

実験的マウス上行性尿路感染に対する ritipenem acoxil の治療効果

芝田和夫・遠藤俊夫・大橋元明・山口東太郎

田辺製薬株式会社薬理研究所*

新しい経口ペネム剤 ritipenem acoxil (RIPM-AC) の大腸菌を用いた実験的マウス上行性尿路感染に対する治療効果を fropenem (FRPM), cefotiam hexetil (CTM-HE) および cefdinir (CFDN) を対照薬として比較検討した。RIPM-AC は経口セファロスポリン剤である CTM-HE および CFDN と同様にその投与量に応じて大腸菌のマウス腎内生菌数を減少させた。一方、RIPM と同系の経口ペネム剤の FRPM では投与量に応じた明確な生菌数減少作用は認められなかった。

Key words : ritipenem acoxil, マウス上行性尿路感染, 大腸菌

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）で合成された新経口ペネム剤である。RIPM-AC 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 RIPM に変換される¹⁾。

今回、われわれは RIPM-AC の実験的局所感染に対する有用性を検討するため、大腸菌を用いた実験的マウス上行性尿路感染に対する治療効果について、経口ペネム剤である fropenem (FRPM: ファルミタリアカルロエルバ社より入手)、経口セファロスポリン剤である cefotiam hexetil (CTM-HE: 武田薬品工業) および cefdinir (CFDN: 藤沢薬品工業) を対照薬として比較検討した。

実験的マウス上行性尿路感染は、一夜給水制限した SLC ddY 雄性マウスの腹部を麻酔下にて切開し、残尿を強制排尿させ、外尿道口を閉塞し、膀胱内に滅菌生理食塩水で調製した *Escherichia coli* 2004 の菌液を直接接種し（接種菌量: 1.3×10^6 cfu/mouse）、縫合鉗にて切開部を閉塞して作製した。なお、外尿道口の閉塞は、菌液接種 3 時間後に解除した。薬剤治療は、感染 24 時間後に経口的に単回投与し、投与量はいずれの薬剤も 100, 12.5 および 1.56 mg/kg とした。治療効果は、薬剤投与 24 時間後に両腎を無菌的に摘出し、摘出腎重量の 10 倍量の滅菌生理食塩水でホモジネート液を作製し、その 1 ml あたりの腎内生菌数の log 換算値 (Log cfu/ml kidney homogenate) を求め、各治療群の平均値を算出して比較検討した。なお、実験は 1 群 10 匹で行なった。

RIPM-AC および対照薬の治療効果を Fig. 1 に示した。RIPM-AC の活性体である RIPM, FRPM, CTM-HE の活性体の CTM および CFDN の *E. coli* 2004 に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、それぞれ 0.39, 0.1, 0.05 および 0.2 μ g/ml であった。Control

の腎内生菌数の平均 Log cfu/ml kidney homogenate \pm SD は、 5.30 ± 0.77 であった。RIPM-AC の 100, 12.5 および 1.56 mg/kg 投与群の腎内生菌数は、それぞれ 2.25 ± 1.52 , 3.88 ± 1.01 および 4.93 ± 1.27 であり、投与量に応じた腎内生菌数減少作用（治療効果）が認められた。対照薬の CTM-HE および CFDN は RIPM-AC と同様に投与量に応じて治療効果を示した。しかし、FRPM では投与量に応じた明確な治療効果は認められ

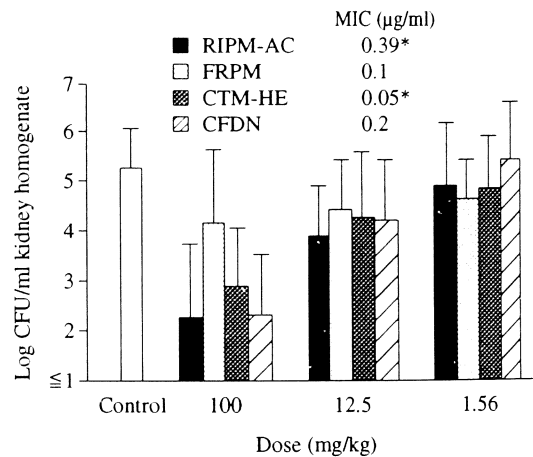


Fig. 1. Therapeutic effects of a single administration of RIPM-AC, FRPM, CTM-HE and CFDN on urinary tract infection caused by *Escherichia coli* 2004 in mice

Infection was induced in male ddY mice (19–21 g) by inoculation with 1.3×10^6 cfu of *E. coli* 2004 into bladder. Drugs were administered orally at 24 h after infection. Viable cells in pairs of kidneys were counted at 48 h after infection (mean \pm SD, N=10). MICs were determined by agar dilution method (*; MIC of parent compound).

なかった。各薬剤の治療効果について、二元配置分散分析法で統計学的に検討した結果いずれの薬剤間においても有意差は認められなかったものの RIPM-AC と FRPM の 100 mg/kg 投与群の生菌数を比較すると、RIPM-AC の方が平均値で約 2 log (10²cfu) 腎内生菌数を減少させていた。RIPM-AC の活性体である RIPM の MIC は、FRPM よりも 4 倍劣るのにもかかわらず、このように Maus 上行性尿路感染に対して FRPM よりも優れた治療効果を示した。その要因として、RIPM-AC の Maus 尿中排泄が FRPM よりも良好であることが考えられる。また、RIPM-AC および

FRPM の健康成人での累積尿中排泄率 (150 mg 単回投与, 0 ~ 6 h) は、それぞれ約 10 および 3 % と報告^{1) 2)}されている。以上より、RIPM-AC の臨床の尿路感染症に対する治療効果は期待できると思われる。

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) 国井乙彦，斎藤 篤：第 41 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウム。SY5555，東京，1993

Therapeutic effect of ritipenem acoxil on experimental urinary tract infection in mice

Kazuo Shibata, Toshio Endo, Motoaki Ohashi and Totaro Yamaguchi
Pharmacological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.,
2-2-50 Kawagishi, Toda, Saitama 335, Japan

The therapeutic effect of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem, on experimental urinary tract infection caused by *Escherichia coli* in mice was compared with those of fropenem (FRPM), cefotiam hexetil (CTM-HE) and cefdinir (CFDN).

RIPM-AC as well as CTM-HE and CFDN decreased dose-dependently the number of viable cells in the kidneys. In contrast, FRPM, an oral penem, showed no clear dose-dependent decrease in the number of viable cells.