

呼吸器感染症に対する ritipenem acoxil の使用成績

木村 丹・松島敏春・田野吉彦
小橋吉博・矢野達俊・米山浩英
川崎医科大学附属川崎病院内科(Ⅱ)*

新しく開発された経口用ペネム系抗菌薬である ritipenem acoxil を呼吸器感染症 15 例に使用し、臨床効果、細菌学的効果および安全性について検討した。投与量は 1 回 150, 200 または 300 mg を 1 日 3 回、3 から 14 日間経口投与し、総投与量は 1.65~12.6 g (平均 6.0) であった。その結果臨床効果は判定不能の 1 例を除く 14 例中著効 2 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。細菌学的効果は原因菌と考えられる 6 株が分離され全株が消失した。副作用は認められず、臨床検査値異常変動は白血球数減少 1 例、GOT・GPT・Al-P 上昇 2 例、GPT 上昇 1 例、好酸球増加 2 例が認められたが、いずれも軽度でかつ一過性であった。

以上の結果から、本剤は内科領域感染症に対して高い有用性が期待できる経口内服薬であると考えられた。

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

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) で開発されたペネム系の新しい経口抗菌薬である¹⁾。本剤は経口投与後腸管から吸収され、エステラーゼにより加水分解されて、活性本体である ritipenem (RIPM) として抗菌力を示すプロドラッグである²⁾。本剤は各種 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有し、特に腸球菌を含むグラム陽性菌および嫌気性菌に優れた抗菌力を示す^{3) 4)}。また動物実験から前期第二相試験まで、その高い安全性も確認されており、臨床的有用性が期待される⁵⁾。

本検討では平成 4 年 10 月から平成 5 年 12 月までの間に、当科に入院し、臨床試験の同意が文書で得られた呼吸器感染症 15 例を対象として、その臨床効果、細菌学的効果および安全性について評価した。疾患の内訳は、急性化膿性扁桃炎 1 例、急性扁桃炎 3 例、急性咽頭炎 1 例、肺炎 6 例、急性気管支炎 2 例、慢性呼吸器疾患の二次感染 2 例である。RIPM-AC の投与方法は 1 錠 150 または 200 mg の錠剤を 1 回に 1 または 2 錠、1 日 3 回朝・昼・夕の食後に経口投与した (450, 600 または 900 mg/日)。投与期間は 3 から 14 日間までで平均 9.7 日、総投与量は 1.65~12.6 g (平均 6.0) であった。臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰量および性状などの自他覚所見ならびに白血球数、CRP、血沈、胸部 X線写真など検査成績の改善から、また細菌学的効果は原因菌と考えられた分離菌の消失の有無により判定した。同時に副作用ならびに本剤使用前後の臨床検査値の

異常変動の有無から安全性についても検討した。これら臨床効果、細菌学的効果および安全性の三者を勘案して有用性を判定した。

RIPM-AC の使用成績を Table 1 に示した。年齢は 16 から 95 歳までで平均 55.2 歳、性別は男性 8 例、女性 7 例であった。基礎疾患は器質性肺炎・肺気腫 1 例、結核性胸膜炎 1 例、胸膜炎 1 例、肺線維症 1 例が存在した。Table 1 に示した体温、白血球数、CRP、自他覚症状および胸部 X線写真の改善度などに基づいた臨床効果は著効 2 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。なお症例 15 は最終的に百日咳菌感染による急性気管支炎と診断したため、対象外疾患であり判定不能として有効性の評価から除外した。

細菌学的効果については、*Streptococcus pyogenes* 3 株、*Haemophilus influenzae* 2 株および *Staphylococcus aureus* 1 株が分離され、本剤の投与によりすべて消失した。

臨床検査値を本剤投与前・後において測定し、それらの値を Table 2 にまとめた。症例 7 で白血球数減少、症例 13 および 14 では GOT, GPT および Al-P 上昇、症例 3 では GPT 上昇、症例 1 および 8 では好酸球増加が認められた。なお、いずれの異常変動も軽度であり、追跡調査では正常化しており一過性のものであった。

今回、私たちは、呼吸器感染症 15 例に対して本剤の臨床試験を試みたが、その臨床効果は対象外疾患の 1 例を除いた 14 例中有効以上の症例は 11 例であり、78.6% と高い有効率が得られた。全国集計の内科領域における

*岡山県岡山市中山下 2-1-80

Table 1. Clinical efficacy of patients with respiratory tract infection treated by ritipenem acoxil

No.	Age/ Sex	Diagnosis Underlying disease	Grade of infection	Dosage		BT (°C)	WBC (/μl)	CRP (mg/ dl)	Symptoms Chest X-P	Isolated organism	Effect		Remarks
				daily dose (mg) duration (days)	total dose (g)						clinical	bacterio- logical	
1	16/M	acute tonsillitis -	moderate	900		39.3	7100	3.74	sore throat # → -	<i>S. pyogenes</i> ↓ NF	excellent	eradicated	Eo ↑
				9	8.1	↓ 36.6	↓ 6800	↓ 0.13					
2	25/M	acute pharyngitis -	moderate	450		37.8	10400	8.14	cough + → - sore throat # → -	<i>S. pyogenes</i> ↓ NF	excellent	eradicated	-
				7	3.15	↓ 36.2	↓ 3800	↓ 0.18					
3	22/M	acute tonsillitis -	moderate	900		38.4	13200	6.79	cough # → - sore throat + → -	NF ↓ ND	good	unknown	GPT ↑
				10	9.0	↓ 36.5	↓ 8100	↓ 0.75					
4	21/F	acute tonsillitis -	mild	600		37.9	10800	4.36	cough + → - sore throat # → -	<i>S. pyogenes</i> ↓ NF	good	eradicated	-
				8	4.8	↓ 36.6	↓ 6300	↓ 0.1					
5	68/F	secondary infection tuberculous pleurisy	moderate	600		38.4	10300	4.43	cough # → + sputum # → #	NF ↓ NF	good	unknown	-
				14	8.4	↓ 36.4	↓ 5500	↓ 0.11					
6	77/F	pneumonia -	mild	600		37.8	9600	11	cough + → - sputum + → - X-P shadow + → -	<i>H. influenzae</i> ↓ -	good	eradicated	-
				7	4.2	↓ 36.5	↓ 7300	↓ 4.97					
7	79/F	secondary infection pulmonary emphysema organizing pneumonia	mild	600		39.0	10300	3.71	cough # → - sputum # → -	NF ↓ ND	good	unknown	WBC ↓
				14	8.4	↓ 36.4	↓ 2600	↓ 0.24					
8	95/M	acute bronchitis -	mild	450		37.5	11300	1.12	cough + → - sputum + → -	<i>S. aureus</i> ↓ -	good	eradicated	Eo ↑
				9	4.05	↓ 36.4	↓ 6000	↓ 0.16					
9	90/M	pneumonia pulmonary fibrosis	mild	450		37.2	7100	2.69	cough + → - sputum + → + X-P shadow + → +	NF ↓ MRSA	good	unknown	-
				14	6.3	↓ 36.4	↓ 7800	↓ 0.19					
10	68/M	pneumonia -	mild	900		36.8	9900	1.3	sputum + → - X-P shadow + → +	NF ↓ ND	good	unknown	-
				14	12.6	↓ 36.9	↓ 7600	↓ 0.16					
11	79/M	pneumonia old pulmonary tuberculosis	mild	450		36.8	11600	4.36	cough + → - sputum + → -	NF ↓ ND	good	unknown	-
				12	5.4	↓ 36.6	↓ 5200	↓ 0.3					
12	58/F	pneumonia -	mild	600		38.4	11000	3.71	cough # → # sputum # → # X-P shadow + → +	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	fair	eradicated	-
				13	7.8	↓ 37.3	↓ 10100	↓ 1.73					
13	25/F	acute purulent tonsillitis -	moderate	600		39.2	11300	9.94	sore throat + → #	NF ↓ ND	poor	unknown	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
				3	1.8	↓ 39.8	↓ 11900	↓ 11					
14	82/F	pneumonia pleurisy	moderate	450		38.2	10300	16	cough + → + sputum + → + X-P shadow + → +	NF ↓ NF	poor	unknown	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
				4	1.65	↓ 38.8	↓ 15000	↓ 16					
15	23/M	acute bronchitis -	moderate	600		37.3	7500	0.97	cough # → # sputum # → #	NF ↓ NF	unknown	unknown	-
				7	4.2	↓ 36.5	↓ 6300	↓ 0.1					

RTI : respiratory tract infection BT : body temperature NF : normal flora ND : not done

Table 2. Laboratory findings before and after administration of ritipenem acoxil for respiratory tract infection

No.	Age/Sex	WBC (/μl)	Eo (%)	RBC (×10 ⁴ /μl)	Hb (g/dl)	Plt (×10 ⁴ /μl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Abnormal laboratory findings
1	16/M	7100	7.0	479	15.2	21.2	10	8	208	10.0	0.7	Eo ↑
		↓ 6800	↓ 9.0	↓ 489	↓ 14.9	↓ 31.8	↓ 13	↓ 9	↓ 245	↓ 11.0	↓ 0.5	
2	25/M	10400	0.5	425	12.8	16.3	35	40	111	6.0	0.5	-
		↓ 3800	↓ 3.4	↓ 452	↓ 13.8	↓ 29.0	↓ 20	↓ 19	↓ 127	↓ 10.0	↓ 0.5	
3	22/M	13200	2.2	508	14.7	ND	13	13	121	15.0	0.8	GPT ↑
		↓ 8100	↓ 5.8	↓ 558	↓ 16.1	↓ ND	↓ 37	↓ 75	↓ 138	↓ 17.0	↓ 0.7	
4	21/F	10800	2.6	482	12.8	21.6	14	6	163	13.0	0.5	-
		↓ 6300	↓ 4.7	↓ 460	↓ 12.6	↓ 23.7	↓ 18	↓ 10	↓ 134	↓ 11.0	↓ 0.5	
5	68/F	10300	0.4	426	12.8	19.2	68	41	217	15.0	0.7	-
		↓ 5500	↓ 1.8	↓ 448	↓ 13.4	↓ 32.5	↓ 13	↓ 10	↓ 314	↓ 11.0	↓ 0.5	
6	77/F	9600	0.5	428	13.8	24.4	22	14	164	14.0	0.5	-
		↓ 7300	↓ 2.6	↓ 400	↓ 12.7	↓ 22.2	↓ 18	↓ 17	↓ 141	↓ 14.0	↓ 0.5	
7	79/F	10300	ND	319	9.0	ND	21	13	256	11.0	0.5	WBC ↓
		↓ 2600	↓ 0.0	↓ 297	↓ 8.6	↓ 52.1	↓ 23	↓ 15	↓ 215	↓ 11.0	↓ 0.7	
8	95/M	11300	1.0	320	10.9	16.9	27	15	200	35.0	1.3	Eo ↑
		↓ 6000	↓ 13.0	↓ 331	↓ 10.9	↓ 29.2	↓ 30	↓ 18	↓ 236	↓ 65.0	↓ 1.5	
9	90/M	7100	2.0	328	11.1	20.7	20	12	198	20.0	0.9	-
		↓ 7800	↓ 2.0	↓ 361	↓ 12.1	↓ 17.5	↓ 26	↓ 18	↓ 195	↓ 17.0	↓ 0.8	
10	68/M	9900	2.0	427	13.3	28.5	25	29	210	17.0	0.7	-
		↓ 7600	↓ 3.7	↓ 423	↓ 13.2	↓ 19.0	↓ 22	↓ 24	↓ 188	↓ 17.0	↓ 0.7	
11	79/M	11600	1.0	412	13.5	37.6	22	16	283	24.0	0.8	-
		↓ 5200	↓ ND	↓ 392	↓ 12.8	↓ 31.2	↓ 27	↓ 24	↓ 206	↓ 20.0	↓ 0.7	
12	58/F	11000	1.0	420	12.8	23.8	26	26	284	13.0	0.6	-
		↓ 10100	↓ 0.7	↓ 453	↓ 13.6	↓ 37.2	↓ 17	↓ 13	↓ 209	↓ 18.0	↓ 0.7	
13	25/F	11300	0.2	419	12.7	22.8	30	20	103	7.0	0.5	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
		↓ 11900	↓ 0.0	↓ 385	↓ 11.4	↓ 23.4	↓ 56	↓ 80	↓ 323	↓ 6.0	↓ 0.5	
14	82/F	10300	0.0	317	9.9	13.8	59	30	233	15.0	0.8	GOT ↑ GPT ↑ Al-P ↑
		↓ 15000	↓ 1.0	↓ 330	↓ 10.3	↓ 19.2	↓ 122	↓ 71	↓ 532	↓ 11.0	↓ 0.7	
15	23/M	7500	ND	545	15.8	ND	50	77	196	18.0	0.8	-
		↓ 6300	↓ 2.7	↓ 547	↓ 15.9	↓ 24.7	↓ 28	↓ 48	↓ 192	↓ 15.0	↓ 0.8	

ND : not done

呼吸器感染症を対象とした臨床成績でも、臨床効果解析対象 368 例中有効以上は 295 例で有効率は 80.2% であり⁵⁾、RIPM-AC は優れた臨床効果を示している。

また細菌学的には、本剤は特に腸球菌を含むグラム陽性菌および嫌気性菌に優れた抗菌力を示すといわれており⁵⁾、全国集計におけるグラム陽性菌の消失率は 88.5% (448/506)、陰性菌の消失率は 76.4% (194/254)、全体では 85.6% (1037/1211) の消失率を呈している⁵⁾。当科で分離された 6 株はすべて消失し、良好な結果が得られた。

副作用は全例において認められず、臨床検査値異常は 15 例中 6 例に認められたが、その内容は肝機能異常、白血球数減少および好酸球の増加と特異なものではなく、いずれも軽度でかつ一過性の変動であり、本剤の安全性に関しては大きな問題はないものと考えられる。

以上、今回の私たちの検討から、本剤は呼吸器感染症に対して臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Franceschi G, Foglio M, Alpegiani M, Battistini C, Bedeschi A, Perrone E, Zarini F, Arcamone F, Della Bruna C, Sanfilippo A : Synthesis and biological properties of sodium (5 R, 6 S, 8 R) -6 α -hydroxyethyl-2-carbamoyloxymethyl -2-penem-3- carboxylate (FCE 22101) and its orally absorbed esters FCE22553 and FCE22891. J Antibiot 36 : 938~941, 1983
- 2) Della Bruna C, 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) Neu H C, Chin N X, Labthavikul P : The *in-vitro* activity of a novel penem FCE22101 compared to other β -lactam antibiotics. J Antimicrob Chemother 16 : 305~313, 1985
- 4) Wise R, Andrews J M, Danks G : Comparison of *in vitro* activity of FCE22101, a new penem, with those of other β -lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 24 : 909~914, 1983
- 5) 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

A clinical study of ritipenem acoxil in respiratory tract infections

Makoto Kimura, Toshiharu Matsushima, Yoshihiko Tano, Yoshihiro Kobashi, Tatsutoshi Yano and Hirohide Yoneyama

Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
2-1-80 Nakasange, Okayama 700, Japan

The clinical efficacy, bacteriological efficacy and safety of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic drug, were studied in 15 patients with respiratory tract infections. RIPM-AC was orally administered in daily doses of 450 mg to 900 mg for 9.7 days on average.

Clinical efficacy was excellent in 2, good in 9, fair in 1, poor in 2 and unknown in 1 case, and the overall efficacy rate was 78.6%. In the bacteriological study, three strains of *Streptococcus pyogenes*, two strains of *Haemophilus influenzae* and one strain of *Staphylococcus aureus* were eradicated after treatment.

No clinical adverse reactions were observed. Abnormal findings in clinical data were elevation of GOT, GPT and Al-P in 2 cases, elevation of GPT in 1, eosinophilia in 2 and leukocytopenia in 1 case. However, these abnormalities were mild and transient.

Based on the above results, we concluded that RIPM-AC may be a useful oral antibiotic drug for the treatment of respiratory tract infections.