

ME 1207 の呼吸器感染症に対する臨床的有用性の検討

沖本 二郎・玉田 貞雄・窪田 好史

多々羅 治・角 優・副島 林造

川崎医科大学呼吸器内科*

新しい経口セフェム系抗生物質 ME 1207 について、細菌学のおよび呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の成績を得た。

1) *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* に対する MIC は、0.063~1 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、cefaclor (CCL), cefotiam (CTM), ceftoram (CFTM) に勝る成績であった。Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対する MIC₅₀ は 0.25 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CCL, CFTM に比し、優れた効菌力を有していた。しかし、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC は高値を示した。

2) 呼吸器感染症 16 例を対象に ME 1207 を使用した結果、臨床効果は著効 2 例、有効 9 例、やや有効 2 例、無効 2 例、判定不能 1 例で有効率は 73.3% であった。副作用を認めた症例はなく、軽度の GOT, GPT 上昇が 1 例にみられた。

Key words : ME 1207, 抗菌力, 呼吸器感染症

ME 1207 は明治製菓株式会社薬品総合研究所で合成された新しいエステル型経口セフェム剤である。本剤は抗菌活性を有する 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プロドラッグである。

内服後、腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が加水分解され、活性な ME 1206 として循環血液中に分布する。

抗菌活性体 ME 1206 はグラム陽性、陰性菌に広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性の *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力は既存の経口セフェム剤と比較して、非常にすぐれているといわれる。

また各種 β -lactamase に対して安定で、本酵素産生株にも強い抗菌力を示す。

今回、私どもはこの ME 1207 について各種臨床分離株に対する MIC を測定し、併せて呼吸器感染症 16 例に本剤を使用して、その有効性ならびに安全性を検討したので報告する。

I 研究方法

1. 抗菌力

使用菌株は臨床分離 *Streptococcus pneumoniae* 20

株、methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 30 株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株、*Haemophilus influenzae* 8 株、*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* 各 50 株、*Branhamella catarrhalis* 30 株である。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法に従い、MIC 2000 system を用いて微量液体希釈法で行った。同時に cefaclor (CCL), cefotiam (CTM), ceftoram (CFTM) の MIC を測定し、比較検討した。

2. 臨床的検討

対象は川崎医科大学呼吸器内科を受診し、本試験参加の同意の得られた呼吸器感染症 16 例で、男性 8 例、女性 8 例、年齢は 17 歳から 78 歳であった。疾患の内訳は、急性気管支炎 1 例、肺炎 4 例、慢性気管支炎の感染増悪 2 例、感染を伴う気管支拡張症 5 例、気管支喘息に下気道感染症を併発した 2 例、肺好酸球性肉芽腫に下気道感染症を併発した 1 例、陈旧性肺結核・じん肺に下気道感染症を併発した 1 例である。

これらに対し、ME 1207 を 1 回 100 mg~200 mg 1 日 3 回、4~14 日間使用し、臨床的有用性を検討した。

臨床効果は発熱、喀痰性状などの臨床症状、白血球数、赤沈値、CRP 値、胸部 X 線所見の正常化ないし改

*〒701-01 倉敷市松島 577

善の程度ならびに喀痰中の起炎菌の消失の有無により著効 (excellent), 有効 (good), やや有効 (fair) および無効 (poor) の4段階及び判定不能に判定した²⁾。さらに本剤投与中の自他覚症状, 投与前後の臨床検査成績についても検討し, 安全性を評価した。

II. 成 績

1. 抗菌力 (Table 1)

本剤の *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *B. catarrhalis* に対する MIC は, 0.063 から 1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, CCL, CTM より優れた抗菌力を認め, CFTM に比べても, 同等もしくはそれ以上の抗菌力を示した。

MSSA に対しては 0.25 から >128 $\mu\text{g/ml}$ と幅広く分布したが, MIC₅₀ は 0.25 $\mu\text{g/ml}$ と CCL や CFTM より優れ, CTM と同等であった。

MRSA や *P. aeruginosa* に対する MIC は 4 から >128 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

2. 臨床的検討 (Tables 2, 3)

症例 1 の急性気管支炎では, 本剤 1 回 200 mg を 1

日 3 回 7 日間使用し, 臨床的には有効であった。

症例 2~5 の肺炎の 4 例では, 本剤 1 回 200 mg を 1 日 3 回, 4~14 日間使用した。臨床的には, 著効 1 例, 有効 2 例, および症例 2 は, 投与後非定型抗酸菌症であることが判明したため臨床効果は, 判定不能とした。細菌学的には, 症例 5 の *S. aureus* (MSSA) は存続した。

症例 6, 7 の慢性気管支炎では, 本剤 1 回 200 mg を 1 日 3 回, 8~10 日間使用し, 臨床的には, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。細菌学的にも症例 7 の *S. pneumoniae* は存続した。

症例 8~12 の感染を伴う気管支拡張症の 5 例では, 本剤 1 回 100~200 mg を 1 日 3 回, 6~7 日間使用した。臨床的には, 有効 4 例, 無効 1 例であった。細菌学的には 4 症例 4 株 (*H. influenzae* の 2 株, *Enterobacter cloacae* 1 株, *S. aureus* (MSSA) 1 株) が分離され, MSSA を除く 3 株が除菌された。MSSA は, 投与後の菌検査が未施行であったため不明とした。

症例 13, 14 の気管支喘息に下気道感染症を併発した

Table 1. Antimicrobial activity of ME1206 and other drugs against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i> (20)	ME1206	0.063~0.5	0.063	0.5
	cefaclor	0.125~16	1	8
	cefotiam	0.063~64	0.125	4
	cefteram	0.063~4	0.063	1
MSSA (30)	ME1206	0.25~>128	0.25	>128
	cefaclor	1~>128	2	>128
	cefotiam	0.063~>128	0.25	128
	cefteram	1~>128	2	128
MRSA (20)	ME1206	4~128	64	128
	cefaclor	64~>128	128	>128
	cefotiam	2~>128	64	>128
	cefteram	64~>128	128	>128
<i>H. influenzae</i> (8)	ME1206	0.063	0.063	0.063
	cefaclor	0.5~8	2	8
	cefotiam	0.125~2	0.5	2
	cefteram	0.063	0.063	0.063
<i>K. pneumoniae</i> (50)	ME1206	0.063~1	0.25	1
	cefaclor	0.5~2	1	2
	cefotiam	0.063~1	0.125	0.5
	cefteram	0.125~2	0.25	1
<i>B. catarrhalis</i> (30)	ME1206	0.063~0.25	0.63	0.125
	cefaclor	0.125~2	0.25	1
	cefotiam	0.125~1	0.25	0.5
	cefteram	0.063~2	0.125	1
<i>P. aeruginosa</i> (50)	ME1206	4~>128	128	>128
	cefaclor	8~>128	128	>128
	cefotiam	0.25~>128	64	>128
	cefteram	1~>128	8	>128

Table 2. Clinical summary of ME1207 treatment

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment			Isolated organism	Efficacy		Side effects
			underlying disease	daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)	species	bacteriological	clinical	
1	51	M	acute bronchitis —	200×3	7	4.2	NF ↓ <i>K. pneumoniae</i>	unknown	good	—
2	72	M	pneumonia pulmonary emphysema	200×3	4	2.0	NF ↓ NF	unknown	unknown	—
3	60	M	pneumonia —	200×3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	eradicated	excellent	GOT・GPT*
4	78	F	pneumonia pulmonary emphysema	200×3	9	5.4	(-) ↓ (-)	unknown	good	—
5	64	F	pneumonia —	200×3	14	8.4	<i>S. aureus</i> (＃) ↓ <i>S. aureus</i> (+)	decreased	good	—
6	70	F	chronic bronchitis —	200×3	8	4.8	NF ↓ NF	unknown	fair	—
7	54	F	chronic bronchitis —	200×3	10	6.0	<i>S. pneumoniae</i> (＃) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (＃)	persisted	poor	—
8	17	M	bronchiectasis —	100×3	7	2.1	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	good	—
9	50	F	bronchiectasis —	100×3	7	2.1	NF ↓ <i>S. aureus</i>	unknown	good	—
10	66	F	bronchiectasis —	200×3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ NF	eradicated	good	—
11	54	F	bronchiectasis —	200×3	6	3.6	<i>E. cloacae</i> ↓ (-)	eradicated	good	—
12	41	F	bronchiectasis —	200×3	7	4.2	<i>S. aureus</i> ↓ ND	unknown	poor	—
13	25	M	LRTI* bronchial asthma	100×3	7	2.1	NF ↓ NF	unknown	good	—
14	71	M	LRTI* bronchial asthma	200×3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (＃) ↓ (-)	eradicated	excellent	—
15	48	M	LRTI* pulmonary eosinophilic granuloma	200×3	14	8.4	ND ↓ <i>E. cloacae</i> <i>Klebsiella</i> sp.	unknown	good	—
16	74	M	LRTI* old pulm. tuberculosis pneumoconiosis	200×3	14	8.4	NF ↓ <i>S. marcescens</i>	unknown	fair	—

* LRTI : lower respiratory tract infection NF : normal flora ND : not done

Table 3. Laboratory findings of patients treated with ME1207

Case no.	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		EOS (%)		S-GOT (IU)		S-GPT (IU)		ALP (IU)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	43.7	43.2	14.6	14.5	482	480	8,200	7,000	7	5	35	33	91	109	85	73	16	15	1.1	1.1
2	42.1	39.8	14.7	13.8	450	432	7,800	7,400	0	0	16	17	14	19	51	46	12	14	0.9	0.8
3	46.8	45.6	15.5	15.6	470	457	12,800	5,400	0	1	27	43	21	34	65	58	11	13	0.8	0.9
4	38.7	38.8	13.2	12.9	420	420	13,900	8,500	0	1	11	ND	6	ND	94	ND	12	ND	1.0	ND
5	35.5	40.3	11.6	12.8	420	469	6,500	5,800	2	3	10	13	10	14	55	59	9	20	0.6	0.8
6	38.4	35.8	12.3	12.1	406	399	4,700	4,400	0	2	18	15	10	10	53	54	15	13	0.5	0.6
7	41.1	41.6	13.2	13.5	456	456	11,200	13,400	1	2	18	14	12	9	78	92	18	16	0.8	0.9
8	39.2	42.6	12.9	13.9	447	460	9,800	6,600	6	3	11	10	7	11	87	ND	10	10	0.8	0.8
9	36.9	37.1	12.4	12.3	401	390	4,000	4,100	1	1	17	14	10	9	34	35	13	15	0.9	1.0
10	32.7	33.9	10.9	11.0	345	339	4,800	4,200	6	4	19	16	10	9	93	80	17	16	0.7	0.7
11	37.8	36.0	12.3	12.1	418	422	3,900	4,500	0	3	22	19	11	13	54	49	11	13	0.8	0.8
12	38.6	38.6	12.5	12.6	449	450	5,000	4,700	0	2	11	15	12	11	42	47	15	19	0.9	0.9
13	46.7	44.5	16.0	15.4	565	538	6,300	7,800	9	1	29	18	84	77	50	41	10	15	1.1	1.1
14	41.1	43.7	13.6	14.3	482	499	9,300	7,600	3	3	21	18	36	26	74	65	16	19	1.5	1.5
15	44.4	45.0	14.6	15.2	490	511	10,200	11,100	1	0	14	10	42	30	55	47	11	15	1.1	1.0
16	39.0	36.4	13.1	12.0	432	401	5,100	6,600	1	2	12	15	9	11	63	55	22	16	0.8	0.8

ND : not done

2例では、本剤1回100~200mgを1日3回7日間使用し、症例13は有効、症例14は著効であった。症例14の*H. influenzae*は除菌された。

症例15の肺好酸球性肉芽腫、症例16の陈旧性肺結核・じん肺に下気道感染症を併発した2例では、本剤1回200mgを1日3回14日間使用した。症例15は有効、症例16はやや有効であった。

以上16例の総合臨床成績は、著効2例、有効9例、やや有効2例、無効2例、判定不能1例で、有効率73.3%であった。

本剤投与による臨床的副作用は認められなかった。臨床検査値の異常は、症例3において軽度のGOT、GPTの上昇のみであった。なお、これらの上昇は一過性のもので2週間後には正常に復していた。

III. 考 察

ME 1207の活性本体であるME 1206はグラム陽性、グラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に*S. aureus*、*S. epidermidis*に対する抗菌力は従来のセフェム剤に比し優れているといわれる。しかし、MRSA、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*P. aeruginosa*に対する抗菌力は弱いとされている^{1,3)}。

私どもの検討でも、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*K. pneumoniae*、*B. catarrhalis*に対しては、既存のセフェム剤に比し強い抗菌力を有していた。MSSAに対しても、MIC₅₀は0.25μg/mlと優れた成績であった

が、MICは0.25から>128μg/mlまで幅広く分布し、本剤が無効の株の存在することが示唆された。また、最近院内感染の起炎菌の一つとして注目されているMRSA⁴⁾や、びまん性汎細気管支炎をはじめとする慢性気道感染症の主要病原菌である*P. aeruginosa*に対するMICは、4から>128μg/mlに分布し抗菌力は弱いものと考えられた。

今回の呼吸器感染症16例の臨床的検討では、有効率73.3%と優れた成績であった。細菌学的にも検出された7株中、*S. pneumoniae*1株、*H. influenzae*3株、*E. cloacae*1株は除菌された。しかし、*S. aureus*にも有効であることが本剤の特徴の一つとされるが、今回の検討症例において*S. aureus*は除菌されなかった。さきほど述べた私どもの抗菌力の結果ともあわせ、*S. aureus*に対して本剤は、従来のセフェム剤に比し強い抗菌力を有するとはいえ、本剤が無効の株の存在することに留意すべきであろう。また、抗菌力が弱いとされる*P. aeruginosa*が検出された症例はなく、検討することができなかった。

副作用に関しては、臨床的副作用は1例もなく、GOT、GPTの軽度上昇が1例にみられたのみで、安全性の高い薬剤であることが示唆された。以上より、本剤は急性および慢性呼吸器感染症例に充分な有用性が期待し得ると考えられる。

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) 副島林造: 本邦におけるこれからの臨床評価のあり方—特に呼吸器感染症について—。最新医学 44: 2481~2489, 1989
- 3) 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
- 4) 中浜 力, 築山邦規, 副島林造: MRSA。臨床医学 15: 80~83, 1989

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON ME 1207

Niro Okimoto, Sadao Tamada, Yoshifumi Kubota,
Osamu Tatara, Masaru Sumi, Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on ME 1207, a new oral cephem antibiotic, with the following results.

1. The MICs of ME 1206 against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis* were 0.063—1 $\mu\text{g/ml}$, which were superior to those of cefaclor (CCL), cefotiam (CTM) and ceftaram (CFTM). The MIC₅₀ against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) was 0.25 $\mu\text{g/ml}$, which was superior to those of CCL and CFTM, and the same as that of CTM. All these drugs including ME1206 were, however, weak against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Sixteen patients with respiratory infections were treated with ME 1207. The overall efficacy rate was 73.3% (excellent in 2, good in 9, fair in 2 and poor in 2). No side effects were observed in any of the patients after treatment. Slight elevations of GOT and GPT were noted in one patient.