

泌尿器科感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

豊田精一・及川克彦・伊藤 晋・加藤慎之介・折笠精一
東北大学医学部泌尿器科*

新しい経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) を泌尿器科感染症患者に使用し、その有効性及び安全性について臨床的検討を行った。対象は本剤投与について同意の得られた急性単純性膀胱炎 4 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、複雑性膀胱炎 7 例、複雑性腎盂腎炎 2 例、精巣上体炎 1 例の計 15 例で、年齢は 16~83 才に分布していた。性別は女性 8 例、男性 7 例である。投与方法は本剤 200 mg を 1 日 2~3 回、3 日~12 日間経口投与した。効果判定は UTI 薬効評価基準第 3 版及び主治医判定により行った。UTI 薬効評価基準に合致する急性単純性膀胱炎の 3 例は Excellent、複雑性膀胱炎の 7 例は Excellent 3 例、Moderate 4 例、複雑性腎盂腎炎 1 例は Poor であった。細菌学的効果では急性単純性膀胱炎の 3 株は全て消失したが複雑性尿路感染症では 9 株中 7 株が消失したものの *Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis* の各 1 株は存続した。なお、投与後出現菌は認めなかった。主治医判定では単純性尿路感染症 5 例全例 Excellent、複雑性尿路感染症 9 例では Excellent 6 例、Good 1 例、Poor 1 例で投与前に真菌の見られた 1 例は Unknown とした。精巣上体炎 1 例の主治医判定は Excellent であった。本剤による臨床検査値の一過性の異常を 1 例に認めたが、特に処置を必要とせず正常化した。自他覚的副作用は 1 例も認められなかった。以上より RIPM-AC は泌尿器科感染症に対し 1 回 200 mg、1 日 3 回の投与で有用性の高い薬剤と考えられた。

Key words : ritipenem acoxil, 泌尿器科感染症

新しく開発された経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) 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な ritipenem (RIPM) として循環血中に移行するプロドラッグである。その活性本体である RIPM は各種 β -ラクタマーゼに安定で、その抗菌スペクトルはグラム陽性菌及びグラム陰性菌にわたって広く存在することが知られている¹⁾。今回、本剤を尿路感染症患者に使用する機会を得たので、その成績を報告する。

対象は平成 4 年 6 月より平成 5 年 2 月までに東北大学泌尿器科において本剤投与について同意の得られた急性単純性膀胱炎 4 例、急性単純性腎盂腎炎 1 例、複雑性膀胱炎 7 例、複雑性腎盂腎炎 2 例、精巣上体炎 1 例の計 15 例である。年齢は 16~83 才に分布し、性別は女性 8 例、男性 7 例である。投与方法は本剤 200 mg を 1 日 2~3 回、3 日~12 日間経口投与した。効果判定は UTI 薬効評価基準第 3 版²⁾に従って行うとともに、自他覚的臨床症状の推移を考慮して Excellent, Good, Fair, Poor の 4 段階で主治医判定を行った。安全性の検討は、臨床検査値の異常と副作用の出現から、“抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準”³⁾に従って行った。

単純性尿路感染症の患者背景と臨床成績一覧を Table 1 に、複雑性尿路感染症と精巣上体炎の患者背景と臨床

成績一覧を Table 2 に示す。急性単純性膀胱炎 4 例のうち起炎菌が同定されなかった 1 例を除いた 3 例の UTI 薬効評価基準による効果判定は全て Excellent (Table 3)、主治医判定では 4 例とも速やかな症状及び膿尿の改善が得られ全て Excellent であった。急性腎盂腎炎の 1 例は、投与期間が長いこと UTI 薬効評価基準に合致しなかったが、4 日目より解熱し、また膿尿、細菌尿の改善が得られ主治医判定では Excellent であった。

UTI 薬効評価基準に合致する複雑性膀胱炎の 7 例は Excellent 3 例、Moderate 4 例、複雑性腎盂腎炎の 1 例は Poor であった (Table 4)。疾患病態群別では第 3 群 1 例、第 4 群 6 例、第 6 群 1 例でいずれもカテーテル非留置例であり、第 3 群の 1 例は Poor、第 4 群 6 例では Excellent 2 例、Moderate 4 例、第 6 群の 1 例は Excellent であった (Table 5)。細菌学的効果では急性単純性膀胱炎の 3 株は MIC 0.39 μ g/ml 以下で全て消失した (Table 6)。複雑性尿路感染症では起炎菌の MIC は 3.13 μ g/ml 以下であったが、9 株中 7 株が消失したものの *Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis* の各 1 株は存続した (Table 7)。なお投与後出現菌は認めなかった。複雑性尿路感染症 9 例の主治医判定は Excellent 6 例、症例 4 は細菌尿は陰性化したものの残尿感が存続し膿尿も正常化には至らず Good、症例

*宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

Table 1. Clinical summary of UTI cases treated with ritipenem acoxil (Uncomplicated UTI)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptoms before after	Pyuria before after	Bacteriuria (Before/After)			Evaluation		Side effects	Abnormal laboratory findings
				dose (mg × times)	duration (day)			species	count (CFU /ml)	MIC (μ g/ml) 10 ⁶ cfu/ml	UTI	doctor		
1	18	F	acute cystitis	200 × 3	3	# -	# -	CNS -	10 ⁶	0.2	excellent	excellent	(-)	(-)
2	25	F	acute cystitis	200 × 3 200 × 2	3	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁵	0.39	excellent	excellent	(-)	(-)
3	58	F	acute cystitis	200 × 3	3	+ -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.39	excellent	excellent	(-)	(-)
4*	35	F	acute cystitis	200 × 3	3	# -	# -	- -	-	-		excellent	(-)	(-)
5*	16	F	acute pyelonephritis	200 × 3	12	# -	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁶	0.39		excellent	(-)	(-)

CNS : Coagulase-negative Staphylococci

* : did not satisfy the criteria of the Japanese UTI Committee

Table 2. Clinical summary of UTI cases treated with ritipenem acoxil (Complicated UTI)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria before after	Bacteriuria (Before/After)			Evaluation		Side effects	Abnormal laboratory findings
						dose (mg × times)	duration (day)		species	count (CFU /ml)	MIC (μ g/ml) 10 ⁶ cfu/ml	UTI	doctor		
1	34	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200 × 3	5	# -	<i>K. pneumoniae</i> -	10 ⁶	0.39	excellent	excellent	(-)	(-)
2	55	M	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200 × 3	5	# -	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	1.56	excellent	excellent	(-)	(-)
3	58	M	CCC neurogenic bladder	-	G-6	200 × 3	5	+ -	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> -	>10 ⁷	0.39 0.39	excellent	excellent	(-)	(-)
4	59	F	CCC neurogenic bladder	-	G-4	200 × 3	5	# ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.78	moderate	good	(-)	(-)
5	73	M	CCC prostatic cancer	-	G-4	200 × 3	5	# ±	<i>E. coli</i> -	10 ⁷	0.39	moderate	excellent	(-)	(-)
6	77	M	CCC BPH	-	G-4	200 × 3	5	# ±	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴ <10 ³	0.39 0.39	moderate	excellent	(-)	S-GOT 20→47 S-GPT 16→68 ALP 29→189
7	83	M	CCC BPH neurogenic bladder	-	G-4	200 × 3	5	+ ±	<i>P. cepacia</i> -	10 ⁶	3.13	moderate	excellent	(-)	(-)
8	48	F	CCP rt. renal stone	-	G-3	200 × 3	5	# #	<i>P. mirabilis</i> <i>P. mirabilis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	1.56 1.56	poor	poor	(-)	(-)
9*	70	F	CCP vesicoureteral reflux	-		200 × 3	5	# #	<i>S. epidermidis</i> Yeast-like organism Yeast-like organism	10 ⁵ 10 ⁴	50		unknown	(-)	(-)
10*	18	M	acute epididymitis	-		200 × 3	5	# ±	<i>S. agalactiae</i> -	10 ⁴	0.39		excellent	(-)	(-)

CCC : chronic complicated cystitis CCP : chronic complicated pyelonephritis BPH : benign prostatic hypertrophy

CNS : coagulase-negative Staphylococci * : did not satisfy the criteria of the Japanese UTI Committee

Table 3. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in acute uncomplicated cystitis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	un- changed	cleared	decreased	un- changed	cleared	decreased	un- changed	
Bacteriuria	eliminated	3									3
	decreased (replaced)										0
	unchanged										0
Effect on pain on micturition		3									patient total 3
Effect on pyuria		3									
Excellent					3			overall effectiveness rate 3/3			
Moderate					0						
Poor (including Failure)					0						

Table 4. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in complicated UTI

Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria					
Eliminated		3	3		6
Decreased			1		1
Replaced					
Unchanged				1	1
Effect on pyuria		3	4	1	patient total 8
Excellent		3			overall effectiveness rate 7/8
Moderate		4			
Poor (including Failure)		1			

Table 5. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in each group (Criteria by UTI Committee)

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group (catheter indwelling)	0				0/0
	2nd group (post-prostatectomy)	0				0/0
	3rd group (upper UTI)	1			1	0/1
	4th group (lower UTI)	6	2	4		6/6
	sub-total	7	2	4	1	6/7
Polymicrobial infection	5th group (catheter indwelling)	0				0/0
	6th group (catheter not indwelling)	1	1			1/1
	sub-total	1	1			1/1
Total		8	3	4	1	7/8

Table 6. Bacteriological response to ritipenem acoxil in uncomplicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
CNS	1	1	
<i>E. coli</i>	2	2	
Total	3	3	

*regardless of bacterial count

8は細菌尿、膿尿とも改善見られず Poor であった。投与前に真菌の見られた症例9は Unknown とした。精巣上体炎の症例10の主治医判定は速やかな症状の消失と膿尿の改善が見られ Excellent であった。

安全性の検討では、臨床検査値で S-GOT(20→47 IU/l), S-GPT(16→68 IU/l), ALP(29→189 IU/l)の一過性の軽度異常を1例に認めたが、特に処置を必要とせずに正常化した。自覚的副作用は1例も認めなかった。

以上より RIPM-AC は泌尿器科感染症に対し1回200 mg, 1日3回の投与で有用性の高い薬剤と考えられた。

Table 7. Bacteriological response to ritipenem acoxil in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	4	4	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1		1
<i>P. cepacia</i>	1	1	
Total	9	7/9	2/9

*regardless of bacterial count

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) 大越正秋，他：UTI 薬効評価基準第3版。Chemotherapy 34：409～441，1986
- 3) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会：抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39：687～689，1991

Clinical study of ritipenem acoxil, a new peroral antibiotic, in urologic infection

Seiichi Toyota, Katsuhiko Oikawa, Shin Ito, Shinnosuke Kato and Seiichi Orikasa
Department of Urology, Tohoku University School of Medicine
Sendai 980, Japan

Ritipenem acoxil, a newly developed penem, was given perorally, at a dose of 200 mg 2~3 times a day for 3~12 days, to 15 patients with urologic infection (acute uncomplicated urinary tract infection in 5, complicated urinary tract infection in 9 and acute epididymitis in 1). The clinical efficacy rate in uncomplicated urinary tract infection was excellent in 3 cases according to the Japanese UTI Drug Evaluation Criteria and excellent in 5 cases according to the physicians' evaluation. The clinical efficacy rate in complicated urinary tract infection was excellent in 3 cases, moderate in 4 and poor in 1 according to the Japanese UTI Drug Evaluation Criteria and excellent in 6 cases, good in 1, poor in 1 and unknown in 1 (in this case yeast-like organism was detected) according to the physicians' evaluation. The physicians' evaluation of acute epididymitis was excellent.

Slight elevation of S-GOT, S-GPT and ALP was found in 1 patient, but treatment was not necessary. No other subjective or objective side effects were noticed.