

呼吸器感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

大道光秀・山田 玄・平賀洋明

札幌鉄道病院呼吸器科*

平川美智子

札幌鉄道病院臨床検査室

新たに開発されたペネム系抗生物質 ritipenem acoxil を呼吸器感染症患者に投与し、臨床的有用性について検討した。急性肺炎 4 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症、気管支喘息の二次感染各 2 例および肺気腫の二次感染 1 例の計 11 例に対し、1 回 200~300 mg を 1 日 3 回、7~15 日間食後経口投与した。

臨床効果は、著効 2 例、有効 7 例、やや有効 2 例で、有効率は 81.8% であった。

細菌学的効果は、喀痰より原因菌が分離された 8 例中 7 例で菌が消失し、1 例は投与後も存続した。

副作用、臨床検査値異常は特に認められなかった。

Key words : ritipenem acoxil, ペネム系抗生物質, 呼吸器感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、ファルミタリアカルロエルバ社(現:ファルマシア株式会社)および田辺製薬株式会社において開発された新規ペネム系抗生物質であり、経口投与後腸管より吸収された後、エステラーゼにより加水分解され活性体である ritipenem (RIPM) として抗菌力を示すプロドラッグである。また、各種 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性およびグラム陰性菌に幅広い抗菌力を有する¹⁾。

今回、本剤を呼吸器感染症に使用しその有効性、安全性を検討した。

I. 対象と方法

平成 4 年 7 月から平成 5 年 6 月の間に当科を受診または入院し、呼吸器の感染症状、すなわち膿性痰の咯出、発熱、咳嗽、CRP 陽性化、白血球増多、胸部 X 線写真で異常陰影などが明らかな急性肺炎 4 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症、気管支喘息の二次感染各 2 例および肺気腫の二次感染 1 例の本試験への参加の同意を得た計 11 例を対象とした。ただし β -ラクタム系抗生剤に対し過敏症の既往のある症例、重篤な心、肝または腎機能障害のある症例、妊婦、授乳中の症例は対象から除外した。

投与方法は 1 回 200~300 mg を 1 日 3 回、7~15 日間経口投与した。1 回 200 mg が 8 例、1 回 300 mg が 3 例であった。投与期間は Table 1 に示したとおりであり、総投与量は最低 4.2 g、最高 9.0 g であった。

症例の背景として、性別は男性 8 例、女性 3 例、年齢は 32 歳~83 歳で平均 66 歳であった。年代別症例数は、30 代 1 例、40 代 0 例、50 代 2 例、60 代 2 例、70 代

5 例、80 代 1 例と高齢者が多かった。

重症度別では軽症 4 例、中等症 7 例であった。基礎疾患または合併症を有するものは 10 例で、そのうち呼吸器系のもは肺癌 1 例、気管支喘息 3 例、気管支拡張症 2 例、肺気腫 1 例、陳旧性肺結核 3 例であった。

喀痰から起炎菌として分離されたのは *Enterobacter aerogenes* 1 株、*Haemophilus influenzae* 3 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株、*Morganella morganii* 1 株、*Streptococcus pneumoniae* 2 株であった。

臨床症状は、投与前、投与中は毎日観察し、胸部 X 線写真、RBC、Hb., Ht., WBC、血小板数、白血球分画、S-GOT、S-GPT、ALP., BUN、血清クレアチニン値などは投与前、中、後に測定した。

効果判定は、三木²⁾、松本³⁾の治療効果評価方式の点数化に空洞、蓄水、密度、濃度変化を加えた平賀の様式⁴⁾により著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階で判定した。

有用性については副作用、臨床検査値異常の有無とその程度を勘案して極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の 5 段階にて判定した。

II. 成績

検討した 11 例の概要は Table 1 に示したとおりで、臨床効果は、著効 2 例、有効 7 例、やや有効 2 例で有効率は 81.8% であった。疾患別では急性肺炎 4 例中著効 1 例、有効 2 例、やや有効 1 例で、慢性気管支炎 2 例では有効 2 例、気管支拡張症+感染 2 例は有効 2 例、気管支喘息+感染 2 例は有効 1 例、やや有効 1 例、肺気腫+感染 1 例は著効であった。

*北海道札幌市中央区北 3 条東 1 丁目 1 番地

Table 1. Clinical and bacteriological effects of ritipenem acoxil

Case	Age (yr) Sex B.W. (kg)	Diagnosis underlying diseases and complication	Dose (days) total	Isolated organism	BT	WBC	CRP	ESR	Chest X-P	Evaluation		Side effects, remarks
										bacteriological	clinical	
1	79 M 53	acute pneumonia	200mg×3 (14)	<i>M. morgani</i>	37.2	8200	1.75	46	no change	eradicated	fair	—
		lung cancer	8.4g	normal flora	36.2	8900	1.26	48				
2	32 M 66	acute pneumonia	200mg×3 (7)	<i>S. pneumoniae</i>	38.2	10400	3.30	21	improved	eradicated	good	—
		—	4.2g	(-)	36.2	7000	0.20	9				
3	70 M 60	acute pneumonia	300mg×3 (10)	<i>H. influenzae</i>	39.4	16400	22.8	60	improved	eradicated	excellent	—
		bronchial asthma cerebral infarction	9.0g	(-)	36.3	4600	0.21	29				
4	77 M 73	acute pneumonia	200mg×3 (14)	normal flora	37.6	10200	22.2	10	improved	unknown	good	—
		diabetes mellitus hypertension	8.4g	(-)	36.1	6200	0.25	6				
5	62 M 60	chronic bronchitis	200mg×3 (7)	normal flora	37.3	11800	5.07	3	normal	unknown	good	—
		gastric ulcer	4.2g	normal flora	36.2	7800	0.88	8				
6	57 M 60	chronic bronchitis	200mg×3 (14)	<i>S. pneumoniae</i>	38.2	6700	2.19	44	no change	eradicated	good	—
		hypertension	8.4g	normal flora	36.0	4500	≤0.2	13				
7	76 M 60	bronchiectasis + infection	300mg×3 (7)	<i>E. aerogenes</i>	37.6	8800	1.19	33	no change	eradicated	good	—
		hypertension cerebral infarction	6.3g	normal flora	36.2	8400	0.28	14				
8	76 F 36	bronchiectasis + infection	200mg×3 (15)	normal flora	37.5	8000	3.89	56	no change	unknown	good	—
		old pulmonary tuberculosis	9.0g	(-)	35.6	7300	1.60	48				
9	56 F 56	bronchial asthma + infection	200mg×3 (7)	<i>H. influenzae</i>	37.2	9300	0.52	25	normal	eradicated	good	—
		hypertension	4.2g	(-)	35.8	5200	≤0.2	12				
10	63 F 51	bronchial asthma + infection	200mg×3 (11) 6.6g	<i>P. aeruginosa</i>	37.6	10500	3.76	17	no change	persisted	fair	—
		hypertension old pulmonary tuberculosis arrhythmia, IHD. cerebral thrombosis		<i>P. aeruginosa</i>	35.8	9300	0.65	17				
11	83 M 40	pulmonary emphysema + infection	300mg×3 (7)	<i>H. influenzae</i>	37.8	10700	26.2	48	no change	eradicated	excellent	—
		old pulmonary tuberculosis	6.3g	normal flora	36.4	7500	1.14	26				

IHD : ischemic heart disease (-) : non expectorated sputum

各疾患に対する用量別効果は Table 2 に示し、1日600 mg 投与では、8例中6例有効、900 mg 投与では3例共著効または有効であった。

細菌学的効果は、投与前に起炎菌として検出されたグラム陰性菌を含む7株 (*E. aerogenes* 1株, *H. influenzae* 3株, *M. morgani* 1株, *S. pneumoniae* 2株) は全て除菌されたが、気管支喘息の二次感染の症例より検出された *P. aeruginosa* 1株は本剤投与後も存続した。

また喀痰より分離された起炎菌8株に対し、本剤と他のβ-ラクタム剤についてMIC (10⁶CFU/ml) の測定

Table 2. Clinical efficacy of ritipenem acoxil treatment by disease

Diagnosis	Daily dose and efficacy rate		Total
	200mg×3	300mg×3	
Acute pneumonia	2/3	1/1	3/4
Chronic bronchitis	2/2		2/2
Bronchiectasis	1/1	1/1	2/2
Bronchial asthma	1/2		1/2
Pulmonary emphysema		1/1	1/1
Total	6/8	3/3	9/11 (82%)

Table 3. MIC ($\mu\text{g/ml}$) of ritipenem, cefaclor, cefotiam, cefpodoxime, cefteteram and ampicillin (inoculum size 10^8 CFU/ml)

Case No.	Organism	ritipenem	cefaclor	cefotiam	cefpodoxime	cefteteram	ampicillin
2	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.05	0.39	0.2	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
6	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.05	0.39	0.39	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025
7	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1.56	100	0.39	0.2	0.2	50
3	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.78	6.25	0.78	0.1	0.05	0.39
9	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.78	6.25	0.78	0.05	≤ 0.025	0.39
11	<i>Haemophilus influenzae</i>	0.39	3.13	0.39	0.05	≤ 0.025	0.2
1	<i>Morganella morganii</i>	3.13	>100	3.13	0.39	0.2	100
10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	>100	>100	>100	>100	>100

Table 4. Clinical laboratory test data before and after administration of ritipenem acoxil

Case No.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosinophil cell (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	420	11.8	35.5	8200	2.1	10	2	191	10.4	0.72
	A	423	12.1	37.4	8900	5.4	15	6	186	9.2	0.84
2	B	430	13.2	27.7	10400	2.9	9	7	150	11.4	0.80
	A	436	13.2	36.0	7000	7.5	14	9	146	20.0	0.77
3	B	395	12.8	19.8	16400	0	48	24	213	10.5	0.83
	A	387	12.3	27.1	4600	2.0	22	29	193	13.7	0.77
4	B	460	14.0	19.9	10200	0.2	30	18	117	23.7	1.0
	A	441	13.0	34.6	6200	1.7	29	29	118	16.9	0.86
5	B	580	17.7	22.3	11800	1.2	21	21	158	13.9	0.92
	A	540	16.7	26.8	7800	6.7	38	42	146	12.9	0.93
6	B	376	12.9	28.2	6700	1.3	22	16	215	16.2	0.79
	A	368	12.6	20.5	4500	2.2	24	14	181	23.5	0.74
7	B	362	12.2	26.2	8800	1.0	15	10	173	18.7	0.86
	A	346	11.9	20.4	8400	0.5	17	11	169	23.6	0.70
8	B	376	12.7	30.7	8000	0.9	20	8	194	19.3	0.58
	A	367	12.3	36.5	7300	1.4	24	19	198	19.8	0.48
9	B	427	13.0	21.6	9300	1.2	18	14	203	18.0	0.61
	A	378	11.6	22.5	5200	4.7	17	10	174	12.7	0.76
10	B	504	14.4	25.7	10500	1.3	17	15	300	10.1	0.65
	A	451	13.2	33.6	9300	2	19	15	249	16.4	0.61
11	B	437	13.5	24.7	10700	1.1	34	18	233	24.7	0.85
	A	406	12.6	38.8	7500	2.1	24	13	194	29.4	0.99

B : before A : after

結果を Table 3 に示した。

S. pneumoniae に対しては, cefteteram (CFTM), ampicillin (ABPC) にやや劣るものの cefaclor (CCL), cefotiam (CTM) よりも強い抗菌力を示した。*E. aerogenes*, *H. influenzae*, *M. morganii* 等のグラム陰性菌に対しては cefpodoxime (CPDX), CFTM にやや劣るものの, CCL より強い抗菌力を示し, CTM とほぼ同等であった。

P. aeruginosa については, 他剤と同様に抗菌力を示さず, *in vitro* の基礎成績を反映する結果となった。

自覚的副作用は 1 例も認められず, 投与前・中・後に

測定された臨床検査値の異常変動例も 1 例も認められなかった (Table 1, 4)。

有用性は極めて有用 2 例, 有用 7 例, やや有用 2 例であった。

Ⅲ. 考 察

今回の我々の検討例では, 11 例中 9 例が有効以上で, 有効率は 81.8% であった。全国例の成績では 1841 例中有効以上 1544 例で, 有効率は 83.9%, 呼吸器感染症に対しては, 368 例中 295 例で 80.2% であり, 全国例とほぼ同様の成績であった。また先に経験した同系統の

薬剤である SY-5555 の呼吸器感染症に対する成績⁵⁾ に比し遜色ないものであった。

1 日用量としては、600 mg 投与において 8 例中 6 例有効で、全国の成績 (182/221, 82.4%) にはやや劣るものの、呼吸器感染症に対し有用であることが示唆された。

やや有効であった 2 例について検討をしてみると、症例 1 は 79 歳と高齢であること、左下葉の急性肺炎であったが、左下葉枝の肺癌 (扁平上皮癌) により軽度ではあるが、左下葉枝の狭窄が併存していたことが、治癒機転の障害になったと思われた。症例 10 は本剤に感受性を示さない *P. aeruginosa* が起炎菌であったことが原因と考えられたが、臨床的には発熱が改善し、WBC も 10500 → 9300, CRP も 3.76 → 0.65 と改善しているが、咳嗽、喀痰の性状の改善が不十分であり効果判定でも有効とやや有効とで迷う症例であった。

また当科で実際に本剤を使用した症例の喀痰より分離された起炎菌 8 株に対し、本剤と他の β -ラクタム剤についての MIC (10⁸CFU/ml) を測定してみたが *S. pneumoniae* に対しては 0.05 μ g/ml と CFTM, ABPC にやや劣るものの CCL, CTM よりも強い抗菌力を示し、*E. aerogenes*, *H. influenzae*, *M. morgani* 等のグラム陰性菌に対しては CPDX, CFTM にやや劣るものの CCL より強い抗菌力を示し、グラム陽性およびグラム陰性菌に幅広いバランスのとれた抗菌力を有し、我々の成績では *P. aeruginosa* を除いて全株除菌されており、臨床効果で高い有効率となった理由と思われた。*M. morgani* が起炎菌であった症例 1 では、MIC

は 3.13 μ g/ml とやや高値であったが、除菌されており、臨床効果がやや有効となったのは前述した理由である。

副作用、臨床検査値異常は、全国の成績¹⁾ では、副作用は 1960 例中、消化器症状やアレルギー症状等が 75 例 (3.8%) に、臨床検査値異常は S-GOT, S-GPT, ALP., 好酸球数などの異常が 90 例に認められたが今回の我々の検討症例ではどちらも 1 例も認められなかった (Table 1, 4)。

以上より RIPM-AC は呼吸器感染症の治療において有用性の高い経口剤であると思われた。

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) 三木文雄：呼吸器感染症に対する抗菌剤の効果判定基準 2. 肺炎・肺化膿症。Chemotherapy 28 : 1416~1420, 1980
- 3) 松本慶蔵，高橋 淳，山本眞志，永武毅，力富直人，大石和徳，宇塚良夫，宍戸春美：慢性下気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34 : 316~330, 1986
- 4) 平賀洋明，阿部政次，菊池弘毅，中橋勝：他剤無効の慢性呼吸器感染症に対するセフォキシチンの臨床的研究。Jpn. J. Antibiotics 33 : 1111~1124, 1980
- 5) 大道光秀，平賀洋明：呼吸器感染症に対する SY-5555 の臨床的検討。Chemotherapy Vol. 42 S-1 : 287, 1994

Clinical studies on ritipenem acoxil in respiratory tract infection

Mitsuhide Ohmichi, Gen Yamada and Yohmei Hiraga

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Michiko Hirakawa

Clinical Laboratories, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Higashi 1, Kita 3, Chuo-ku, Sapporo 060, Japan

We investigated the clinical efficacy and safety of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic, in patients with respiratory tract infections.

A daily dose of 600~900 mg of RIPM-AC was given orally for 7~15 days to 11 patients after a meal: 4 with pneumonia, 2 with chronic bronchitis and 5 with secondary infections to chronic respiratory disease.

The clinical efficacy was excellent in 2 patients, good in 7 and fair in 2, an efficacy rate of 81.8%.

Eight strains (3 strains of *Haemophilus influenzae*, 2 strains of *Streptococcus pneumoniae* and one strain each of *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morgani*, *Pseudomonas aeruginosa*) were identified as causative organisms from sputum. Seven strains were eradicated, and the other one (*P. aeruginosa*) persisted.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed.