

呼吸器感染症における ritipenem acoxil の臨床学的検討

中野喜久雄・富永直子・平本雄彦・栗村 統

国立呉病院内科*

新しく開発された経口ペネム系抗生物質である ritipenem acoxil の呼吸器感染症における臨床的検討を行った。急性膿性扁桃腺炎 1 例、急性気管支炎 3 例、気管支肺炎 1 例、肺炎 2 例、気管支拡張症 1 例の計 8 例の呼吸器感染症患者に対し 1 回投与量 200 mg、1 日 3 回を食後に経口投与した。投与期間は 7 例で 5～16 日間、投薬中止例の 1 例で 1 日間であった。判定不能 1 例を除く 7 例について臨床的検討を行ったところ、7 例中有効 6 例、無効 1 例であった。細菌学的検討では 3 例において起炎菌が検出され、その内訳は *Streptococcus pneumoniae* 感染例 1 例、*Staphylococcus aureus* 及び *Haemophilus parahaemolyticus* 感染例 1 例、*Enterobacter* sp. 感染例 1 例であった。起炎菌の消長を追跡し得なかった *Enterobacter* sp. 感染 1 例を除き、他の 2 例はいずれも消失であった。副作用は嘔気、嘔吐を 1 例に認めたが、投与中止後速やかに消失した。また、本剤によると思われる臨床検査値異常変動は認められなかった。

Key words : ritipenem acoxil, penem 系抗生物質, 呼吸器感染症, 臨床学的検討

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は新たに開発された経口 penem 系抗生物質である¹⁾。本剤は、活性本体である ritipenem (RIPM) のカルボキシル基にアセトキシメチル基をエステル結合させることにより腸管吸収性を高めたプロドラッグであり、経口投与時には主に腸管壁のエステラーゼによって加水分解され、活性本体の RIPM として循環血中、組織内に分布する。RIPM はグラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有しており、特に *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌、嫌気性菌に対して優れた抗菌力を有すると共に、各種 β -lactamase に対して安定であると報告されている^{2) 3)}。今回、我々は本剤の呼吸器感染症に対する臨床的有用性について検討したのでその結果について報告する。

対象は平成 4 年 9 月から平成 5 年 3 月にかけて国立呉病院を受診し、同意の得られた 8 例の呼吸器感染症患者である。患者の内訳は外来 7 人、入院 1 人で年齢は 23 歳から 80 歳に分布し、男性 6 人、女性 2 人であった。疾患の内訳は急性化膿性扁桃腺炎 1 例、急性気管支炎 3 例、気管支肺炎 1 例、肺炎 2 例、気管支拡張症 1 例であった。投与量は全例で 200 mg $\times$ 3/日であり、投与期間は副作用発現により投薬を中止した 1 例を除き、5 日～16 日間であった。

体温、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの自覚症状の推移の他、胸部 X 線所見、赤沈値、CRP 値、白血球等の所見の推移を総合的に判断して臨床効果を著効、有効、やや有効及び無効の 4 段階で判定した。また、細菌学的効果は喀痰を検査材料として投与前後に細菌学的検査を実

施し、起炎菌の消長により消失、減少、不変、菌交代、不明の 5 段階で判定した。

症例の一覧表を Table 1 に、RIPM-AC 投与前後の臨床検査値を Table 2 に示した。このうち、気管支拡張症の 1 例については投薬中止例（投薬日数 1 日）のため判定不能とした。臨床評価可能であった 7 例のうち、急性膿性扁桃腺炎 1 例、急性気管支炎の 2 例、気管支肺炎の 1 例、肺炎の 2 例の計 6 例で有効、急性気管支炎の 1 例で無効であった。

細菌学的効果については、3 例において起炎菌が検出され、その内訳は *S. pneumoniae* 感染例 1 例、*S. aureus* 及び *H. parahaemolyticus* 感染例 1 例、*Enterobacter* sp. 感染例 1 例であった。起炎菌の消長を追跡し得なかった *Enterobacter* sp. 感染例を除き、他の 2 例はいずれも消失であった。

副作用に関しては、気管支拡張症の 1 例で嘔気、嘔吐を認めたため投薬を 1 日で中止したところ症状は速やかに軽快した。また、本剤によると思われる臨床検査値異常変動は認められなかった。

8 例の呼吸器感染症患者に対し RIPM-AC を投与したところ、判定不能 1 例を除く 7 例中 6 例で有効であり、満足する成績が得られた。

細菌学的にも起炎菌の消長を追跡し得た 3 株全てが投与後には除菌され、本剤の良好な抗菌力を反映した結果が得られた。

安全性については 1 例において嘔気、嘔吐を認めたものの、既存の β -lactam 系抗生剤で報告されている消化器系の副作用であり、臨床検査値異常変動も認められ

*広島県呉市青山町3-1

Table 1. Clinical results of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age sex	Diagnosis underlying disease and complication	Causative* organism	Administration			Evaluation		Adverse effects
				daily dose (mg×day)	duration (days)	total dose(g)	clinical effect	bacteriological response	
1	39 M	purulent tonsillitis	NT	200×3	5	2.8	good	unknown	none
		(-)	NT						
2	32 M	acute bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	200×3	7	4.2	good	eradicated	none
		(-)	NT (no sputum)						
3	44 F	acute bronchitis	NF	200×3	7	4.2	good	unknown	none
		(-)	NT (no sputum)						
4	23 M	acute bronchitis	<i>Enterobacter</i> sp.	200×3	7	4.2	poor	unknown	none
		(-)	NT						
5	74 M	bronchopneumonia	<i>S. aureus</i>	200×3	14	8.4	good	eradicated	none
		(-)	<i>H. parahaemolyticus</i> NT (no sputum)						
6	27 M	pneumonia	NF	200×3	16	9.4	good	unknown	none
		(-)	NT						
7	74 M	pneumonia	NF	200×3	14	8.4	good	unknown	none
		parkinsonism	<i>Enterococcus</i> sp. <i>Enterobacter</i> sp. <i>A. calcoaceticus</i>						
8	80 F	bronchiectasis	NF	200×2	1	0.4	unknown	unknown	nausea vomiting
		(-)	NT						

NF : normal flora
NT : not tested

before therapy
after therapy

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

Case No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (KAU)	T. Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)
1	B	468	14.9	45.1	14400	NT	28.4	NT	NT	NT	NT	NT	NT	10.4	NT
	A	464	14.8	45.2	6500	NT	39.4	13	11	4.4	0.5	9.3	0.7	3.8	NT
2	B	448	14.2	42.4	4700	0.0	16.8	18	11	6.6	0.4	14.6	1.0	0.3	NT
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	B	443	14.4	42.6	7200	3.9	22.3	11	6	4.6	0.4	6.4	0.4	0.1	NT
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
4	B	398	13.4	37.9	6800	3.5	17.6	15	15	6.1	0.4	13.3	0.8	0.3	NT
	A	440	14.5	42.0	5700	4.2	17.7	15	13	7.0	0.4	11.4	0.7	0.5	NT
5	B	447	14.8	43.5	9700	10.0	20.9	16	7	9.7	0.9	18.7	1.0	10.8	56
	A	461	14.4	45.5	4500	NT	NT	17	9	8.4	0.4	16.9	0.8	0.1	26
6	B	545	17.2	48.4	11900	6.7	29.2	27	86	7.4	0.7	10.8	0.9	0.7	7
	A	530	16.6	47.4	7600	11.9	27.5	36	90	6.4	0.7	10.3	0.7	0.2	NT
7	B	330	10.3	30.0	7300	0.3	15.7	6	18	4.8	0.4	40.7	1.1	5.0	70
	A	377	11.7	34.6	6300	2.2	19.6	10	10	4.7	0.3	19.0	0.9	0.4	NT
8	B	430	12.9	39.9	7600	3.0	NT	18	9	7.3	0.8	10.5	0.6	0.4	45
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

NT : not tested B : before treatment, A : after treatment

なかったことから、特に問題はないと考えられる。
以上より本剤は呼吸器感染症に対し十分な臨床の有用性を持った薬剤であると考えられる。

文 献

1) Fanceschi 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-carbamoyloxy-methyl -2- penem -3-carboxylate (FCE22101) and its orally

- absorbed esters FCE22553 and FCE22891, The Journal of Antibiotics July Vol. X X X IV No.7 : 938~941, 1983
- 2) Wise R, Andrems JM, Danks G : Comparison of in vitro activity of FCE22101, a new penem, with those of other β -Lactam antibiotics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 24 (6) : 909~914, 1983
- 3) Neu H C, Chin N X, Labthevikul P : The *in-vitro* activity of a novel penem FCE22101 compared to other β -lactam antibiotics. J. Antimicrob Chemother 16 : 305~313, 1985

Clinical evaluation of ritipenem acoxil against respiratory infections

Kikuo Nakano, Naoko Tominaga, Takehiko Hiramoto and Osamu Kurimura

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

3-1 Aoyama-cho, Kure-shi 737, Japan

Ritipenem acoxil (RIPM-AC), a newly developed oral penem antibiotic, was clinically evaluated. The drug was orally administered at 200 mg t.i.d. postprandially to 8 patients with respiratory infections (1 with acute purulent tonsillitis, 3 with acute bronchitis, 1 with acute bronchial pneumonia, 2 with pneumonia, and 1 with bronchiectasis). The administration was continued for 5-16 days in 7 patients but was discontinued after 1 day in 1 patient. Clinical evaluation was carried out in the 7 patients, excluding 1 as unassessable, and the results were effective in 6 and ineffective in 1. On bacteriological examination, pathogenic bacteria were detected in 3 patients: *Streptococcus pneumoniae* in 1, *Staphylococcus aureus* and *Haemophilus parahaemolyticus* in 1, and *Enterobacter* sp. in 1. Follow-up bacteriological data were not available in the patient with *Enterobacter* sp. infection, but the bacteria disappeared in the other 2 patients after the administration of the drug. Nausea and vomiting were observed as side effects in 1 patient, but they were alleviated after discontinuation of administration. No abnormal changes in the laboratory findings considered to be due to administration were noted.