

呼吸器感染症に対するペネム系抗菌薬 ritipenem acoxil の 基礎的検討ならびに臨床的検討

健山正男・普久原 浩・稲留 潤

我謝道弘・斎藤 厚

琉球大学医学部第一内科*

草野展周・古堅興子・仲宗根 勇・平良真幸

琉球大学医学部附属病院検査部

伊良部勇栄

沖縄セントラル病院内科

宮城 護・我喜屋 出・親川富憲

宜野湾記念病院内科

新しく開発された経口ペネム系抗菌薬 ritipenem acoxil (RIPM-AC) について基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討：各種臨床分離菌株 13 菌種、296 株に対して微量液体希釈法にて ritipenem (RIPM) の抗菌力を測定し、代表的な β -ラクタム系経口抗菌薬である cefaclor (CCL), cefotiam (CTM), cefixime (CFIX), ceftam (CFTM), amoxicillin (AMPC) と比較した。RIPM は他の β -ラクタム系経口抗菌薬 5 剤と比し methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対して優れた抗菌力を示した。*Haemophilus influenzae* については CTM と、*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* については CCL と、*Serratia marcescens* については CFTM と同等の抗菌力を示した。しかし、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は不十分であった。

2. 臨床的検討：呼吸器感染症 8 例（急性気管支炎 4 例、肺炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例）に対し、本剤 1 回 150~400 mg を 1 日 3 回経口投与し臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常を検討した。臨床効果は、判定不能の 1 例を除外した 7 例中 1 例が著効、5 例が有効、1 例がやや有効であった。細菌学的効果では、2 例より *H. influenzae*, *E. cloacae* が分離され、本剤投与後消失した。副作用は全例に認められなかった。臨床検査値異常では、GOT・GPT・s-Cr の上昇、好酸球増多が 1 例ずつの計 2 例に認められたが、いずれも軽度で臨床的な処置を必要としなかった。

以上のことから、本剤は呼吸器感染症に対し有用な薬剤であると考える。

Key words : ritipenem acoxil, 経口ペネム剤, 抗菌力, 呼吸器感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はファルミタリアカルロエバ株式会社（現 ファルマシア株式会社）と田辺製薬株式会社により共同開発された新しい経口ペネム系抗菌剤である。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、活性な ritipenem (RIPM) として循環血中に移行するプロドラッグである。活性本体である RIPM 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。

今回、我々は RIPM-AC の有用性を検討する目的で基礎的検討と併せ、呼吸器感染症患者に対する臨床的検討を行ったのでその結果を報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株感受性測定

1) 対象と方法

琉球大学医学部附属病院検査部において、各種臨床検査材料より 1991 年に分離された菌種（MRSA のみは 1986~1989 年までに分離された菌株）のうち、各種感

* 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

染症の主要菌 14 菌種 296 株: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 22 株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 21 株, *Streptococcus pneumoniae* 25 株, *Enterococcus faecalis* 21 株, *Haemophilus influenzae* 27 株, *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* 20 株, *Escherichia coli* 20 株, *Klebsiella pneumoniae* 18 株, *Enterobacter cloacae* 20 株, *Citrobacter freundii* 20 株, *Proteus mirabilis* 19 株, *Serratia marcescens* 21 株, *Pseudomonas aeruginosa* 22 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 20 株について微量液体希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。対照薬剤としては cefaclor (CCL), cefotiam (CTM), cefixime (CFIX), ceftiam (CFTM), amoxicillin (AMPC) を用いた。測定用培地としては、一般細菌用として CSMHB (cation-supplemented Müller-Hinton Broth; Muller-Hinton Broth 1L + Mg^{2+} 25 μ g/L + Ca^{2+} 50 μ g/L) を使用したが、*S. pneumoniae* については CSMHB + 3% LHB (lysed horse blood) 加を使用し、*H. influenzae* については 3% LHB + NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) (10 μ g/ml) 加 CSMHB を使用した。薬剤の培地含有濃度系列は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* については 64 μ g/ml を最高濃度とし、他の菌種については 128 μ g/ml を最高濃度として 2 倍希釈による 12 系列を作成した。接種菌量は *H. influenzae* のみ 10^4 CFU/ml となるように調整を行い、他の菌種はすべて 10^5 CFU/ml に調整した。

2. 臨床的検討

1) 対象症例ならびに投与方法、投与量および投与期間

対象症例は、平成 2 年 12 月から平成 5 年 2 月までの期間に琉球大学医学部第一内科学教室およびその関連病院において治療を行った呼吸器感染症 8 例であった。その内訳は、急性気管支炎 4 例、肺炎 2 例、慢性気管支炎の急性増悪 2 例であった。年齢は 19 歳から 80 歳にわたり、平均年齢は 51.3 歳で、男性 5 人、女性 3 人であった。

投与量は 1 日 3 回投与とし、150 mg $\times$ 3 (1 日量 450 mg) が 1 例、200 mg $\times$ 3 (1 日量 600 mg) が 4 例、250 mg $\times$ 3 (1 日量 750 mg) が 1 例、300 mg $\times$ 3 (1 日量 900 mg) が 1 例、400 mg $\times$ 3 (1 日量 1,200 mg) が 1 例であった。また、投与期間は 6~14 日間であった。本剤投与中には、他の抗菌薬、ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤などの併用は行わないこととした。

2) 臨床効果判定

臨床効果の判定は本剤投与前後における喀痰内細菌の消長、臨床検査成績、胸部 X 線像、自覚症状などを参考にして、総合的に判定し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階と判定不能に分けた。

3) 細菌学的効果

全例において、喀痰よりの起炎菌分離を試み、起炎菌の証明された症例においては本剤の細菌学的な効果を検討した。

4) 副作用と臨床検査値異常

全例において副作用と臨床検査値異常を検討した。

II. 成 績

1. 臨床分離株感受性測定

RIPM-AC の活性体である RIPM と、対照薬剤である CCL, CTM, CFIX, CFTM, AMPC の MIC の range, MIC₅₀ および MIC₉₀ を Table 1-1, 1-2 に示した。

MSSA に対する RIPM の抗菌力は、MIC₉₀ において 0.25 μ g/ml と他の対照薬剤に比し優れた値を示した。MRSA, *P. aeruginosa* に対しては、RIPM の MIC₉₀ および MIC₉₀ は他の対照薬剤と同様に高度耐性を示した。*S. pneumoniae* に対する RIPM の抗菌力は、MIC₅₀, MIC₉₀ において AMPC とほぼ同等の抗菌力を示した。*M.(B.)catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli* に対して RIPM の MIC₉₀ は、0.5~1.0 μ g/ml と優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae* に対しては、MIC₉₀ は優れていたが MIC が幅広く分布していた。*P. mirabilis* に対する MIC₉₀ は CCL および AMPC と同等、*S. marcescens* に対する MIC₉₀ は CFIX に次ぐ抗菌力を示した。*E. cloacae*, *A. calcoaceticus* に対して RIPM は、測定薬剤の中で最も優れた抗菌力を示したが、MIC₉₀ は 4~8 μ g/ml とやや不十分であった。*C. freundii* に対する RIPM の MIC₉₀ における抗菌力は、測定薬剤の中で最も優れ、*E. faecalis* に対する抗菌力は AMPC に次ぎ優れていた。

2. 臨床的検討

Table 2 に症例毎の診断名、重症度、用法・用量、細菌検査成績、臨床効果、副作用および臨床検査値異常、Table 3 に臨床検査値の一覧表を示した。

1) 臨床成績

臨床効果においては、8 例中 7 例において効果判定が可能であり全体として著効が 1 例、有効が 5 例、やや有効が 1 例であった。1 例 (No. 3) はステロイド剤併用の為、判定不能とし解析対象症例から除外した。投与量別臨床効果では、450 mg/日投与 1 例では有効、600 mg/日投与 4 例では有効 3 例、やや有効 1 例、750 mg/日投与 1 例では有効、900 mg/日投与 1 例では著効を得た。やや有効の症例は、49 歳女性の *H. influenzae* 肺炎症例であった。起炎菌の一時消失を認め、喀痰症状の改善、胸痛の消失、白血球数正常化が認められるも、咳嗽の持続、胸部 X 線写真上において浸潤影の改善なく、CRP 値も変化を認めなかったため、投与 7 日目に

Table 1-1. Comparative *in vitro* activity of ritipenem and other antibiotics

Organism (No. of strains)		Drug	MIC (μ g/ml)		
			50%	90%	Range
Gram-positive organisms	Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (MSSA) (22)	ritipenem	0.125	0.25	0.125~0.25
		cefaclor	2	4	1~8
		cefotiam	0.5	1	0.5~1
		cefixime	16	16	8~16
		cefteram	4	4	2~4
		amoxicillin	0.5	2	$\leq 0.063 \sim 4$
	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA) (21)	ritipenem	>128	>128	1~>128
		cefaclor	>128	>128	64~>128
		cefotiam	>128	>128	4~>128
		cefixime	>128	>128	>128
		cefteram	>128	>128	32~>128
		amoxicillin	32	32	8~64
	<i>S. pneumoniae</i> (25)	ritipenem	≤ 0.031	0.063	$\leq 0.031 \sim 0.063$
		cefaclor	0.5	1	0.125~1
		cefotiam	0.063	0.125	$\leq 0.031 \sim 0.25$
cefixime		0.25	2	0.063~2	
cefteram		≤ 0.031	0.125	$\leq 0.031 \sim 0.125$	
amoxicillin		≤ 0.031	0.063	$\leq 0.031 \sim 0.125$	
<i>E. faecalis</i> (21)	ritipenem	4	4	2~8	
	cefaclor	64	128	8~128	
	cefotiam	64	128	32~128	
	cefixime	>128	>128	>128	
	cefteram	128	>128	16~>128	
	amoxicillin	1	1	0.5~1	
Gram-negative organisms	<i>H. influenzae</i> (27)	ritipenem	0.5	1	0.125~1
		cefaclor	4	16	2~16
		cefotiam	0.5	2	0.25~4
		cefixime	≤ 0.031	≤ 0.031	$\leq 0.031 \sim 0.125$
		cefteram	≤ 0.031	≤ 0.031	≤ 0.031
		amoxicillin	0.25	2	0.125~64
	<i>M.(B.)catarrhalis</i> (20)	ritipenem	≤ 0.063	0.5	$\leq 0.063 \sim 0.5$
		cefaclor	0.5	4	0.5~8
		cefotiam	0.5	1	0.5~2
		cefixime	≤ 0.063	0.25	$\leq 0.063 \sim 0.5$
		cefteram	0.125	1	$\leq 0.063 \sim 2$
		amoxicillin	0.125	4	$\leq 0.063 \sim 8$
	<i>E. coli</i> (20)	ritipenem	0.5	1	0.5~2
		cefaclor	1	2	0.5~128
		cefotiam	≤ 0.063	0.125	$\leq 0.063 \sim 2$
		cefixime	0.125	0.25	$\leq 0.063 \sim 1$
		cefteram	0.125	0.25	0.123~0.25
		amoxicillin	2	>128	1~>128
<i>K. pneumoniae</i> (18)	ritipenem	1	4	0.5~8	
	cefaclor	1	2	0.5~2	
	cefotiam	0.125	0.125	$\leq 0.063 \sim 0.25$	
	cefixime	≤ 0.063	0.125	$\leq 0.063 \sim 1$	
	cefteram	0.125	0.25	$\leq 0.063 \sim 0.25$	
	amoxicillin	32	>128	1~>128	
<i>E. cloacae</i> (20)	ritipenem	4	8	0.5~8	
	cefaclor	>128	>128	1~>128	
	cefotiam	8	>128	$\leq 0.063 \sim >128$	
	cefixime	2	>128	0.125~>128	
	cefteram	1	>128	0.125~>128	
	amoxicillin	>128	>128	2~>128	
<i>C. freundii</i> (20)	ritipenem	2	4	0.5~8	
	cefaclor	64	>128	0.5~>128	
	cefotiam	0.25	>128	$\leq 0.063 \sim >128$	
	cefixime	0.5	>128	$\leq 0.063 \sim >128$	
	cefteram	0.5	>128	$\leq 0.063 \sim >128$	
	amoxicillin	>128	>128	4~>128	

Table 1-2. Comparative *in vitro* activity of ritipenem and other antibiotics

Organism (No. of strains)		Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
			50%	90%	Range
Gram-negative organisms	<i>P. mirabilis</i> (19)	ritipenem	2	2	1~4
		cefaclor	1	2	0.5~2
		cefotiam	0.25	0.25	0.125~1
		cefixime	≤ 0.063	≤ 0.063	≤ 0.063
		cefteram	≤ 0.063	0.125	$\leq 0.063 \sim 0.125$
		amoxicillin	1	2	1~4
	<i>S. marcescens</i> (21)	ritipenem	4	8	0.5~16
		cefaclor	>128	>128	1~>128
		cefotiam	32	>128	0.125~>128
		cefixime	0.5	4	0.125~64
		cefteram	2	16	0.125~>128
		amoxicillin	128	>128	4~>128
	<i>P. aeruginosa</i> (22)	ritipenem	128	>128	64~>128
		cefaclor	>128	>128	>128
		cefotiam	>128	>128	128~>128
		cefixime	64	>128	16~>128
		cefteram	128	>128	16~>128
		amoxicillin	>128	>128	128~>128
	<i>A. calcoaceticus</i> (20)	ritipenem	2	4	1~4
		cefaclor	128	>128	2~>128
		cefotiam	64	>128	1~>128
		cefixime	8	>128	2~>128
		cefteram	32	>128	8~>128
		amoxicillin	32	>128	4~>128

Table 2. Clinical and bacteriological efficacy of ritipenem acoxil

No.	Age Sex BW (kg)	Clinical diagnosis (severity)	Dose (days) Total	Bacteriology	BT ($^{\circ}\text{C}$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Chest X-ray	Clinical efficacy	Side effects Remarks
1	19 F	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	250mg $\times$ 3 (7)	NF	37.5	9,500	(+)	15	not done	good	(-)
	54.4		5.25	no sputum	36.4	7,000	(-)	10			
2	80 M	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	200mg $\times$ 3 (14)	NF	38.7	6,200	5.88	103	unchanged	good	eosino $\uparrow$
	55.0		8.40	NF	37.0	4,300	3.09	90			
3	21 M	acute bronchitis (mild)	400mg $\times$ 3 (6)	NF	36.4	12,700	/	/	not done	not evaluated	(-)
	52.5		7.20	not done	36.4	9,600					
4	67 F	acute bronchitis (moderate)	200mg $\times$ 3 (6)	NF	37.4	12,900	1.70	40	not done	good	(-)
	61.0		3.60	NF	36.2	7,900	1.30	70			
5	49 F	pneumonia (mild)	200mg $\times$ 3 (7)	<i>H. influenzae</i>	36.5	9,200	0.18	40	unchanged	fair	(-)
	47.0		4.00	NF	36.6	6,700	0.36	11			
6	51 M	acute bronchitis (moderate)	200mg $\times$ 3 (11)	NF	40.0	2,000	1.90	40	not done	good	s-GOT $\uparrow$ s-GPT $\uparrow$ s-Cr $\uparrow$
	57.0		6.20	NF	36.4	1,900	0.46	47			
7	43 M	acute bronchitis (moderate)	150mg $\times$ 3 (7)	NF	37.2	7,500	0.20	2	improved	good	(-)
	73.5		3.15	NF	36.3	6,300	0.20	2			
8	80 M	pneumonia (moderate)	300mg $\times$ 3 (7)	<i>E. cloacae</i>	40.2	11,500	8.86	56	improved	excellent	(-)
	55.0		6.30	(-)	37.3	5,100	2.41	69			

BW : body weight BT : body temperature NF : normal flora

Table 3-1. Clinical laboratory findings before and after ritipenem acoxil treatment

No.	RBC		Hb		Ht		WBC		Differential count of WBC										Platelet	
	(×10 ⁴ /mm ³)		(g/dl)		(%)		(/mm ³)		Baso (%)		Eosino (%)		Neutro (%)		Lympho (%)		Mono (%)		(×10 ⁴ /mm ³)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	434	445	12.4	12.9	37.5	38.2	9,500	7,000	1	0	1	5	73	44	24	46	1	5	33.4	32.4
2	301	288	8.6	8.3	26.0	25.0	6,200	4,300	1	2	8	12	68	54	20	21	3	11	25.6	NT
3	523	413	16.2	13.1	46.0	37.0	12,700	9,600	1	1	0	1	97.5	61	0.5	26	1	11	27.4	23.6
4	428	422	12.5	12.4	38.0	38.0	12,900	7,900	1	1	7	7	80	60	9	30	3	2	30.1	24.6
5	379	396	12.6	13.1	36.0	37.7	9,200	6,700	0	0	0	3	75	67	22	29	3	1	31.4	24.6
6	266	273	9.4	9.6	27.2	27.6	2,000	1,900	0	5	0	0	78	80	15	15	7	0	NT	NT
7	484	487	15.0	15.6	45.0	45.0	7,500	6,300	0	3	11	7	60	54	24	33	5	3	30.3	30.0
8	301	321	8.6	9.6	28.0	29.3	11,500	5,100	NT	0	NT	8	NT	65	NT	15	NT	12	13.8	24.8

B: before A: after NT: not tested

Table 3-2. Clinical laboratory findings before and after ritipenem acoxil treatment

No.	GOT (IU/l)		GPT (IU/l)		AL-P (IU/l)		T-Bil (mg/dl)		BUN (mg/dl)		s-Cr (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	10	13	8	10	119	123	0.6	0.5	8	11	0.73	0.80	138	141	3.9	4.0	101	102
2	18	20	13	19	145	165	0.8	0.4	11	16	0.78	0.90	138	141	3.6	2.9	100	104
3	20	15	9	7	4.9*	4.4*	0.7	0.4	7	15	1.10	1.00	140	140	4.1	3.6	101	102
4	34	21	36	27	4.7*	4.8*	1.0	0.4	14	17	0.90	0.90	137	145	3.8	4.4	100	107
5	14	15	12	9	119	123	0.4	0.4	8	7	0.81	0.79	140	140	3.6	3.8	103	102
6	24	42	30	50	174	188	0.3	0.3	23	15	1.16	1.17	139	139	4.0	4.1	107	106
7	19	23	22	21	4.4*	4.2*	0.7	0.7	15	15	1.00	1.00	142	139	3.8	3.7	112	109
8	157	24	128	36	512	298	0.6	0.6	37	16	1.32	0.84	133	136	4.2	3.5	100	100

B: before A: after *: King-Armstrong units (KA)

RIPM-ACを他剤に変更した。

2) 細菌学的効果

Table 2 に示したように、7 例中起炎菌の検出できた症例は 2 例で、*H. influenzae*, *E. cloacae* が検出されたがいずれも投与後消失した。菌交代および投与後出現菌は認められなかった。

3) 副作用と臨床検査値異常

Table 2, 3 に示したように、副作用は全例に認められなかった。臨床検査値異常においては、GOT・GPT・s-Cr の上昇が 1 例、好酸球増多が 1 例に認められたがいずれも軽度で臨床的処置を必要とせず、投与後の経過観察にて正常値に復した。

Ⅲ. 考 察

抗菌薬の開発は、久しくグラム陰性菌を主体とし、グラム陽性菌に対し関心は低くなる傾向にあったが、近年、MRSA を代表とした既存の抗菌薬に対する耐性菌の増加に伴い、再びグラム陽性菌に対する抗菌力の充実を志向とした研究開発に関心が高まってきている。

RIPM-AC は各種 β -ラクタマーゼに安定であり、特に好気性グラム陽性菌ならびに嫌気性菌に対し強い抗菌力を有する抗菌薬をめざして開発された。本教室における臨床分離株の検討では、RIPM はグラム陽性菌に対しては対照薬剤である経口セフェム薬を上回り、AMPC と同等もしくは優れていた。グラム陰性菌に対しては、対照薬剤とほぼ同等の抗菌力であった。嫌気性菌に対しては今回は検討していないが、先に行われた新薬シンポジウムの成績より、嫌気性菌に対しても抗菌力を具備した薬剤と考えられる¹⁾。臨床的検討では著効 1 例、有効 5 例、やや有効 1 例であった。著効を示した症例は、80 歳の肺炎症例で起炎菌は *E. cloacae* であった。同菌に対する RIPM の *in vitro* での抗菌力は、比較対象とした他の経口セフェム薬を上回るものの、MIC₅₀ が 4 μ g/ml とやや不十分であったが、900 mg/日と高用量を用いたことが著効を得た要因と思われる。やや有効の症例は、49 歳女性の、基礎疾患を有しない β -ラクタマーゼ陰性の *H. influenzae* 肺炎症例であった。症状の推移は起炎菌の一時消失を認め、喀痰性状の改善、胸痛

消失、白血球数正常化が認められるも、咳嗽の持続、胸部 X 線写真上、浸潤影の改善を認めず、また CRP 値も変化が無かった。さらに、7 日間投与後の喀痰培養は陰性であったが、塗抹鏡検にてグラム陰性桿菌を認め、*H. influenzae* の除菌が不十分と判断し RIPM-AC を他剤に変更した。本患者は市中肺炎であり基礎疾患を有さず、年齢も比較的若く、宿主における治療不応性の要因は認めなかった。その後、ofloxacin (OFLX) を 600 mg/日 14 日間投与し著効を得た。本症例は巣状肺炎であり、血中より十分な薬剤濃度が浸透されたと推定されたのにもかかわらず、有効となり得なかった。本症例分離菌の MIC は ampicillin (ABPC) 1.0 μ g/ml, CTM 16 μ g/ml, imipenem (IPM) 4.0 μ g/ml, OFLX 0.05 μ g/ml であった。なお、RIPM については測定されていなく、上記のデータより推定するに β -ラクタム薬に対し感受性が低く、ニューキノロン剤に感受性であると推察された。*H. influenzae* に対する抗菌力がやや不十分であることは、ペネム系薬剤に共通^{2) 3)}したものとして臨床における使用時には、このことを念頭に置くことが必要と思われる。今回の臨床的検討では、副作用は認められず、臨床検査値の異常変動は GOT・GPT・s-Cr の上昇が 1 例、好酸球増多が 1 例に認められた。いずれも軽度であり経過観察のみで速やかに正常値に戻った。これらの臨床検査値異常は、全国集計において、前者が 0.85%、後者が 2.2%認められている⁴⁾。なお、カルバペネム系薬剤では 15%前後に認められると報告されている⁵⁾。呼吸器臨床における代表的起炎菌は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *P. aerugi-*

nosa であることは諸家の報告が一致するところである⁶⁾。最近開鍵された新規注射用抗菌薬の慢性気道感染症および肺炎を対象とした全国規模での二重盲検比較試験における起炎菌頻度では、*S. aureus* は 8 例中 7 例が MSSA であり、MRSA は 1 例のみであった⁷⁾。このことより、*P. aeruginosa* を除くほかの 4 菌種に対しては、 β -ラクタム系薬剤を用いることで十分対処可能と思われる。以上のことから、本剤は主要なグラム陽性菌、および陰性菌を起炎菌とする呼吸器感染症に対し有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) 渡辺邦友：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) 齋藤 篤，國井乙彦：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
- 3) 山崎 透，後藤陽一郎，一宮朋来，永井寛之，重野秀明，後藤 純，田宮隆良，那須 勝：新カルバペネム系抗生物質，Meropenem に関する基礎的研究および呼吸器感染症における臨床的検討。Chmotherapy 40 (S-1)：432～439，1992
- 4) 原 耕平：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
- 5) 澤江義郎：カルバペネム (carbapenem) 系抗生剤。Medical practice 11，679～682，1994
- 6) 松本慶蔵，永武 毅：起炎菌の決定。Annual Riview 呼吸器 1991，86：77～85，1991
- 7) 二木芳人，木村雅司：呼吸器感染症 慢性気道感染症。Medical Practice 11，725～728，1994

In vitro antimicrobial activity of ritipenem acoxil, a new oral penem, and its therapeutic efficacy in respiratory infections

Masao Tateyama, Hiroshi Fukuhara, Jun Inadome, Michihiro Gaja and Atsushi Saito
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus
207 Uehara, Nishihara-cho, Okinawa 903-01, Japan

Nobuchika Kusano, Fusako Furugen, Isamu Nakasone and Shinko Taira
Department of Clinical Laboratory, University of the Ryukyus Hospital

Yuei Irabu
Okinawa Central Hospital

Tominori Oyakawa, Mamoru Miyagi and Izuru Gakiya
Department of Internal Medicine, Ginowan Memorial Hospital

We performed a basic evaluation of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a newly developed oral penem, and clinically studied its application in the treatment of respiratory infections, with the following results.

1) Laboratory activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of ritipenem (RIPM) for a total of 296 strains of 13 clinically isolated species were measured and compared with those of cefaclor (CCL), cefotiam (CTM), cefixime (CFIX), cefteram (CFTM) and amoxicillin (AMPC).

The activity of RIPM against gram-positive bacteria was nearly equal to that of AMPC, and thus more active than that of other antibiotics. Against gram-negative bacteria, its activity was similar to that of the other antibiotics.

2) Clinical efficacy

RIPM-AC was administered to 8 patients with respiratory infections (acute bronchitis 4, acute exacerbation of chronic bronchitis 2, pneumonia 2) at 150-400 mg t.i.d. for 6-14 days.

The clinical efficacy was excellent in 1 case, good in 5 cases, fair in 1 case and was not evaluated in 1 case.

Causative bacteria were *Haemophilus influenzae* (1) and *Enterobacter cloacae* (1). Both of 2 strains were eradicated.

No side effects were observed in any patient. As abnormal laboratory findings, eosinophilia in 1 case and elevations of s-Cr, GOT and GPT in 1 case were observed, but they were mild and transient.