

呼吸器感染症に対する ME 1207 の基礎的ならびに臨床的検討

東山 康仁・吉富 祐子・光武耕太郎・松田 治子

宮崎 義継・前崎 繁文・山田 洋・古賀 宏延

河野 茂, 原 耕平

長崎大学第二内科*

餅田 親子・菅原 和行・賀来 満夫

長崎大学附属病院検査部細菌室

増本 英男・荒木 潤・須山 尚史・浅井 貞宏

佐世保市立総合病院内科

田 中 研 一・福島 喜代康

島原温泉病院内科

千 布 節・平 井 義 修

松浦市民病院内科

新経口セフェム系抗菌剤 ME 1207 について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床分離株 15 菌種 480 株に対する最小発育阻止濃度を測定し、他 5 薬剤 (cefaclor, cefixime, ceftoram, ofloxacin, ciprofloxacin) と比較検討した。その結果、本剤はグラム陽性菌に優れた抗菌力を有し、特に *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* に対しては、6 薬剤中 ceftoram と並んで最も優れた抗菌活性を示した。また、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対しては他の経口セフェム系薬剤よりも優れた抗菌活性を有し、ニューキノロン系薬剤とほぼ同等の抗菌活性を示した。また、グラム陰性菌に対しては他の経口セフェム系薬剤とほぼ同等またはそれ以上の優れた抗菌活性を認めた。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症 24 例に対し本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。24 例中、有効 18 例、やや有効 4 例、無効 2 例で、有効率は 75% と良好な成績が示された。副作用は下痢、軟便が各 1 例に認められた。また、臨床検査値異常は 5 例に見られ、血清 K 上昇 1 例、GOT 上昇 1 例、GOT と GPT 上昇 2 例、好酸球増多が 1 例に認められた。いずれも軽度の異常で、本剤の安全性が確認された。

Key words: ME 1207, 抗菌力, 呼吸器感染症

ME 1207 は明治製菓株式会社で開発された新規なエステル型経口セフェム系抗菌剤で、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。活性本体である ME 1206 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus 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^{1,2)}。

今回私達は基礎的検討として、呼吸器感染症において重要と思われる各種細菌に対する本剤の抗菌力を測定するとともに、臨床的検討として、呼吸器感染症患者 24 例に本剤を投与し、その臨床的效果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

*〒 852 長崎市坂本町 7-1

Table 1-1. Antibacterial activity of ME1206, oral cepheims and new quinolones against clinical isolated organisms

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>S. pneumoniae</i> (30)	ME1206	$\leq 0.025 \sim 0.39$	≤ 0.025	0.1
	cefaclor	0.2 \sim 50	0.39	0.78
	cefixime	0.1 \sim 50	0.2	1.56
	cefteram	$\leq 0.025 \sim 0.78$	≤ 0.025	0.1
	ofloxacin	1.56 \sim 25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78 \sim 6.25	0.78	1.56
<i>S. pyogenes</i> (30)	ME1206	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	cefaclor	0.1 \sim 0.2	0.1	0.2
	cefixime	0.05 \sim 0.1	0.1	0.1
	cefteram	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
	ofloxacin	0.78 \sim 6.25	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.2 \sim 3.13	0.78	1.56
<i>S. aureus</i> (MSSA)(30)	ME1206	0.39 \sim 1.56	0.39	0.78
	cefaclor	0.78 \sim 12.5	1.56	3.13
	cefixime	6.25 \sim 50	12.5	12.5
	cefteram	1.56 \sim 6.25	1.56	3.13
	ofloxacin	0.2 \sim 0.78	0.39	0.78
	ciprofloxacin	0.1 \sim 3.13	0.2	0.39
<i>S. aureus</i> (MRSA)(30)	ME1206	0.78 \sim >50	6.25	25
	cefaclor	6.25 \sim >50	25	>50
	cefixime	12.5 \sim >50	>50	>50
	cefteram	3.13 \sim >50	25	>50
	ofloxacin	0.39 \sim 25	0.39	12.5
	ciprofloxacin	0.1 \sim >50	0.39	12.5
<i>E. faecalis</i> (30)	ME1206	0.1 \sim >50	50	>50
	cefaclor	12.5 \sim >50	50	>50
	cefixime	0.39 \sim >50	50	>50
	cefteram	0.2 \sim >50	50	>50
	ofloxacin	1.56 \sim 12.5	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.39 \sim 6.25	1.56	1.56
<i>P. mirabilis</i> (30)	ME1206	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefaclor	0.39 \sim 1.56	0.78	1.56
	cefixime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefteram	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	0.1 \sim 0.39	0.2	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>E. coli</i> (30)	ME1206	0.1 \sim 1.56	0.2	0.39
	cefaclor	0.39 \sim 6.25	1.56	3.13
	cefixime	0.1 \sim 0.39	0.2	0.39
	cefteram	0.1 \sim 1.56	0.2	0.39
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	0.1
<i>H. influenzae</i> (30)	ME1206	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefaclor	1.56 \sim 6.25	1.56	3.13
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefteram	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.1$	≤ 0.05	≤ 0.05
	ciprofloxacin	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>K. pneumoniae</i> (30)	ME1206	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2
	cefaclor	0.39 \sim 1.56	0.39	0.78
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefteram	$\leq 0.05 \sim 0.39$	0.1	0.2
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	≤ 0.05	≤ 0.05

Table 1-2. Antibacterial activity of ME1206, oral cepheims and new quinolones against clinical isolated organisms

Test organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC(μ g/ml)		
		range	50%	90%
<i>M. morgani</i> (30)	ME1206	$\leq 0.05 \sim >100$	0.2	3.13
	cefaclor	25 $\sim >100$	100	>100
	cefixime	0.1 $\sim >100$	0.78	12.5
	cefteram	$\leq 0.05 \sim >100$	0.1	3.13
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.1	12.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 6.25$	≤ 0.05	6.25
<i>B. catarrhalis</i> (30)	ME1206	$\leq 0.05 \sim 0.78$	≤ 0.05	0.2
	cefaclor	0.39 ~ 50	1.56	3.13
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.2	0.2
	cefteram	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.39	0.78
	ofloxacin	0.1 ~ 0.78	0.2	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.1	0.1
<i>P. vulgaris</i> (30)	ME1206	0.1 $\sim >100$	50	>100
	cefaclor	25 $\sim >100$	100	>100
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.78	1.56
	cefteram	$\leq 0.05 \sim >100$	50	100
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim >100$	25	>100
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim >100$	12.5	100
<i>E. cloacae</i> (30)	ME1206	0.2 $\sim >100$	0.78	100
	cefaclor	0.1 $\sim >100$	25	100
	cefixime	0.1 $\sim >100$	0.78	>100
	cefteram	0.1 $\sim >100$	0.39	100
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.2
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 0.2$	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>C. freundii</i> (30)	ME1206	0.1 $\sim >100$	12.5	>100
	cefaclor	0.78 $\sim >100$	50	>100
	cefixime	$\leq 0.05 \sim >100$	25	>100
	cefteram	0.1 $\sim >100$	12.5	>100
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 100$	0.78	3.13
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 50$	≤ 0.05	0.78
<i>P. aeruginosa</i> (30)	ME1206	1.56 $\sim >100$	25	100
	cefaclor	100 $\sim >100$	>100	>100
	cefixime	3.13 $\sim >100$	100	>100
	cefteram	6.25 $\sim >100$	>100	>100
	ofloxacin	0.2 ~ 100	1.56	12.5
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 12.5$	0.2	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> (30)	ME1206	0.2 ~ 50	12.5	25
	cefaclor	0.78 ~ 100	25	50
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 12.5$	6.25	12.5
	cefteram	0.2 ~ 50	12.5	25
	ofloxacin	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.2	0.39
	ciprofloxacin	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1	0.2

1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌 4 菌種 150 株 [*Streptococcus pneumoniae* 30 株, *Streptococcus pyogenes* 30 株, methicillin - sensitive *S. aureus* (MSSA) 30 株, methicillin - resistant *S. aureus* (MRSA) 30 株, *Enterococcus faecalis* 30 株], グラム陰性菌 11 菌種 330 株 [*Escherichia coli* 30 株, *Haemo-*

philus influenzae 30 株, *Klebsiella pneumoniae* 30 株, *Proteus mirabilis* 30 株, *Proteus vulgaris* 30 株, *Enterobacter cloacae* 30 株, *Citrobacter freundii* 30 株, *Pseudomonas aeruginosa* 30 株, *Morganella morgani* 30 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 30 株, *Branhamella catarrhalis* 30 株] の計 480 株を用いて, ME 1206 および他 5 剤 [cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), cefteram (CFTM), ofloxacin (OFLX), ci-

profloxacin(CPFX)]の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、比較検討した。MICの測定はMIC 2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し、接種菌量は 10^6 CFU/mlとなるよう調整した。なお、本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法によるMIC値測定法との間には、極めて良好な相関性が認められている³⁾。

2) 実験成績

臨床材料分離株 15 菌種 480 株に対する本剤および他 5 剤の抗菌活性の成績を、MIC 域、MIC₉₀および MIC₉₀値で Table 1 に示した。

グラム陽性菌では、*S. pneumoniae* に対する MIC 域は $\leq 0.025 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.1 \mu\text{g/ml}$ であり、CCL より 3 管、CFIX、OFLX、CPF_X より 4~5 管優れた成績で、CFTM とほぼ同等であった。*S. pyogenes* に対しても全株 $0.025 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC で、CFTM と同等で、他の 4 剤より極めて優れた成績であった。MSSA に対する MIC 域は $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、同じ経口セフェム系対照薬剤のいずれに比しても 2~4 管優れており、ニューキノロン系薬剤とほぼ同等の抗菌活性を有していた。MRSA に対する MIC 域は $0.78 \sim > 50 \mu\text{g/ml}$ と幅広く分布しており、MIC₉₀は $25 \mu\text{g/ml}$ で、他の経口セフェム系薬剤と同様、弱い抗菌活性を示した。*E. faecalis* に対しても MIC₉₀は $> 50 \mu\text{g/ml}$ で、他の経口セフェム系薬剤と同様に抗菌活性を認めず、ニューキノロン系薬剤よりも劣る成績であった。以上のように、グラム陽性菌、特に *S. pneumoniae*、*S. pyogenes* に対する本剤の MIC は CFTM と並んで、極めて優れた成績であり、MSSA に対する MIC は CCL、CFIX、CFTM よりも優れ、ニューキノロン系薬剤と同等であった。

グラム陰性菌では、*P. mirabilis* に対する MIC 域および MIC₉₀はともに $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下で、CCL より 6 管、OFLX より 3 管優れており、他の 3 剤と同様の優れた MIC を示した。*E. coli* に対する MIC 域は $0.1 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.39 \mu\text{g/ml}$ で、CCL より 3 管優れており、CPF_X には劣るものの、その他の 3 剤とほぼ同等であった。*H. influenzae* に対しては MIC 域、MIC₉₀ともに $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下であり、CFTM、CPF_X と並んで極めて優れた成績であった。*K. pneumoniae* に対する MIC 域は $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり、CFIX、CPF_X には劣るものの、CCL より 2 管優れ、CFTM、OFLX と同等の優れた成績であった。*M. morgani* に対する MIC 域は $\leq 0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、CFTM と同等で CCL よりも 6 管、その他の薬剤と比較しても 1~2 管

優れた成績であった。*B. catarrhalis* に対する MIC 域は $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり、CCL、CFTM に比して優れた成績であった。*P. vulgaris*、*E. cloacae*、*C. freundii*、*P. aeruginosa*、*A. calcoaceticus* に対する MIC₉₀は $25 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ で、他の経口セフェム系薬剤と同様に本剤の抗菌活性はみとめなかった。以上のように、グラム陰性菌に対する MIC は他の経口セフェム系薬剤とほぼ同等またはそれ以上の優れた成績であった。

II. 臨床的検討

1. 対象症例および投与方法

長崎大学医学部第二内科および関連施設における入院あるいは外来患者で治験参加に同意の得られた呼吸器感染症患者 24 例 (男性 17 例、女性 7 例) を対象として、本剤の有効性を検討した。Table 2 に示した如く、症例の内訳は、咽喉頭炎 1 例、急性気管支炎 5 例、肺炎 7 例、気管支拡張症 8 例、慢性気管支炎 2 例、び慢性汎細気管支炎 1 例であった。投与方法は、1 回 100 mg から 200 mg を 1 日 2 回から 3 回経口投与し、投与期間は 3~18 日間、総投与量は 1,200~10,400 mg であった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の自覚症状、喀痰内細菌検査、白血球数、CRP、血沈、胸部 X 線などの検査所見を参考にして、総合的に、著効 (excellent)、有効 (good)、やや有効 (fair)、無効 (poor) の 4 段階にて判定した。

3. 臨床成績

24 例の総合的な臨床効果を Table 3 に示した。24 例中、著効 0 例、有効 18 例、やや有効 4 例、無効 2 例で、このうち有効以上は 18 例、有効率は 75.0% であった。疾患別有効率は、咽喉頭炎で 1 例中 1 例有効、急性気管支炎で 5 例中 3 例が有効以上、肺炎で 7 例中 6 例が有効以上、気管支拡張症で 8 例中 6 例が有効以上、慢性気管支炎で 2 例中 2 例が有効以上と、び慢性汎細気管支炎以外のいずれの疾患においても良好な有効率が示された。無効例が 2 例 (症例 2、症例 24) にみられたが、症例 2 は起炎菌不明の急性気管支炎で、臨床症状に改善がみられなかったために無効と判断し、投与 3 日後に中止した。症例 24 は、*H. influenzae* が分離されたび慢性汎細気管支炎の患者で、本剤投与後 14 日目にも臨床症状、炎症反応の改善がみられず、*S. pneumoniae* に菌交代したため無効と判断した。

細菌学的効果を Table 4 に示した。起炎菌を同定できた 10 例のうち、*H. influenzae* は 5 例に分離され、4 例は除菌されたが、1 例 (症例 24) は *S. pneumoniae* へ

Table 2-1. Clinical and bacteriological efficacy of ME1207

No.	Age, Sex, B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T. (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Side effects Remarks
1	74, F, 39	pharyngolaryngitis	100mg × 3 (4) 1.2g	ND ↓ ND	36.8 ↓ 36.6	6,000 ↓ 4,300	(+) ↓ (-)	15 ↓ 12	good	(-)
2	38, M, 67	acute bronchitis	200mg × 3 (3) 1.8g	ND ↓ ND	37.9 ↓ 37.9	5,800 ↓ 5,600	ND ↓ ND	ND ↓ ND	poor	(-)
3	63, M, 59	acute bronchitis	200mg × 3 (12) 7.2g	normal flora ↓ normal flora	36.4 ↓ 36.1	5,300 ↓ 6,400	0.5 ↓ 0.2	13 ↓ ND	good	(-)
4	48, M, unknown	acute bronchitis	200mg × 3 (7) 4.2g	normal flora ↓ ND	37.4 ↓ 36.2	13,000 ↓ 11,300	5.2 ↓ 2.8	ND ↓ ND	fair	(-)
5	57, M, unknown	acute bronchitis	200mg × 3 (5) 3.0g	normal flora ↓ normal flora	39.0 ↓ 36.7	8,900 ↓ 8,200	0.6 ↓ 0.5	ND ↓ 20	good	K ↑ (4.1→5.3)
6	66, M, 51	acute bronchitis	100mg × 3 (4) 1.2g	normal flora ↓ normal flora	38.6 ↓ 36.2	9,000 ↓ ND	(2+) ↓ (-)	15 ↓ 10	good	(-)
7	35, M, 53.5	pneumonia	200mg × 3 (18) 10.4g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	37.7 ↓ 36.5	13,800 ↓ 4,700	8.2 ↓ 1.0	ND ↓ ND	good	GOT ↑ (33→51→27)
8	44, M, 60	pneumonia	200mg × 3 (14) 8.2g	normal flora ↓ normal flora	36.9 ↓ 37.2	6,700 ↓ 5,800	4.2 ↓ 0.5	ND ↓ ND	good	(-)
9	67, M, 48.5	pneumonia	200mg × 2 (7) 2.8g	normal flora ↓ normal flora	36.3 ↓ 36.0	7,100 ↓ 6,400	0.74 ↓ 0.18	16 ↓ 13	fair	(-)
10	53, F, 53	pneumonia	200mg × 3 (14) 8.4g	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	37.8 ↓ 36.8	10,600 ↓ 6,100	8.9 ↓ 0.6	72 ↓ 29	good	(-)
11	62, F, 67.5	pneumonia	100mg × 3 (14) 4.2g	normal flora ↓ normal flora	37.6 ↓ 36.6	5,800 ↓ 4,700	0.1 ↓ 0.3	ND ↓ ND	good	(-)
12	36, M, 57	pneumonia	200mg × 3 (13) 7.6g	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	37.7 ↓ 36.8	8,900 ↓ 8,400	0.1 ↓ 0.2	5 ↓ 2	good	GOT ↑ (19→41→25) GPT ↑ (15→76→50)
13	65, M, unknown	pneumonia	100mg × 3 (14) 4.2g	normal flora ↓ normal flora	38.3 ↓ 36.5	16,000 ↓ 7,800	10.0 ↓ 2.8	48 ↓ ND	good	GOT ↑ (40→78→37) GPT ↑ (36→58→25)
14	80, M, 43	chronic bronchitis	200mg × 3 (5) 3.0g	ND ↓ ND	38.2 ↓ 37.0	14,200 ↓ 7,200	(6+) ↓ (+)	ND ↓ ND	good	(-)
15	72, M, 57	chronic bronchitis	200mg × 3 (6) 3.6g	ND ↓ ND	37.3 ↓ 37.0	6,700 ↓ 5,600	(7+) ↓ (2+)	ND ↓ ND	good	(-)
16	32, F, unknown	bronchiectasis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>B. catarrhalis</i> ↓ normal flora	36.4 ↓ 36.5	5,000 ↓ 4,700	0.36 ↓ 0.17	38 ↓ 24	good	(-)

Table 2-2. Clinical and bacteriological efficacy of ME1207

No.	Age, Sex, B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organism	B. T. (°C)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Side effects Remarks
17	61, F, unknown	bronchiectasis	200mg × 2 (14) 5.6g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ normal flora	35.7 ↓ 36.2	5,700 ↓ 4,900	3.48 ↓ 0.05	107 ↓ 41	good	(-)
18	36, M, 62	bronchiectasis	200mg × 3 (14) 8.4g	normal flora ↓ normal flora	36.3 ↓ 36.1	13,100 ↓ 5,900	9.8 ↓ 0.6	ND ↓ ND	good	(-)
19	45, M, 55	bronchiectasis	100mg × 3 (14) 4.2g	<i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	37.1 ↓ 36.2	12,000 ↓ 7,900	3.17 ↓ 0.36	38 ↓ 13	good	(-)
20	45, M, 60	bronchiectasis	200mg × 3 (7) 4.2g	normal flora ↓ normal flora	37.0 ↓ 36.0	7,800 ↓ 6,100	3.08 ↓ 0.46	26 ↓ 19	good	(-)
21	57, F, unknown	bronchiectasis	200mg × 2 (10) 4.0g	<i>H. influenzae</i> ↓ ND	36.2 ↓ 35.8	9,900 ↓ 10,000	0.36 ↓ 0.07	25 ↓ ND	fair	diarrhea eosino. ↑ (0→5)
22	38, M, unknown	bronchiectasis	200mg × 2 (7) 2.8g	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> ↓ normal flora	36.7 ↓ 36.5	8,700 ↓ 6,200	0.43 ↓ 0.1	50 ↓ 17	good	(-)
23	63, F, 48	bronchiectasis	200mg × 3 (7) 4.2g	<i>S. aureus</i> ↓ normal flora	37.2 ↓ 36.5	5,900 ↓ 7,400	0.68 ↓ 0.86	60 ↓ 73	fair	loose stools
24	43, M, 42	DPB	200mg × 2 (14) 5.6g	<i>H. influenzae</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	36.3 ↓ 36.7	6,300 ↓ 7,500	1.20 ↓ 2.29	34 ↓ 45	poor	(-)

DPB: diffuse panbronchiolitis, ND: not done

Table 3. Clinical response to ME1207 in respiratory infections

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Pharyngolaryngitis	1		1		
Acute bronchitis	5		3		1
Pneumonia	7		6	1	
Chronic bronchitis	2		2		
Bronchiectasis	8		6	2	
Diffuse panbronchiolitis	1				1
Total	24		18	4	2

Efficacy rate 75.0% (18/24)

Table 4. Bacteriological effects of ME1207

	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Changed
<i>S. aureus</i>	1	1			
<i>S. pneumoniae</i>	3	3			
<i>H. influenzae</i>	5	4			1
<i>B. catarrhalis</i>	1	1			
Total	10	9			1

Eradication rate 100% (10/10)

の菌交代が認められた。*S. pneumoniae* は3例に分離され、全例とも除菌された。*S. aureus*, *B. catarrhalis* が各1例に検出され、双方とも除菌された。10株のうち10株が消失し、消失率は100%であった。

III. 副作用

Table 2の右端のカラムに、各症例の副作用および臨床検査値異常を示した。自覚症状では下痢、軟便が各1例にみられたが、臨床検査値異常は血清K上昇1例、GOT上昇1例、GOTおよびGPT上昇2例、好酸球増多が1例に認められた。いずれも一過性かつ軽度であり、重篤な症状を呈したものはなかった。

IV. 考察

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菌剤で、内服後腸管より吸収され、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。血中半減期は1.17時間で、投与量の20%が尿中に24時間以内に未変化体(ME 1206)として排泄され、その他の大部分は胆汁を介して便中に排泄される。また本剤は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特に*S. aureus*, *S. epidermidis*に従来の経口セフェム剤よりも優れた抗菌活性を有している^{1,2)}。本剤の抗菌活性に関する我々の検討でも良好な成績が得られ、グラム陽性・陰性菌種に対して優れた抗菌活性がみられた。グラム陽性菌においては、今回検討した*E. faecalis* およびMRSA以外の菌種に対して優れた抗菌力を示し、特に*S. pneumoniae*, *S. pyogenes*に対しては極めて良好な成績が得られた。グラム陰性菌に対しても強い抗菌力を有し、比較検討したCFIX, CFTMとほぼ同等の成績であった。

呼吸器感染症患者24例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、急性の肺実質感染症あるいは慢性の気道感染症のいずれに対しても、良好な有効率を認めた。細菌学的な効果のみでみると、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、速やかな除菌効果が認められた。

副作用としては下痢、軟便が各1例にみられ、臨床検査値異常は血清K上昇1例、GOT上昇が1例、GOTおよびGTP上昇が2例、好酸球増多が1例に認められた。いずれも軽度であり、重篤な症状をきたしたものはなく、本剤の安全性が示唆された。

以上述べたごとく、ME 1207はグラム陽性菌、グラム陰性菌の幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり、安全性も高く、呼吸器感染症の治療において極めて有用性の高い優れた抗菌剤であると思われる。

文 献

- 1) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, Yoshida T, Nishihata K, Fukatsu S: Synthesis and oral activity of ME1207, a new orally active cephalosporin. *J Antibiot* 43: 1047~1050, 1990
- 2) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1421~1426, 1998
- 3) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法(MIC 2000)による細菌感受性試験. *Chemotherapy* 30: 1515~1516, 1982

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON ME 1207

Yasuhito Higashiyama, Yuko Yoshitomi, Koutaro Mitsutake,
Haruko Matsuda, Yoshitsugu Miyazaki, Shigefumi Maesaki,
Hiroshi Yamada, Hironobu Koga, Shigeru Kohno
Kohei Hara

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852 Japan

Chikako Mochida, Kazuyuki Sugawara, Mitsuo Kaku
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Hideo Mashimoto, Jun Araki, Naofumi Suyama, Sadahiro Asai,
Kenichi Tanaka, Kiyoyasu Fukushima, Sadamu Tifu,
Yoshinobu Hirai

Co-Studied Hospitals of The Second Department of Internal Medicine,
Nagasaki University School of Medicine

ME 1207, a newly developed oral cephalosporin, was compared *in vitro* and *in vivo* with cefaclor, cefixime, cefteteram, ofloxacin and ciprofloxacin. The results were as follows :

1. Antimicrobial activity : Minimum inhibitory concentrations (MICs) against 480 clinical isolates of 15 different species were determined by microbroth dilution method. ME 1207 showed excellent antimicrobial activity against gram-positive bacteria, especially against *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes*. The MIC of ME 1207 for *Staphylococcus aureus* (MSSA) were superior to those of the other oral cepems and were comparable to new quinolones. The MICs of ME 1207 for gram-negative bacteria were equal to those of the other oral cepems.

2. Clinical efficacy and adverse reactions : Twenty-four patients with respiratory tract infections were treated with ME 1207, and the overall efficacy rate was 75% (good in 18, fair in 4, poor in 2). As to side effects, one case each of diarrhea and loose stools was observed. Laboratory tests revealed elevations of serum potassium level in one case, GOT in one, GOT and GPT in two, and an increase in the eosinophil in one, but they were mild and transient, and improved rapidly after completion of ME 1207 treatment.