

セフェム系抗生物質 ME1207 の *in vitro* 抗菌力ならびに
呼吸器感染症における臨床的評価

一宮 朋来・後藤陽一郎・生田 真澄・時松 一成
山崎 透・永井 寛之・後藤 純・田代 隆良
那須 勝

大分医科大学第二内科*

宮 子 博・伊 東 盛 夫

大分医科大学附属病院検査部

新しく開発されたエステル型経口セフェム剤 ME 1207 について、臨床分離菌に対する抗菌力の測定ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した9菌種480株（グラム陽性球菌142株、*Branhamella catarrhalis* 34株、腸内細菌304株）について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度（MIC 値）を本剤と ceftoram (CFTM) と cefaclor (CCL) について測定し比較検討した。ME 1207 は MSSA (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*)、*B. catarrhalis* に最も優れた抗菌活性をもち、他の菌種に対しては CFTM と同様の抗菌力を示した。

2. 臨床成績：細菌性肺炎1例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症3例、慢性呼吸器疾患の二次感染4例、扁桃炎1例の12例を対象に1日量200mgから600mgを2ないし3回にわけて6～14日間投与した。臨床効果は有効9例、やや有効3例と判定された。本剤投与による自・他覚的副作用は認められなかったが、GPT 値の軽度上昇例が1例認められた。

Key word : ME 1207, 経口セフェム, MIC, 呼吸器感染症

ME 1207 は、明治製薬株式会社で新規に開発されたエステル型経口セフェム抗菌剤である。内服後、腸管から吸収され腸管壁にあるエステラーゼによって加水分解を受け抗菌活性のある ME 1206 に代謝されるプロドラッグである。抗菌力はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有している。特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌活性は既存の経口セフェム剤と比較して優れている。また、各種 β -lactamase に対する安定性に優れ、細菌に対する β -lactamase 誘導能は低いために、 β -lactamase 産生株に対しても抗菌活性を有する。さらに、毒性試験、生殖試験、一般薬理試験、前臨床試験および臨床第一相試験における成績で、高い安全性が確認されている¹⁾。

今回私達は、本剤を入手する機会があったので、本剤の臨床分離菌に対する抗菌力を既存の経口セフェム系抗菌剤と比較した。さらに、呼吸器感染症患者に投

与した場合の臨床効果について検討を加えたので、若干の考察を加えて報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学医学部附属病院において、1987年から1990年までに各種の臨床材料から分離された次に示す9菌種480株について抗菌力を測定した。

グラム陽性球菌：*S. aureus* (methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 73株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 37株)、*Streptococcus pneumoniae* 32株

グラム陰性球菌：*Branhamella catarrhalis* 34株

グラム陰性桿菌：*Haemophilus influenzae* 45株、*Escherichia coli* 53株、*Klebsiella pneumoniae* 49株、*Enterobacter cloacae* 52株、*Serratia marcescens* 54株、*Citrobacter freundii* 51株

対照薬剤は、ceftoram (CFTM) と cefaclor (CCL) を用いた。

*〒 879-55 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

測定方法は、日本化学療法学会規定の方法に従い²⁾、寒天平板希釈法によって最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。測定用平板培地はミュラーヒントン寒天培地 (BBL) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から順次 2 倍希釈した 14 系列を作製した。接種菌量は 10^6 cells/ml とし、マイクロプランター (佐久間製作所) にて接種し、37°C、18~20 時間培養後判定した。*B. catarrhalis* は 5% 馬血液寒天培地 (基礎培地: ミュラーヒントン寒天培地) を用い、37°C、18~20 時間 5% 炭酸ガス培養にて培養、*H. influenzae* は 5% Fildes 消化血液加ミュラーヒントン寒天培地を用い、好気性菌と同様に行った。なお、コントロール株として、*S. aureus* PCI 209P, *E. coli* NIHJ を用いた。

2. 臨床的検討

1) 対象症例

平成元年 2 月から 12 月までの外来症例 9 例と入院症例 3 例に本剤を使用した。疾患の内訳は、急性肺炎 1 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 (感染時) 3 例、慢性呼吸器疾患 (肺気腫、喘息、じん肺) に併発した感染 4 例、急性気管支炎 1 例、扁桃炎 1 例の計 12 症例であった。性別は男性 7 例、女性 5 例で、年齢は 31 歳から 74 歳であった。

2) 投与量、投与方法、投与期間

投与量は、一回 100 mg を一日 3 回投与例 3 例、一回 100 mg を一日 2 回投与例 1 例、一回 200 mg を一日 3 回投与例 8 例で、一日量 200 mg から 600 mg を使用し

Table 1. Antibacterial activity of ME1206 and reference antibiotics against clinical isolates

Organism (no. of isolates)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a		
		Range	50%	90%
MSSA (73)	ME1206	0.20-100	0.78	6.25
	Cefteram	0.78->100	3.13	50
	Cefaclor	0.39->100	3.13	12.5
MRSA (37)	ME1206	0.10->100	25	100
	Cefteram	0.10->100	>100	>100
	Cefaclor	12.5->100	50	>100
<i>S. pneumoniae</i> (32)	ME1206	$\leq 0.0125-0.20$	≤ 0.0125	0.10
	Cefteram	$\leq 0.0125-0.78$	≤ 0.0125	0.20
	Cefaclor	0.10-25	0.39	0.78
<i>B. catarrhalis</i> (34)	ME1206	$\leq 0.0125-1.56$	0.10	0.39
	Cefteram	0.05-1.56	0.78	0.78
	Cefaclor	0.20-12.5	1.56	12.5
<i>H. influenzae</i> (45)	ME1206	$\leq 0.0125-0.025$	≤ 0.0125	≤ 0.0125
	Cefteram	$\leq 0.0125-0.05$	0.025	0.025
	Cefaclor	0.39-25	6.25	6.25
<i>E. coli</i> (53)	ME1206	0.025-0.78	0.20	0.39
	Cefteram	0.05-1.56	0.20	0.39
	Cefaclor	0.39-50	0.78	3.13
<i>K. pneumoniae</i> (49)	ME1206	$\leq 0.0125-3.13$	0.20	1.56
	Cefteram	$\leq 0.0125-3.13$	0.20	1.56
	Cefaclor	0.20-6.25	0.39	1.56
<i>E. cloacae</i> (52)	ME1206	0.20->100	0.78	>100
	Cefteram	0.20->100	0.78	100
	Cefaclor	0.78->100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> (54)	ME1206	0.78->100	3.13	50
	Cefteram	0.78->100	3.13	>100
	Cefaclor	>100	>100	>100
<i>C. freundii</i> (51)	ME1206	0.20->100	3.13	>100
	Cefteram	0.20->100	3.13	>100
	Cefaclor	6.25->100	>100	>100

^a MIC_s were determined with serial two-fold dilution of the agents in sensitivity test agar. Bacteria cultured overnight were inoculated onto the agar plates at 10^6 CFU per spot and incubated for 18~20h at 37°C.

た。なお、本剤投与前には必ずセフェム系およびペニシリン系抗生物質に対してアレルギーの既往歴のないのを確認し、同意を得たうえで投与した。投与期間は6日から14日間、総投与量は1.4gから8.4gであった。

3) 効果判定

臨床効果の判定は、喀痰の性状・量の推移、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、体温、白血球数(好中球%)、CRP、血沈値などの炎症所見、胸部X線所見、喀

痰中分離菌の消長などから総合的に評価し、著効(+++), 有効(++), やや有効(+), 無効(-)の4段階で判定した。

4) 副作用

本剤投与による異常な自他覚症状発現の有無および臨床検査値の変動を検討した。

II. 成 績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤とCFTM, CCLの

Table 2. Clinical response to ME1207 of patients with respiratory tract infections

No.	Age Sex Weight	Clinical diagnosis	Dose (g)			Bacteria in sputum	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dl)	Clinical response	Side effects
			daily dose	days	total dose					
1	56y M 54kg	pneumonia	0.2×3	14	8.4	normal flora ↓ <i>B. catarrhalis</i>	31,100 ↓ 9,100	30.4 ↓ 0.2	(++)	(-)
2	73y F 40kg	chr. bronchitis	0.2×3	7	4.2	<i>S. aureus</i> (卅) ↓ <i>S. aureus</i> (++)	7,000 ↓ 6,100	3.1 ↓ 0.7	(++)	(-)
3	69y M 63kg	chr. bronchitis	0.2×3	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (++) <i>B. catarrhalis</i> (卅) ↓ (-)	19,800 ↓ 11,700	7.0 ↓ 0.3	(++)	(-)
4	31y F 48kg	bronchiectasis	0.2×3	6	3.6	<i>E. coli</i> (++) ↓ normal flora	9,000 ↓ 5,000	0.2 ↓ 0.2	(++)	(-)
5	70y F 31kg	bronchiectasis	0.2×3	7	4.2	not tested	9,600 ↓ 9,600	4.0 ↓ 1.6	(++)	(-)
6	39y M 53kg	bronchiectasis	0.2×3	7	4.2	normal flora ↓ normal flora	13,200 ↓ 8,100	4.3 ↓ 0.1	(++)	GPT↑
7	68y M 45kg	p. emphysema + infection	0.1×3	7	2.1	normal flora ↓ (-)	8,130 ↓ 6,230	1.3 ↓ 0.2	(++)	(-)
8	67y M 46.5kg	p. emphysema + infection	0.2×3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (卅)	9,800 ↓ 6,100	11.7 ↓ 5.9	(+)	(-)
9	39y F 37.5kg	asthma + infection	0.1×3	7	2.1	not tested	9,500 ↓ 6,900	0.1 ↓ 0.1	(++)	(-)
10	64y M 42kg	pneumoconiosis + infection	0.1×2	7	1.4	not tested	6,100 ↓ 5,000	0.3 ↓ 0.6	(+)	(-)
11	74y M 41kg	bronchitis	0.2×3	8	4.8	not tested	13,000 ↓ 11,200	15.3 ↓ 13.7	(+)	(-)
12	49y F 50kg	tonsillitis	0.1×3	7	2.1	normal flora ↓ (-)	11,200 ↓ 6,700	8.7 ↓ 1.0	(++)	(-)

MIC 値の分布を Table 1 に示した。標準菌株とした *S. aureus* PCI 209P に対して ME 1206 0.39 $\mu\text{g/ml}$, CFTM 3.13 $\mu\text{g/ml}$, CCL 1.56 $\mu\text{g/ml}$, *E. coli* NIHJ に対して ME 1206 0.0125 $\mu\text{g/ml}$, CFTM 0.025 $\mu\text{g/ml}$, CCL 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示した。

グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に対する本剤の抗菌力は、MSSA では MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ で検討薬剤の中で最も優れていた。しかし、MRSA に対する抗菌力は他剤と同様に弱かった。*S. pneumoniae* に対する抗菌力は CFTM と同様に強力であり、32 株の全株が MIC 値 \leq 0.20 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのうち 25 株 (78%) は \leq 0.0125 $\mu\text{g/ml}$ であった。

B. catarrhalis に対しては、3 剤で最も強く、MIC₅₀, MIC₉₀ は各々 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 0.39 $\mu\text{g/ml}$ で 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は認められなかった。

グラム陰性桿菌の腸内細菌群に対しては、CFTM とほぼ同等の抗菌活性を示した。*H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては 0.025 $\mu\text{g/ml}$ から

3.13 $\mu\text{g/ml}$ の低い濃度で供試全株を阻止した。しかし、弱毒グラム陰性桿菌である *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii* に対しては MIC₅₀ は 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ はいずれの菌に対しても $>$ 100 $\mu\text{g/ml}$ であり、感受性株と耐性株がみられ、二峰性分布を示した。

2. 呼吸器感染症における臨床的効果

本剤を投与した 12 例の一覧表を Table 2 に、投与前後の主な臨床検査値の変動を Table 3 に示した。

1) 臨床効果

起炎菌の判明した症例 (No.2, No.3, No.4, No.8 のうち *S. aureus* は減少し、*H. influenzae* と *B. catarrhalis* の複数菌症例は両者とも除菌され、*E. coli* は消失し自覚所見も改善したため有効と判断した。肺気腫症に併発した *S. pneumoniae* 感染症の症例は菌量不変で臨床効果はやや有効でしかなかった。喀痰からは起炎菌は不明であったが、本剤投与により自覚所見、検査データの改善した症例 No.1, No.5, No.6, No.7, No.9 も有効と判断した。他の 2 例 No.10, No.

Table 3. Laboratory findings before and after administration of ME1207

No.		RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plt (10 ⁴ /mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)
1	before	478	14.9	22.9	0	74	57	295	29	1.0
	after	443	13.9	43.7	3	19	29	165	13	0.5
2	before	347	10.9	22.2	0	13	2	116	ND	ND
	after	344	10.8	20.5	1	9	5	137	7	0.4
3	before	463	14.4	20.5	1	13	15	157	14	0.8
	after	454	13.8	24.3	2	16	19	134	15	0.8
4	before	414	11.3	24.2	2	12	4	142	ND	ND
	after	406	11.0	24.2	2	12	6	128	ND	ND
5	before	350	10.8	25.8	1	14	4	174	15	0.6
	after	359	11.0	22.7	1	17	8	183	8	0.5
6	before	466	14.5	26.8	2	14	15	168	12	0.8
	after	513	16.0	37.7	3	22	51	211	15	0.7
7	before	480	15.5	ND	3	39	74	306	13	0.8
	after	456	13.8	ND	3	38	68	301	14	0.9
8	before	476	14.7	26.1	0	45	48	314	12	0.8
	after	470	14.4	ND	5	24	23	253	12	0.8
9	before	439	13.8	29.4	3	14	14	97	6	0.5
	after	416	13.3	26.6	11	10	13	95	18	0.5
10	before	202	6.5	15.5	2	18	19	124	46	6.6
	after	241	8.0	14.0	1	19	14	133	62	6.8
11	before	333	9.4	18.0	3	19	7	162	14	0.7
	after	398	10.7	23.1	5	17	8	172	11	0.7
12	before	430	13.1	29.6	0	73	77	502	ND	ND
	after	426	12.8	51.9	3	18	26	384	ND	ND

underline : abnormal value ND : not done

11は、炎症所見の改善が明らかでなく、自覚症状の改善はみられたのでやや有効と判断した。呼吸器感染症での有効率は72.7% (8/11例)であった。

2) 副作用

自覚的・他覚的な副作用は全例に認められなかった。

3) 臨床検査値の異常変動

GPTの軽度上昇(15から51 IU/l)が症例No.6にみられた。

III. 考 察

抗菌剤の開発はめざましく次々に新しい薬剤が臨床の場に登場している。これらの新経口抗菌剤は①β-lactamase阻害剤とペニシリン剤との合剤、②第3世代セフェム剤、③ニューキノロン剤に分けられる。いずれの系統にせよこれらは抗菌力、組織移行性、副作用のいずれかの面で従来の抗菌剤よりもさらに改良が加えられたものである。³⁻⁵⁾

ME 1207はβ-lactamaseに安定な新規なエステル型経口セフェム剤である。本剤は経口投与後に活性型のME 1206に変化する。血中濃度は臨床用量内でdose responseが認められ、200 mg食後投与ではAUC, 最高血中濃度、血中半減期は各々8.56 μg·h/ml, 2.56 μg/ml, 1.17 hであったり。連続投与による体内蓄積性は認められなかった。本剤は一日3回の投与が必要と思われる。

臨床分離菌に対する本剤の抗菌力の成績は、経口ニューセフェム剤の特徴としてグラム陰性菌に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤よりも優れており、さらにグラム陽性菌に対しても抗菌活性を示している点があげられる³⁾。呼吸器感染症の起炎菌となるMSSA, *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*などには強い抗菌力を示した。しかしMRSA, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である*P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*などには抗菌力は弱かった。そのため基礎疾患のある症例、院内感染例や難治性感染症への投与は避けるべきであろう。

呼吸器感染症11例における臨床効果は、8例が有効であったが、*S. pneumoniae*が起炎菌で感染を伴った肺気腫例、起炎菌不明のじん肺に感染を併発した例、基礎疾患に肺癌があって気管支炎を起こした症例には十分な効果がなかった。このうち2症例は繰り返し感染を起こして既存の肺構築が壊されており、病巣への

移行が十分でなかった点が効果が得られなかった理由の一つと考えられる。しかも、じん肺症例は一回100 mgの一日2回投与と少なく投与法に問題点もあったと考えられた。慢性気管支炎と気管支拡張症の5症例はいずれも一回200 mgの3回投与で臨床効果は有効であった。緑膿菌以外が起炎菌である慢性気道感染症には一回200 mgの3回投与で十分な臨床効果が期待できると考えられる。

今回の12症例には副作用として自覚的なものは1例も認められなかった。臨床検査値の異常変動でGPTのごく軽度の上昇を認めた。安全性の面は他のニューセフェム剤と同様に考えて良いと思われる。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症に対して有効かつ安全に使用しうると思われた。特に、経口薬でありグラム陽性球菌にも抗菌力をもつことから外来での軽症から中等症までの肺炎例や*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*などが関与する慢性気道感染症の急性増悪時の第一選択薬として使用されるだろう。

本論文の要旨は第39回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムME 1207(平成3年6月、東京)の関連演題として発表した。

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)測定法再改訂について。Chemotherapy 19: 76~79, 1981
- 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) 那須 勝, 後藤 純, 後藤陽一郎, 田代隆良, 黒田芳信, 山崎仁志, 糸賀 敬: 新セフェム系抗生物質T-2588に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症への応用。Chemotherapy 34 (S-2): 552~564, 1986
- 5) 那須 勝, 他: CS-807の抗菌力ならびに呼吸器感染症における臨床応用。Chemotherapy 36 (S-1): 589~597, 1988

IN VITRO ACTIVITY AND CLINICAL STUDY
OF A NEW CEPHEM ANTIBIOTIC ME 1207

Hourai Ichimiya, Yoichiro Goto, Masumi Ikuta,
Kazunari Tokimatsu, Tooru Yamasaki, Hiroyuki Nagai,
Jun Goto, Takayoshi Tashiro, Masaru Nasu
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita
1-1 Idaigaoka Hazama-cho, Oita-gun, Oita 879-55, Japan

Hiroshi Miyako, Morio Ito
Clinical Laboratory, Medical College of Oita

We investigated the antibacterial activity of ME1207, a newly developed oral cephem antibiotic, against clinical isolates and its clinical efficacy in respiratory infections.

1. Antibacterial activity

Against 480 strains of 9 species isolated from clinical specimens (142 strains of Gram-positive cocci, 34 of *Branhamella catarrhalis*, and 304 of enterobacteria), the MICs of ME 1206, ceftoram (CFTM) and cefaclor (CCL) were measured, and the results were compared. Of the three antibiotics tested, ME 1206 was the most active against MSSA (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) and *B. catarrhalis*. Against other species of bacteria, ME1206 was as active as CFTM.

2. Clinical study

ME 1207 was administered to 12 patients with respiratory infections at doses of 200 mg~600 mg/day b.i.d. or t.i.d. for 6~14 days. The clinical efficacy was good in 9 cases and fair in 3. We noted no objective or subjective side effects related to the antibiotic, though a mild elevation in GPT was observed in one case.