

尿路性器感染症に対する経口抗生物質 ritipenem acoxil の臨床的検討

押 正也[#]・吉田雅彦^{##}・河邊香月・阿曾佳郎^{###}

東京大学医学部泌尿器科学教室*

(*現 東京都立府中病院泌尿器科)

(**現 東京共済病院泌尿器科)

(***)現 藤枝市立志太総合病院)

山口千美・富永登志・西村洋司

三井記念病院泌尿器科

新しく開発された経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil の尿路、性器感染症に対する有効性ならびに安全性について検討した。単純性尿路感染症 9 例、複雑性尿路感染症 6 例および急性精巣上体炎 1 例の計 16 例に対し、本剤を 1 回 200 mg、1 日 3 回、1～14 日間経口投与した。UTI 薬効評価基準に合致した症例は、単純性尿路感染症が 5 例で総合臨床効果は 4 例が著効、1 例が有効であった。複雑性尿路感染症は 3 例で著効 1 例、無効 2 例であった。これらの症例における細菌学的効果は 4 菌種 9 株中 7 株が消失したが、複雑性尿路感染症例の *P. aeruginosa* 2 株のみが存続した。急性精巣上体炎の 1 例は主治医判定で有効であった。副作用はむねやけ・軟便、上腹部痛および軟便が各 1 例に見られたがいずれも軽度であった。臨床検査値の異常変動は 1 例に GOT、LDH の軽度上昇が認められただけであった。

Key words : ritipenem acoxil, 尿路感染症, 性器感染症

Ritipenem acoxil はファルミタリアカルロエルバ社（現；ファルマシア社）および田辺製薬株式会社において共同で開発された新規経口ペネム系抗生物質である。本剤は経口投与後腸管より吸収され、エステラーゼにより加水分解された後、活性体の ritipenem (RIPM) として抗菌力を示すプロドラッグである¹⁾。RIPM は、各種 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを示す¹⁾。

今回本剤の尿路感染症ならびに急性精巣上体炎に対する臨床効果、安全性について検討を行った。

対象は、1992 年 7 月より 1993 年 3 月までの間に東京大学医学部附属病院および三井記念病院泌尿器科外来を受診した尿路性器感染症患者で、本治験参加の同意の得られた患者 16 例を対象とした。投与症例は年齢 27 歳から 77 歳の男子 4 例、女子 12 例で、その内訳は急性単純性膀胱炎 8 例、単純性腎盂腎炎 1 例、複雑性膀胱炎 5 例、複雑性腎盂腎炎 1 例、急性精巣上体炎 1 例であった (Table 1～3)。本剤の投与方法は 1 回 200 mg を 1 日 3 回、1～14 日間食後経口投与した。効果判定は主治医判定ならびに UTI 薬効評価基準²⁾ に準じて行った。副作用に関しては、投与開始前から終了までの自覚的副作用の有無を観察し、また臨床検査値異常変動については、投与前後の血液一般、肝機能、腎機能につい

て検討した。

対象症例の概要および臨床成績を一括して Table 1～3 に示した。急性単純性膀胱炎では、8 例中 5 例が UTI 薬効評価基準に合致し、4 例は本剤投与後、排尿痛、膿尿、細菌尿共に消失し著効であった。1 例は膿尿、細菌尿は消失したが、排尿痛が残存したため有効と判定された。UTI 薬効評価基準に合致しなかった 2 例のうち 1 例は本剤投与 1 日目に軽度のむねやけ、軟便が発現し、患者の希望により 1 日にて投与を中止した。急性単純性腎盂腎炎 1 例は UTI 薬効評価基準に合致しなかったが、主治医判定では著効であった。起炎菌は全例において本剤投与後全て消失した。

複雑性尿路感染症は 6 例中 3 例が UTI 薬効評価基準に合致し、他の 3 例については服薬期間と検査日のずれにより有効性の判定からは脱落し、安全性についてのみ検討した。合致例 3 例においては、本剤投与により膿尿については正常化 2 例、不変 1 例であり、細菌尿については陰性化 1 例、不変 2 例であった。よって、総合臨床効果は著効 1 例、無効 2 例となった。

病態群別に見ると単独菌感染症 2 例はカテーテル非留置症例であり、1 例は著効であったが他の 1 例は、起炎菌が本剤に感受性のない *P. aeruginosa* であったため無効であった。複数菌感染の 1 例は、カテーテル留置症例

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with ritipenem acoxil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom (before/after)	Pyuria (before/after)	Bacteriuria(before/after)			Evaluation		Side effects	Remarks
				dose (mg×times)	dura- tion (day)			species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶ cfu/ml	UTI	doctor		
1	67	F	AUC	200×3	3	(#) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	0.39 (-)	excellent	excellent	(-)	(-)
2	66	F	AUC	200×3	3	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ (-)	0.2 (-)	excellent	excellent	(-)	(-)
3	77	F	AUC	200×3	7	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	0.39 (-)	excellent	excellent	(-)	(-)
4	40	F	AUC	200×3	3	(+) (+)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	0.2 (-)	moderate	excellent	(-)	(-)
5	52	F	AUC	200×3	5	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	0.39 (-)	excellent	excellent	upper abdominal pain	(-)
6	27	F	AUC	200×3	7	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁸ (-)	0.39 (-)		excellent	(-)	(-)
7	63	F	AUC	200×3	7	(+) (-)	(+) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	0.39 (-)		excellent	(-)	(-)
8	37	F	AUP	200×3	7	(+) (-)	(#) (±)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁶ (-)	0.39 (-)		excellent	(-)	GOT;15→63 LDH;126→200
9	52	F	AUC	200×2	1	(+) (+)	(+) (+)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁸ (-)	0.78 (-)		good	heartburn loose stool	(-)

AUC; acute uncomplicated cystitis AUP; acute uncomplicated pyelonephritis

Table 2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with ritipenem acoxil

Case No.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria (before/after)	Bacteriuria(before/after)			Evaluation		Side effects	Remarks
						dose (mg×times)	dura- tion (day)		species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶ cfu/ml	UTI	doctor		
1	70	M	CCC BPH	-	G-4	200×3	5	(+) (-)	<i>P. mirabilis</i> (-)	10 ⁸ (-)	0.78 (-)	excellent	excellent	loose stool	(-)
2	74	M	CCC urethral stricture	-	G-4	200×3	7	(+) (+)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁵	100 100	poor	poor	(-)	(-)
3	65	M	CCC neurogenic bladder	+	G-5	200×3	7	(+) (-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴ 10 ⁷	100 0.78 100	poor	fair	(-)	(-)
4	67	F	CCP renal stone	-		200×3	3	(-) (-)	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ 10 ⁷	0.2 0.78 0.2 0.78		poor	(-)	(-)
5	68	F	CCC neurogenic bladder	-		200×3	14	(+) (-)	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 ⁷ 10 ³	0.78 0.78		good	(-)	(-)
6	53	F	CCC prostatic tumor	-		200×3	11	(±) (-)	<i>E. coli</i> (-)	10 ⁷ (-)	0.39 (-)		good	(-)	(-)

CCC; chronic complicated cystitis

CCP; chronic complicated pyelonephritis

BPH; benign prostatic hypertrophy

Table 3. Clinical summary of acute epididymitis treated with ritipenem acoxil

Case No.	Age	Sex	Underlying condition	Catheter	Treatment		Pyuria (before/after)	Fever (before/after)	Bacteriuria(before/after)			Evalua- tion	Side effects	Remarks
					dose (mg×times)	dura- tion (day)			species	count (CFU/ml)	MIC (μg/ml) 10 ⁶ cfu/ml			
1	27	M	(-)	(-)	200×3	7	(±) (-)	(+) (-)	(-) (-)	(-) (-)	(-) (-)	good	(-)	(-)

で、*E. faecalis* と *P. aeruginosa* が検出され、本剤に感受性のあった *E. faecalis* は本剤投与後消失したが、感受性のない *P. aeruginosa* は残存し無効であった。存続した *P. aeruginosa* の MIC は 2 株とも $100 \mu\text{g/ml}$ であった。消失した *P. mirabilis* および *E. faecalis* はともに $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。投与後出現菌は認められなかった。

急性精巣上体炎の 1 例は解熱、膿尿の改善などが認められ、主治医判定にて有効であった。

本剤投与により認められた自他覚的副作用としてむねやけ・軟便、上腹部痛、軟便が各 1 例に認められたがいずれも軽度であった。臨床検査値の異常変動は 1 例に GOT, LDH の上昇が認められたが軽度であった。

今回の検討において単純性尿路感染症に対しては良好な成績であった。一方、複雑性尿路感染症においては無

効であった 2 例は、ともに本剤に感受性のない *P. aeruginosa* が起炎菌であったためと考えられ、本剤に感受性のある菌株に対しては十分な効果が期待できると思われた。実際、全国の集計¹⁾では本疾患に対する有用性が報告されている。

以上より本剤は尿路性器感染症に対し有用性の高い薬剤であると考えられた。

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) UTI 研究会（代表 大越正秋）：UTI 薬効評価基準（第 3 版）。Chemotherapy 34：408～441，1986

Clinical study on ritipenem acoxil in genitourinary tract infection

Masaya Oshi, Masahiko Yoshida, Kazuki Kawabe and Yoshio Aso

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan.

Kazumi Yamaguchi, Takashi Tominaga and Yoji Nishimura

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

Ritipenem acoxil was administered to 16 patients with genitourinary tract infections to investigate its therapeutic effect and safety. Efficacy was judged according to the criteria of the Japanese UTI Committee. Clinical efficacy in acute uncomplicated UTI was excellent in 4 and moderate in 1 patients. In complicated UTI efficacy was excellent in one and poor in 2 patients. According to the attending doctor's evaluation, clinical efficacy in acute epididymitis was good. As for adverse reactions, heart burn and loose stool, abdominal pain, and loose stool were noted in one patient each, but they were all slight. Abnormal laboratory findings were observed in only one patient.