

外科領域における ritipenem acoxil の臨床的検討

森 俊雄・高橋孝行

佐野厚生総合病院外科*

小川信二・石引久弥*

慶應義塾大学医学部外科学教室

(*現 国立埼玉病院)

新規経口ペネム系抗生物質である ritipenem acoxil を外科的感染症患者 6 例に投与し、その有効性および安全性について検討した。対象疾患は皮下膿瘍、肛門周囲膿瘍および感染性粉瘤の各 2 例で、本剤 1 回 200 mg または 300 mg を 1 日 3 回、5～7 日間投与した。臨床効果は著効 4 例、有効 1 例、無効 1 例であった。また、5 例で細菌学的効果が判定され、全例で消失した。安全性では、本剤に起因すると考えられる自他覚的な副作用は認められなかった。臨床検査値異常変動として 1 例に本剤投与後 GOT, GPT の上昇が認められたが、再検したところ投与前値以下に回復した。

Key words : ritipenem acoxil, 外科領域感染症, 経口ペネム

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は田辺製薬株式会社および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) とで共同開発中の新規経口ペネム剤であり、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て活性体である ritipenem (RIPM) として抗菌力を示すプロドラッグである。

活性体である RIPM は各種 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性菌・陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有している。特に *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌および *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides fragilis* を含む嫌気性菌に対して強い抗菌力を有することが報告されている¹⁻³⁾。

今回われわれは本剤を 6 例の外科領域感染症治療に使用し、臨床効果と安全性を検討したので報告する。

対象は平成 3 年 10 月から平成 5 年 3 月までに慶應義塾大学病院外科および佐野厚生総合病院外科を受診した患者 6 例 (男性 5 例, 女性 1 例) であり、年齢は 13 歳から 66 歳であった。感染症の内訳は皮下膿瘍 2 例, 肛門周囲膿瘍 2 例および感染性粉瘤 2 例であった。

本剤の投与は患者本人または未成年者の場合は家族から治験参加の同意を得たうえで実施した。用法・用量および投与期間は 1 回 200 mg または 300 mg を 1 日 3 回、5～7 日間投与した。

臨床効果の判定は、外科的処置の有無にかかわらず、本剤投与開始後 3 日以内に感染症としての自他覚的症状、所見の 1/2 以上の消失、著明改善を認めたものを「著効」、5 日以内にそれらの 1/2 以上の消失、著明改善を認めたものを「有効」、7 日以内にそれらの 1/2 以上

の消失、著明改善したものを「やや有効」、7 日以内にそれらの 1/2 以上の消失、著明改善のえられなかったものを「無効」として 4 段階で判定した。

また排膿を行った症例は、膿中の細菌検索を実施して起炎菌を決定し、投与後の菌検索結果または排膿の有無により細菌学的効果を「消失」、「減少または部分消失」、「存続」、「菌交代」、「不明」のいずれかで判定した。

安全性は、本剤投与に起因すると考えられる副作用の有無について観察を行うとともに、可能な限り投与前後において臨床検査を実施し、検査値の推移を調査した。

検討した症例の概要と成績を Table 1 に、また自他覚所見の推移を Fig. 1 に示した。症例 1 を除くその他 5 例については切開排膿実施後に本剤の投与を開始した。症例 1, 2 は皮下膿瘍の患者であり、症例 1 は頬部膿瘍で、7 日間投与後自他覚所見の改善は見られたものの消失していなかったため無効とした。細菌学的効果は未検討のため不明とした。症例 2 は頸部膿瘍で本剤投与後 3 日目には排膿量が著減し、その他の所見は消失したため著効と判定した。細菌学的効果は投与前に coagulase-negative Staphylococci (CNS) が分離され、投与終了時には排膿が消失しており、細菌学的には消失と判定した。

症例 3, 4 は肛門周囲膿瘍の患者であるが、症例 3 は投与後 1 日目に硬結および熱感を除く全ての所見に改善を認め、7 日後で硬結を除く全ての症状が消失したため有効と判定した。症例 4 は年齢 13 歳であったが、体重は 42 kg と成人と大差がなく安全性の面で問題ないと判断されたことから本人および母親より治験参加の同意を得、本剤の投与を開始した。投与 3 日後では硬結を除く

所見は消失したため著効と判定した。細菌学的効果は、症例3で *Escherichia coli* が、症例4では *E. coli* と *S. aureus* が分離されたが、いずれも投与終了時には排膿が消失したため細菌学的にも消失と判定した。

症例5, 6は感染性粉瘤の患者で、症例5は投与終了後でも硬結は不変であったが、腫脹は軽度改善し、その他の症状は3日後には消失したため著効と判定した。症例6は投与後2日目で硬結は不変であったが、疼痛および排膿は改善し、その他の症状は消失したので著効と判定した。細菌学的効果は両者とも投与前にはCNSと *Peptostreptococcus magnus* が分離され、投与終了時には排膿が消失していたため消失と判定した。以上、臨床効果は著効4例、有効1例、無効1例の成績であり、細菌学的効果は消失5例、不明1例という結果であった。

安全性に関しては、検討した6例全例に本剤に起因する自他覚的な副作用は認められなかった。投与前後に臨床検査が可能であった6例の臨床検査値の成績をTable 2に示したが、1症例(case No. 2)にGOTの上昇(86→387)とGPTの上昇(108→282)が認められたが、投与終了26日後に再検したところGOT 31およびGPT 42となり投与前値より低い値となった。

RIPM-ACは幅広い抗菌スペクトルを有し、特に *S. aureus* を含むグラム陽性菌および嫌気性菌に強い抗菌力を有するため¹⁻³⁾、浅在性軟部組織感染症、肛門周囲膿瘍等の外科領域感染症に対して効果が期待される薬剤である。今回の検討症例6例のうち5例に菌検索を行ない全例の膿中から菌が検出され、そのうち3例が複数菌感染で、2例が単独菌感染であった。菌種別には、*S. aureus* 1株、CNS 3株、*P. magnus* 2株および *E. coli* 2株の8株で、本剤投与後に全て除菌されており、この5例の臨床効果も著効4例、有効1例で、本剤の抗菌力を反映した成績と言えよう。

本剤投与によると考えられる副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は1例(case No. 2)にGOT、GPTの異常変動が見られたが、本症例は基礎疾患として中等度の肝機能障害が認められていた症例であり、投与終了後の再検により改善が認められたことから、一過性の変動であり、特に問題ないと考えられた。

今回の検討では、本剤の有用性を明らかにするには不十分な症例数であるが、良好な結果が得られたことから、軟部組織感染症に対して、本剤は有用性の期待できる薬剤であると考えられた。

Table 1. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Treatment			Effect		Surgical treatment	Side effects
						daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose(g)	clinical	bacteriological		
1	58	F	Subcutaneous abscess (face)	ND		200×3	7	4.2	poor	unknown	—	—
2	44	M	Subcutaneous abscess (neck)	CNS ↓ (—)	0.05	200×3	5	3.0	excellent	eradicated	incision	GOT 86→387→31 GPT 108→282→42
3	41	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> ↓ (—)	0.39	200×3	6	3.0	good	eradicated	incision	—
4	13	M	Periproctal abscess	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> ↓ (—)	≤ 0.025 0.39	200×3	5	3.0	excellent	eradicated	incision	—
5	66	M	Infected atheroma (neck)	CNS <i>P. magnus</i> ↓ (—)	≤ 0.025 ≤ 0.025	200×3	5	3.0	excellent	eradicated	incision	—
6	37	M	Infected atheroma (auricle)	CNS <i>P. magnus</i> ↓ (—)	1.56 ≤ 0.025	300×3	5	4.5	excellent	eradicated	incision	—

ND : not done CNS : coagulase-negative *Staphylococci*

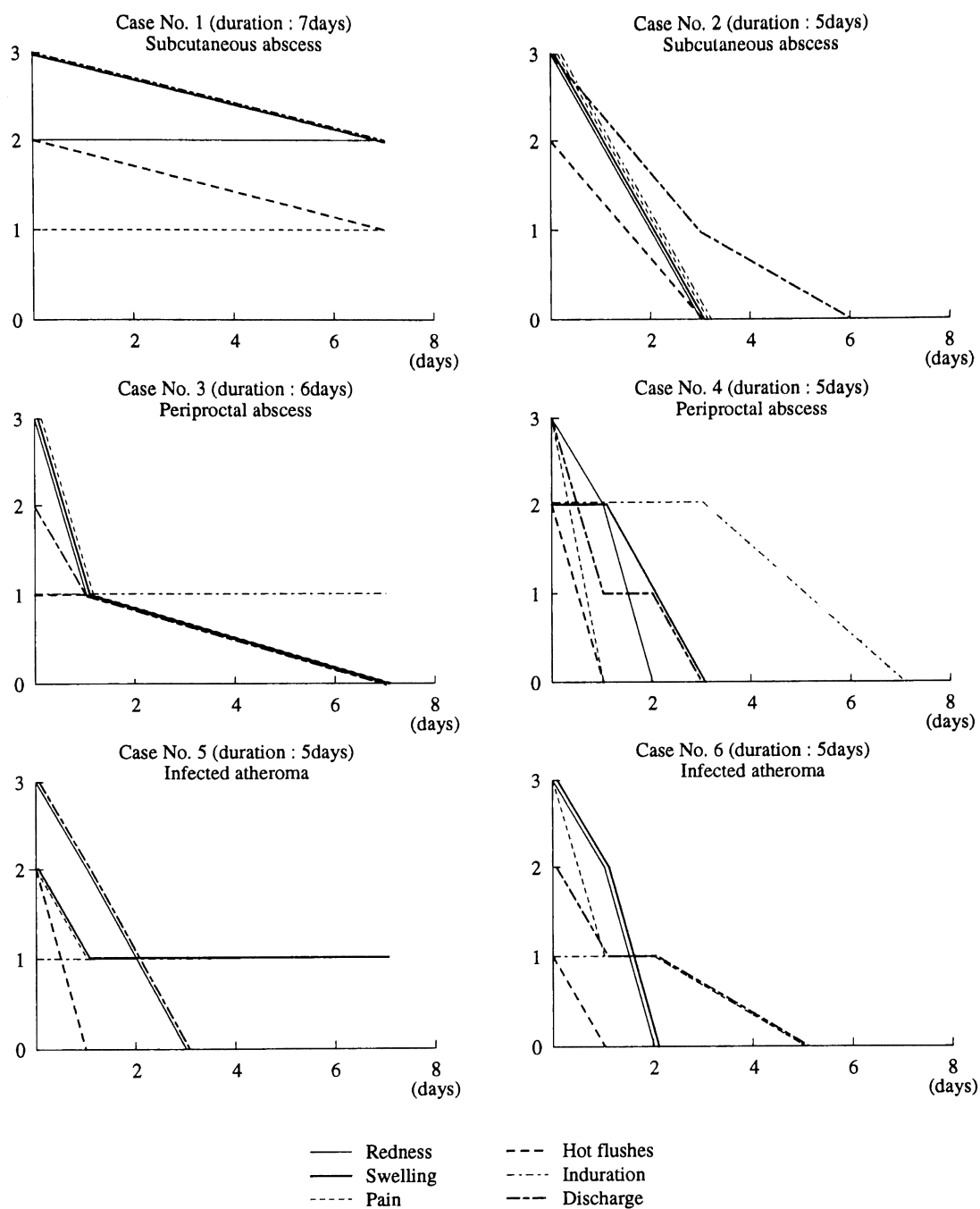


Fig. 1. Changes in subjective and objective symptoms

Table 2. Laboratory findings before and after administration of ritipenem acoxil

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Plt ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	B	449	12.6	42.1	7200	20.1	11	6	242	15.5	0.8		
	A	421	12.4	37.5	5700	14.4	13	9	253	16.2	0.8		15
2	B	455	15.8	47.2	11700	11.8	86	108	198	12.1	0.96	<0.3	0.5
	A	460	16.0	48.2	8300	27.8	387	282	207	14.6	1.04	<0.3	1
3	B	513	15.1	46.2	7700	23.1	14	8	133	13.6	1.1		
	A	487	14.4	44.5	5500	22.6	10	7	113	18.0	1.0		
4	B	500	14.1	44.6	8600	39.4	22	11	340	7.6	0.64	<0.3	8
	A	514	14.3	46.3	5900	32.6	23	10	322	8.5	0.66	<0.3	3
5	B	418	10.2	33.6	7500	42.3	16	11	103	16.7	0.73	13.2	127
	A	410	10.0	33.5	8000	43.3	22	23	112	14.8	0.85	3.68	129
6	B	534	16.7	50.1	9300	26.6	27	29	129	13.4	0.93	<0.3	
	A	492	15.4	46.6	7200	28.2	20	23	126	10.2	0.89	<0.3	

B : before A : after

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) Neu H C, Chin N X, Labthavikul P : The in-vitro activity of a novel penem FCE22101 compared to other β -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 16 : 305~313, 1985
- 3) Wise R, Andrews J M, Danks G : Comparison of in vitro activity of FCE22101, a new penem, with those of other β -lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 24 : 909~914, 1983

Clinical studies of ritipenem acoxil for soft tissue infections in the surgical field

Toshio Mori and Takayuki Takahashi

Department of Surgery, Sano Kousei General Hospital
1555 Horigome-cho, Sano-shi, Tochigi 327, Japan

Shinji Ogawa and Kyuya Ishibiki

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University
35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

We investigated the clinical efficacy and safety of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic. RIPM-AC was administered to 6 patients with surgical infections: 2 with subcutaneous abscess, 2 with periproctal abscess and 2 with infected atheroma. A dose of 200 mg or 300 mg was administered t. i. d., for 5 to 7 days. The clinical response was excellent in 4 cases, good in 1 case and poor in 1. No side effects were observed, except for one patient in whom GOT and GPT were elevated.