

ME 1207 の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討

小野 憲昭・竹中 皇・宇埜 智・西谷 嘉夫・林 俊秀

畠 和宏・津川 昌也・公文 裕巳・大森 弘之

岡山大学医学部泌尿器科学教室*

難 波 克 一

岡山市立市民病院泌尿器科

新規セフェム系抗菌剤 ME 1207 の尿路感染症由来菌に対する抗菌力、前立腺移行、ならびに、その臨床効果を検討した。

1) 抗菌力：尿路感染症由来菌、14 菌種 209 株に対する本剤の MIC を測定し、同系薬剤である cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftam (CFTM) と比較検討した。全般的に、陽性菌では対照薬剤より明らかに優れ、陰性菌では CFIX, CFTM とほぼ同等であった。

2) 前立腺組織および前立腺液移行：本剤 300 mg 単回投与 2 時間後の前立腺腫中濃度ならびに前立腺液中濃度を測定した。前立腺組織中濃度の平均は $0.24 \mu\text{g/g}$ 、対血清比は 0.27 であった ($n=2$)。また、前立腺液移行に関しては、5 例中 1 例の EPS 中濃度は $0.236 \mu\text{g/ml}$ であったが、残り 4 例は検出感度以下 ($<0.05 \mu\text{g/ml}$) であった。

3) 臨床効果：22 例の尿路感染症患者 (急性単純性膀胱炎 2 例、複雑性尿路感染症 20 例) および急性細菌性前立腺炎患者 1 例を対象に、本剤 1 回量 100 mg~200 mg を 1 日 3 回、4~12 日間食後投与し、UTI 薬効評価基準に準じ臨床的検討を行った。急性単純性膀胱炎に対しては 2 例とも著効、複雑性尿路感染症に対しては著効 5 例、有効 8 例、無効 5 例 (有効率 72.2%) であった。用量別には、1 日 300 mg 投与群で 7 例中 5 例が有効以上、1 日 600 mg 投与群では 11 例中 8 例が有効以上であった。細菌学的効果は 81.8% (18/22) という高い除菌率であった。副作用は軟便、下痢を各 1 例認めたが投与終了後自然治癒した。

Key words : ME 1207, 抗菌力, 前立腺移行, 尿路性器感染症

ME 1207 は明治製薬株式会社で開発された新規のエステル型経口セフェム剤で、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、グラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトラムを有し、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とされている¹⁾。今回我々は、本剤の抗菌力、前立腺移行ならびに泌尿器科領域感染症における臨床効果について検討を行ったので報告する。

1. 抗 菌 力

1. 対象および方法

標準株として *Escherichia coli* 2 株および尿路感染症由来の教室保存株 209 株 (グラム陽性菌 19 株, グラム陰性菌 190 株) について ME 1207 の最小発育阻止濃

度 (MIC) を日本化学療法学会標準法²⁾に準じ、接種菌量 10^6 cells/ml で測定した。また、同系薬剤である cefaclor (CCL), cefixime (CFIX), ceftam (CFTM) についても併せて MIC を測定し、本剤と比較検討した。なお、前述のように、本剤は内服後腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有する ME 1206 に加水分解されるため、ME 1206 として抗菌力を測定した。

2. 結 果

標準株における MIC は *E. coli* KP, *E. coli* NIHJ JC-2 の 2 株で $0.20 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 1)。

全菌株についてみると本剤の MIC は $\leq 0.025 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ の間に分布し、グラム陽性菌ではいずれの対照薬剤よりも明らかに優れ、グラム陰性菌では全般的に CCL に優るものの、他の対照薬とはほぼ同等の成績であった。

菌種別にみると、*S. epidermidis* (9 株) では本剤の

*〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

Table 1. Antibacterial activity of ME1206 and other cepheids against standard strains

Isolate	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Escherichia coli</i> KP	ME1206	0.20
	cefaclor	1.56
	cefixime	0.20
	cefteram	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	ME1206	0.20
	cefaclor	1.56
	cefixime	0.20
	cefteram	0.39

MICは0.10~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は>100 $\mu\text{g/ml}$ と中等度ながらも対照薬剤に比べると2~4管程度優れた抗菌力が認められた。

Enterococcus faecalis (10株)では本剤のMICは1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は25 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は>100 $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力は弱かったが、対照薬剤に比べると2~3管程度優れた抗菌力が認められた。

E. coli (30株)では本剤のMIC₅₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ とCFIX、CFTMとほぼ同等、CCLと比較すると3管程度優れた抗菌力を示した。

Klebsiella spp.については、*Klebsiella pneumoniae* (20株)に対するMIC₅₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Klebsiella oxytoca* (10株)に対するMIC₅₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ と良好であり、CFIXにやや劣るもののCFTMとほぼ同等、CCLより優れていた。

Enterobacter spp. (19株)については、*Enterobacter cloacae* (13株)に対するMIC₅₀は25 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は100 $\mu\text{g/ml}$ 、*Enterobacter aerogenes* (6株)に対するMIC₅₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は100 $\mu\text{g/ml}$ といずれも対照薬剤に比し最も優れていた。

Citrobacter freundii (19株)では本剤のMICは0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は>100 $\mu\text{g/ml}$ と、対照薬剤に比して優れた抗菌力であった。

Proteus spp.については*Proteus mirabilis* (20株)に対するMIC₉₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示し、CFTM、CFIXよりやや劣るものの、CCLより優れていた。*Proteus vulgaris* (10株)に対するMIC₉₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ とCFIX、CFTMとほぼ同等、CCLと比較すると優れた成績であった。

Morganella morganii (10株)では本剤のMIC₅₀は

1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ とCFIXにやや劣るもののCFTMとほぼ同等、CCLより優れていた。

Serratia marcescens (19株)では、本剤のMICは0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。MIC₉₀は100 $\mu\text{g/ml}$ とCFIX、CFTMとほぼ同等、CCLと比較すると優れた成績であった。

Pseudomonas aeruginosa (23株)では本剤のMICは6.25~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布していた。MIC₅₀は50 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は>100 $\mu\text{g/ml}$ であったが、いずれも対照薬剤に比し最も優れていた。

Pseudomonas putida (10株)では本剤のMICは0.20~>100 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、MIC₅₀は25 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は>100 $\mu\text{g/ml}$ とCFIX、CFTMとほぼ同等、CCLと比較すると優れた成績であった (Table 2)。

II. 前立腺組織および前立腺液移行

1. 対象および方法

1) 前立腺組織移行

対象は前立腺肥大症患者2例で、本剤300mgを空腹時経口投与し、2時間後に恥骨上式前立腺摘出術にて前立腺腺腫を摘出した。生食ガーゼにて付着した血液を拭った後、右葉、左葉および中葉から別々に切片をとり、-20°Cに保存し濃度測定に供した。濃度測定は*E. coli* NIHJを検定菌とするbioassay法にて行った。標準曲線ならびに希釈液には0.1Mリン酸塩緩衝液(pH 7.0)を用い、接種菌量は 6×10^8 cfu/mlで測定した。

2) 前立腺液移行

前立腺液移行は健康人ボランティア5名を対象とした。本剤300mgを経口投与し、2時間経過後に前立腺マッサージを行い前立腺液を採取して-20°Cに凍結保存した。

3) 同意の取得

いずれの対象も、本剤投与前に文書あるいは口頭

Table 2-1. Antibacterial activity of ME1206 and other cepheids against clinical isolates

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		range	50%	90%	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (9)	ME1206	0.10 — >100	0.39	>100	
	cefaclor	0.78 — >100	3.13	>100	
	cefixime	1.56 — >100	12.5	>100	
	cefteram	0.39 — >100	1.56	>100	
<i>Enterococcus faecalis</i> (10)	ME1206	1.56 — >100	25	>100	
	cefaclor	50 — >100	100	>100	
	cefixime	6.25 — >100	>100	>100	
	cefteram	1.56 — >100	>100	>100	
<i>Escherichia coli</i> (30)	ME1206	0.05 — 12.5	0.20	0.39	
	cefaclor	0.78 — 12.5	1.56	3.13	
	cefixime	0.20 — >100	0.20	0.78	
	cefteram	0.05 — 50	0.20	0.78	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	ME1206	0.025 — 100	0.39	25	
	cefaclor	0.39 — >100	0.78	>100	
	cefixime	0.025 — >100	0.05	50	
	cefteram	0.025 — >100	0.20	25	
<i>Klebsiella oxytoca</i> (10)	ME1206	0.10 — 0.78	0.20	0.39	
	cefaclor	0.78 — >100	0.78	0.78	
	cefixime	0.025 — 1.56	0.025	0.10	
	cefteram	0.10 — 100	0.20	3.13	
<i>Enterobacter aerogenes</i> (6)	ME1206	0.39 — 100	1.56	100	
	cefaclor	50 — >100	50	>100	
	cefixime	0.39 — >100	12.5	>100	
	cefteram	0.39 — >100	12.5	>100	
<i>Enterobacter cloacae</i> (13)	ME1206	0.39 — 100	25	100	
	cefaclor	3.13 — >100	>100	>100	
	cefixime	0.78 — >100	>100	>100	
	cefteram	0.39 — >100	50	>100	
<i>Citrobacter freundii</i> (19)	ME1206	0.78 — >100	6.25	>100	
	cefaclor	12.5 — >100	>100	>100	
	cefixime	1.56 — >100	50	>100	
	cefteram	0.39 — >100	25	>100	
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	ME1206	0.05 — 0.39	0.10	0.20	
	cefaclor	0.78 — >100	1.56	>100	
	cefixime	0.025 — 0.05	0.025	0.025	
	cefteram	0.025 — 0.39	0.05	0.20	
<i>Proteus vulgaris</i> (10)	ME1206	0.05 — 6.25	0.20	0.39	
	cefaclor	100 — >100	>100	>100	
	cefixime	0.025 — 0.78	0.025	0.78	
	cefteram	0.05 — 3.13	0.20	0.20	
<i>Morganella morganii</i> (10)	ME1206	0.10 — 3.13	1.56	3.13	
	cefaclor	1.56 — >100	>100	>100	
	cefixime	0.025 — 0.78	0.20	0.78	
	cefteram	0.05 — 3.13	0.78	3.13	

Table 2-2. Antibacterial activity of ME1206 and other cepheids against clinical isolates

Isolate (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	50%	90%
<i>Serratia marcescens</i> (19)	ME1206	0.78 — >100	6.25	100
	cefaclor	>100 — >100	>100	>100
	cefixime	0.20 — >100	6.25	>100
	cefteram	3.13 — >100	12.5	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (23)	ME1206	6.25 — >100	50	>100
	cefaclor	>100 — >100	>100	>100
	cefixime	3.13 — >100	>100	>100
	cefteram	12.5 — >100	>100	>100
<i>Pseudomonas putida</i> (10)	ME1206	0.20 — >100	25	>100
	cefaclor	0.78 — >100	>100	>100
	cefixime	0.05 — >100	25	100
	cefteram	0.20 — >100	50	>100

Table 3. Serum and prostatic tissue levels of ME1206 after single administration (300mg ; fasting)

No.	Age	Weight (kg)	Sampling time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		P/S*
				serum	prostatic tissue	
1	68	49	2	0.88	(rt) 0.32	0.36
					(lt) 0.36	0.41
					(mid) 0.20	0.23
2	63	78.5	2	0.88	(rt) 0.16	0.18
					(lt) 0.16	0.18

*prostatic tissue level/serum level

Table 4. Serum and prostatic fluid levels of ME1206 after single administration (300mg ; nonfasting)

No.	Age	Weight (kg)	Sampling time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)		P/S*
				serum	prostatic fluid	
1	19	60	2	2.98	0.236	0.08
2	20	63	2	4.51	<0.05**	—
3	19	56	2	3.09	<0.05**	—
4	20	52	2	2.80	<0.05**	—
5	19	65	2	2.61	<0.05**	—

*Prostatic fluid level/serum level, **<0.05 : Not detected

て試験参加の同意を取得した。

2. 結果

1) 前立腺組織移行

前立腺組織内濃度および血清濃度を、Table 3に示す。平均前立腺組織内濃度および平均血清中濃度はそれぞれ0.24 $\mu\text{g/g}$, 0.88 $\mu\text{g/ml}$ を示し、対血清比(P/S)は0.27であった。

2) 前立腺液移行

前立腺液内濃度および血中濃度をTable 4に示す。5例中1例の前立腺液内濃度は0.236 $\mu\text{g/ml}$ であった

が、残り4例は検出感度 (<0.05 $\mu\text{g/ml}$) 以下であった。

III. 臨床効果

1. 対象および方法

対象は、1989年1月より1989年11月までの期間において岡山大学泌尿器科ないし関連施設を受診し、臨床試験に対する同意の得られた尿路感染症患者22例および急性細菌性前立腺炎患者1例であり、尿路感染症の内訳は急性単純性膀胱炎2例、慢性複雑性尿路感染症20例(複雑性腎盂腎炎1例、複雑性膀胱炎19例)

であった。なお、慢性複雑性尿路感染症の基礎疾患は、神経因性膀胱5例、前立腺肥大症4例、膀胱腫瘍4例、前立腺癌2例、その他5例であった (Tables 5, 6)。

投与方法は、本剤を1回100 mg ないし200 mg, 1日3回食後投与し、投与期間は4ないし12日間であった。

臨床効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版)³⁾に準じて行い、全例について自・他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無を検討した。

2. 結果

1) 急性単純性膀胱炎 (Table 5)

主治医判定では2例とも排尿痛、膿尿は消失ないし正常化し、著効と判定された。UTI薬効評価基準による総合臨床効果判定でも2例ともに著効であった。投与前分離菌はいずれも消失した。

2) 急性細菌性前立腺炎

主治医判定では、発熱の平熱化、排尿痛の消失を認め、やや有効と判定した。

3) 複雑性尿路感染症 (Table 6)

主治医判定では著効6例、有効7例、やや有効2例、無効5例で有効率65.0% (13/20)であった。このうちUTI薬効評価基準合致例は18例であり、総合臨床効果はTable 7に示すように著効5例、有効8例、無効5例で有効率72.2%であった。

1日投与量別に見ると1日300 mg投与群では、著効3例、有効2例、無効2例、1日600 mg投与群では、著効2例、有効6例、無効3例であった。

疾患病態群別効果をTable 8に示す。単独感染症では、著効4例、有効6例、無効4例、複数菌感染症では、著効1例、有効2例、無効1例であった。また、

カテーテル非留置群での有効率は70.6%、カテーテル留置群は1例のみであるが、有効であった。

細菌学的効果をTable 9に示す。投与前分離菌はグラム陽性菌3菌種8株、グラム陰性菌10菌種14株の計22株であり、18株が消失し、除菌率は81.8%であった。*S. aureus*, *E. faecalis*, *Enterococcus faecium*のそれぞれ1株が存続したが、グラム陰性菌は*K. oxytoca*の1株を除く13株が除菌された。存続菌のMICは、*S. aureus*が25 µg/ml, *E. faecalis*が400 µg/ml, *E. faecium*が>400 µg/mlといずれも中等度以上の耐性菌であった (Table 10)。

投与後出現菌としては、*P. aeruginosa*他計2株が認められた (Table 11)。

4) 副作用、臨床検査値の異常変動

総投与症例23例において、自・他覚的副作用として軟便、下痢を各1例認めたが、いずれも軽度であり、投与終了後自然治癒した。なお、本剤投与前後における臨床検査値の異常変動は認められなかった。

IV. 考 察

本剤は新規エステル型経口セフェム剤で、その抗菌活性体であるME 1206は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有すると報告されている¹⁾。今回、我々の行った尿路感染症分離株に対する抗菌力の検討でも、グラム陽性菌では、対照薬剤に比べると明らかに優れた成績であった。

グラム陰性菌では、*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *M. morgani*に対しては優れた抗菌力を有していたが、*E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *P. putida*に対する抗菌力は他剤同様弱かった。全体としてCFIX, CFTMとほぼ同様、CCLより3~4管程度優れた成績であった。

Table 5. Clinical summary of patients treated with ME1207

Pt. no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
			dose mg×/day	duration (days)			species	count	MIC	UTI	Dr	
1	71 F	AUC	200×3	7	++	+++	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	loose stool
					—	—	—	—	—			
2	37 F	AUC	100×3	7	++	+	<i>Enterobacter</i> sp.	10 ⁵	0.20	excellent	excellent	—
					—	—	—	—	—			
3	70 M	acute prostatitis	200×3	4	++	+++	<i>E. coli</i>	<10 ³	—		fair	diarrhea
					—	+++	<i>E. coli</i>	<10 ³	—			

AUC: acute uncomplicated cystitis

* before treatment
after treatment

**UTI: criteria by the UTI Committee

Dr: Dr's evaluation

Table 6-1. Clinical summary of complicated UTI patients treated with ME1207

Pt. no.	Age sex	Diagnosis	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
		underlying condition		dose mg×/day	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr	
1	76 F	CCP	G-1	200×3	5	+	<i>E.faecium</i>	10 ⁶	>400	moderate	good	-
		bladder tumor				++	-	-				
2	67 M	CCC	G-2	200×3	5	++	<i>S.aureus</i>	10 ⁶	100	moderate	good	-
		TUR-P				+	-	-				
3	72 M	CCC	G-2	200×3	5	++	<i>E.faecium</i>	10 ⁶	>400	poor	poor	-
		TUR-P				++	<i>E.faecium</i>	10 ⁴	>400			
4	63 M	CCC	G-4	200×3	7	±	<i>K.pneumoniae</i>	10 ⁷	0.20	moderate	good	-
		BPH				-	-	-				
5	72 F	CCC	G-4	200×3	5	+	<i>K.ozoanae</i>	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	-
		NB				-	-	-				
6	66 F	CCC	G-4	200×3	5	+++	<i>E.coli</i>	10 ⁷	≤0.025	excellent	excellent	-
		NB				-	-	-				
7	70 M	CCC	G-4	100×3	5	+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁶	200	excellent	excellent	-
		NB				-	-	-				
8	82 F	CCC	G-4	100×3	5	++	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	-
		urethral tumor				-	-	-				
9	67 M	CCC	G-4	200×3	5	+	<i>C.freundii</i>	10 ⁷	200	moderate	good	-
		bladder tumor				±	-	-				
10	87 F	CCC	G-4	200×3	5	++	<i>E.coli</i>	10 ⁶	0.39	moderate	good	-
		urethrocele				+	-	-				
11	68 M	CCC	G-4	100×3	5	+	<i>S.marcescens</i>	10 ⁶	0.39	moderate	good	-
		bladder neck contracture				±	-	-				
12	78 M	CCC	G-4	200×3	5	+	<i>A.calcoaceticus</i>	10 ⁶	25	poor	poor	-
		prostatic tumor				±	<i>P.aeruginosa</i>	10 ⁶	400			
13	83 M	CCC	G-4	100×3	7	+	<i>S.aureus</i>	10 ⁶	25	poor	poor	-
		bladder tumor				±	<i>S.aureus</i>	10 ⁵	12.5			
14	76 M	CCC	G-4	100×3	7	+	<i>K.oxytoca</i>	10 ⁷	0.78	poor	fair	-
		prostatic tumor				+	<i>K.oxytoca</i>	10 ³	0.20			
15	60 F	CCC	G-6	200×3	12	+++	<i>E.coli</i>	10 ⁷	0.10	moderate	excellent	-
		NB				+	<i>M.morganii</i>	-	0.20			
16	77 M	CCC	G-6	100×3	5	+	<i>E.coli</i>	10 ⁶	0.1	excellent	excellent	-
		bladder neck contracture				-	<i>E.faecalis</i>	-	100			
17	84 F	CCC	G-6	100×3	5	++	<i>A.faecalis</i>	10 ⁷	25	moderate	good	-
		NB				+	GNF-GNR	-	0.10			
18	78 M	CCC	G-6	200×3	7	++	<i>S.aureus</i>	10 ⁷	200	poor	fair	-
		bladder tumor				+	<i>E.faecalis</i>	10 ⁷	400			
							<i>GNF-GNR</i>	10 ⁷	50			
							<i>E.faecalis</i>		>400			

Table 6-2. Clinical summary of complicated UTI patients treated with ME1207

Pt. no.	Age sex	Diagnosis underlying condition	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effect
				dose mg×/day	duration (days)		species	count	MIC	UTI	Dr	
19	75 M	CCC urethral stricture		100×3	5	++	<i>E.faecium</i>	10 ⁶	>400		poor	—
						+	<i>Candida sp.</i>	10 ⁴	>400			
20	77 M	CCC		100×3	5	++	<i>E.faecium</i>	10 ⁶	>400		poor	—
		TUR-P				+	<i>Candida sp.</i>	10 ⁷				

CCC : chronic complicated cystitis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

NB : neurogenic bladder

GNF-GNR : glucose non-fermenting
gram-negative rods* before treatment
after treatment**UTI : criteria by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 7. Overall clinical efficacy of ME1207 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	5	1	7	13 (72.2%)
Decreased				
Replaced			1	1 (5.6%)
Unchanged			4	4 (22.2%)
Effect on pyuria	5 (27.8%)	1 (5.6%)	12 (66.7%)	patient total 18
Excellent	5 (27.8%)		overall efficacy rate 13/18 (72.2%)	
Moderate	8			
Poor (including failure)	5			

Table 8. Overall clinical efficacy of ME1207 in complicated UTI classified by the type of infection

UTI group		No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)
Mono-microbial infection	G-1 (indwelling catheter)	1		1		1/1
	G-2 (post-prostatectomy)	2		1	1	1/2
	G-3 (upper UTI)	0				
	G-4 (lower UTI)	11	4	4	3	8/11 (72.7)
	sub-total	14	4	6	4	10/14 (71.4)
Poly-microbial infection	G-5 (indwelling catheter)	0				
	G-6 (no indwelling catheter)	4	1	2	1	3/4
	sub-total	4	1	2	1	3/4
Total		18	5	8	5	13/18 (72.2)

Table 9. Bacteriological response to ME1207 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	3	2	1
<i>E. faecalis</i>	3	2	1
<i>E. faecium</i>	2	1	1
<i>E. coli</i>	5	5	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>K. oxytoca</i>	1		1
<i>K. ozaenae</i>	1	1	
<i>C. freundii</i>	1	1	
<i>M. morgani</i>	1	1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>A. faecalis</i>	1	1	
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
GNF-GNR	1	1	
Total	22	18 (81.8)	4

*regardless of bacterial count

Table 10. Relation between MIC and bacteriological response to ME1207 in complicated UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															Total	
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400		>400
G(+)	<i>S. aureus</i>										0/1		1/1	1/1			2/3
	<i>E. faecalis</i>												1/1	1/1	0/1		2/3
	<i>E. faecium</i>															1/2	1/2
	Sub-total										0/1		2/2	2/2	0/1	1/2	5/8
G(-)	<i>E. coli</i>	1/1		3/3		1/1											5/5
	<i>K. pneumoniae</i>				1/1												1/1
	<i>K. oxytoca</i>						0/1										0/1
	<i>K. ozaenae</i>			1/1													1/1
	<i>C. freundii</i>													1/1			1/1
	<i>S. marcescens</i>					1/1											1/1
	<i>M. morgani</i>				1/1												1/1
	<i>A. calcoaceticus</i>										1/1						1/1
	<i>A. faecalis</i>										1/1						1/1
	GNF-GNR			1/1													1/1
	Sub-total	1/1		5/5	2/2	2/2	0/1				2/2			1/1			13/14
Total	1/1		5/5	2/2	2/2	0/1				2/3		2/2	3/3	0/1	1/2	18/22	

前立腺組織移行の検討では、症例数も少なく、今回の検討からは本剤の細菌性前立腺炎に対する治療効果については言及できないが、2例のP/Sは平均0.27と良好とは言えなかった。前立腺液移行についても5例中4例のEPS中濃度が検出感度以下であり、他のセフェム剤と同様に本剤の移行性はよくないものと考え

られる。

臨床効果の検討では、急性単純性膀胱炎の2例はいずれも著効であった。また、急性細菌性前立腺炎の1例での主治医判定では「やや有効」であったが、投与後も*E. coli*は残存しており、前述の前立腺移行の成績どおり、細菌性前立腺炎にはあまり期待できないのかも

Table 11. Strains* appearing after ME1207 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>P.aeruginosa</i>	1
GNF-GNR	1
Total	2

No. of patients in whom strains appeared	2/18 (11.1%)
Total no. of patients	

*regardless of bacterial count

知れない。複雑性尿路感染症では、UTI薬効評価基準に基づく判定で、有効率は72.2%と高く著効率も27.8%であった。これは、同系の他剤であるCFIX、CFTM-PIの有効率それぞれ66.7%、55.6%に比べ優れていた^{4,5)}。特に、疾患病態群別にみると、複数菌感染症においても4例中3例が有効以上であり、CFTM-PIに比べ優れていた⁵⁾。なお、カテーテル留置群は、1例のみであるが有効であった。投与量については、1日300mg投与群、600mg投与群で差を認めなかった。症例数が少なく断定的なことは言えないが、複雑性尿路感染症に対する投与量は1日300mgが至適用量ではないかと考えられた。

細菌学的効果においては、グラム陰性菌と比較してグラム陽性菌では耐性株が多く分離され、8株のMICは25~>400μg/mlに分布していた。しかし、8株中5株が除菌されていた。

自・他覚的副作用としては、軟便、下痢を各1例に

認めたが、いずれも自然治癒しており、また、臨床検査値の異常変動も認めず、安全性は高いと考えられる。

以上より、泌尿器科領域感染症の治療において、本剤は安全性も高く、適切な症例を選択すれば、有用性の高い薬剤であると考えられた。

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) 測定法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 大越正秋, 他: UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 河村信夫, 島田 馨: 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK 027, 横浜, 1984
- 5) 宮田和豊, 他: 尿路感染症に対する T-2588 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36: 764~776, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON ME1207 IN THE UROLOGICAL FIELD

Noriaki Ono, Tadasu Takenaka, Satoshi Uno, Yoshio Nishitani, Toshihide Hayashi,
Kazuhiro Hata, Masaya Tsugawa, Hiromi Kumon, Hiroyuki Ohmori

Department of Urology, Okayama University, Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Katsuichi Nanba

Department of Urology, Okayama City Hospital

We studied the antibacterial activity and efficacy of ME1207, a new cephem antibiotic, in the urological field.

1) Antibacterial activity : The MICs of ME1206 were measured against 209 clinically isolates strains of 14 species from urinary tract infections and compared with those of cefaclor(CCL), cefixime(CFIX) and ceftam(CFTM). In general, the antibacterial activity of ME1206 against gram-positive bacteria was superior to those of CFIX, CFTM and CCL. The activity against gram-negative bacteria was almost equal to those of CFIX and CFTM.

2) The concentration of ME1206 in the prostate was studied after oral administration of the drug at a dose of 300mg. The mean ratio of prostatic tissue concentration to serum levels(P/S) was 0.27.

3) Clinical efficacy : According to the criteria of the Japanese UTI Committee, the overall clinical efficacy rate was 72.2% (13/18) for chronic complicated UTI. Eighteen (81.8%) of 22 strains isolated were eradicated.

4) Side effects : Loose stools and diarrhea were observed in one case each, but no abnormal laboratory findings were detected in all cases.