

Ritipenem acoxil の臨床的検討と尿中 NAG の検討

和田光一・石塚康夫・石塚 修・瀬賀弘行
 近 幸吉・塚田弘樹・五十嵐謙一・荒川正昭
 新潟大学医学部第二内科*

新しいペネム系経口抗生物質 ritipenem acoxil を急性気管支炎 2 例, 急性扁桃炎 1 例, 慢性扁桃炎 1 例, 感染を伴った慢性気管支炎 3 例, 慢性肺気腫 1 例, 間質性肺炎 1 例, 肺炎 4 例の計 13 例の感染症に使用した。本剤の臨床効果は, 有効 10 例, 判定不能 3 例であった。細菌学的効果は, 消失 4 例, 不変 1 例, 菌交代 2 例であった。本剤によると思われる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

また, 5 例において 24 時間蓄尿による尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) の変動を検討したが, 上昇は認められなかった。

Key words : ritipenem acoxil, 経口ペネム, 呼吸器感染症, 尿中 NAG

Farmitalia Carlo Erba 社 (現 ファルマシア株) で新しく開発された経口用ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC)^{1) 2)} を 13 例の感染症に使用し, 検討した。

対象例は, 1990 年 10 月より 1993 年 4 月までに, 新潟大学医学部附属病院第二内科にて取り扱った症例で,

治験参加の同意が得られた男 5 例, 女 8 例, 年齢は 20 才から 76 才であった。対象疾患は, 急性気管支炎 2 例, 急性扁桃炎 1 例, 慢性扁桃炎 1 例, 感染を伴った慢性気管支炎 3 例, 慢性肺気腫 1 例, 間質性肺炎 1 例, 肺炎 4 例であった (Table 1)。起炎菌の判明した症例は 7 例で, *Streptococcus agalactiae* 1 例, *Staphylococcus*

Table 1-1. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease & complication	Ritipenem acoxil			Isolated organisms species	Effect		Remarks
			dose (mg/times)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacteriological	
1	20 F	acute bronchitis	150×3	7	3.15	<i>M. catarrhalis</i> (2+) ↓ <i>H. influenzae</i> (2+)	good	replaced	(-)
2	53 F	acute tonsillitis chronic bronchitis	250×3	7	5.25	<i>S. aureus</i> (3+) ↓ NF	good	eradicated	(-)
3	56 F	chronic tonsillitis hyperlipemia	250×3	7	5.25	<i>S. agalactiae</i> (+) ↓ NF	good	eradicated	(-)
4	64 M	chronic bronchitis	500×3	8	12	NF ↓ NF	good	unknown	(-)
5	43 F	chronic bronchitis idiopathic pulmonary hemosiderosis	500×3	14	21	<i>H. influenzae</i> (2+) ↓ NF	good	eradicated	(-)
6	53 M	chronic bronchitis	150×3	7	3.15	NF ↓ ND	good	unknown	(-)
7	57 M	chronic pulmonary emphysema + infection	200×3	8	4.8	NF ↓ ND	good	unknown	(-)
8	68 F	pneumonia bronchiectasis	200×3	16	9.6	<i>S. aureus</i> (3+) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (3+)	good	replaced	(-)

ND : not detected NF : normal flora NT : not tested

Table 1-2. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease & complication	Ritipenem acoxil			Isolated organisms	Effect		Remarks
			dose (mg/ times)	duration (days)	total dose (g)		species	clinical	
9	59 F	interstitial pneumonia + infection	400×3	7	8.4	<i>E. coli</i> (2+) ↓ NF	good	eradicated	(-)
10	60 F	acute bronchitis lung cancer pleurisy	200×3	32	19.2	ND ↓ NT	good	unknown	(-)
11	76 F	pneumonia pulmonary fibrosis	200×3	17	10.2	NT ↓ NT	undetermined	unknown	(-)
12	73 M	pneumonia lung cancer	200×3	9	5.4	MRSA(2+) ↓ MRSA(3+)	undetermined	unchanged	(-)
13	66 M	pneumonia chronic nephritis	200×3	14	8.4	NF ↓ NF	undetermined	unknown	(-)

ND : not detected NF : normal flora NT : not tested

aureus 3 例 (MSSA 2 例, MRSA 1 例), *Moraxella catarrhalis* 1 例, *Haemophilus influenzae* 1 例, *Escherichia coli* 1 例であった。

RIPM-AC は, 1 日 450~1500 mg を 3 回に分け, 内服で使用した。期間は 7~32 日, 総使用量は 3.15~21 g であった。

RIPM-AC 使用による効果の判定は, 起炎菌の明らかな症例では, 細菌の消失の有無をみた細菌学的効果と自己覚所見および検査所見の改善度をみた臨床効果の 2 面から実施した。RIPM-AC 使用による成績の概要は

Table 1 に示した。臨床効果は, 有効 10 例, 判定不能 3 例であった。細菌学的効果は, 消失 4 例, 不変 1 例, 菌交代 2 例であった。内訳は, *S. agaractiae* 1 例, MSSA 2 例, *M. catarrhalis* 1 例, *H. influenzae* 1 例, *E. coli* 1 例は消失, MRSA の 1 例は不変であった。2 例で菌交代を認め, 本剤使用後出現菌は *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 1 例であった。

本剤によると思われる副作用および臨床検査値の異常は認められなかった (Table 2)。症例 9~13 の 5 例に

Table 2-1. Changes in laboratory findings after ritipenem acoxil treatment

Case No.		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U)	T-Bil (mg/dl)	Ht (%)	Plt (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)
1	B*	15	0.6	13	14	148	1.0	38.6	21.5	10700	81.5	0.5
	A	13	0.4	19	33	135	0.4	36.1	28.0	5100	59.5	2.0
2	B	13	0.7	20	10	136	0.5	38.8	19.6	4900	56.0	3.5
	A	15	0.7	26	16	140	0.4	37.3	17.6	3600	53.5	2.5
3	B	16	0.5	25	33	124	0.4	38.5	28.2	5900	35.0	2.0
	A	14	0.5	28	39	127	0.5	38.6	24.8	4600	35.0	1.0
4	B	19	1.2	32	25	215	0.8	42.3	18.5	7900	45.5	4.0
	A	18	1.1	35	27	202	0.8	43.5	17.4	7400	49.5	1.5
5	B	6	0.4	13	5	154	0.3	39.8	22.6	8600	NT**	NT
	A	8	0.4	17	14	159	0.3	41.8	24.8	8500	NT	NT
6	B	15	0.9	23	35	166	0.6	43.4	21.5	3500	23.5	3.5
	A	14	0.9	31	45	165	0.6	41.7	19.7	4000	43.5	2.0
7	B	15	0.7	16	10	164	0.5	36.9	16.7	5900	49.5	4.5
	A	14	0.7	21	18	171	0.5	37.4	16.3	5700	42.5	5.0
8	B	12	0.4	11	8	188	0.4	31.9	47.3	7200	63.4	5.5
	A	17	0.4	9	6	164	0.4	31.1	41.6	7100	NT	NT
9	B	12	0.5	28	15	177	0.4	37.4	18.5	10500	77.3	2.2
	A	18	0.5	36	18	158	0.4	37.1	NT	10400	78.5	1.1
10	B	11	0.4	25	19	190	0.6	45.6	30.6	5800	73.3	1.0
	A	12	0.4	16	19	131	0.4	30.5	7.8	3300	42.0	0.6

*B : before treatment A : after treatment NT** : not tested

Table 2-2. Changes in laboratory findings after ritipenem acoxil treatment

Case No.		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U)	T-Bil (mg/dl)	Ht (%)	Plt ($\times 10^4/mm^3$)	WBC (/mm ³)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)
11	B	NT	0.6	13	10	322	0.4	30.6	57.0	7600	71.3	2.9
	A	11	0.6	NT	NT	NT	NT	43.9	44.3	7900	57.4	1.8
12	B	18	0.5	22	48	266	NT	29.4	30.8	11200	79.7	1.3
	A	16	0.6	12	12	245	NT	32.9	33.6	10800	82.4	2.4
13	B	15	0.7	18	13	221	0.5	36.6	25.4	6500	54.2	0.9
	A	18	0.6	19	20	239	0.4	36.2	27.0	7200	56.5	3.6

* B : before treatment A : after treatment NT** : not tested

Table 3. Urinary excretion of NAG before and after administration of ritipenem acoxil

Case No.	Laboratory findings				NAG concentration in 24-hour urine (U/day)							
	BUN(mg/dl)		S-Cr(mg/dl)		day -3	day 0	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5	day 6 ~
	B	A	B	A								
9	12	18	0.5	0.5		2.5				2.2		3.6 (after 7 days)
10	11	12	0.4	0.4		8.3				7.4		4.7 (after 18 days) 2.7 (after 25 days)
11	NT*	11	0.6	0.6	15.1	12.5			12.1		12.2	
12	18	16	0.5	0.6	9.5	1.1	7.7			9.7	8.9	
13	15	18	0.7	0.6		4.5	4.2				3.5	4.2 (after 12 days)

B : before A : after NT* : not tested

おいては、24時間蓄尿による尿中N-acetyl- β -D-glucosamidase (NAG)の変動も検討したが、上昇は認められなかった (Table 3)。尿中NAGは、極めて鋭敏に尿細管障害を表し、アミノ配糖体薬使用時などでは必ず上昇する³⁾。しかし、逆に鋭敏すぎて、尿の濃縮の程度により測定値が変動するため随時尿では正確な値を得ることは困難で、薬剤による腎障害を検討するには不適と考えられたため、今回のNAG測定は24時間蓄尿にて一日排泄量として変動を検討した結果、RIPM-AC使用時には有意な変動はみられず、本剤の腎への影響はほとんどないと考えられた。

RIPM-ACは、グラム陽性球菌、嫌気性菌に良好な

抗菌力を有する¹⁾²⁾ことより、急性の呼吸器感染症および抜歯後の感染症により適応があると考えられる。

文 献

- 1) 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
- 2) Neu H C, Chin N X, Labthavikul P : The in-vitro activity of a novel penem FCE22101 compared to other β -lactam antibiotics. J. Antimicrob Chemother. 16 : 305~313, 1985
- 3) 和田光一：尿中酵素に関する研究。新潟医誌。98, 506~515, 1984

Clinical and urinary NAG excretion studies of ritipenem acoxil

Kouichi Wada, Yasuo Isizuka, Osamu Isizuka, Hiroyuki Segi,
Koukichi Kon, Hiroki Tukada, Kenichi Igarashi and Masaaki Arakawa
Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine

We evaluated the clinical efficacy and safety of ritipenem acoxil, a new penem antibiotic. Ritipenem acoxil was administrated for 13 infections. The patients received the drug orally for 7 to 32 days at a dose of 450~1500 mg/day. Clinical effects were good in 10 and undetermined in 3. No side effects or abnormal laboratory findings were observed. Changes in urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) activity were examined in 5 patients by 24-hour pooling of urine, but no increases were observed.