

呼吸器感染症における ritipenem acoxil の基礎的、臨床的検討

山下広志・田尾 操・渡辺貴和雄・大石和徳・力富直人・永武 毅

長崎大学熱帯医学研究所内科*

隆杉正和

医療法人保善会田上病院内科

秋山盛登司

壱岐公立病院内科

田中宏史

国立療養所川棚病院呼吸器科

松本慶蔵

愛野記念病院

新しく開発された経口エステル型ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) の呼吸器感染症における基礎的・臨床的検討を行った。

呼吸器病原性明確な菌株に対する抗菌力を MIC₅₀ および MIC₉₀ で示すと、*Streptococcus pneumoniae* 50 株に対しては 0.05 μg/ml, 1.56 μg/ml, *Haemophilus influenzae* 42 株に対しては 1.56 μg/ml, 3.13 μg/ml, *Moraxella catarrhalis* 41 株に対しては 0.2 μg/ml, 0.78 μg/ml, *Staphylococcus aureus* では methicillin-sensitive *S. aureus* 28 株に対しては 0.2 μg/ml, 0.78 μg/ml, methicillin-resistant *S. aureus* 25 株に対しては 100 μg/ml, >100 μg/ml であったが, 3.13 μg/ml 以下の株が 11 株あった。

400 mg 単回経口投与後の最高血中濃度は 1.41 μg/ml, 最高喀痰中濃度は 0.12 μg/ml であった。

11 症例の細菌性呼吸器感染症患者に本剤を 1 回 200 mg から 500 mg を 1 日 3 回投与し, 細菌学的効果および臨床的效果を検討した。分離された 14 菌株に対する細菌学的効果は *S. pneumoniae* 3 株中 2 株, *H. influenzae* 3 株中 1 株, *M. catarrhalis* 5 株中 3 株, *S. aureus* 1 株中 1 株除菌されたが *Pseudomonas aeruginosa* 2 株は除菌されなかった。臨床効果は著効 1 例, 有効 6 例, やや有効 1 例, 無効 3 例で有効率は 63.6% であった。副作用および臨床検査値異常は認めなかった。

以上より本剤は急性呼吸器感染症の症例では 1 回 300 mg, 慢性呼吸器感染症の症例では 1 回 500 mg の投薬量を勧めたい。

Key words : ritipenem acoxil, 経口ペネム剤抗菌力, 喀痰中移行, 呼吸器感染症

近年, 抗生物質の進歩には目を見張るものがあり, 次々と優れた抗菌力を有する薬剤が開発されている。経口剤では第 3 世代セフェムと類似の構造を有する新しい経口セフェム剤が臨床応用され, 呼吸器感染症, 特に外来における内服治療に広く用いられている。

本研究の対象となった ritipenem acoxil (RIPM-AC) は 1982 年にイタリアのファルミタリア カルロエルバ株式会社 (現 ファルマシア株式会社) で開発された経口用エステル型ペネム系抗生物質で, 経口投与後, 腸管壁のエステラーゼ (一部は血清中のエステラーゼ) によって加水分解され, 活性本体である ritipenem (RIPM) 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, グラム陽性菌,

Pseudomonas aeruginosa を除くグラム陰性菌に対し幅広い抗菌力をもつ薬剤である¹⁾。

今回私共は, 当科呼吸器感染症患者由来の呼吸器病原菌に対して, *in vitro* 抗菌力を検討した。さらに本剤の呼吸器感染症における有用性を検討するとともに, 1 回投与量に対する考察も加えたので報告する。

1. 方 法

1. 呼吸器病原菌に対する *in vitro* 抗菌力

呼吸器感染症患者の喀痰より 10⁷/ml 以上²⁾ 分離された呼吸器病原性の明確な菌株のうち, 1991 年以後に分離された菌株を用いて RIPM の *in vitro* 抗菌力を検討した。

*長崎県長崎市坂本 1 丁目 12-4

菌株は *Haemophilus influenzae* 42 株, *Streptococcus pneumoniae* 50 株, *Moraxella catarrhalis* 41 株, *Staphylococcus aureus* 53 株を用い, 日本化学療法学会標準法³⁾に準じた寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。被検菌液は, *H. influenzae* では 5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton broth (BBL), *S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* では 5% 馬脱纖維血液加 Mueller-Hinton broth (BBL) を使用し, *S. aureus* では Mueller-Hinton broth (BBL) を用いて, 37°C, 18時間培養にて菌液を調整した。接種菌液の菌量は, 各々同一の broth にて希釈し, 10^8 cfu/ml とした。被検菌株の接種にはタイピングアパラーツ D 型を用いた。MIC 測定用薬剤含有寒天培地は, *H. influenzae* では 5% 馬消化血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* では 5% 馬脱纖維血液加 Mueller-Hinton agar (BBL), *S. aureus* では Mueller-Hinton agar (BBL) を使用した。

2. 喀痰中および血中濃度の測定

びまん性汎細気管支炎患者に 1 回 400 mg 単回経口投与後の喀痰中および血中濃度を測定した。検体は血清と喀痰で, 喀痰には 1/5 ~ 1/4 量の 10% N-acetyl cysteine を加え攪拌, 均一化した。測定は田辺製薬株式会社分析化学研究所において HPLC 法⁴⁾にて行った。

3. 臨床的有用性

1) 対象症例

RIPM-AC 投与の対象とした症例は 11 例の呼吸器感染症で, 慢性気管支炎 7 例, 気管支拡張症 3 例, びまん性汎細気管支炎 (DPB) 1 例であった。年齢は 29 ~ 82 歳で, 平均 67.7 歳であった。性別では男性 9 例, 女性 2 例であった。

2) 投与量・投与方法

前記対象患者に対する RIPM-AC の投与は本剤の *in vitro* 抗菌力, 喀痰中移行性, 安全性等を考慮して決定することとし, 投与方法としては, すべて 1 日 3 回投与, 1 回投与量は 200 mg, 300 mg, 500 mg の 3 群について臨床的検討を行った。

3) 効果判定基準

既報⁵⁾に基づき, 著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair), 無効 (poor) の 4 段階で判定した。

4) 副作用・臨床検査値異常の検討

臨床症状の詳細な検討を行うとともに, 血液学的検査, 肝機能検査, 腎機能検査等を実施し, 副作用および臨床検査値異常の検討を行った。

II. 成績

1. 呼吸器病原菌に対する MIC 成績 (Table 1)

1) *S. pneumoniae*

RIPM の本菌 50 株に対する MIC は 0.025 ~ 3.13

$\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{50} は 0.05 $\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。 MIC_{90} では ABPC, CFTM と同等, CTM より 2 管優れていたが, IPM の 0.2 $\mu\text{g/ml}$ には及ばなかった。

2) *H. influenzae*

RIPM の本菌 42 株に対する MIC は 0.39 ~ 50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{50} は 1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, IPM より 1 管優れていたが, CFIX, CFTM には及ばなかった。

3) *M. catarrhalis*

RIPM の本菌 41 株に対する MIC は 0.1 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{50} は 0.2 $\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。CFTM, CTM より 3 管優れていたが, IPM には及ばなかった。

4) *S. aureus* (MSSA)

Methicillin (DMPPC) に対する MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の *S. aureus* (MSSA) 28 株に対する RIPM の MIC は 0.2 ~ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC_{50} は 0.2 $\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ と IPM とほぼ同等であり, 今回検討した他の抗生物質より 3 管 ~ 8 管優れていた。

5) *S. aureus* (MRSA)

DMPPC に対する MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の *S. aureus* (MRSA) 25 株に対する RIPM の MIC は 0.2 ~ 100 < $\mu\text{g/ml}$ に分布し, その内 11 株の MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。この結果は, MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株が 4 株であった IPM を含め, 今回検討した他の抗生物質の中で最も優れていた。

2. 喀痰中および血中濃度 (Table 2)

びまん性汎細気管支炎患者に 400 mg 単回経口投与にて測定した。今回の検討では, 当科においても薄層 cup 法による bioassay を行ったが, 本剤が様々な要因で不活化されている可能性があるためその信頼性が低く, 今回は提示しなかった。ここには, 田辺製薬株式会社分析化学研究所で行われた HPLC 法による測定を提示したが, 検体の移送過程等で不活化されている可能性も否定できない。喀痰中濃度は 2.5 時間後が最も高く 0.12 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 時間経過とともに低下している。血中濃度も 2 時間後が最も高く 1.41 $\mu\text{g/ml}$ を示し, 6.5 時間後には 0.01 $\mu\text{g/ml}$ となっていた。

3. 呼吸器感染症における臨床的有用性

RIPM-AC を投与し治療を行った 11 症例の概要を Table 3 に示した。投与方法は全て 1 日 3 回経口投与で, 1 回投与量別では, 200 mg 投与 8 例, 300 mg 投与 1 例, 500 mg 投与 2 例であった。また, 投与日数は 10 例で 8 日以下であり, 残り 1 例は 11 日であった。

1) 臨床的効果の検討

①起炎菌ならびに細菌学的効果

11 症例全てで喀痰定量培養法により起炎菌が推定さ

Table 1. Antibacterial activity of ritipenem and other antibiotics against clinical isolates

| Isolated strain (No. of strains) | Antibiotics | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | |
|---|-------------|--------------------------|--------|-------|-------|
| | | range | | 50% | 90% |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> (50) | ritipenem | 0.025 | ~ 3.13 | 0.05 | 1.56 |
| | ampicillin | ≤ 0.003 | ~ 3.13 | 0.013 | 1.56 |
| | cefixime | 0.2 | ~ 100 | 0.39 | 25 |
| | cefteram | ≤ 0.003 | ~ 12.5 | 0.013 | 1.56 |
| | cefotiam | 0.1 | ~ 12.5 | 0.2 | 6.25 |
| | imipenem | ≤ 0.003 | ~ 0.39 | 0.006 | 0.2 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (42) | ritipenem | 0.39 | ~ 50 | 1.56 | 3.13 |
| | ampicillin | 0.025 | ~ 25 | 0.2 | >100 |
| | cefixime | 0.025 | ~ 0.1 | 0.025 | 0.05 |
| | cefteram | ≤ 0.003 | ~ 0.1 | 0.013 | 0.025 |
| | cefotiam | 0.78 | ~ 100 | 1.56 | 25 |
| | imipenem | 0.2 | ~ 100 | 3.13 | 6.25 |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> (41) | ritipenem | 0.1 | ~ 0.78 | 0.2 | 0.78 |
| | ampicillin | 0.39 | ~ 25 | 3.13 | 12.5 |
| | cefixime | 0.025 | ~ 1.56 | 0.39 | 0.39 |
| | cefteram | 0.1 | ~ 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| | cefotiam | 0.39 | ~ 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| | imipenem | 0.025 | ~ 0.39 | 0.05 | 0.2 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (28) | ritipenem | 0.2 | ~ 0.78 | 0.2 | 0.78 |
| | ampicillin | 0.1 | ~ 25 | 1.56 | 12.5 |
| | cefixime | 6.25 | ~ >100 | 25 | >100 |
| | cefteram | 1.56 | ~ >100 | 6.25 | 100 |
| | cefotiam | 0.39 | ~ 25 | 1.56 | 6.25 |
| | imipenem | <0.025 | ~ 6.25 | 0.05 | 0.78 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (25) | ritipenem | 0.2 | ~ >100 | 100 | >100 |
| | ampicillin | 6.25 | ~ >100 | 25 | >100 |
| | cefixime | >100 | | >100 | >100 |
| | cefteram | 25 | ~ >100 | >100 | >100 |
| | cefotiam | 6.25 | ~ >100 | >100 | >100 |
| | imipenem | 0.2 | ~ >100 | 50 | >100 |

Table 2. Serum and sputum levels after administration of ritipenem acoxil (400 mg) by HPLC

| Sample | Time after administration (hr) | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) |
|--------|--------------------------------|------------------------------------|
| Sputum | 2.5 | 0.12 |
| | 4.5 | 0.08 |
| | 6.75 | 0.05 |
| Serum | 2 | 1.41 |
| | 6.5 | 0.01 |

れ、14株の菌種別細菌学的効果を Table 4 に示した。起炎菌としては、*H. influenzae* 3株、*S. pneumoniae* 3株、*M. catarrhalis* 5株、*S. aureus* 1株、*P. aeruginosa* 2株であった。このうち *S. pneumoniae* の1株、*M. catarrhalis* の2株、*H. influenzae* の2株、*P. aeruginosa* の2株が残存した。残存した株のうち MIC を測定し得たものでは *S. pneumoniae* で $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、*M. catarrhalis* の1株は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*H. influ-*

enzae の1株は $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。菌交代は1例に認められ、全体の菌消失率は50.0%であった。

②疾患別臨床効果

RIPM-AC を投与した11症例の疾患別臨床効果のまとめを Table 5 に示した。全体では著効1例、有効6例、やや有効1例、無効3例で、有効率は63.6%であった。慢性気管支炎7症例では著効1例、有効4例、無効2例であった。気管支拡張症3症例では有効1例、やや有効1例、無効1例であった。びまん性汎細気管支炎1症例は有効であった。

③投与量別臨床効果

RIPM-AC を投与した11症例の投与量別臨床効果を Table 6 に示した。著効を含めた有効以上の有効率は、1回500 mg 投与で50.0% (1/2)、1回300 mg 投与で0% (0/1)、1回200 mg 投与では75.0% (6/8)であった。

2) 副作用および臨床検査値異常の検討

今回の検討では、RIPM-AC を投与した11症例全てにおいて副作用および臨床検査値の異常は認められな

Table 3. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

| No. | Age Sex | Diagnosis | Dose (days) | Isolated organisms | B. T. (°C) | WBC (/mm ³) | CRP | ESR (mm/h) | Clinical efficacy | Bacteriological efficacy | Side effects |
|-----|---------|--------------------|---------------|---|------------|-------------------------|--------|------------|-------------------|--------------------------|--------------|
| 1 | 81 M | chronic bronchitis | 500 mg×3 (7) | <i>H. influenzae</i> (8×10^7) | 36.6 | 5,700 | 2.47 | 67 | good | decreased | (-) |
| | | | | <i>M. catarrhalis</i> (1×10^7) | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | |
| | | | | <i>H. influenzae</i> (1×10^8) | 36.7 | 4,200 | 0.23 | 37 | | | |
| 2 | 50 F | bronchiectasis | 500 mg×3 (7) | <i>P. aeruginosa</i> (1×10^8) | <37.0 | 8,500 | 0.17 | 50 | fair | decreased | (-) |
| | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> (2×10^8) | <37.0 | 5,300 | 0.05 | 40 | | | |
| 3 | 82 M | chronic bronchitis | 200 mg×3 (11) | <i>H. influenzae</i> (1×10^8) | 36.0 | 6,400 | 1.81 | 45 | poor | persisted | (-) |
| | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| | | | | <i>H. influenzae</i> (1×10^8) | 36.9 | 6,100 | 1.33 | 64 | | | |
| 4 | 29 F | DPB | 200 mg×3 (8) | <i>S. pneumoniae</i> (1×10^8) | 36.4 | 7,400 | 1.63 | 21 | good | eradicated | (-) |
| | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| | | | | (-) | 35.9 | 8,600 | <0.016 | 17 | | | |
| 5 | 69 M | bronchiectasis | 200 mg×3 (7) | <i>M. catarrhalis</i> (2×10^7) | 36.5 | 7,900 | 1.22 | 22 | good | eradicated | (-) |
| | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| | | | | (-) | 36.2 | 6,800 | 1.45 | 28 | | | |
| 6 | 78 M | chronic bronchitis | 200 mg×3 (7) | <i>H. influenzae</i> (4×10^7) | 38.5 | 6,400 | 10.09 | 85 | good | replaced | (-) |
| | | | | <i>B. catarrhalis</i> (4×10^7) | | | | | | | |
| | | | | ↓ | | | | | | | |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> (3×10^4) | 36.6 | 7,100 | 1.46 | 58 | | | |
| 7 | 69 M | bronchiectasis | 300 mg×3 (7) | <i>P. aeruginosa</i> (1×10^8) | 37.2 | 6,800 | 1.13 | 36 | poor | persisted | (-) |
| | | | | <i>M. catarrhalis</i> (1×10^8) | | | | | | | |
| | | | | ↓ | | | | | | | |
| | | | | <i>P. aeruginosa</i> (1×10^8) | | | | | | | |
| | | | | <i>M. catarrhalis</i> (1×10^8) | 36.6 | 7,500 | 1.12 | 38 | | | |
| 8 | 67 M | chronic bronchitis | 200 mg×3 (8) | <i>S. pneumoniae</i> (1×10^7) | 36.5 | 7,800 | 2.7 | 58 | excellent | eradicated | (-) |
| | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| | | | | (-) | 36.5 | 6,200 | 0.8 | 20 | | | |
| 9 | 71 M | chronic bronchitis | 200 mg×3 (7) | <i>S. aureus</i> (1×10^8) | 36.8 | 4,800 | 1.2 | NT | good | eradicated | (-) |
| | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| | | | | (-) | 36.8 | 4,200 | 0.5 | NT | | | |
| 10 | 81 M | chronic bronchitis | 200 mg×3 (8) | <i>S. pneumoniae</i> (1×10^6) | 36.5 | 6,900 | 0.29 | 17 | good | persisted | (-) |
| | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| | | | | <i>S. pneumoniae</i> (6×10^7) | 35.1 | 5,700 | 0.15 | 12 | | | |
| 11 | 68 M | chronic bronchitis | 200 mg×3 (7) | <i>M. catarrhalis</i> (8×10^7) | 36.5 | 5,100 | 0.18 | NT | poor | persisted | (-) |
| | | | | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | | | | |
| | | | | <i>M. catarrhalis</i> (1×10^7) | 36.4 | 7,800 | 0.25 | NT | | | |

NT: not tested

かった。

3) 代表的症例の検討 (Fig. 1)

症例8は、*S. pneumoniae* による慢性気管支炎の急性増悪である。平成5年1月頃より喀痰量がやや増加、平成5年3月に入りさらに喀痰量が増加、膿性痰となり咳嗽も増加したため、3月3日より本剤1回200 mg 1日3回の経口投与が開始された。本剤投与後起炎菌である *S. pneumoniae* の消失、臨床症状の速やかな改善、炎症反応の正常化を認め、著効とした。

4) 臨床的無効症例 (Fig. 2)

症例7は気管支拡張症で、*P. aeruginosa* の持続感染症患者であるが、経過中 *M. catarrhalis* による急性増悪をみた。本剤1回300 mg 1日3回の経口投与が開始

されたが *M. catarrhalis* は消失しなかった。喀痰膿性度、喀痰量、咳嗽の程度にも改善を認めず、また、炎症反応の改善も認めなかったため臨床的にも、細菌学的にも無効と判定した。このため残存した *M. catarrhalis* の MIC を経時的に測定したところ、投与前の MIC は $0.10 \mu\text{g/ml}$ であったものが、投与中に $0.78 \mu\text{g/ml}$ と上昇していた。

III. 考 察

RIPM-AC は新しく開発された経口用エステル型ペネム系抗生物質である。近年、ニューキノロン剤とともに第三世代セフェムと類似の構造を有する新経口セフェム剤が臨床応用可能^{6, 7)} となり、旧経口セフェム剤やペ

Table 4. Bacteriological results of treatment with ritipenem acoxil

| Causative organism | Eliminated | Persisted | Elimination rate |
|-----------------------|------------|-----------|------------------|
| <i>S. aureus</i> | 1 | | 1/1 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 2 | 1 | 2/3 |
| <i>H. influenzae</i> | 1 | 2 | 1/3 |
| <i>M. catarrhalis</i> | 3 | 2 | 3/5 |
| <i>P. aeruginosa</i> | | 2 | 0/2 |
| | 7 | 7 | 7/14 (50.0%) |

Table 5. Clinical effect of treatment with ritipenem acoxil

| Diagnosis | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate |
|--------------------|-----------|------|------|------|---------------|
| Chronic bronchitis | 1 | 4 | | 2 | 5/7 |
| Bronchiectasis | | 1 | 1 | 1 | 1/3 |
| DPB | | 1 | | | 1/1 |
| Total | 1 | 6 | 1 | 3 | 7/11 (63.6%) |

Table 6. Clinical effect of treatment with different doses of ritipenem acoxil

| Dose (/day) | Excellent | Good | Fair | Poor | Efficacy rate |
|-------------|-----------|------|------|------|---------------|
| 200 mg×3 | 1 | 5 | | 2 | 6/8 |
| 300 mg×3 | | | | 1 | 0/1 |
| 500 mg×3 | | 1 | 1 | | 1/2 |

ニシリン剤と比較し、抗菌域の拡大と抗菌力の飛躍的な改善がみられているため、外来での呼吸器感染症に対する治療への応用も進んでいる。本剤も上記薬剤同様 *P. aeruginosa* を除き幅広い抗菌スペクトラムをもち、*in vitro* において β -lactamase 産生菌に対しても強い抗菌力を有する。現在の呼吸器感染症では、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* が起炎菌の多くを占め、特に外来患者では前三者が中心的起炎菌⁸⁾である。本研究では本剤の呼吸器感染症に対する臨床的・細菌学的効果について血中濃度、喀痰中移行をふまえて投与量の検討を行った。

S. pneumoniae では、MIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ 0.05 μ g/ml, 1.56 μ g/ml と ABPC, CFTM と同等の MIC であった。今回検討した本菌感染症 3 例のうち、慢性気管支炎の 1 症例で菌存続し、その MIC は 0.39 μ g/ml であった。本剤の病巣局所での喀痰移行が悪かったために除菌困難であった症例と考えられた。*H. influenzae* では、MIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ 1.56 μ g/ml, 3.13 μ g/ml であり、これは喀痰移行を考慮すると本菌に対する細菌学的効果はあまり期待できるものではない。事実、今回検討した *H. influenzae* 感染症 3 例のうち除菌できたものは 1 例のみであり、他の 2 例は除菌できなかった。この細菌学的効果が無効であった 2 例のうち 1 例の菌株の MIC は 0.20 μ g/ml で良好であった

が、基礎疾患が慢性気管支炎であり、本剤の病巣中喀痰移行を考えると除菌できなかった症例であったと考えられた。*H. influenzae* が現在の呼吸器感染症において重要な起炎菌であることを考えると、本剤の呼吸器感染症における 1 回投与量の検討が必要であると考えられた。*M. catarrhalis* に対しては、MIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ 0.2 μ g/ml, 0.78 μ g/ml とすぐれた抗菌力を有していた。近年本菌の β -lactamase 産生株が多くみられており、この結果より本剤が β -lactamase に対して比較的安定であることが示唆された。*S. aureus* (MSSA) に対しては、MIC₅₀, MIC₉₀はそれぞれ 0.2 μ g/ml, 0.78 μ g/ml と IPM とほぼ同等、今回検討した他の抗生物質より極めて良好な抗菌力を示した。また、MRSA に対しては、MIC が 0.2 μ g/ml の 3 株を含めて、MIC 3.13 μ g/ml 以下の株が 11 株と IPM を含む他の抗生物質よりも優れた抗菌力を有していた。

本剤は、様々な要因で不活化されやすいと考えられるが、今回の検討では喀痰中濃度は 0.05~0.12 μ g/ml であった。これは本剤と同系統の SY5555⁹⁾ 同様喀痰中濃度があまり上昇しないと考えられ、臨床応用の場で起炎菌の MIC を越える濃度に達することが困難であったと推測される。今回の検討でも抗菌力を有しない *P. aeruginosa* の 2 株を含め 7 株が残存した。残存した株の MIC は *S. pneumoniae* で 0.39 μ g/ml, *M. catarrhalis*

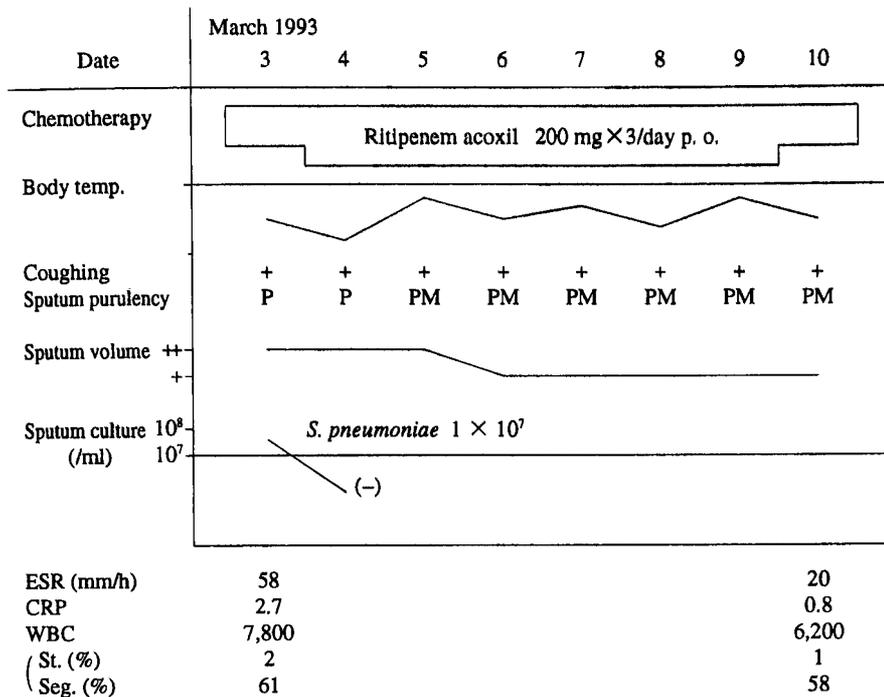


Fig. 1. 67 y.o. Male. Chronic bronchitis (case. No. 8)

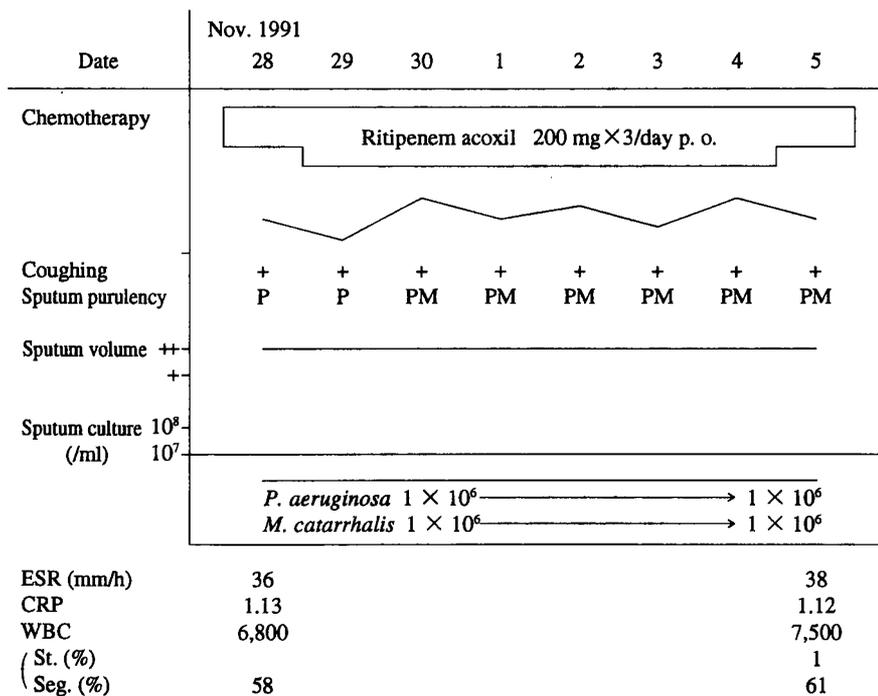


Fig. 2. 68 y.o. Male. Bronchiectasis (case. No. 7)

rhalis で 0.78 μg/ml, *H. influenzae* で 0.20 μg/ml であり, それぞれの症例で本剤の喀痰中濃度が MIC を越えていなかったことが示唆された。今後, 肺病巣局所への移行を確認するためにも, さらに正確な気道分泌中濃度を測定する必要があると考えられた。

今回の検討では副作用および臨床検査値異常を全く認めず, 本剤の安全性は高いものと考えられた。したがって, 肺病巣局所への移行が良好でないことを考え, 急性呼吸器感染症の症例では 1 回 300 mg, 慢性呼吸器感染症の症例では 1 回 500 mg の投薬を勧めたい。

文 献

- 1) 熊澤淨一：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) 松本慶蔵，宇塚良夫，田口幹雄：喀痰内細菌叢定量培養法（喀痰定量培養法— $\geq 10^7$ /ml の意義と再検討）。メディアサークル 29：181～199，1984
- 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
- 4) 松岡正之，細見律子，真木照雄，伴野 清，佐藤忠司：高速液体クロマトグラフィーによる ritipenem のヒト血漿および尿中濃度測定法。日本化学療法学会雑誌 43（S-3）：91～96，1995
- 5) 松本慶蔵，高橋 淳，山本眞志：慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34：316～330，1986
- 6) 力富直人，宇塚良夫，永武 毅，土橋健治，松本慶蔵：T-2588 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 34（S-2）：535～545，1986
- 7) 高橋 淳，松本慶蔵，穴戸春美，隆杉正和，永武 毅，宇都宮嘉明，秋山盛登司，渡辺貴和雄：慢性呼吸器感染症における CS-807 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 36（S-1）：576～588，1988
- 8) 松本慶蔵，永武 毅：起炎菌の決定。Annual Review 呼吸器 1991 86：77～85，1991
- 9) 岩垣明隆，大石和徳，渡辺貴和雄，永武毅，松本慶蔵：呼吸器感染症における SY5555 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 42（S-1）：389～399，1994

Laboratory and clinical evaluation of ritipenem acoxil, a new oral penem antibiotic

Hiroshi Yamashita, Misao Tao, Kiwao Watanabe, Kazunori Ohishi,
Naoto Rikitomi and Tsuyoshi Nagatake
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Masakazu Takasugi
Division of Internal Medicine, Tagami Hospital

Moritoshi Akiyama
Division of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Hiroshi Tanaka
Department of Respiratory Diseases, Kawatana National Hospital

Keizo Matsumoto
Aino Memorial Hospital

We performed laboratory and clinical studies on ritipenem acoxil, a new oral penem, in order to evaluate its usefulness in respiratory tract infections. We determined the antibacterial activity of ritipenem acoxil against respiratory pathogenic bacteria: its MIC₅₀ and MIC₉₀ were 0.05 and 1.56 μ g/ml against *Streptococcus pneumoniae* (50 strains), 1.56 and 3.13 μ g/ml against *Haemophilus influenzae* (42 strains), 0.2 and 0.78 μ g/ml against *Moraxella catarrhalis* (41 strains), 0.2 and 0.78 μ g/ml against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (28 strains) and 100 and >100 μ g/ml against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (25 strains). However the MICs of 11 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were less than 3.13 μ g/ml.

The maximal serum level of ritipenem acoxil was 1.41 μ g/ml, and its maximal sputum level was 0.12 μ g/ml after a single dose of 400 mg.

Eleven patients with respiratory infections were studied for the clinical evaluation of ritipenem acoxil, which was administered at a dose of 200 mg, 300 mg or 500 mg t.i.d. The clinical efficacy was excellent in 1, good in 6, fair in 1 and poor in 3 patients. The overall efficacy rate was 63.6%.

The causative bacteria were *Streptococcus pneumoniae* (3), *Haemophilus influenzae* (3), *Moraxella catarrhalis* (5), *Staphylococcus aureus* (1) and *Pseudomonas aeruginosa* (2). After ritipenem acoxil administration, 7 of 14 strains (50.0%) were eradicated.

There were no side effects or abnormal laboratory findings in patients after the administration of ritipenem acoxil.

We conclude that a daily dose of ritipenem acoxil in the treatment of acute and chronic respiratory infection was 300 mg (t.i.d.) and 500 mg (t.i.d.), respectively.