

産婦人科領域における ritipenem acoxil の基礎的臨床的検討

高杉信義・坂口優子・末広 寛・村上明弘

光野彩子・加藤 紘

山口大学医学部産科婦人科学教室*

長屋寿雄・中村 薫

山口県厚生連小郡第一総合病院産婦人科

成松昭夫・岡田 理・平川 修

山口県厚生連長門総合病院産婦人科

平塚圭祐・石松正也

宇部興産中央病院産婦人科

山口大学医学部産婦人科およびその関連病院 3 施設で、ritipenem acoxil (RIPM-AC) の産婦人科領域における基礎的臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

基礎的検討として、腹式子宮全摘術予定患者 30 例に RIPM-AC を投与した。その結果、性器組織内への移行を認めたものは 7 例であった。これら 7 例の肘静脈血漿中 RIPM 濃度は子宮動脈血漿中濃度の 102% であり、また 200 mg 投与時の性器組織内濃度は 0.12~0.56 $\mu\text{g/g}$ 、400 mg 投与時の組織内濃度は 0.15~0.27 $\mu\text{g/g}$ であり、性器組織内 RIPM 濃度は子宮動脈血漿中 RIPM 濃度の平均 36~96% を示しており、良好な組織移行性が認められた。

臨床的検討として、産婦人科領域感染症患者 10 例に RIPM-AC を投与した。その結果、卵管炎 3 例、子宮内膜炎 1 例、バルトリン腺膿瘍 6 例中 4 例の計 8 例が有効であり、残りバルトリン腺膿瘍 2 例が無効となり、有効率は 80.0% (8/10) となった。

安全性の検討では、10 例全例に自覚的副作用は認められなかったが、臨床検査値異常変動として直接クームス試験の陽性化が 1 例に認められた。しかし、特に臨床的には問題となるものではなかった。

以上より、RIPM-AC は産婦人科領域感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

Key words : Ritipenem acoxil, ペネム系抗生物質, 産婦人科領域感染症, 組織移行性

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は、イタリアのファルミタリア カルロエルバ社で創製された新規経口ペネム系抗生物質である。本剤は活性本体である ritipenem (RIPM) の 2 位カルボン酸に、アセトキシメチル基をエステル結合したもので、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て RIPM として循環血中に移行するプロドラッグである¹⁾。RIPM はグラム陽性菌からグラム陰性菌と幅広い抗菌スペクトルを持ち、特に腸球菌、MRSA および嫌気性菌に強い抗菌力を示し、各種 β -ラクタマーゼに対し安定な薬剤である²⁾。

今回、山口大学医学部産婦人科およびその関連病院 3 施設において、本剤の基礎的臨床的検討をする機会を得、若干の知見を得たので報告する。

I. 研究方法

1. 基礎的検討

1) 女性性器組織内移行

RIPM-AC の性器組織内移行の対象症例は、婦人科良性疾患で腹式子宮全摘出術予定患者であり、治験参加に同意の得られた症例とした。

手術開始前に、RIPM-AC 200 mg または 400 mg を経口投与し、両側子宮動脈の結紮時に子宮動脈血・肘静脈血を採取した。標本摘出後、子宮内膜、筋層、頸部、陰部、卵管、卵巣より組織切片をそれぞれ約 1.0 g 採取し、生理食塩水を浸したガーゼで血液を可能な限り除き直ちに -80°C 凍結保存した。なお、血液は血球成分を遠心分離にて除き、等量の安定化剤 [1M3-(N-morpholino) propanesulfonic acid 緩衝液 (MOPS) (pH 5.0) : エチレングリコール = 1 : 1] と混和し、 -80°C で凍結保存した。

2) 薬剤濃度測定法

薬剤濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC 12432 株を検定菌として、Bioassay 法により測定した。測定限界は、0.04 $\mu\text{g/ml}$ または $\mu\text{g/g}$ であった。

*山口県宇部市小串 1144

2. 臨床的検討

1) 対象

1992年7月より1993年5月までの期間に山口大学医学部産婦人科およびその関連病院3施設を受診した患者のうち、子宮付属器炎、子宮内感染、子宮頸管炎(クラミジアを除く)、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍、乳腺炎などの産婦人科領域細菌感染症を有し、治験への参加に同意の得られた症例を対象とした。

2) 投与方法

RIPM-ACを1回投与量100~300mg、1日3回食後経口投与とした。

投与期間は、原則として7日間投与とした。ただし、無効と判定される場合でも、最低3日間の投与をすることとした。

3) 観察項目

RIPM-ACの投与前、投与中、投与後にそれぞれ自覚症状、一般血液検査、肝機能検査、腎機能検査、CRP、赤沈値および分離菌の同定・薬剤感受性試験などを実施し、RIPM-ACの有効性および安全性について検討した。

4) 効果判定基準

臨床効果は、著効、有効、無効、判定不能に分け、その判定基準を次のように設定した。

- (1) 著効: 主要自覚症状が3日以内に著しく改善し、治癒に至った場合
- (2) 有効: 主要自覚症状が3日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に至った場合
- (3) 無効: 主要自覚症状が3日経過しても改善されない場合
- (4) 判定不能

ただし、手術・切開などの外科的療法を併用して、著効であったものは著効とはせず有効とした。

細菌学的効果判定は、①消失(陰性化)、②減少または部分消失、③存続(不変)、④菌交代、⑤不明の5分類で判定した。

有用性の判定は、患者の背景、臨床効果、細菌学的効果、安全性を総合的に勘案し、①極めて有用(非常に満足)、②有用(満足)、③やや有用(どちらともいえない)、④有用性なし(不満)、⑤好ましくない(非常に不満)、⑥判定不能の6分類で判定した。

II. 研究成績

1. 基礎的検討

RIPM-AC 200 mg 経口投与12例および400 mg 経口投与18例の計30例を対象にした。年齢は32~51歳(平均43.5歳)、体重は41~81 kg(平均53.7 kg)であった。

薬剤投与後子宮動脈結紮までの時間は、200 mg 経口投与例では1時間23分~4時間7分、400 mg 経口投与例では1時間10分~4時間23分であった。

血漿および女性性器内のRIPM濃度を測定したところ、性器内の少なくとも1臓器でRIPM濃度を検出できた症例は7例であり、その結果をTable 1に示した。これら7症例では、肘静脈血漿中RIPM濃度は子宮動脈血漿中濃度の102%であり、また200 mg 投与時の性器組織内濃度は0.12~0.56 $\mu\text{g/g}$ 、400 mg 投与時の組織内濃度は0.15~0.27 $\mu\text{g/g}$ であり、性器組織内RIPM濃度は子宮動脈血漿中RIPM濃度の平均36~96%を示した。肘静脈でRIPMを検出できたその他の13例における血漿中RIPM最高濃度は、子宮動脈0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、肘静脈0.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。残り10例では、いずれの検体にもRIPMを検出できなかった。

なお、肝機能、腎機能について、症例5は慢性腎不全の腎移植例であり、BUN 43 mg/dl、クレアチニン3.23 mg/dl、クレアチニン・クリアランス26.8 l/dayと異常値を示したが、他の症例では全て正常範囲内であった。

2. 臨床的検討

産婦人科領域細菌感染症10例を対象とした。それら対象患者の年齢、体重、診断名、分離菌、投与方法・投与

Table 1. Tissue concentration of RIPM in genital organs

No.	Dose (mg)	Age	Weight (kg)	Time (h : min)	Uterine artery ¹⁾	Peripheral vein ¹⁾	Endometrium ²⁾	Myometrium ²⁾	Cervix uteri ²⁾	Portio vaginalis ²⁾	Oviduct ²⁾	Ovary ²⁾
1	200	38	51.5	1 : 23	0.44	0.40	0.18	0.12	0.12	0.15	ND	0.15
2	200	46	58	1 : 35	0.39	0.44	0.24	0.21	0.21	0.33	0.24	0.36
3	200	50	54	1 : 44	0.15	0.15	0.42	ND	ND	ND	ND	0.24
4	200	45	48	1 : 43	0.70	0.77	0.56	0.30	0.30	0.39	0.39	0.45
5	400	44	49	2 : 27	1.02	1.08	0.18	0.18	-	-	0.27	0.24
6	400	51	41	2 : 59	0.64	0.58	ND	ND	ND	0.15	-	-
7	400	45	42	4 : 23	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.15	ND

1): $\mu\text{g/ml}$ 2): $\mu\text{g/g}$

量, 臨床所見, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用等を
Table 2 に示した。

(平均 52.6 kg) であった。

疾患の内訳は, 子宮内感染で卵管炎 3 例, 子宮内膜炎

年齢は 23~72 歳 (平均 40.1 歳), 体重は 43~64 kg

1 例, 外性器感染でバルトリン腺膿瘍 6 例であった。

Table 2-1. Clinical efficacy of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age (y)	BW (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Administration		Clinical response					Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	Abnormal laboratory test finding	Utility	
					mg × times × days	total (mg)	day after treatment	body temp.	WBC (/mm ³)	lower abdominal pain	tenderness						CRP (mg/dl)
1	23	56	salpingitis	<i>F. varium</i> ↓ -	300 × 3 × 7	6300	before	37.1	8600	+	+	0.99	good	eradicated	—	—	useful
							7	36.2	9600	-	-	0.01					
2	42	49	salpingitis	NF ↓ -	200 × 3 × 7	4200	before	37.2	10600	+	#	7.97	good	unknown	—	—	useful
							3	36.4	7300	-	+	2.93					
							7	36.8	7200	-	-	0.76					
3	36	43	salpingitis	NF ↓ NF	200 × 3 × 10	6000	before	37.1	6100	+	#	≤0.10	good	unknown	—	—	useful
							3	37.0	5600	-	+	≤0.10					
							7	36.8	6500	-	+	≤0.10					
							10	36.8		-	+						
4	72	endometritis	<i>E. faecalis</i> ↓ -	200 × 3 × 7	4200	before	38.0	12900	+	#	4.64	good	eradicated	—	—	useful	
						3	36.0	9600	+	+	3.73						
						7	36.2	8800	-	-	2.56						

NF : normal flora

Table 2-2. Clinical efficacy of ritipenem acoxil treatment

Case No.	Age (y)	BW (kg)	Diagnosis	Isolated organism	Administration		Surgical treatment	Clinical response			Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	Abnormal laboratory test finding	Utility	
					mg × times × days	total (mg)		day after treatment	pain	size						pus
5	30	51	Bartholin's abscess	CNS <i>P. melaninogenica</i> ↓ -	200 × 3 × 7	4200	puncture	before	+	#	+	good	eradicated	—	—	useful
								3	+	-	-					
								7	-	-	-					
6	45	53	Bartholin's abscess	<i>P. prevotii</i> ↓ -	200 × 3 × 7	4200	puncture	before	+	#	+	good	eradicated	—	direct Coombs' test - → +	useful
								3	+	+	+					
								7	+	-	-					
7	34	48	Bartholin's abscess	NT ↓ -	200 × 3 × 7	4200	—	before	+	#	+	good	unknown	—	—	useful
								3	+	-	+					
								7	-	-	-					
8	40	60	Bartholin's abscess	- ↓ NT	150 × 3 × 5	2250	puncture	before	+	+	+	good	unknown	—	—	useful
								5	-	-	-					
9	47	56	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> <i>P. mirabilis</i> ↓ <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	200 × 3 × 10	6000	puncture	before	+	+	+	poor	decreased	—	—	not useful
								3	+	#	+					
								7	+	#	+					
								11	-	-	-					
10	32	46	Bartholin's abscess	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	200 × 3 × 7	4200	puncture	before	+	#	+	poor	decreased	—	—	not useful
								3	+	+	+					
								7	+	-	+					

NT : not tested

Table 3. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	No. of patients	Good	Poor	Efficacy* rate (%)
salpingitis	3	3	0	3/3 (100)
endometritis	1	1	0	1/1 (100)
Bartholin's abscess	6	4	2	4/6 (66.7)
Total	10	8	2	8/10 (80.0)

* : excellent+good/No. of patients

Table 4. Bacteriological efficacy classified by causative organism

Causative organism		No. of patients	Eradicated	Decreased	Eradication* rate (%)
Monomicrobial infection	<i>E. faecalis</i>	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1	0/1
	<i>P. prevotii</i>	1	1		1/1
	<i>F. varium</i>	1	1		1/1
Polymicrobial infection	2 strains	1	1		1/1
	3 strains	1		1	0/1
Total		6	4	2	4/6 (66.7)

* : eradicated/No. of patients

Table 5. Abnormal changes in laboratory findings

Item	No. of patients
Direct Coombs' test (-→+)	1

投与方法は、RIPM-ACの1回150mg投与1例、200mg投与8例、300mg投与1例であり、全て1日3回投与とし、投与期間は5～10日間(平均7.4日間)、総投与量は2250～6300mg(平均4575mg)であった。

解析対象10例に対する臨床効果は、卵管炎3例、子宮内膜炎1例、バルトリン腺膿瘍6例中4例は有効であり、無効例はバルトリン腺膿瘍の2例であった。すなわち、有効8例、無効2例であり、有効率は80.0%(8/10)となった(Table 3)。

細菌学的効果は、判定可能であった6例において検討し、単独感染4例では *Enterococcus faecalis*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Fusobacterium varium* 感染例は消失し、*Pseudomonas aeruginosa* 感染1例のみ減少であった。複数菌感染2例では、Coagulase-negative staphylococci と *Prevotella melaninogenica* の2株合併例は消失、*Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* および *Proteus mirabilis* の3株合併例は *K. oxytoca* のみ消失し他の菌株は存続したため部分消失となり、全体の消失率は66.7%であった(Table 4)。

安全性の検討では、自他覚的副作用は投与した全例に認められなかった。臨床検査値の異常変動としては、直接クームス試験の陽性化が1例(症例6)に認められた

が、特に臨床的には問題とはならなかった(Table 5)。

以上より、有効性および安全性を考慮した有用性の判定は、有用8例、有用性なし2例となった。

Ⅲ. 考 察

RIPM-ACはMitsuhashi et al.³⁾が報告しているようにβ-lactamaseに対して安定で、そのMIC₉₀はグラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* 1.56 μg/ml, *Staphylococcus epidermidis* 0.39 μg/ml, *Streptococcus pyogenes* 0.10 μg/ml, *Streptococcus pneumoniae* 0.05 μg/ml, *E. faecalis* 3.13 μg/ml であり、グラム陰性菌では *E. coli* 0.78 μg/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.78 μg/ml, *P. mirabilis* 0.78 μg/ml, *Haemophilus influenzae* 1.56 μg/ml であり、嫌気性菌では *Bacteroides fragilis* 0.39 μg/ml と非常に幅広く優れた抗菌力を持っている。またその作用は、Franceschi et al.¹⁾によれば、殺菌的であると報告されている。

吸収・排泄に関して、熊澤⁴⁾の報告によると、健康成人に対してRIPM-ACを150, 200, 250, 500, 750, 1000mg空腹時経口投与したC_{max}は30～60分以内にあり、それぞれ1.60±0.95, 2.10±1.31, 2.12±1.07,

4.52±2.79, 4.16±1.62, 6.79±2.67 μ g/ml であった。また、尿中排泄は 24 時間後約 10% と低値を報告している。我々の検討症例は、採取時間が経口投与後 1 時間 10 分以後と遅く、また手術のため麻酔前投薬 (H_2 受容体拮抗剤、鎮静剤)・全身麻酔を施行していることより、腸管よりの吸収が阻害され、熊澤⁴⁾の報告より低値になっているものと考えられる。しかし、200 mg 投与時の性器組織内濃度は 0.12~0.56 μ g/g、400 mg 投与時の組織内濃度は 0.15~0.27 μ g/g であるが、子宮動脈より性器組織への移行率は平均 36~96% と良好な組織移行性が認められ、また強い抗菌力と考え合わせると、優れた臨床効果が期待できると思われた。また、尿中排泄が低値であることより、我々の慢性腎不全患者の血中・組織内濃度も著明な高値を示さなかったものと考えられる。

そこで臨床的に、我々は産婦人科領域細菌感染症 10 例に対して RIPM-AC を投与し検討した。RIPM-AC を 1 回 150~300 mg、1 日 3 回投与した結果、有効 8 例、無効 2 例の判定であり、有効率は 80.0% と良好な成績であった。自他覚的副作用は全例に認められず、臨床検査値異常変動として直接クームス試験陽性化が 1 例に認められたが、臨床的には特記すべき症状はなく、安全性には特に問題はないものと考えられた。

以上より、RIPM-AC は産婦人科領域感染症に対し有用な薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) Franceschi G, Perrone E, Alpegiani M, Bedeschi A, Battistini C, Zarini F, Della B C : Synthesis and antimicrobial spectrum of FCE22101 and its orally available ester FCE22891. J Antimicrobial Chemotherapy 23 : 1~6, 1989
- 2) Yang Y, Livermore D M : Interaction of FCE22101 with Class I β -lactamases. J Antimicrobial Chemotherapy 23 : 85~94, 1989
- 3) Mitsuhashi S, Takagi S : *In vitro* antibacterial activity of FCE22101 and its stability to β -lactamases. In Penem antibiotics. Mitsuhashi S and Franceschi G. (ed) Japan Sci. Soc. Press. Tokyo, pp13~39, 1991
- 4) 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

Clinical value of ritipenem acoxil in obstetrics and gynecology

Nobuyoshi Takasugi, Yuko Sakaguchi, Hiroshi Suehiro,
Akihiro Murakami, Ayako Mitsuno and Hiroshi Katoh
Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine
Yamaguchi University, 1144 Kogushi, Ube City, Japan

Hisao Nagaya and Kaoru Nakamura
Department of Obstetrics and Gynecology, Ogori Daiichi General Hospital

Akio Narimatsu, Osamu Okada and Osamu Hirakawa
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagato General Hospital

Keisuke Hiratsuka and Masaya Ishimatsu
Department of Obstetrics and Gynecology, Ube Kosan Central Hospital

We performed basic and clinical studies on ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem antibiotic, in the obstetric and gynecological fields, and obtained the following results.

1) The maximum tissue concentration of RIPM in genital organs was 0.56 μ g/g. The transfer ratio from the uterine artery to the genital organs ranged from 36% to 96%.

2) In our clinical study, RIPM-AC was administered orally to 10 patients with gynecological infections. The clinical results were good in 8 cases and poor in 2 cases, a total efficacy rate of 80%. No critical side effects were observed in any patients.

These results indicated that RIPM-AC was a promising aid in obstetric and gynecological infections.