

呼吸器感染症に対するME 1207の基礎的・臨床的検討

松本 文夫・桜井 馨・今井 健郎・高橋 孝行¹⁾森田 雅之²⁾

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科*

同 検査科¹⁾同 薬剤科²⁾

新経口セフェム系抗生剤であるME 1207について抗菌力・臨床効果を検討したところ、以下のごとき成績を得た。

1) 抗菌力：臨床分離 *Staphylococcus aureus*, methicillin 耐性 *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の抗菌力を測定したところ、*S. aureus* は $1.56 \mu\text{g/ml}$, methicillin 耐性 *S. aureus* は $>100 \mu\text{g/ml}$, *E. coli* は $0.39 \mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* は $0.78 \mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* は $0.39 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* は $>100 \mu\text{g/ml}$ の MIC₉₀ 値であった。

2) 臨床成績：本剤を急性気管支炎 8 例、急性扁桃炎 2 例、慢性気管支炎 1 例の計 11 例に 1 回 100 mg ないし 200 mg 1 日 3 回食後経口的に使用した。臨床効果は、急性気管支炎 8 例中 7 例有効、急性扁桃炎 2 例とも有効、慢性気管支炎 1 例は有効であり、全体では 11 例中 10 例 90.9% の有効率であった。細菌学的効果については 3 例が判定可能であった。検出菌は *S. aureus* 1 例、*K. pneumoniae* 2 例で、全例除菌された。副作用は自他覚的には認められず、また本剤による臨床検査値の異常もなかった。

Key words : ME 1207, 抗菌力, 臨床効果

ME 1207 は明治製菓株式会社で開発された新経口セフェム系抗生剤であり、腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによって速やかに加水分解され ME 1206 になる prodrug である。本剤はグラム陽性およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有し、特に、従来の経口セフェム剤に比し *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する優れた抗菌力を示す¹⁾。

今回われわれは本剤の抗菌力および臨床効果について検討した。

I. 材料ならびに研究方法

1) 抗菌力

当院において 1989 年 4 月から 1990 年 3 月迄の 1 年間に臨床材料から分離した *S. aureus*, methicillin 耐性 *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* および *Pseudomonas aeruginosa* 各 25 株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。

培地には pH 7.2 Sensitivity test Agar (栄研化学) を使用し、 $100 \mu\text{g/ml}$ から $0.05 \mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈系列で薬剤を含む感受性測定用平板培地を作成し、一夜培養菌液の 100 倍希釈液の一白金耳 (内径 1 mm) を接種した。37°C 24 時間培養後完全に発育を阻止された最低濃度をもって MIC とした。本剤の他に ceftam (CFTM), cefixime (CFIX), cefpodoxime (CPDX) についても同時に MIC を測定し、本剤のそれと比較した。

2) 臨床的検討

(1) 対象

対象は、急性気管支炎 8 例、急性扁桃炎 2 例、慢性気管支炎 1 例計 11 例であり、性別は男性 8 例、女性 3 例で、年齢は 17~73 歳に分布し、平均年齢は 40.3 歳であった。

(2) 使用方法

本剤の 100 mg 錠を用い、使用量は原則として 1 回 100 mg ないし 200 mg とし、1 日 3 回使用した。使用期間

*〒 235 横浜市磯子区汐見台 1-6-5

は4～11日で平均5.9日であった。なお、効果判定に影響を及ぼす薬剤の併用は一切行わなかった。

(3) 効果判定基準

臨床効果は本剤使用后3日以内に自、他覚症状の改善が認められたものを著効、4～7日で改善あるいは正常化したものを有効、7日以後もなお改善正常化がみられなかったか、あるいは不変のものを無効とした。細菌学的効果は本剤使用前後の原因菌の消長から、消失、菌交代、減少、不変の4段階で判定した。

(4) 安全性

本剤の使用に際し、自覚症状による副作用を検討するとともに使用前後に可能な限り血液一般検査(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球、血小板)と生化学検査(S-GOT、S-GPT、ALP、BUN、S-Cr)を実施し、異常値発現の有無を検討した。なお、以上の臨床検討は1989年2月より1989年6月の間に行われた。

Table 1. *In vitro* activity of ME1206 and other drugs

Organism (No. of strains)	Compound	Range of MIC	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (25)	ME1206	0.39~1.56	0.78	1.56
	CFTM	1.56~6.25	3.13	6.25
	CFIX	3.13~50	12.5	12.5
	CPDX	1.56~25	3.13	6.25
MRSA (25)	ME1206	12.5~>100	100	>100
	CFTM	12.5~>100	>100	>100
	CFIX	100~>100	>100	>100
	CPDX	100~>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (25)	ME1206	≤0.05~0.78	0.2	0.39
	CFTM	≤0.05~0.78	0.2	0.39
	CFIX	≤0.05~1.56	0.2	0.78
	CPDX	0.1~1.56	0.39	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (25)	ME1206	≤0.05~3.13	0.2	0.78
	CFTM	≤0.05~3.13	0.2	1.56
	CFIX	≤0.05~0.78	0.1	0.39
	CPDX	≤0.05~3.13	0.2	1.56
<i>Proteus mirabilis</i> (25)	ME1206	≤0.05~0.78	0.1	0.39
	CFTM	≤0.05~0.78	0.1	0.39
	CFIX	≤0.05~0.39	≤0.05	0.2
	CPDX	≤0.05~0.39	0.1	0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (25)	ME1206	6.25~>100	>100	>100
	CFTM	12.5~>100	>100	>100
	CFIX	12.5~>100	>100	>100
	CPDX	100~>100	>100	>100

CFTM : ceftam, CFIX : cefixime, CPDX : cefpodoxime

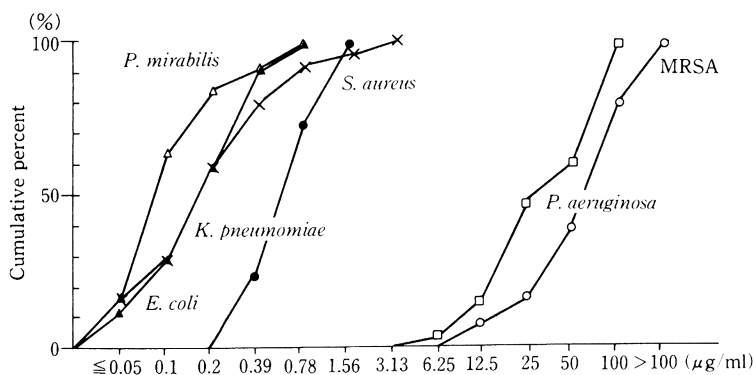


Fig. 1. Susceptibility distribution of ME1206 in clinical isolates (25 strains each)

II. 成 績

1) 抗菌力 (Table 1, Fig. 1)

S. aureus 25 株に対する ME 1206 の MIC 分布は 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 25 株中 21 株 (84%) は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止され MIC₉₀ 値は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であり, CFTM, CPDX より 2 管程度優れていた。

Methicillin 耐性 *S. aureus* 25 株に対する本剤の MIC 分布は 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ にあり, MIC₉₀ 値は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, CFTM とほぼ同等, CFIX, CPDX より優れていた。

E. coli 25 株に対する ME 1206 の MIC 分布は \leq 0.05~0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり, MIC₅₀, MIC₉₀ 値はそれぞれ 0.2, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, CFTM, CFIX とほぼ同等, CPDX より優れていた。

K. pneumoniae 25 株に対する本剤の MIC 分布は \leq 0.05~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 25 株中 23 株 (92%) が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止され, CFIX より 2 管程度劣るものの, CFTM, CPDX とほぼ同等の成績であった。

P. mirabilis 25 株に対する ME 1206 の MIC 分布は

0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株が発育を阻止され, 25 株中 21 株 (84%) が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。CFIX, CPDX より 1 管程度劣るが CFTM とほぼ同等であった。

P. aeruginosa 25 株に対する本剤の MIC は, 6.25 ~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, CFIX, CFTM より 1 管程度優れていた。

S. aureus, methicillin 耐性 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* および *P. aeruginosa* 6 菌種に対する本剤の MIC 分布を Fig. 1 に示した。

2) 臨床成績

ME 1207 の使用症例を Table 2 に示した。本剤の使用量は Table 2 のごとく急性気管支炎 4 例, 急性扁桃炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例では 1 回 100 mg, 他は 1 回 200 mg であった。評価可能であった呼吸器感染症 11 例のうち, 急性気管支炎 7 例, 急性扁桃炎 2 例, 慢性気管支炎 1 例で有効の結果が得られた。一方, 細菌学的効果は, 急性気管支炎および急性扁桃炎で原因菌として検出し得た *S. aureus* 1 株, *K. pneumoniae* 2 株は除菌された。

臨床的自, 他覚的副作用については, 本剤によると

Table 2. Therapeutic results with ME1207

no.	age sex	clinical diagnosis	causative organism	daily dose mg \times times duration	response		side effects
					clinical	bacterio- logical	
1	33 M	acute bronchitis	—	$\frac{100 \times 3}{7}$	good	—	—
2	66 M	acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	$\frac{100 \times 3}{4}$	good	eradicated	—
3	21 M	acute bronchitis	—	$\frac{100 \times 3}{4}$	good	—	—
4	24 M	acute bronchitis	—	$\frac{200 \times 3}{5}$	poor	—	—
5	57 M	acute bronchitis	—	$\frac{200 \times 3}{7}$	good	—	—
6	73 F	chronic bronchitis	—	$\frac{100 \times 3}{11}$	good	—	—
7	36 F	acute tonsillitis	—	$\frac{100 \times 3}{8}$	good	—	—
8	27 M	acute tonsillitis	<i>K. pneumoniae</i>	$\frac{100 \times 3}{4}$	good	eradicated	—
9	31 F	acute bronchitis	<i>K. pneumoniae</i>	$\frac{200 \times 3}{4}$	good	eradicated	—
10	58 M	acute bronchitis	—	$\frac{100 \times 3}{7}$	good	—	—
11	17 M	acute bronchitis	—	$\frac{200 \times 3}{4}$	good	—	—

Table 3. Laboratory findings before and after administration of ME1207

no.	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3$)		Pl ($\times 10^4$)		GOT (IU)		GPT (IU)		ALP (KA)		BUN (mg/dl)		S-Creat. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	486	499	15.4	15.4	48.5	47.3	16.4	18.4	31.4	32.6	32	22	57	38	5.9	4.9	14.7	13.9	0.94	0.91
2	427	421	13.0	12.8	40.9	40.1	4.6	4.1	19.8	22.4	27	33	11	18	6.7	6.7	13.0	12.5	0.73	0.73
3	557	549	15.8	16.1	50.8	49.6	13.5	7.2	27.9	23.8	30	29	16	16	5.9	5.8	16.1	16.2	0.84	0.85
4	499	500	14.0	13.9	44.6	43.7	7.7	6.5	35.1	38.6	23	24	28	25	6.6	6.4	13.5	14.0	0.92	0.89
5	423	428	14.1	14.0	43.7	42.9	8.1	6.6	27.3	28.1	20	19	13	8	5.3	5.0	12.4	12.6	0.86	0.81
6	487	500	13.4	14.1	42.2	43.7	6.1	6.5	26.8	22.7	24	21	19	19	6.6	6.8	14.1	13.2	0.69	0.68
7	436	431	13.7	13.4	42.7	41.3	9.7	5.8	24.0	25.6	16	16	10	8	6.0	5.2	16.8	16.1	0.81	0.73
8	472	469	15.1	15.0	45.5	45.5	5.8	5.3	19.4	20.5	29	25	58	35	5.9	5.1	12.4	14.1	0.97	0.84
9	456	438	13.3	12.0	39.3	37.1	14.6	6.8	21.9	28.8	24	19	15	16	3.3	4.2	9.1	15.6	0.59	0.68
10	503	509	14.4	14.2	43.2	43.3	6.4	5.5	26.0	—	14	20	9	10	6.7	5.9	14.2	13.5	0.80	0.76
11	529	505	15.2	14.8	47.9	45.4	7.5	6.3	39.8	36.8	12	15	12	10	5.1	6.1	10.9	10.4	0.96	0.86

B: before, A: after

思われるものではなく、臨床検査値の異常変動も認められなかった (Table 3)。

III. 考 察

新経口セフェム系抗生剤 ME 1206 は従来の経口セフェム剤に比し、グラム陽性、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤に比し優れていることが報告されている¹⁾。われわれの基礎的検討において行われた ME 1206 の抗菌力は、*S. aureus* については CFTM, CPDX より優れていたが、MRSA については CFTM とほぼ同等の成績であった。また Tamura ら²⁾ はグラム陰性菌に対して本剤は CFIX より劣っていると報告しているが、われわれの検討でもほぼ同様な成績であった。*P. aeruginosa* については Sakagami ら³⁾ の報告と同様本剤の方が CFIX, CPDX より優れた成績であった。本剤の抗菌力はグラム陽性菌については CPDX, CFTM, CFIX より優れ、グラム陰性桿菌については CFTM, CFIX, CPDX と同等と判断された。

呼吸器感染症の主要起炎菌に対する本剤の MIC₉₀ 値は、*S. pneumoniae* <0.05 μ g/ml, *K. pneumoniae* 0.78 μ g/ml, *H. influenzae* 0.05 μ g/ml で、基礎的検討での抗菌力と 200 mg 投与時の体内動態の AUC が 8.56 μ g \cdot h/ml, 最高血中濃度 (C_{max}) が 2.56 μ g/ml, 血中半減期 (T_{1/2}) が 1.17 h¹⁾ からその有効性が示唆された。本剤の臨床的検討成績では 1 回 100 mg ないし

200 mg 1 日 3 回使用例で有効率が高かったが¹⁾, われわれも同様な使用方法により 11 例中 10 例が有効以上であり、有効率 90.9% と満足すべき成績であった。その要因としては本剤使用例のほとんどが外来通院の軽症例であったこともあると思われる。

特に高齢者の呼吸器感染症においてグラム陽性菌の分離頻度が低下している⁴⁾ ような現況においては、本剤のようなグラム陰性菌を含む幅広い抗菌スペクトルを有する薬剤は有用であると考えられる。

以上、特筆すべき副作用も見られず、本剤は基礎的および臨床的検討より呼吸器感染症に対して有効な薬剤と思われた。

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) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME 1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1421~1426, 1988
- 3) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, Yoshida T, Nishihata K, Fukatsu S: Synthesis and oral activity of ME 1207, a new orally active cephalosporin. *J Antibiot* 43: 1047~1050, 1990
- 4) 松本文夫, 平林哲郎, 上田 泰: わが国における感染症の変ぼう (2)。*Chemotherapy* 34: 466~467, 1986

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES OF ME 1207
IN RESPIRATORY INFECTIONS

Fumio Matsumoto, Iwao Sakurai, Takeo Imai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital
1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

Takayuki Takahashi

Department of Clinical Testing, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

Masayuki Morita

Pharmacy, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

The antibacterial activity and clinical efficacy of a novel oral cephem antibiotic ME 1207 were investigated, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity : The activity of ME 1207 against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S.aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* was determined. The MIC₉₀ of ME 1207 was 1.56 µg/ml against *S. aureus*, >100 µg/ml against methicillin-resistant *S.aureus*, 0.39 µg/ml against *E. coli*, 0.78 µg/ml against *K. pneumoniae*, 0.39 µg/ml against *P. mirabilis* and >100 µg/ml against *P. aeruginosa*.

2) Clinical efficacy : ME 1207 was orally administered in a dose of 100 or 200 mg t.i.d. after meals to 11 subjects, including 8 patients with acute bronchitis, 2 with acute tonsillitis, and 1 with chronic bronchitis. The drug was effective in all the patients but one with acute bronchitis. The effectiveness rate was 90.9% (10/11 cases).

The bacteriological effect of ME 1207 could be assessed in 3 patients. The causative organisms isolated were *S. aureus* in 1 case and *K. pneumoniae* in 2 and they were eradicated in all the cases after treatment. Side effects or abnormal laboratory findings were not observed.