

ME 1207 に関する基礎的・臨床的検討

小林 芳夫・内 田 博

慶應義塾大学中央臨床検査部*

小 川 哲 平・小 林 広 幸

同 内科

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤 ME 1207 の基礎的検討を行なう目的で、抗菌活性体 ME 1206 の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* おおの臨床分離株に対する抗菌力を検討した。methicillin-resistant *S. aureus* に対する ME 1206 の MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったがそれ以外の *S. aureus* には良好な抗菌力を示し、その抗菌力は cefaclor (CCL), cefuroxime (CXM), cefteteram (CFTM) および cefpodoxime (CPDX) のいずれよりも優れていた。*E. coli* 及び *K. pneumoniae* に対しても本剤の抗菌力は良好で、前者に対しては CCL, CXM, CPDX および cefixime (CFIX) より優れ、CFTM とほぼ同等、また後者に対しては CCL, CXM より優れ CFTM, CPDX および CFIX には劣っていた。5 例の急性咽頭炎および 5 例の急性気管支炎患者に ME 1207 を 1 日量 300 から 600 mg 投与し、全例有効以上の成績を得た。 β -streptococcus あるいは *Haemophilus influenzae* が分離された症例が各々 1 例あったが、いずれも除菌され、細菌学的効果は消失と判定された。本剤によると考えられる副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。抗菌力測定の結果および若干の臨床治験成績から、ME 1207 は今後さらに臨床的検討を加える価値のある薬剤と考えられた。

Key words : ME 1207, 細菌学的検討, 臨床効果

ME 1207 は新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤で、経口吸収されない抗菌活性体 ME 1206 の 4 位カルボン酸にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより、経口吸収性を高めた prodrug である。今回、ME 1206 の臨床材料由来菌株に対する抗菌力の検討を行ない、さらにその prodrug である ME 1207 の臨床的検討を行なう機会を得たのでその成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 材料と方法

供試薬剤 : ME 1206 (明治製菓株式会社) および比較対照薬剤として cefaclor (CCL : 塩野義製薬株式会社), cefuroxime (CXM : 日本グラクソ株式会社), cefteteram (CFTM : 富山化学工業株式会社), cefpodoxime (CPDX : 三共株式会社) ならびに cefixime (CFIX : 藤沢薬品工業株式会社) の標準品を各社より提供を受けて使用した。

供試菌株 : 供試菌株としては *Staphylococcus aureus* 26 株, *Escherichia coli* 27 株 および *Klebsiella*

pneumoniae 25 株を使用した。1989 年血中由来株 *K. pneumoniae* の 7 株以外は全て 1990 年臨床分離非血液由来株で行なった。

最小発育阻止濃度測定法 : 最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration : MIC) の測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従い寒天平板倍希釈法で行なったが、接種菌量は一昼夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を使用した。寒天培地としては Mueller Hinton Agar (BBL) を使用した。

2. 結果

26 株の *S. aureus* に対する ME 1206 の MIC は 10 株に対し 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 残る 16 株に対しては 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これら 16 株は全て methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) であった。従って *S. aureus* 26 株に対する本剤の MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。しかし Table 1 に示したように MRSA を除いた *S. aureus* (methicillin-sensitive *S. aureus* : MSSA) に対する本剤の MIC₅₀ および MIC₉₀ はいずれも 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。従っ

*〒160 新宿区信濃町 35

てMSSAに対するMIC₉₀はCCL, CXM, CFTM およびCPDXのいずれよりも低値で、本剤の抗菌力が最も優れていた。MRSAに対してはこれら比較対照薬剤のいずれも100 µg/ml以上のMICであった。

E. coli 27株中1株に対して、ME 1206は12.5 µg/mlのMICであった。この株に対する比較対照薬剤のMICはCFTMが12.5 µg/mlのMICであったのを除けばいずれの薬剤も100 µg/ml以上のMICであった。この1株を除く26株に対する抗菌力をTable 1に示した。ME 1206は0.1から0.39 µg/mlのMICでMIC₅₀およびMIC₉₀はおのおの0.2 µg/mlならびに0.39 µg/mlであり、最も多数株が分布していたMIC (modal MIC)は0.2 µg/mlで12株であった。従って本剤の*E. coli*に対する抗菌力はCCL, CXM, CPDXおよびCFIXより優れ、CFTMとはほぼ同等と言える抗菌力であった。

また*K. pneumoniae* 25株に対するME 1206のMICは0.05から0.78 µg/mlに分布しており、MIC₅₀およびMIC₉₀はおのおの0.2 µg/mlならびに0.39 µg/mlでありmodal MICは0.2 µg/mlで12株であった。本剤の*K. pneumoniae*に対する抗菌力はCCL, CXMより優れCFTM, CPDXおよびCFIXよりは劣っていた (Table 1)。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1989年10月から1990年2月迄に慶應義塾大学病

院内科に於いて細菌感染症が疑われ、本剤投与の同意の得られた患者にME 1207を投与した。一回の投与量は100 mgあるいは200 mgで1日3回、年齢、症状等に応じて投与した。臨床効果、細菌学的効果ならびに本剤投与に伴う副作用あるいは臨床検査値異常の有無の判断は既に報告した基準³⁾で行なった。

2. 結果

Table 2に投与症例全10例の年齢、性別、基礎疾患、投与量、投与方法、臨床効果、並びに細菌学的効果を一括して掲げた。まず年齢分布は22歳から63歳までで、性別は男性6例、女性4例であった。投与量、投与期間であるが1回100 mg投与1日3回が3例でその投与期間は4日から22日間であり、1回200 mg 1日3回が7例で投与期間は4日から21日間であった。

症患者別では5例が急性咽頭炎、残る5例が急性気管支炎患者であったが全例有効以上の成績を得た。*β*-streptococcus, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *K. pneumoniae* および *Branhamella catarrhalis* が分離された症例が各々1例ずつあったが、いずれも除菌され細菌学的効果は消失と判定された。本剤によると考えられる副作用は認められなかった。またTable 3には投与前後の臨床検査値を示したが投与前後での臨床検査値の異常変動は認められなかった。

III. 考察

新しく開発された経口用セファロsporin系抗生剤

Table 1. MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀ and modal MIC of ME1206, cefaclor, cefuroxime, cefteteram, cefpodoxime and cefixime against clinical isolates (µg/ml)

Organism (no. of strains)	Antibiotic	Range of MICs	MIC ₅₀	MIC ₉₀	modal MIC*
methicillin-sensitive <i>S. aureus</i> (10)	ME1206	0.78	0.78	0.78	0.78
	cefaclor	1.56~3.13	1.56	3.13	1.56
	cefuroxime	1.56	1.56	1.56	1.56
	cefteteram	1.56~3.13	3.13	3.13	3.13
	cefpodoxime	3.13	3.13	3.13	3.13
<i>E. coli</i> (26)	ME1206	0.1~0.39	0.2	0.39	0.2
	cefaclor	0.39~3.13	1.56	3.13	1.56
	cefuroxime	0.78~12.5	3.13	6.25	6.25
	cefteteram	0.05~0.39	0.2	0.39	0.2
	cefpodoxime	0.1~0.78	0.39	0.78	0.39
	cefixime	0.025~0.78	0.78	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> (25)	ME1206	0.05~0.78	0.2	0.39	0.2
	cefaclor	0.78~1.56	0.78	1.56	0.78
	cefuroxime	0.78~6.25	3.13	6.25	3.13
	cefteteram	0.05~0.39	0.2	0.2	0.2
	cefpodoxime	0.05~0.2	0.2	0.2	0.2
	cefixime	0.025~0.2	0.1	0.2	0.1

*modal MIC: MIC value with a high frequency distribution.

Table 2. Clinical results of ME1207

Case		Infection	Severity	Isolated organism	before ↓ after	ME1207 mg × times × days	Evaluation	
No.	age sex	primary disease					bacteriological	clinical
1	46 M	acute pharyngitis	moderate	NF ↓ NF	100 × 3 × 14	unknown	good	
		iron deficiency anemia						
2	22 M	acute pharyngitis	mild	NF ↓ NF	100 × 3 × 4	unknown	excellent	
		(—)						
3	37 F	acute pharyngitis	mild	<i>H. parainfluenzae</i> ↓ NF	200 × 3 × 14	eradicated	excellent	
		(—)						
4	57 F	acute pharyngitis	mild	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	200 × 3 × 4	eradicated	excellent	
		leukopenia						
5	59 F	acute pharyngitis	mild	NF ↓ (—)	200 × 3 × 14	unknown	good	
		ITP						
6	42 M	acute bronchitis	mild	<i>β-streptococcus</i> ↓ NF	100 × 3 × 22	eradicated	good	
		lymphocytosis						
7	59 M	acute bronchitis	moderate	<i>K. pneumoniae</i> ↓ NF	200 × 3 × 21	eradicated	excellent	
		multiple myeloma						
8	37 F	acute bronchitis	mild	NF ↓ NF	200 × 3 × 15	unknown	good	
		(—)						
9	57 M	acute bronchitis	mild	<i>H. parahaemolyticus</i> ↓ NF	200 × 3 × 8	eradicated	excellent	
		leukocytosis						
10	63 M	acute bronchitis	mild	<i>B. catarrhalis</i> ↓ NF	200 × 3 × 13	eradicated	excellent	
		(—)						

NF: normal flora, ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura.

である ME 1207 の抗菌活性体である ME 1206 に対する抗菌力を当院における臨床材料由来株を用いて検討した。すなわち各種経口用セファロsporin系抗生剤を比較対照薬剤として *S. aureus*, *E. coli* ならびに *K. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力を比較検討し、当院臨床分離株においても既報の抗菌力の比較検討試験成績¹⁾と同様の成績を得た。すなわち本剤は少なくともこれら3菌種に対する感染症の治療薬剤として、抗菌力の面からは期待し得る薬剤と言えよう。

また、ME 1207 の臨床的検討もあわせて行ない有効率は100%であったが、対象とした疾患が急性気管支炎や急性咽頭炎であり、しかも起因菌が不明であるなどの症例も含まれており、臨床治験としては全てが必

ずしも適切ではないと言えるものであった。また基礎的検討を行なった3菌種を起因菌とする症例は *K. pneumoniae* の1例であり、現段階で本剤の臨床的有用性を論じることは困難のように思われる。しかし臨床的に特記すべき副作用や本剤の投与によると考えられる重大な臨床検査値異常もなく、比較的長期投与が可能であったことは、より適切な症例を選択することにより、本剤の臨床的有用性を正しく判断しうる可能性を示唆するものと考えられる。

文 献

- 1) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and

Table 3. Laboratory data

Case no.	WBC (/mm ³)	RBC (×10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	5,100	501	12.8	43.1	26.5	9	0.95	13	10	109	14.9	1.1
	5,200	499	12.6	42.4	28.8	4	0.38	14	10	103	13.3	1.1
2	3,700	520	15.5	47.3	21.1	2	1.50	11	6	156	10.4	1.1
	3,900	515	15.3	47.0	20.8	4	0.35	11	5	147	10.6	1.1
3	5,900	450	13.0	40.6	19.2	10	0.80	13	11	179	10.8	0.8
	5,200	448	13.2	39.5	27.6	10	0.11	13	10	187	14.5	0.9
4	6,600	391	12.2	35.9	18.9	20	0.35	14	11	162	25.5	0.9
	4,200	382	12.0	36.6	16.9	10	0.15	11	13	152	20.8	0.9
5	8,300	438	12.5	38.5	23.2	30	1.50	10	15	200	10.9	0.9
	7,700	478	13.4	41.5	23.3	10	0.12	19	12	200	17.9	0.9
6	19,400	216	7.2	22.9	26.5	44	0.06	22	14	140	11.0	1.0
	11,200	172	5.9	17.5	26.9	45	0.29	20	12	126	13.9	0.9
7	8,800	501	16.4	49.6	18.4	10	0.28	24	18	235	19.2	1.1
	7,700	520	16.4	49.8	17.4	12	0.18	21	22	223	16.8	1.0
8	4,800	407	10.8	35.8	13.5	34	0.60	11	7	105	8.0	0.7
	4,000	400	10.8	34.0	15.1	17	0.06	10	6	101	6.5	0.6
9	10,200	490	15.7	47.1	28.1	18	1.50	16	14	172	15.5	1.0
	10,200	469	14.6	44.7	27.5	10	0.38	11	11	164	12.2	1.1
10	4,400	441	13.2	40.8	17.5	14	0.33	13	8	166	11.8	1.2
	6,600	478	14.7	45.9	21.0	51	0.16	10	6	139	16.8	1.1

before
after

in vivo antibacterial activities of ME 1207, a new oral cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother. 32 : 1421~1426, 1988

2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

3) 小林芳夫, 小川哲平, 木崎昌弘, 藤森一平 : Cefdinir に関する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-2) : 370~376, 1989

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON ME 1207,
A NEWLY DEVELOPED ORAL CEPHALOSPORIN

Yoshio Kobayashi, Hiroshi Uchida, Teppei Ogawa,
Hiroyuki Kobayashi

Division of Microbiology, Central Laboratories &
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

In vitro activity of ME1206, the active free acid of ME1207, a newly developed cephalosporin antibiotic for oral use, was studied by determining the minimum inhibitory concentration with the agar two-fold dilution method. ME1206 was not active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* but it showed excellent activity against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* among these drugs, cefaclor, cefuroxime, cefteram and cefpodoxime. ME1206 was more active against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* than cefaclor and cefuroxime, however, it was less active than cefteram. ME1206 was more active against *Escherichia coli* and less active against *Klebsiella pneumoniae* than cefpodoxime and cefixime. Five patients with acute pharyngitis and 5 with acute bronchitis were successfully treated with 300mg or 600mg a day of ME1207, respectively. Neither significant side effects nor abnormalities of laboratory data were detected with administration of ME1207.