

内科領域感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

小山 優

東京共済病院内科*

新しい経口用ペネム系抗生剤である ritipenem acoxil (RIPM-AC) について、内科領域感染症に対する臨床効果および安全性を検討したので報告する。16 例の呼吸器および尿路感染症に投与し、臨床効果判定が可能であった 14 例についての臨床効果は著効 2 例、有効 9 例、やや有効 3 例であり、有効以上の有効率は 78.6%であった。細菌学的検討では、検出されたグラム陽性菌 7 株、陰性菌 4 株の計 11 株中 *Pseudomonas aeruginosa* の 1 株を除き、他 10 株は消失した。臨床検査値の異常変動として、本剤投与後に GOT, GPT, ALP の上昇が 1 例に認められたが、本剤による臨床的な副作用は認められなかった。

Key words : ritipenem acoxil, 呼吸器感染症, 尿路感染症

RIPM-AC は新しい経口用ペネム系抗生剤で、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を受け活性体として抗菌力を示すプロドラッグである。本剤はグラム陽性菌、陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に *Staphylococcus aureus* 等の好気性グラム陽性菌や *Bacteroides fragilis* 等の嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す。また、各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに対しても安定であることが確認されている¹⁾。

我々は、軽症から中等症の内科領域感染症 16 名に対し本剤を使用し、臨床効果および安全性を検討したのでその成績を報告する。

評価対象症例は 1992 年 7 月より 1992 年 12 月の間に当科を受診した、内科領域感染症外来患者のうち、治験参加の同意を得られた Table 1 に示す中等症以下の呼吸器感染症 13 例と尿路感染症 3 例で、年齢・性別は 25 歳から 84 歳 (平均年齢 55.8 歳) までの男性 8 例、女性 8 例である。投与方法は 1 回 200 mg, 1 日 2 回が 1 例で他は全例 1 回 200 mg, 1 日 3 回の食後経口投与であり、投与期間は 2 日から 12 日間、総投与量は 1.0 g から 7.2 g であった。

なお、急性気管支炎の 2 例 (No. 9, 10) は投与 2 日目で降来院しなかったため、有効性の評価対象から除外し、安全性のみ判定した。

臨床効果判定は、自覚所見、白血球数・CRP・ESR などの検査所見の改善度ならびに起炎菌の明らかな症例ではその消長を指標に、著効・有効・やや有効・無効の 4 段階として判定した。また、臨床効果判定が不明の場合は判定不能とした。細菌学的効果判定は、検出菌の消長を消失・減少・不変・菌交代の 4 段階に判定し、不明の場合は判定不能とした。

疾患別の効果を Table 2 に示した。呼吸器感染症に対する疾患別臨床効果は、扁桃腺炎・咽頭炎 3 例中有効 2 例、やや有効 1 例、急性気管支炎は 5 例全例有効、慢性気管支炎 2 例では、有効、やや有効各 1 例、気管支拡張症の二次感染 1 例は有効であり、呼吸器感染症全体での有効以上の有効率は 81.8% (9/11) であった。細菌学的検討では、*S. aureus* 3 株が検出され、いずれも消失した。

尿路感染症に対しては、膀胱炎の 1 例がやや有効、急性腎盂腎炎 2 例は著効であった。細菌学的には *Staphylococcus* sp. 1 株、*Enterococcus* sp. 2 株、GPR 1 株、*Klebsiella pneumoniae* 2 株、*P. aeruginosa* 1 株、*Burkholderia cepacia* 1 株の合計 8 株が分離され、7 株は消失したが、*P. aeruginosa* 1 株は存続した。

今回検討した 14 例において、自覚的副作用は全く認められなかった。また、各症例における臨床検査値の推移を Table 3 に示した。本剤との関連性があると思われる臨床検査値の異常変動として、GOT, GPT, ALP の上昇が 1 例 (No. 13) に認められたが重篤なものではなかった。

今回検討を行った対象疾患に対する臨床効果を疾患別にみると、上気道炎 3 例のうち、やや有効となった 1 例 (No. 2) は、扁桃腺炎に本剤 1 日 600 mg (分 3), 5 日間投与を行い、発熱は解熱したが、扁桃の腫張および発赤の改善が不十分でありやや有効とした症例であった。急性気管支炎では、評価対象となった 5 例全例が有効と良好な成績であった。慢性気管支炎の 2 例では、有効 1 例、やや有効 1 例の成績が得られた。この、やや有効例 (No. 12) は、本剤 1 日 600 mg (分 3), 7 日間投与で、CRP の改善傾向はみられたが、自覚症状の咳嗽、喀痰の改善が不十分なためやや有効とした。気管支拡張

*東京都目黒区中目黒 2-3-8

Table 1. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis underlying disease & complication	Ritipenem acoxil			Causative organisms species	Effect		Side effects Remarks
				dose (mg×times)	duration (days)	total dose(g)		clinical	bacterio- logical	
1	47	M	acute pharyngitis diabetes mellitus	200×3	7	4.2	<i>S. aureus</i> + ↓ NF	good	eradicated	—
2	30	F	acute tonsillitis ulcerative colitis	200×3	5	3.0	NF ↓ NT	fair	unknown	—
3	37	F	acute tonsillitis —	200×3	7	4.2	<i>S. aureus</i> + ↓ NF	good	eradicated	—
4	80	M	acute bronchitis atrial fibrillation	200×3	10	6.0	NT ↓ NF	good	unknown	—
5	28	M	acute bronchitis fatty liver	200×3	7	4.2	NF ↓ NF	good	unknown	—
6	25	F	acute bronchitis —	200×3	7	4.2	<i>S. aureus</i> + ↓ —	good	eradicated	—
7	69	F	acute bronchitis old pulmonary tbc	200×3	5	3.0	NF ↓ NT	good	unknown	—
8	36	F	acute bronchitis —	200×3	7	4.2	NF ↓ NT	good	unknown	—
9	47	M	acute bronchitis —	200×3	2	1.2	NF ↓ NT	unevaluable	unknown	—
10	29	F	acute bronchitis —	200×3	2	1.0	NF ↓ NT	unevaluable	unknown	—
11	75	M	bronchiectasis pulmonary emphysema bronchiectasis	200×3	5	3.0	NF ↓ NT	good	unknown	—
12	82	M	chronic bronchitis diabetes mellitus	200×3	7	4.2	NF ↓ NT	fair	unknown	—
13	82	M	chronic bronchitis pulmonary emphysema diabetes mellitus	200×2	10	4.0	NF ↓ NT	good	unknown	GOT ↑ GPT ↑ ALP ↑
14	83	F	cystitis cerebral arteriosclerosis	200×3	7	4.2	* <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>Enterococcus</i> sp. 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>B.(P.). cepacia</i> 10 ⁶ ↓ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	fair	decreased	—
15	84	M	pyelonephritis diabetes mellitus	200×3	7	4.2	* <i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶ <i>Enterococcus</i> sp. 10 ⁵ ↓ —	excellent	eradicated	—
16	59	F	pyelonephritis —	200×3	12	7.2	* <i>Staphylococcus</i> 10 ³ GPR. 10 ³ ↓ —	excellent	eradicated	—

NF : normal flora tbc : tuberculosis NT : not tested GPR. : gram positive rod * : isolated organisms

症の二次感染の1例は有効であった。これら、やや有効と判定した症例に対する本剤の投与期間は、5～7日間と短期間であり、その後他の抗生剤 (No. 2 ; OFLX 600

mg/日, No. 12 ; MINO 200 mg/日) に切り換えたところ、いずれも有効であったこと及び最終日の臨床経過の改善の度合より、更に RIPM-AC の投与を継続する

か、増量により有効以上の効果判定が得られた可能性がある。尿路感染症3例に対しては、急性腎盂腎炎2例で著効の成績であったが、膀胱炎の1例(No.14)は、脳動脈硬化症にて数年来床上生活で、留置カテーテルを使用

している症例であり、*Enterococcus* sp., *K. pneumoniae*, *B.(P.)cepacia*, *P. aeruginosa* が検出された複数菌感染症であった。本剤1日600mg(分3)の7日間投与後、CRP、膿尿の改善を認め、検出菌も減少したが、本剤の感受性のない*P. aeruginosa* が除菌されなかったため臨床効果判定はやや有効に留めた。

細菌学的効果は、本剤の広範囲な抗菌スペクトル²⁾を反映し、検出された*S. aureus*, *Enterococcus* sp.などのグラム陽性菌、*K. pneumoniae*などのグラム陰性菌には有効であったが、今回対象となった膀胱炎での検出菌である*P. aeruginosa*については、基礎試験より感受性がないことが確認されており、本検討でも除菌できなかった。

今回得られた成績は、我々が先に経験した経口ペネム剤、fropenem (FRPM)の呼吸器感染症に対する有効

Table 2. Clinical effects of ritipenem acoxil

Diagnosis	No. of cases	Clinical effects				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute bronchitis	5		5			5/5
Chronic bronchitis	2		1	1		1/2
Acute tonsillitis	2		1	1		1/2
Acute pharyngitis	1		1			1/1
Bronchiectasis	1		1			1/1
Pyelonephritis	2	2				2/2
Cystitis	1			1		0/1
Total	14	2	9	3		11/14(78.6)

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

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosiono. (%)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)
1	B	538	15.9	7600	3	24.2	20	26	223	20.2	0.8	4	0.3
	A	515	15.2	8100	7	20.5	21	23	234	16.1	1.0	-	0.4
2	B	402	13.1	9900	1	40.3	24	19	149	7.2	0.6	3	0.4
	A	370	11.8	9300	2	37.8	25	22	158	10.1	0.6	6	0.5
3	B	421	13.0	5400	0	12.0	14	13	195	11.8	0.6	12	0.3
	A	396	11.9	7700	2	18.9	16	14	196	10.9	0.5	14	-
4	B	416	11.9	7000	2	17.5	21	18	379	15.5	1.3	47	2.5
	A	421	12.0	5700	5	15.8	19	16	331	18.6	1.2	40	1.4
5	B	546	16.4	10600	5	24.2	66	187	96	8.4	1.0	22	6.3
	A	575	17.7	7600	5	33.9	40	145	130	9.0	1.1	3	0.3
6	B	466	14.2	6300	0	23.7	24	15	150	11.6	0.8	-	7.4
	A	431	12.5	5600	4	38.1	24	17	152	14.6	0.6	34	0.3
7	B	447	12.7	9400	2	23.3	21	11	189	11.7	0.7	25	2.3
	A	441	12.8	5800	1	22.4	25	13	189	17.9	0.6	33	0.6
8	B	384	11.7	8600	-	-	16	13	177	18.9	0.5	-	10.0
	A	411	12.3	4900	4	22.5	18	15	171	20.7	0.6	18	0.5
9	B	399	11.7	6000	4	30.2	-	-	-	-	-	65	-
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10	B	381	11.6	4200	5	20.4	16	11	150	9.6	0.7	27	1.7
	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	B	417	13.4	7500	3	13.2	-	-	-	-	-	65	15.0
	A	380	12.0	3900	3	18.8	19	11	215	16.8	0.7	34	0.6
12	B	470	13.6	8600	3	21.2	13	12	223	29.0	1.7	55	20.2
	A	453	13.3	7700	8	33.0	30	35	251	28.8	1.5	44	4.4
13	B	416	11.9	9700	1	18.3	19	12	292	18.9	1.4	62	18.6
	A	421	12.1	7100	2	23.4	128	48	372	18.4	1.1	45	0.4
14	B	503	14.7	4700	-	-	14	10	174	10.8	0.6	-	3.8
	A	494	14.5	4800	3	-	17	11	177	10.5	0.7	10	0.8
15	B	361	10.4	7600	-	-	15	8	402	24.4	0.7	91	21.4
	A	344	9.9	4300	2	-	13	9	440	20.6	0.6	104	14.6
16	B	450	13.6	13300	2	26.1	20	17	223	15.8	0.8	69	-
	A	448	13.1	3600	2	17.3	21	19	190	13.9	0.5	28	-

B : before A : after

率 83.3%³⁾ と遜色のないものであり、臨床的副作用はなく、1例に見られた臨床検査値の異常変動も臨床特に関係のないものであった。以上より本剤は中等症以下の呼吸器ならびに尿路感染症に対し有用性が期待できる薬剤と思われる。

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

2) Bruna C D, Jabes D, Sebben G, Sanfillippo A, : *In vitro* and *in vivo* evaluation of the penem FCE22101 and its orally absorbed ester FCE22891. *G. Ital. Chemioter.* 30 : 125~130, 1983

3) 小山 優：SY5555の臨床的検討。Chemotherapy 42 (S-1) 684~688, 1994

Clinical evaluation of the efficacy of ritipenem acoxil against infections in the field of internal medicine

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

Clinical efficacy and safety of ritipenem acoxil, a new orally active penem antibiotic, were evaluated in infections in the field of internal medicine. Sixteen patients with respiratory and urinary tract infections were treated with the antibiotic, and 14 of them yielded meaningful results: the efficacy was excellent in two patients, good in nine, and fair in three, for a better-than-good efficacy ratio of 78.6%. Bacteriological tests revealed that, out of 11 isolates consisting of 7 gram-positive and 4 gram-negative bacteria, all but *Pseudomonas aeruginosa* were eradicated. In the clinical laboratory tests, one case showed increases in GOT, GPT, and ALP after treatment. No clinical side effects ascribable to the treatment were observed.