

Ritipenem acoxilに関する臨床的検討

米津精文・山中吉隆・安永幸二郎*

関西医科大学第一内科*

(*現 関西電力大飯診療所)

新しく開発された経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) につき臨床的検討を行った。

呼吸器感染症 21 例に本剤を 1 日 450~900 mg, 6~14 日間投与した。効果判定可能対象 16 例の内, 13 例に有効, 1 例にやや有効, 2 例に無効の成績を得た。副作用は全例に認められず, 臨床検査値異常は評価可能対象 18 例中, 血小板数の減少および BUN の上昇が各 1 例認められた。

Key words : ritipenem acoxil, 呼吸器感染症

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おいて共同開発された新しいエステル型経口ペネム系抗生物質で, 内服後腸管から吸収され, 腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を有する ritipenem (RIPM) に分解されるプロドラッグである。RIPM は各種 β -lactamase に安定で, グラム陽性菌・グラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 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⁾。今回, われわれは RIPM-AC につき臨床的検討を行い, その有用性につき検討したので報告する。

1991 年 6 月より 1993 年 1 月までの間に, 当科を受診し, 試験参加の同意が得られた 21 例の呼吸器感染症患者を対象とした。対象の性別は男性 12 例, 女性 9 例であり, 年齢分布は 24 歳~88 歳で, 平均年齢は 59.3 歳である。疾患の内訳は急性扁桃炎 3 例, 急性気管支炎 3 例, 慢性気管支炎急性増悪 6 例, 肺炎 3 例, 気管支拡張症+感染 2 例, 気管支喘息+感染 2 例, 肺気腫+感染 1 例および塵肺+感染 1 例であった。

投与方法は, 1 回 150~300 mg を 1 日 3 回食後に内服にて投与した。投与期間は 6~14 日間である。

効果判定は自他覚所見ならびに検査成績の改善の度合いにより著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分けて判定した。

さらに自他覚的に副作用の有無を観察するとともに, 本剤の投与前後に血液像, 血液生化学的検査等を行い, 本剤の投与によると思われる異常の有無を検討した。

今回の試験における対象は 21 例であったが, 慢性気管支炎急性増悪の 2 例ならびに気管支喘息+感染の 2 例の計 4 例は感染症状不明確のため効果判定対象より除外

した。さらに, 急性扁桃炎の 1 例は本剤投与後来院しなかったと同様に効果判定対象より除外した。そのため効果判定可能対象症例は 16 例であった。その 16 例の中, 有効 13 例, やや有効 1 例, 無効 2 例の成績を得た。やや有効 1 例は慢性気管支炎急性増悪, 無効 2 例は気管支拡張症+感染と肺気腫+感染であった。

細菌学的検討においては 3 例から 4 株の起炎菌が検出された。分離された起炎菌としては, 1 例から *Haemophilus influenzae* と *Klebsiella ozaenae* の 2 株が, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* が各 1 例から検出されたが, いずれの起炎菌も本剤投与後に消失していた。

自他覚的副作用の有無は来院しなかった 1 例の除いた 20 例で検討可能で, 臨床検査値変動の判定可能症例は 21 例中 18 例であったが, 副作用は全例に認められず, 臨床検査値異常としては血小板数の減少および BUN の上昇が各 1 例に認められたが, いずれも軽度であった。

有効な成績が得られなかった症例につき検討すると以下のごとくである。

症例 15 は, 低肺機能のため手術不能であった肺癌を合併した肺気腫の感染例である。本剤投与の約一ヶ月前にも *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* を検出していた。本剤投与前の喀痰培養を行わなかったが, 投与中に *K. pneumoniae* を認め, これが起炎菌と推定される。1 日 450 mg 7 日間の投与にても白血球数の増加・CRP の上昇を認め無効と判断した。無効であった原因として, 薬剤の吸収不良・病巣への移行の低下も挙げられるが, 用量不足と肺癌による器質の変化が推察される。

症例 16 は右肺底区に限局性に気管支拡張を認める症例で, 本剤の 1 日 600 mg 14 日間の投与にても発熱が

*大阪府守口市文園10番15

Table 1. Clinical effects of ritipenem acoxil on patients

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Ritipenem acoxil treatment			Isolated organism	Effect		Side effects
				daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)		clinical	bacteriological	
1	25 M	acute tonsillitis	————	200 × 3	7	4.2	normal flora	good	unassessable	—
2	26 M	acute tonsillitis	————	200 × 3	7	4.2	normal flora	good	unassessable	—
3	78 M	acute bronchitis	————	200 × 3	14	8.4	<i>H. influenzae</i> <i>K. ozaenae</i>	good	eradicated	—
4	54 M	acute bronchitis	allergic rhinitis	200 × 3	8	4.8	not done	good	unassessable	—
5	70 F	acute bronchitis	hypertension hyperlipidemia old pulmonary tuberculosis	200 × 3	6	3.6	not done	good	unassessable	—
6	41 F	acute exacerbation of chronic bronchitis	Turner's syndrome primary agammaglobulinemia	200 × 3	7	4.2	normal flora	fair	unassessable	platelets ↓
7	66 F	acute exacerbation of chronic bronchitis	————	300 × 3	14	12.6	normal flora	good	unassessable	—
8	55 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	hypertension	300 × 3	7	6.3	normal flora	good	unassessable	—
9	72 F	acute exacerbation of chronic bronchitis	bronchiectasis old pulmonary tuberculosis	200 × 3	7	4.2	not done	unassessable	unassessable	BUN ↑
10	69 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	pulmonary emphysema chronic respiratory failure	300 × 3	14	12.6	normal flora	good	unassessable	—
11	76 M	acute exacerbation of chronic bronchitis	bronchial asthma old tuberculous pleurisy	300 × 3	7	6.3	normal flora	unassessable	unassessable	—
12	55 F	pneumonia	————	150 × 3	7	3.15	normal flora	good	unassessable	—
13	51 M	pneumonia	————	150 × 3	7	3.15	<i>S. aureus</i>	good	eradicated	—
14	76 F	pneumonia	vertebral artery insufficiency	150 × 3	7	3.15	normal flora	good	unassessable	—
15	77 M	pulmonary emphysema + infection	lung cancer	150 × 3	7	3.15	not done	poor	unassessable	—
16	72 M	bronchiectasis + infection	chronic renal failure	200 × 3	14	8.4	not done	poor	unassessable	—
17	24 F	bronchiectasis + infection	allergic bronchopulmonary aspergillosis	200 × 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i>	good	eradicated	—
18	75 M	bronchial asthma + infection	old tuberculous pleurisy	150 × 3	7	3.15	not done	unassessable	unassessable	—
19	70 F	bronchial asthma + infection	chronic sinusitis	200 × 3	7	4.0	normal flora	unassessable	unassessable	—
20	88 M	pneumoconiosis + infection	diabetes mellitus chronic respiratory failure	200 × 3	7	4.2	normal flora	good	unassessable	—
21	25 F	acute tonsillitis	————	200 × 3	un-known	un-known	normal flora	unassessable	unassessable	—

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

Case No.		RBC ($10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eos (%)	Neu (%)	Platelets ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	456	14.3	42.2	8600	0.0	80.0	22.4	82	117	269	0.5	7	0.8
	A	466	14.6	43.7	5500	2.0	57.0	52.8	35	70	262	0.7	12	0.7
2	B	497	15.7	46.6	7800	0.0	70.0		32	37	172	0.5	7	0.8
	A													
3	B	453	14.5	43.9	10000	0.0	79.5	28.4						
	A	430	13.5	42.3	8200	1.0	74.0	18.7	29	26	144	0.9	22	0.7
4	B	472	15.4	45.0	6600	21.0	43.0	26.4	20	28	120	0.7	18	0.7
	A													
5	B	510	15.4	45.3	6800	0.0	76.0	26.6	20	15	202	1.9	12	0.6
	A	501	15.2	44.7	7900	1.0	70.0	37.8	21	16	171	1.2	15	0.5
6	B	549	15.5	47.4	6600	2.0	68.0	20.4	26	16	254	0.5	12	0.4
	A	551	15.7	47.2	6200	1.0	65.0	8.5	26	17	260	0.4	11	0.4
7	B	452	13.6	40.9	9600	0.0	78.0	33.6	17	12	157	0.8	16	0.6
	A								18	9	165	0.6		
8	B	435	14.5	43.8	9200	0.0	72.0	30.9	25	8	151	0.4	11	0.5
	A	430	14.2	42.9	7000	0.0	53.0	25.3	28	14	146	0.8	14	0.6
9	B	410	12.2	38.3	3000	1.0	69.0	9.7	46	36	129	0.7	19	0.6
	A	414	12.3	38.7	3700	2.0	60.0	12.9	34	25	138	0.8	27	0.6
10	B	461	15.6	47.2	11900	0.0	88.5	22.5						
	A	454	15.2	47.1	3600	1.0	56.0	21.5	20	6	121	0.6	15	0.6
11	B	493	15.2	45.1	5700	0.0	68.0	13.4	14	9	184	0.7	24	0.7
	A	478	14.8	43.7	5300	3.0	53.0	13.7	16	9	177	0.5	22	0.7
12	B	412	11.6	36.6	6500	6.0	64.0	40.2	12	5	192	0.3	8	0.4
	A	424	11.7	37.4	5600	1.0	59.0	33.3	17	7	197	0.3	12	0.4
13	B	415	13.9	40.5	10400	1.5	59.0	22.1	20	22	211	0.5	10	0.7
	A	429	14.2	42.0	6900	4.0	55.0	28.8	16	22	204	0.6	14	0.7
14	B	452	13.8	41.8	10300	4.0	61.0	22.1	17	9	152	0.4	34	0.7
	A	428	12.6	38.8	7400	5.0	67.0	22.9	13	6	128	0.3	22	0.6
15	B	415	13.7	42.2	8300	1.0	80.0	23.4	27	12	177	0.5	22	1.0
	A	422	13.7	42.9	10500	2.0	80.0	24.8	30	13	187	0.4	39	1.0
16	B	320	8.5	27.6	9500	2.0	82.0	54.1	26	11	203	0.3	49	3.3
	A	330	8.7	27.9	13200	0.0	86.5	60.8	30	21	205	0.2	80	3.7
17	B	462	13.8	41.8	8600	17.0	53.0	23.7	12	7	155	0.6	16	0.6
	A	443	13.0	39.9	6800	23.0	45.0	22.9	11	6	138	0.5	11	0.5
18	B	449	14.5	42.2	6900	2.0	63.0	12.6	17	12	222	0.5	18	0.7
	A	479	15.2	44.7	5600	2.0	62.0	13.1	18	10	227	0.7	22	0.6
19	B	457	14.1	42.8	7900	0.0	51.0	22.4	19	13	205	0.3	30	0.8
	A	443	13.3	41.3	6700	4.0	42.0	23.4	23	14	196	0.3	20	0.8
20	B	429	10.9	35.7	6500	0.0	59.0	22.0	23	12	146	0.4	14	0.6
	A	463	11.5	38.4	7800	2.0	66.0	30.1	23	12	150	0.4	13	0.9
21	B	424	12.6	39.4	12000	1.0	80.0	28.4	10	2	146	0.3	13	0.5
	A													

B : before A : after

持続し、咳嗽・喀痰も改善せず、白血球数の増加もみられ無効と判定した。本剤投与終了後、開始した ofloxacin(OFLX) 1日 300 mg 14日間の投与では有効であった。起炎菌は不明であるが、本症例の場合には感染巣への薬剤の移行が不良で本剤が無効であったと推察される。

また、症例6は原発性無ガンマグロブリン血症を基礎とした慢性気管支炎急性増悪の例で、基礎疾患による感染防御能の低下と用量不足がやや有効であった原因と推察される。

今回、我々は21例の呼吸器感染症にRIPM-ACを投与した。その内、効果判定可能な16例で検討した結

果、13例が有効で、有効率81.3%と優れた成績であった。また、細菌学的にも、4株と少ないもののいずれも除菌された。これらの成績は、諸施設での臨床効果の成績の集計にほぼ合致したもので、本剤の優れた抗菌力を反映したものと考えられる。

今回、我々は呼吸器感染症に本剤を投与するにあたり、各々の症例を感染症状により1日当たりの投与量を検討したが、急性扁桃炎・急性気管支炎には600 mgを、慢性気管支炎急性増悪には主に900 mgを、肺炎には450 mgを、感染を伴った気管支拡張症・気管支喘息・塵肺・肺気腫には450~600 mgを投与した。その結果、臨床効果判定が可能であった16例の内、3例以外すべて有効であり、その3例も前述のごとく、いずれも感染防御能低下の有る基礎疾患や既存の器質的変化があり、用量不足や薬剤の移行の低下により効果が及ばなかったと推察される症例であった。各種呼吸器感染症に対する本剤の投与量は、当然ながら、各々の重症度や起炎菌の種類により異なり、またさらに今後多くの症例で検討されなければならないことではあるが、この結果か

ら前述の投与量は参考に値するものではないかと考えられる。細菌性肺炎に対する用量比較試験での結果、1日600 mgと900 mgで有意差が無いという結果が得られているが²⁾、今回我々が経験した3例の肺炎では1日450 mg 7日間の投与でも有効であった。この事も、症例によっては同用量でも有効な成績が得られると考えられ、今後検討に値するのではないかと考えられる。

以上のことから、特に好気性グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示し、グラム陽性・陰性菌に広範な抗菌スペクトラムを有するRIPM-ACは細菌性呼吸器感染症、なかでも急性の肺実質感染症に対し有用な経口抗生物質であると考えられる。

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) 齋藤 篤：細菌性肺炎に対する ritipenem acoxil の用量比較試験成績 *Chemotherapy* 43 (S-3) : 200~217, 1995

Clinical study on ritipenem acoxil

Seibun Yonezu, Yoshitaka Yamanaka and Kojiro Yasunaga
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
10-15 Fumizono-cho, Moriguchi, Osaka 570, Japan

We examined the clinical efficacy of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic that is a prodrug of biologically active ritipenem.

Twenty-one cases of respiratory tract infections were treated with RIPM-AC. The dosage was 450-900 mg per day for 6-14 days. Of 16 assessable cases, 13 responded well to the therapy. No side effects were found in any patient. A slight decrease in platelets and elevation of BUN were found in one case each.