

尿路感染症に対する ritipenem acoxil の基礎的, 臨床的検討

清田 浩・町田豊平・大石幸彦・小野寺昭一・鈴木博雄
後藤博一・高見澤重教・三谷比呂志・川原 元
五十嵐宏・遠藤勝久・細部高英・斑目 旬
東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室*

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) の尿路感染症に対する有用性を明らかにする目的で, 基礎的には本剤の尿中抗菌力について, また, 臨床的には慢性複雑性尿路感染症に対し本剤を投与し, その有効性と安全性について検討した。

1. 基礎的検討: pH を変化させた健常人の尿を培地として, 本剤の活性体である ritipenem (RIPM) の *Escherichia coli* NIHJ JC-2 および *Pseudomonas aeruginosa* 18s に対する最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration; MBC) を測定した。*E. coli* に対する RIPM の MBC は尿培地の pH, マグネシウムおよびカルシウム濃度の影響を受けなかったが, *P. aeruginosa* に対する本剤の MBC は酸性の尿培地において低値となった。

2. 臨床的検討: 慢性複雑性尿路感染症患者 8 例 (慢性複雑性腎盂腎炎 4 例, 慢性複雑性膀胱炎 4 例) に対し本剤 200 mg ないし 300 mg を 1 日 3 回, 5 日から 7 日間投与し, その有効性を UTI 薬効評価基準および主治医により判定した。また, 本剤投与による自他覚的副作用あるいは臨床検査値異常の有無を観察し, 本剤の安全性を検討した。UTI 薬効評価基準を満足した 7 例に対する本剤の臨床効果は, 有効 3 例, 無効 4 例であった。また, 主治医判定では, 有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であった。本剤投与による自他覚的副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上より, 本剤は複雑性尿路感染症に対する有効性は低かったが, *P. aeruginosa* 感染症に対しては尿を酸性化することによりその有効性が高められる可能性が示唆された。

Key words: ritipenem acoxil, 尿路感染症, 尿中抗菌力

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) で開発されたペネム系経口抗生物質である。本剤は経口投与後, 主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され抗菌活性を有する ritipenem (RIPM) として体内に吸収されるプロドラッグである。RIPM は, 各種 β -ラクタマーゼに安定であり, グラム陽性菌, そして *Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性菌, 嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する¹⁾。しかし, 尿中排泄率が低い¹⁾ ことから, 果たして本剤が尿路感染症の治療薬となり得るか興味深い。そこで, 今回われわれは, 本剤の尿路感染症に対する有用性を明らかにする目的で, 基礎的には本剤の尿中抗菌力について検討し, また, 臨床的には複雑性尿路感染症患者に本剤を投与し, その有効性と安全性について検討した。

I. 対象と方法

1. 基礎的検討 (尿中抗菌力)

健常人の 24 時間尿に 1/4 容の chelating resin (Sigma 社) を加え, 4℃で 1 時間攪拌し 2 価陽イオン

を除去した。これに 0.1 N HCl, 0.1 N NaOH, MgCl₂, CaCl₂ を適宜加え, Table 1 に示すような pH, マグネシウム濃度, カルシウム濃度が異なる 9 種類の尿培地を作製した。この 9 種類の尿培地中における RIPM の *Escherichia coli* NIHJ JC-2, *Pseudomonas aeruginosa* 18s に対する最小殺菌濃度 (minimum bactericidal concentration; MBC) を American Society for Microbiology の定めた macrodilution procedure²⁾ に準じて測定した。その際, 各被験菌株の接種菌量は 1×10^6 cfu/ml とし, 37℃, 18 時間培養後の生菌数をもとめ判定した。また, 対照の培地には Mueller-Hinton broth を用いた。そして, これら 9 種の尿培地の MBC を比較することにより, 尿の pH, マグネシウム濃度, カルシウム濃度の RIPM の抗菌力に及ぼす影響について検討した。

2. 臨床的検討

1992 年 3 月から 1993 年 12 月までに東京慈恵会医科大学泌尿器科を受診した外来および入院患者で治験参加の同意を得られた慢性複雑性尿路感染症患者 8 例 (慢性複雑性腎盂腎炎 4 例, 慢性複雑性膀胱炎 4 例) を対象と

Table 1. PH, magnesium and calcium concentrations of nine urine media and Muller-Hinton broth, and minimum bactericidal concentrations of ritipenem against *E. coli* NIHJ JC-2 and *P. aeruginosa* 18s in each medium

medium	pH	[Mg] ($\mu\text{g/ml}$)	[Ca] ($\mu\text{g/ml}$)	MBC ($\mu\text{g/ml}$) against	
				<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	<i>P. aeruginosa</i> 18s
urine medium					
A	5.5	50	100	1.6	3.13
B	7.0	50	100	1.6	>100
C	8.0	50	100	0.8	100
D	7.0	50	100	1.6	>100
E	7.0	100	100	3.13	>100
F	7.0	500	100	1.6	>100
G	7.0	50	10	1.6	100
H	7.0	50	50	0.8	100
I	7.0	50	150	1.6	>100
Mueller-Hinton broth	8.0	4	4	1.6	>100

Table 2. Clinical summary of urinary tract infection cases treated with ritipenem acoxil

No.	Age	Sex	Diagnosis underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effects	Remarks
						dose (mg \times /day)	duration (days)		species	count (CFU/ml)	MIC($\mu\text{g/ml}$) 10 ⁶ cfu/ml	UTI	doctor		
1	30	M	CCP renal stone	(-)	G-3	300 \times 3	5	± -	<i>P. putida</i>	10 ⁷	100	poor	good	(-)	(-)
									<i>P. putida</i>	10 ³	100				
2	61	M	CCC BPH	(-)	G-4	300 \times 3	5	+ -	<i>Klebsiella</i> sp.	10 ⁷	-	poor	fair	(-)	(-)
									<i>Klebsiella</i> sp.	10 ³	-				
3	72	M	CCC prostatic carc.	(+)	G-5	300 \times 3	5	# #	<i>P. aeruginosa</i>	-	200	poor	poor	(-)	(-)
									<i>K. pneumoniae</i>	-	0.78				
									<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	3.13				
									<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷	200				
									<i>K. pneumoniae</i>	-	0.78				
<i>E. faecalis</i>	-	3.13													
4	66	F	CCP renal stone	(-)	G-3	200 \times 3	5	+ #	<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	25	poor	poor	(-)	(-)
									<i>E. aerogenes</i>	10 ⁷	25				
5	67	M	CCC BPH	(-)	G-6	200 \times 3	5	+ ±	<i>E. aerogenes</i>	-	25	moderate	good	(-)	(-)
									<i>E. faecalis</i>	10 ⁷	1.56				
6	95	M	CCC BPH	(-)	G-4	200 \times 3	5	# #	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	≤0.025	moderate	good	(-)	(-)
									-	-	-				
7	47	M	CCP renal stone	(-)	G-3	200 \times 3	7	- -	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	50	-	good	(-)	(-)
									-	-	-				
8	57	F	CCP renal stone	(-)	G-3	200 \times 3	7	+ #	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	moderate	good	(-)	(-)
									-	-	-				

∴ before treatment
after treatment

CCC : chronic complicated cystitis
CCP : chronic complicated pyelonephritis
BPH : benign prostatic hypertrophy

した (Table 2)。対象症例の基礎疾患は、腎結石 4 例、前立腺肥大症 3 例および前立腺癌 1 例であった。これらに対し、本剤 1 回 200 mg ないし 300 mg を 1 日 3 回、5 日から 7 日間投与した。そして、本剤の有効性は、臨

床症状、膿尿および細菌尿の消長に基づき、主治医によって「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で判定するとともに、UIT 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ を満足した症例は同基準による判定を行った。本剤の安

Table 3. Bacteriological response of ritipenem acoxil in complicated UTI

Isolates	Bacteriological response		Persisted*
	No. of strains	eradicated(%)	
<i>S. epidermidis</i>	1	1	0
<i>E. faecalis</i>	2	1	1
<i>E. coli</i>	1	1	0
<i>S. marcescens</i>	1	1	0
<i>K. pneumoniae</i>	1	0	1
<i>Klebsiella sp.</i>	1	0	1
<i>E. aerogenes</i>	2	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1
<i>P. putida</i>	1	0	1
Total	11	5 (45)	6

* : regardless of bacterial count

全性については、本剤投与開始後に生ずる自他覚症状の有無を観察するとともに、本剤投与前後の血液生化学検査所見を比較し、その臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

II. 結 果

1. 基礎的検討(尿中抗菌力)

RIPM の *E. coli* NIHJ JC-2 および *P. aeruginosa* 18s に対する MBC を Table 1 に示す。

E. coli に対する RIPM の MBC は尿培地の pH を変化させたときには $0.8 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ 、マグネシウム濃度を変化させたときには $1.6 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ 、そして、カルシウム濃度を変化させたときには $0.8 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ であり、これらの尿培地の性状に影響されなかった。一方、RIPM の *P. aeruginosa* に対する MBC は、尿培地の pH を変化させたときに、pH が 5.5 の場合にのみ $3.13 \mu\text{g/ml}$ と低値であったが、他の尿培地あるいは Mueller-Hinton broth 中では $100 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上であった。

2. 臨床的検討 (Table 2)

対象となった 8 例中、UTI 薬効評価基準(第 3 版)³⁾ を満足したものは 7 例で、これによる臨床効果判定では、有効 3 例、無効 4 例であった。また、主治医判定による臨床効果は、8 例中、有効 5 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。

細菌学的には 9 菌種 11 株が分離されたが、*Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa*, *Pseudomonas putida* 各 1 株を除く 5 株が本剤投与により除菌され、除菌率は 45% であった (Table 3)。本剤投与後の出現菌は認められなかった。

本剤投与による自他覚副作用および臨床検査値異常は全例に認められなかった。

III. 考 察

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) で開発されたペネム系経口抗生物質である。本剤は経口投与後、主に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され抗菌活性を有する RIPM として体内に吸収されるプロドラッグである。RIPM は、各種 β -ラクタマーゼに安定であり、グラム陽性菌、そして *Pseudomonas aeruginosa* を除くグラム陰性菌、嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する¹⁾。しかし、その尿中排泄率は低く、累積尿中回収率が $10 \sim 20\%$ であることから¹⁾、本剤が尿路感染症の優れた治療薬となるか否かが興味深い点であった。

今回われわれは、RIPM-AC の尿路感染症に対する有用性を明らかにする目的で、慢性複雑性尿路感染症に対し本剤を投与したが、その有効性は UTI 薬効評価基準 (第 3 版)³⁾ によると、有効が 7 例中 3 例、主治医判定によっても有効以上が 8 例中 5 例と低く、現在、臨床の場で汎用されているキノロン剤、例えば fleroxacin⁴⁾ などに比べ劣るという印象を受けた。一方、基礎的に本剤の活性体である RIPM の *E. coli*, *P. aeruginosa* に対する尿中 MBC を測定すると、*E. coli* に対しては尿の pH、マグネシウム濃度、あるいはカルシウム濃度の影響を受けず、Mueller-Hinton broth 中での MBC と同様優れた抗菌力を有した。一方、RIPM の *P. aeruginosa* に対する MBC は尿培地のマグネシウム濃度とカルシウム濃度には影響を受けず $100 \mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以上と高値であったが、pH が 5.5 という酸性の尿培地中では $3.13 \mu\text{g/ml}$ と低値であったことから、本剤の適応外と考えられている *P. aeruginosa* による尿路感染症であっても、尿を酸性化することにより、その有効性を高める可能性があると考えられた。

以上より、本剤の尿路感染症に対する有効性は低いと考えられた。その理由は、本剤の尿中排泄率が低いこと

にあると思われた。一方, 本剤投与による副作用と臨床検査値異常は認められなかったことから, 本剤の安全性は高いと考えられた。

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) Thrupp, LD: Susceptibility Testing of Antibiotics in Liquid Media. In Antibiotics in Laboratory Medicine 2nd Ed. (Lorian V ed.), p138 ~ 141, Williams & Wilkins, Baltimore, 1986.
- 3) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986.
- 4) 後藤博一, 小野寺昭一, 清田 浩, 川原元, 高見澤重教, 三谷比呂志, 遠藤勝久, 五十嵐宏, 細部高英, 上田正山, 町田豊平, 岡崎武二郎: 尿路・性器感染症に対する Fleroxacin の基礎的・臨床的検討, Chemotherapy 38 (S-2): 486~492, 1990.

Fundamental and clinical studies on ritipenem acoxil for urinary tract infections

Hiroshi Kiyota, Toyohei Machida, Yukihiko Ohishi, Shoichi Onodera, Hiroo Suzuki, Hirokazu Goto, Shigenori Takamizawa, Hiroshi Mitani, Motoshi Kawahara, Hiroshi Igarashi, Katsuhisa Endo, Takahide Hosobe and Jun Madarame

Department of Urology, Jikei University, School of Medicine (Chief: Prof. T. Machida)
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

We investigated the antimicrobial activity of ritipenem acoxil (RIPM-AC) in human urine, fundamentally, and its clinical efficacy and safety for urinary tract infections, clinically, in order to clarify its usefulness for urinary tract infections.

1. Fundamental study: We measured minimum bactericidal concentrations of ritipenem (RIPM) against *Escherichia coli* NIHJ JC-2 and *Pseudomonas aeruginosa* 18s in nine urine media with different pH, different magnesium concentrations or different calcium concentrations. There was no influence of urine pH, magnesium concentration or calcium concentration on the MBC of RIPM against *E. coli*. However, the MBC of RIPM against *P. aeruginosa* in the urine medium with low pH was low.

2. Clinical study: We administered RIPM-AC 600 mg or 900 mg daily, for 5 to 7 days to 8 patients with chronic complicated urinary tract infections. Clinical efficacy was evaluated according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee or by doctors. Clinical efficacy according to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee was moderate in 3 patients and poor in 4 patients, and clinical efficacy evaluated by doctors was good in 5 patients, fair in one patient, and poor in 2 patients. No side effects or laboratory abnormalities were seen in the patients after administration of RIPM-AC.

These results indicate that RIPM-AC has moderate efficacy for urinary tract infections.