

## Ritipenem acoxil の外科系感染症に対する効果

草地信也・炭山嘉伸・川井邦彦・栗田 実・青柳 健

東邦大学医学部外科学第3講座\*

6例の消化器外科術後感染患者と1例の表在性皮膚感染性疾患に ritipenem acoxil を投与し、その効果を臨床的、細菌学的に検討した。臨床的效果は、著効2例、有効4例、不明1例であった。細菌学的には、7例中6例消失、不明1例であった。1例に軽度の発疹を認めたが、本剤投与中止後消失した。その他、本剤に起因すると思われる理学的および血液生化学的異常所見は認められなかった。これらのことより、本剤は外科領域感染症の治療に有効であると考えられた。

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

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は1982年にイタリアのファルミタリア カルロエルバ<sup>(株)</sup>で創製され、本邦においては同社(現 ファルマシア株式会社)と田辺製薬<sup>(株)</sup>の両社により共同開発が進められているペネム系の新規経口抗生物質である。本剤は、経口投与時には主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性なRIPMとして循環血液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、グラム陽性菌、グラム陰性菌に広範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<sup>1)</sup>。今回、6例の消化器外科系感染患者、1例の表在性皮膚感染症に本剤を投与し、その効果を臨床的、細菌学的に検討したので報告する。

対象症例は1992年7月から同年10月までに当教室の外来を受診または入院した6例の消化器外科術後感染患者と1例の表在性皮膚感染患者であり、全例治験参加の同意が得られている。これらの症例について、感染部位、分離菌、分離菌に対するRIPM-ACのMIC、投与量、投与期間、細菌学的効果、臨床的效果、副作用、血液生化学的影響を検討した。

臨床的效果の判定は、自覚的所見、他覚的所見および臨床検査値の改善により以下の4段階に判定した。

1. 著効 (Excellent): 自覚的・他覚的所見の著しい改善が3日以内に得られたもの
2. 有効 (Good): 5日以内に改善が得られたもの
3. やや有効 (Fair): 7日以内に改善がみられたもの
4. 無効 (Poor): 症状の改善が認められなかったもの
5. 判定不能 (Unknown): 他剤併用などにより判定不能なもの

細菌学的効果の判定は、起因菌の消長から、1. 消失、2. 減少または一部消失、3. 菌交代症、4. 不

変、5. 不明、の5段階に判定した。

副作用の判定は、血液検査(赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数)、生化学的検査(GOT、GPT、γ-GTP、ALP、総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン)、尿所見(蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣)、血清電解質(Na、K、Cl)を検査し、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>2)</sup>に基づき判定した。

なお、最小発育阻止濃度(MIC)の測定は日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に準じて測定した。

対象症例の年齢、性、感染部位、一日投与量、投与期間、分離菌、MIC、細菌学的効果、臨床的效果、副作用をTable 1に示す。感染部位では、創感染3例、腹腔内感染2例、腹壁膿瘍1例、感染性粉瘤1例であった。投与方法は、すべて経口投与で、投与量は一回200mg、一日3回投与で、投与期間は3日から5日間で、総投与量は1,400mgから3,000mgであった。

症例1は39才女性、虫垂穿孔による腹膜炎術後に創感染を発症した症例で、創部から *Escherichia coli* と *Bacteroides fragilis* が分離されていた。創の開放とともに、本剤600mgの4日間投与で臨床的に有効と判定し、細菌学的には除菌された。症例2は52才女性、大腸内視鏡検査中に穿孔し、横行結腸部分切除術が施行された。術後に創感染を発症した。創から *Enterobacter cloacae* と *Citrobacter freundii* が分離され、創の開放とともに、本剤600mgの4日間投与で臨床的に著効と判定し、細菌学的には除菌された。症例3は、62才男性、胃癌に対し胃全摘術が施行され、術後創感染が発症した。創から、*Pseudomonas aeruginosa* が分離され、創の開放と共に、本剤600mgの5日間投与で臨床的に有効と判定し、細菌学的には除菌された。症例4は83才女性、回盲部癌に対し、右半結腸切除術が施行された。縫合不全による腹腔内感染を発症し、*P. aerugi-*

Table 1. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Ritipenem acoxil					Effect		Surgical treatment	Side effects Remarks
				species	MIC ( $\mu$ g/ml)	dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (g)	clinical	bacterio- logical		
1	39	F	wound infection	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> ↓ (-)	0.39 0.1	200 $\times$ 3	4	2.0	good	eradicated	incision	—
2	52	F	wound infection	<i>E. cloacae</i> <i>C. freundii</i> ↓ (-)	3.13 6.25	200 $\times$ 3	4	2.4	excellent	eradicated	incision	—
3	62	M	wound infection	<i>P. aeruginosa</i> ↓ (-)	>100	200 $\times$ 3	5	3.0	good	eradicated	incision	—
4	83	F	intra-abdominal infection	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	>100 100	200 $\times$ 3	3	1.4	unknown	unknown	—	eruption
5	77	M	intra-abdominal infection	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	0.05	200 $\times$ 3	5	2.6	excellent	eradicated	—	—
6	64	F	subcutaneous abscess	<i>E. faecalis</i> <i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>B. capillosus</i> ↓ (-)	0.78 1.56 0.78 0.1	200 $\times$ 3	5	2.6	good	eradicated	incision	—
7	80	F	infected atheroma	<i>E. lentum</i> <i>P. anaerobius</i> <i>P. prevotii</i> <i>P. disiens</i> ↓ (-)	$\leq$ 0.025 0.05 $\leq$ 0.025 $\leq$ 0.025	200 $\times$ 3	5	2.8	good	eradicated	incision	—

*nosa* が分離されていた。本剤投与開始3日目より全身の軽度の発疹を認めたため本剤の投与を中止した。本例は臨床効果および細菌学的効果は判定不能とした。症例5は77才男性、直腸癌に対し、低位前方切除術が施行された。縫合不全による腹腔内感染を発症し、*Staphylococcus aureus* が分離されていた。本剤600mgの5日間投与で臨床的に著効と判定し、細菌学的には除菌された。症例6は64才女性、S状結腸癌と総胆管結石のため、S状結腸切除と人工肛門造設術、胆嚢摘出・総胆管切開術が施行された。人工肛門周囲に皮下膿瘍を形成し、*Enterococcus faecalis*, *C. freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides capillosus* が分

離されていた。創の開放とともに、本剤600mgの5日間投与で臨床的に有効と判定し、細菌学的には除菌された。症例7は80才女性、感染性粉瘤のため切開排膿と共に、本剤600mgの5日間投与で臨床的に有効と判定し、細菌学的には除菌された。*Eubacterium lentum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Prevotella disiens* が分離されていた。

感染症例の臨床的効果は、投与中止の1例を除くと、創感染では著効1例、有効2例、腹腔内感染の1例は著効、皮下膿瘍と感染性粉瘤の各1例は有効であり、全例有効以上の効果が得られた (Table 2)。

細菌学的効果は、分離された15株のうち臨床効果の

Table 2. Clinical efficacy of ritipenem acoxil

Diagnosis	No. of Cases	Clinical efficacy					Efficacy rate
		excellent	good	fair	poor	unknown	
Wound infection	3	1	2				3/3
Intra-abdominal infection	2	1				1	1/1
Subcutaneous abscess	1		1				1/1
Infected atheroma	1		1				1/1
Total	7	2	4			1	6/6

Table 3. Bacteriological effect of ritipenem acoxil

Isolated organism	No. of cases	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradication rate (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1					1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1					1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1				1	1/1
<i>Escherichia coli</i>	1	1					1/1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1					1/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1					1/1
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2					2/2
<i>Eubacterium lentum</i>	1	1					1/1
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	1	1					1/1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1					1/1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1					1/1
<i>Bacteroides capillosus</i>	1	1					1/1
<i>Prevotella disiens</i>	1	1					1/1
Total	15	14				1	14/14 (100)

Table 4. Laboratory findings in patients before and after administration of ritipenem acoxil

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb. (g/dl)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	Platelets ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
1	B	318	10.0	7900	4.0	46.5	11	19	187	12	0.3	1.1
	A	353	11.1	7500	3.8	44.1	15	9	138	11	0.4	0.6
2	B	495	13.5	11000	2.0	40.7	15	18	182	9	0.4	3.1
	A	416	12.5	8300	0.8	39.6	17	23	171	11	0.5	0.2
3	B	278	9.3	5500	3.2	30.8	12	7	298	11	1.0	3.4
	A	329	10.9	5200	0.0	24.2	16	16	211	13	1.3	0.2
4	B	360	11.0	5800	4.7	32.6	24	8	259	14	0.7	1.7
	A	356	10.6	5700	4.8	25.7	19	17	157	9	0.4	NT
5	B	385	13.4	4900	5.0	NT	49	68	155	6	0.5	1.7
	A	401	13.7	4900	5.2	NT	42	68	178	12	0.7	0.1
6	B	370	9.3	9700	0.0	41.4	41	24	543	7	0.3	2.3
	A	350	9.6	8600	1.6	45.5	21	12	510	4	0.4	1.2
7	B	403	12.1	9200	1.6	29.1	25	11	172	24	1.0	5.7
	A	423	12.9	7800	2.9	35.8	23	12	158	28	0.9	0.1

B: before A: after NT: not tested

判定不能であった1例を除く14株全て除菌され、除菌率100% (14/14) であった (Table 3)。

副作用では、軽度の全身性の発疹が1例にみられたが、本剤の投与中止とともに消失した。血液生化学的諸検査に異常変動はみられなかった。

以上から、本剤は外科系感染症に有用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) 国井乙彦：抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

## Clinical evaluation of ritipenem acoxil in surgical infections

Shinya Kusachi, Yoshinobu Sumiyama, Kunihiko Kawai, Minoru Kurita,  
and Ken Aoyagi

Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine.  
2-17-6 Oohashi, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) was administered to seven patients with surgical infection.

The clinical response was excellent in 2 cases, good in 4 cases and unknown in 1 case. The bacteriological effect as evaluated in 7 cases was eradication in 6 cases and unknown in 1.

Eruption was observed as a side effect in 1 patient, but it disappeared after the completion of RIPM-AC treatment. None of the patients developed abnormal changes in laboratory findings that might be attributable to the treatment.

From the above results, RIPM-AC was considered to be a useful drug for the treatment of surgical infection.