

## Ritipenem acoxil の臨床的検討

山田 保夫・中村 敦・山本俊信・武内俊彦  
名古屋市立大学医学部第一内科\*

山本和英  
共立湖西総合病院呼吸器科

新規経口ペネム系抗生物質である ritipenem acoxil (RIPM-AC) を呼吸器感染症患者 20 例に投与し、その有用性を検討した。投与量は 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与した。対象疾患は急性扁桃炎 1 例、急性気管支炎 3 例、肺炎 7 例、慢性気管支炎 3 例、その他の慢性肺疾患の二次感染 6 例であった。臨床効果は、著効 4 例、有効 12 例、やや有効 4 例で、有効率は 80.0% であった。細菌学的効果は、消失 9 例、菌交代 5 例、不変 1 例であり、菌消失率は 93.3% であった。副作用は全例に認められず、また、臨床検査値の異常変動は、白血球の低下、好酸球の上昇が 1 例に、GOT の上昇が 1 例に認められた。

**Key words :** ritipenem acoxil, RIPM-AC, 呼吸器感染症

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、イタリアのファルミタリア カルロエルバ社において開発された新規経口ペネム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌、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、優れた抗菌力を有している<sup>1)2)</sup>。

今回、我々は呼吸器感染症 20 例において本剤を投与し、その臨床的有用性について検討したので報告する。

対象は、1992 年 5 月より 1992 年 11 月までに名古屋市立大学第一内科および関連病院である共立湖西総合病院を受診し、試験参加の同意を得られた呼吸器感染症患者 20 例で、その内訳は、急性扁桃炎 1 例、急性気管支炎 3 例、肺炎 7 例、慢性気管支炎 3 例、その他の慢性肺疾患（肺気腫 2 例、気管支拡張症 1 例、肺線維症 1 例、気管支喘息 1 例、陈旧性肺結核 1 例）の二次感染 6 例であった。性別は男性 13 例、女性 7 例で、年齢は 21 歳から 79 歳までで平均 63 歳であった。

薬剤の投与は 1 回 200 mg を 1 日 3 回経口投与し、投与期間は 7～14 日で、総投与量は 4200～8400 mg であった。

臨床効果は、体温、咳嗽、喀痰量および性状、胸部 X 線像、白血球数、CRP、赤沈値などの改善を指標として、以下の基準により 5 段階で判定した。著効 (excellent) : 本剤投与後 3 日以内に自他覚所見の著しい改善と 7 日以内に胸部 X 線像の改善、臨床検査所見の著しい改善がみられた場合。有効 (good) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚所見、胸部 X 線像、臨床検査所見の明らかな改善がみられた場合。やや有効 (fair) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚所見の改善がみられるが、臨

床検査所見の改善が不十分な場合、あるいは、臨床検査所見の改善が十分でも、投与中止後症状の再燃を認めた場合。無効 (poor) : 本剤投与後 7 日以内に自他覚所見、臨床検査所見の改善がみられなかった場合。判定不能 (unknown) : 臨床効果の判定ができない場合。

細菌学的効果は薬剤投与前後の分離菌の消長をもとに消失 (eradicated)、減少 (decreased)、菌交代 (replaced)、不変 (unchanged)、判定不能 (unknown) の 5 段階で判定した。

安全性については、薬剤投与開始後の臨床経過を観察し、薬剤によると考えられる副作用について検討し、また、薬剤投与前後の血液検査、肝機能検査、腎機能検査を行い、臨床検査値の異常変動の有無について検討し、その判定については、日本化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>3)</sup>に従った。

個々の症例の試験成績を Table 1 に、本剤投与前後の臨床検査値を Table 2 に示した。臨床効果は、急性扁桃炎の 1 例は有効、急性気管支炎の 3 例は全て有効、肺炎の 7 例は著効 3 例、有効 3 例、やや有効 1 例、慢性気管支炎 3 例は有効 1 例、やや有効 2 例、その他の慢性肺疾患の二次感染 6 例は、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例で、計 20 例における有効率は 80.0% であった。

細菌学的には、20 例中 15 例に起炎菌が認められ、全て単独感染であった。その内訳は、*Haemophilus influenzae* 4 株、*Streptococcus pneumoniae* 2 株、*Haemophilus parainfluenzae* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株、*Staphylococcus aureus* 1 株、

\*愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

Table 1. Clinical results of ritipenem acoxil

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease and complication	Causative organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) ( $10^6$ CFU/ml)	Administration			Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects
						daily dose (mg $\times$ times)	duration (days)	total dose (mg)			
1	21 M	acute tonsillitis	—	NF		200 $\times$ 3	7	4200	good	unknown	—
2	60 F	acute bronchitis	anemia	<i>H. influenzae</i>		200 $\times$ 3	7	4200	good	eradicated	—
3	71 M	acute bronchitis	anemia chronic renal failure	<i>H. parainfluenzae</i>	0.39	200 $\times$ 3	7	4200	good	eradicated	—
4	52 F	acute bronchitis	—			200 $\times$ 3	7	4200	good	unknown	—
5	71 M	pneumonia	—	<i>K. pneumoniae</i> ↓ <i>E. aerogenes</i> ↓ <i>S. liquefaciens</i>		200 $\times$ 3	7	4200	excellent	replaced	—
6	69 M	pneumonia	anemia	<i>H. parainfluenzae</i>	0.39	200 $\times$ 3	7	4200	excellent	eradicated	—
7	72 M	pneumonia	chronic renal damage	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	0.05	200 $\times$ 3	7	4200	excellent	eradicated	—
8	52 M	pneumonia	anemia	<i>S. aureus</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	0.1	200 $\times$ 3	10	6000	good	replaced	—
9	57 M	pneumonia	anemia	NF		200 $\times$ 3	8	4400	good	unknown	—
10	66 F	pneumonia	—	NF		200 $\times$ 3	11	6600	good	unknown	—
11	28 F	pneumonia	—	<i>H. influenzae</i>	0.78	200 $\times$ 3	7	4200	fair	eradicated	—
12	78 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	anemia	<i>S. sanguis</i> ↓ <i>S. liquefaciens</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>		200 $\times$ 3	14	8400	good	replaced	—
13	71 F	acute exacerbation of chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis	NT		200 $\times$ 3	14	8400	fair	unknown	GOT $\uparrow$
14	67 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	—	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	0.39	200 $\times$ 3	7	4200	fair	eradicated	—
15	58 M	pulmonary emphysema with infection	pulmonary emphysema chronic hepatitis	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. aureus</i>		200 $\times$ 3	7	4200	good	replaced	—
16	65 M	pulmonary emphysema with infection	pulmonary emphysema	<i>M. catarrhalis</i>	0.05	200 $\times$ 3	7	4200	good	eradicated	—
17	73 F	bronchiectasis with infection	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	>100	200 $\times$ 3	7	4200	fair	persisted	—
18	79 M	pulmonary fibrosis with infection	pulmonary fibrosis chronic hepatitis	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>K. pneumoniae</i>	0.78	200 $\times$ 3	7	4200	good	replaced	—
19	63 M	bronchial asthma with infection	bronchial asthma	<i>Capnocytophaga</i> sp.	0.05	200 $\times$ 3	7	4200	good	eradicated	WBC $\downarrow$ eosino $\uparrow$
20	79 F	old pulmonary tuberculosis with infection	old pulmonary tuberculosis	<i>S. pneumoniae</i>		200 $\times$ 3	10	6000	excellent	eradicated	—

NF: normal flora

NT: not tested

Table 2. Laboratory findings before and after administration of ritipenem acoxil

Case No.		ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Eosino (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)
1	B	—	11.9	451	11,700	15.7	—	14	13	115	11	1.1
	A	36	0.5	425	8,600	32.2	1	19	26	121	18	0.6
2	B	71	12.7	383	5,800	24.9	0.6	24	17	130	16	0.9
	A	68	0.5	386	7,600	43.5	1.8	22	12	137	16	0.7
3	B	33	0.2	445	7,200	32.6	2.2	26	23	121	27	1.6
	A	22	0.1	448	6,600	31.1	3.4	22	22	119	27	1.6
4	B	77	0.7	388	10,400	48.6	4	21	18	209	12	0.8
	A	41	0.3	394	6,700	35.1	4	29	18	238	10	0.9
5	B	38	4.8	402	4,700	24.8	0.3	28	21	164	13	0.8
	A	22	0.1	382	4,800	43.4	2.4	36	34	182	13	0.7
6	B	54	1.2	448	12,600	26.5	0.1	20	13	190	17	0.9
	A	33	0.3	453	4,500	27.6	2.4	23	10	179	17	0.8
7	B	14	10.5	420	8,100	12.1	0.5	27	18	166	26	0.8
	A	15	0.1	421	3,800	24.3	2.6	31	35	202	25	0.7
8	B	73	9.6	391	10,000	19.4	0.6	10	9	244	16	1.3
	A	25	0.1	412	6,800	28.8	3.1	29	13	218	15	1.2
9	B	35	3.0	385	7,800	59.1	1.6	23	33	234	15	0.8
	A	32	0.2	385	8,800	65.6	4.4	28	38	178	14	0.8
10	B	104	6.9	417	13,400	40.6	1	35	50	244	19	0.7
	A	40	0.3	414	7,400	40.3	0	26	33	193	20	0.6
11	B	13	3.1	465	24,800	22.9	0.1	13	13	124	9	0.5
	A	9	0.2	429	7,900	23.3	1.3	13	9	99	8	0.5
12	B	134	13.9	347	8,200	50.1	0.1	52	43	146	22	0.7
	A	133	3.5	342	6,300	50.9	1.6	19	17	159	9	0.7
13	B	89	1.0	403	11,000	42	0	23	10	166	21	0.4
	A	53	0.4	397	13,500	34.2	0	40	22	158	15	0.4
14	B	20	0.5	453	8,300	30.3	1.7	27	16	169	13	0.8
	A	27	1.2	462	7,700	34.5	1.7	23	15	180	14	0.8
15	B	39	5.3	431	11,600	29.1	5.5	60	66	283	16	0.9
	A	32	1.4	455	7,400	32.5	6.3	22	41	320	16	1.1
16	B	51	7.1	473	9,300	29.6	3.4	13	7	250	12	0.9
	A	63	1.6	459	5,600	40.2	5.1	19	7	218	19	0.9
17	B	49	0.2	376	7,400	23.2	0.8	26	13	186	22	0.6
	A	43	0.1	405	6,200	21.3	1.0	25	18	186	19	0.6
18	B	131	13.3	352	7,900	46.2	1.7	49	72	176	9	0.9
	A	125	1.2	362	7,000	43.9	2.9	79	95	152	12	0.7
19	B	34	9.5	454	8,600	26.4	1.5	18	12	209	21	0.8
	A	20	0.7	428	2,900	29.7	10.9	22	17	172	11	0.8
20	B	—	5.7	369	15,300	27	—	12	7	167	17	0.8
	A	36	0.3	380	6,900	36.5	6	16	10	166	19	0.6

B : before A : after

*Streptococcus sanguis* 1株, *Klebsiella pneumoniae* 1株, *Moraxella catarrhalis* 1株, *Capnocytophaga* sp. 1株の計15株であった。細菌学的効果は、消失9例、菌交代5例、不変1例であり、菌消失率は93.3%であった。不変の1例は起炎菌が *P. aeruginosa* の症例であった。

副作用は全例に認められず、また、臨床検査値の異常

変動は、白血球の低下、好酸球の上昇が1例に、GOTの上昇が1例に認められた。

呼吸器感染症の起炎菌として *S. pneumoniae*, *H. influenzae* は特に重要である。宮崎らの報告によれば、本剤のこれらの菌に対する  $\text{MIC}_{50}$  は、それぞれ  $0.025 \mu\text{g/ml}$ ,  $0.2 \mu\text{g/ml}$ <sup>4)</sup> であり、抗菌力の強さを示している。今回の臨床成績でも、15例中6例に *S.*

*pneumoniae* および *H. influenzae* が分離されたが、1例に菌交代を認めたもののいずれも除菌され、本剤の抗菌力の強さを反映している。これらのことから、呼吸器感染症に対して、臨床的に期待できる薬剤であると考えられた。また、副作用は認められず、臨床検査値異常変動が2例に認められたが、いずれも軽度なものであり、特に重篤なものは認められなかった。

以上の結果より、RIPM-AC は呼吸器感染症治療薬として有用性の高い薬剤であると考えられた。

#### 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

- 2) Neu H C, Chin N X, Labthavikul P : The *in-vitro* activity of novel penem FCE22101 compared to other  $\beta$ -lactam antibiotics. J. Antimicrob Chemother 16 : 305~313, 1985
- 3) 日本化学療法学会：抗菌力による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39 : 687~689, 1991
- 4) 宮崎修一，金子康子，辻 明良，五島瑳智子：Ritipenem の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力の基礎的な評価。日本化学療法学会雑誌 43 (S-3) : 12~20, 1995

## Clinical study of ritipenem acoxil

Yasuo Yamada, Atsushi Nakamura, Toshinobu Yamamoto and  
Toshihiko Takeuchi

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School  
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Kazuhide Yamamoto

Division of Respiratory Diseases, Kosai General Hospital

We evaluated the effectiveness of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new penem-derived antibiotic, in patients with respiratory tract infection. RIPM-AC was orally administered at a dose of 200 mg 3 times daily to 20 patients with respiratory tract infection (1 with acute tonsillitis, 3 with acute bronchitis, 7 with pneumonia, 3 with chronic bronchitis, and 2 with infection secondary to chronic lung disease). An excellent response was observed in 4 patients, good response in 12, and fair response in 4; the response rate was 80.0%. Eradication of bacteria was observed in 9 patients, bacterial substitution in 5, and no change in 1; the eradication rate was 93.3%. No side effects were observed in any patient. Laboratory examinations showed a decrease in leukocytes, an increase in eosinophils, and an increase in GOT in 1 patient each.