

新規ペネム系経口薬 ritipenem acoxil のウサギ感染モデル 口腔組織移行に関する研究

佐藤田鶴子・阿部 葵・石垣佳希・宮坂孝弘

日本歯科大学歯学部口腔外科学教室第1講座*

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) は新しいエステル型ペネム系経口薬で、経口投与後、腸管で速やかに、加水分解され、活性本体である ritipenem (RIPM) として抗菌力を示すプロドラッグタイプの抗生物質である。本剤の体内動態を動物を用いて、薄層平板ディスク法にて行った。New Zealand white 種 (NZW 種) ウサギを用い、ritipenem acoxil を 20 mg/kg 経口投与させ、口腔感染症に関連ある組織への移行を確認するとともに、歯性感染症の主座になるウサギ下顎骨に佐藤-Heimdahl 法にて感染を惹起させ、そのモデルについても本剤の移行に関する比較検討を行った。試料は血清をはじめ、舌、歯肉、顎下リンパ節、顎下腺、耳下腺、上顎骨、下顎骨、膿汁を対象とした。

血清中の RIPM の T_{max} (最高濃度到達時間) は感染群 0.24 時間で、健常群はやや遅く、C_{max} (最高血中濃度) は 12.05 μg/ml, 11.33 μg/ml とかなり高い移行であった。組織については、感染群では T_{max} は 0.19~0.26 時間で、C_{max} は 0.74~7.15 μg/g であった。舌や歯肉などの軟組織への移行は高く、顎下腺、耳下腺などの腺組織への移行がそれに次いでいた。

感染巣の形成された顎骨はそれに次いでいた。とくに下顎骨については、C_{max} は血中移行の約 12%, AUC では約 3% の移行が見られた。しかし顎骨内に存在する本剤の膿汁中移行は血中移行より低いものの、顎骨への移行を越えるものであった。

移行パターンとしては全体に血清移行も組織移行もほぼ類似しており、感染群と健常群では、T_{max} は感染群の方が健常群に比較して早く、かつ C_{max} については、1.0~2.5 倍移行が高かった。

Key words : ritipenem acoxil, ペネム系, ritipenem, 体内動態, 膿汁中移行

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はイタリアの Farmitalia Carlo Erba 社 (現 Pharmacia 社) で開発された新規エステル型ペネム系経口薬で、経口投与後、腸管壁のエステラーゼによって速やかに、加水分解され、活性本体である ritipenem (RIPM) として抗菌力を示すプロドラッグタイプの抗生物質である。

活性本体の RIPM は各種 β-ラクタマーゼに安定で、グラム陽性菌、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、とくに MRSA, 腸球菌および嫌気性菌に対し優れた抗菌力を示すといわれている。

ヒトから採取できない組織について実験動物 (ウサギ) を用い、口腔感染症に関連ある組織への RIPM の移行を確認するとともに、歯性感染症の主座になるウサギ顎骨に感染を惹起させ、そのモデルについても本剤の移行に関する比較検討を行った。

I. 実験材料および方法

1. 使用薬剤および投与方法

RIPM-AC は Farmitalia Carlo Erba 株式会社 (現 Pharmacia 株式会社) より分与されたものを用

いた。投与にあたっては、RIPM-AC 標品を 0.5% carboxymethyl cellulose で懸濁させ、アトム多用途チューブ (7 Fr, アトム) を用いて、強制的に胃内に投与した。

2. 検定菌

Bacillus subtilis ATCC 12432 (田辺製薬薬理研究所にて継代・保存したものを分与) を用いた。日抗基力価試験 I-4-(5) *Bacillus subtilis* ATCC 6633 の調整法に準じて調整した孢子菌液 10⁹ spores/ml を測定培地に 0.05% (v/v) の割合で接種した。

3. 測定用培地

市販培地の Nutrient Agar (DIFCO) にクエン酸三ナトリウム (関東化学) を 0.5% になるように滅菌前に添加した培地 (0.5% クエン酸三ナトリウム加 Nutrient Agar) を使用する。ただし pH 調整は行わなかった。

4. 濃度測定法

濃度測定は 8 mm thick Paperdisk Advantic® (東洋製作所) を用い、薄層平板ディスク法により行った。室温で 1 時間予備拡散を行った後、37°C, 18 時間培養し、阻止円を測定する。

*東京都千代田区富士見 2-3-16

5. 標準溶液の調整

RIPM 標品を滅菌蒸留水で溶解し 1,000 $\mu\text{g/ml}$ 力価の標準原液を調整する。

1M MOPS (pH 5.0) : エチレングリコール = 1 : 1 を安定化剤として用い、これに等量の蒸留水を加えたものを標準希釈液とする。検定菌に *Bacillus subtilis* ATCC 12432 を使用するため、5 ~ 0.04 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で、2 倍希釈系列を作製した。

6. 実験動物

1) 使用動物

New Zealand white 種ウサギ、雄、7 ~ 10 日間予備飼育後、体重 2.5 ~ 3.0 kg のものを健常群として 1 群 26 羽を使用した。また、感染群も同じ要領で 1 群 26 羽とした。実験にあたっては、前日より禁食させ、自由に飲水させた。

2) 感染モデル作製

感染モデルは佐藤 - Heimdahl 法¹⁾ に準じて作製した。耳静脈からペントバルビタール Na (Pitman Moore 社) を用い、麻酔下にて術野の除毛、皮膚消毒後、頬骨耳筋の走行に沿い約 1 cm の皮膚切開を加え、骨膜に達するまで鈍的に剝離し、露出した咬筋窩前方の骨膜を切開し骨面を露出した。歯の切削用ラウンドバー #8 を用いて下顎骨に半米粒大の骨腔を形成し、そこに、 10^8 CFU/ml に調整した *Streptococcus milleri* NCTC 7331 (Public Health Laboratory Service 分与 *S. milleri*) および *Bacteroides fragilis* NCTC 9343 (Public Health Laboratory Service 分与 *B. fragilis*)

の菌液を各々 0.025 ml ずつ浸潤させた小綿球を埋入し、4-0 PGA 系にて骨膜縫合、次いで 3-0 絹糸にて皮膚縫合を緊密に行った。

感染モデル作製後 7 日目のウサギを試料採取用とした。

3) 試料の採取

健常群および感染群とも、RIPM-AC の懸濁液をウサギ体重あたり 20 mg/kg の量で経口投与し、採血および組織の採取は健常群では投与後 0.25 ~ 3 時間の 7 時点で行い、感染群では一般に薬剤の組織への移行が速まることを考慮して、投与後 0.08 ~ 3 時間の 9 時点で行った。採取組織は口腔領域の感染症に関連ある組織、舌、歯肉、顎下リンパ節、顎下腺、耳下腺、上顎骨、下顎骨および血清である。血清は採取した血液を 3,000 rpm で 10 分間遠心分離し、得られた上清に安定化剤 (1M MOPS) にて 2 倍希釈した。組織は 2 倍重量の標準希釈液を加え、ポリトロンホモジナイザーで十分ホモジネートし、4 $^{\circ}\text{C}$ 、12,000 rpm、10 分間遠心分離してその上清を試料とした。

7. 薬動学的解析

濃度測定によって得られた実測値から井本のプログラム²⁾ を使用し、モーメント解析および one compartment model にて薬動学的解析を行った。

II. 結 果

RIPM の血中および組織濃度から得られた薬動学的結果を Table 1 に示した。

Table 1. *Pharmacokinetic parameters of ritipenem in normal and infected rabbits

		Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$) ($\mu\text{g/g}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$) ($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$)	MRT (hr)	VRT (hr ²)
Serum	healthy group	0.46	11.33	0.68	12.64	0.90	0.59
	infected group	0.24	12.05	0.73	14.03	1.03	0.94
Tongue	healthy group	0.48	3.49	0.72	4.06	0.98	0.79
	infected group	0.19	4.66	0.38	2.86	0.52	0.23
Gingiva	healthy group	0.63	5.62	0.69	6.31	0.83	0.35
	infected group	0.23	7.15	0.47	5.49	0.64	0.34
Submandibular lymph node	healthy group	0.68	0.73	0.79	0.95	0.96	0.48
	infected group	0.26	0.74	0.45	0.53	0.63	0.35
Submandibular gland	healthy group	0.58	1.95	0.75	2.40	0.97	0.64
	infected group	0.21	3.28	0.26	1.42	0.34	0.07
Parotid gland	healthy group	0.48	2.70	0.65	2.88	0.89	0.63
	infected group	0.20	3.43	0.34	1.91	0.45	0.16
Maxilla	healthy group	0.54	0.78	0.62	0.79	0.78	0.38
	infected group	0.25	1.67	0.17	0.47	0.22	0.03
Mandibula	healthy group	0.49	0.58	0.55	0.52	0.70	0.31
	infected group	0.24	1.43	0.18	0.43	0.24	0.04
Pus		0.26	1.70	0.32	0.88	0.44	0.16

*Ritipenem acoxil (20 mg/kg ; p.o)

血清中の Tmax は感染群 0.24 時間、健常群はやや遅く 0.46 時間、Cmax は 12.05 $\mu\text{g/ml}$ 、11.33 $\mu\text{g/ml}$ とかなり高い移行であった。AUC (濃度-時間曲線下面積) はそれぞれ、14.03 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、12.64 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であった。

組織については、感染群では Tmax は 0.19~0.26 時間で、Cmax は 0.74~7.15 $\mu\text{g/g}$ 、AUC は 0.43~5.49 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ であった。舌や歯肉などの軟組織への移行は高く、顎下腺、耳下腺などの腺組織への移行がそれに次ぎ、感染巣の存在する顎骨、顎下リンパ節の順であった。とくに下顎骨については、Cmax は血中移行の約 12%、AUC では約 3% の移行が見られた。しかし本剤の膿汁中移行は血中移行より低いものの、顎骨移行を越えるものであった。

移行パターンとしては全体に血清移行も組織移行もほぼ平行しており、感染群と健常群では、Tmax は感染群の方が健常群に比較して早く、かつ Cmax については、1.0~2.5 倍移行が高かった。

Ⅲ. 考 察

歯性感染症々例に抗菌剤を選択する際には、そのほとんどは経口剤が選択されている。従来その主流はペニシリン系もしくはセフェム系のいわゆる β -ラクタム系薬剤である。そのうちとくにセフェム系のもので頻用されている cefaclor (CCL) についてみると、とくに歯性感染症の閉塞膿瘍から分離されるグラム陽性球菌に対する MIC₉₀ はすでに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ におよんでおり³⁾、さらに抗菌力のあるものが望まれていた。

本剤はグラム陽性球菌ばかりでなく、同様に閉塞膿瘍から分離される *Peptostreptococcus* 属や *Bacteroides* 属に対しても 0.10 $\mu\text{g/ml}$ レベルでの抗菌

力を持っている⁴⁾。

当施設において、同一方法で NZW 種ウサギに CCL を同量投与した健常群と本剤投与の健常群とを比較した。Cmax についてみると、CCL を投与した血清では 16.78 $\mu\text{g/ml}$ 、歯肉 4.38 $\mu\text{g/g}$ 、顎下リンパ節 1.22 $\mu\text{g/g}$ 、耳下腺 1.8 $\mu\text{g/g}$ 、上顎骨 0.73 $\mu\text{g/g}$ 、下顎骨 0.65 $\mu\text{g/g}$ であった⁵⁾。これらの値と本剤投与の結果と比較すると、血清中移行は CCL の方が多少優れているが、組織移行に関しては CCL とほぼ同等もしくはそれ以上で、さらに前述したように本剤の抗菌力が優れているところから、臨床的には CCL に比べて良好な効果が得られることが予想できた。

文 献

- 1) 佐藤田鶴子, Heimdahl A.: 実験的家兎顎骨病巣形成に関する研究。歯学 76: 1520~1526, 1989
- 2) 井本 隆: 経口用抗菌薬のモーメント解析法 Cefpodpxime proxetyl のヒト血中濃度解析。歯薬療法 7: 180~188, 1988
- 3) 佐々木次郎, 他: 健保適用からみた歯科における抗菌薬と使い方。日歯医師会誌 43: 1510~1520, 1991
- 4) 渡辺邦友, 加藤直樹, 田中香お里, 加藤はる, 上野一恵: 新ペネム系経口化学療法剤 ritipenem acoxil の抗嫌気性菌作用およびマウス盲腸内細菌叢への影響。日本化学療法学会雑誌 43 (S-3): 33~41, 1995
- 5) 井下万也, 佐藤田鶴子: 経口抗菌剤 ceferam pivoxil および cefaclor のウサギ口腔組織移行に関する研究 - 食餌の影響 -。日口外誌 38: 1069~1083, 1992

Study on the penetration of ritipenem acoxil in rabbit infection models

Tazuko Satoh, Aoi Abe, Yoshiki Ishigaki and Takahiro Miyasaka

The Nippon Dental University, School of Dentistry at Tokyo

Department of Oral and Maxillofacial Surgery I

2-3-16 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102, Japan

We carried out a basic study on ritipenem acoxil, a new oral penem antibiotic. Ritipenem acoxil at a dose of 20 mg/kg was orally administered to New Zealand white male rabbits to measure the penetration of ritipenem acoxil in various tissues, and a pharmacodynamic analysis was carried out.

The Tmax of ritipenem in serum was 0.24 hour in the infected group and slightly later in the healthy group, while the Cmax were 12.05 $\mu\text{g/ml}$ and 11.33 $\mu\text{g/ml}$, respectively. In tissues, the Tmax in the infected group was 0.19-0.26 hour, and the Cmax was 6.74-7.15 $\mu\text{g/g}$.

The serum level and tissue penetration were similar in both groups. In the case of the infected group, the Tmax was earlier and the Cmax indicated penetration that was 1.0-2.5 times higher than in the healthy group.