

尿路感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

松本哲朗・熊澤浄一

九州大学医学部泌尿器科学教室*

佐藤伸二・真崎善二郎

佐賀医科大学外科学泌尿器科部門

大藤哲郎*・長田幸夫

宮崎医科大学泌尿器科

(*現 おおふじクリニック)

加治慎一・森田一喜朗・平田耕造

国立病院九州医療センター泌尿器科

稲富久人**・武井実根雄・山口秋人・原 三信

原三信病院泌尿器科

(**現 産業医科大学泌尿器科)

相戸賢二

浜の町病院泌尿器科

中牟田誠一

福岡市民病院泌尿器科

長谷川淑博

九州中央病院泌尿器科

安部純史***・尾本徹男

九州厚生年金病院泌尿器科

(***現 新日鉄八幡製鉄所病院泌尿器科)

伊東健治

九州労災病院泌尿器科

倉本 博

門司労災病院泌尿器科

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は新しいペネム系の経口合成抗生物質であり、今回単純性尿路感染症 9 例、複雑性尿路感染症 43 例に対して本剤を投与し、その臨床効果および安全性を検討した。その結果、単純性尿路感染症 9 例中、UTI 薬効評価基準に合致した症例は 5 例で全例著効であった。また、複雑性尿路感染症 43 例中、UTI 薬効評価基準に合致した症例は 33 例で、著効 13 例、有効 12 例、無効 8 例であった。細菌学的効果は単純性尿路感染症 5 例で 5 株全ての菌が消失し、複雑性尿路感染症 33 例では 38 株中 30 株 (78.9%) の菌が消失した。自他覚的副作用は、52 例中軽度の下痢が 4 例に、軽度の全身搔痒感および胃部不快感が各々 1 例に認められた。臨床検査値の異常変動については、49 例中尿蛋白陽性化が 2 例に、GOT・GPT・総コレステロールの上昇、GPT の上昇、GOT の上昇が各々 1 例に認められたが全例軽度の上昇であった。

Key words : 尿路感染症, ritipenem acoxil, RIPM-AC, 臨床的検討

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、ファルミタリア
カルロエルバ株式会社 (現ファルマシア株式会社) と

田辺製薬株式会社の両社にて共同開発が進められている
新しいエステル型経口ペネム系合成抗生物質である。本

剤は内服後、主に小腸から吸収され腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、活性本体である ritipenem (RIPM) として抗菌力を発揮するプロドラッグである。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広域スペクトラムを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* 等の好気性のグラム陽性菌、また *Bacteroides fragilis* 等をはじめとする嫌気性菌に対して優れた抗菌力を有している¹⁾²⁾。

今回我々は九州大学泌尿器科をはじめとする 11 施設の泌尿器科において、単純性尿路感染症および複雑性尿路感染症に対して本剤を使用し、臨床効果と安全性を検討した。

対象は、1990年7月より1991年8月までの間に上記施設を受診した外来および入院患者で、UTI薬効評価基準(第3版)³⁾に定める単純性尿路感染症、複雑性尿

路感染症に本剤を投与した。なお、試験に先立ち対象患者の同意を得た。投与方法は単純性尿路感染症には1回250mgを1日3回、3~7日間投与とし、複雑性尿路感染症は1回150~500mgを1日3回、3~9日間投与とした。臨床効果は、UTI薬効評価基準(第3版)に準じた判定と主治医判定とを別に行った。また、安全性に関しては、自他覚的副作用の有無および臨床検査値に及ぼす影響について検討した。

投与対象は52例で、その内訳は急性単純性腎盂腎炎1例、急性単純性膀胱炎8例、複雑性腎盂腎炎4例、複雑性膀胱炎39例であり、その患者背景をTable 1に示した。

年齢は、17~84歳に分布し60~70歳代が最も多く、性別では男性22例、女性30例であった。複雑性尿路感染症の基礎疾患では神経因性膀胱が17例と最も多く、次に前立腺肥大症および前立腺術後、さらに腫瘍および

Table 1. Background of patients treated with ritipenem acoxil

Item	No. of patients		Total	
	complicated UTI	uncomplicated UTI		
Age (Y)	17~19	1	1	
	20~29	3	3	
	30~39	1	2	
	40~49	2	1	
	50~59	8	2	
	60~69	13	1	
	70~79	14		
	80~84	1		
Sex	Male	22	22	
	Female	21	9	
Diagnosis		CCP 4 CCC 39	AUP 1 AUC 8	52
Underlying disease	NGB	17	/	17
	BPH/postoperative	8		8
	Stone	3		3
	Tumor/cancer	6		6
	Other single disease	4		4
	Two diseases	5		5
Pretreatment bacteriuria	<10 ⁴	7		7
	10 ⁴	3	1	4
	10 ⁵	3	2	5
	10 ⁶	6	4	10
	≥10 ⁷	24	2	26
Pretreatment pyuria	(-) (0~4 cells/HPF)	2		2
	(±) (5~9 cells/HPF)	1		1
	(+) (10~29 cells/HPF)	6	4	10
	(#) (30 ≤ less than half field)	8	1	9
	(#) (over half field)	26	4	30
Total		43	9	52

CCP : chronic complicated pyelonephritis

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

CCC : chronic complicated cystitis

AUC : acute uncomplicated cystitis

NGB : neurogenic bladder

BPH : benign prostatic hypertrophy

癌などで、投与前の細菌尿は36例が 10^4 以上で、膿尿は40例が+以上であった。

本剤を投与した単純性尿路感染症9例のうち、UTI薬効評価基準に合致した症例は急性単純性膀胱炎5例のみであったが、全例著効で有効率は5/5であった (Table 2)。細菌学的効果ではMICが $0.39\mu\text{g/ml}$ の *Escherichia coli* が4株、 $25\mu\text{g/ml}$ の *Staphylococcus saprophyticus* が1株検出されたが全株消失した (Table 3, 4)。また、投与後出現菌は認められなかった。

複雑性尿路感染症43例のうち、UTI薬効評価基準に合致した症例は33例で著効13例、有効12例、無効8例で総合臨床効果は75.8%であった (Table 5)。疾患病

態群別では第2群が2例中有効1例、無効1例、第3群が3例中全例無効、第4群が24例中著効12例、有効8例、無効4例、第5群が1例のみで有効、第6群が3例中著効1例、有効2例であった。また、カテーテル留置例は1例のみで有効、カテーテル非留置例は32例で、著効13例、有効11例、無効8例であった (Table 6)。

投与量別臨床効果は1日150mg×3回投与群6例では、著効2例、有効2例、無効2例で有効率は4/6、1日200mg×3回投与群9例では、著効4例、有効4例、無効1例で有効率は8/9、1日250mg×3回投与群4例では、著効3例、有効1例で有効率は4/4、また1日500mg×3回投与群14例では、著効4例、有効5例、無効5例で有効率は64.3%であった (Table 7)。

Table 2. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in acute uncomplicated cystitis

Symptoms		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	5									5
	decreased (replaced)										
	unchanged										
Effect on pain on micturition		5									patient total 5
Effect on pyuria		5									
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent		5						overall efficacy rate 5/5			
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate											
<div style="border: 2px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor											

Table 3. Bacteriological response to ritipenem acoxil in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>E. coli</i>	4	4	
<i>S. saprophyticus</i>	1	1	
Total	5	5	

* : regardless of bacterial count

Table 4. Relation between MIC and bacteriological response to ritipenem acoxil treatment in acute uncomplicated cystitis

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					Inoculum size : 10^6 cfu/ml							Total	
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100
<i>E. coli</i>				4/4										4/4
<i>S. saprophyticus</i>										1/1				1/1
Total				4/4						1/1				5/5

Table 5. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	13	3	5	21 (63.6%)
Decreased	1			1 (3.0%)
Replaced		3	1	4 (12.1%)
Unchanged		2	5	7 (21.2%)
Effect on pyuria	14 (42.4%)	8 (24.2%)	11 (33.3%)	patient total 33
Excellent	13 (39.4%)		overall efficacy rate 25/33 (75.8%)	
Moderate	12 (36.4%)			
Poor	8 (24.2%)			

Table 6. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil by type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Monomicrobial infection	1st group (catheter indwelling)					
	2nd group (post-prostatectomy)	2 (6.1)		1	1	1/2
	3rd group (upper UTI)	3 (9.1)			3	0/3
	4th group (lower UTI)	24 (72.7)	12	8	4	20/24 (83.3)
	sub-total	29 (87.9)	12	9	8	21/29 (72.4)
Polymicrobial infection	5th group (catheter indwelling)	1 (3.0)		1		1/1
	6th group (no catheter indwelling)	3 (9.1)	1	2		3/3
	sub-total	4 (12.1)	1	3		4/4
Total		33 (100)	13	12	8	25/33 (75.8)
Indwelling catheter		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Yes		1 (3.0)		1		1/1
No		32 (97.0)	13	11	8	24/32 (75.0)
Total		33 (100)	13	12	8	25/33 (75.8)

Table 7. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil classified by daily dose in complicated UTI

Daily dose (mg × times)	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
150 × 3	6 (18.2)	2	2	2	4/6
200 × 3	9 (27.3)	4	4	1	8/9
250 × 3	4 (12.1)	3	1		4/4
500 × 3	14 (42.4)	4	5	5	9/14 (64.3)
Total	33 (100)	13	12	8	25/33 (75.8)

Table 8. Bacteriological response to ritipenem acoxil in complicated UTI

Isolate		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
(G)+	<i>S. aureus</i>	3	3	
	<i>S. epidermidis</i>	2	2	
	Coag(-) staphylococci	4	3	1
	<i>S. equinus</i>	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	3	2	1
Sub-total		13	11 (84.6)	2
(G)-	<i>E. coli</i>	5	4	1
	<i>K. pneumoniae</i>	5	5	
	<i>K. oxytoca</i>	1		1
	<i>E. aerogenes</i>	2	2	
	<i>E. cloacae</i>	3	3	
	<i>S. marcescens</i>	2	2	
	<i>P. mirabilis</i>	1		1
	<i>C. freundii</i>	2	1	1
	<i>P. stuartii</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	2		2
<i>Alcaligenes</i> sp.	1	1		
Sub-total		25	19 (76.0)	6
Total		38	30 (78.9)	8

* : regardless of bacterial count

細菌学的には38株中30株が消失し、全体で78.9%の菌消失率であった (Table 8)。また、投与後出現菌は、グラム陽性菌5株、グラム陰性菌6株、YLO 2株を含む13株であった (Table 9)。次に、分離菌のMIC分布をTable 10に示した。グラム陽性菌13株に関しては、25 $\mu\text{g/ml}$ の coagulase-negative staphylococci 1株を除く12株が、3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布していた。なお、存続した coagulase-negative staphylococci, *E. faecalis* 各々1株のMICはそれぞれ $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。グラム陰性菌25株のMICは、0.2 $\mu\text{g/ml}$ ~ >100 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布していた。このうち、*E. coli* 5株は全て0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、*Klebsiella pneumoniae* は5株全てが1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。菌消失率の低い *Pseudomonas aeruginosa* は全て100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高いMIC値を示した。

主治医判定による臨床効果は、急性単純性腎盂腎炎の1例は有効で、急性単純性膀胱炎では8例中著効7例、有効1例で、単純性尿路感染症全体の有効率は9/9であった。複雑性腎盂腎炎では、4例中有効1例、やや有効2例、無効1例で、複雑性膀胱炎の39例では、著効10例、有効17例、やや有効2例、無効9例、判定不能1例であり、複雑性尿路感染症全体の有効率は66.7%であった (Table 11)。

安全性に関する検討は52例全例について行われた。

自覚的副作用としては、軽度の下痢が4例、軽度の全身掻痒感および胃部不快感が各々1例に認められた。これらの症例の投与量は、全て1日500 mg \times 3回投与群であった (Table 12)。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した49例中2例に尿蛋白陽性化が、GOT \cdot GPT \cdot 総コレステロールの上昇、GOTの上昇、GPTの上昇が各々1例に認められたが用量との相関も認められず、また、いずれも軽度の上昇で臨床問題と

Table 9. Strains* appearing after ritipenem acoxil treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>S. epidermidis</i>	1
Coag(-) staphylococci	1
<i>E. faecalis</i>	2
<i>E. faecium</i>	1
<i>E. coli</i>	1
<i>E. cloacae</i>	1
<i>P. vulgaris</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>X. maltophilia</i>	2
YLO	2
Total	13

* : regardless of bacterial count

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response to ritipenem acoxil treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														Total (%)
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
(G)+ <i>S. aureus</i>	1/1			1/1	1/1										3/3
<i>S. epidermidis</i>	1/1					1/1									2/2
Coag(-) staphylococci	0/1		2/2								1/1				3/4
<i>S. equinus</i>				1/1											1/1
<i>E. faecalis</i>							1/1	1/2							2/3
Sub-total	2/3		2/2	2/2	1/1	1/1	1/1	1/2			1/1				11/13 (84.6)
(G)- <i>E. coli</i>				1/1	1/1	2/3									4/5
<i>K. pneumoniae</i>				1/1	2/2	1/1	1/1								5/5
<i>K. oxytoca</i>					0/1										0/1
<i>E. aerogenes</i>										1/1			1/1		2/2
<i>E. cloacae</i>									2/2	1/1					3/3
<i>S. marcescens</i>							1/1			1/1					2/2
<i>P. mirabilis</i>							0/1								0/1
<i>C. freundii</i>									1/1			0/1			1/2
<i>P. stuartii</i>					1/1										1/1
<i>P. aeruginosa</i>														0/2	0/2
<i>Alcaligenes</i> sp.				1/1											1/1
Sub-total				3/3	4/5	3/4	2/3		3/3	3/3		0/1	1/1	0/2	19/25 (76.0)
Total	2/3		2/2	5/5	5/6	4/5	3/4	1/2	3/3	3/3	1/1	0/1	1/1	0/2	30/38 (78.9)

Table 11. Clinical effect of ritipenem acoxil according to attending physician

Diagnosis	Clinical effect					Efficacy rate (%)
	excellent	good	fair	poor	unknown	
Acute uncomplicated pyelonephritis		1				1/1
Acute uncomplicated cystitis	7	1				8/8
Chronic complicated pyelonephritis		1	2	1		1/4
Chronic complicated cystitis	10	17	2	9	1	27/38 (71.1)
Total	17	20	4	10	1	37/51 (72.5)

Table 12. Side effects

Item	No. of patients with side effect (%)	Daily dose (mg \times times)				
		150 \times 3	200 \times 3	250 \times 3	400 \times 3	500 \times 3
Itching	1					1
Stomach Discomfort	1					1
Diarrhea	4					4
Total No. of patients with side effects (%)*	6 (11.5)					6 (33.3)
Total No. of patients evaluated	52	6	11	16	1	18

* : No. of patients with side effect / Total No. of patients evaluated \times 100

Table 13. Abnormal laboratory findings

Item	No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	Daily dose (mg×times)				
		150×3	200×3	250×3	400×3	500×3
GOT ↑	1		1			
GPT ↑	1					1
GOT ↑ · GPT ↑ T-cholesterol ↑	1			1		
U-protein	2		1	1		
Total No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	5 (10.2)		2 (20.0)	2 (13.3)		1 (5.9)
Total No. of patients evaluated	49	6	10	15	1	17

* : No. of patients with abnormal laboratory findings / Total No. of patients evaluated × 100

なるものではないと考えられた (Table 13)。

今回の検討では、急性単純性尿路感染症に対しては、UTI 薬効評価基準に合致した 5 例全例が著効を示し、複雑性尿路感染症に対しても、UTI 薬効評価基準に基づく判定で有効率は 75.8% と高く、著効率も 39.4% と満足できる結果を示した。これらの結果は、他の経口セフェム剤である ceftam-pivoxil (CFTM-PI) (有効率 66.5%)⁴⁾、cefepodoxime-proxetil (CPDX-PR) (有効率 64.7%)⁵⁾ と比べても優れていた。細菌学的には coagulase-negative staphylococci, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* 等に残存菌が見られたが、全体的には 78.9% と高い菌消失率を示した。また、安全性に関しては、軽度ではあるが副作用が 1 日 500 mg × 3 回投与群に 6 例認められた。以上のことより、本剤は尿路感染症に対して臨床的有用性の期待出来る薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Mitsuhashi S, Takagi S : *In vitro* antibacterial activity of FCE 22101 and its stability to β -lactamases. *Penem Antibiotics* : 13~39, 1991
- 2) J. P. Maskell, Tu Tang, S. Asad and J. D. Williams : Comparative inhibitory and bactericidal activities of FCE 22101 against Gram-positive cocci and anaerobes *in vitro*. *J Antimicrob Chemother Suppl. C* (23) : 65~74, 1989
- 3) 大越正秋, 他 (UTI 研究会) : UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34 408~441, 1986
- 4) 島田 馨 : 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588, 東京, 1985
- 5) 熊澤浄一 : 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。CS-807, 岩手, 1987

Clinical studies on ritipenem acoxil in urological infections

Tetsuro Matsumoto and Joichi Kumazawa
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

Shinji Sato and Zenjiro Masaki
Division of Urology, Department of Surgery, Saga Medical School

Tetsuro Ohfuji* and Yukio Osada
Department of Urology, Miyazaki Medical School

Shinichi Kaji, Ichikiro Morita and Kozo Hirata
Department of Urology, National Kyushu Medical Center Hospital

Hisato Inatomi**, Mineo Takei, Akito Yamaguchi and Sanshin Hara
Department of Urology, Hara Sanshin Hospital

Kenji Aito
Department of Urology, Hamanomachi Hospital

Seiichi Nakamuta
Department of Urology, Fukuoka City Hospital

Toshihiro Hasegawa
Department of Urology, Kyushu Central Hospital

Junji Abe***, Tetsuo Omoto
Department of Urology, Kyushu Koseinenkin Hospital

Kenji Ito
Department of Urology, Kyushu Rosai Hospital

Hiroshi Kuramoto
Department of Urology, Moji Rosai Hospital

Present address : # Ohfuji Clinic

School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

Shinnittetsu Yahata Hospital

We used a new oral penem antibiotic, ritipenem acoxil (RIPM-AC), in the treatment of urinary tract infections (UTI) to investigate its clinical efficacy and safety.

- 1) In 5 cases of acute uncomplicated cystitis (AUC), the results were excellent in all cases.
- 2) In 33 cases of chronic complicated UTI, the results were excellent in 13 cases, moderate in 12 cases and poor in 8 cases, an overall efficacy rate of 75.8%.
- 3) Bacteriologically, 5 of 5 strains were eradicated in AUC cases and 30 of 38 strains (78.9%) in complicated UTI cases.
- 4) As side effects, diarrhea in 4 patients and itching in 1 patient and stomach discomfort in 1 patient were observed. Abnormal laboratory findings found in 5 patients included elevation of GOT, GPT, GOT · GPT · T-cholesterol and U-protein.