

ME 1207 の胆汁中移行および外科領域における臨床的検討

正宗 良知・國井 康男・高橋 直典・木村 啓二

国立仙台病院外科*

新しい経口セフェム系抗生物質である ME 1207 について、胆汁中移行および外科領域感染症での臨床的有用性を検討し、次の結果を得た。

1. 総胆管結石患者 3 例の胆汁移行について、1 例は本剤 100 mg 投与後 4 時間以降にピークがあり、4 時間値は 4.52 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、2 例は本剤 200 mg 投与後の 4 時間値が、それぞれ 0.10, 10.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり症例により差異が認められた。

2. 手術創感染 5 例、胆管炎、肛門周囲膿瘍、肝膿瘍各 1 例、計 8 例に対し 1 日 300~600 mg を分 3 または分 4 で 5~14 日間、総量 3~8.4 g 投与した。臨床結果は有効 5 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。

本剤による副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words : ME 1207, 経口セファロスポリン剤, 外科的感染症

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剤であり、服薬後腸管から吸収され、腸管壁エステラーゼにより、賦活化された 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勝る。製剤は 1 錠に ME 1207 100 mg (力価) が含有されている。今回我々は本剤を使用する機会があり、ヒト胆汁への移行性、外科領域での臨床効果、副作用、有用性を検討した。

I. 対象と方法

1989 年 8 月~1990 年 5 月までに国立仙台病院外科で加療した入院あるいは外来患者を対象とし、本剤服用の同意を得た。胆汁中移行の検討は総胆管結石症で T-tube ドレナージ施行の 3 例 (男性 2, 女性 1, 50~61 歳, 51~76 kg) であり、臨床的検討は手術創感染 5 例、胆管炎、肛門周囲膿瘍、肝膿瘍各 1 例計 8 例 (男性 5, 女性 3, 17~65 歳, 42~101 kg (不明 1)) に施行した。

1. ME 1207 の経時的胆汁中移行

ME 1206 濃度を *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とした bioassay 法により測定した。ME 1207 100 mg (力価) あるいは 200 mg の食後 1 回経口投与時の総胆管胆汁中濃度について、投与前、0~1, 1~2, 2~4 時間で総胆管胆汁を採取、また同時にヘパリン添加採血

管で採血し血漿分離した後、それぞれ -20°C 以下に凍結保存し、可及的速やかに各濃度を測定した。

2. 臨床的効果判定基準

臨床効果の判定は、ME 1207 投与後 3 日以内に自覚症状の改善があったものを著効、以下 5 日以内を有効、7 日以内をやや有効、以外を無効とした。ただし外科的処置を加えたものは著効例の対象としなかった。

II. 結 果

1. ME 1206 の胆汁中移行

ME 1207, 100 mg を服薬した症例 (女性, 61 歳, 51 kg) の血漿中濃度は 2 時間値がピークにあり 1.64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、胆汁中移行は 1~2 時間では漸増傾向にあったが、4 時間では 4.52 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と著明に増加した (Fig. 1)。

200 mg を服用した 2 症例 (いずれも男性, 各 50 歳・76 kg, 56 歳・56 kg) については前者の血漿中濃度が

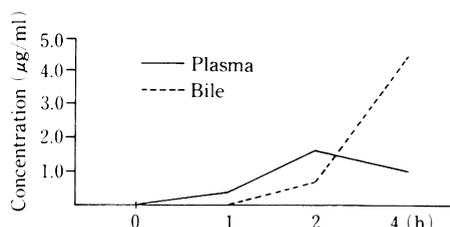


Fig. 1. ME1206 concentration in plasma and bile after oral administration of ME1207 (100mg)

*〒983 仙台市宮城野区宮城野 2-8-8

2時間のピーク値でも僅か0.19 $\mu\text{g/ml}$ であり、胆汁中移行は2時間で検出されず、4時間では0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。一方、後者の血漿中濃度はピーク値が2時間、1.71 $\mu\text{g/ml}$ 、胆汁中移行は2時間から4時間にかけて急増し、4時間値は10.0 $\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 2)。

2. 臨床的検討

臨床効果の概要を Table 1 に示した。7例については1回100 mgあるいは200 mgを1日3回、5~14日間、食後に服用し、総量3.0~8.4 gであった。1例(症例5)は1回100 mgを1日4回、14日間、食後に服用

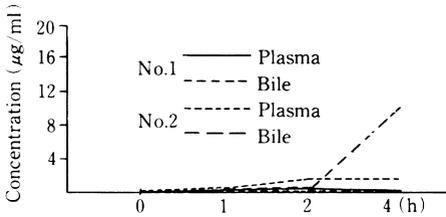


Fig. 2. ME1206 concentration in plasma and bile after oral administration of ME1207 (200mg)

した。

1) 各症例の検討

症例1は胃癌再発により胆道閉塞を来し胆道ドレナージを施行した。胆汁内に *Enterobacter cloacae* が検出され、除去目的でME1207を投与したが減少せず無効とした。症例2は肛門部痛、発熱を主訴としたが、投与開始1日後から自覚症状の改善、他覚的には3日後に白血球数が正常化し、胆汁中の *Bacteroides intermedius* は投与中一時 *S. aureus* に交代したが投与終了時には交代菌の *S. aureus* も消失していた。外科的に膿瘍切開術を施行しているので有効とした。症例3はクローン病で半結腸切除、直腸切断術を施行後腹壁創部縫合糸膿瘍が発現し methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) が分離された。本剤投与開始4日後に排膿がなくなり、創は乾燥化し有効とした。症例4は胃潰瘍穿孔により汎発性腹膜炎となり穿孔部切除縫合、ドレナージ手術を施行したが術後遺残膿瘍が発現し、本剤投与開始16日前の菌検では胆汁中に *Candida albicans* が検出されていた。本剤投薬開始後2日で排膿がなくなり有効とした。症例5は乳癌で乳房切除術

Table 1. Clinical results of ME1207

Case no.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage of ME1207 (mg/day × days)	Isolated organism	Clinical efficacy
1	43	F	cholangitis	gastric cancer	300 × 10	<i>Enterobacter cloacae</i>	poor
2	20	M	perianal abscess	—	600 × 5	<i>Bacteroides intermedius</i>	good
3	17	M	wound infection	Crohn's disease	600 × 14	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	good
4	40	M	wound infection	perforation of gastric ulcer	600 × 7	not examined	good
5	52	F	wound infection	breast cancer	400 × 14	<i>Staphylococcus aureus</i>	fair
6	64	M	wound infection	appendicitis, liver cirrhosis, chronic renal failure	600 × 12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	good
7	54	F	wound infection	breast cancer	600 × 6	<i>Staphylococcus aureus</i>	good
8	65	M	liver abscess	pancreatic cancer, renal failure, DIC	600 × 7	not examined	poor

DIC: disseminated intravascular coagulation

後、創部皮下血腫が発現、滲出液から *S. aureus* が検出された。創滲出液および菌減少の遷延化によりやや有効とした。症例6は急性虫垂炎穿孔により虫垂切除術を施行したが合併症に肝硬変、慢性腎不全があり創感染が発現した。創部発赤、腫脹、圧痛、熱感は投薬開始1日後に改善し排膿は減少傾向にあったので有効とした。膿汁からの分離菌 *Pseudomonas aeruginosa* は消失したが *Bacteroides fragilis* は不変であった。症例7は体重101 kgであり乳癌で乳房切除術後、創部感染が発現した。検出菌は *S. aureus* で服薬開始後2日で排膿がなくなり有効とした。症例8は膵臓癌の既往があり発熱、食思不振により癌再発、胆道感染が疑われ ofloxacin, latamoxef, cefuroxime axetil が先行投与されたが改善せず本剤を投薬した。超音波検査で肝臓瘍と診断され、ドレナージを施行したが翌日死亡し、無効例とした (Table 1)。感染症の基礎疾患、合併症のうち悪性腫瘍が8例中4例あり、有効1例、やや有効1例、無効2例であった。膵臓癌例は腎不全、DICが末期に続発した (Table 2)。

2) 細菌学的効果

検出7株中、*S. aureus*, MRSAのグラム陽性菌3株については消失した。グラム陰性菌2株は消失、不変

にわかれたが *P. aeruginosa* は消失し、また嫌気性菌では *B. intermedius* は消失し、*B. fragilis* は不変であった (Table 3)。

3) 副作用および臨床検査値異常

本剤の1日投与量、投与間隔、投与期間において副作用はなく、また本剤投与によると考えられる臨床検査値異常は認められなかった (Table 4)。

III. 考 察

経口セフェム系抗生剤 cefaclor はグラム陽性およびグラム陰性菌に抗力菌を示すが、一部の β -lactamase に不安定であり²⁾³⁾, cefixime は staphylococci に対し抗菌活性が弱い⁴⁾。

新規の経口セフェム剤 ME 1207 はグラム陽性、グラム陰性菌ともに強い抗菌活性を有し、*Providencia rettgeri* GN 4430, *Pseudomonas cepacia* GN 11164, *E. coli* W 3630/Rms 213 由来を除き β -lactamase に安定な薬剤である⁵⁾。健康成人に対して食後経口投与したときの血中濃度は2時間でピークとなり、半減期が1時間、尿中には24時間までに ME 1206 のまま約20%が排泄される。また前臨床、臨床第一相試験で安全性が確認され、臨床的有用性が期待されている¹⁾。当科でも外科的感染症に対し後期第二相臨床試験に参加

Table 2. Clinical efficacy of ME1207 by underlying disease

Underlying disease	No. of cases	Clinical efficacy			
		excellent	good	fair	poor
Gastric cancer	1				1
Breast cancer	2		1	1	
DIC+Renal failure+Pancreatic cancer	1				1
Crohn's disease	1		1		
Appendicitis+Liver cirrhosis+Chronic renal failure	1		1		
Gastric ulcer	1		1		
Total	7		4	1	2

Table 3. Bacteriological response to ME1207

Isolated organism	No. of Strains	Bacteriological response	
		eradicated	persisted
<i>S. aureus</i>	2	2	
MRSA	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1		1
<i>B. fragilis</i>	1		1
<i>B. intermedius</i>	1	1	
Total	7	5	2

Table 4. Laboratory findings before and after treatment with ME1207

Case no.	Age Sex BW (kg)	Total dose (mg)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (UI)	GPT (UI)	ALP (UI)	BUN (mg/dl)	S-Creat (mg/dl)
1	43 F	3,000	383(B)	12.0	9.7	4,700	25	39	303	15	0.7
	49		334(A)	10.1	14.3	7,000	18	23	358	33	1.5
2	20 M	3,000	543(B)	15.6	28.6	15,600	12	7	66	12	0.8
	unknown		551(A)	16.1	35.2	6,500	18	17	69	12	0.7
3	17 M	8,400	449(B)	12.7	24.9	7,100	12	4	231	13	0.6
	46		432(A)	12.0	24.6	6,500	12	6	241	17	0.6
4	40 M	4,200	451(B)	13.6	32.3	7,800	21	27	111	14	0.5
	71		487(A)	14.2	30.1	8,300	18	22	118	10	0.6
5	52 F	5,600	402(B)	12.8	35.3	5,600	41	48	140	10	0.5
	48		426(A)	12.9	17.4	4,400	18	13	77	20	0.6
6	64 M	7,200	404(B)	12.8	17.8	13,300	20	9	99	25	1.9
	48		408(A)	12.7	12.0	5,600	23	12	85	58	2.6
7	54 F	3,600	378(B)	9.5	30.7	4,700	14	9	79	9	0.5
	101		399(A)	9.7	32.4	4,700	17	11	86	9	0.5
8	65 M	4,200	350(B)	11.1	43.1	25,500	27	20	207	8	0.4
	42		320(A)	9.9	41.5	37,300	51	33	201	10	0.4

BW : body weight B : before A : after

した。

ME 1206 の胆汁中移行について、胆汁中濃度は服薬後 4 時間以降にピークがあり、他施設の成績に一致しているが¹⁾、100 mg と 200 mg 服薬例では必ずしも濃度差はなく、また、200 mg 服薬の 1 例ではほとんど検出し得なかった。特に肝機能、胆汁排泄量に著明な差はなく、原因は不明である。以上は ME 1207 が胆道感染症において適用性があることを示唆した。

臨床症例の効果判定では基礎疾患、合併症の影響が強く示唆された。症例 1、症例 8 の無効例は基礎疾患にそれぞれ胃癌再発、膵癌があり、症例 8 については各種抗生剤が無効でかつ外科的処置が遅れたことで死の転帰に至った。

少数例の成績ではあるが、一日服薬量 (300, 400, 600 mg) の相違で臨床的效果は変わらぬ印象を得た。

細菌学的効果については、とくにグラム陽性菌に有効であった。グラム陰性菌については *P. aeruginosa* は消失したが *E. cloacae* は不変で進行癌による免疫不全状態の影響も考えられた。

安全性の面では副作用、臨床検査値の異常変動はなかった。

以上、本剤は外科的感染症、特にグラム陽性菌感染症に有用であることが示唆された。

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) Bill N J and Washington II J A: Comparison of in vitro activity of cephalixin, cefradine, and cefaclor. *Antimicrob Agents Chemother* 11: 470~474, 1977
- 3) Neu H C and Fu K P: Cefaclor: in vitro spectrum of activity and beta-lactamase stability. *Antimicrob Agents Chemother* 13: 584~588, 1978
- 4) Kamimura T, Kojo H, Matsumoto Y, Mine Y, Goto S and Kuwahara S: In vitro and in vivo antibacterial properties of FK027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 25: 98~104, 1984
- 5) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto

H, Kondo S, Inoue M and Mitsuhashi S : In vitro
and in vivo antibacterial activities of ME1207, a

new oral cephalosporin. Antimicrob Agents
Chemother 32 : 1421~1426, 1988

BILIARY CONCENTRATION AND CLINICAL EFFICACY OF ME1207 IN THE SURGICAL FIELD

Ryochi Masamune, Yasuo Kunii, Naonori Takahashi, Keiji Kimura

Department of Surgery, Sendai National Hospital
2-8-8, Miyagino, Miyagino-ku, Sendai 983, Japan

We investigated the bile excretion of ME1206, an activated form of ME1207, a new oral cephem and the clinical efficacy of ME1207. The following results were obtained.

1. After administration of single oral dose of either 100 or 200 mg of ME1207 to 3 patients with choledocholithiasis, the peak bile concentration after 4 hours was $4.52\mu\text{g/ml}$ in one patient administered 100mg, while in 2 patients administered 200 mg it ranged from 0.10 to $10.0\mu\text{g/ml}$.

2. ME 1207 was given to 8 patients with surgical infections : 5 with wound infection and 1 each with cholangitis, perianal abscess and liver abscess. A dose of 100 or 200mg was administered t.i.d., or 100mg q. i. d. for 5~14 days. The total dose ranged from 3 to 8. 4g. The clinical response was good in 5 patients, fair in 1 and poor in 2. No side effects or abnormal changes in laboratory test values were observed after ME1207 administration.