → 5000 BT : 36.4 → 36.6	good	unknown	none	
14	61	Bartholin's abscess	200×3×8 4200mg	pus : CNS(+) <i>Citrobacter</i> <i>freundii</i> (+)	ND (healing)	redness (+ → -) swelling (+ → -) pain (+ → -) CRP : 0.0 → 0.0mg/dl WBC : 5900 → 4300 BT : 36.4 → 35.7	good	eradicated	none	
15	28	puerperal intrauterine infection	200×3×8 4200mg	uterine content : CNS(+) <i>Peptostreptococcus</i> <i>anaerobius</i> (+)	→ <i>Corynebacterium</i> sp.(+)	lower abdominal pain (- → -) oppressive pain (- → -) tenderness of uterus (2+ → -) CRP : 0.3 → 0.0mg/dl WBC : 4700 → 5000 BT : 38.8 → 36.1	good	replaced	none	
16	23	salpingitis	200×3×8 4200mg	uterine content : (-)	→ <i>Enterobacter</i> <i>cloacae</i> (+)	lower abdominal pain (2+ → +) oppressive pain (- → -) tenderness of uterus (+ → +) CRP : 6.3 → 0.0mg/dl WBC : 5100 → 5200 BT : 36.9 → 36.7	good	unknown	none	

ND : not done BT : body temperature  
CNS : coagulase-negative Staphylococci

た、子宮附属器炎 (No. 10 及び No. 11) は附属器部位圧痛が中等度であったため投薬を開始したが、体温、白血球数、CRP の低値により感染症状不明確 (判定委員会) の理由により除外症例とした。但し、安全性については評価対象とした。

以上の結果より臨床的効果の判定 (n=11) では、有効率 11/11 (100%) であった (Table 2)。

RIPM-AC が有効であった産褥子宮内感染の 2 例 (Case No. 3 及び No. 15) の臨床経過を Fig. 1, Fig. 2 に示す。細菌学的臨床効果では、菌消失 4/8, 減少

1/8, 菌交代 3/8 で有効率は 7/8 であった (Table 3)。細菌学的効果では 16 株が検出され、菌消失 7/13, 菌交代 5/13 で菌消失率は 12/13 (92.3%) であった (Table 4)。本剤投与による自他覚的副作用及び臨床検査値の異常は全例で認められなかった。

### Ⅲ. 考 察

6-amino-penicillanic acid から合成された新しいエステル型 Penem 系経口抗生物質である本剤は、腸管より吸収され、加水分解後に活性体本体である ritipenem

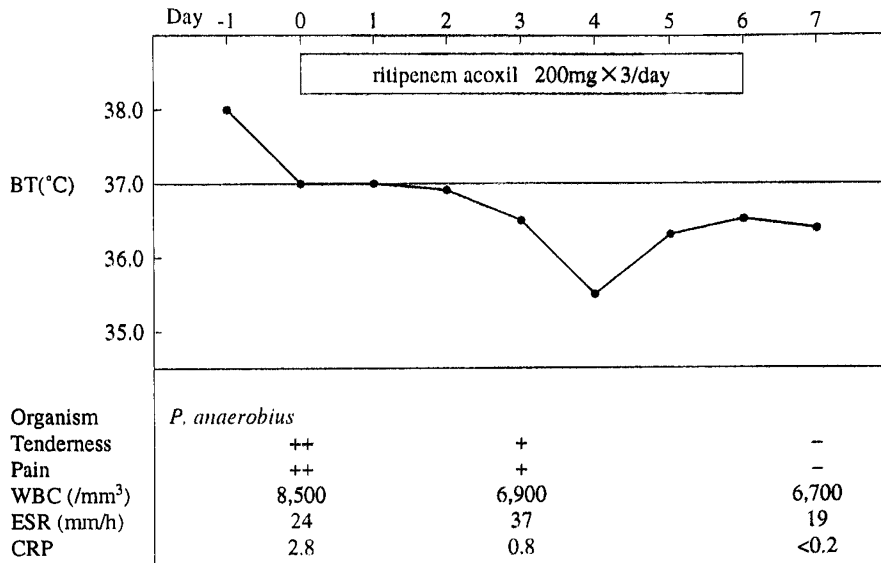


Fig. 1. Case No. 3, 31yr. Puerperal intrauterine infection

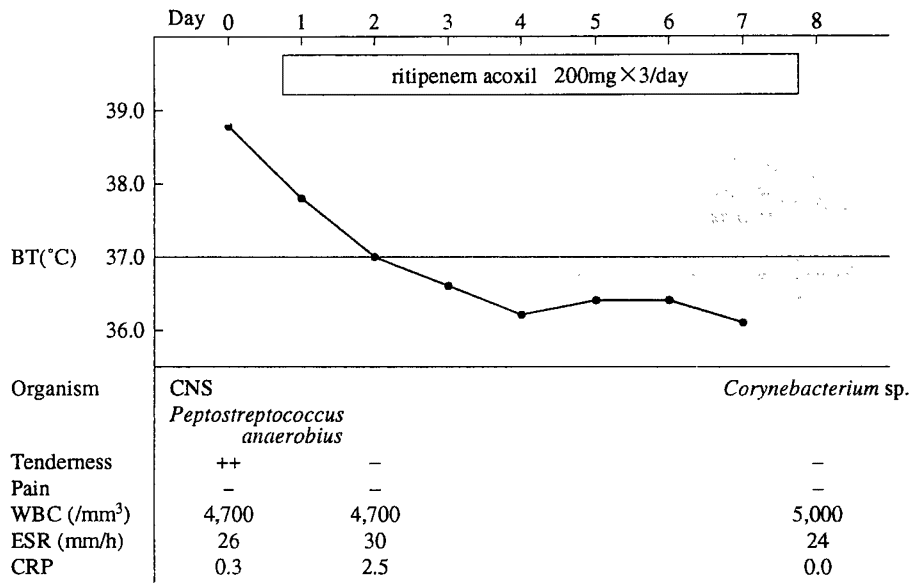


Fig. 2. Case No. 15, 28yr. Puerperal intrauterine infection

Table 2. Clinical efficacy of ritipenem acoxil

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Unknown	Efficacy rate* (%)
Puerperal intrauterine infection	2		2			
Pyometra	2		2			
Endometritis	1		1			
Salpingitis	2		2			
Bartholin's abscess	3		3			
Mastitis	1		1			
Total	11		11			100.0

\*[(excellent+good)/(total-unknown)]×100

Table 3. Bacteriological effect of ritipenem acoxil

Diagnosis	No. of cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication ratio* (%)
Puerperal intrauterine infection	2			1		1	
Pyometra	2			2			
Endometritis	1					1	
Salpingitis	2	1				1	
Bartholin's abscess	3	3					
Mastitis	1		1				
Total	11	4	1	3		3	87.5

\*[(eradicatcd+replaced)/(total-unknown)]×100

Table 4. Bacteriological effect of ritipenem acoxil classified by clinical isolate

Clinical isolate	No. of bacteria	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication ratio* (%)
<i>S. aureus</i> (MRSA)	1		1				
CNS	4	3		1			
<i>S. constellatus</i>	1			1			
<i>C. freundii</i>	1	1					
<i>P. aeruginosa</i>	1					1	
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1					
<i>P. anaerobius</i>	3	1		1		1	
<i>P. micros</i>	2			1		1	
<i>P. magnus</i>	1			1			
<i>A. naeslundii</i>	1	1					
Total	16	7	1	5		3	92.3

\*[(eradicatcd+replaced)/(total-unknown)]×100

(RIPM)として抗菌活性を有する<sup>3)</sup>。RIPMの抗菌力に関しては、MRSAを含めたGram-positive cocciに対しては、Imipenem (IPM)と同様の抗菌力を有するが、Gram-negative rodsに対してはIPMよりやや劣り、*Pseudomonas* spp.に無効であることが報告<sup>1) 2)</sup>されている。また、各種産生のβ-lactamasesに高い安定性を示すという<sup>2)</sup>。Maskellら(1989)<sup>3)</sup>は、臨床分離株500菌種についての検討で、好気性グラム陽性菌に対する抗菌力はIPMに概して劣るが、MRSAに対しては若干優れ、嫌気性菌に対してはIPMと同等の抗菌力を示すことが報告されている。

こうした背景の基に、今回我々は産婦人科領域感染症を対象としRIPM-ACの臨床効果を検討したが、臨床的評価での有効率は11/11(100%)であった。また、細菌学的効果でも菌消失率は12/13(92.3%)と高かった。今回の細菌検査の結果を見ると、内性器感染症での*Peptostreptococcus*属の検体が6/7に認められたが、本検査結果は集中測定の結果による。対象症例数は少なく、その理由づけは難しい。本剤投与時の自他覚的副作用及び臨床検査値の異常は全例で認められなかった。

以上、RIPM-ACの産婦人科領域の各種感染症に対する臨床効果を検討したが、新しいPenem系経口抗生物質の有効性と安全性が示唆された。

#### 文 献

- 1) Wise R, Andrews M, Danks G: Comparison of *in vitro* activity of FCE 22101, a new penem, with those of other β-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 909~914, 1983
- 2) Bruna C D, Jabés D, Sebben G, Sanfillippo A: *In vitro* and *in vivo* evaluation of the penem FCE22101 and its orally absorbed ester FCE22891. *G. Ital. Chemioter.* 30: 125~130, 1983
- 3) Maskell J P, Tang Tu, Asad S, Williams J D: Comparative inhibitory and bactericidal activities of FCE 22101 against Gram-positive cocci and anaerobes *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.* 23, Suppl. C. 65~74, 1989

Clinical studies on ritipenem acoxil in the field  
of obstetrics and gynecology

Tetsuro Chimura and Toshio Hirayama

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine Yamagata University  
2-2-2 Iidanishi, Yamagata 990-23, Japan

Nobuyuki Morisaki

Department of Obstetrics and Gynecology, Sendai Tokushukai Hospital

Kazuhiko Murayama

Department of Obstetrics and Gynecology, Shinoda General Hospital

Masayoshi Numazaki

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagai City Hospital

We investigated a newly developed penem antimicrobial agent, ritipenem acoxil (RIPM-AC), for its clinical efficacy in obstetric and gynecological infections.

RIPM-AC was orally administered to 16 patients. The daily dose of RIPM-AC was 600 mg, and the duration of administration was 7~15 days.

The clinical effect was assessed in a total of 11 patients, 5 with intrauterine infection, 2 adnexitis, 3 infection of the external genitalia, and 1 with mastitis. The efficacy rate was 100%. Bacteriological response was assessed in 8 cases. The causative organisms were eradicated in 4 cases and replaced in 3. Neither subjective or objective side effects nor abnormal findings were observed.

This drug is expected to be useful against infections in the field of obstetrics and gynecology.