

呼吸器感染症における ritipenem acoxil の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木周雄・高橋 宏

高橋健一・吉池保博・小倉高志

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) を呼吸器感染症 9 例に投与し臨床的検討を行った。投与方法は 1 日 450 mg, 600 mg, 900 mg, 1200 mg を分 3 で 5~11 日投与した。臨床効果は有効 7 例, やや有効 2 例で有効率は 7/9 であり, 分離原因菌 5 株は本化療により 4 株消失したが, 1 株は不変であった。副作用は 1 例に下痢・食欲不振を認めたが, その程度は軽度であり, 本化療の継続は可能であった。臨床検査値異常は全く認められなかった。

Key words : ritipenem acoxil, 呼吸器感染症

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, 田辺製薬株式会社とファルミタリア カルロエルバ株式会社 (現 ファルマシア株) で共同開発中の新しい経口用ペネム系抗生物質である。本剤はペネム環上の 2 位カルボン酸にアセトキシメチル基を結合し吸収を高めたプロドラッグで, 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 ritipenem (RIPM) として抗菌力を示す。活性体 RIPM 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* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* 等の好気性グラム陽性菌や *Bacteroides fragilis* 等の嫌気性菌に対する抗菌力が従来の経口抗菌剤に比して優れている。また, 各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに対しても従来の経口セフェムより安定であることが確認されている。本剤 200 mg の空腹時単回投与後の C_{max} は $2.10 \mu\text{g/ml}$ で, 用量依存的な血漿中濃度を示し, 血中半減期は約 0.7 時間である¹⁾。今回, 我々は呼吸器感染症に対して本剤を投与し, 臨床的有用性を検討したので報告する。

対象は, 平成 3 年 7 月より平成 4 年 7 月の間に当科を受診し, 本治験に同意の得られた 9 名の呼吸器感染症患者であった (Table 1)。

疾患の内訳は慢性気道感染 8 例 (慢性気管支炎 3 例, 気管支拡張症 2 例, 感染を伴った気管支喘息 2 例, 感染を伴った肺気腫症 1 例) と肺炎 1 例であった。患者背景についてみると, 全例が外来下, 年齢は 48~73 歳 (平均 58.7 歳, 65 歳以上 1/9), 男女比は 6/3, 基礎疾患は慢性呼吸器疾患 4 例 (気管支喘息 2 例, 肺 Tbc (V)・慢性肺気腫各 1 例) で, 合併症は呼吸器疾患 2 例 (慢性呼吸不全・慢性肺気腫, 続発性肺繊維症各 1 例) と糖尿病・慢性関節リウマチ各 1 例であった。

投与方法は 1 日量 450 mg・分 3 が 5 例, 600 mg・分 3 が 1 例, 900 mg・分 3 が 1 例, 1200 mg・分 3 が 2 例で, 投与日数は 5~11 日であり, 総投与量は 2.25~13.2 g であった。

臨床効果の判定は臨床症状および検査所見の改善を基準とし, 本剤投与により速やかに改善が認められたものを「著効」(Excellent), 速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」(Good), やや改善を認めたものを「やや有効」(Fair), 全く改善を認めないものを「無効」(Poor) と判定した。

細菌学的効果の判定は本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長を基にして, 「消失」(Eradicated), 「減少」(Decreased), 「不変」(Unchanged), 「菌交代」(Replaced), 「不明」(Unknown) と判定した。

副作用および臨床検査値異常の有無は自他覚症状ならびに末梢血, 尿, 血液生化学的肝・腎機能などの検査を行い判定した。

疾患別臨床効果の一覧を Table 2 に示した。9 例全体の臨床効果は有効 7 例, やや有効 2 例で, 有効率は 7/9 であった。これを疾患別にみると, 慢性気管支炎は 3 例全例が有効, 気管支拡張症 2 例では 1 例有効, 1 例やや有効, 同様に, 感染を伴った気管支喘息 2 例は 1 例有効, 1 例やや有効, 感染を伴った肺気腫症 1 例は有効, 肺炎 1 例も有効であった。

細菌学的には, 4 例より 5 株の原因菌が分離・同定された (Table 3)。その内訳は, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* が各 2 株, *Haemophilus influenzae* 1 株で, 本化療にて *S. pneumoniae*, *H. influenzae* は消失したが, *M. catarrhalis* の 1 株は不変であった。

副作用は 1 例に発現した。その内訳は下痢と食欲不振であった。下痢は本剤服薬 1 日目に発現し無処置で 3 日後に消失, 服薬 7 日目に再現したが, 引続き無処置で 3

*神奈川県横浜市金沢区富岡東 6-16-1

Table 1. Summary of patients treated with FC/TA-891 for respiratory infection

Case No.	Age Sex B.W.	Out ¹⁾ In ¹⁾	Diagnosis	Underlying disease and complication	Treatment			Causative organism	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects, laboratory abnormalities
					daily dose (mg/times)	duration (days)	total dose(g)				
1	48 M 43.0	Out	Chronic bronchitis	Chronic pulmonary emphysema Chronic respiratory failure	400×3	11	13.2	<i>H. influenzae</i> (#) ↓ (-)	good	eradicated	anorexia diarrhea
2	64 M 73.0	Out	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus	300×3	6	5.4	(<i>S. pneumoniae</i> #) ↓ (<i>S. pneumoniae</i> #)	good	unknown	(-)
3	62 M 45.0	Out	Chronic bronchitis	(-)	150×3	7	3.15	(<i>P. aeruginosa</i> #) ↓ (<i>P. aeruginosa</i> #)	good	unknown	(-)
4	56 F 30.0	Out	Bronchiectasis	Secondary pulmonary fibrosis	200×3	11	6.6	(<i>P. aeruginosa</i> +) ↓ (<i>P. aeruginosa</i> #) (<i>K. pneumoniae</i> +)	fair	unknown	(-)
5	64 M 50.0	Out	Bronchiectasis	Old pulmonary tuberculosis (V) Rheumatoid arthritis	400×3	8	8.4	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>M. catarrhalis</i> (#) ↓ (-)	good	eradicated	(-)
6	53 F 61.0	Out	Bronchial asthma + infection	Bronchial asthma	150×3	7	3.15	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ (-)	good	eradicated	(-)
7	55 F 54.0	Out	Bronchial asthma + infection	Bronchial asthma	150×3	5	2.25	<i>M. catarrhalis</i> (#) ↓ <i>M. catarrhalis</i> (#)	fair	unchanged	(-)
8	73 M 46.0	Out	Chronic pulmonary emphysema + infection	Chronic pulmonary emphysema	150×3	7	3.15	(N.F.) ↓ (N.F.)	good	unknown	(-)
9	53 M 61.0	Out	Bacterial pneumonia	(-)	150×3	7	3.15	(N.F.) ↓ (N.F.)	good	unknown	(-)

1) Out : outpatient In : inpatient N.F. : normal flora

Note : The organisms shown in () of the "causative organism" column were isolated but were not regarded as causative.

Table 2. Clinical effect classified by diagnosis

Diagnosis		Clinical effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total	Efficacy ratio
Airway infection	Chronic	Chronic bronchitis		3				3	6/8
		bronchiectasis		1	1		2		
		Chronic pulmonary emphysema + infection		1			1		
		Bronchial asthma + infection		1	1		2		
Pulmonary parenchymatous infection	Acute	Bacterial pneumonia		1			1	1/1	
Total				7	2		9	7/9	

Table 3. Bacteriological effect on causative organisms

Causative organism	No. of strains	Bacteriological effect			
		eradicated	decreased	replaced	persisted
<i>S. pneumoniae</i>	2	2			
<i>M. catarrhalis</i>	2	1			1
<i>H. influenzae</i>	1	1			
Total	5	4			1

日後には消失した。食欲不振は服薬4日目より発現したが、本剤の同量継続服薬には支障はなかった。臨床検査値異常は全例で認められなかった。

RIPM-ACの活性体RIPMは既述の如く、グラム陽性菌や嫌気性菌に対し従来の経口抗菌剤に比し優れた抗菌力を示すが、呼吸器感染症の二大主要菌の一つである*Haemophilus influenzae*に対しては臨床分離株でのMIC₉₀が0.78 µg/mlと決して良好とは言えない。体内動態的にはラットにおける放射活性の組織分布で肺・気管に血中と同程度の移行がみられるが、これは種差に依存するものと思われ、ヒトでの喀痰中移行は良好なものではなく¹⁾、同系薬剤のfropenem (FRPM)と同様の抗菌スペクトルと体内動態を示すものであった²⁾。以上より、呼吸器感染症 (Respiratory Tract Infection: RTI)における本剤の好適な対象疾患はFRPMと同様に急性RTIであって、慢性RTIではなからうと予見される。

しかるに、本治験症例群の疾患は既述の如く、慢性気道感染が9例中8例と大部分を占め、その治療成績は有効率6/8と良好なものであった。そこで、この8症例について若干の考察を加えてみよう。まず、原因菌の特定された4症例 (case No. 1, 5, 6, 7) では、原因菌は肺炎球菌 (case No. 5, 6)、ブランハメラ菌 (case No. 5, 7)、インフルエンザ菌 (case No. 1) で、これら4症例の臨床効果は本剤の*in vitro*の抗菌力を反映し、有効率3/4と比較的良好であった。本剤が奏功しなかった1例 (case No. 7) は感染を伴った気管支喘息で、基礎疾患もなく、胸部画像的にも抗菌剤の有効病巣濃度を阻害するものはない。本治療の内容は1日量450 mg・分3、5日間で、その成績はやや有効 (臨床効果)・不変 (細菌学的効果)にとどまったが、この理由として次のことが考えられる。即ち、本剤1回用量150 mgのC_{max}は空腹時で1.60±0.95 µg/mlであるが、本例では食後投与のためC_{max}はこれより低い。加えて、本剤の喀痰移行は良好ではないので、本感染巣への本剤移行量はかなり低いと考えられる。一方、本例の原因菌である*B. catarrhalis*の臨床分離株に対する本剤の抗菌力は一般にはかなり良好であるが、MIC 0.78 µg/mlのものも150株中4株は認められている¹⁾。従って、本例本菌に対する本剤のMICがこの程度であれば、既述の本例の成績は十分説明できるところである。

次に、原因菌の特定されなかった5症例 (case No. 2, 3, 4, 8, 9)の臨床効果は4/5と良好な成績であった。もとより、原因菌不明の状況下では明言は出来ないわけであるが、“原因菌不明例は球菌か嫌気性菌に因る可能性が高い”に従えば、本剤の抗菌力はこれら両菌に対し良好であることから、かかる良好な成績 (4/5)も本剤の*in vitro*の反映と理解しうる。本剤が奏功しなかった1例 (case No. 4)は本対象疾患のこれまでの反

復感染の修復による線維化の累積増加がある。細菌学的には本例では本剤投与直前に緑膿菌を少数検出したが、菌数が少ないことに加え、本剤は本菌に感受性を有しないにも拘らず或る程度は奏効性が認められたことより本菌は原因菌ではないと断定した。原因菌不明の状況下では断言はできないが、かかる場合の真の原因菌は本剤が抗菌力を有する球菌又は嫌気性菌であると仮定しても、既述の進展した肺線維化の背景下に、本例の本剤用量600 mg・分3食後投与では、本剤の十分な病巣濃度は得られ難い可能性は十分にあり、このために臨床効果がやや有効にとどまった可能性は十分にある。

以上の慢性気道感染8症例の成績は第42回日本化学療法学会総会のシンポジウムにおける慢性気道感染の集計成績¹⁾ (慢性呼吸器感染の二次感染を含む) 75.4% {132(72+35+25)/175(94+46+35)} とほぼ同等の成績であった。勿論、両群は症例数が著しく異なり、背景も異なるためそのまま比較できるものではないが、我々の治験成績が全国集計成績と同様に慢性気道感染症例にも比較的良好であったことは間違いのないであろう。

慢性気道感染以外の症例は肺炎1例 (case No. 9)であった。本例は基礎疾患もなく、胸部画像的にも本剤の感染巣への移行を阻害するものは認められないので、炎症の存在下では合目的に生理的状況下より抗菌薬の病巣移行はよいと考えられる。本例の原因菌は特定されなかったが、既述の原因菌不明の場合と同様に本臨床効果の有効は理解できる。

副作用については既述の如くであり、これは他の経口β-ラクタム剤でもみられるもので、臨床的に問題となるものではない。

以上、本剤の基礎データと新薬シンポジウムの成績に我々の若干の治験成績をあわせて総括すると、①本剤の好適な対象疾患は急性RTIと考えられる。従って、経口抗菌薬が最多用される“感冒症候群における続発性細菌感染と背景による予防的化学療法”の一剤としては十分に使うものとなろう。②今回の慢性気道感染に対する成績は、我々が先に経験したペネム系経口抗生物質FRPMの成績³⁾と遜色のない良好なものであったので、次の条件下では本感染に対しても十分使うものとなろう。即ち、慢性気道感染に対する本剤の使用については、背景的に緑膿菌感染が示唆されるものを除外するのは当然であるが、本感染の最主要菌インフルエンザ菌も常に推定原因菌の一つであるので、本剤の最低1日用量は600 mg・分3が必要となろう。

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
- 2) 齋藤 篤、國井乙彦：第42回日本化学療法学会

総会, 新薬シンポジウム。SY5555, 東京, 1993
3) 小田切繁樹 他: 気道感染症例における SY5555

の臨床的検討。Chemotherapy 42 (S-1): 695~
698, 1994

Clinical study of ritipenem acoxil for respiratory tract infections

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi, Kenichi Takahashi,
Yasuhiro Yoshiike and Takashi Ogura

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Diseases Center

6-16-1, Tomioka-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

We clinically evaluated the effects of ritipenem acoxil (RIPM-AC) in 9 patients with respiratory tract infection. RIPM-AC (450, 600, 900, or 1,200 mg) was administered in 3 divided doses daily for 5-11 days. The drug administration was good in 7 patients and fair in 2; the response rate was 7/9. Four of 5 isolated pathogenic bacterial strains were eradicated by this drug administration, but the other 1 was unchanged. Although diarrhea and decreased appetite were observed in 1 patient, these side effects were slight, and the administration could be continued. Laboratory examinations showed no abnormal values.