

## 慢性複雑性尿路感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

大藪裕司・飯田 如・田中英裕・山下拓郎・野田進士

久留米大学医学部泌尿器科学教室\*

(主任：野田進士教授)

Ritipenem acoxil の慢性複雑性尿路感染症に対する臨床的検討をおこない以下の結果を得た。

1) 対象 12 例において、主治医判定では著効 3 例、有効 1 例、やや有効 2 例、無効 6 例であり、UTI 薬効評価基準では著効 2 例、有効 3 例、無効 7 例であった。

2) 細菌学的には 21 株中 12 株 (57.1%) が除菌された。

3) 副作用及び臨床検査値異常は全例認められなかった。

**Key words :** ritipenem acoxil, 尿路感染症, 治療

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はペネム系の新規経口抗生物質で、経口投与後に体内で加水分解され、活性体である RIPM として抗菌作用を発揮するプロドラッグである。RIPM は各種  $\beta$ -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に好気性グラム陽性菌ならびに嫌気性菌に対し、優れた抗菌力を示す。また、血中濃度半減期は約 0.6 時間、尿中排泄率は活性体として約 10~15% が排泄される<sup>1)</sup>。

今回、RIPM-AC の慢性複雑性尿路感染症に対する有効性と安全性について検討を加えたので報告する。

平成 4 年 1 月より平成 4 年 4 月までの間、久留米大学医学部泌尿器科及びその関連施設において加療をおこ

なった慢性複雑性尿路感染症 12 例を対象とした。年齢分布は 47~85 (平均 70.8) 歳で、性別は男性 6 例、女性 6 例である。投与方法は本剤 (1 錠 200 mg 含有) の 200~400 mg を 1 日 3 回、食後に 5~7 日間連続して経口投与し、効果の判定および副作用について検討した。臨床効果の判定は主治医及び UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>2)</sup> に基づいておこなった。

対象の 12 例の詳細を Table 1 に示す。主治医判定では著効 3 例 (25.0%)、有効 1 例 (8.3%)、やや有効 2 例 (16.7%)、無効 6 例 (50.0%) であった。UTI 薬効評価基準による臨床効果を Table 2 に示すが、全 12 例が UTI 薬効評価基準に合致した。総合臨床効果では著効 2 例 (16.7%)、有効 3 例 (25.0%)、無効 7 例 (58.3

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

Case No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose (mg×day)	duration (days)		species	count (cfu/ml)	MIC ( $\mu$ g/ml) 10 <sup>6</sup> cfu/ml	UTI	Dr.	
1	85	F	CCP bladder tumor cervical carcinoma	(+)	G-1	200×3	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	>400	poor	poor	—
								#						
2	71	M	CCC BPH post TUR-P	(-)	G-2	300×3	5	#	<i>S. marcescens</i> (-)	10 <sup>7</sup>	200	moderate	fair	—
								+						
3	62	F	CCP neurogenic bladder	(-)	G-3	300×3	7	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	—	poor	fair	—
								#						
4	76	F	CCC bladder tumor	(-)	G-4	300×3	5	+	<i>E. faecalis</i> (-)	10 <sup>6</sup>	6.25	excellent	excellent	—
								2~4						
5	58	F	CCC bladder tumor	(-)	G-4	300×3	5	#	<i>F. odoratum</i>	10 <sup>5</sup>	>400	poor	poor	—
								#						
6	80	M	CCC BPH	(-)	G-4	300×3	7	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	—	poor	poor	—
								#						

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

\* before treatment    \*\*UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

after treatment    Dr. : doctor's evaluation

Table 1-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with ritipenem acoxil

Case No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects
						dose (mg×/day)	duration (days)		species	count (cfu/ml)	MIC (μg/ml) 10 <sup>8</sup> cfu/ml	UTI	Dr.	
7	47	F	CCC lt. renal stone	(-)	G-4	300×3	7	## ##	<i>E. coli</i> (-)	10 <sup>8</sup> 0		moderate	good	—
8	76	M	CCP rt. renal tumor bladder tumor post-op	(+)	G-5	200×3	5	+ +	<i>P. rettgeri</i> <i>E. faecalis</i> <i>K. oxytoca</i> <i>P. rettgeri</i>	10 <sup>4</sup> — — 10 <sup>4</sup>	3.13 6.25 0.78 >400	poor	poor	—
9	65	M	CCC BPH post TUR-P	(-)	G-6	300×3	5	+ +	<i>E. faecalis</i> <i>F. odoratum</i> <i>E. faecalis</i> <i>F. odoratum</i>	10 <sup>7</sup> — 10 <sup>8</sup> >400	6.25 >400 6.25 >400	poor	poor	—
10	76	F	CCC neurogenic bladder	(-)	G-6	300×3	5	+ 0~1	<i>E. coli</i> <i>S. agalactiae</i> <i>S. equinus</i> <i>S. mitis</i> (-)	10 <sup>8</sup> — — — 0	0.39 0.2 3.13 0.1	excellent	excellent	—
11	78	M	CCC BPH neurogenic bladder	(-)	G-6	400×3	5	## +	<i>E. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> (-)	10 <sup>8</sup> — 0	6.25 0.1	moderate	excellent	—
12	75	M	CCC bladder tumor	(-)	G-6	300×3	5	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>F. odoratum</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>F. odoratum</i> <i>S. aureus</i>	10 <sup>8</sup> — — 10 <sup>8</sup> — —	100 >400 200 100 >400 >400	poor	poor	—

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

lt. : left    rt. : right

\* before treatment    \*\*UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

after treatment    Dr. : doctor's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria			
	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	2	1	2	5 (41.7%)
Decreased				
Replaced			1	1 ( 8.3%)
Unchanged			6	6 (50.0%)
Effect on pyuria	2 (16.7%)	1 (8.3%)	9 (75.0%)	patient total 12
<input type="checkbox"/> Excellent		2 (16.7%)		Overall efficacy rate
<input type="checkbox"/> Moderate		3 (25.0%)		
<input checked="" type="checkbox"/> Poor (including failure)		7 (58.3%)		
				5/12 (41.7%)

%)で、全体の有効率は41.7%であった。疾患病態群別ではTable 3に示すごとくで、単独菌感染症7例、複数菌感染症5例で、それぞれ42.9%、40.0%の有効率であった。また、カテーテル留置例の2例は無効であ

た。細菌学的効果ではTable 4のごとく *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* 等21株が分離された。効果は *E. faecalis* は4株中3株, *E. coli* は3株全てが除菌されたが, *Flavobacterium odoratum* の3株, *Pseu-*

Table 3. Overall clinical efficacy of ritipenem acoxil classified by the type of infection

Group		No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	1 ( 8%)			1	0 / 1
	group 2 (post-prostatectomy)	1 ( 8%)		1		1 / 1
	group 3 (upper UTI)	1 ( 8%)			1	0 / 1
	group 4 (lower UTI)	4 ( 33%)	1	1	2	2 / 4
	Sub-total	7 ( 58%)	1	2	4	3 / 7
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	1 ( 8%)			1	0 / 1
	group 6 (no indwelling catheter)	4 ( 33%)	1	1	2	2 / 4
	Sub-total	5 ( 42%)	1	1	3	2 / 5
Total		12 (100%)	2	3	7	5 / 12 (41.7%)

Table 4. Bacteriological response to ritipenem acoxil in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1		1
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>S. agalactiae</i>	1	1	
<i>S. mitis</i>	1	1	
<i>S. equinus</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	4	3	1
<i>E. coli</i>	3	3	
<i>K. oxytoca</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	2	1	1
<i>P. rettgeri</i>	1		1
<i>P. aeruginosa</i>	2		2
<i>F. odoratum</i>	3		3
Total	21	12 (57.1%)	9

\* Regardless of bacterial count

*domonas aeruginosa* の 2 株は存続し、全体では 12 株が除菌され、57.1% の除菌率であった。MIC と細菌学的効果との関係では、Table 5 のごとく 6.25  $\mu$ g/ml 以下では *Proteus rettgeri* (MIC : 3.13  $\mu$ g/ml) の 1 株と、*E. faecalis* (MIC : 6.25  $\mu$ g/ml) の 1 株を除き、すべて除菌された。投与後出現菌は Yeast の 1 株のみ分離された。副作用では自他覚的および臨床検査値上においても本剤によると思われるものは認めなかった。

以上、複雑性尿路感染症 12 例に対する RIPM-AC の臨床効果を検討した。その結果、MIC 測定結果においても本剤の感受性は高かったグラム陽性球菌感染に対しては優れた臨床効果が認められた。この成績は、基礎試験成績を良く反映したものと言えよう。一方、本剤の感受性が低い *P. aeruginosa*、*S. marcescens* や、多剤

Table 5. Relation between MIC and bacteriological response to ritipenem acoxil treatment in complicated UTI

Isolate	MIC ( $\mu$ g/ml) inoculum size $10^6$ bacteria/ml														Total	
	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400		ND*
<i>S. aureus</i>												0/1				0/1
<i>S. epidermidis</i>	1/1															1/1
<i>S. agalactiae</i>		1/1														1/1
<i>S. mitis</i>	1/1															1/1
<i>S. equinus</i>						1/1										1/1
<i>E. faecalis</i>							3/4									3/4
<i>E. coli</i>			1/1												2/2	3/3
<i>K. oxytoca</i>				1/1												1/1
<i>S. marcescens</i>												1/1		0/1		1/2
<i>P. rettgeri</i>						0/1										0/1
<i>P. aeruginosa</i>											0/1				0/1	0/2
<i>F. odoratum</i>														0/3		0/3
Total	2/2	1/1	1/1	1/1		1/2	3/4				0/1	1/2		0/4	2/3	12/21(57.1)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

ND\* : not done

に耐性を示す *F. odoratum* に対しては臨床効果が認められなかった。従って全体では 41.7% の有効率にとどまった。有効率としては、この成績は満足すべき値ではない。この理由として、対象菌種が本剤に感受性が劣っていたこと、特に *P. aeruginosa* や *S. marcescens* などが含まれていたことが主因である。この他に高齢者(平均年齢 70.8 歳)で、かつ基礎疾患が経口剤の治療対象としては不適確であったことがあげられる。いずれにせよ、本剤のような経口抗菌薬は治療対象をよく把握した上で投与すべきである。なお、本剤投与による副作用や臨床検査値異常変動は全例に認められず、安全性の高

い薬剤であると考えられる。

<関連施設>

社会保険久留米第一病院  
大牟田市立病院

#### 文 献

- 1) 熊澤淨一：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

## Ritipenem acoxil in chronic complicated urinary tract infections

Yuji Oyabu, Shizuka Iida, Hidehiro Tanaka  
Takuro Yamashita and Shinshi Noda  
Department of Urology, Kurume University Medical School  
67 Asahi-machi, Kurume-shi 830, Japan

Ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibacterial agent, was evaluated for clinical efficacy and safety in the treatment of chronic complicated urinary tract infections. The following results were obtained.

1) The response to RIPM-AC treatment was clinically evaluated by the attending doctors as excellent in 3 patients, good in 1, fair in 2 and poor in 6. Based on the Japanese UTI Committee's criteria, it was evaluated as excellent in 2 cases, moderate in 3 and poor in 7.

2) Bacteriologically, 12 of the 21 strains were eradicated.

3) Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed after the administration of RIPM-AC.