

呼吸器感染症に対する ritipenem acoxil の臨床的検討

田辺紀子・堀内 正*・工藤宏一郎

国立国際医療センター呼吸器科*

(*現 公立学校共済組合 関東中央病院呼吸器内科)

新しく開発された経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) を呼吸器感染症 8 例 (急性肺炎 3 例, 急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例) に 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与した。なお, 投与期間は 3~14 日間, 総投与量は 1.8~8.4 g であった。その結果, 臨床効果は著効 3 例, 有効 2 例, 無効 3 例であった。副作用は 1 例に発汗が認められ, 臨床検査値異常は 1 例に BUN および血清クレアチニンの上昇, 1 例に GPT の上昇が認められたが, いずれも軽度であった。

Key words : ritipenem acoxil, 呼吸器感染症, 臨床効果

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は, ファルミタリアカルロエルバ株式会社 (現 ファルマシア株式会社) および田辺製薬株式会社により共同開発された新規経口ペネム系抗生物質である。本剤は活性本体である ritipenem (RIPM) の 3 位カルボン酸に, アセトキシメチル基をエステル結合することにより消化管吸収性を高めたもので, 経口投与時には腸管壁のエステラーゼにより加水分解されて活性な 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, 緑膿菌を除くグラム陽性菌および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¹⁾。また, 実験的マウス感染症に対して *in vitro* 抗菌力を反映した治療効果を示し, 各種の毒性試験でも本剤の安全性が確認されている¹⁾。このような基礎的評価をふまえ, 本剤を呼吸器感染症 8 例に投与し, その有効性と安全性を検討したので報告する。

対象患者は平成 4 年 9 月から平成 4 年 11 月までに当科外来を受診または入院し, 治験参加の同意が得られた 8 例で, その内訳は, 急性肺炎 3 例, 急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例であった。性別は男性 5 例, 女性 3 例で, 年齢は 37 歳から 84 歳までであった。

投与方法は RIPM-AC 200 mg 錠を 1 回 1 錠, 1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は 3~14 日間であり, 総投与量は 1.8~8.4 g であった。

効果判定は臨床効果と細菌学的効果で検討した。

臨床効果は臨床症状, 胸部 X 線像と白血球数, CRP および赤沈などの臨床検査値を総合的に判断して, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。細菌学的効果は喀痰を検査材料として細菌学的検査を投与前後

に実施し, 起炎菌の消長により消失, 減少 (一部消失), 不変, 菌交代の 4 段階で判定した。また, 安全性の検討を目的として, 本剤投与前後の自他覚症状の観察と末梢血, 肝機能, 腎機能などの臨床検査を実施した。

本剤投与による臨床効果は, 急性肺炎 3 例中著効 3 例, 急性気管支炎 3 例中有効 1 例, 無効 2 例, 慢性気管支炎の急性増悪 2 例中有効 1 例, 無効 1 例であった。全体では 8 例中著効 3 例, 有効 2 例, 無効 3 例で有効率は 5/8 であった。細菌学的検討では, 本剤投与前の喀痰検査により, 1 例から起炎菌として methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) および *Pseudomonas aeruginosa* が分離されたが, 本剤投与後菌量は共に減少した。それ以外の 6 例についても細菌学的検査を行ったが, すべて口腔内常在菌であった。

症例の一覧表を Table 1 に, 本剤投与前後の臨床検査成績を Table 2 に示した。

以下, 各症例について概略を示す。

症例 1 : 急性肺炎 37 歳 男性

平成 4 年 9 月 10 日に 38.0°C の発熱, 以後 38~39.0°C の発熱が続き, 咳嗽, 黄色痰も出現し 9 月 14 日当科受診となる。本剤 600 mg/日を 14 日間投与したところ, 解熱並びに咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 胸部ラ音が消失し, 胸部 X 線写真で認められた肺炎像と CRP の改善が認められたので, 臨床効果を著効とした。臨床検査値異常として GPT の軽度上昇が認められたが, 投与終了後回復した。

症例 2 : 急性肺炎 71 歳 男性

平成 4 年 10 月初め頃より頭痛出現。11 月 10 日すぎより 39.0°C に発熱したため当科受診。11 月 19 日から本剤 600 mg/日を 5 日間投与したところ, 解熱並びに咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音が消失し, 肺炎像, CRP, 赤沈の改善が認められたので, 臨床効果を著効とした。

Table 1. Clinical summary of RIPM-AC treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis underlying disease	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Total dose (g)	CRP	ESR	Isolated organism before after	Efficacy		Side effects
						(mg/dl) before ↓ after	(mm/h) before ↓ after		bacterio- logical	clinical	
1	37 M	acute pneumonia (-)	200×3	14	8.4	4.3 ↓ 0.1	20 ↓ ND	NF ↓ (-)	unknown	excellent	GPT ↑
2	71 M	acute pneumonia (-)	200×3	5	3.0	1.6 ↓ 0.3	27 ↓ 17	NF ↓ (-)	unknown	excellent	sweating
3	60 M	acute pneumonia lung cancer	200×3	14	8.4	6.2 ↓ 0.3	80 ↓ 22	NF ↓ (-)	unknown	excellent	(-)
4	76 M	acute bronchitis old pulmonary tuberculosis	200×3	3	1.8	5.4 ↓ 7.8	ND ↓ 68	ND ↓ NF	unknown	poor	(-)
5	67 F	acute bronchitis lung cancer	200×3	14	8.4	2.3 ↓ 0.8	27 ↓ 4	NF ↓ (-)	unknown	good	(-)
6	72 F	acute bronchitis lung cancer	200×3	7	4.2	3.0 ↓ 4.0	ND ↓ ND	NF ↓ NF	unknown	poor	(-)
7	59 F	acute exacerbation of chronic bronchitis atypical mycobacterial disease, PSS	200×3	8	4.8	1.2 ↓ 1.6	55 ↓ 51	<i>S. aureus</i> (MRSA) <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. aureus</i> (MRSA) <i>P. aeruginosa</i>	decreased	poor	(-)
8	84 M	acute exacerbation of chronic bronchitis (-)	200×3	7	4.2	5.5 ↓ 0.9	109 ↓ 94	NF ↓ (-)	unknown	good	BUN ↑ S-Cr ↑

PSS : progressive systemic sclerosis NF : normal flora ND : not done

Table 2. Laboratory findings before and after administration of RIPM-AC

Case No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	Neutro. (%)	PLT (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AL-P (U/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	532	17.1	50.4	4,800	4	51	15.8	25	24	82	0.4	9	0.9
	A	456	14.6	43.4	5,200	1	51	25.7	36	59	90	0.4	11	0.8
2	B	374	14.3	38.6	2,900	4	34	10.4	37	18	98	0.4	6	1.0
	A	375	13.8	39.0	3,400	1	28	17.4	35	15	72	0.4	8	0.9
3	B	391	13.2	40.1	9,500	1	68	44.4	18	11	122	0.3	17	0.8
	A	442	14.8	45.3	6,300	1	45	28.5	15	12	105	0.3	14	0.8
4	B	355	12.1	35.2	9,000	1	80	33.4	26	25	80	0.3	24	1.1
	A	386	12.9	37.9	11,600	1	78	30.2	21	17	85	0.6	19	1.1
5	B	406	11.4	35.2	7,700	0	70	30.0	34	19	103	0.6	15	0.9
	A	463	13.7	40.6	6,400	0	61	17.3	28	12	74	0.6	16	1.0
6	B	341	10.0	31.5	4,500	1	66	—	16	16	245	0.3	16	0.9
	A	320	9.6	31.5	6,600	2	75	—	34	30	278	0.2	18	1.0
7	B	357	9.7	31.9	7,400	1	75	18.7	21	8	130	0.5	9	0.8
	A	355	10.0	32.4	7,700	2	71	20.1	22	16	110	0.7	8	0.6
8	B	287	8.3	25.6	4,200	1	80	50.0	30	26	104	0.3	31	1.3
	A	304	8.6	27.3	4,400	2	59	52.0	22	18	95	0.2	33	1.4

B : before A : after

症例3：急性肺炎 60歳 男性

平成4年8月頃より38.0℃の発熱が時々あるも放置。以後、咳嗽が多く、倦怠感が出現していた。11月4日咳嗽時左胸痛あり当科受診。本剤600mg/日を14日間投与したところ、解熱並びに咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音が消失し、肺炎像、白血球数、CRP、赤沈の改善が認められたので、著効とした。なお、本例は肺癌を合併しており、閉塞性肺炎であることが後に判明した。

症例4：急性気管支炎 76歳 男性

平成4年9月21日より頭痛出現。CRP 1.5でcefdinir (CFDN) 投与開始したが咳嗽増強し、急性気管支炎疑いで入院。10月9日から本剤600mg/日を3日間投与したが、CRPは5.4から7.8と上昇したので他の抗菌剤に変更し、臨床効果を無効とした。

症例5：急性気管支炎 67歳 女性

平成4年10月12日頃より咳嗽、喀痰増量し、CRP 2.6と上昇。10月14日から本剤600mg/日を14日間投与したところ、解熱並びに喀痰、呼吸困難が消失し、CRPの低下、赤沈の改善を認めたので、有効とした。

症例6：急性気管支炎 72歳 女性

平成4年11月11日、肺癌疑いで経気管支的肺生検を行った後、発熱、咳嗽が出現し、持続したので、11月16日から本剤600mg/日を7日間投与したところ、臨床症状はやや改善傾向を認めたが、CRPが3.0から4.0と上昇したたので、無効とした。

症例7：慢性気管支炎の急性増悪 59歳 女性

以前より時々MRSAによる気道感染を起こしていた

が、9月終わり頃より喀痰量増加し、微熱が続いた。平成4年10月1日から本剤600mg/日を8日間投与したが、CRPが上昇し、喀痰量も減らないため、無効とした。

症例8：慢性気管支炎の急性増悪

84歳 男性

約1ヶ月前より食欲不振、風邪気味。胸部X線上、異常陰影があったので入院。平成4年11月20日から本剤600mg/日を7日間投与したところ、咳嗽、喀痰、胸部ラ音、脱水症状が消失し、CRP、赤沈が低下、食欲も改善したので、有効とした。臨床検査値異常として、投与終了3日後BUNおよび血清クレアチニンの軽度上昇が認められた。

今回、呼吸器感染症8例に対し本剤を投与する機会を得、有効率は5/8であった。無効と判定された3例の内訳は、肺結核の既往を有する急性気管支炎の症例 (Case No. 4)、肺癌を基礎疾患として有し、経気管支的肺生検を施行された急性気管支炎の症例 (Case No. 6) および非定型抗酸菌症と全身性進行性硬化症を合併した慢性気管支炎の症例で、喀痰からの分離菌はMRSA および *P. aeruginosa* であった (Case No. 7)。

以上のように今回検討した8例では著効3例、有効2例と有効率が高く、RIPM-ACは軽症～中等症の呼吸器感染症に対し有用性のある薬剤と考えられた。

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 in respiratory infectious diseases

Noriko Tanabe, Tadashi Horiuchi* and Koichiro Kudo
Division of Respiratory Diseases, International Medical Center of Japan
1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162, Japan
(*Department of Pulmonology, Kanto Chuo Hospital at present)

We studied the clinical efficacy of ritipenem acoxil (RIPM-AC) in 8 patients with respiratory infections: 3 with acute pneumonia, 3 with acute bronchitis and 2 with chronic bronchitis. The daily dose was 600 mg, with a treatment duration of 3~14 days and total dose of 1.8~8.4 g. The clinical response in 8 patients was excellent in 3, good in 2 and poor in 3.

Sweating was observed as a side effect in 1 patient. Laboratory findings showed a slight elevation of GPT in 1 patient and slight elevations of BUN and serum creatinine in another.