

Ritipenem acoxil の *in vitro* 抗菌力および呼吸器感染症に対する臨床的検討渡辺 彰・庄司 聡・菊地宏明・高橋 洋・本宮雅吉[#]・貫和敏博

東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科*

(*現 仙台通信病院内科)

佐藤和男

佐藤病院内科

長井弘策

古川市立病院内科

中村俊夫

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院内科

滝沢茂夫

聖隷三方原病院呼吸器科

経口用ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) の呼吸器由来 7 菌種に対する抗菌力を cefaclor (CCL), ceftoram (CFTM) と比較検討し、呼吸器感染症 37 例に対する臨床効果、細菌学的効果並びに安全性を検討した。methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) と methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対する本剤の抗菌力は対照 2 剤の 8~512 倍であった。*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* 及び *Serratia marcescens* に対しては CFTM より弱い CCL の 8~256 倍強かった。*Klebsiella pneumoniae* に対しては CFTM より弱い CCL と同等であった。*Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は他剤同様弱かった。急性気管支炎 5 例、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症+感染 14 例、肺気腫+感染 1 例、肺線維症+感染 1 例、肺炎 11 例、肺結核(投与開始後判明) 1 例の計 37 例に本剤を 1 回 150~400 mg, 1 日 3 回、2~18 日間投与した。効果判定可能な 35 例中著効 5 例、有効 22 例、やや有効 6 例、無効 2 例(有効率 77.1%)であった。治療前には *S. aureus* (MSSA) 1, *S. aureus* (MRSA) 1, *Streptococcus pneumoniae* 3, *P. aeruginosa* 1, *Shewanella putrefaciens* 1, *H. influenzae* 8, *Moraxella catarrhalis* 3 の計 18 株が分離され、治療後に 8 株が消失した。食思不振、発疹と好酸球上昇及び GOT・GPT 上昇, GOT 上昇を各 1 例に認めたが投与終了後に改善した。RIPM-AC は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words : ritipenem acoxil, 抗菌力, 呼吸器感染症

ファルミタリア カルロエルバ社(現 ファルマシア社)で創製された経口用ペネム系抗生物質の ritipenem acoxil (RIPM-AC) は活性本体である ritipenem (RIPM) の 3 位カルボン酸にアセトキシメチル基をエステル結合させたプロドラッグであり¹⁻³⁾、内服後、腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性本体の RIPM が血管内へ移行する。RIPM は各種の β -lactamase に安定であると同時に広範な抗菌スペクトラムを有しており³⁻¹¹⁾、*in vivo*^{10) 11)} の場合も含めて特に好気性グラム陽性菌と嫌気性菌に強い抗菌活性を示す^{5) 7)}が、これらの特徴が臨床例に如何に反映するかは検討に値する。今回私共は、主に呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対する RIPM の MIC を測定して他

剤と比較検討すると共に、呼吸器感染症に対する RIPM-AC の臨床効果、細菌学的効果及び安全性を検討して臨床適応について考察した。

I. 材料と方法

1. 抗菌力測定

MIC2000 システムを用いる微量液体希釈法により RIPM, ceftoram (CFTM), cefaclor (CCL) の MIC を測定した。対象は 1990 年と 1991 年に当研究所附属病院と仙台厚生病院で呼吸器感染症例から分離された methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Entero-*

*宮城県仙台市青葉区星陵町 4 番 1 号

bacter cloacae, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の各 20 株及び *Haemophilus influenzae* 18 株の計 158 株である。Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) を用いて作製した各薬剤の倍数希釈系列をマイクロプレートに 0.1 ml ずつ分注し、MHB で 37°C、20 時間前培養した被検菌の 10 倍希釈液を 0.0015 ml ずつ接種した。接種菌量はグラム陽性菌が 10^5 CFU/ml、グラム陰性菌が 10^6 CFU/ml である。37°C で 20 時間培養後、MIC を判定した。*H. influenzae* では培地に 5% Fildes enrichment (Difco) を加えた。

2. 臨床的検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

平成 3 年 7 月から平成 5 年 3 月までの著者らの施設の呼吸器感染症患者で、試験参加同意の得られた例を対象とした。内訳は、急性気管支炎 5 例、慢性気管支炎 4 例、気管支拡張症+感染 14 例、肺気腫+感染 1 例、肺線維症+感染 1 例、肺炎 11 例及び肺結核 1 例の計 37 例である。肺結核の例は本剤開始後に判明した例である。有意の病原細菌を認めなかった例も含まれるが、いずれも膿性痰出現や白血球数増多、CRP 陽性化等の所見から細菌感染が確実な例である。37 例の年齢は 36~89 歳、平均 60.5 歳、体重は 35.5~70.5 kg、平均 52.6 kg であり、男女比は 25 対 12 である。RIPM-AC は 1 回 150 mg を 3 例、200 mg を 22 例、300 mg を 8 例、400

mg を 4 例でいずれも 1 日 3 回投与し、投与日数は 2~18 日、平均 11.7 日であった。総投与量は 1.2~21.2 g に分布して平均 8.3 g であった。

2) 臨床効果判定の基準

臨床症状・所見（咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等）と検査成績（細菌学的成績、赤沈値、白血球数、CRP、胸部レ線写真所見等）の改善を指標に臨床効果判定基準を次のように設定した。著効は喀痰から病原細菌が消失し、投与開始 3 日以内の症状・所見の改善が速やかで明確な例及びこれに準ずる例とし、有効は喀痰から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、症状・所見の改善を投与開始 5 日以内に認め得た例及びこれに準ずる例とした。やや有効は細菌学的効果はあるが症状・所見の改善が少ない例及び細菌学的効果はないが投与開始 1 週間以内に症状・所見の改善が得られた例とし、無効は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例及び悪化した例とした。細菌学的効果の不明確な症例も上記に準じた効果判定を行なった。

II. 成績

1. 抗菌力

各薬剤の MIC の分布範囲と MIC₅₀、MIC₉₀ を Table 1 に示した。MSSA と MRSA に対する本剤の抗菌力は対照薬より 8~512 倍強かった。*H. influenzae* に対

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of ritipenem, cefaclor and cefteteram against 20 strains each of seven different species

| Species | Agent | MIC (µg/ml) | | |
|------------------------------|------------|-------------|-------------------|-------------------|
| | | Range | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| <i>S. aureus</i> [MSSA*] | ritipenem | ≤0.12~0.25 | ≤0.12 | ≤0.12 |
| | cefaclor | 1~64 | 4 | 8 |
| | cefteteram | 2~128 | 2 | 4 |
| <i>S. aureus</i> [MRSA**] | ritipenem | 0.5~>128 | 32 | >128 |
| | cefaclor | 64~>128 | >128 | >128 |
| | cefteteram | >128 | >128 | >128 |
| <i>H. influenzae</i> *** | ritipenem | ≤0.12~2 | 0.5 | 0.5 |
| | cefaclor | 1~16 | 2 | 8 |
| | cefteteram | ≤0.12 | ≤0.12 | ≤0.12 |
| <i>E. coli</i> | ritipenem | 1 | 1 | 1 |
| | cefaclor | 0.25~128 | 2 | 16 |
| | cefteteram | ≤0.12~16 | 0.25 | 0.5 |
| <i>K. pneumoniae</i> | ritipenem | 0.25~1 | 1 | 1 |
| | cefaclor | 0.25~2 | 1 | 1 |
| | cefteteram | ≤0.12~1 | ≤0.12 | 0.25 |
| <i>E. cloacae</i> | ritipenem | ≤0.12~16 | 2 | 8 |
| | cefaclor | 32~>128 | >128 | >128 |
| | cefteteram | ≤0.12~>128 | 2 | 64 |
| <i>S. marcescens</i> | ritipenem | 2~16 | 4 | 8 |
| | cefaclor | 32~>128 | >128 | >128 |
| | cefteteram | 0.25~>128 | 1 | 16 |
| <i>P. aeruginosa</i> | ritipenem | 8~>128 | 128 | 128 |
| | cefaclor | >128 | >128 | >128 |
| | cefteteram | 32~>128 | >128 | >128 |

* MSSA=methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

** MRSA=methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

*** *H. influenzae*; 18 strains

Table 2-1. Therapeutic effects of ritipenem acoxil on respiratory tract infection

| No. | Age(ys.) Sex ¹⁾ BW(kg) | Diagnosis underlying disease | Daily dose × duration (total dose) | Clinical response (before/after) | | | | Clinical effect | Adverse reactions | |
|-----|---|---|--|---|---------------|---------------|------------------|--------------------|----------------------|----------------------------|
| | | | | bacteriological response | fever (°C) | ESR (mm/h) | CRP | | | WBC (/mm ³) |
| 1 | 36 m. 70.5 | acute bronchitis (-) | 200mg×3/day ×7days (4.2g) | NF ³⁾ | 36.7 | 7 | 1+ | 5,500 | good | — |
| | | | | NF ³⁾ | 36.5 | 4 | - | 5,400 | | |
| 2 | 71 m. 61 | acute bronchitis (old pulm.tbc. postthoracoplasty) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 37.8 | 5 | ± | 8,000 | good | — |
| | | | | NT ⁴⁾ | 36.7 | 4 | - | 3,400 | | |
| 3 | 59 f. 52 | acute bronchitis (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 36.8 | 4 | - | 4,000 | good | — |
| | | | | NF ³⁾ | 36.0 | 5 | - | 4,600 | | |
| 4 | 42 f. 55 | acute bronchitis (-) | 200mg×3/day ×10days (6.0g) | NF ³⁾ | 37.0 | 7 | - | 6,100 | good | — |
| | | | | NF ³⁾ | 36.2 | 4 | - | 7,000 | | |
| 5 | 40 f. 51 | acute bronchitis (-) | 150mg×3/day ×7days (3.15g) | NF ³⁾ | 37.0 | 35 | 1+ | 7,100 | fair | — |
| | | | | NF ³⁾ | 36.8 | 16 | ± | 6,600 | | |
| 6 | 84 m. 40 | chronic bronchitis (pulm.emphysema) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 39.3 | 67 | 3.9 | 10,900 | good | — |
| | | | | NF ³⁾ | 36.4 | 22 | 0.3 | NT ⁴⁾ | | |
| 7 | 89 m. 60 | chronic bronchitis (-) | 300mg×3/day ×14days (12.6g) | <i>H. influenzae</i> (#) | 38.2 | 48 | 20.3 | 11,600 | excellent | — |
| | | | | (-) | 36.1 | 12 | <0.5 | 5,200 | | |
| 8 | 70 m. 36.5 | chronic bronchitis (old pulm.tbc.) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | <i>M. catarrhalis</i> (#) | 36.4 | 146 | 4.6 | 5,900 | fair | — |
| | | | | <i>E. aerogenes</i> (#) | 36.2 | 145 | 2.3 | 4,000 | | |
| 9 | 79 m. 38 | chronic bronchitis (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 37.0 | 25 | 3.9 | 7,500 | poor | — |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> (+) | 36.8 | 19 | 3.3 | 5,700 | | |
| 10 | 50 f. 48 | bronchiectasis+infection (diabetes mellitus) | 400mg×3/day ×18days (21.2g) | NF ³⁾ | 37.4 | 49 | 9.2 | 8,300 | good | — |
| | | | | (-) | 36.6 | 7 | 0.1 | 3,800 | | |
| 11 | 74 m. 54 | bronchiectasis+infection (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | <i>H. influenzae</i> (3×10 ⁷) | 37.4 | 35 | 6.2 | 6,900 | good | — |
| | | | | NF ³⁾ | 36.5 | 18 | 0.1 | 6,400 | | |
| 12 | 64 m. 57 | bronchiectasis+infection (alcoholic liver dysfunction) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | <i>H. influenzae</i> (1×10 ⁸) | 37.6 | 51 | 8.2 | 5,100 | good | — |
| | | | | <i>H. influenzae</i> (3×10 ⁸) | 36.5 | 13 | 0.2 | 5,900 | | |
| 13 | 64 m. 66.5 | bronchiectasis+infection (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 37.4 | 46 | 3.6 | 6,700 | good | — |
| | | | | (-) | 36.5 | 7 | 0.6 | 6,800 | | |
| 14 | 69 m. 39 | bronchiectasis+infection (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | <i>S. putrefaciens</i> (7×10 ⁷) | 36.1 | 94 | 2.8 | 12,800 | good | anorexia |
| | | | | NF ³⁾ | 36.4 | 42 | 0.1 | 9,600 | | |
| 15 | 68 f. ND ²⁾ | bronchiectasis+infection (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 37.1 | 88 | 5.4 | 9,000 | fair | — |
| | | | | NF ³⁾ | 37.1 | 70 | 2.0 | 7,400 | | |
| 16 | 74 m. 52 | bronchiectasis+infection (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | <i>S. pneumoniae</i> (1×10 ⁸) | 37.4 | 40 | 3.4 | 6,800 | good | — |
| | | | | <i>S. pneumoniae</i> (1×10 ⁸) | 36.5 | 18 | 0.0 | 6,400 | | |
| 17 | 45 m. 54 | bronchiectasis+infection (old pulm.tbc.) | 300mg×3/day ×14days (12.6g) | NF ³⁾ | 36.4 | 45 | NT ⁴⁾ | 9,000 | good | — |
| | | | | NF ³⁾ | 35.8 | 45 | NT ⁴⁾ | 6,400 | | |
| 18 | 62 m. 53.2 | bronchiectasis+infection (old pulm.tbc.) | 150mg×3/day ×14days (6.15g) | <i>H. influenzae</i> (#) | 36.6 | 70 | 12.5 | 8,100 | excellent | — |
| | | | | (-) | 36.4 | 36 | 1.8 | 6,900 | | |
| 19 | 64 f. 51 | bronchiectasis+infection (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | <i>S. pneumoniae</i> (#) | 36.8 | 77 | 9.7 | 5,400 | good | — |
| | | | | <i>M. catarrhalis</i> (#) | | | | | | |
| | | | | <i>S. pneumoniae</i> (+) | 36.1 | 52 | 3.8 | 4,900 | | |

1) Sex : m.=male, f.=female 2) ND=not determined 3) NF=normal flora 4) NT=not tested

Table 2-2. Therapeutic effects of ritipenem acoxil on respiratory tract infection

| No. | Age(ys.) Sex ¹⁾ BW(kg) | Diagnosis underlying disease | Daily dose × duration (total dose) | Clinical response (before/after) | | | | Clinical effect | Adverse reactions | |
|-----|---|---|--|----------------------------------|---------------|---------------|------|--------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | | | | bacteriological response | fever (°C) | ESR (mm/h) | CRP | | | WBC (/mm ³) |
| 20 | 61 m. 58 | bronchiectasis+infection (chronic sinusitis) | 300mg×3/day ×9days (8.1g) | <i>H. influenzae</i> (#) | 37.2 | 85 | 6.0 | 10,200 | good | — |
| | | | | <i>H. influenzae</i> (+) | 36.7 | 46 | 0.4 | 7,000 | | |
| 21 | 49 m. 56 | bronchiectasis+infection (-) | 300mg×3/day ×8days (7.2g) | <i>H. influenzae</i> (#) | 37.4 | 50 | 8.7 | 6,300 | good | — |
| | | | | <i>H. influenzae</i> (+) | 36.6 | 28 | 0.2 | 5,700 | | |
| 22 | 53 f. ND ²⁾ | bronchiectasis+infection (-) | 300mg×3/day ×11days (9.9g) | <i>H. influenzae</i> (+) | 37.4 | 60 | 8.0 | 6,600 | fair | — |
| | | | | NF ³⁾ | 37.0 | 37 | 1.2 | 5,800 | | |
| 23 | 69 f. ND ²⁾ | bronchiectasis+infection (old pulm.tbc.) | 300mg×3/day ×11days (9.9g) | <i>S. aureus</i> (+) | 37.8 | 33 | 2.5 | 5,700 | fair | — |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> (#) | 36.6 | 17 | 0.7 | 4,900 | | |
| 24 | 71 m. 50 | pulm.emphysema+infection (-) | 200mg×3/day ×2days (1.2g) | NF ³⁾ | | | | | 37.6 | 99 |
| | | | | NF ³⁾ | 36.4 | 74 | 9.1 | 12,400 | | |
| 25 | 64 f. 52.6 | pulm.fibrosis+infection (diabetes mellitus) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 35.8 | 70 | 13.7 | 11,400 | good | — |
| | | | | NF ³⁾ | 36.2 | 36 | <0.5 | 9,400 | | |
| 26 | 62 m. 56 | acute pneumonia (pulm.emphysema) | 200mg×3/day ×9days (5.0g) | <i>M. catarrhalis</i> (#) | 38.8 | 31 | 11.4 | 11,300 | excellent | — |
| | | | | (-) | 37.0 | 7 | <0.5 | 5,200 | | |
| 27 | 47 m. 58 | acute pneumonia (-) | 200mg×3/day ×15days (8.8g) | NF ³⁾ | 39.2 | 90 | 22.7 | 8,700 | good | — |
| | | | | (-) | 36.8 | 25 | 0.3 | 5,400 | | |
| 28 | 71 m. 54 | acute pneumonia (alcoholic hepatitis) | 200mg×3/day ×11days (6.4g) | NF ³⁾ | 37.8 | 58 | 7.4 | 7,500 | good | — |
| | | | | (-) | 36.7 | 42 | 0.1 | 4,100 | | |
| 29 | 50 m. 59.9 | acute pneumonia (-) | 150mg×3/day ×14days (6.15g) | NF ³⁾ | 39.2 | 55 | 13.7 | 10,000 | fair | GOT ↑ |
| | | | | <i>E. aerogenes</i> (+) | 37.4 | 50 | 7.9 | 10,300 | | |
| 30 | 38 m. 61 | acute pneumonia (-) | 400mg×3/day ×7days (8.4g) | NF ³⁾ | 38.2 | 54 | 10.8 | 11,500 | good | — |
| | | | | NF ³⁾ | 37.4 | 14 | 0.5 | 8,800 | | |
| 31 | 47 f. 45 | acute pneumonia (diabetes mellitus) | 300mg×3/day ×14days (12.6g) | NF ³⁾ | 36.0 | 88 | 6+ | 7,000 | good | — |
| | | | | <i>E. coli</i> | 36.6 | 55 | 1+ | 5,800 | | |
| 32 | 40 m. 68 | acute pneumonia (-) | 200mg×3/day ×3days (1.8g) | NF ³⁾ | 40.3 | 22 | 9.0 | 8,800 | poor | — |
| | | | | NF ³⁾ | 39.5 | 88 | 16.7 | 5,700 | | |
| 33 | 39 f. 47.5 | acute pneumonia (-) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 37.6 | 58 | 3.7 | 10,000 | excellent | — |
| | | | | NT ⁴⁾ | 36.5 | 12 | 0.1 | 6,800 | | |
| 34 | 61 m. 47 | acute pneumonia (bronchial asthma) | 200mg×3/day ×14days (8.4g) | NF ³⁾ | 37.0 | 45 | 3.6 | 7,700 | good | — |
| | | | | (-) | 36.7 | 5 | 0.1 | 6,000 | | |
| 35 | 74 m. 48.5 | acute pneumonia (diabetes mellitus) | 400mg×3/day ×14days (16.8g) | <i>S. aureus</i> (MRSA) | 38.0 | 94 | 11.2 | 12,200 | good | — |
| | | | | <i>S. pneumoniae</i> | | | | | | |
| 36 | 60 m. 53.5 | acute pneumonia (-) | 300mg×3/day ×7days (6.3g) | <i>H. influenzae</i> | 36.3 | 21 | 0.2 | 4,700 | excellent | — |
| | | | | <i>S. aureus</i> (MRSA) | | | | | | |
| 37 | 80 f. 35.5 | pulmonary tuberculosis (-) | 400mg×3/day ×4days (4.8g) | <i>S. pneumoniae</i> | 37.7 | 57 | 6+ | 7,500 | excluded from evaluation | — |
| | | | | <i>H. influenzae</i> | | | | | | |
| | | | | <i>E. cloacae</i> | 38.3 | 91 | 5+ | 7,500 | | |

1) Sex : m.=male, f.=female 2) ND=not determined 3) NF=normal flora 4) NT=not tested

しては CFTM より弱い CCL より約 8 倍強かった。*E. coli*, *E. cloacae* 及び *S. marcescens* に対しては CFTM より弱い CCL より 16~256 倍強かった。*K. pneumoniae* に対しては CFTM より弱い CCL とほぼ同等であった。*P. aeruginosa* に対する抗菌力は弱かった。

2. 臨床成績

1) 臨床効果: Table 2 に症例一覧を, Table 3 に疾患別の臨床効果, Table 4 に 1 日投与量別の臨床効果を示した。副作用にて 2 日で投与を中止した 1 例と投与開始後に肺結核であることが判明した 1 例は判定から除外した。判定可能の 35 例中, 著効 5 例, 有効 22 例, やや有効 6 例, 無効 2 例で, 有効率は 77.1% であったが, 1 日投与量 450 mg の 3 例では 33.3%, 600 mg の 21 例では 81.0%, 900 mg の 8 例で 75.0%, 1200 mg の 3 例で 100% であった。

2) 細菌学的効果: Table 5 に細菌学的効果を示した。本剤投与前に *S. aureus* (MSSA) 1 株, *S. aureus* (MRSA) 1 株, *Streptococcus pneumoniae* 3 株, *P. aeruginosa* 1 株, *S. putrefaciens* 1 株, *H. influenzae* 8 株及び *M. catarrhalis* 3 株の計 18 株が分離され, 内 8 株が投与後に消失した。

3) 症例: 以下に代表的な症例を示す。

[症例 2] 71 歳, 男, 61 kg, 急性気管支炎
陳旧性肺結核 (胸廓形成術後)

Fig. 1 に臨床経過を示した。平成 3 年 8 月 7 日から発熱, 咳, 膿性痰があり, 15 日に当科を受診した。基礎疾患を有するが炎症反応が軽微なので急性気管支炎と診断し, 本剤の 1 回 200 mg, 1 日 3 回の投与を開始した。起炎菌は不明であったが, 解熱と咳及び痰の改善が得られ, 有効と判定した。

Table 3. Clinical efficacy of ritipenem acoxil in respiratory tract infections

| Diagnosis | Number of cases | Clinical effects | | | | excluded from evaluation |
|---|-----------------|------------------|------|------|------|--------------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Total | 37 | 5 | 22 | 6 | 2 | 2 |
| Acute bronchitis | 5 | | 4 | 1 | | |
| Chronic bronchitis | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| Secondary infection in association with bronchiectasis | 14 | 1 | 10 | 3 | | |
| Secondary infection in association with pulmonary emphysema | 1 | | | | | 1 |
| Secondary infection in association with pulmonary fibrosis | 1 | | 1 | | | |
| Acute pneumonia without underlying respiratory disease | 9 | 2 | 5 | 1 | 1 | |
| Acute pneumonia with underlying respiratory disease | 2 | 1 | 1 | | | |
| Pulmonary tuberculosis | 1 | | | | | 1 |

Table 4. Clinical efficacy of ritipenem acoxil in relation to daily dose

| Daily dose (mg/day) | Number of cases | Clinical effects | | | | excluded from evaluation |
|---------------------|-----------------|------------------|------|------|------|--------------------------|
| | | excellent | good | fair | poor | |
| Total | 37 | 5 | 22 | 6 | 2 | 2 |
| 450mg | 3 | 1 | | 2 | | |
| 600mg | 22 | 2 | 15 | 2 | 2 | 1 |
| 900mg | 8 | 2 | 4 | 2 | | |
| 1200mg | 4 | | 3 | | | 1 |

Table 5. Bacteriological effect of ritipenem acoxil

| Organism isolated | Number of strains | Bacteriological effect | | | |
|------------------------|-------------------|------------------------|------------|---------|-----------|
| | | eliminated | diminished | changed | persisted |
| Total | 18 | 7 | 5 | 1 | 5 |
| <i>S. aureus</i> | 2 | 1 | | | 1 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 3 | | 1 | | 2 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1 | | 1 | | |
| <i>S. putrefaciens</i> | 1 | 1 | | | |
| <i>H. influenzae</i> | 8 | 4 | 2 | | 2 |
| <i>M. catarrhalis</i> | 3 | 1 | 1 | 1 | |

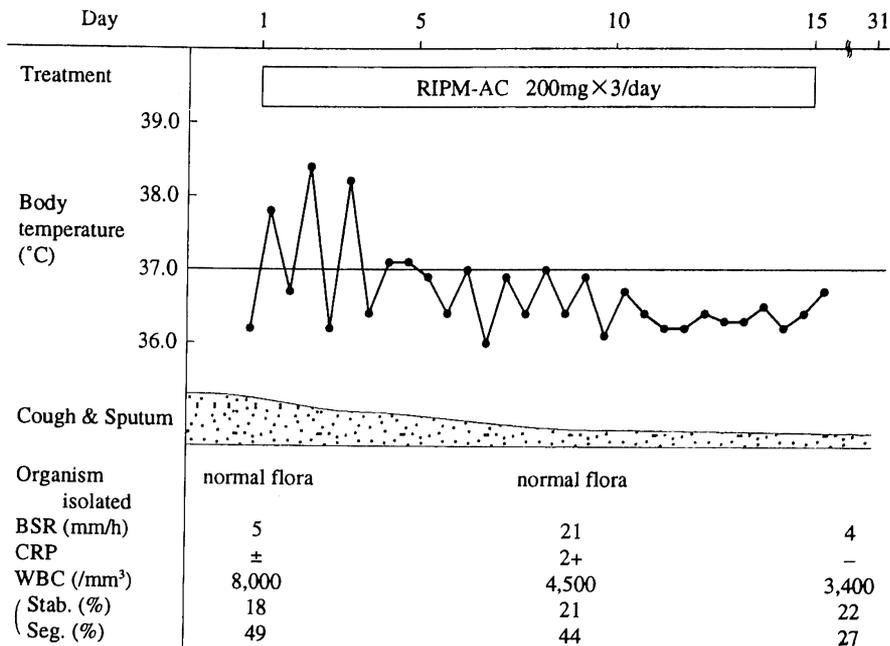


Fig. 1. Clinical course of case No. 2 (71 years old, male, 61 kg) with acute bronchitis associated with old pulmonary tuberculosis

[症例7] 89才, 男, 60 kg

慢性気管支炎急性増悪

Fig. 2に臨床経過を示したが, 以前から慢性気管支炎がある。平成4年11月1日より咳, 痰が増強し, 4日から息切れと発熱が出現して6日に当科を受診した。胸部X線写真で右中肺野外側に僅かな浸潤影の増強はあるが, 基本的には慢性気管支炎の急性増悪と判断し, 本剤1回300 mg, 1日3回の投与を開始した。高齢であるにもかかわらず, 臨床症状や検査成績の改善が速やかであり, 初診時に分離された*H. influenzae*も消失して著効と判定した。

[症例11] 74歳, 男, 54 kg

気管支拡張症+感染

Fig. 3に臨床経過を示したが, 以前から気管支拡張症がある。平成4年7月28日から咳, 黄色膿性痰の増強と共に37°C台の発熱が出現して当科を受診, 喀痰から*H. influenzae*を分離した。8月1日から本剤の1回200 mg, 1日3回の投与を開始したところ, 臨床症状・所見の順調な改善と共に*H. influenzae*の消失が得られ, 有効と判定した。

[症例26] 62歳, 男, 56 kg, 急性肺炎

肺気腫

Fig. 4に臨床経過を示した。2年前から肺気腫として当科に通院中であるが, 平成3年7月5日から感冒症状に引き続いて発熱, 咳, 膿性痰, 息切れの増強があり, 8日に当科を受診した。胸部X線写真では以前か

らの右下肺野の器質化陰影に加え左下肺野に新たな浸潤陰影が見られ, 急性肺炎と診断して本剤の1回200 mg, 1日3回の投与を開始した。臨床症状・所見, 検査成績の速やかな改善と共に治療前に分離されていた*M. catarrhalis*の消失が得られて, 著効と判定した。

[症例36] 60才, 男, 53.5 kg, 急性肺炎

Fig. 5に臨床経過を示した。平成4年7月23日38.9°C発熱と共に咳, 膿性痰が出現し, 翌日当科を受診した。胸部X線写真で右上肺野外側に浸潤陰影が見られたが, 有意の細菌は分離されなかった。本剤の1回300 mg, 1日3回の投与を開始して2日後には発熱と痰の消失が得られ, 検査成績の改善と共に胸部陰影の略消失が得られて著効と判定した。

4) 副作用: 本剤投与に伴う異常反応について検討し, Table 6に臨床検査成績の推移を示した。症例14で投与開始6日目に食思不振が出現したが, 投与を続行して13日目に消失した。症例24は本剤投与前から好酸球数の増多が見られ, 開始2日後に発疹が出現して投与を中止した。この例は好酸球数の2倍以上の上昇とGOT・GPTの軽度上昇も伴ったが, いずれも軽減・正常化した。症例29でGOTの軽度上昇が見られたが投与後には正常化した。これらはいずれも本剤との関連が考えられた。

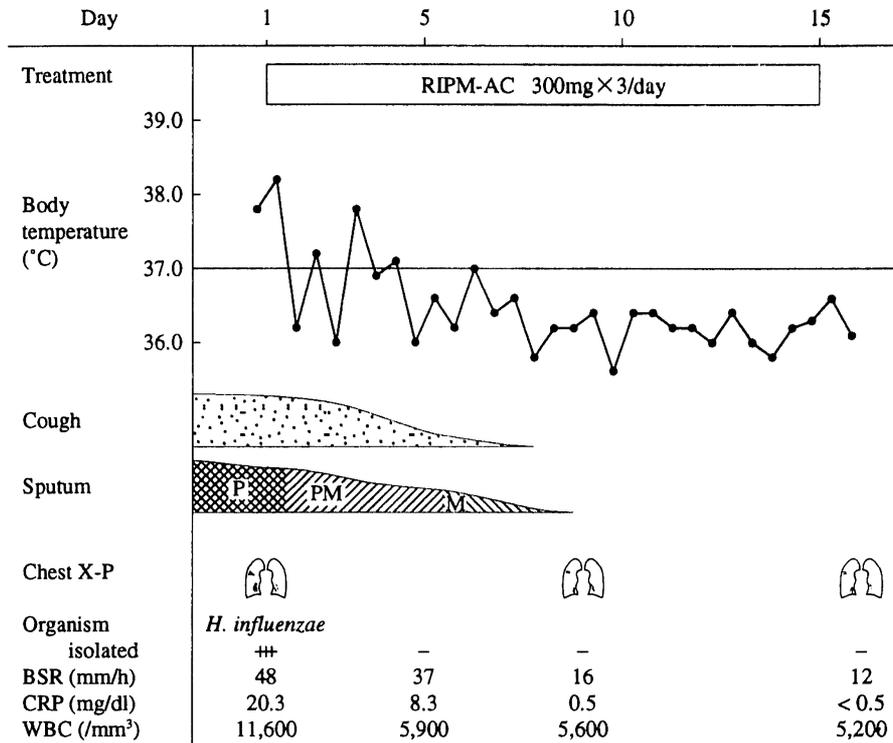


Fig. 2. Clinical course of case No. 7 (89 years old, male, 60 kg) with acute exacerbation of chronic bronchitis

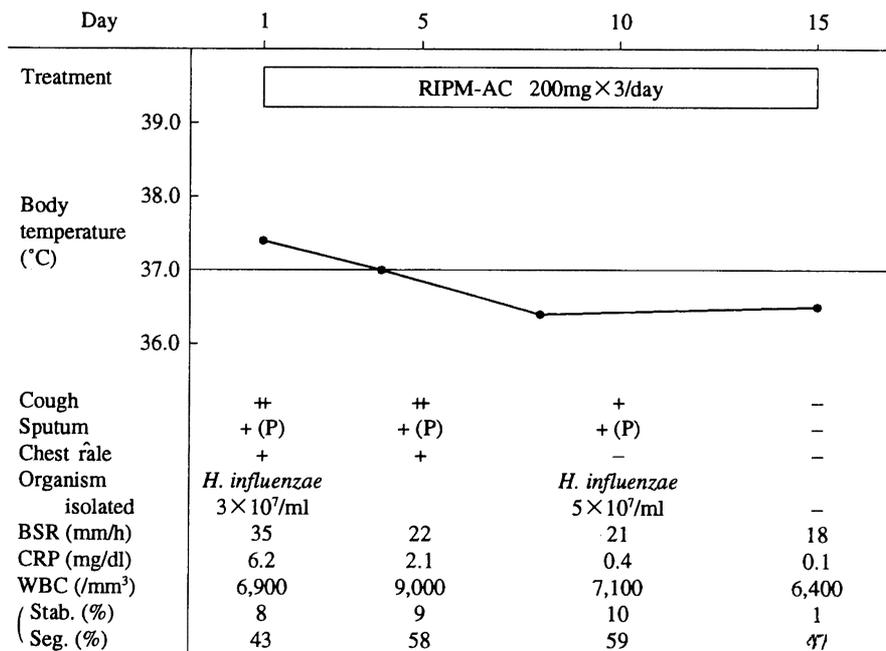


Fig. 3. Clinical course of case No. 11 (74 years old, male, 54 kg) with acute exacerbation of chronic bronchitis

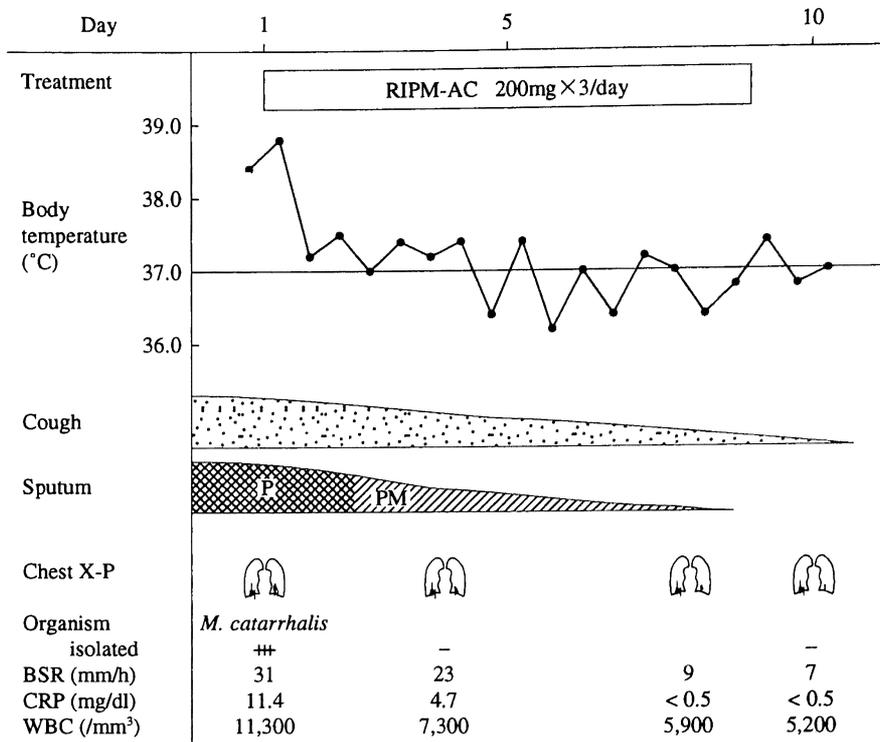


Fig. 4. Clinical course of case No. 26 (62 years old, male, 56 kg) with acute pneumonia associated with pulmonary emphysema

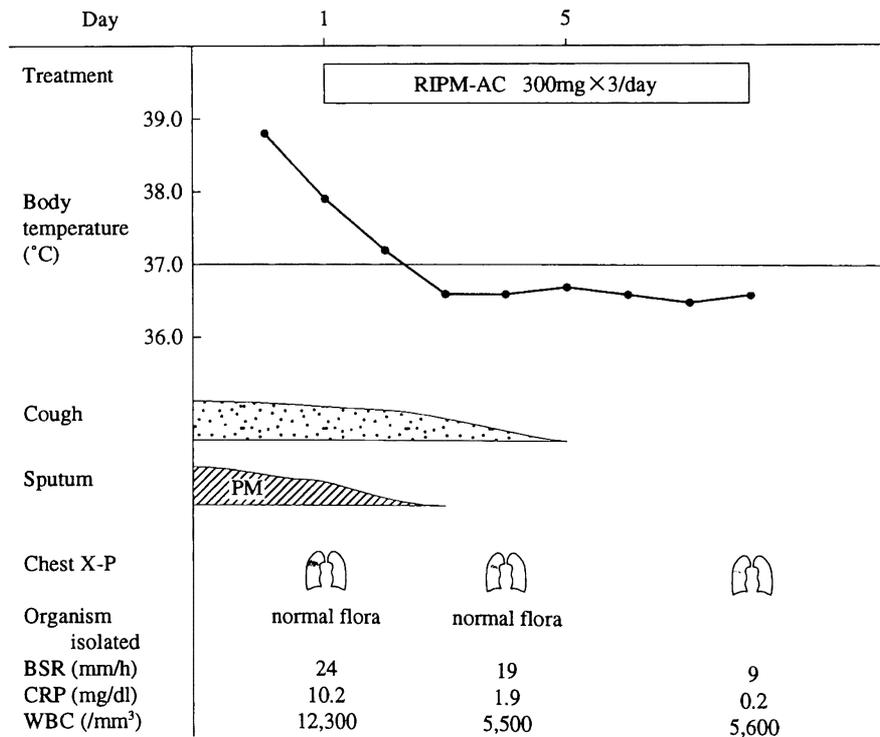


Fig. 5. Clinical course of case No. 36 (60 years old, male, 53.5 kg) with acute pneumonia

Table 6-1. Laboratory findings before and after administration of ritipenem acoxil

| No. | Age(ys.) Sex ¹⁾ BW(kg) | Daily dose × duration (total dose) | Laboratory findings (before/after) | | | | | | | | | |
|-----|---|--|---|------------------|---|----------------------------|--------------------------|---------------|---------------|-------------------|----------------|------------------|
| | | | RBC (×10 ⁴ /mm ³) | Hb (g/dl) | Plts. (×10 ⁴ /mm ³) | WBC (/mm ³) | Eo. ⁴⁾ (%) | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | AL-P (IU/l) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
| 1 | 36 m. 70.5 | 200mg×3/day 7days (4.2g) | 525 | 17.0 | 20.4 | 5,500 | 3 | 15 | 15 | NT ³⁾ | 14.8 | NT ³⁾ |
| | | | 517 | 16.4 | 27.9 | 5,400 | 0 | 13 | 13 | 9.4 ⁵⁾ | 18.8 | 0.9 |
| 2 | 71 m. 61 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 474 | 15.0 | 15.5 | 8,000 | 1 | 26 | 16 | NT ³⁾ | 21.8 | 1.0 |
| | | | 460 | 14.5 | 13.2 | 3,400 | 3 | 26 | 19 | 5.2 ⁵⁾ | 18.1 | 1.0 |
| 3 | 59 f. 52 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 423 | 13.7 | 20.9 | 4,000 | 2 | 19 | 12 | 5.1 ⁵⁾ | 16.3 | 0.9 |
| | | | 421 | 13.5 | 22.4 | 4,600 | 2 | 20 | 12 | 5.4 ⁵⁾ | 13.6 | 0.8 |
| 4 | 42 f. 55 | 200mg×3/day 10days (6.0g) | 425 | 13.3 | 18.4 | 6,100 | 2 | 16 | 15 | 5.3 ⁵⁾ | 13.6 | 0.8 |
| | | | 426 | 13.3 | 16.4 | 7,000 | 3 | 20 | 24 | 5.2 ⁵⁾ | 13.7 | 0.8 |
| 5 | 40 f. 51 | 150mg×3/day 7days (3.15g) | 394 | 12.4 | 31.4 | 7,100 | 5 | 14 | 15 | 5.5 ⁵⁾ | 9.9 | 0.8 |
| | | | 425 | 13.6 | 37.3 | 6,600 | 0 | 31 | 31 | NT ³⁾ | 9.5 | 0.8 |
| 6 | 84 m. 40 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 448 | 12.4 | 18.9 | 10,900 | 0 | 26 | 14 | 194 | 18.0 | 1.0 |
| | | | 412 | NT ³⁾ | 20.8 | NT ³⁾ | NT ³⁾ | 30 | 29 | 194 | 19.0 | 0.9 |
| 7 | 89 m. 60 | 300mg×3/day 14days (12.6g) | 459 | 14.3 | 19.4 | 11,600 | 1 | 81 | 74 | 272 | 34.0 | 1.5 |
| | | | 473 | 13.8 | 27.5 | 5,200 | 3 | 25 | 20 | 159 | 26.0 | 1.2 |
| 8 | 70 m. 36.5 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 345 | 10.9 | 30.7 | 5,900 | 1 | 27 | 12 | 126 | 16.0 | 1.0 |
| | | | 348 | 10.7 | 20.9 | 4,000 | 1 | 31 | 16 | 120 | 16.0 | 1.0 |
| 9 | 79 m. 38 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 414 | 12.0 | 34.5 | 7,500 | 2 | 15 | 9 | 208 | 11.0 | 0.7 |
| | | | 384 | 11.4 | 36.1 | 5,700 | 3 | 19 | 17 | 161 | 9.0 | 0.6 |
| 10 | 50 f. 48 | 400mg×3/day 18days (21.2g) | 422 | 12.0 | 29.3 | 8,300 | 1.4 | 14 | 21 | 235 | 13.0 | 0.8 |
| | | | 441 | 12.3 | 20.8 | 3,800 | 1.7 | 14 | 16 | 196 | 13.0 | 0.8 |
| 11 | 74 m. 54 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 499 | 16.5 | 10.2 | 6,900 | 2 | 27 | 18 | 153 | 19.7 | 1.1 |
| | | | 499 | 16.5 | 11.7 | 6,400 | 0 | 22 | 20 | 169 | 16.7 | 1.0 |
| 12 | 64 m. 57 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 600 | 15.3 | 21.8 | 5,100 | 0 | 37 | 36 | 264 | 19.2 | 0.9 |
| | | | 559 | 14.3 | 23.0 | 5,900 | 1 | 41 | 36 | 244 | 19.0 | 0.9 |
| 13 | 64 m. 66.5 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 451 | 13.9 | 20.7 | 6,700 | 5 | 31 | 29 | 195 | 17.0 | 1.1 |
| | | | 441 | 13.8 | 21.3 | 6,800 | 1 | 33 | 30 | 201 | 16.5 | 1.0 |
| 14 | 69 m. 39 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 442 | 12.3 | 41.5 | 12,800 | 0 | 15 | 12 | 237 | 14.1 | 0.6 |
| | | | 451 | 12.5 | 41.1 | 9,600 | 1 | 24 | 24 | 229 | 12.7 | 0.6 |
| 15 | 68 f. ND ²⁾ | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 406 | 11.8 | 28.1 | 9,000 | 0 | 21 | 14 | 210 | 13.0 | 0.5 |
| | | | 416 | 12.0 | 26.5 | 7,400 | 0 | 19 | 12 | 228 | 12.0 | 0.5 |
| 16 | 74 m. 52 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 384 | 12.0 | 22.6 | 6,800 | 1 | 22 | 14 | 207 | 20.0 | 1.1 |
| | | | 393 | 12.2 | 21.4 | 6,400 | 1 | 26 | 14 | 188 | 19.9 | 1.0 |
| 17 | 45 m. 54 | 300mg×3/day 14days (12.6g) | 526 | 14.2 | NT ³⁾ | 9,000 | 0 | 28 | 21 | 160 | 8.7 | 0.6 |
| | | | 475 | 12.8 | NT ³⁾ | 6,400 | 0 | 39 | 22 | NT ³⁾ | 9.7 | NT ³⁾ |
| 18 | 62 m. 53.2 | 150mg×3/day 14days (6.15g) | 414 | 14.2 | 31.0 | 8,100 | 2 | 13 | 10 | 153 | 15.0 | 0.8 |
| | | | 429 | 14.3 | 37.6 | 6,900 | 2 | 20 | 14 | 153 | 14.0 | 0.8 |

1) Sex : m.=male, f.=female 2) ND=not determined 3) NT=not tested 4) Eo.=eosinophils 5) Unit=KA

Table 6-2. Laboratory findings before and after administration of ritipenem acoxil

| No. | Age(ys.) Sex ¹⁾ BW(kg) | Daily dose × duration (total dose) | Laboratory findings (before/after) | | | | | | | | | |
|-----|---|--|--------------------------------------|--------------|--|---------------------------|--------------------------|---------------|---------------|-------------------|----------------|------------------|
| | | | RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | WBC ($/\text{mm}^3$) | Eo. ⁴⁾ (%) | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | AL-P (IU/l) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) |
| 19 | 64 f. 51 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 387 | 12.1 | 30.9 | 5,400 | 4 | 14 | 8 | 286 | 16.0 | 0.9 |
| | | | 373 | 12.3 | 22.7 | 4,900 | 1 | 12 | 10 | 308 | 11.0 | 0.8 |
| 20 | 61 m. 58 | 300mg×3/day 9days (8.1g) | 422 | 13.5 | 26.0 | 10,200 | 0.1 | 11 | 18 | 190 | 15.0 | 0.9 |
| | | | 412 | 13.0 | 27.1 | 7,000 | 0.1 | 15 | 20 | 197 | 12.0 | 0.8 |
| 21 | 49 m. 56 | 300mg×3/day 8days (7.2g) | 432 | 13.8 | 39.7 | 6,300 | 4.1 | 13 | 13 | 133 | 16.0 | 0.7 |
| | | | 449 | 14.4 | 36.3 | 5,700 | 3.6 | 18 | 14 | 141 | 14.0 | 0.7 |
| 22 | 53 f. ND ²⁾ | 300mg×3/day 11days (9.9g) | 406 | 12.2 | 27.6 | 6,600 | 2.3 | 13 | 10 | 135 | 16.0 | 0.7 |
| | | | 396 | 11.8 | 23.4 | 5,800 | 2.9 | 17 | 12 | 121 | 17.0 | 0.7 |
| 23 | 69 f. ND ²⁾ | 300mg×3/day 11days (9.9g) | 399 | 13.3 | 17.5 | 5,700 | 0.2 | 15 | 9 | 236 | 12.0 | 0.8 |
| | | | 397 | 13.0 | 20.2 | 4,900 | 1.3 | 19 | 11 | 236 | 16.0 | 0.7 |
| 24 | 71 m. 50 | 200mg×3/day 2days (1.2g) | 426 | 13.2 | 33.3 | 11,700 | 16 | 23 | 29 | 194 | 17.0 | 1.3 |
| | | | 406 | 12.8 | 33.6 | 12,400 | 37 | 44 | 45 | 226 | 11.0 | 1.1 |
| 25 | 64 f. 52.6 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 436 | 13.3 | 30.6 | 11,400 | 1 | 15 | 20 | 142 | 29.0 | 1.1 |
| | | | 435 | 13.0 | 30.8 | 9,400 | 1 | 21 | 28 | 141 | 26.0 | 1.1 |
| 26 | 62 m. 56 | 200mg×3/day 9days (5.0g) | 471 | 15.0 | 23.9 | 11,300 | 1 | 52 | 50 | 102 | 9.0 | 0.9 |
| | | | 489 | 15.3 | 36.2 | 5,200 | 2 | 78 | 79 | 104 | 15.0 | 0.8 |
| 27 | 47 m. 58 | 200mg×3/day 15days (8.8g) | 425 | 14.0 | 17.7 | 8,700 | 0 | 29 | 15 | 174 | 9.0 | 0.8 |
| | | | 418 | 13.6 | 28.0 | 5,400 | 1.2 | 27 | 38 | 253 | 11.0 | 0.8 |
| 28 | 71 m. 54 | 200mg×3/day 11days (6.4g) | 399 | 11.8 | 13.6 | 7,500 | NT ³⁾ | 27 | 18 | 126 | 20.0 | 0.9 |
| | | | 393 | 11.7 | 19.8 | 4,100 | 0.6 | 30 | 24 | 124 | 17.0 | 0.8 |
| 29 | 50 m. 59.9 | 150mg×3/day 14days (6.15g) | 444 | 12.9 | 26.2 | 10,000 | 1 | 27 | 39 | 208 | 10.0 | 0.9 |
| | | | 451 | 13.0 | 26.3 | 10,300 | 2 | 41 | 61 | 185 | 15.0 | 0.7 |
| 30 | 38 m. 61 | 400mg×3/day 7days (8.4g) | 469 | 14.0 | 26.0 | 11,500 | 0.5 | 18 | 18 | 181 | 13.0 | 1.1 |
| | | | 450 | 13.6 | 38.0 | 8,800 | 1.7 | 20 | 20 | 179 | 13.0 | 0.9 |
| 31 | 47 f. 45 | 300mg×3/day 14days (12.6g) | 430 | 12.0 | 28.7 | 7,000 | 0 | 8 | 8 | NT ³⁾ | 12.1 | NT ³⁾ |
| | | | 422 | 11.6 | 36.4 | 5,800 | 1 | 16 | 12 | 8.4 ⁵⁾ | 13.5 | 0.5 |
| 32 | 40 m. 68 | 200mg×3/day 3days (1.8g) | 484 | 15.3 | 12.0 | 8,800 | 0 | 36 | 38 | 245 | 11.0 | 1.1 |
| | | | 471 | 14.2 | 14.1 | 5,700 | 0 | 29 | 31 | NT ³⁾ | 12.1 | 1.0 |
| 33 | 39 f. 47.5 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 473 | 12.6 | 30.3 | 10,000 | 0 | 11 | 10 | 130 | 10.5 | 0.5 |
| | | | 495 | 13.2 | 31.4 | 6,800 | 0 | 13 | 12 | 140 | 10.4 | 0.6 |
| 34 | 61 m. 47 | 200mg×3/day 14days (8.4g) | 501 | 14.7 | 32.4 | 7,700 | 13 | 26 | 20 | 230 | 15.5 | 0.8 |
| | | | 481 | 13.9 | 29.2 | 6,000 | 6 | 31 | 24 | NT ³⁾ | 13.1 | 0.7 |
| 35 | 74 m. 48.5 | 400mg×3/day 14days (16.8g) | 371 | 11.5 | 28.8 | 12,200 | 1 | 31 | 23 | NT ³⁾ | 17.6 | 0.8 |
| | | | 405 | 12.6 | 27.4 | 4,700 | 4 | 29 | 34 | NT ³⁾ | 19.8 | 0.7 |
| 36 | 60 m. 53.5 | 300mg×3/day 7days (6.3g) | 394 | 12.6 | 20.1 | 12,300 | 0.1 | 45 | 35 | 184 | 11.0 | 0.7 |
| | | | 383 | 11.9 | 18.7 | 5,600 | 0.9 | 41 | 24 | 160 | 12.0 | 0.7 |
| 37 | 80 f. 35.5 | 400mg×3/day 4days (4.8g) | 455 | 13.2 | 47.4 | 7,500 | 0 | 19 | 9 | 7.8 ⁵⁾ | 13.3 | 0.7 |
| | | | 401 | 11.6 | 44.0 | 7,500 | 0 | 16 | 6 | NT ³⁾ | 18.1 | 0.7 |

1) Sex : m.=male, f.=female

2) ND=not determined

3) NT=not tested

4) Eo.=eosinophils

5) Unit=KA

Ⅲ. 考 察 文 献

近年の経口用抗生物質の進歩は顕著であるが、第三世代セフェム系薬剤ではグラム陰性菌への抗菌力と β -lactamase 安定性は共に増強されたものの、一部を除いて *S. aureus* に対する抗菌力が第一世代セフェム系薬剤より低下する問題点が残った。また、ニューキノロン系薬剤は *S. aureus* への抗菌力は強いものの、*Streptococcus* 属に対する抗菌力は不十分である。経口抗生物質の主たる投与対象の市中発症型呼吸器感染症の起炎菌はグラム陽性菌が多い^{1,2)}が、一方で本邦では、高齢者人口の増大と相俟って呼吸器基礎疾患を有する症例の増加傾向が見られ^{1,3)}、そのような例を中心にグラム陰性菌の比率も増加しつつある。したがって、急性型から慢性型の呼吸器感染症まで広く対応し得る第一選択薬剤としての資格は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広汎で安定した抗菌スペクトラムと強い抗菌力にある、と思われる。

RIPM-AC は経口ペネム系抗生物質であるが、グラム陰性菌だけでなく *S. aureus* を含む広範囲な抗菌スペクトラムを有するとされ^{3~11)}、我々の基礎的検討もこれを裏付けた。グラム陰性菌への抗菌力は CCL を凌駕して CFTM と同等であり、*S. aureus* に対してはこれら 2 剤よりはるかに強い抗菌力を示した。したがって、RIPM-AC は先述の経口抗生物質としての資格を十分に有すると考えられる。我々の臨床検討では RIPM-AC の投与量を低用量から高用量まで広く検討した。1 日量 450 mg では有効率が 33.3% と不十分であったが、600 mg/日以上ではほぼ満足すべき成績であった。全国集計成績³⁾では 1 日量 450 mg でも 80.6% の有効率が得られているが、先に検討した同じペネム系抗生物質の SY5555 に関する我々の成績¹⁴⁾でも、呼吸器感染症には 1 日 600 mg/日以上での投与が必要と考えられ、本剤に関しても呼吸器感染症には 1 日量 600 mg/日以上が望ましい。また、*H. influenzae* に対する細菌学的効果がやや不十分であるが、基礎的な報告^{4~9)}でも同様であり、注意すべきと思われた。この点は SY5555¹⁴⁾も同様であり、呼吸器感染症に関して現在のペネム系抗生物質に共通する問題点とも考えられる。なお、今回検討した 37 例における臨床的副作用及び臨床検査成績の異常はいずれも軽微であり、特に問題点はなかったが、新規の薬剤でもあるので今後も注意深い観察が必要である。

以上、呼吸器感染症に対する RIPM-AC の抗菌力測定と臨床検討を行った。結論として、本剤は呼吸器感染症の外来管理において第一選択薬剤に成り得る薬剤であるが、1 日量 600 mg 以上の投与が必要と考えられた。

- 1) Franceschi G, Perrone E, Alpegiani M, Bedeschi A, Battistini C, Zarini F, Della Bruna C : Synthesis and antimicrobial spectrum of FCE22101 and its orally available ester FCE22891. *J. Antimicrob. Chemother.* 23 (Suppl.C) : 1~6, 1989
- 2) Franceschi G, Perrone E, Alpegiani M, Bedeschi A, Zarini F : Synthesis of FCE22101 and its oral ester prodrug FCE22891. *In Penem Antibiotics* (Mitsubishi S and Franceschi G ed.), p. 3~9, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1991
- 3) 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
- 4) Wise R, Ballard R C : Review of the *in-vitro* evaluation of FCE22101. *J. Antimicrob. Chemother.* 23 (Suppl.C) : 7~16, 1989
- 5) Barry A L, Jones R N, Thornsberrry C : *In-vitro* activity of the penem, FCE22101, and the tentative interpretive criteria for disc susceptibility tests. *J. Antimicrob. Chemother.* 23 (Suppl.C) : 17~30, 1989
- 6) Dornbusch K, Kronvall G, Göransson E, Mörtzell : *In-vitro* activity of FCE22101 against respiratory tract pathogens with reference to production of β -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 23 (Suppl.C) : 31~42, 1989
- 7) Hoban D J : *In-vitro* activity of a new penem FCE22101. *J. Antimicrob. Chemother.* 23 (Suppl.C) : 53~58, 1989
- 8) Maskell J P, Tang T, Asad S, Williams J D : Comparative inhibitory and bactericidal activities of FCE22101 against Gram-positive cocci and anaerobes *in vitro*. *J. Antimicrob. Chemother.* 23 (Suppl.C) : 65~74, 1989
- 9) Mitsuhashi S, Takagi S : *In vitro* antibacterial activity of FCE22101 and its stability to β -lactamases. *In Penem Antibiotics* (Mitsuhashi S and Franceschi G ed.), p. 13~39, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1991
- 10) Rossi R, Castellani P, Younes G, Della Bruna C : Activity of FCE22891 compared with cefuroxime axetil and cefixime in pulmonary and subcutaneous infections in mice. *J. Antimicrob. Chemother.* 23

- (Supple.C) : 149~156, 1989
- 11) Goto S, Miyazaki S : *In vivo* antimicrobial activity of FCE22891. *In Penem Antibiotics* (Mitsuhashi S and Franceschi G ed.), p. 65 ~ 76, Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 1991
- 12) 渡辺 彰 : 最近の院内感染分離株の特徴。総合臨床 42 : 1971~1976, 1993
- 13) 渡辺 彰 : 老年者の呼吸器感染症 - 診断及び治療の進歩と限界 -。日本胸部疾患学会雑誌 30 : 201~208, 1992
- 14) 渡辺 彰, 本田芳宏, 徳江 豊, 庄司 聡, 高橋 洋, 菊地宏明, 本宮雅吉, 貫和敏博, 吉田 司, 武内健一, 平野春人, 荒井秀夫, 松田 堯 : SY5555の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 42 (S-1) : 292~298, 1994

In vitro antimicrobial activity of ritipenem acoxil and its
therapeutic efficacy in respiratory tract infections

Akira Watanabe, Satoru Shoji, Hiroaki Kikuchi, Hiroshi Takahashi,
Masakichi Motomiya* and Toshihiro Nukiwa

Department of Respiratory Medicine, Research Institute of Development,
Aging and Cancer, Tohoku University
Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai, Japan, 980

Kazuo Sato

Department of Medicine, Sato Hospital

Kosaku Nagai

Department of Medicine, Furukawa Municipal Hospital

Toshio Nakamura

First Department of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital,
St. Marianne University School of Medicine

Shigeo Takizawa

Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatahara Hospital
(* Present address : Sendai Teishin Hospital)

We measured the *in vitro* antimicrobial activity of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic developed in Italy, and evaluated its therapeutic efficacy in respiratory tract infections. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of RIPM-AC, ceftam (CFTM) and cefaclor (CCL) against 20 strains each of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa*, and 18 strains of *Haemophilus influenzae*, were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by the MICs, RIPM-AC was the most active against MSSA and MRSA of the above three antibiotics. Against *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *S. marcescens*, RIPM-AC was more active than CCL, but less active than CFTM. RIPM-AC was considered to be less potent against infections caused by *P. aeruginosa*. An oral dose of 450~1200 mg of RIPM-AC was given daily to 37 patients for 2 to 18 days (mean: 11.7 days): 5 patients with acute bronchitis, 4 patients with chronic bronchitis, 14 patients with bronchiectasis plus infection, one patient each with pulmonary emphysema plus infection and pulmonary fibrosis plus infection, 11 patients with acute pneumonia and one patient with pulmonary tuberculosis. Clinical efficacy was excellent in 5, good in 22, fair in 6 and poor in 2 patients (efficacy rate: 77.1%). Two cases were excluded from clinical evaluation because one had pulmonary tuberculosis and because treatment in the other case was stopped on the second day due to adverse reaction. Clinical efficacy was poor in cases treated with low doses (450 mg), but was good in cases treated with 600, 900 or 1200 mg of RIPM-AC. Eighteen strains were identified as causative organisms: 2 strains of *S. aureus* (one of them was MRSA), 3 strains each of *Streptococcus pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis*, 8 strains of *H. influenzae*, and one strain each of *P. aeruginosa* and *Pseudomonas putrefaciens*. Eight of them were eradicated by administration of RIPM-AC. Anorexia occurred in one patient. Elevations of s-GOT, s-GPT and eosinophils as well as drug exanthema were observed in one patient. Elevation of s-GOT occurred in one patient. These adverse reactions disappeared after the completion of therapy. From the above results, we conclude that a daily dose of more than 600 mg of RIPM-AC is required for the treatment of respiratory tract infections.