

外科領域における ME 1207 の基礎的・臨床的検討

由良 二郎・品川 長夫・石川 周

真下 啓二・鈴木 勝也・石原 博

名古屋市立大学第一外科学教室* および関連 5 施設

新規に開発された経口セフェム剤である ME 1207 について外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果が得られた。

(1) 抗菌力：外科病巣分離の *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) はそれぞれ 25/100, 0.2/25, 1.56/6.25, 100/>100 であった。これらの結果は *S. aureus*, *E. coli* に対しては対照とした cefaclor, ceftoram, cefixime より優れ, *K. pneumoniae* に対しては cefixime よりわずかに劣るものの、他の 2 剤に勝り, *P. aeruginosa* に対しても臨床的に有用な程度ではないが対照薬剤より優れていた。

(2) 胆汁中移行：3 例において 200 mg を経口投与した際の胆汁中濃度は最高値が 6.9 μg/ml から 128 μg/ml と、いずれも血中濃度より高いが、症例間での較差が大きかった。

(3) 臨床使用成績：外科的感染症 35 例に使用し、著効 15 例、有効 14 例、やや有効 5 例、無効 1 例で有効率 82.9% であった。細菌学的には 25 例中消失 23 例、不変 1 例、菌交代 1 例で、96.0% の消失率であった。また、自覚的副作用はなく、臨床検査値の異常変動は軽度の好酸球増多の 1 例と、GOT・GPT の軽度の上昇の 1 例を認めたが、臨床的に問題となることはなかった。

Key words : ME 1207, セフェム系抗生物質, 抗菌力, 胆汁中移行, 外科的感染症

ME 1207 は明治製菓株式会社で合成された新規のエステル型経口セフェム剤で、内服後、腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を有する ME 1206 に加水分解されるプロドラッグである。活性体である ME 1206 はグラム陽性、グラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムを有し、とくに *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤より優れるとされている。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。本剤は、急性・亜急性・慢性毒性試験、生殖試験、抗原性・変異原性試験、一般薬理試験等の前臨床試験および臨床第 1 相試験においてすでに安全性が確認されている¹⁾。

今回われわれは本剤の提供を受けて外科領域における基礎的・臨床的検討を行い、その有効性、安全性について若干の結果を得たので報告する。

1. 対象と方法

1. 抗菌力

1988 年から 1989 年にかけて名古屋市立大学第一外

科病棟にて得られた病巣分離保存株のうち、*S. aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* の各 20 株について最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また、ceftoram (CCL)²⁾, ceftoram (CFTM)³⁾, cefixime (CFIX)⁴⁾ における MIC も同時に測定し、比較検討した。測定方法は Muller-Hinton broth を用いた broth microdilution method であり、最終接種菌量は 10⁵個/ml である。

2. 胆汁中移行

胆石症にて総胆管 T チューブドレナージを施行した 2 例と、十二指腸乳頭部癌による閉塞性黄疸に対し、経皮経肝胆道ドレナージ (PTCD) を施行した 1 例において、本剤 200 mg を食後 30 分に経口投与し、経時的胆汁中移行を検討した。検体の採取は、血漿は薬剤投与前と投与後 0.5, 1, 2, 4, 6 時間とした。また、胆汁は胆石症の 2 例では薬剤投与前と投与後 1, 2, 3, 4, 6 時間で採取し、乳頭部癌の症例では胆管の完全閉塞例のため胆汁中累積排泄量を検討する目的で薬剤投

*〒 467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

与前と投与後 0~1, 1~2, 2~3, 3~4, 4~6, 6~8 時間の胆汁を蓄積して測定に供した。各検体の濃度は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とする平板ディスク法にて測定した。

3. 臨床使用

1989年6月より1991年6月までに、教室および以下に記す関連5施設で治験参加の同意を得られた外科的感染症36例に本剤を使用し、その臨床および細菌学的効果と安全性を検討した。

研究協力機関

NTT 東海総合病院外科, 刈谷総合病院外科, 知多厚生病院外科, 名古屋市立緑市民病院外科, 臨港病院外科

なお、試験に先立ち患者に β -ラクタム剤に対するアレルギー既往歴のないことを確認した。対象症例は男性28例, 女性8例の計36例で, 年齢は20歳から81歳まで, 40歳代を最多として各年代に分布し, 平均47.1歳であった。投与方法は1回100mg 1日3回投与が12例, 1回200mg 1日3回投与が23例, 1日3回投与で1回100mg から200mg への投与量変更が1例であった。投与期間は2日から15日まで, 総投与量は600mg から8,100mg まで, 平均3,233mg であった。疾患別にみた症例の内訳は感染性粉瘤13例, 肛門周囲膿瘍6例, 外傷・熱傷・手術創の2次感染6例, 皮下膿瘍3例, 化膿性汗腺炎2例, 胆管炎2例, 瘰癧2例, 癰1例, リンパ管炎1例である。

臨床効果判定は教室の判定基準に従って行った。す

なわち, 外科的処置の有無に関わらず, 著効とは本剤投与3日で主要症状の2/3以上が消失または改善したもの, 有効とは投与5日で主要症状の過半数が消失または改善したもの, やや有効とは投与7日で症状になんらかの改善がみられたものとし, 無効とは7日間以上の投与にても症状の改善しないもの, あるいは悪化したものとした。細菌学的効果は投与前後に病巣より分離された検出菌を勘案のうえ, 起炎菌を推定し, その消長により消失, 減少, 不変, 菌交代の4段階で判定した。なお, 排膿が消失し, 菌検出が不能となった場合には消失と判定した。

II. 結 果

1. 抗菌力 (Table 1)

ME 1207 の活性体である ME 1206 の抗菌力は, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 16 株を含む *S. aureus* 20 株に対して, 50% 発育阻止濃度 (MIC₅₀) が 25 μ g/ml, 90% 発育阻止濃度 (MIC₉₀) が 100 μ g/ml であった。対照とした CCL, CFTM, CFIX はいずれも MIC₅₀, MIC₉₀ ともに 100 μ g/ml 以上であり, 本剤の方が優れていた。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) の 4 株に対しては本剤は 0.78 から 6.25 μ g/ml の濃度で発育を阻止しており, やはり対照の 3 剤より良好な結果であった。

E. coli に対する本剤の抗菌力は MIC₅₀/MIC₉₀ (μ g/ml) が 0.2/25 であり, 20 株中 3 株のみが耐性を示す 2 峰性のパターンを呈した。これは CFTM, CFIX より優れ, CCL より大きく勝っていた。

Table 1. Antibacterial activity of ME1206 against clinical isolates

Isolate (no. of strains)	Antibiotic	MIC (μ g/ml)			
		range	50%	90%	peak value
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	ME1206	0.78->100	25	100	25, 100
	CCL	3.13->100	>100	>100	>100
	CFTM	3.13->100	>100	>100	>100
	CFIX	25->100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (20)	ME1206	0.2->100	0.2	25	0.2
	CCL	1.56->100	6.25	>100	3.13, 12.5
	CFTM	0.2->100	1.56	3.13	3.13
	CFIX	0.2->100	1.56	25	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	ME1206	0.2- 12.5	1.56	6.25	0.2, 6.25
	CCL	1.56->100	1.56	>100	1.56
	CFTM	0.2- 12.5	3.12	12.5	3.12
	CFIX	0.05- 12.5	0.78	6.25	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	ME1206	12.5->100	100	>100	>100
	CCL	>100->100	>100	>100	>100
	CFTM	100->100	>100	>100	>100
	CFIX	25->100	>100	>100	>100

CCL : cefaclor, CFTM : cefteteram, CFIX : cefixime.

Table 2-1. Clinical results of ME1207 treatment

Patient no.	Age Sex	Diagnosis underlying disease & complication	Isolated organism* (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Administration			Evaluation		Adverse reactions
				dose ($\text{mg} \times$ /day)	duration (days)	total dose (g)	bact.	clinical	
1	20 M	furuncle —	<i>S.epidermidis</i> (—)	200 \times 3	5	3.0	eradicated	excellent	—
2	28 F	lymphadenitis —	NT NT	100 \times 3	7	2.1	unknown	fair	eosino \uparrow
3	55 F	panaritium —	<i>K.oxytoca</i> (0.10) <i>E.coli</i> (0.20) <i>E.faecalis</i> (200) <i>P.acnes</i> (0.20) NT	100 \times 3	2	0.6	unknown	unknown	—
4	39 F	panaritium —	<i>S.aureus</i> (0.78) (—)	200 \times 3	5	3.0	eradicated	excellent	—
5	24 F	subcutaneous abscess —	<i>P.magnus</i> (0.39) NT	200 \times 3	3	1.8	unknown	fair	—
6	58 F	subcutaneous abscess —	<i>S.aureus</i> (0.78) <i>P.magnus</i> (6.25) (—)	200 \times 3	5	3.0	eradicated	excellent	—
7	27 M	subcutaneous abscess —	CNS (0.78) (—)	100 \times 3	5	1.5	eradicated	excellent	—
8	43 M	hydradenitis suppurativa diabetes	<i>Propionibacterium</i> sp. (0.39) (—)	200 \times 3	5	3.0	eradicated	good	—
9	51 M	hydradenitis suppurativa —	<i>P.magnus</i> (12.5) (—)	100 \times 3	4	1.2	eradicated	excellent	—
10	29 M	infected atheroma —	<i>Propionibacterium</i> sp. (0.05) (—)	100 \times 3	7	2.1	eradicated	good	—
11	27 M	infected atheroma —	<i>P.acnes</i> (0.20) <i>Peptostreptococcus</i> sp. (0.10) (—)	100 \times 3	5	1.5	eradicated	good	—
12	44 M	infected atheroma —	CNS (0.78) NT	100 \times 3	10	3.0	unknown	fair	—
13	51 M	infected atheroma —	CNS (0.78) <i>P.magnus</i> (1.56) (—)	200 \times 3	5	3.0	eradicated	good	—
14	67 M	infected atheroma —	<i>P.micros</i> (≤ 0.025) (—)	100 \times 3	7	2.1	eradicated	good	—
15	41 M	infected atheroma —	<i>P.asaccharolyticus</i> (0.10) <i>P.magnus</i> (6.25) (—)	100 \times 3	9	2.7	eradicated	good	—
16	43 M	infected atheroma —	(—) (—)	200 \times 3	4	2.4	unknown	excellent	—
17	70 M	infected atheroma —	CNS (0.39) <i>P.magnus</i> (1.56) (—)	100 \times 3	11	3.3	eradicated	good	—
18	20 M	infected atheroma —	CNS (0.39) <i>P.magnus</i> (0.10) (—)	200 \times 3	5	3.0	eradicated	excellent	—
19	22 M	infected atheroma —	<i>P.magnus</i> (6.25) (—)	200 \times 3	5	3.0	eradicated	excellent	—

Table 2-2. Clinical results of ME1207 treatment

Patient no.	Age Sex	Diagnosis underlying disease & complication	Isolated organism* (MIC : $\mu\text{g/ml}$)	Administration			Evaluation		Adverse reactions
				dose (mg \times /day)	duration (days)	total dose (g)	bact.	clinical	
20	46 M	infected atheroma —	<i>P.acnes</i> (≤ 0.025) (—)	100 \times 3	7	2.1	eradicated	excellent	—
21	42 M	infected atheroma —	<i>Peptostreptococcus</i> sp. (—)	200 \times 3	10	6.0	eradicated	good	—
22	33 M	infected atheroma —	<i>P.acnes</i> (0.05) <i>B.disiens</i> (0.39) NT	100 \times 3	7	2.1	unknown	excellent	—
23	46 M	periproctal abscess —	<i>E.coli</i> (0.10) <i>E.coli</i> (0.20) <i>B.fragilis</i> (1.56) <i>P.anaerobius</i> (0.78)	200 \times 3	4	2.0	unchanged	poor	—
24	46 M	periproctal abscess —	<i>B.fragilis</i> (3.13) (—)	200 \times 3	7	4.2	eradicated	good	S-GOT \uparrow S-GPT \uparrow
25	45 M	periproctal abscess —	<i>S.aureus</i> (0.78) (—)	200 \times 3	7	4.2	eradicated	good	—
26	33 M	periproctal abscess ulcerative colitis	(—) (—)	200 \times 3	5	3.0	unknown	excellent	—
27	74 M	periproctal abscess diabetes	(—) (—)	200 \times 3	11	6.6	unknown	good	—
28	71 M	periproctal abscess —	<i>B.disiens</i> (0.39) <i>P.magnus</i> (0.39) (—)	200 \times 3	7	4.2	eradicated	excellent	—
29	47 M	secondary infection —	<i>S.aureus</i> (0.78) (—)	200 \times 3	8	4.8	eradicated	good	—
30	56 M	secondary infection cancer of Vater's papilla	<i>E.cloacae</i> (0.20) (—)	200 \times 3	6	3.6	eradicated	excellent	—
31	59 M	secondary infection gastric ulcer	<i>S.viridans</i> <i>B.melaninogenicus</i> (—)	200 \times 3	8	4.8	eradicated	excellent	—
32	79 M	secondary infection carcinoma of the rectum	<i>K.pneumoniae</i> (0.39) <i>S.aureus</i> (50) NT	200 \times 3	7	4.2	unknown	fair	—
33	41 M	secondary infection duodenal ulcer perforative peritonitis	<i>S.haemolyticus</i> (200) (—)	200 \times 3	4	2.4	eradicated	excellent	—
34	74 F	secondary infection —	<i>S.aureus</i> (0.78) NT	100 \times 3 200 \times 3	3 12	8.1	unknown	good	—
35	62 F	cholangitis stricture of comon bile duct	NT NT	200 \times 3	7	4.0	unknown	fair	—
36	81 F	cholangitis cancer of Vater's papilla	<i>K.pneumoniae</i> (0.39) <i>A.hydrophila</i> (0.10) <i>C.diversus</i> (0.20) <i>C.freundii</i> (100) <i>E.aerogenes</i> (400)	200 \times 3	8	4.8	replaced	good	—

* : $\frac{\text{before therapy}}{\text{after therapy}}$ NT : not tested CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

K. pneumoniae に対して本剤は MIC₅₀/MIC₉₀ (μg/ml) が 1.56/6.25 の結果が得られた。これは CFIX よりはわずかに劣るが、CFTM よりやや優れ、CCL よりは明らかに優れた抗菌力である。

P. aeruginosa に対しては 4 剤すべてが臨床的に有効な抗菌力を示さなかったが、ME 1206 と CFIX には 12.5 ないし 25 μg/ml とわずかな感受性を示す株が少数ながら認められた。

2. 胆汁中移行

症例 1 (Fig. 1) : 49 歳, 女性, 胆石症術後の症例では, 本剤 200 mg 内服後, 血漿中濃度は 2 時間でピークの 1.58 μg/ml に達した。対する胆汁中濃度は 4 時間後にピークに達し, 20.0 μg/ml であった。本症例ではトランスアミナーゼの軽度の上昇を伴っており, また胆汁中移行検査施行直前まで胆汁酸製剤が経口投与されていた。

症例 2 (Fig. 2) : 60 歳, 女性, 同じく胆石症術後の

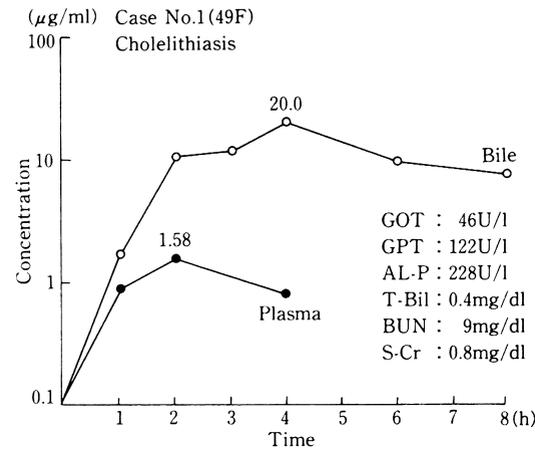


Fig. 1. Concentration of ME1206 in bile and plasma (dose 200mg) (bioassay).

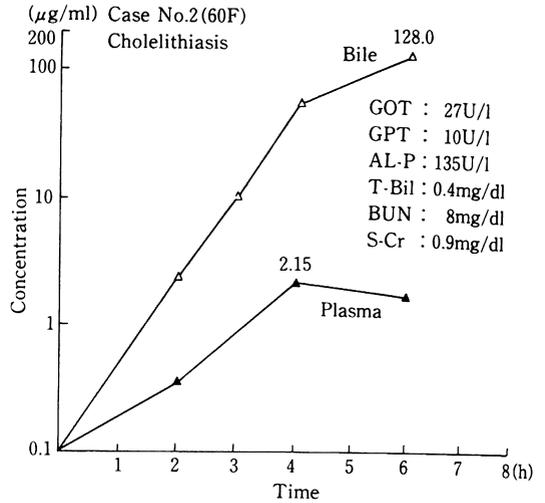


Fig. 2. Concentration of ME1206 in bile and plasma (dose 200mg) (bioassay).

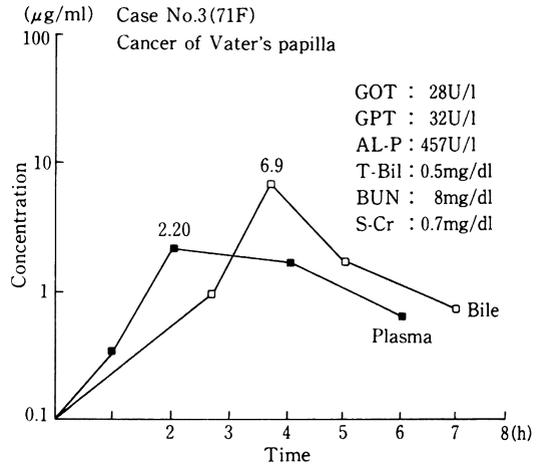


Fig. 3. Concentration of ME1206 in bile and plasma (dose 200mg) (bioassay).

Table 3. Clinical efficacy of ME1207

Infection	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
	excellent	good	fair	poor	unknown	
Furuncle	1					1/1
Lymphadenitis			1			0/1
Panaritium	1				1	1/1
Hydradenitis	1	1				2/2
Subcutaneous abscess	2		1			2/3
Infected atheroma	5	7	1			12/13 (92.3)
Periproctal abscess	2	3		1		5/6
Secondary infection	3	2	1			5/6
Cholangitis		1	1			1/2
Total	15	14	5	1	1	29/35 (82.9)

症例で、血漿中濃度は4時間後にピークの2.15 µg/mlに達した。これに対し胆汁中濃度は2時間後に2.4 µg/mlを示し、以後急激な上昇を続けて6時間後には128.0 µg/mlの高濃度に達した。本症例の肝機能は正常範囲内にあり、また胆汁酸製剤等は投与されていなかった。

症例3 (Fig. 3) : 71歳、女性、十二指腸乳頭部瘤による閉塞性黄疸に対し、PTCDにて減黄された症例で、血漿中濃度は2時間後に2.20 µg/mlのピークに達した。これに対し胆汁中濃度は3時間後からの60分間に採取された検体中で6.9 µg/mlのピークを示した。また、8時間後までの累積胆汁中排泄率は0.27%であった。本症例では胆汁中移行検査施行時までには充分減黄されているが胆道系酵素を主とする軽度の肝機能異常を伴っていた。また、検査直前まで胆汁酸製

剤を内服していた。

3. 臨床使用成績 (Table 2)

36例のうち療疽の1例は投与開始2日以後は来院しなかったため、臨床効果の判定は35例について行った。疾患別 (Table 3) にみると、感染性粉瘤の13例では著効5例、有効7例、やや有効1例、外傷・熱傷・手術創の二次感染6例では著効3例、有効2例、やや有効1例、肛門周囲膿瘍の6例では著効2例、有効3例、無効1例等で、全体では著効15例、有効14例、やや有効5例、無効1例で有効率82.9%であった。また、分離菌別に臨床効果 (Table 4) をみると、起炎菌の検索された症例から効果判定不能の1例を除いた30例のうち、単独菌感染ではグラム陽性球菌感染の8例中7例、グラム陰性桿菌感染の2例中1例、嫌気性菌感染の9例中8例がそれぞれ有効以上であった。ま

Table 4. Clinical efficacy of ME1207 classified by isolated organisms

Organism	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>S. aureus</i>	4	1	3			7/8
<i>S. epidermidis</i>	1	1				
CNS	2	1		1		
<i>S. haemolyticus</i>	1	1				
<i>E. coli</i>	1				1	1/2
<i>E. cloacae</i>	1	1				
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	5	2	2	1		8/9
<i>Propionibacterium</i> sp.	3	1	2			
<i>B. fragilis</i>	1		1			
Mixed infection (two strains)	11	5	5	1		10/11 (90.9)
Total	30	13	13	3	1	26/30 (86.7)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

Table 5. Bacteriological efficacy of ME1207

Organism	No. of cases	Bacteriological efficacy					Efficacy rate (%)
		eradicated	decreased	unchanged	replaced	unknown	
<i>S. aureus</i>	4	3				1	6/6
<i>S. epidermidis</i>	1	1					
CNS	2	1				1	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1					
<i>E. coli</i>	1			1			1/2
<i>E. cloacae</i>	1	1					
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	5	4				1	8/8
<i>Propionibacterium</i> sp.	3	3					
<i>B. fragilis</i>	1	1					
Mixed infection (two strains)	11	8			1	2	9/9
Total	30	23		1	1	5	24/25 (96.0)

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

た複数菌感染では11例中10例に有効以上の結果が得られた。

一方、分離菌別に細菌学的効果 (Table 5) を見ると、単独菌感染ではグラム陽性球菌感染例と嫌気性菌感染例では共に全例が除菌され、グラム陰性桿菌感染例では2例中1例の消失であった。複数菌感染の症例では消失8例、菌交代1例で、全体では細菌学的評価が可能な25例のうち消失が23例、不変が1例、菌交代が1例で消失率96.0%であった。不変の1例は *E. coli* が起炎菌であり、肛門周囲膿瘍から壊疽性筋膜炎へと重篤化した症例である。また、消失と菌交代の24

例はいずれも臨床効果は著効あるいは有効と判定されており、一方、不変の1例は無効の症例で、臨床効果判定と細菌学的効果判定の間に一致が得られた。この事実は今回の臨床治験が適切に実施されたことを示すものである。

本剤の投与に際しての自他覚的副作用は認められず、また臨床検査値の異常変動は検査を実施し得た16例中好酸球増多の1例と、GOT・GPT上昇の1例を認めたがいずれも軽度であり、臨床的に問題となることはなかった (Table 6)。

Table 6. Laboratory findings before and after administration of ME1207

Case no.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Baso (%)	Eosino (%)	Stabs (%)	Segs (%)	Lympho (%)	Mano (%)	Plt ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l) ($\mu\text{KU/l}$)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	CRP (mg/dl)
2	B	467	12.9	40.4	8,000	2	4	3	56	28	6	23.0	8	18	7.7*	0.6	13	1.0	0.78
	A	472	13.0	40.4	6,500	1	9	5	33	44	8	30.0	9	16	7.2*	0.6	12	0.8	0.25
4	B	468	13.3	40.7	4,800							15.5	8	8			14.0		0.3
	A	479	13.8	41.6	5,200							20.9	10	6			10.1		0.9
10	B	539	17.1	50.1	9,900	0	2	5	40	50	3	24.8	33	31	236	0.5	9	1.1	0.3>
	A	527	16.6	49.3	9,000	0	4	2	44	41	9	25.5	27	37	224	0.5	10	1.2	
11	B	547	16.6	49.9	7,000	0	2	1	62	31	4	33.2	35	32	188	0.5	12	1.2	0.3>
	A	520	15.8	47.3	5,200	0	4	7	38	48	3	30.7	40	39	170	0.7	12	1.1	0.3>
23	B	506	15.3	46.4	15,800	0	1	7	57	30	5	30.7	48	80	302	1.0	12	1.2	11.1
	A	460	13.8	41.7	16,200	0	0	21	53	12	14	26.0	35	48	258	1.2	13	1.2	36.6
24	B	467	14.3	42.5	5,000	2	0	4	60	30	4	29.3	17	15	171		12.7	0.8	5.3
	A	473	14.4	42.7	5,500							37.2	48	43			13.8		0.7
25	B	489	14.5	44.9	11,400	0	0	10	56	28	3	25	20	19	5.7*	0.8	15	1.0	4.8
	A	462	13.7	42.1	7,000	0	0	7	32	54	3	26	25	22	5.4*	0.5	15	0.8	0.4
26	B	408	8.0	28.8	12,200	0	0	38	43	15	4	83.4	22	49	452	0.2	7.8	0.6	10.1
	A	396	7.9	28.3	10,100	0	2	12	59	23	4	85.4	16	17	237	0.3	11.0	0.8	
28	B	455	14.5	44.3	6,500		3	3	58	35		23.9	18	7	147	0.7	10.8	0.8	
	A	470	14.6	45.8	5,500		4	3	56	36	1	22.5	22	11	142	0.6	13.2	0.8	
30	B	348	10.8	34.5	4,700	0	6	2	61	29	2	23.2	17	6	9.0*	0.5	10.7	1.0	
	A	355	11.2	35.5	4,600	1	2	3	60	33	1	17.8	20	8	7.6*	0.4	7.8	1.1	
31	B	443	12.5	40.5	6,400	0	6	1	37	54	1	22.3	28	20	8.5*	0.4	18.5	1.1	
	A	453	13.4	41.4	5,200	0	1	4	46	47	2	21.0	45	56	202	0.7	11.3	1.2	
32	B	369	11.8	35.7	6,900	1	4	7	48	38	1	17.5	35	24	13.8*	1.3	8.6	0.6	
	A		12.1		7,100							18.6			239	1.0			
33	B	438	14.3	42.0	7,500	0	2	4	69	25	0	29.7	14	25	155	0.4	11.6	0.9	15.0
	A	458	14.8	43.7	4,700	1	0	0	61	31	7	38.2	25	32	136	0.3	12.2	0.9	2.1
34	B	441	12.5	38.5	9,400	0	7	24	36	28	5	36	25	31	9.0*	0.6	12	0.1	1.25
	A	450	12.8	38.0	6,600	2	0	6	37	53	2	43	25	27	7.3*	0.7	13	0.8	0.46
35	B	352	8.2	26.3	13,800	0	2	16	56	20	6	9.4	59	27	1158	0.2	7	0.8	6.3
	A	474	12.6	38.9	11,400	0	1	17	54	21	7	33.8	21	14	936	0.3	6	0.8	3.2
36	B	374	11.4	33.9	6,200	1	6	14	55	16	8	16.8	16	22	331	0.8	15	0.8	1.7
	A	381	11.5	34.4	6,100	1	6	14	47	26	6	15.9	13	12	277	0.3	14	0.8	0.3>

B : before, A : after

III. 考 察

新規のエステル型経口セフェム剤である ME 1207 について、外科病巣分離の 4 菌種に対する抗菌活性、胆汁中移行、臨床使用成績を検討した。

S. aureus に対する抗菌力は大半が MRSA であったため大きな MIC となったが、MSSA に対しては比較的良好な結果で、対照とした CCL, CFTM, CFIX より優れている。グラム陰性桿菌に対しても本剤は優れた抗菌力を示し、*E. coli* には対照薬を含めた 4 剤の内でも良好な結果が得られた。*K. pneumoniae* に対しては本剤は CFIX よりわずかに劣るものの、CFTM, CCL より優れている。*P. aeruginosa* にはこれらの 4 剤は臨床的に有効な抗菌力は持たないが、本剤と CFIX に対しては少数ながらもわずかな感受性を示す株が認められた。

胆汁中移行は 3 例で検討した。いずれの症例においても胆汁中へは血中より高い濃度で移行したが、症例間での較差が大きく、最高値での胆汁血中濃度比は 59.5 倍から 3.14 倍と幅広く分布した。しかしながら、最も値の低かった、悪性腫瘍による閉塞性黄疸の減黄後の症例でも、本剤 200 mg 内服後の胆汁中最高値は 6.9 $\mu\text{g/ml}$ に達し、臨床効果が十分に期待できる濃度と考えられた。

臨床的検討では 35 例の評価可能症例を対照として有効率 82.9%，細菌学的にも消失率 96.0% と共に、良好な結果が得られた。これらのうち細菌学的に不変であった 1 例は、*E. coli* を起炎菌とする重篤な壊疽性

筋膜炎にまで進展した肛門周囲膿瘍の症例で、経口抗生剤の対象症例としては適切でなかったかもしれない。一方、本剤の良好な胆汁中移行からは胆道感染に対する効果が期待されるが、今回の臨床的検討では 2 例の胆管炎のうち 1 例はやや有効にとどまった。この症例は胆道狭窄を伴う胆管炎で、胆道ドレナージを施行せず本剤を投与したことが効果に影響を与えたものと推察される。これらのことを考慮すれば、本剤は適切な投与により優れた臨床効果を期待できる薬剤と考えられる。また、安全性については、本剤の投与に際しての副作用の発現はなく、臨床検査値異常は 2 例に認めただがいずれも軽度であり、臨床的に問題となることはなかった。

以上の基礎的・臨床的検討の結果から、ME 1207 は外科的感染症に対して優れた有用性を持つ薬剤になりう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) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 土井孝司, 石川周, 高岡哲郎, 花井拓美, 松垣啓司: 外科領域における Cefaclor の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 27(S-7): 495~502, 1979
- 3) 五島瑳智子, 島田馨: 第 33 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-2588, 東京, 1985
- 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 207, 横浜, 1984

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES OF ME1207
IN THE FIELD OF SURGERY

Jiro Yura, Nagao Shinagawa, Shu Ishikawa, Keiji Mashita,
Katsuya Suzui, Hiroshi Ishihara

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School and Collaborating institutes
1 Kawasumi Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

We performed bacteriological and clinical studies on the newly developed oral cephem antibiotic ME1207 in the field of surgery to determine the antibacterial activity and clinical efficacy. The results were as follows.

(1) Antibacterial activity : The MIC₅₀/MIC₉₀ values ($\mu\text{g/ml}$) of ME1206 against surgical lesion isolates of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were 25/100, 0.2/25, 1.56/6.25 and 100/>100, respectively. Against *S. aureus* and *E. coli*, ME1207 was more active than any of the other 3 drugs (cefaclor, ceftoram, and cefixime). It was more active than cefaclor and ceftoram against *K. pneumoniae* but slightly less active than cefixime.

(2) Transport to bile : After oral administration of ME1207 (200mg) to 3 subjects its concentration in the bile ranged from 6.9 $\mu\text{g/ml}$ to 128 $\mu\text{g/ml}$. The concentration of ME1207 was higher in the bile than in the blood in all the three subjects, but varied widely among the three individuals.

(3) Clinical efficacy : In 35 patients with surgical infections treated with ME1207, the response was "excellent" in 15 patients, "good" in 14, "fair" in 5, and "poor" in 1. The overall efficacy rate was 82.9%. In the bacteriological study the causative pathogens were isolated from 25 patients and were eradicated in 23 of them, unchanged in 1 and replaced in 1. The rate of bacterial eradication was 96.0%. Neither subjective nor objective side effects were observed. Abnormal laboratory tests, such as mild eosinophilia and slight elevations in GOT and GPT were respectively observed in one patient each but these abnormality had no serious clinical implications in any of the patients.