

呼吸器感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

林 泉・桜井雅紀・一木昌郎

癌研究会附属病院内科*

塩谷讓司

同 細菌室

呼吸器感染症 7 例（慢性気管支炎 4 例，気管支拡張症の感染 3 例）に対する ritipenem acoxil の治療成績を報告する。細菌学的には *Staphylococcus aureus* 2 株，*Haemophilus parainfluenzae* 1 株の計 3 株はすべて消失した。臨床的には著効 5 例，有効 1 例，判定不能 1 例であった。副作用は認められず，臨床検査値異常として GOT・GPT の上昇が 1 例に認められた。

Key words : ritipenem acoxil, 経口ペネム剤, 呼吸器感染症, 臨床試験

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）で創製され，我が国ではファルミタリア カルロエルバ株式会社（現 ファルマシア株）と田辺製薬株式会社の両社により開発された経口ペネム剤である。

活性体である 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したプロドラッグが RIPM-AC である。抗菌力はグラム陽性・陰性菌および嫌気性菌に広く優れたものを有し，CTM，CCL，CFIX など経口セフェムに比べグラム陽性菌に特に優れている¹⁾。Viridans group streptococcus と *Enterococcus faecalis* に有効であることが特徴的であるが *Pseudomonas aeruginosa* には無効である。また，ペニシリン低感受性または耐性の *Streptococcus pneumoniae* に対し，0.05 μ g/ml 程度の好感受性を示す¹⁾。各種 β -lactamase に対し安定であり，MIC と MBC とがほぼ同値の殺菌能に優れた薬剤である¹⁾。

本剤は，経口摂取後腸管にて容易に吸収され，吸収後ただちに活性体である RIPM に分解され抗菌力を発揮するようになる。プロドラッグ 500 mg を経口投与すると 4.5 μ g/ml 程度の血中濃度が得られ，半減期は 40 分程度と比較的速い。尿路系を通して排泄されるのは 20 %以下である。蛋白結合率は約 27 %である。

一方，一般毒性試験，腎毒性試験，生殖試験，抗原性試験，一般薬理試験などの検討からも高い安全性が認められている¹⁾。

以上の特徴をふまえて呼吸器感染症に本剤を使用し，有効性と安全性について検討したので報告する。

症例は平成 4 年 10 月から平成 5 年 5 月までに癌研究会附属病院を訪れた 20 歳から 76 歳までの成人で，男性 2 例，女性 5 例の計 7 例であった。試験開始にあたり，

あらかじめ患者本人に試験内容を説明し，参加の同意を得たのちに投与した。対象は慢性気管支炎 4 例，気管支拡張症の感染 3 例で，本剤 150 mg を 1 日 3 回 4 例，200 mg を 1 日 3 回 3 例に食後に経口投与した。投与期間は 7 日から 14 日間であった。のちになって非定型抗酸菌症と判明した 70 歳女性の 1 例は臨床効果の判定より除外した (Table 1)。

薬効評価は以下の基準にて行った。

細菌学的効果は推定起炎菌の消長をもとに次の 4 段階および判定不能とした。

1. 消失
2. 減少または部分消失
3. 存続
4. 菌交代
5. 判定不能

総合臨床効果を自・他覚症状，検査所見の推移および細菌学的効果をもとに，次の 4 段階および判定不能とした。

1. 著効
2. 有効
3. やや有効
4. 無効
5. 判定不能

安全性を副作用および臨床検査値の推移より次の 4 段階および判定不能とした。

1. 安全である
2. ほぼ安全である
3. やや問題がある
4. 問題がある
5. 判定不能

有用性を総合臨床効果および安全性をもとに次の 4 段階および判定不能とした。

1. 極めて有用
2. 有用
3. やや有用
4. 有用性なし
5. 判定不能

本剤投与前，喀痰から起炎菌が判明したのは 3 例から 3 株であった。*S. aureus* 2 株，*H. parainfluenzae* 1 株であったが，すべて消失した。消失 3 例，菌不明 4 例となる (Table 2)。総合臨床効果では，著効 5 例，有効 1 例，判定不能 1 例であった (Table 3)。安全性で

*東京都豊島区上池袋 1-37-1

Table 1. Clinical summary of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose and duration (mg×times×days)	Isolated organisms	Clinical findings			CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)	Effect		Side effects
		Underlying disease and complication		species	B. T. (°C)	cough	sputum				clinical	bacteriological	
1	73 F	chronic bronchitis middle lobe lingular syndrome	150×3×8	NF ↓ NF	37.8 ↓ 36.0	± ↓ -	± (P) ↓ -	0.5 ↓ 0.2	48 ↓ 47	3200 ↓ 4900	Excellent	Unknown	-
2	20 F	chronic bronchitis pulmonary tbc	150×3×8	NF ↓ NF	38.6 ↓ 36.0	± ↓ -	± (PM) ↓ -	0.6 ↓ 0.2	44 ↓ 21	8600 ↓ 4600	Excellent	Unknown	-
3	61 M	chronic bronchitis bronchial asthma	200×3×7	<i>H. parainfluenzae</i> # ↓ -	37.8 ↓ 36.0	± ↓ -	± (P) ↓ -	4.0 ↓ 0.3	32 ↓ 5	6600 ↓ 4700	Excellent	Eradicated	-
4	76 M	chronic bronchitis lung cancer, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, hepatitis B	200×3×14	NF ↓ NF	37.4 ↓ 36.2	± ↓ +	± (P) ↓ + (M)	4.8 ↓ 0.6	N. T. ↓ N. T.	8500 ↓ 8300	Good	Unknown	-
5	70 F	bronchiectasis + infection atypical mycobacteriosis	200×3×12	NF ↓ atypical mycobacteria	37.2 ↓ 36.0	± ↓ +	± (P) ↓ + (M)	1.2 ↓ 0.2	31 ↓ 25	7000 ↓ 7400	Unknown	Unknown	-
6	47 F	bronchiectasis + infection old pulmonary tbc	150×3×8	<i>S. aureus</i> # ↓ -	37.6 ↓ 36.2	± ↓ +	± (P) ↓ + (M)	0.3 ↓ 0.1	40 ↓ 24	8300 ↓ 5300	Excellent	Eradicated	-
7	67 F	bronchiectasis + infection old pulmonary tbc	150×3×7	<i>S. aureus</i> # ↓ -	38.0 ↓ 36.4	± ↓ -	± (P) ↓ -	0.4 ↓ 0.1	34 ↓ 35	4300 ↓ 4100	Excellent	Eradicated	-

NF : normal flora NT : not tested P : purulent M : mucous tbc : tuberculosis

Table 2. Bacteriological effect of ritipenem acoxil

Isolated organism	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>S. aureus</i>	2	2			
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			

Table 3. Clinical efficacy of ritipenem acoxil

Diagnosis	Total	Clinical effect				
		excellent	good	fair	poor	unknown
Chronic bronchitis	4	3	1			
Bronchiectasis + infection	3	2				1

は安全である6例、ほぼ安全である1例、やや問題があるまたは問題がある0例であった。ほぼ安全であるとした1例はGOT・GPTの軽度上昇を示した76歳男性で、慢性気管支炎に本剤200mgを1日3回、14日間投与したもので、臨床的には有効であった(Table 4)。有用性判定では極めて有用5例、有用1例、判定不能1例となる。

症例を提示する。

症例はTable 1のNo. 3の症例で、61歳の男性である。基礎疾患として気管支喘息を有するが、平成5年1

月8日からカゼ症状が出現し、1月11日朝に37.8℃に発熱したものである。膿性痰が20ml、咳を主症状としていた。本剤200mgを1日3回食後に経口投与した。初日は昼・夕の2回投与である。Fig. 1に示すような経過であり、第4病日には起炎菌と推定した*H. parainfluenzae*は消失し、臨床症状も消失した。7日間合計4200mgの投与であったが、著効・副作用なし・有用性は極めて有用との判定であった。

本剤は経口ペネム剤であり、呼吸器感染症に対する臨床成績の検討を慎重に行い、新薬剤として感觸を経験し

Table 4. Laboratory findings in patients before and after administration of ritipenem acoxil

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Hb (g/dl)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	374	3200	12.0	19.9	0	21	11	208	12	0.5
	A	359	4900	11.8	29.2	1	20	13	212	13	0.7
2	B	467	8600	13.5	24.9	7	11	5	182	11	0.6
	A	458	4600	13.3	26.5	5	10	6	166	10	0.5
3	B	468	6600	14.9	21.2	1	21	31	154	14	0.9
	A	444	4700	14.0	21.2	1	21	20	128	20	0.8
4	B	450	8500	13.5	25.5	4	26	31	278	15	0.7
	A	447	8300	13.3	24.9	7	39	55	287	17	0.8
5	B	438	7000	12.6	24.1	3	15	9	141	16	0.6
	A	413	7400	12.3	23.9	1	15	7	143	17	0.6
6	B	431	8300	12.9	20.5	2	18	15	183	16	0.5
	A	417	5300	12.4	21.7	5	21	19	153	15	0.6
7	B	395	4300	12.2	18.8	1	18	14	206	13	0.4
	A	385	4100	11.7	20.4	0	18	14	193	13	0.5

B : before A : after

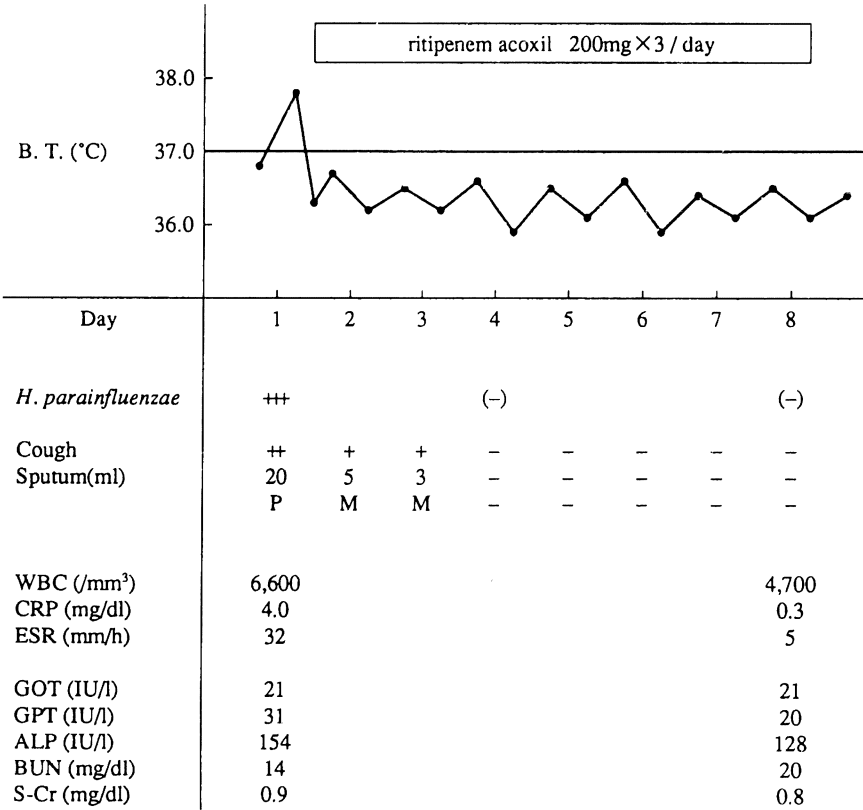


Fig. 1 Case No.3, N.T., 61, male, chronic bronchitis

た。その結果、かなり質の高い抗菌剤であるとの評価であった。それは平成6年6月、福岡で行われた第42回日本化学療法学会総会（熊澤淨一会長）の新薬シンポジウムの全国的規模の試験成績でも証明され、我々の感触は実感として評価された。

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

Clinical examination of ritipenem acoxil
in respiratory tract infections

Izumi Hayashi, Masanori Sakurai and Masao Ichiki
Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital,
Japanese Foundation for Cancer Research
1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku Tokyo 170, Japan

Joji Shiotani
Department of Bacteriology, Cancer Institute Hospital,
Japanese Foundation for Cancer Research

We clinically evaluated ritipenem acoxil, a new oral penem, in 7 patients with respiratory tract infections (chronic bronchitis 4, bronchiectasis 3).

Three of 3 causative organisms (*Staphylococcus aureus* 2, *Haemophilus parainfluenzae* 1) were eradicated, and the clinical response was excellent in 5, good in 1 and one case was not evaluated.

There were no side effects. Among laboratory findings, slight elevations of GOT and GPT were observed in one patient.