

外科領域感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

納賀克彦

川崎市立川崎病院外科*

新しく開発された、経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil を外科領域感染症（感染性粉瘤 7 例、肛門周囲膿瘍 3 例、皮下膿瘍 5 例、創感染 2 例、乳腺炎 1 例）の計 18 例に使用し、以下の結果を得た。評価可能であった 15 例での臨床効果は著効 6 例、有効 9 例で、有効率 100% であった。細菌学的効果は、12 例より 20 株の菌が検出され、消失 11 例、存続 1 例であった。一方、本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値の異常変動は 1 例も認められなかった。

Key words : ritipenem acoxil, 外科領域感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はイタリアの Farmitalia Carlo Erba 社で開発された Penem 系の新しい経口抗生物質である。本剤は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本体である ritipenem として抗菌力を示すプロドラッグである。

本剤は各種 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と報告されている¹⁾。

今回我々は外科領域感染症に本剤を投与し、その有効性、安全性について検討したのでその成績を報告する。

対象は平成 4 年 6 月から 9 月までの間に、川崎市立川崎病院外科を受診し、治験参加の同意が得られた外科領域感染症 18 例で、男性 14 名、女性 4 名、年齢は 20 歳～70 歳であった。疾患の内訳は、感染性粉瘤 7 例、肛門周囲膿瘍 3 例、皮下膿瘍 5 例、創感染 2 例、乳腺炎 1 例であり、このうち、切開等の外科的処置は 15 例に施行された。基礎疾患を有するものは創感染の 2 例で、1 例は直腸癌、1 例は右外鼠径ヘルニアであった。感染症の重症度は、全て軽症から中等症であり、病型は、皮下膿瘍のうちの 2 例と乳腺炎の 1 例が慢性の急性増悪である他は全て急性であった。

RIPM-AC の投与方法としては、1 回 200mg を 1 日 3 回食後に経口投与し、投与日数は 1～10 日間、総投与量は 0.6g～6.0g であった。

臨床効果の判定基準は、臨床症状、検査所見から、著効、有効、やや有効、無効、不明の 5 段階とし、概ね投与 3 日目までに自他覚的所見の全ての改善または消失を認めた症例を著効、7 日目までに全ての改善または消失を認めた症例を有効、7 日目までに一部の改善を認めた症例をやや有効、7 日間以上の投与にても症状の改善しないもの、あるいは悪化した症例を無効とした。また、細菌学的効果は投与前後に病巣より検出された分離菌を勘案の上、起炎菌を推定し、その消長により、消失（陰

性化）、減少または部分消失、存続（不変）、菌交代、不明の 5 段階で判定した。なお排膿が消失し、菌検出が不能となった場合は消失と判定した。

本剤投与症例の症例一覧を Table 1 に、疾患別臨床効果を Table 2 に示した。症例 7、症例 12 および症例 17 は 3 日目以降来院しなかったため、評価対象から除外した。症例 1 から症例 7 は感染性粉瘤の症例であり、症例 1、2 は 3 日後に発赤、腫脹、硬結、疼痛、熱感などの臨床症状が消失し、排膿も改善したため、著効と判定した。また症例 4、5 についても、これらの臨床症状がそれぞれ 2 日後、3 日後に全て消失したため、著効と判定した。症例 8 から症例 10 は肛門周囲膿瘍の症例であり、症例 9 は 3 日後に全ての臨床症状が消失した上、分離菌も全て消失したため著効と判定した。症例 11 から症例 15 は皮下膿瘍の症例であり、症例 13 は慢性の急性増悪の症例であったが、外科的処置も行わずに排膿が 1 日後に改善し 4 日後には消失したため著効と判定した。症例 15 も同じく慢性の急性増悪の症例で、7 日後も排膿があり *Staphylococcus aureus* が存続していたが、それ以外の臨床症状は全て消失していたので有効と判定した。症例 18 は乳腺炎の症例で、慢性の急性増悪であったが、3 日後における臨床症状が、消失しないまでも大部分改善を認めたため有効と判定した。従って総症例 18 例のうち、評価可能であった 15 例において著効 6 例、有効 9 例であり、有効率は 100% であった。

細菌学的効果は 12 例から 20 株の菌が検出された。その内訳は、グラム陽性球菌 12 株 (*S. aureus* 1 株、coagulase - negative *Staphylococcus* 7 株、*Enterococcus faecalis* 2 株、*Streptococcus pyogenes* 1 株、*Streptococcus agalactiae* 1 株)、グラム陰性桿菌 4 株 (*Escherichia coli* 1 株、*Citrobacter freundii* 1 株、*Klebsiella oxytoca* 1 株、*Proteus vulgaris* 1 株)、嫌気性菌 4 株 (*Peptostreptococcus magnus* 2 株、*Eubacterium lentum* 1 株、*Bacteroides capillosus* 1

*神奈川県川崎市川崎区新川通 12-1

Table 1. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms		Treatment			Effect		Surgical treatment	Side effects
					species	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	dose (mg \times times)	duration (days)	total dose(g)	clinical	bacteriological		
1	28	M	infectious atheroma (rump)	—	CNS <i>B. capillosus</i> (-)	0.2 ≤ 0.025	200 \times 3	7	4.2	excellent	eradicated	incision	—
2	58	M	infectious atheroma (l-femoral)	—	<i>E. faecalis</i> CNS ND	3.13 3.13	200 \times 3	7	4.2	excellent	eradicated	incision	—
3	50	M	infectious atheroma (back)	—	CNS ND	0.05	200 \times 3	7	4.2	good	eradicated	incision	—
4	35	M	infectious atheroma (nape)	—	CNS ND	0.05	200 \times 3	5	3.0	excellent	eradicated	puncture	—
5	38	M	infectious atheroma (nape)	—	CNS <i>P. magnus</i> ND	0.2 ≤ 0.025	200 \times 3	5	3.0	excellent	eradicated	incision	—
6	23	F	infectious atheroma (l-axilla)	—	<i>P. magnus</i> <i>E. lentum</i> ND	≤ 0.025 ≤ 0.025	200 \times 3	5	3.0	good	eradicated	incision	—
7	66	F	infectious atheroma (r-femoral)	—	CNS <i>P. magnus</i> ND	0.1 0.05	200 \times 3	1	0.6	unknown	unknown	incision	—
8	31	M	periproctal abscess	—	ND ND		200 \times 3	9	5.4	good	unknown	incision	—
9	57	M	periproctal abscess	—	<i>K. oxytoca</i> <i>E. coli</i> <i>P. vulgaris</i> <i>E. faecalis</i> ND	0.39 0.78 1.56 3.13	200 \times 3	4	2.0	excellent	eradicated	incision	—
10	43	M	periproctal abscess	—	<i>C. freundii</i> <i>S. agalactiae</i> ND	1.56 0.2	200 \times 3	5	3.0	good	eradicated	incision	—
11	35	F	abscess (r-axilla)	—	CNS ND	0.05	200 \times 3	10	6.0	good	eradicated	—	—
12	20	M	abscess (l-axilla)	—	<i>P. magnus</i> <i>P. asaccharolyticus</i> ND	0.05 ≤ 0.025	200 \times 3	2	0.8	unknown	unknown	incision	—
13	38	M	abscess (abdominal wall)	—	<i>S. pyogenes</i> ND	0.05	200 \times 3	7	4.2	excellent	eradicated	—	—
14	24	M	abscess (r-rump)	—	CNS ND	0.1	200 \times 3	7	4.2	good	eradicated	incision	—
15	24	M	abscess (l-rump)	—	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	0.1 0.1	200 \times 3	7	4.2	good	unchanged	incision	—
16	70	M	wound infection	rectal cancer	ND ND		200 \times 3	9	5.4	good	unknown	debridement	—
17	56	M	wound infection	r-inguinal hernia	<i>S. aureus</i> ND	0.1	200 \times 3	1	0.6	unknown	unknown	incision	—
18	28	F	r-mastitis	—	(-) ND		200 \times 3	7	4.2	good	unknown	—	—

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

Table 2. Clinical efficacy of ritipenem acoxil

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect					Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	unknown*	
Infectious atheroma	7	4	2			1	6/6
Subcutaneous abscess	5	1	3			1	4/4
Periproctal abscess	3	1	2				3/3
Wound infection	2		1			1	1/1
Mastitis	1		1				1/1
Total	18	6	9			3	15/15 (100)

* excluded from efficacy rate

Table 3. Laboratory findings in patients before and after administration of ritipenem acoxil

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb. (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	s-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
1	B	500	16.3	46.3	16.2	5200	2	16	14	148	0.8	20.6
	A	496	15.9	46.5	17.3	5200	2	15	14	151	0.8	13.8
2	B	360	12.5	33.5	41.2	7900		19	16	228	0.6	15.3
	A	410	12.5	37.5	25.9	5600		24	30	227	0.6	17.4
4	B	441	15.1	44.0	30.7	9600	1	17	10	198	0.7	10.8
	A	430	14.8	43.3	31.3	6800	1	19	12	183	0.6	11.4
5	B	519	17.0	50.2	25.2	13700	2	27	40	234	0.7	9.7
	A	525	17.1	50.9	31.3	11800	0	15	22	224	0.8	11.8
6	B	432	13.4	40.1	29.3	6700	0	17	18	180	0.5	10.1
	A	440	13.6	41.1	28.7	9000	0	27	21	154	0.6	10.0
15	B	465	14.8	44.0	20.4	9500	0	19	12	171	0.9	17.2
	A							18	12	179	0.9	19.5
16	B	385	10.2	30.8	33.6	5100	1	22	17	191	0.9	12.7
	A	396	10.4	31.8	25.2	4500	1	20	12	170	0.9	12.6

B : before A : after

株)であった。

これらの分離菌の消長をみると、消失 11 例、存続 1 例であり、存続の 1 例は *S. aureus* の検出された皮下膿瘍の症例であった。

本剤投与中、自覚的な副作用は 1 例も認められなかった。また投与前後で臨床検査を実施できた症例は、Table 3 に示したごとく 7 例であったが、本剤に起因する異常変動は認められなかった。

新しく開発された経口ペネム系抗生物質 RIPM-AC を外科領域感染症 18 例に対して使用したところ、本剤 1 日 600 mg/分 3 の投与により、評価可能であった 15 例において有効率 100% という極めて高い効果が得られた。これは、今回対象とした疾患の重症度が全て中等症以下であり、また 3 例を除く他は急性のものであったことなどが一因として考えられる。細菌学的効果では、菌が検出された 12 例中、*S. aureus* の 1 例が存続しただけで、あとの 11 例 (19 株) は全て消失した。特に肛門

周囲膿瘍の症例 (症例 9) のように複数菌感染症 (*K. oxytoca*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *E. faecalis*) に対しても菌の消失を見たことは、本剤の抗菌スペクトルの幅広さと強さを示すものと思われる。さらに、従来の経口セフェム系抗生物質ではあまり抗菌力を示さなかった *E. faecalis* も、本剤投与により全て消失したということは、好気性グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示すという本剤の特徴を裏付けるものと考えられる。

なお、本剤投与によると思われる副作用および臨床検査値の異常変動は 1 例も認められず、安全な薬剤と考えられた。

これらの結果より RIPM-AC は表在性軟部組織感染症を主体とした外科領域感染症に対し、有用な薬剤であると考えられる。

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 for surgical field infections

Katsuhiko Nohga

Department of Surgery, Kawasaki City Hospital

12-1 Shinkawa-dori, Kawasaki-ku, Kawasaki City, Kanagawa 210, Japan

We administered ritipenem acoxil, an oral penem antibiotic, to 18 patients with surgical field infection (7 with infectious atheroma, 3 with periproctal abscess, 5 with abscess, 2 with wound infection, and 1 with mastitis). Evaluation was possible in 15 patients. The clinical efficacy was excellent in 6 patients and good in 9; the efficacy rate was 100%. Bacteriologically, 20 bacterial strains were isolated from 12 patients. The strain was eradicated in 11 patients but unchanged in 1. None of the patients showed side effects or abnormal laboratory findings associated with administration of this drug.