

Ritipenem acoxil の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本二郎・吉田耕一郎・中島正光

二木芳人・副島林造

川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) について、呼吸器感染症に対する効果を細菌学および臨床的に検討し、以下の成績を得た。

1) 臨床分離 *Staphylococcus aureus* に対する MIC は、imipenem/cilastatin Na (IPM/CS) に次ぐもので、cefotiam (CTM), cefixime (CFIX), cefpodoxime (CPDX) および ampicillin (ABPC) より優れた抗菌力を有していた。*Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* に対しても優れた抗菌力を示したが、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は他剤と同様に高値を示した。

2) 呼吸器感染症 12 例を対象に RIPM-AC を使用した結果、対象外疾患であった 1 例を除き、臨床効果は著効 1 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率は 81.8% であった。随伴症状を認めた症例はなかったが、2 例に S-GOT の軽度上昇を認めた。

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

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、イタリアのファルミタリア カルロエルバ社 (現ファルマシア社) において合成され、本邦では田辺製薬株式会社との共同開発が進められている新規経口ペネム系抗生物質である。本剤は活性本体である ritipenem (RIPM) の 2 位カルボン酸に、アセトキシメチル基をエステル結合することにより経口吸収を高めたことを構造的な特徴としており、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体である RIPM として循環血中に移行するプロドラッグである。

本剤は、広範な抗菌スペクトルを有し、*Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性菌ならびに嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示し、特に腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては、既存の経口抗菌剤と比較し、非常に優れた抗菌活性を示すといわれている。また、各種 β -lactamase に対して安定であり、 β -lactamase 産生株にも強い抗菌活性を示すとされている^{1) 2)}。

今回、我々はこの RIPM-AC について各種臨床分離株に対する MIC を測定し、併せて呼吸器感染症 12 例に本剤を使用して、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I. 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は臨床分離 methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 30 株、methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 20 株、*Streptococcus pneumoniae* 20 株、*Klebsiella pneumoniae* 50 株、*P. aeruginosa* 50 株、*Haemophilus influenzae* 5 株、*Moraxella catarrhalis* 30 株である。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC2000 system を用いて微量液体希釈法³⁾で行った。同時に imipenem/cilastatin Na (IPM/CS), cefotiam (CTM), cefixime (CFIX), cefpodoxime (CPDX), ampicillin (ABPC) の MIC を測定し比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は川崎医科大学呼吸器内科を受診した呼吸器感染症 12 例で、男性 5 例、女性 7 例、年齢は 40 歳から 79 歳であった。疾患の内訳は、肺炎 5 例、胸膜肺炎 1 例、慢性気管支炎 2 例、肺気腫に下気道感染症を併発した 2 例、陈旧性肺結核に下気道感染症を併発した 1 例、好酸球性肺炎 1 例である。

これらに対し RIPM-AC 1 回 150~400 mg を 1 日 3 回、5~14 日間使用し、臨床的有用性を検討した。

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰性状などの臨床症状および白血球数、赤沈値、CRP 値、胸部 X 線所見など検査成績の正常化ないし改善の程度により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した⁴⁾。さらに本剤投与中の自覚的随伴症状、投与前後の臨床検査成績についても検討し安全性を評価した。

*岡山県倉敷市松島 577

II. 成 績

1. 抗菌力 (Table 1)

本剤の MSSA に対する MIC_{0.0} は 0.25 μ g/ml と、IPM/CS に次ぐものであり、CTM, CFIX, CPDX, ABPC に比べて非常に優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae に対する MIC_{0.0} は 1 μ g/ml と、IPM/CS, CTM, CFIX とほぼ同等であり、CPDX, ABPC より優れた抗菌力を示した。

S. pneumoniae, *M. catarrhalis* に対する MIC は、それぞれ 0.031~2 μ g/ml, 0.063~1 μ g/ml と、IPM/CS に次いで優れた抗菌力を示した。

H. influenzae については検討菌株数が 5 株とわずかであったが、その抗菌力は CFIX, CPDX には及ばないものの、IPM/CS, CTM, ABPC より優れていた。

MRSA, *P. aeruginosa* に対する MIC は他剤と同様に高値を示した。

Table 1. Antimicrobial activity of ritipenem and other drugs against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drug	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC _{0.0}	MIC _{0.0}
MSSA (30)	ritipenem	0.25~1	0.25	0.25
	imipenem/cilastatin	0.031~0.5	0.031	0.063
	cefotiam	0.5~16	1	2
	cefixime	8~256 <	16	16
	cefpodoxime	64~256 <	256	256
	ampicillin	0.25~256	8	64
MRSA (20)	ritipenem	256 <	256 <	256 <
	imipenem/cilastatin	32~128	128	128
	cefotiam	256 \leq	256 <	256 <
	cefixime	256 <	256 <	256 <
	cefpodoxime	256 <	256 <	256 <
	ampicillin	32~64	32	64
<i>S. pneumoniae</i> (20)	ritipenem	0.031~2	0.125	2
	imipenem/cilastatin	0.016~0.125	0.016	0.125
	cefotiam	0.063~8	0.5	4
	cefixime	0.016~2	0.25	2
	cefpodoxime	0.063~16	2	8
	ampicillin	0.031~4	0.125	2
<i>K. pneumoniae</i> (50)	ritipenem	1~2	1	1
	imipenem/cilastatin	0.063~1	0.125	0.5
	cefotiam	0.031~64	0.125	1
	cefixime	0.063~32	0.125	2
	cefpodoxime	4~256	8	128
	ampicillin	8~256 <	64	128
<i>P. aeruginosa</i> (50)	ritipenem	128~256 <	256	256 <
	imipenem/cilastatin	0.5~32	1	16
	cefotiam	256 <	256 <	256 <
	cefixime	128~256 <	256 <	256 <
	cefpodoxime	256 <	256 <	256 <
	ampicillin	256 <	256 <	256 <
<i>H. influenzae</i> (5)	ritipenem	0.125~0.5	0.25	0.5
	imipenem/cilastatin	0.5~2	1	2
	cefotiam	1~4	1	4
	cefixime	0.016	0.016	0.016
	cefpodoxime	0.031~0.063	0.063	0.063
	ampicillin	0.25~1	0.5	1
<i>M. catarrhalis</i> (30)	ritipenem	0.063~1	0.125	1
	imipenem/cilastatin	0.016~0.125	0.016	0.125
	cefotiam	0.5~4	1	2
	cefixime	0.063~8	0.5	4
	cefpodoxime	0.5~16	2	8
	ampicillin	0.016~32	2	8

Inoculum size 10⁶ CFU/ml

2. 臨床的検討 (Table 2, 3)

症例1～6の肺炎および胸膜肺炎では、本剤1回200～400 mgを1日3回、7～14日間使用した。臨床的には著効1例、有効4例、やや有効1例であった。細菌学的効果は4症例で4株が分離され、症例4の *S. pneumoniae* は消失したが、症例6の *Serratia marcescens* は存続するとともに *K. pneumoniae* が出現した。また、症例1では *Corynebacterium* sp. が *Enterobacter cloacae* および *Acinetobacter calcoaceticus* に、症例2では *S. pneumoniae* が *S. marcescens* に菌交代した。

症例7～11の慢性気管支炎2例、肺気腫に下気道感染症を併発した2例、陳旧性肺結核に下気道感染症を併発した1例では、本剤1回150～400 mgを1日3回、

5～7日間使用し、臨床的には有効4例、無効1例であった。細菌学的効果は3症例で3株が分離され、症例7の *Staphylococcus aureus*、症例9の *E. cloacae* は消失したが、症例8の *K. pneumoniae* は存続した。

症例12の好酸球性肺炎は対象外疾患のため、臨床的には判定不能とし有効性解析対象より除外した。

以上、本剤投与12例のうち判定不能例を除く11例の臨床成績は、著効1例、有効8例、やや有効1例、無効1例で有効率は81.8%であった。

本剤投与による随伴症状は認められなかったが、臨床検査値の異常変動が2例に認められた。内容は2例ともS-GOT上昇であり、いずれも特に重篤なものではなかった。

Table 2. Clinical summary of cases treated with ritipenem acoxil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease or complication	Organism isolated (before/after)	Daily dose and duration (mg×times×days)	Evaluation		Side effects
						bacteriological	clinical	
1	66 F	pneumonia	—	<i>Corynebacterium</i> sp. <i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	250×3×14	replaced	good	—
2	70 F	pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. marcescens</i>	250×3×12	replaced	good	—
3	64 F	pneumonia	—	ND NT	200×3×14	unknown	good	—
4	40 M	pneumonia	—	<i>S. pneumoniae</i> NF	300×3×7	eradicated	excellent	S-GOT↑
5	79 M	pneumonia	—	NF NF	200×3×7	unknown	fair	—
6	72 F	pleuro-pneumonia	bronchiectasis	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i> <i>K. pneumoniae</i>	400×3×14	decreased	good	S-GOT↑
7	64 F	chronic bronchitis	—	<i>S. aureus</i> NF	250×3×7	eradicated	good	—
8	70 M	chronic bronchitis	diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i>	150×3×7	persisted	poor	—
9	65 M	lower RTI*	pulmonary emphysema	<i>E. cloacae</i> NF	250×3×7	eradicated	good	—
10	79 M	lower RTI*	pulmonary emphysema	NF NF	250×3×7	unknown	good	—
11	78 F	lower RTI*	old pulmonary tuberculosis	NF NF	250×3×5	unknown	good	—
12	68 F	eosinophilic pneumonia	bronchial asthma	NF NF	200×3×10	unknown	unknown	—

RTI: respiratory tract infection NF: normal flora ND: not determined NT: not tested

Table 3. Laboratory findings before and after ritipenem acoxil administration

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	ALP (IU)	LDH (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Abnormal laboratory findings
1	B	427	12.1	35.4	7900	2.4	13	12	118	107	12	0.8	—
	A	432	12.1	35.4	7400	3.0	18	24	110	120	14	0.6	
2	B	352	11.7	34.0	4700	3.0	19	13	81	120	28	1.2	—
	A	336	11.1	33.5	4500	2.9	18	12	73	126	17	1.0	
3	B	375	11.4	35.4	5200	2.0	12	11	58	101	16	0.9	—
	A	407	12.5	38.8	3000	4.6	13	10	55	103	13	0.9	
4	B	480	15.2	44.6	16500	0.5	18	47	42	—	15	1.4	S-GOT ↑
	A	492	15.6	46.7	7200	2.4	27	82	45	—	21	1.4	
5	B	392	12.2	36.7	8700	0	10	12	83	—	25	1.3	—
	A	403	12.8	39.3	6400	2.3	12	15	92	—	24	1.2	
6	B	407	13.4	39.3	14500	0	14	11	58	156	24	1.3	S-GOT ↑
	A	390	12.9	38.4	6500	2.0	31	27	51	196	20	1.3	
7	B	426	12.2	36.3	9800	3.1	11	14	61	100	17	0.8	—
	A	452	12.8	38.3	9700	5.2	12	16	67	114	15	0.7	
8	B	447	14.2	41.0	5800	0.5	18	32	68	104	21	1.5	—
	A	421	13.3	38.7	4500	1.1	24	30	67	103	24	1.6	
9	B	448	14.8	43.6	5900	13.0	8	12	53	82	13	1.1	—
	A	468	15.3	45.6	7600	26.0	12	14	51	93	12	1.1	
10	B	387	12.7	39.3	5600	0	54	55	91	167	30	1.5	—
	A	362	11.5	34.8	4700	1.0	17	90	58	106	20	1.6	
11	B	462	14.6	42.5	7600	5.0	18	12	57	127	10	0.8	—
	A	452	14.3	41.9	8500	0.9	18	12	57	129	12	0.9	
12	B	407	12.1	36.2	10300	28.0	12	12	87	—	8	0.9	—
	A	383	11.6	35.3	8800	18.0	14	16	79	—	11	0.9	

B : before A : after

Ⅲ. 考 察

新規の経口ペネム系抗生物質である RIPM-AC は、グラム陽性菌に対して、既存の経口抗菌剤と比較し非常に優れた抗菌活性を示すと報告されており^{1) 2)}、同じペネム系の経口抗生物質である SY5555 とほぼ同等の profile を有するとされている^{5) 9)}。

我々の検討でも、グラム陽性菌の MSSA に対しては IPM/CS にやや及ばないものの CTM, CFIX, CPDX および ABPC に比べて非常に優れた抗菌力を示した。S. pneumoniae に対しては IPM/CS に次いで優れた抗菌力を示した。また、本剤は K. pneumoniae, M. catarrhalis のグラム陰性菌に対しても優れた抗菌力を有していた。IPM/CS の抗菌力が比較的弱いとされている H. influenzae に対しても、検討菌株数は少ないが CFIX, CPDX には劣るものの IPM/CS より優れた抗菌力を有していた。しかし、最近院内感染の起炎菌のひとつとして注目されている MRSA⁷⁾ に対する MIC は、他剤と同様に高値を示し抗菌力は弱いものと考えられた。さらに、びまん性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である P. aeruginosa に対しても他剤と同様に本剤は抗菌活性を示さなかった。結

局、本剤は既存の抗生剤と比べ、MRSA, P. aeruginosa を除いて、グラム陽性菌に対しては優れた抗菌力を有し、グラム陰性菌に対してはほぼ同等であることが示唆された。

今回の呼吸器感染症 12 例の臨床的検討では、対象外疾患のため判定不能とした 1 例を除いた 11 例に対して有効率は 81.8% であった。細菌学的効果は検出された 7 株中、S. aureus, S. pneumoniae, E. cloacae の各 1 株は除菌された。しかし、K. pneumoniae 1 株は存続し、S. marcescens 1 株は存続するとともに K. pneumoniae が出現した。さらに、Corynebacterium sp. 1 株は E. cloacae および A. calcoaceticus に、S. pneumoniae 1 株は S. marcescens にそれぞれ菌交代した。本剤はグラム陽性菌に対してより強い抗菌力を示すが、投与後の存続菌もしくは出現菌がいずれもグラム陰性菌であったことは本剤の特徴を反映した結果であると考えられる。さらに、臨床効果がやや有効以下であった 2 例のうち、起炎菌が分離された 1 例は K. pneumoniae が存続しており、起炎菌の消長が臨床効果に反映したものと思われた。

随伴症状は全例において認めなかった。臨床検査値の

異常変動として2例にS-GOT上昇を認めたが、いずれも特に重篤なものではなかった。これより、本剤は既存の抗菌剤に比べて遜色ない安全性を有し、使いやすい薬剤であると考えられる。

以上より、本剤はMRSA, *P. aeruginosa* 感染を除く急性および慢性呼吸器感染症に十分な有用性が期待し得ると考えられた。

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) Neu H C, Chin N C, 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) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員

会報告(1989年)(委員長：五島瑳智子)：微量液体希釈によるMIC測定法(微量液体希釈法) - 日本化学療法学会標準法 -。Chemotherapy 38 : 102~105, 1990

- 4) 副島林造：本邦におけるこれからの臨床評価のあり方 - 特に呼吸器感染症について -。最新医学 44 : 2481~2489, 1989
- 5) 國井乙彦, 齋藤 篤：第41回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。SY5555，東京，1993
- 6) 沖本二郎, 吉田耕一郎, 玉田貞雄, 多田羅治, 守屋 修, 二木芳人, 副島林造：SY5555の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討。Chemotherapy 42 (S-1), 365~369, 1994
- 7) 中浜 力, 築山邦規, 副島林造：MRSA。臨床医 15 : 204~207, 1989

Basic and clinical studies on ritipenem acoxil

Niro Okimoto, Koichiro Yoshida, Masamitsu Nakashima,
Yoshihito Niki and Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic, with the following results.

1. The MIC₉₀ of ritipenem (RIPM) against *Staphylococcus aureus* was 0.25 μ g/ml, second to that of imipenem/cilastatin Na (IPM/CS) and superior to those of cefotiam (CTM), cefixime (CFIX), cefpodoxime (CPDX) and ampicillin (ABPC). The MIC₉₀ against *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* were 2 μ g/ml, 1 μ g/ml, 0.5 μ g/ml and 1 μ g/ml, respectively. RIPM was, however, weak against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Twelve patients with respiratory infections were treated with RIPM-AC. The overall efficacy rate was 81.8% (excellent 1, good 8, fair 1, poor 1, unknown 1). No clinical side effects were observed, but elevation of S-GOT was observed in 2 cases after treatment.