

ME 1207 に関する基礎的・臨床的検討

山本 和英・林 嘉光・山田 保夫・武内俊彦

名古屋市立大学第一内科*

加 藤 政 仁

NTT 東海総合病院内科

花木 英和・多代 友紀・伊藤 剛

名古屋市立東市民病院第四内科

新しく開発された ME 1207 について基礎的、臨床的に検討し、以下の成績を得た。

1. 抗菌力：各種臨床分離菌に対する ME 1206 の MIC を測定し、cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) と比較検討した。*Staphylococcus aureus* に対する MIC は $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ にみられ CCL, CFIX より優れていた。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* に対する MIC は $0.05 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ にみられ、いずれも CCL に勝る成績であったが CFIX より 1~3 段階劣っていた。*Serratia marcescens* に対する MIC は $0.2 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上と幅広く、CFIX よりやや劣る成績であった。*Pseudomonas aeruginosa* では CCL, CFIX と同様に抗菌力を認めなかった。

2. 臨床的検討：ME 1207 を肺炎 7 例、急性気管支炎 6 例、急性扁桃炎 1 例、慢性気道感染症の急性増悪 6 例、尿路感染症 1 例の計 21 例に投与した。その結果、21 例中著効 2 例、有効 13 例、やや有効 4 例、無効 2 例で有効率は 71.4 % であった。自他覚的な副作用はみられず、臨床検査値異常として GOT, GPT の上昇が 2 例と ALP および γ -GTP の上昇が 1 例にみられた。

Key words：ME 1207, ME 1206, 経口用セフェム剤, 抗菌力, 呼吸器感染症

ME 1207 は新しく開発されたエステル型経口セフェム剤で、内服後腸管壁のエステラーゼにより加水分解され活性な ME 1206 となるプロドラッグである。本剤はグラム陽性、陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌では *Staphylococcus aureus* に優れた抗菌活性をもつ薬剤である¹⁾。

今回、ME 1206 の臨床分離株に対する試験管内抗菌力に関する基礎的検討を行うと共に、内科領域における諸感染症に対する ME 1207 の臨床的な検討を行ったので以下に報告する。

1. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

使用菌株は 1983~1988 年までの 6 年間に当科の臨床材料より分離された *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 27 株と、*Serratia marcescens* 19 株である。MIC の測定は日本化学療法学会標

準法²⁾により ME 1206 の MIC を測定し、cefaclor (CCL), cefixime (CFIX) の成績と比較した。接種菌量は 10^6CFU/ml である。

2. 臨床的検討

各種呼吸器感染症 20 例と尿路感染症 1 例に ME 1207 を投与し、臨床効果、細菌学的効果、安全性について検討した。

1) 対象症例

投与対象は 1989 年 9 月から 1990 年 1 月までの 5 ヶ月間に名古屋市立大学第一内科、NTT 東海総合病院内科および名古屋市立東市民病院第四内科を受診し、試験参加の同意を得た 21 症例である。男性 9 例、女性 12 例、年齢は 33~79 歳 (平均 61 歳) である。疾患の内訳は肺炎 7 例、急性気管支炎 6 例、急性扁桃炎 1 例、慢性気道感染症の急性増悪 6 例、尿路感染症 1 例、計 21 例である。

2) 投与量、投与方法

ME 1207 の投与は 1 回 100 mg を 1 日 3 回食後投与

*〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

とした。投与日数は7～14日（平均9日）で総投与量は2.1～4.2 g（平均2.8 g）であった。

3) 効果判定基準

臨床効果は発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状と胸部X線写真、白血球数、赤沈、CRPなどの炎症所見を指標として次のような基準により判定した。

著効：本剤投与後3日以内に下熱し、7日以内に自他覚所見の著しい改善がみられたもの。

有効：本剤投与後7日以内に下熱し、同時に自他覚所見の明らかな改善のみられたもの。

やや有効：本剤投与後7日以内に自他覚所見の軽度の改善がみられたもの。

無効：本剤投与後7日以内に自他覚所見の改善がみられなかったもの。

判定不能：臨床効果を判定できないもの。

II. 研 究 成 績

1. 試験管内抗菌力（Table 1）

1) *S. aureus*

ME 1206 の *S. aureus* 27 株に対する MIC は 0.1～1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CCL や CFIX の 0.78～25 $\mu\text{g/ml}$ に比べ明らかに優れた抗菌力を示した。

2) *E. coli*

ME 1206 の *E. coli* 27 株に対する MIC は 0.1～25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあった。CCL は 0.39～100 $\mu\text{g/ml}$ 以上に分布しピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CFIX では 0.05～25 $\mu\text{g/ml}$ に分布しピークは 0.05 $\mu\text{g/ml}$ にあった。したがって ME 1206 の *E. coli* に対する抗菌力は CCL より優れるが CFIX より劣っていた。

3) *K. pneumoniae*

ME 1206 の *K. pneumoniae* 27 株に対する MIC は 0.05～0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークは 0.2 $\mu\text{g/ml}$ にみられた。CCL ではピークが 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、CFIX では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下にピークがあった。ME 1206 の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は CCL より 1 段階優れるが CFIX より劣っていた。

4) *P. vulgaris*, *P. mirabilis*

Table 1. Antibacterial activities of ME1206 and other drugs

Organism (No. of strains tested)	Drugs	MIC($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (27)	ME1206	0.1 —1.56	0.39	0.78
	cefaclor	0.78—6.25	1.56	3.13
	cefixime	6.25—25	12.5	25
<i>Escherichia coli</i> (27)	ME1206	0.1 —25	0.39	1.56
	cefaclor	0.39—>100	1.56	50
	cefixime	$\leq$ 0.05—25	0.1	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	ME1206	$\leq$ 0.05—0.39	0.2	0.2
	cefaclor	0.1—0.78	0.39	0.78
	cefixime	$\leq$ 0.05—0.1	$\leq$ 0.05	0.1
<i>Proteus vulgaris</i> (27)	ME1206	0.2—6.25	0.2	0.78
	cefaclor	6.25—>100	>100	>100
	cefixime	$\leq$ 0.05—0.2	$\leq$ 0.05	0.2
<i>Proteus mirabilis</i> (27)	ME1206	0.2—6.25	0.39	0.78
	cefaclor	3.13—>100	6.25	>100
	cefixime	$\leq$ 0.05—25	$\leq$ 0.05	0.2
<i>Morganella morganii</i> (27)	ME1206	0.1—0.39	0.2	0.39
	cefaclor	3.13—>100	>100	>100
	cefixime	$\leq$ 0.05—0.78	0.1	0.39
<i>Serratia marcescens</i> (19)	ME1206	0.2—>100	3.13	50
	cefaclor	100—>100	>100	>100
	cefixime	$\leq$ 0.05—>100	3.13	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	ME1206	6.25—>100	25	>100
	cefaclor	>100	>100	>100
	cefixime	3.13—>100	25	>100

inoculum size : 10⁶CFU/ml

Table 2. Clinical efficacy of ME1207

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism [MIC*]	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side-effects
1	60 F	pneumonia	articular rheumatism	100 × 3	14	4.2	ND	unknown	good	—
2	62 M	pneumonia	diabetes mellitus	100 × 3	14	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (+) ↓ (—)	eradicated	fair	GOT, GPT ↑
3	67 M	pneumonia	pneumoconiosis chronic hepatitis anemia	100 × 3	7	2.1	NF	unknown	good	—
4	56 F	pneumonia	chronic gastritis	100 × 3	8	2.4	NF	unknown	good	—
5	65 F	pneumonia	chronic bronchitis diabetes mellitus	100 × 3	7	2.1	NF ↓ <i>P. fluorescens</i>	unknown	poor	—
6	79 M	pneumonia	bronchial asthma chronic emphysema dehydration	100 × 3	14	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (#) ↓ NF	eradicated	excellent	—
7	75 F	pneumonia	bronchial asthma hypertension	100 × 3	9	2.7	<i>S. pneumoniae</i> (#) [≤0.025] ↓ (—)	eradicated	excellent	GOT, GPT ↑
8	33 F	acute bronchitis		100 × 3	7	2.1	NF	unknown	good	—
9	54 F	acute bronchitis		100 × 3	12	3.4	NF	unknown	fair	—
10	71 M	acute bronchitis	angina pectoris	100 × 3	14	4.2	NF	unknown	good	—
11	41 M	acute bronchitis		100 × 3	7	2.1	NF	unknown	good	—
12	63 M	acute bronchitis	old pleurisy	100 × 3	8	2.4	ND	unknown	fair	—
13	65 M	acute bronchitis	bronchial asthma	100 × 3	7	2.1	NF	unknown	fair	—
14	59 M	acute tonsillitis	bronchial asthma	100 × 3	7	2.1	ND	unknown	good	—
15	79 F	chronic bronchitis	cerebral arteriosclerosis ischemic heart disease	100 × 3	7	2.1	ND	unknown	good	—
16	59 F	pulmonary fibrosis with infection		100 × 3	14	4.2	NF	unknown	good	—
17	37 F	pulmonary fibrosis with infection		100 × 3	7	2.1	ND	unknown	good	—
18	70 M	pneumoconiosis with infection		100 × 3	13	3.9	NF	unknown	poor	—
19	62 F	old tuberculosis with infection	bronchial asthma	100 × 3	7	2.1	NF	unknown	good	—
20	67 F	bronchiectasis with infection	bronchial asthma hypertension	100 × 3	7	2.1	NF	unknown	good	—
21	58 F	urinary tract infection		100 × 3	7	2.1	ND*	unknown	good	ALP, γ-GTP ↑

NF : normal flora ND : not done ND* : not determined *10⁶CFU/ml

Table 3. Laboratory findings before and after administration of ME1207

Case no.		ESR (mm/h)	CRP	RBC (×10 ³ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Platelet (×10 ⁴ /mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	94	4+	422	14,500	43	0	32	50	252	22	1.0
	A	75	+	391	8,800	48.9	1	25	22	184	16	1.1
2	B	137	5+	419	11,300	48.5	0	15	19	257	18	1.1
	A	145	4+	402	10,300	41.2	1	39	64	263	17	1.1
3	B	138	5+	351	6,200	29.4	1	36	39	189	18	1.4
	A	147	3+					47	60	181	18	1.3
4	B	50	+	418	6,800	32.3	3	20	14	296	17	1.0
	A	22	—	379	5,800	32.9	7	16	9	248	13	1.0
5	B		4+	289	9,100	34.9	8	12*	6*	165	34.3	1.8
	A		4+	291	10,100	40.9	3	17*	8*	201	39.6	1.8
6	B	27	4+	393	8,900	25.0	3	15*	10*	137	16.4	0.9
	A	25	—	381	8,900	29.2	2	20*	11*	111	13.0	0.8
7	B	78	6+	375	17,000	28.4	2	14*	11*	220	14.7	1.0
	A	45	±	363	7,500	30.7	2	39*	54*	243	18.4	1.0
8	B	38	—	497	4,800	28.8	4	13	8	150	12	1.0
	A	57	—	396	3,800	27.9	10	15	9	148	11	0.9
9	B	55	—	386	5,200	35.2	4	25	17	199	15	0.9
	A	22	—	353	5,500	37.6	2	19	12	163	13	0.7
10	B	12	+	496	6,700	15.0	13	22	17	7.6**	22	1.2
	A	3	—	497	7,100	16.0	7	26	24	7.6**	18	1.4
11	B	6	—	499	5,100	22.0	0	17	11	6.1**	16	0.8
	A	4	—	480	4,400	19.0	1	21	19	6.3**	15	0.9
12	B	37	±	457	7,300	24.3	2	19	11	133	14	1.2
	A	18	—	439	7,600	26.6	1	25	22	131	20	1.3
13	B	40	±	511	9,200	27.0	8	26	31	181	12	1.1
	A	61	—	481	10,600	28.0	8	26	40	172	12	1.1
14	B	3	+	517	14,800	27.0	1	19	20	8.4**	18	1.5
	A	4	—	510	7,300	26.0	1	26	25	8.3**	13	0.9
15	B	155	±	307	5,500	16.2	0	17	5	160	21	1.3
	A	157	+	284	4,700	16.6	4	19	5	152	19	1.3
16	B	24	+	414	5,200	13.0	5	50	37	14.7**	17	1.2
	A	19	—	410	4,600	15.0	5	39	38	15.0**	14	0.9
17	B	23	+	437	5,800	26.4	1	11	4	164	9	1.0
	A	11	±	430	4,100	31.8	1	18	15	147	14	0.9
18	B	84	2+	443	7,600	26.2	1	16*	4*	193	12.4	0.9
	A		+	427	7,400	32.8	0	38*	32*	243	9.7	0.8
19	B	35	5+	399	11,600	20.7	0	29	10	222	9	0.8
	A	83	2+	354	9,900	42.7	1	24	15	190	6	0.8
20	B	86	6+	454	9,700	28.7	1	32*	16*	199	11.0	0.7
	A	28	±	432	4,800	45.3	3					
21	B	23	5+	455	6,200	20.6	1	26	13	206	19	1.2
	A	11	±	431	5,000	33.6	3	16	18	304	7	0.9

B : before A : after * : KU ** : KA

ME 1206 の *P. vulgaris*, *P. mirabilis* 各 27 株に対する MIC は 0.2~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, CCL に比べ優れていたが CFIX より劣っていた。

5) *M. morganii*

M. morganii に対しては ME 1206 の MIC が 0.1~0.39 $\mu\text{g/ml}$ で優れた抗菌力を有し, CFIX とほぼ同じ抗菌力と考えられた。

6) *S. marcescens*

S. marcescens 19 株に対する ME 1206 の MIC は 0.2~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と幅広く CFIX と同等もしくはやや劣っていた。

7) *P. aeruginosa*

ME 1206 の *P. aeruginosa* に対する MIC は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上で CCL や CFIX と同様抗菌力は弱かった。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果

ME 1207 投与症例の年齢, 性, 診断名, 投与量, 投与日数, 細菌学的効果, 臨床的効果を Table 2 に示した。

肺炎 7 例 (症例 1~7) では著効 2 例, 有効 3 例, やや有効, 無効各 1 例であった。3 例より肺炎球菌が分離され, 本剤の投与によりすべて除菌された。

1 例 (症例 2) は糖尿病を基礎疾患とし, 本剤の使用により軽快したが CRP の改善が遅れ, GOT, GPT 値の上昇があり, やや有効とした。無効であった症例 5 は基礎疾患として糖尿病があり, コントロールが不良となり, 本剤使用 3 日後に下熱したにもかかわらず, 陰影および CRP の改善がみられず, その後 cefmetazole (CMZ) の点滴静注で軽快した。糖尿病のコントロール不良と慢性気道感染が関与していたため効果が得られなかったものと考えた。

急性気管支炎 6 例 (症例 8~13) では, 有効 3 例, やや有効 3 例の成績であった。起炎菌が判明した症例はなかった。

急性扁桃炎の 1 例 (症例 14) は有効であった。

呼吸器系基礎疾患をもつ症例の感染による急性増悪 6 例 (症例 15~20) では起炎菌は不明であったが有効 5 例, 無効 1 例であった。

尿路感染症 1 例 (症例 21) は有効であった。

以上, 全体での臨床効果は著効 2 例, 有効 13 例, やや有効 4 例, 無効 2 例で有効率は 71.4 % であった。

2) 副作用および臨床検査値異常 (Table 3)

ME 1207 が原因と考えられる自他覚的な副作用はみられなかった。臨床検査値異常として GOT, GPT の上昇が 2 例 (症例 2, 7) に, ALP, γ -GTP の上昇 (症例 21) が 1 例にみられた。症例 7 は無処置で軽快し

たが, 症例 2, 21 はその後の経過が追跡できず不明である。

代表例の紹介

症例 6: 79 歳, 男性, 肺炎

気管支喘息のため外来通院中のところ 2 週間前より咳嗽, 膿性痰が出現し, 胸部 X 線写真で肺炎と診断した。発熱はなかったが CRP は 4+ で白血球数も 8,900/mm³ と増加し, 中等度の炎症所見がみられた。本剤の投与開始後 6 日で陰影もほぼ消失, CRP も陰性化し著効と判定した。

症例 19: 62 歳, 女性, 陳旧性肺結核, 気道感染による急性増悪

前日より 38.2°C の発熱, 咳嗽, 喀痰が出現したため本剤投与を開始した。発症時の CRP は 5+ で白血球数も 11,600/mm³ で, 起炎菌は不明であったが本剤投与開始 4 日後には 37°C 未満となり, 7 日後には CRP も 2+ まで軽快し, 有効と判定した。

III. 考 察

ME 1207 の抗菌活性体である ME 1206 は, グラム陽性, 陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを持ち, 特にグラム陽性の *S. aureus* に優れた抗菌活性を有することが特徴とされ, また β -ラクタマーゼに対しても安定である¹⁾。

今回, ME 1206 の各種細菌に対する MIC を測定し, 既存の経口セフェム剤である CCL, CFIX と比較した。*S. aureus* に対しては CCL, CFIX に比べ MIC 値が低く, 明らかに優れていた。呼吸器感染症で頻度が高く, ブドウ糖発酵グラム陰性菌である *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CCL よりも優れた抗菌力であったが CFIX より劣っていた。しかし MIC のピークは 0.2~0.39 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 本剤の内服後の血中濃度を考慮すると, 臨床的には有用性が高いと推定された。*P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morganii* に対しては, 同様に CCL よりも優れていたが CFIX よりやや劣る成績であった。*S. marcescens* には抗菌力が幅広く, 一部には抗菌活性がみられたが *P. aeruginosa* に対しては抗菌作用は弱いと考えられた。

呼吸器感染症における起炎菌は, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* が検出頻度が高く³⁾, このうち, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* に対する ME 1206 の抗菌力は ceftoram (CFTM) と同等あるいはそれ以上に優れており¹⁾, MIC₈₀ は 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下である。これに私どもの *S. aureus* と *K. pneumoniae* の成績を考慮すると, *P. aeruginosa* をはじめとするブドウ糖非発酵菌を除けば, 幅広い抗菌力をもつ優れた薬剤と思われる。

臨床的には肺炎7例中5例が著効または有効で、起炎菌が *S. pneumoniae* と判明した3例は、2例著効で、3株共除菌された。急性気管支炎6例では有効3例、やや有効3例で、やや有効であった3例(症例9, 12, 13)はいずれも下熱し自覚症状は改善したがCRPを含む炎症反応の改善が軽度であったためやや有効と判定した。呼吸器系に基礎疾患をもつ例の感染による急性増悪では6例中5例が有効で有用性が高かった。無効であった症例18は塵肺症を基礎疾患としてもち、一時下熱傾向がみられたが再び発熱し、膿性痰がみられ陰影も増悪した。原因菌は不明であったが、その後 ciprofloxacin (CPFX) により軽快したことから ME 1206 の抗菌力の及ばない菌種で、しかも CPFX が有効な菌種、例えば緑膿菌などが関与していた可能性がある。一方、急性気管支炎、慢性呼吸器疾患の感染増悪では起炎菌の判明した例はなかった。従って今回の検討か

らこれら疾患に対しては細菌学的効果についての結論を出すことはできないと考えられた。

以上、ME 1207 は各種呼吸器感染症に対し優れた臨床効果を示し、副作用はみられず、臨床検査値異常が一部にみられたがいずれも軽度であり安全性の高い薬剤と考えられた。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 谷本 普一: 呼吸器感染症とは, Common disease series No.18 呼吸器感染症, 谷本 普一編, p.1~4, 南江堂, 東京, 1991

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON ME 1207

Kazuhide Yamamoto¹⁾, Yoshimitu Hayashi¹⁾, Yasuo Yamada¹⁾,
Toshihiko Takeuchi¹⁾, Masahito Kato²⁾, Hidekazu Hanaki³⁾,
Tomonori Tashiro³⁾, Go Itou³⁾

¹⁾ First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School,
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, NTT Tokai General Hospital

³⁾ Fourth Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

We carried out bacteriological and clinical studies of ME1207.

1) Antibacterial activity: The MICs of ME1206 against clinical isolates were measured and compared with those of cefaclor (CCL) and cefixime (CFIX). The MICs of ME1206 against *Staphylococcus aureus* were 0.1~1.56 μ g/ml, which were superior to those of CCL and CFIX. The MICs of ME1206 against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* and *Morganella morganii* were 0.05~25 μ g/ml, which were superior to those of CCL but inferior to those of CFIX by 1 to 3 dilution steps. Against *Serratia marcescens* the MICs of ME1206 were widely distributed from 0.2 to 100 μ g/ml, which were a little less than those of CFIX. ME1206, the same as CCL and CFIX, showed low antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Clinical study: ME1207, the ester form of ME1206, was administered to 21 patients comprising 7 cases of pneumonia, 6 of acute bronchitis, 1 of acute tonsillitis, 6 of acute exacerbation of chronic respiratory tract infection, and 1 of urinary tract infection. The clinical response was excellent in 2, good in 13, fair in 4 and poor in 2, giving an efficacy rate of 71.4%. No adverse reactions were observed. As to laboratory findings, elevated GOT and GPT were observed in 2 cases and elevated ALP and γ -GTP in 1 case.