

## 内科領域における ritipenem acoxil の臨床的検討

小西一樹・小原一雄・田村昌士

岩手医科大学第三内科\*

谷藤幸夫

八戸赤十字病院第三内科

阿部和康・伊藤隆司

北上済生会病院内科

Penem系の経口抗生物質 ritipenem acoxil(RIPM-AC)を呼吸器感染症患者に投与し臨床的検討を行った。

- 1) 呼吸器感染症に対する臨床効果は、著効1例、有効11例、無効2例、判定不能2例であった。
- 2) 細菌学的効果では3例で3種の原因菌が分離され、*Streptococcus pneumoniae* 1株は消失、*Pseudomonas* spp. 1株および*Pseudomonas alcaligenes* 1株は不変であった。
- 3) 本薬投与による副作用は2例に下痢が認められた。また臨床検査値の異常は、S-GOT、S-GPTおよびS-GOTの上昇が各々1例認められた。

**Key words** : ritipenem acoxil (RIPM-AC), 呼吸器感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC)は新たに開発されたPenem系の経口抗生物質である。本薬は経口投与後腸管より吸収され、エステラーゼにより加水分解され活性体となり抗菌力を示すプロドラッグである。本薬は各種β-ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にMRSA、腸球菌および嫌気性菌に対し優れた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。今回本薬を呼吸器感染症患者に使用する機会を得たのでその成績を報告する。

対象患者は平成4年6月～平成5年4月までの期間に岩手医科大学第三内科およびその関連施設を受診し、同意の得られた36歳から79歳までの男性13例、女性3例計16例である。その内訳は細菌性肺炎8例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症4例、マイコプラズマ肺炎1例である。方法は本薬を1回200mg～300mgを原則として1日3回毎食後7～14日間経口投与した。なお、他の抗菌薬剤および効果判定に影響をおよぼすと考えられる併用薬剤、処置は原則として避けた。

臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰(性状、量)などの臨床症状と胸部X線所見および白血球数、CRP、赤沈値などの検査値の改善度を参考にし、著効(Excellent)、有効(Good)、やや有効(Fair)、無効(Poor)の4段階および判定不能で行った。細菌学的効果の判定は原因菌と推定される検出菌について「消失」、「減少(一部消失)」、「不変」または「菌交代」の

4段階および判定不能で判定した。副作用の確認は、本薬投与後の随伴症状と臨床検査値の異常値出現の有無により行った。

試験成績をTable 1に示した。本薬投与前に原因菌が明らかにされた症例は3例あり、*Streptococcus pneumoniae*が1株、*Pseudomonas* spp.が1株、*Pseudomonas alcaligenes*が1株であった。投与前に*S. aureus*(MRSA)が明らかにされた症例が1例あったが、投与後の細菌学的検討が未実施であったため、原因菌としなかった。臨床的効果は著効1例、有効11例、無効2例、判定不能2例であり、合併症が重篤であったため、臨床効果の評価が出来ず判定不能とした症例8と投薬後に対象外疾患であるマイコプラズマ肺炎と診断された症例16を除く臨床効果の有効率は85.7%であった。

臨床的効果を疾患別にみると、細菌性肺炎は8例中有効7例、判定不能1例、急性気管支炎は2例無効、慢性気管支炎は1例著効、気管支拡張症は4例有効、マイコプラズマ肺炎1例は判定不能であった。

細菌学的評価が可能であった3例では、原因菌として*Streptococcus pneumoniae*、*Pseudomonas* spp.、*Pseudomonas alcaligenes*が検出され、*Streptococcus pneumoniae*は消失が確認されたが、他の2株は不変であった。

本薬投与の前後における臨床検査値を検討した結果をTable 2に示した。本薬との関連が否定出来ない臨床検

Table 1. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis underlying disease	ritipenem acoxil			Isolated organism		Effect		Side effects	Abnormal laboratory findings
				dose (mg×times)	duration (day)	total dose (g)	species	MIC (μg/ml)	clinical	bacteriological		
1	37	M	bacterial pneumonia diabetes mellitus	200×3	7	4.2	NF		good	unknown	(-)	(-)
2	68	M	bacterial pneumonia CPE	200×3	9	5.0	ND		good	unknown	(-)	S-GOT ↑ S-GPT ↑
3	54	F	bacterial pneumonia -	200×3	13	7.8	NF		good	unknown	(-)	(-)
4	76	M	bacterial pneumonia -	200×3	14	8.4	NF		good	unknown	(-)	(-)
5	67	F	bacterial pneumonia diabetes mellitus	200×3	14	8.4	NF		good	unknown	(-)	S-GOT ↑
6	68	M	bacterial pneumonia -	200×3	14	8.4	<i>P. alcaligenes</i> ↓ <i>P. alcaligenes</i>	50  50	good	unchanged	(-)	(-)
7	74	M	bacterial pneumonia diabetes mellitus IIP	300×3	13	11.7	ND		good	unknown	(-)	(-)
8	79	M	bacterial pneumonia esophageal carcinoma	200×3 300×3	4 3	4.4	NF		unknown	unknown	(-)	(-)
9	79	M	acute bronchitis CPE	200×3	6	3.6	<i>S. aureus</i> (MRSA) ↓ ND	>100	poor	unknown	(-)	(-)
10	69	M	acute bronchitis -	200×3	7	4.2	NF		poor	unknown	diarrhea	(-)
11	37	M	chronic bronchitis -	200×3	3	1.8	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	≤0.025	excellent	eradicated	(-)	(-)
12	56	F	bronchiectasis -	200×3	7	4.0	NF		good	unknown	(-)	(-)
13	71	M	bronchiectasis -	200×3	14	8.4	NF		good	unknown	diarrhea	(-)
14	73	M	bronchiectasis -	200×3	14	8.4	NF		good	unknown	(-)	(-)
15	61	M	bronchiectasis -	300×3	14	12.6	<i>Pseudomonas</i> spp. ↓ <i>Pseudomonas</i> spp.		good	unchanged	(-)	(-)
16	36	M	mycoplasmal pneumonia -	300×3	3	2.7	NF		unknown	unknown	(-)	(-)

IIP=idiopathic interstitial pneumonia CPE = chronic pulmonary emphysema NF = normal flora ND = not done

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

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Plate ( $\times 10^4$ )	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	Al-Pase (IU/l)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	CRP
1	B	369	10.2	31.5	6400	17.8	14	10	164	1.1	11.2	0.7	4.35
	A	400	10.9	34.7	6900	23.4	29	26	227	1.0	11.7	0.7	3.52
2	B	466	15.1	42.7	25900	24.1	21	16	71	1.2	23.1	0.9	37.9
	A	421	13.4	38.9	6300	43.3	70	103	87	0.3	22.3	0.9	0.3
3	B	354	12.1	36.4	5700	10.5	22	22	122	-	13.9	1.1	17.2
	A	340	11.4	36.2	3400	30.2	23	18	68	0.3	13.5	1.1	<0.1
4	B	451	12.5	39.1	6700	41.3	19	12	130	0.5	16.6	0.8	5.78
	A	452	12.5	38.7	4000	42.6	18	12	128	0.6	18.9	0.9	$\leq 0.26$
5	B	300	8.9	27.6	7100	31.7	10	4	80	0.4	8.3	0.5	6.34
	A	352	10.8	33.7	6400	-	45	28	101	0.7	10.5	0.6	0.27
6	B	430	11.8	39.1	7100	18.8	18	6	97	0.3	23.4	1.1	1.85
	A	406	11.3	38.6	3300	16.9	20	9	85	0.3	21.6	0.9	$\leq 0.26$
7	B	285	8.8	26.6	7700	-	-	-	-	-	43.9	2.5	12.3
	A	254	7.5	24.1	5700	33.1	23	14	58	-	71.6	2.6	0.21
8	B	384	11.7	35.3	18500	35.3	21	46	246	0.8	30.3	0.8	51.8
	A	331	10.3	30.5	14200	53.8	26	40	312	0.8	26.2	0.8	30.5
9	B	529	13.5	42.4	9600	28.3	29	18	187	0.7	13.4	1.1	1.49
	A	488	11.8	38.7	5700	23.8	29	15	195	0.6	9.6	1.0	2.83
10	B	434	13.9	42.8	6400	24.5	18	14	136	0.6	12.2	0.9	1.0
	A	402	13.0	39.6	6900	23.4	21	27	137	0.6	10.5	0.8	1.34
11	B	541	16.0	49.5	8300	24.8	-	-	-	-	-	-	3.54
	A	507	15.4	46.3	5200	28.0	-	-	-	-	-	-	$\leq 0.5$
12	B	497	11.8	38.3	4200	29.3	-	-	-	-	-	-	1.01
	A	492	11.6	38.4	5100	26.2	16	7	124	0.2	13.3	0.8	$\leq 0.5$
13	B	452	14.0	42.0	9000	26.4	20	8	102	0.6	11.7	0.9	14.7
	A	401	12.3	37.7	8900	30.0	15	6	90	0.4	15.3	0.8	1.04
14	B	477	15.5	45.3	7100	30.2	23	16	93	0.2	15.1	0.7	0.7
	A	490	15.8	46.0	6300	40.2	22	18	102	0.3	16.9	0.4	$\leq 0.5$
15	B	410	10.6	34.2	24700	42.6	14	7	156	0.4	18.0	0.9	8.98
	A	411	10.7	34.4	7100	50.9	16	10	123	0.2	15.1	0.8	1.24
16	B	463	14.4	40.8	15700	43.8	11	8	104	0.7	13.9	0.8	5.96
	A	443	13.6	37.3	13800	32.2	-	-	-	-	-	-	7.15

B : before treatment    A : after treatment

査値の異常変動は、症例2のS-GOT, S-GPTの上昇と、症例5のS-GOT軽度上昇で、いずれも本薬投与終了15日後および7日後の追跡調査で正常値を示す可逆的なものだった。また副作用は症例10, 13に軽度の下痢が認められ、処置としてミヤリサンBM 3.0 g/日の投与が行われたが、いずれも継続投与可能な程度であった。なお慢性気管支炎での著効例は投与3日目で解熱、CRP陰性化、胸部X線所見での陰影化、および原因菌の消失が確認されたものである。また急性気管支炎での2例の無効例(症例9, 10)は、いずれも解熱が見られず、投与7日目でCRPの悪化が確認された。これら無効例について症例9では、投与後の細菌学的検討がなされていないため原因菌と推定される *S. aureus* (MRSA) に対するMICが>100であったこと、また症例10では、下痢が伴ったため本薬の用量を増量でき

なかったことが原因の一部と考えられる。

RIPM-ACの抗菌作用についてはすでに多くの検討がなされグラム陽性菌、陰性菌に広い抗菌スペクトルを有することが確認されている。今回、呼吸器感染症患者16例に対し本薬を投与し判定不能例を除く有効率は85.7%であった。また除菌に関しては、本薬が元来 *Pseudomonas* 属に対し抗菌力が弱いこと<sup>1)</sup>を反映して、*Streptococcus pneumoniae*では除菌が確認されたが *Pseudomonas* spp., *Pseudomonas alcaligenes* は除菌されなかった。一方副作用については軽度な下痢が認められたが、継続投与可能な範囲であり、また臨床検査値については2例に異常変動が認められたが、いずれも重篤なものではなかった。以上の成績から本薬は呼吸器感染症の治療薬として有用であると考えられる。

## 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

## Clinical study on ritipenem acoxil (RIPM-AC)

Kazuki Konishi, Kazuo Obara and Masashi Tamura  
Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka 020, Japan

Yukio Tanifuji  
Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

Kazuyasu Abe and Takashi Itoh  
Department of Internal Medicine, Kitakami Saiseikai Hospital

The clinical efficacy and safety of ritipenem acoxil (RIPM-AC), new oral penem antibiotic, were evaluated during the treatment of patients with respiratory tract infections.

1) The clinical efficacy of RIPM-AC in the treatment of respiratory tract infections was excellent in 1, good in 11, poor in 2 and unknown in 2.

2) In the bacteriological study, causative organisms were isolated from 3 patients. One strain of *Streptococcus pneumoniae* was found to be eradicated, and 1 strain of *Pseudomonas* spp. and 1 strain of *Pseudomonas alcaligenes* were unchanged.

3) Diarrhea was observed in 2 cases, and elevation of serum GOT and GPT was seen in 1 case, and elevation of serum GOT in 1.