

呼吸器感染症における新経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil の臨床的有用性に関する研究

穴戸春美・山領 豪・永井英明

国立療養所東京病院呼吸器科*

新経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) を軽症および中等症の呼吸器感染症 14 例に使用し、臨床的有用性を検討したので報告する。

起炎菌のうち、*Streptococcus pneumoniae* 2 株は消失したが、*Staphylococcus aureus* 2 株中 1 株消失、1 株減少、*Haemophilus influenzae* 3 株中 1 株消失、1 株減少、1 株不変、*Klebsiella pneumoniae* 1 株は消失および *Haemophilus parainfluenzae* 1 株は消失で、除菌率は 6/9 であった。

14 例中、著効 2 例、有効 11 例、無効 1 例であり、有効以上の有効率は 92.9% と優れた臨床効果が認められた。副作用ならびに本剤との関連が疑われる臨床検査値の異常変動は 1 例も認められず RIPM-AC の安全性は高いと考えられた。

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

近年、 β -ラクタム薬の開発は、従来のペニシリン系抗生物質およびセフェム系抗生物質に加えて、カルバペネム系抗生物質、モノバクタム系抗生物質、などが次々に開発されてきたが、いずれも注射用が主体であり、経口投与で臨床応用が可能な薬剤はなかった。ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、世界で最初に合成されたペネム系抗生物質で、腸管からの吸収性を高めるため、エステル構造を持つプロドラッグである。本剤は経口投与後腸管から速やかに吸収され、腸管壁エステラーゼによる加水分解を受け、活性体 ritipenem (RIPM) として体内で抗菌力を発揮する。本剤の *in vitro* 抗菌力は好気性および嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広いスペクトルを有し、呼吸器感染症では“外来 3 大起炎菌”¹⁾ として重要な呼吸器病原菌である、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* に対しても臨床的に有効性が期待できる *in vitro* 抗菌力が示された^{2) 3)}。

今回私共は、経口薬が適応とされる軽症から中等症の各種呼吸器感染症に対する本剤の臨床的有用性を評価したので報告する。

対象症例は 1992 年 12 月より 1993 年 4 月までの期間に当科で診察した呼吸器感染症患者のうち、本治験参加の同意の得られた 14 例に RIPM-AC を投与した (Table 1)。性別は男性 11 例、女性 3 例で年齢は 20 歳から 75 歳 (平均 54.7 歳) であった。疾患の内訳は慢性気管支炎 6 例、気管支拡張症 3 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、急性気管支炎 1 例、急性扁桃炎 1 例、急性咽頭炎 1 例であった。原則として、喀痰定量培養法の成績に

基づいて起炎菌の決定、起炎菌の消長および交代菌の出現を判定した。投与方法は 1 日投与回数を毎食後 3 回の経口投与とし、1 回投与量は 300 mg が 12 例、他 2 例は 200 mg で、投与期間は 5 日から 14 日間、総投与量は 2.4 g から 12.6 g であった。

臨床効果判定は、投与前、中、後の臨床症状、細菌学的所見、白血球数および分類、CRP、赤沈などの急性炎症反応の推移により著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階で判定した⁴⁾。安全性については、試験期間中、臨床症状の詳細な検討を行うとともに、本剤投与前後の自・他覚的副作用の有無、臨床検査値の変動も併せて評価した。

疾患別の臨床効果を Table 2 に示した。全体では著効 2 例、有効 11 例、無効 1 例で有効以上の有効率は 92.9% であった。本剤が無効であった症例 (Case No. 10) は、気管支拡張症の急性増悪例で、本剤投与前にニューキノロン薬 (NM-441) の経口投与を行うも無効のため本剤投与を開始、1 日量 900 mg 14 日間の治療を行ったが、臨床症状、胸部 X 線所見は不変で、急性炎症反応にも殆ど改善が認められなかった。本剤投与後、アジスロマイシン投与 (1 日量 500 mg) に変更したところ有効であった。

細菌学的検討では、14 症例中 7 例から 9 株の起炎菌を分離した。複数菌感染は *S. pneumoniae* + *H. influenzae* による 2 菌感染が 2 例 (Case No. 6, 9) に認められた。Table 3 に菌種別の細菌学的効果を示した。*S. pneumoniae* は 2 株とも除菌されたが、*H. influenzae* は 3 株中 1 株が除菌されただけで 2 株は除

*東京都清瀬市竹丘 3-1-1

Table 1. Clinical summary of treatment with ritipenem acoxil

Case No.	Age Sex B.W.	Diagnosis underlying disease and complication	Daily Dose (mg×times)	Dura- tion (days)	Total dose (g)	Causative Organisms (cfu/ml)	MIC (μg/ml)	Clinical efficacy	Side effects
1	29 M 62	acute tonsillitis old pulmonary tbc. chronic hepatitis	300×3	8	6.3	<i>S. aureus</i> 3+ ↓ <i>S. aureus</i> 1+ (<i>H. parainfluenzae</i> 2+)	0.05	good	none
2	20 F 48	acute pharyngitis cervical lymphadenitis	200×3	5	2.4	NF ↓ NF		excellent	none
3	28 M U	acute bronchitis none	200×3	8	4.2	NF ↓ (<i>H. influenzae</i> 1+)		excellent	none
4	69 M 57	chronic bronchitis old pulmonary tbc. chronic hepatitis	300×3	5	3.9	NF ↓ (<i>C. freundii</i> 3×10 ⁸) (<i>H. influenzae</i> 3×10 ⁴)	1.56 0.39	good	none
5	65 M 58	chronic bronchitis old pulmonary tbc. CPE	300×3	10	8.7	<i>H. influenzae</i> 2×10 ⁸ ↓ <i>H. influenzae</i> 8×10 ⁸	0.39	good	none
6	74 M 51	chronic bronchitis CPE	300×3	14	12.3	<i>S. pneumoniae</i> 7×10 ⁸ <i>H. influenzae</i> 9×10 ⁸ ↓ <i>H. influenzae</i> 8×10 ⁹	0.39	good	none
7	52 M 52	chronic bronchitis old pulmonary tbc. chronic hepatitis	300×3	8	6.3	<i>K. pneumoniae</i> 2×10 ⁸ ↓ <i>S. rubidaea</i> 2×10 ⁷		good	none
8	69 F 58	chronic bronchitis bronchial asthma	300×3	7	6.0	NF ↓ —		good	none
9	75 M 51	chronic bronchitis CPE	300×3	7	5.4	<i>S. pneumoniae</i> 9×10 ⁸ <i>H. influenzae</i> 9×10 ⁸ ↓ NF	0.05 0.78	good	none
10	73 M 66	bronchiectasis none	300×3	14	12.6	NF ↓ <i>K. oxytoca</i> 2×10 ⁷	0.39	poor	none
11	43 M 54	bronchiectasis none	300×3	8	6.3	NF ↓ NF		good	none
12	64 F 45	bronchiectasis none	300×3	7	6.3	<i>S. aureus</i> 3+ ↓ (<i>S. epidermidis</i> 2×10 ⁴)	25	good	none
13	55 M 60	DPB none	300×3	7	6.3	<i>H. parainfluenzae</i> 9×10 ⁸ ↓ <i>H. influenzae</i> 8×10 ⁹	0.2 0.39	good	none
14	50 M 57	DPB none	300×3	8	6.3	NF ↓ NF		good	none

NF : normal flora — : non-expectorated sputum

CPE : chronic pulmonary emphysema DPB : diffuse panbronchiolitis

U : unknown tbc. : tuberculosis

菌できなかった。除菌できなかった2症例のうち1例 (Case No. 5) から検出した菌株は、本剤の MIC が 0.39 μg/ml の *in vitro* 抗菌力を有していたが除菌できず細菌学的効果は減少に留まった。ただし、本症例は臨床的には有効であった。*S. aureus* は2株中1株は除菌でき

たが、他1株は減少に留まった。除菌できなかった症例 (Case No. 1) での本剤に対する MIC は 0.05 μg/ml と良好で、臨床効果は有効であった。*K. pneumoniae* 1株および *H. parainfluenzae* 1株はいずれも除菌された。全体としての除菌率は 6/9 であった。

Table 2. Clinical efficacy of treatment with ritipenem acoxil

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	No. of cases	% of satisfactory clinical efficacy
Acute tonsillitis/pharyngitis	1	1			2	
Acute bronchitis	1				1	
Chronic bronchitis		6			6	
Bronchiectasis		2		1	3	
Diffuse panbronchiolitis		2			2	
Total	2	11	0	1	14	92.9

Table 3. Bacteriological response to treatment with ritipenem acoxil

Organism	Eradicated	Decreased	Persisted	Super-infected	% of bacteriological response
<i>H. influenzae</i>	1	1	1	3	
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae</i>	2				
<i>K. pneumoniae</i>	1				
<i>H. parainfluenzae</i>	1			1	
<i>C. freundii</i>				1	
<i>K. oxytoca</i>				1	
<i>S. rubidaea</i>				1	
<i>S. epidermidis</i>				1	
Total	6	2	1	(8)	66.7

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

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	ALP (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	ESR (60min)	CRP
1	B	514	4600	15.3	0	13.0	94	85	394	10.5	1.0	2	<0.2
	A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	B	517	5000	15.8	0	28.8	17	14	144	17.2	0.8	6	6.4
	A	442	4100	13.3	1	26.1	20	15	150	16.5	0.7	6	0.3
3	B	539	10300	16.4	0	22.9	29	35	213	8.6	0.9	3	6.0
	A	525	4800	15.8	0	33.7	31	26	124	9.6	0.5	8	0.4
4	B	482	6200	15.7	4	16.9	77	100	188	16.2	0.8	6	0.2
	A	472	5800	15.8	2	16.1	95	111	182	15.3	0.7	ND	<0.2
5	B	473	9400	14.2	1	25.0	15	10	219	19.6	0.9	27	6.4
	A	471	7800	14.2	0	30.0	19	14	223	15.1	0.9	22	0.7
6	B	440	7100	13.2	4	29.0	55	43	141	17.6	0.9	30	3.6
	A	437	6000	13.2	6	25.9	26	24	128	16.5	0.8	10	0.2
7	B	500	5000	11.9	2	13.2	335	120	259	13.3	0.7	39	0.4
	A	457	4000	12.0	0	15.0	218	97	287	12.1	0.7	9	0.2
8	B	410	5000	12.3	2	26.8	18	11	108	18.5	0.7	57	0.8
	A	395	7400	11.9	3	50.0	17	11	118	15.6	0.7	52	0.5
9	B	459	9100	13.9	1	32.1	30	34	179	16.8	0.9	32	3.0
	A	470	7500	14.1	5	33.0	26	27	158	17.0	0.9	31	0.7
10	B	427	10200	11.1	0	36.5	12	5	183	20.1	0.9	97	17.6
	A	420	11300	10.8	2	40.2	11	5	159	21.3	0.9	96	12.2
11	B	444	5600	14.2	0	25.9	19	10	165	12.8	0.8	16	0.3
	A	450	4900	14.3	3	23.2	23	14	164	10.1	0.8	7	<0.2
12	B	379	4900	11.3	0	35.5	19	14	198	10.1	0.5	ND	0.5
	A	392	6300	11.8	0	33.9	25	16	213	10.6	0.5	ND	0.2
13	B	455	6500	13.5	4	23.5	23	26	152	12.2	0.8	85	5.5
	A	467	5800	14.0	7	28.5	27	22	166	14.3	0.8	80	2.2
14	B	466	4700	15.1	3	26.3	21	16	129	15.0	0.7	19	0.7
	A	456	5000	14.7	2	32.3	22	18	118	12.5	0.7	10	<0.2

B : before therapy A : after therapy ND : not done

今回検討した 14 例において、自他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 4 に示したが、本剤と関連性があると思われる臨床検査値の異常変動は全く認められなかった。

RIPM の *in vitro* 抗菌力に関するこれまでの成績³⁾では、RIPM が新経口セフェム薬などの比較薬より優れていた菌種は、主要呼吸器感染症起炎菌では *S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis*, *S. aureus* が挙げられ、嫌気性呼吸器感染症の主要起炎菌である *Bacteroides fragilis*, ならびに稀に呼吸器感染症を発症させる *Enterococcus faecalis* にも高い *in vitro* 抗菌力を示すのが特徴であった。今回の症例では、Table 3 に示すごとく、*S. pneumoniae* ならびに *S. aureus* に対する高い細菌学的効果が確認された。

一方、前述の *in vitro* 抗菌力の成績から、*H. influenzae* が関与する呼吸器感染症では本剤の有効性が低いという懸念が持たれていた。Table 3 に示すごとく、今回の私共の細菌学的検討でも、*H. influenzae* が起炎菌(または起炎菌の一部)となった症例では、*H. influenzae* 3 株中、消失したのは 1 株のみであり、1 株が減少、他の 1 株は存続した。多数例の臨床検討³⁾でも *H. influenzae* に対する細菌学的効果は、*S. pneumoniae* および *M. (B.) catarrhalis* より比較的低かった。従って、*H. influenzae* が起炎菌として関与している呼吸器感染症の患者では、*H. influenzae* に対す

る確実な効果を得るため今回の中心的投与量(1 回 300 mg, 1 日 3 回投与)の増量の可能性について検討する必要があると考えられる。今後、安全性を含め、慎重に臨床的に検討を要する課題である。

以上の成績と考察より、RIPM-AC は、在宅で発症した、軽症、中等症の呼吸器感染症に対する臨床的有用性に優れ、このような呼吸器感染症に対する first choice になり得る抗菌薬のひとつであると結論される。

文 献

- 1) 穴戸春美：慢性気道感染症の急性増悪の治療。呼吸器疾患シリーズ：呼吸器感染症。現代医療社，1993
- 2) Bruna CD, Jabes D, Sebben G, Sanfilippo 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) 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
- 4) 松本慶蔵，高橋 淳，山本眞志，永武 毅，力富直人，大石和徳，宇塚良夫，穴戸春美：慢性気道感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34 : 316~330, 1986

Clinical usefulness of ritipenem acoxil, an new oral antibiotic preparation of the penem family, in the treatment of respiratory infections

Harumi Shishido, Takeshi Yamaryo and Hideaki Nagai
Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital,
3-1-1 Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204, Japan

The clinical usefulness of ritipenem acoxil, an oral antibiotic preparation of the penem family, was examined in 14 cases of mild or moderate respiratory infections.

Of the pathogenic bacteria responsible for respiratory infections, 2 strains of *Streptococcus pneumoniae* were eradicated after treatment. Of the 2 strains of *Staphylococcus aureus*, one was eradicated and the other decreased. Of the three strains of *Haemophilus influenzae*, one was eradicated, another was decreased and the other remained unchanged. One strain of *Klebsiella pneumoniae* was eradicated. One strain of *Haemophilus parainfluenzae* was eradicated. Thus, 6 of the 9 bacterial strains responsible for respiratory infection were eradicated after treatment.

The drug was rated as excellent in 2 cases, good in 11 cases and poor in 1 case. The response rate (the percentage of excellent or good cases) was 92.9%, indicating the high clinical efficacy of this drug. No patient showed any symptoms or abnormal changes in laboratory parameters that appeared to be related to the test drug. Thus, this drug seems to be very safe.