

外科領域の皮膚軟部組織感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

澤田康夫・大久保 尚*・樟本賢首・橋本伊久雄

天使病院外科*

(*現 釧路労災病院外科)

新規経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) を感染性粉瘤 4 例、皮下膿瘍 3 例、術創二次感染 2 例、癰疽 1 例の計 10 例に投与し、臨床効果と安全性を検討した。臨床効果は著効 8 例、有効 2 例で有効率は 100% であった。細菌学的効果では、9 例より 12 株が検出されたが、全株消失し、除菌率は 100% であった。本剤投与に起因する副作用は認められず、臨床検査値の異常は 1 例に総ビリルビンの軽度上昇が認められた。

Key words : ritipenem acoxil, 皮膚軟部組織感染症, 臨床成績

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、ファルミタリアカルコエルバ株式会社（現 ファルマシア株式会社）および田辺製薬株式会社により共同開発された新規経口ペネム系抗生物質である。本剤は活性本体である ritipenem (RIPM) のエステル化により消化管吸収性を高めたもので、経口投与時には腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性な RIPM として循環血中に移行するプロドラッグである。活性本体である RIPM は各種 β -ラクタマーゼに安定であり、緑膿菌を除く好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌・グラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特に *Enterococcus faecalis* を含む好気性グラム陽性菌ならびに *Bacteroides* 属などの嫌気性菌に対し、優れた抗菌力を示す¹⁾。

本剤の実験的マウス感染症に対する検討では、*in vitro* 抗菌力を反映した治療効果を示し、各種毒性試験、生殖試験および一般薬理試験の成績において、本剤の安全性が確認されている¹⁾。

本剤は経口投与により消化管より速やかに吸収され、200 mg を空腹時経口投与したときの血中濃度は投与後約 40 分で最高 2.10 μ g/ml を示し、以後 0.65 時間の生物学的半減期で減少する¹⁾。投与後 6 時間までにほとんど尿中排泄される¹⁾。

以上の特徴を有する RIPM-AC を皮膚軟部組織感染症に対して投与し、臨床効果、細菌学的効果、副作用の有無、臨床検査値の推移から、その有効性および安全性を検討した。

対象症例は 1992 年 10 月より 1993 年 2 月までの 5 ヶ月間に天使病院外科を受診し、治験参加の同意が得られた皮膚軟部組織感染症患者 10 例であった。年齢は 22 歳から 68 歳まで（平均 47.2 歳）で、男性 7 例、女性 3 例であった。疾患別では、感染性粉瘤 4 例、皮下膿瘍 3 例、術創二次感染 2 例、癰疽 1 例であった。細菌学的

には、9 例において本剤投与前に菌が分離され、12 株が検出された。菌種別では coagulase-negative *Staphylococcus* 4 株、*Staphylococcus aureus* 2 株、*Peptostreptococcus magnus* 2 株、*Corynebacterium* sp., *Peptostreptococcus asaccharolyticus*, *Veillonella* sp., *Anaerobic GPR* の各 1 株である。

投与方法は本剤 200 mg を 1 日 3 回投与が 9 例、1 日 3 回から 2 回に投与中変更した症例が 1 例であり、いずれも食後内服で、投与期間は 4 日から 15 日（平均 8.1 日）であった。

なお、臨床効果の判定は著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、感染症に関連した自覚および他覚的症状の推移をもとに判定した。その判定基準は以下の通りである。

著効：投与 3 日目以内に自覚、他覚症状の消失したもの。

有効：投与 5 日目以内に自覚、他覚症状の半数以上が消褪または消失したもの。

やや有効：投与 7 日目以内に自覚、他覚症状の一部が消褪または消失したもの。

無効：投与 7 日目以上経過して症状が改善しないか悪化したもの。

なお、この際、切開などの外科的処置の有無は考慮しなかった。

臨床効果、細菌学的効果および副作用の有無などを Table 1 に、また、本剤投与前後の臨床検査値の推移を Table 2 に示す。臨床効果は、著効 8 例、有効 2 例であり、有効率は 100% であった。細菌学的検討では、9 例から分離された 12 株は全て消失し、菌消失率は 100% であった。本剤投与前後の臨床検査値の検討は 8 例で施行され、総ビリルビンの軽度上昇が 1 例に認められた。なお、本剤投与に由来すると考えられる副作用は何ら認

Table 1. Clinical efficacy of RIPM-AC

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism (MIC μ g/ml)	Effects		Side effects	Remarks
			daily dose (mg $\times$ time)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacterio- logical		
1	64 M	Infectious atheroma (lt.buttock)	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>P. magnus</i> (0.05) <i>Veillonella</i> sp. (≤ 0.025) ↓ (-)	excellent	eradicated		incision
2	40 F	Infectious atheroma (lt.axilla)	200 $\times$ 3	15	9.0	CNS (0.1) Anaerobic GPR (≤ 0.025) ↓ (-)	good	eradicated		rupture
3	32 M	Infectious atheroma (anterior chest wall)	200 $\times$ 3	11	6.4	<i>P. magnus</i> (0.05) ↓ (-)	excellent	eradicated		curage
4	65 F	Infectious atheroma (lt.cheek)	200 $\times$ 3	10	5.8	<i>S. aureus</i> (0.2) ↓ (-)	excellent	eradicated	T-Bil. $\uparrow$	incision
5	64 M	Subcutaneous abscess (lt.buttock)	200 $\times$ 3	8	4.8	CNS (0.1) <i>P. asaccharolyticus</i> (≤ 0.025) ↓ (-)	good	eradicated		incision
6	25 M	Subcutaneous abscess (rt.buttock)	200 $\times$ 3 200 $\times$ 2	2 6	3.6	<i>S. aureus</i> (0.1) ↓ (-)	excellent	eradicated		incision
7	22 M	Subcutaneous abscess (lt.above knee)	200 $\times$ 3	7	4.2	<i>Candida albicans</i> A	excellent	unknown		incision
8	25 F	Postoperative wound infection (rt.achilles tendon)	200 $\times$ 3	5	3.0	CNS (0.78) ↓ (-)	excellent	eradicated		incision
9	68 M	Postoperative wound infection (back)	200 $\times$ 3	6	3.6	<i>Corynebacterium</i> sp.(0.39) ↓ (-)	excellent	eradicated		rupture
10	67 M	Felon (rt.1st toe)	200 $\times$ 3	4	2.4	CNS (0.1) ↓ (-)	excellent	eradicated		incision

Table 2. Laboratory findings before and after RIPM-AC treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Eos (%)	Neu (%)	PLT ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	B	469	15.6	46.4	12,850	0	84.0	18.4	67	98	324	1.2	12	0.7	1.7	7
	A	473	15.5	46.9	7,320	0	72.5	21.8	71	105	321	0.5	13	0.8	0.2	6
2	B	483	14.5	43.8	13,050	0	77.5	20.0	14	29	167	0.5	11	0.5	3.6	43
	A	481	14.5	42.9	9,340	0.5	70.5	16.9	17	30	119	0.5	14	0.5	0.6	21
3	B	471	14.8	44.2	6,570	3.0	46.0	19.1	22	26	98	0.6	13	0.9	2.4	11
	A	465	14.6	43.3	5,760	0	41.0	24.7	18	24	105	0.6	17	1.0	0.1	10
4	B	446	13.1	39.6	7,440	1.0	58.0	18.6	22	18	212	0.6	14	0.6	0.8	40
	A	411	12.1	36.8	5,650	4.0	54.0	21.7	22	23	177	1.7	14	0.8	0.4	28
5	B	480	15.8	47.1	11,960	1.0	83.0	21.9	83	92	344	1.2	13	0.6	2.6	24
	A	464	15.5	45.8	6,660	2.5	54.0	21.3	55	80	327	0.8	15	0.6	0.3	8
6	B	452	13.9	41.8	10,470	1.0	59.0	26.0	9	7	157	1.1	8	0.8	4.2	29
	A	471	14.4	43.6	5,550	5.0	37.5	29.2	12	11	170	0.8	11	1.1	<0.1	4
7	B	544	16.3	47.8	5,920	3.0	70.0	17.8	11	10	168	1.1	9	1.0	0.2	2
	A	516	15.5	45.0	5,610	4.0	58.0	15.5	18	15	170	1.4	14	1.0	0.1	1
8	B	431	12.0	37.7	8,360	1.5	68.5	20.7	34	12	157	0.5	16	0.7	3.4	—
	A	415	11.6	36.0	7,680	2.5	72.6	23.6	26	13	156	0.4	10	0.7	0.7	—
9	B	453	15.0	44.2	6,920	1.0	56.0	14.9	21	19	150	0.8	17	0.9	0.3	6
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	B	427	13.4	40.1	6,110	3.0	47.0	18.3	21	19	217	0.6	19	1.1	0.2	14
	A	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

B : before A : after

められなかった。

以上の対象症例での臨床効果は100%の有効率を示し、細菌学的効果も100%の菌消失率が認められた。また、臨床検査値の変動は総ビリルビンの上昇が1例に認められたとはいえ軽度であり、副作用は全例に認められなかった。以上の成績より、新規経口ペネム系抗生物質であるRIPM-ACは外科領域の皮膚軟部組織感染症に

対してその効果が大いに期待され、かつ安全に使用し得る有用な薬剤と考えられた。

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

Clinical study of ritipenem acoxil against skin and soft tissue infections in the field of surgery

Yasuo Sawada, Hisasi Ookubo, Kenzyu Kusumoto and Ikuo Hashimoto

Department of Surgery, Tenshi General Hospital
Higashi 3-31, Kita 12-jo, Higashi-ku, Sapporo 065, Japan

A new ester-type of oral penem, ritipenem acoxil (RIPM-AC), was administered to 10 patients: 4 with infectious atheroma, 3 with subcutaneous abscess, 2 with postoperative wound infection, and 1 with felon. Clinical efficacy was excellent in 8 patients and good in 2, a 100% efficacy rate. Bacteriologically, 12 organisms were isolated from 9 patients, and the eradication rate was 100% after RIPM-AC treatment. No side effects attributable to RIPM-AC were observed throughout the study, with the exception of mild elevation of total bilirubin observed in 1 patient at the end of treatment.