

ME 1207 の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・本田 芳宏・徳江 豊・北村 直人

庄司 聡・菊地 宏明・本宮 雅吉

東北大学抗酸菌病研究所内科*

中 井 祐之¹⁾・斎 藤 純 一¹⁾

東北厚生年金病院呼吸器科

吉田 司・武内 健一・金山 広海・伊藤 利治

岩手県立中央病院呼吸器科

今野 淳・佐山 恒夫・下田 茂²⁾・金谷 透・新藤 哲¹⁾

公立学校共済組合東北中央病院内科

佐 藤 和 男

佐藤病院内科

中 村 俊 夫・富 樫 秀 生

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院内科

¹⁾現 東北大学抗酸菌病研究所内科

²⁾現 国家公務員等共済組合宮城野病院内科

ME 1207 の抗菌活性本体 ME 1206 の呼吸器分離 7 菌種 (計 152 株) に対する抗菌力を cefixime, cefteteram, cefaclor 及び ampicillin と比較検討すると共に呼吸器感染症 32 例における臨床効果, 細菌学的効果, 安全性を検討した。*Staphylococcus aureus* に対する抗菌力は cefixime, cefteteram, cefaclor より 2~4 管優れるが, MRSA に対しては不十分である。*Haemophilus influenzae* に対する抗菌力は cefteteram と同等で, cefaclor と ampicillin より 3~7 管優れる。*Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は cefixime や cefteteram と同等か 1~2 管優れる。*Klebsiella pneumoniae* と *Serratia marcescens* に対する抗菌力は cefixime より 1~2 管劣るが, cefteteram より 1/2 管優れる。急性咽頭炎 1, 急性気管支炎 2, 慢性気道感染症 8, 急性肺炎 21 の計 32 例に本剤の 300 mg/日 (11 例) 及び 600 mg/日 (21 例) を分 3 で 3~14 日間投与した。効果判定可能の 30 例における臨床効果は著効 9, 有効 19, やや有効と無効各 1 であった。*S. aureus* 1, *Streptococcus pneumoniae* 4, *Streptococcus pyogenes* 1, *Branhamella catarrhalis* 3, *H. influenzae* 4, *P. aeruginosa* 1 の計 14 株を分離し, 判定可能 13 株中 11 株の菌消失を得た。嘔気 1 例, 好酸球数増多 3 例, GPT 上昇と GOT・GPT 上昇を各 1 例に認めたが, いずれも本剤の投与中止・終了後に消失・正常化した。以上より, ME 1207 は呼吸器感染症に対して有用な新セフェム系抗生物質と考えられる。

Key words : ME 1207, 抗菌力, 呼吸器感染症

ME 1207 は明治製薬株式会社において開発されたエステル型経口セフェム系抗生物質であり, 内服後腸管から吸収され, 腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有する ME 1206 に加水分解されるプロドラッグである。活性本体の ME 1206 は各種の β -ラクタマ

ーゼに安定であると共にグラム陽性・陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し, 特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力が従来の経口セフェム剤に比し優れるとされる¹⁾が, これらの特徴が臨床成績にどのように反映されるか, 検討

に値する問題と思われる。

今回私共は主に呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対する ME 1207 の活性本体である ME 1206 の MIC を測定して cefixime (CFIX), ceftoram (CFTM), cefaclor (CCL), 及び ampicillin (ABPC) と比較検討し, さらに ME 1207 の種々の呼吸器感染症に対する臨床効果, 細菌学的効果及び副作用を検討して, その臨床的位置付けについて考察したので以下に報告する。

I. 対象と方法

1. 抗菌力測定

ダイナテック MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) による微量液体培地希釈法を用いて MIC を測定した。検討薬剤は ME 1206, CFIX, CFTM, CCL 及び ABPC の計 5 剤である。対象は 1987 年と 1988 年に東北大学抗酸菌研究所付属病院及び仙台厚生病院で分離・保存されていた *S. aureus* 40 株, *Haemophilus influenzae* 20 株, *Escherichia coli* 18 株, *Klebsiella pneumoniae* 18 株, *Enterobacter*

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of ME1206, cefixime, ceftoram, cefaclor and ampicillin against 152 strains of clinical isolates of seven species

Species(**)	Agent	MIC (μg/ml)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> [MSSA] (20)	ME1206	0.2~12.5	1.56	3.13
	cefixime	6.25~>100	25	50
	ceftoram	1.56~>100	6.25	12.5
	cefaclor	3.13~>100	25	50
	ampicillin	0.1~50	1.56	12.5
<i>S. aureus</i> [MRSA] (20)	ME1206	25~>100	100	>100
	cefixime	>100	>100	>100
	ceftoram	>100	>100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	ampicillin	12.5~>100	50	100
<i>H. influenzae</i> (20)	ME1206	≤0.025~0.39	≤0.025	0.05
	cefixime	—	—	—
	ceftoram	≤0.025~1.56	≤0.025	0.05
	cefaclor	1.56~3.13	3.13	3.13
	ampicillin	0.1~1.56	0.2	0.39
<i>E. coli</i> (18)	ME1206	0.2~25	0.39	0.78
	cefixime	0.1~100	0.78	1.56
	ceftoram	0.39~50	0.78	0.78
	cefaclor	12.5~>100	50	>100
	ampicillin	3.13~>100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i> (18)	ME1206	0.2~0.39	0.2	0.2
	cefixime	≤0.05~0.2	0.1	0.1
	ceftoram	0.1~0.78	0.2	0.39
	cefaclor	3.13~12.5	6.25	6.25
	ampicillin	25~>100	50	>100
<i>E. cloacae</i> (18)	ME1206	0.2~12.5	0.78	6.25
	cefixime	0.39~50	1.56	6.25
	ceftoram	0.2~50	1.56	1.56
	cefaclor	12.5~>100	>100	>100
	ampicillin	3.13~>100	100	>100
<i>S. marcescens</i> (18)	ME1206	0.39~100	1.56	6.25
	cefixime	0.1~3.13	0.39	1.56
	ceftoram	0.78~12.5	1.56	6.25
	cefaclor	>100	>100	>100
	ampicillin	12.5~>100	50	100
<i>P. aeruginosa</i> (20)	ME1206	0.39~>100	25	>100
	cefixime	3.13~>100	50	>100
	ceftoram	3.13~>100	100	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	ampicillin	3.13~>100	>100	>100

(): number of strains tested

Table 2-1. Therapeutic effects of ME1207 on respiratory tract infections

No.	Age(yrs.) Sex BW ¹⁾	Diagnosis Underlying disease	Daily dose × duration (total dose)	Bacteriological response	Clinical response				Clinical effect	Adverse reactions
					body temperature (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)		
1	20 ♂ 48kg	acute pharyngitis	100mg × 3/day × 3days (900mg)	normal flora	38.1	1	1+	11,100	good	—
		bronchial asthma		normal flora	↓ 36.3	↓ 4	↓ —	↓ 7,100		
2	26 ♀ ND ²⁾	acute bronchitis	100mg × 3/day × 4days (1,200mg)	normal flora	37.0	15	2+	8,900	good	eosinophils!
		(—)		normal flora	↓ 36.7	↓ 16	↓ 1+	↓ 8,600		
3	73 ♂ 50kg	acute bronchitis	100mg × 3/day × 9days (2,700mg)	<i>S. pneumoniae</i> ⁺⁺	38.8	25	3+	7,900	good	—
		pneumoconiosis		—	↓ 36.4	↓ 36	↓ —	↓ 7,000		
4	55 ♀ 50kg	Bronchial asthma + infection	100mg × 3/day × 8days (2,400mg)	not tested	36.8	4	0.6	8,900	good	—
		bronchial asthma		not tested	↓ 36.7	↓ 8	↓ <0.6	↓ 5,400		
5	76 ♀ 40kg	acute exacerbation of chr. bronchitis	100mg × 3/day × 7days (2,100mg)	not tested	37.0	18	0.6	10,300	good	—
		chronic bronchitis		not tested	↓ 36.8	↓ 10	↓ <0.6	↓ 8,500		
6	78 ♀ 47kg	acute exacerbation of chr. bronchitis	100mg × 3/day × 5days (1,500mg)	not tested	37.0	79	5.69	11,700	good	—
		chronic bronchitis		not tested	↓ 36.2	↓ 91	↓ 1.79	↓ 6,100		
7	64 ♂ 49kg	pulmonary emphysema + infection	100mg × 3/day × 5days (1,500mg)	<i>B. catarrhalis</i>	36.4	66	1.86	10,400	poor	—
		pulmonary emphysema		—	↓ 37.2	↓ 82	↓ 5.68	↓ 13,900		
8	63 ♂ 55kg	pulmonary emphysema + infection	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	<i>B. catarr.</i> , <i>P. aerug.</i>	37.3	10	1.58	9,100	fair	—
		pulmonary emphysema		<i>B. catarr.</i> , <i>P. aerug.</i>	↓ 37.4	↓ 21	↓ 2.64	↓ 12,000		
9	47 ♂ 68kg	bronchiectasis + infection	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	normal flora	38.1	105	5+	14,300	good	—
		bronchiectasis		normal flora	↓ 36.6	↓ 21	↓ —	↓ 7,200		
10	69 ♀ 57kg	bronchiectasis + infection	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	normal flora	37.6	120	6+	12,000	good	—
		bronchiectasis		normal flora	↓ 36.8	↓ 43	↓ 2+	↓ 7,600		
11	72 ♂ 67kg	bronchiectasis + infection	300mg/day × 7days → 600mg/day × 7days (6,300mg)	normal flora	37.6	99	5+	10,900	good	—
		bronchiectasis		normal flora	↓ 36.7	↓ 37	↓ 1+	↓ 8,200		
12	46 ♂ 67kg	acute pneumonia	100mg × 3/day × 10days (3,000mg)	<i>H. influenzae</i>	36.4	66	—	9,100	good	GPT ↑
		—		—	↓ 36.4	↓ 8	↓ —	↓ 7,100		
13	54 ♂ 50kg	acute pneumonia	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	<i>H. influenzae</i>	38.8	98	6+	12,500	excellent	—
		—		—	↓ 36.5	↓ 23	↓ —	↓ 6,800		
14	65 ♀ 52kg	acute pneumonia	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	normal flora	38.2	117	5+	14,100	good	—
		—		not tested	↓ 36.7	↓ 20	↓ —	↓ 5,900		
15	32 ♀ 56kg	acute pneumonia	200mg × 3/day × 7days (4,200mg)	normal flora	38.3	87	5+	16,500	excellent	—
		—		not tested	↓ 36.7	↓ 20	↓ —	↓ 7,700		
16	79 ♂ 50kg	acute pneumonia	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	<i>S. pneumoniae</i>	38.8	84	5+	12,600	good	—
		—		—	↓ 36.5	↓ 16	↓ —	↓ 6,500		
17	57 ♂ 62kg	acute pneumonia	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	normal flora	38.3	96	5+	11,500	good	—
		—		not tested	↓ 36.5	↓ 19	↓ —	↓ 6,600		
18	35 ♀ ND ²⁾	acute pneumonia	200mg × 3/day × 9days (5,000mg)	normal flora	38.6	ND ²⁾	8.40	4,210	excellent	—
		—		not tested	↓ 36.2	↓ ND ²⁾	↓ 0.07	↓ 3,780		
19	37 ♂ ND ²⁾	acute pneumonia	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	not tested	37.2	65	8.38	9,250	excellent	—
		—		not tested	↓ 36.4	↓ 15	↓ 0.73	↓ 4,200		

Table 2-2. Therapeutic effects of ME1207 on respiratory tract infections

No.	Age(yrs.) Sex BW ¹⁾	Diagnosis Underlying disease	Daily dose × duration (total dose)	Bacteriological response	Clinical response				Clinical effect	Adverse reactions
					body temperature (°C)	ESR (mm/h)	CRP	WBC (/mm ³)		
20	64 ♂ 63kg	acute pneumonia —	100mg × 3/day × 14days (4,100mg)	normal flora	37.6	70	ND ²⁾	6,800	good	—
				normal flora	35.2	46	0.37	4,460		
21	81 ♀ 48kg	acute pneumonia —	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	<i>H. influenzae</i>	38.6	92	5+	11,900	excellent	—
				—	36.2	22	—	5,800		
22	68 ♂ 50kg	acute pneumonia —	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	<i>H. influenzae</i>	38.0	104	5+	11,600	good	—
				—	36.7	18	—	5,700		
23	42 ♂ 60kg	acute pneumonia —	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	normal flora	39.4	23	5+	5,000	excellent	—
				normal flora	36.5	20	—	5,400		
24	35 ♂ ND ²⁾	acute pneumonia —	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	<i>S. pyogenes</i>	38.4	17	11.4	8,500	excellent	GOT ↑ GPT ↑
				—	36.1	8	0.8	9,200		
25	36 ♂ 48kg	<i>Mycoplasma pneu-</i> <i>moniae pneumonia</i> —	200mg × 3/day × 3days (1,800mg)	normal flora	38.5	24	3.7	5,800	excluded from evaluation	eosinophils †
				<i>H. influenzae</i> +++	39.0	40	2.3	5,000		
26	29 ♂ ND ²⁾	acute pneumonia fatty liver	100mg × 3/day × 6days (1,800mg)	<i>S. pneumoniae</i>	39.0	36	3+	15,100	excellent	eosinophils †
				—	36.7	11	—	10,800		
27	24 ♀ ND ²⁾	acute pneumonia old pulm. tbc.	200mg × 3/day × 6days (3,600mg)	<i>B. catarrhalis</i>	38.4	28	2.62	5,660	good	—
				—	35.5	18	0.30	6,920		
28	81 ♂ ND ²⁾	acute pneumonia middle lobe syndrome	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	<i>S. aureus</i>	36.8	78	3.51	9,170	good	—
				not tested	36.4	38	0.01	8,180		
29	73 ♀ 56kg	acute pneumonia chronic bronchitis	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	<i>S. pneumoniae</i> ++	36.8	12	<0.5	6,100	good	—
				—	36.3	7	<0.5	5,200		
30	73 ♀ 42kg	acute pneumonia chr. pulm. emphysema	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	normal flora	37.2	42	13.0	10,500	good	—
				normal flora	36.5	10	<0.5	4,400		
31	53 ♀ ND ²⁾	acute pneumonia bronchiectasis	200mg × 3/day × 3days (1,400mg)	not tested	ND ²⁾	42	2+	11,600	excluded from evaluation	nausea
				not tested	ND ²⁾	16	—	5,700		
32	35 ♀ ND ²⁾	acute pneumonia bronchiectasis	200mg × 3/day × 14days (8,400mg)	not tested	38.5	18	2+	9,100	excellent	—
				not tested	ND ²⁾	9	—	7,000		

¹⁾ BW = body weight²⁾ ND = not determined

cloacae 18 株, *Serratia marcescens* 18 株, *Pseudomonas aeruginosa* 20 株の 7 菌種, 計 152 株であるが, *S. aureus* の 40 株はメチシリン感性 *S. aureus* (MSSA) とメチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) の各 20 株ずつである。Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) を用いて各薬剤の倍数希釈系列を作成し, 同システムのディスペンサーを用いて, 96 個 (8×12) のウェルを有するマイクロプレートに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。ただし, *H. influenzae* については培地中に 5% Fildes enrichment を加えた。一方, 上記の 152 株を MHB で 37°C, 20 時間培養し, その 10 倍希釈液

を同システムのイノキュレーターを使用して各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この方法での接種菌量はグラム陽性球菌では 10⁶CFU/ml, グラム陰性桿菌で 10⁶CFU/ml となる。菌液を接種後, 37°C で 20 時間培養して各ウェル内の混濁を肉眼的に観察し, 感受性を判定した。

2. 臨床的検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

昭和 63 年 12 月から平成 2 年 2 月までに当科を受診あるいは入院中の種々の呼吸器感染症で, 試験参加の同意の得られた 32 例に ME 1207 を投与した。内訳は,

急性咽頭炎1例, 急性気管支炎2例, 慢性気道感染症8例, 急性肺炎21例である。なお, 有意の病原細菌が分離されなかった例も対象としたが, これらの例は膿性痰の出現や赤沈値亢進, 白血球数増多, CRP陽性化等の所見から細菌感染の存在が確実であると考えられた例である。

症例の年齢分布は20歳から81歳, 平均54.4歳であり, 男女比は17対15であった。ME1207の投与量は1回100mg, 1日3回の計300mgが10例, 1回200mg, 1日3回の計600mgが21例, 300mg投与で開始して中途から600mgに増量した例が1例であり, 原則として毎食後の内服を指示した。投与日数は3日から14日にわたり, 平均10.5日であった。総投与量は900mgから8,400mgにわたり, 平均5,578mgであった。32例中14例が外来例であるが, 内1例は途中で入院している。なお, 本剤投与中に他の抗菌性薬剤を併用した例はなかった。

2) 臨床効果判定の基準

臨床効果の判定に際しては臨床症状(咳嗽, 喀痰, 発熱, 胸痛, 呼吸困難, 胸部ラ音など)及び臨床検査成績(細菌学的所見, 赤沈値, 白血球数, CRP, 胸部X線写真所見等)の改善を目標としたが, 従来から私共は, 細菌学的効果を重視して呼吸器感染症の判定基準を次のように設定している。

著効: 喀痰から病原細菌が消失し, 臨床症状の改善

が速やかでかつ著しく, 投与開始3日以内に改善傾向が強く認められたもの, 及びほぼこれに準ずるもの。

有効: 喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し, 臨床症状の改善が投与開始5日以内に認められたもの, 及びほぼこれに準ずるもの。

やや有効: 細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの, 又は細菌学的効果はなかったが投与開始1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効: 細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの, あるいは悪化したもの。

なお, 細菌学的効果の明確でなかった症例についても上記の判定基準に準じて効果判定を行なっている。

II. 成 績

1. 抗菌力

Table 1に個々の菌種に対するME1206, CFIX, CFTM, CCL及びABPCのMICの分布範囲とMIC₅₀及びMIC₉₀を示した。

*S. aureus*の内MSSAに対するME1206の抗菌力は検討薬剤中最も優れており, CFIX, CFTM及びCCLより2~4管優れていた。MRSAに対するME1206の抗菌力はABPCに次ぐものの25µg/ml未満では発育を阻止出来ず, 臨床的には不十分であった。*H. influenzae*に対するME1206の抗菌力はCFTMとほぼ同等で, CCLとABPCより3~7管優れていた。*E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*に対す

Table 3. Clinical efficacy of ME1207 on respiratory tract infections

Diagnosis	Number of cases	Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	excluded from evaluation
Total	32	9	19	1	1	2
Acute pharyngitis	1		1			
Acute bronchitis	2		2			
Acute exacerbation of chronic respiratory infection	8		6	1	1	
Acute pneumonia without underlying respiratory disease	15	8	6			1
Acute pneumonia with underlying respiratory disease	6	1	4			1

Table 4. Bacteriological effect of ME1207

Organism isolated	Number of strains	Bacteriological effects		
		eliminated	unchanged	excluded from evaluation
Total	14	11	2	1
<i>S. aureus</i>	1			1
<i>S. pneumoniae</i>	4	4		
<i>S. pyogenes</i>	1	1		
<i>B. catarrhalis</i>	3	2	1	
<i>H. influenzae</i>	4	4		
<i>P. aeruginosa</i>	1		1	

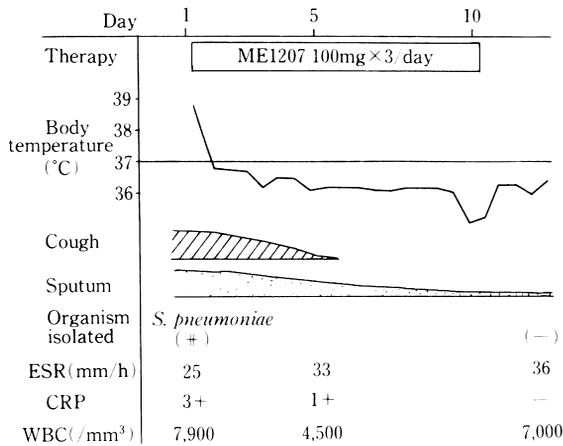


Fig. 1. Clinical course of case no.3 (73 years old, male, 50kg) with acute bronchitis and pneumoconiosis.

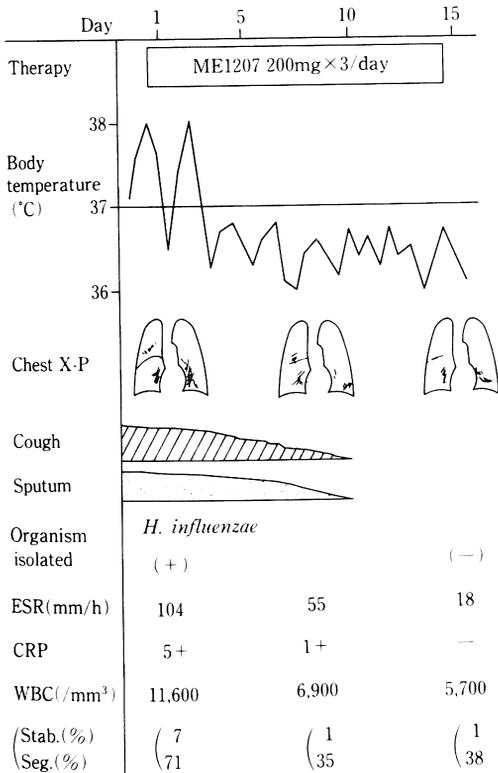


Fig. 2. Clinical course of case no.22 (68 years old, male, 50kg) with acute pneumonia.

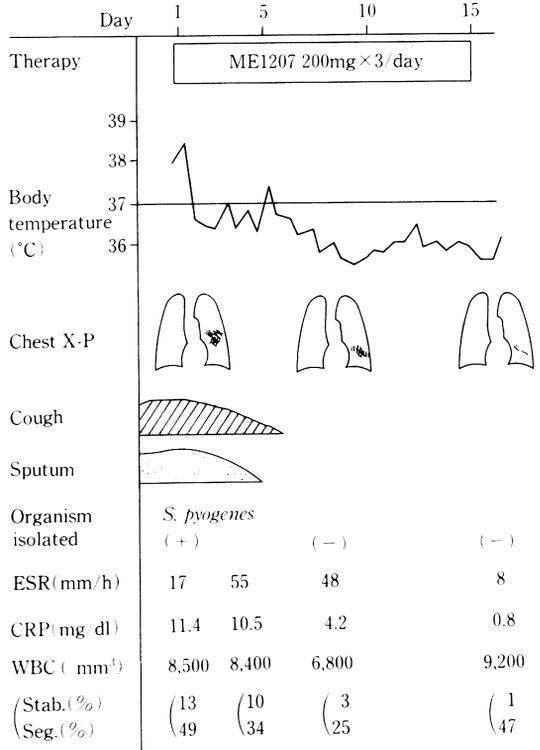


Fig. 3. Clinical course of case no.24 (35 years old, male) with acute pneumonia.

Table 5-2. Laboratory findings before and after administration of ME1207

No.	RBC ×10 ⁴ /mm ³	Hb g/dl	Plt ×10 ⁴ /mm ³	WBC /mm ³	Eosinophils (%)	GOT 10~28 IU/L	GPT 4~27 IU/L	AL-P	BUN 8~20 mg/dl	S-Cr 0.7~1.8 mg/dl
20	452	13.8	36.6	6,800	0.3	60	78	57 _{IU/L}	18.1	0.89
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
20	456	14.1	22.8	4,460	0.7	37	70	55 _{IU/L}	17.6	0.77
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
21	378	13.4	24.9	11,900	1.0	19	17	5.0 _{KA-U}	17.0	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
21	388	13.6	22.1	5,800	3.0	27	16	5.7 _{KA-U}	15.0	0.7
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
22	413	13.8	23.2	11,600	0	22	20	8.8 _{KA-U}	15.0	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
22	424	13.9	27.2	5,700	2.0	27	23	8.9 _{KA-U}	13.0	0.8
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
23	451	14.4	16.5	5,000	1.0	16	10	4.7 _{KA-U}	12.2	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
23	443	14.0	36.3	5,400	0	17	18	5.1 _{KA-U}	18.3	1.3
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
24	547	17.8	13.9	8,500	3.0	27	58	112 _{IU/L}	15.0	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
24	560	17.9	29.3	9,200	2.0	48	110	132 _{IU/L}	17.0	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
25	437	14.7	20.4	5,800	6.0	29	21	112 _{IU/L}	11.0	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
25	424	13.6	21.5	5,000	12.0	23	18	99 _{IU/L}	14.0	1.3
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
26	430	14.4	38.2	15,100	0	92	96	10.6 _{KA-U}	9.0	1.0
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
26	452	14.7	54.5	10,800	8.0	58	81	8.9 _{KA-U}	12.5	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
27	429	12.0	19.5	5,660	2.6	26	17	93 _{IU/L}	11.0	0.73
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
27	491	13.4	34.1	6,920	2.3	15	11	110 _{IU/L}	10.4	0.78
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
28	435	12.2	37.2	9,170	0.5	16	8	97 _{IU/L}	16.6	0.86
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
28	457	12.8	35.1	8,180	2.3	19	13	84 _{IU/L}	18.5	0.93
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
29	450	14.3	21.4	6,100	1.0	15	12	146 _{IU/L}	24.0	0.8
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
29	441	14.0	22.6	5,200	1.0	13	10	129 _{IU/L}	13.0	0.8
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
30	408	12.6	19.1	10,500	1.0	13	9	99 _{IU/L}	10.0	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
30	409	12.4	28.9	4,400	7.0	29	29	109 _{IU/L}	14.0	0.9
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
31	432	13.9	25.7	11,600	1.0	18	14	6.2 _{KA-U}	13.0	0.8
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
31	414	13.4	24.3	5,700	2.0	22	14	6.2 _{KA-U}	15.8	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
32	444	12.0	29.9	9,100	0	46	57	7.6 _{KA-U}	12.4	0.8
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
32	438	12.0	30.2	7,000	1.0	24	16	6.3 _{KA-U}	17.7	1.1
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓

る ME 1206 の抗菌力は CFIX や CFTM と同等か 1~2 管優れていた。K. pneumoniae と S. marcescens に対する ME 1206 の抗菌力は CFIX より 1~2 管劣るが、CFTM より 1/2 管優れていた。

2. 臨床成績

1) 臨床効果：Table 2 に症例の一覧を示し、Table 3 に疾患別の臨床効果を示した。本剤を投与した 32 例中 30 例で臨床効果の判定が可能であり、その内訳は著効 9 例、有効 19 例、やや有効と無効が各 1 例であり、93.3% の有効率を示した。肺炎の例でも基礎疾患を認めない群では半数以上が著効を示した。やや有効と無効の計 2 例は慢性気道感染症の例であった。臨床効果判定から除外した 2 例の内 1 例はマイコプラ

ズマ肺炎の例であり、もう 1 例は副作用のため 3 日間で投与を中止した例であった。

2) 細菌学的効果：Table 4 に菌種別細菌学的効果を示した。32 例中 13 例から計 14 株の有意病原細菌を分離し、内訳は、S. aureus 1 株、Streptococcus pneumoniae 4 株、Streptococcus pyogenes 1 株、Branhamella catarrhalis 3 株、H. influenzae 4 株及び P. aeruginosa 1 株であった。細菌学的効果の判定可能な 13 株中 11 株が本剤の投与により消失した。消失の得られなかったのは症例 8 で複数分離された 2 株 (B. catarrhalis と P. aeruginosa) であり、この例は臨床的にもやや有効の例であった。なお、Table 2 には菌量の記載されていない例があるが、協同研究施設の内に、

その細菌培養検査において肉眼的に菌量の多い菌種のみを菌量を記載せずに報告している施設があるためである。

3) 症例：代表的な症例の経過概要を以下に示す。

症例 3 73歳, 男性, 50 kg, 急性気管支炎, 塵肺
本例の経過概要を Fig.1 に示した。

平成元年2月15日から咳と痰及び38℃台発熱が出現したため, 翌16日当科を受診した。炎症所見を認めると共に喀痰から *S. pneumoniae* を分離したが, 外来における本剤の1日300 mg の投与により速やかな解熱, 上記症状及び臨床検査成績の改善が得られて有効と判定した。

症例 9 47歳, 男性, 68 kg, 気管支拡張症二次感染
以前から2年に1回程度の二次感染を起こしていた。今回は平成元年1月20日頃から発熱と共に膿性喀痰の増加が見られたため1月23日当科を受診した。喀痰からは有意の病原細菌を検出出来なかったが, 胸部レ線写真で陰影の増強が見られると共に炎症所見の増強を認めた。入院の上, 本剤の1日600 mg の投与を開始して4日後には解熱が得られ, 各炎症反応の正常化も得られて有効と判定した。

症例 22 68歳, 男性, 50 kg, 両側急性肺炎

本例の経過概要を Fig.2 に示した。

昭和64年1月6日から38.5℃発熱, 咳, 痰が出現して改善しないため, 1月11日当科を受診した。胸部レ線写真で両側の肺野に浸潤性陰影を認めると共に白血球数増加とCRPの陽性化を認め, 喀痰からは *H. influenzae* が分離された。入院の上, 本剤の1日600 mg の投与を開始したところ2日後には解熱が得られ, 分離菌の消失が得られると共に炎症反応の改善も著明であり, 有効と判定した。

症例 24 35歳, 男性, 急性肺炎

本例の経過概要を Fig.3 に示した。

平成元年12月20日頃より咳, 膿性痰, 38℃台発熱が出現し, 12月22日当科を受診した。胸部レ線写真で左下肺野に浸潤性陰影の出現が認められると共に喀痰からは *S. pyogenes* が分離され, 各炎症所見の亢進も見られた。外来において本剤の1日600 mg の投与を開始したところ臨床症状の改善が順調に得られると共に分離菌の消失及び臨床検査成績の速やかな改善が得られて著効と判定した。

症例 27 24歳, 女性, 急性肺炎, 陳旧性肺結核

平成元年3月5日より悪感, 発熱, 咳, 痰が出現したため, 3月8日当科を受診した。胸部レ線写真で右下肺野に浸潤性陰影の出現を認め, 炎症反応の亢進を認めると共に喀痰からは *B. catarrhalis* を分離した。

外来において本剤の1日600 mg の投与を開始したところ, 各炎症反応の改善と共に胸部レ線陰影の速やかな消失及び分離菌の消失を得て有効と判定した。

4) 副作用：本剤投与に伴う副作用及び臨床検査成績に与える影響について検討した。Table 5 には臨床検査成績の推移を示した。症例 31 で本剤の内服開始直後から嘔気が出現し, 患者の判断により3日間で内服を中止したところ, 嘔気はすぐ消失した。本剤投与に越因する可能性が考えられた。臨床検査成績の異常として好酸球数増多を3例(症例 2, 25, 26), GPTの上昇を1例(症例 12), GOTとGPTの上昇を1例(症例 24)に認めたが, 本剤の投与終了後に正常化した。いずれも本剤投与との関連が考えられたが軽度であり, 特に重篤とは言えなかった。

III. 考 察

近年の経口用セフェム系抗生物質の進歩は顕著であり, 注射用セフェム系抗生物質の第2, 第3世代薬剤に相当する薬剤が実用化されつつある。その中で第3世代として分類されるものにはCFIX, ceftoram pivoxil (CFTM-PI), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), ceftibuten (CETB), cefdinir (CFDN), cefetamet-pivoxil (CEMT-PI)があり, 従来の第1世代薬剤の弱点であるグラム陰性菌に対する不十分な抗菌力およびβ-lactamaseに対する不安定性とが克服されている。しかしながら, 一部の薬剤を除いては *S. aureus* に対する抗菌力が第1世代の薬剤よりむしろ低下する, という点が問題点として残った。この点に関して今回我々が検討したME 1207は, グラム陰性菌に対するのみならず, *S. aureus* をも含む広範囲の菌種に対して安定した抗菌スペクトラムを有する, とされる¹⁾。

さて, 呼吸器感染症は肺炎実質感染と気道感染とに2大別され, さらにそれぞれが基礎疾患を有する群と認めない群とに2分される²⁾。呼吸器基礎疾患を認めない群では肺炎実質感染群あるいは気道感染群とを問わず *S. aureus* や *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌と *H. influenzae* が起炎菌となる確率が高い。一方, 呼吸器基礎疾患を有する症例ではやはり肺炎実質感染・気道感染の別を問わず, *H. influenzae* および腸内細菌科やブドウ糖非醗酵菌などグラム陰性菌が主体となることが多い。そして, 本邦における高齢者人口の増大と相俟ってこれら呼吸器基礎疾患を有する症例の増加傾向が見られ, 外来管理の重要性も高まっている。かかる状況下では経口剤の意義が高いが, 急性から慢性までをもカバーする第一次選択薬剤としての資格は, グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範で安定した抗菌スペクトラムを有することにある。今回検討したME 1207は

そのような特長を有すると目されるが、原発性の急性感染症のみならず、続発性肺実質感染や慢性気道感染症をも含めた多様な呼吸器感染症に対して本剤がどのような有効性を示すかは検討に値する興味ある問題であると思われる。

今回の私共の *in vitro* 抗菌力の検討からは *S. aureus* に対して本剤は検討薬剤中で最も強い抗菌力を有することが知られ、グラム陰性桿菌に対しても CFPM-PI にほぼ匹敵する抗菌力を有することが知られた。第3世代セフェム系薬剤の殆どが *S. aureus* に対しては抗菌力が不十分であること及び本邦においてそのような第3世代セフェム系抗生物質が広範に使用されるようになった1980年代になってから MRSA の増加が多数の施設から報告されていることに鑑みれば、それらの薬剤よりも優位を占める本剤の臨床的位置付けはおのずから明確であると思われる。

今回の私共の臨床成績を検討すると、急性上気道炎や急性気管支炎、急性肺炎などでは高い有効率を挙げ得たが、慢性気道感染症において有効性がやや低かった。 β -ラクタム系薬剤の共同の弱点である肺組織への低移行性に起因すると思われるが、新世代のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤が多数輩出している現在、このような慢性気道感染症例に対しての、本剤をも含む

経口用第3世代セフェム系抗生物質の適応に関しては、投与量の増量や投与方法の再検討をも含めて今後さらに再考しなければならない問題と考える。一方、急性肺炎をも含む急性型呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果は満足すべきものであり、十分に第一次選択薬剤としての資格を有するものと言えよう。

以上のことから、呼吸器感染症の分野において ME 1207 の役割として、急性型呼吸器感染症の外来管理における第一次選択薬剤という臨床的位置付けが考えられる。基礎疾患を保有しない原発性呼吸器感染症に対する適応が特に高いが、慢性気道感染症に対しては配慮が必要である。いずれにしろ、起炎菌の正しい決定と症例の病態及び薬剤の体内動態を十分に把握した上での適切な投与計画が感染症治療の基本であり、本剤を臨床応用する場合にも、そのような取り組みを行ってこそ高い有用性が期待できると考える。

文 献

- 1) 横田 健, 島田 馨: 第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。ME 1207, 東京, 1991
- 2) 渡辺 彰: 呼吸器感染症の病態と起炎菌および薬剤感受性。Progress in Medicine 10: 2517~2523, 1990

IN VITRO ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ME1207 AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY IN RESPIRATORY INFECTIONS

Akira Watanabe, Yoshihiro Honda, Yutaka Tokue,
Naoto Kitamura, Satoru Shoji, Hiroaki Kikuchi,
Masakichi Motomiya

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Yushi Nakai¹⁾, Jun-ichi Saito¹⁾

Department of Respiratory Diseases, Tohoku Kosei-Nenkin Hospital

Tsukasa Yoshida, Ken-ichi Takeuchi
Hiromi Kanayama, Toshiharu Ito

Department of Respiratory Diseases, Iwate Prefectural Central Hospital

Kiyoshi Konno, Tsuneo Sayama, Shigeru Shimoda²⁾
Tohru Kanaya, Satoshi Shindo¹⁾

Department of Internal Medicine, Tohoku Chuo Hospital

Kazuo Sato

Department of Internal Medicine, Sato Hospital

Toshio Nakamura, Hideo Togashi

Department of Internal Medicine, Yokohama-shi Seibu Hospital, St. Marianna University

1) Present address : Department of Internal Medicine, Research Institute for
Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

2) Present address : Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital

ME1207, an ester derivative of ME1206, has been developed in Japan as a new cephem for oral use. We measured the *in vitro* antimicrobial activity of ME1206 by the broth dilution method and evaluated the therapeutic efficacy of ME1207 in respiratory tract infections. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of ME1206, cefixime (CFIX), ceftam (CFTM), cefaclor (CCL) and ampicillin (ABPC) against 20 strains each of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Haemophilus influenzae* and *Pseudomonas aeruginosa*, and 18 strains each of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* and *Serratia marcescens* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown by the MICs, ME1206 was more active than the other agents against MSSA. All agents tested had no potent activity against either MRSA or *P. aeruginosa*. Against *H. influenzae* and *Enterobacteriaceae*, ME1206 was somewhat more active than CFTM, but less active than CFIX. Daily dose of 300 mg (11 cases) or 600 mg (21 cases) of ME1207 were given orally to 32 patients for 3 to 14 days (mean : 10.5 days) : 1 patient with acute pharyngitis, 2 with acute bronchitis, 8 with chronic respiratory infections and 21 with acute pneumonia. The clinical efficacy was excellent in 9, good in 19, fair in one and poor in one. Two cases were excluded from the clinical evaluation ; one case because of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia and the other because of only two days treatment to develop adverse reactions. Fourteen causative organisms were identified 1 strain of *S. aureus*, 4 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 1 strain of *Streptococcus pyogenes*, 3 strains of *Branhamella catarrhalis*, 4 strains of *H. influenzae* and 1 strain of *P. aeruginosa*. Eleven of 13 strains, against which the bacteriological effects could be evaluated, were eradicated. Nausea was observed in one patient. Eosinophilia was observed in three patients and an elevation of transaminase was observed in two patients, but these returned to normal after completion of the therapy. From these results, we conclude that ME 1207 is one of the most useful cephem agents for oral use as first choice drug in the treatment of respiratory tract infections in out-patient clinics.