

外科領域における ME 1207 の基礎的, 臨床的検討

横山 隆*・児玉 節・竹末 芳生・沖田 光昭・檜山 英三*

中光 篤志・村上 義昭・今村 祐司・山東 敬弘・津村 裕昭

宮本 勝也・松浦雄一郎

広島大学医学部第一外科, 総合診療部*

岸 明 宏・武 澤 巖

加計町立病院外科

新しく開発されたエステル型経口セフェム剤である ME 1207 についてその抗菌活性物質である ME 1206 の外科領域感染症分離菌に対する抗菌力を検討すると共に ME 1207 を外科感染症に対して投与し, 臨床的にその効果, 安全性について検討した。外科患者病巣から分離した各種細菌に対する ME 1206 の最小発育阻止濃度 (MIC) について検討した結果, 次の通りであった。グラム陽性球菌では, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* については ME 1206 は良好な抗菌力を示した。coagulase-negative *Staphylococcus* については一部耐性菌が見られたが, 比較的良好な抗菌力を示した。しかし methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* sp. では MIC の高い株が多く認められた。グラム陰性桿菌では *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* に対してはいずれも極めて良好な抗菌力を有していた。*Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* に対しては比較的良好な抗菌力を有していたが, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes* では一部感受性菌が見られたが, 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MIC を示す株が多く認められた。*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp., *Xanthomonas maltophilia* ではいずれも MIC の高い株がほとんどであった。外科領域の中等症および軽症の感染症 7 例に ME 1207 を投与して検討した結果, 著効 3 例, 有効 3 例, やや有効 1 例と優れた臨床効果を認めた。副作用として自他覚的所見, および投与前, 投与終了直前の血液検査を行い検討したが, 特に異常所見を認めなかった。以上のように本剤はグラム陽性球菌, 陰性桿菌に幅広い抗菌力を示し, 臨床効果も優れており, 副作用も少ない優れた抗生物質と考えられた。

Key words : ME 1207, エステル型経口セフェム, 抗菌力, 外科領域感染症

ME 1207 は明治製薬薬品総合研究所において新たに合成されたエステル型経口セフェム剤で, 内服後に腸管から吸収され, 腸管壁のエステラーゼにより加水分解され抗菌力を発揮するプロドラッグである¹⁾。本剤の抗菌力はグラム陽性, 陰性菌と幅広く, cephalosporinase, penicillinase に対しても安定であるとされる¹⁾。現在, 外科領域感染症においてもしばしば β -lactamase 産生菌が検出される²⁾。そこでわれわれは外科患者病巣からの分離菌に対する本剤の加水分解産物で抗菌活性を有する ME 1206 の抗菌力を検討するとともに中等症ないし軽症の外科領域感染症に ME 1207 を投与し, 本剤の外科領域感染症に対する有

用性について検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 材料及び方法

広島大学第一外科の患者病巣から分離した *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS), *Enterococcus* sp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia*, *Acinetobacter* sp., *Xanthomonas maltophilia* について ME 1207 の抗菌活性体である ME 1206 およ

びその他若干の抗生剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会 MIC 小委員会の定めた方法³⁾に準拠し、寒天平板希釈法により測定した。なお接種菌量は 10^6 cells/ml とし、培地は感受性測定用培地 (栄研) を使用した。また *S. aureus* については methicillin (DMPPC) の MIC が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株を methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) とし、それ以外の株を methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) とした。

2. 結果

グラム陽性球菌については Table 1 に示した。すなわち MSSA 17 株についてみると ME 1206 の MIC のピーク値は $0.78 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の株が 94.1% と良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると minocycline (MINO) より劣っていたが, cefotiam (CTM), ampicillin (ABPC) とほぼ同等, erythromycin (EM) のように 2 峰性ではなく, DMPPC より優れていた。MRSA 24 株についてみると ME 1206 の MIC は全株 $25 \mu\text{g/ml}$ 以上に分布し, 効果は期待し難いと思われた。他剤と比較すると MINO よりはるかに劣っており, また ABPC より 1~2 濃度段階劣っていたが, CTM, EM よりやや優れていた。CNS 28 株についてみると ME 1206 の MIC は $\leq 0.05 \sim 100 \mu\text{g/}$

ml 以上と幅広く分布しているが, $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下の株が 39.3% と比較的良好な抗菌力を示した。他剤と比較すると MINO, EM より劣っていたが, DMPPC より優れ, ABPC, CTM とほぼ同等と思われた。*Enterococcus* sp. 59 株の ME 1206 の MIC は幅広い分布を示すものの, 86.4% が $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上にあり, 臨床的には期待し難いと考えられた。他剤と比較すると MINO, ABPC, EM より劣っており, CTM, DMPPC より多少優れていた。

グラム陰性桿菌については Table 2 に示した。すなわち, *E. coli* 38 株についてみると ME 1206 の MIC のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$, 全株 $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて良好な抗菌力を有していた。他剤と比較すると ABPC, MINO より優れ, CTM よりやや劣っていた。*K. pneumoniae* 17 株では ME 1206 の MIC は全株 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下と極めて優れた抗菌力を有していた。他剤と比較すると ABPC, MINO より優れ, CTM とほぼ同等と考えられた。*K. oxytoca* 7 株では ME 1206 の MIC は全株 $0.2 \mu\text{g/ml}$ と極めて良好な抗菌力を有していた。他剤と比較すると ABPC, MINO より優れ, CTM とほぼ同等と考えられた。*E. cloacae* 12 株では ME 1206 の MIC は $0.78 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ 以上と幅

Table 1. Susceptibility distribution of clinical isolates (GPC)

Gram-positive cocci		Drug	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
				≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
<i>S. aureus</i>	MSSA	ME1206	17			1	1	9	5			1			
		DMPPC					1	12	3	1					
		ABPC			1	2	3		10	1					
		CTM					2	14				1			
		MINO			1	2	14								
		EM						11							6
	MRSA	ME1206	24									2		6	16
		DMPPC										2			22
		ABPC										2	8	11	3
		CTM								1	1	1		1	1
MINO					3	18	1	2							24
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	ME1206	28	1		2	4	1	3	2	7	1		3	3	1
	DMPPC							3	3	2	3	2	4	4	7
	ABPC			1	2			5	1	3	6	4	2	3	1
	CTM			1			2	1	5	11	4	2		1	1
	MINO			3	7	14	4								
	EM			3	7	2	8	1					1		
<i>Enterococcus</i> sp.	ME1206	59			1	1	1	5	1	1		3	4	13	29
	DMPPC									2	3	21	16	4	13
	ABPC					2	26	17	1	2	1	4	3	3	
	CTM											8	13	22	16
	MINO			1	12	8	3		5	6	1	9	9	4	1
	EM			1	4	2	2	5	13	10	4	1	1		

DMPPC : methicillin, ABPC : ampicillin, CTM : cefotiam, MINO : minocycline, EM : erythromycin

られた。しかし *Enterobacter* sp.と同様に一部に耐性菌が存在した。他剤と比較すると ABPC よりすぐれ、CTM とほぼ同等、MINO には ME 1206 に認められた耐性側のピークを認めなかった。*M. morgani* 8 株では ME 1206 の MIC は 75 % が 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に分布し、良好な抗菌力を認めた。他剤と比較すると ABPC、MINO より優れ、CTM とほぼ同等であった。*S. marcescens* 11 株では ME 1206 の MIC は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に 54.5 % が分布していたが、他の株は高い MIC を示した。しかし検討した他のいずれの薬剤より優れていた。*P. aeruginosa* 52 株では ME 1206 の MIC はほとんどの株が 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上に分布しており、外科領域感染症では臨床効果は期待し難いと考えられた。*P. cepacia* はわずか 2 株であり、これで推論するのは困難であるが、ME 1206 は効果を発揮する可能性はあると考えられた。*Acinetobacter* sp. 9 株、*X. maltophilia* 8 株ではいずれも ME 1206 の MIC は高いものが多く外科領域感染症では臨床効果は期待し難いと考えられた。

II. 臨床的検討

1. 対象および方法

広島大学第一外科関連病院を受診した外科領域感染症患者で試験参加に同意の得られた 7 名に ME 1207 を投与して検討した。ME 1207 の投与方法は一回 100 ~ 200 mg を原則として一日 3 回食後に投与した。投与期間は 4 ~ 15 日、総投与量は 900 ~ 7,200 mg であった。投与症例の感染疾患は感染性粉瘤 2 例、肛門周囲膿瘍 1 例、乳腺炎 1 例、外傷後の創感染 1 例、ひょう疽 1 例、皮下膿瘍 1 例であった。投与前の検出菌は 6 例で検出され、乳腺炎の 1 例では細菌が検出されなかった。菌種ではグラム陽性球菌として *Streptococcus pyogenes* 1 株、*S. aureus* 2 株、*E. faecalis* 1 株、*S. epidermidis* 1 株、グラム陰性桿菌として *Klebsiella oxytoca* 1 株、嫌気性菌として *Peptostreptococcus prevotii* 1 株であった。

臨床効果の判定は当教室の基準に従い、次のごとく定めた。

著効(+++)：投与後 2 日以内に著しい症状の改善を認めたもの。

有効(++)：投与後次第に症状の改善を認めたもの。

やや有効(+): 投与後次第に症状の改善を認めるも抗菌剤の作用以外の他の因子が関与し、薬剤の効果は

Table 3. Clinical results of ME1207 administration

Case no.	Age & Sex	Infectious disease	Underlying disease	Isolated organism before(MIC of ME1206) after	ME1207 Administration mg × times × days (Total dose)	Clinical course	Clinical efficacy	Side-effects	Remarks
1	48 ♂	infected atheroma of auricle region	(-)	<i>K. oxytoca</i> (0.20) NT	200 × 3 × 12 (7,200mg)	local inflammatory symptoms disappeared partially	(+)	(-)	(-)
2	58 ♂	perianal abscess	D.M. cerebral infarction	<i>E. faecalis</i> (100) (-)	100 × 3 × 15 (4,500mg)	local inflammatory sign disappeared gradually	(++)	(-)	(-)
3	35 ♀	mastitis	(-)	Not detected	100 × 3 × 3 (900mg)	local findings improved	(++)	(-)	(-)
4	71 ♀	(post trauma) wound infection of the right hand	rheumatic arthritis	<i>S. aureus</i> (6.25) (-)	100 × 3 × 7 (2,100mg)	local findings improved pus discharge disappeared	(++)	(-)	(-)
5	31 ♂	panaritium of left 4th toe	(-)	<i>S. pyogenes</i> (≤ 0.025) <i>S. aureus</i> (1.56) (-)	200 × 3 × 5 (3,000mg)	local findings improved pus discharge disappeared	(+++)	(-)	(-)
6	39 ♀	abscess of right cheek	chronic renal failure	<i>S. epidermidis</i> (0.20) (-)	100 × 3 × 5 (1,500mg)	local findings improved within 48h after administration	(+++)	(-)	(-)
7	33 ♂	infected atheroma of retroauricular region	(-)	<i>Peptostreptococcus prevotii</i> (12.5) (-)	200 × 3 × 5 (3,000mg)	local findings improved	(+++)	(-)	(-)

NT : not tested D.M. : diabetes mellitus

Table 4. Laboratory findings before and during or after administration of ME1207

Case no.		RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	SGOT (U/l)	SGPT (U/l)	Alkaline phosphatase KA-U	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Serum electrolytes (mEq/l)			CRP (mg/dl)
													Na	K	Cl	
1	before	512	14.6	46.0	25.0	12,600	23	25	8.6	0.6	18	0.5	140	4.4	101	7.6
	during(11)	468	14.8	41.5	19.5	7,800										
2	before	419	14.4	40.6	20.4	9,600	16	14	5.3	0.6	18	0.6	139	3.9	106	1.2
	during(9)	456	15.1	43.9	19.9	8,600	16	13	6.0	0.7	14	0.5	141	3.8	101	0.8
3	before	411	10.5	32.8	27.3	4,600	14	7	4.3	0.4	14	0.5	140	3.8	107	0.2
	during(2)	399	10.3	31.8	26.3	4,400	17	9	5.2	0.5	18	0.6	142	3.9	105	0.5
4	before	266	8.3	24.9	11.9	11,000	21	17	21.6	0.3	40	1.1	140	5.7	114	8.9
	during(3)	258	7.9	24.0	15.7	8,700	10	5	18.6	0.2	26	1.1	140	5.4	115	11.2
5	before	502	15.2	41.5	18.4	12,200	23	25	9.6	0.6	16	0.2	142	3.8	105	9.4
	during(4)	457	14.3	42.6	19.6	7,600	23	24	8.5	0.5	17	0.5	136	4.1	101	0.5
6	before	285	9.6	27.6	29.7	9,100	12	10	4.4	0.6	29	3.8	134	3.8	95	0.9
	after	324	10.5	31.4	30.6	5,300	11	5	6.8	0.5	23	4.2	133	3.4	95	0.8
7	before	502	15.2	45.5	24.2	11,000	24	26	6.5	0.5	13	0.7	145	4.4	105	1.5
	during(3)	512	14.6	43.2	21.2	8,100	30	27	7.2	0.6	17	0.5	142	4.6	103	0.5

() : day after start of ME1207 administration

少ないと思われるもの。

無効 (-) : 症状の不変, もしくは増悪を来したものの。

なお副作用に関しては投与中の自他覚的所見より判定し, 臨床検査値についても投与前, 投与中, または投与後に採血して検討した。

2. 成績

Table 3 に示すように臨床効果は著効 3 例, 有効 3 例, やや有効 1 例で 7 例中 6 例で有効以上の優れた臨床効果を認めた。やや有効症例は症例 1 で本例は耳介前部の感染性粉瘤の症例で切開を行った後, ME 1207 を投与するも症状の改善が顕著でなく, 再切開を施行後改善した。このため症状の改善には薬剤の効果より切開が大きく関与したものと考えられた。

細菌学的には, *S. pyogenes* 1 株, *S. aureus* 2 株, *E. faecalis* 1 株, *S. epidermidis* 1 株, *P. prevotii* 1 株はいずれも ME 1207 投与後に消失したが, *K. oxytoca* 検出例では投与後検査を実施できなかったので不明である。

自他覚的副作用を検討すると, 全例特記すべき副作用を認めなかった。

臨床検査値の変動を投与前, 投与中でも特に投与終了直前の変動で検討すると Table 4 のとおりである。すなわち, 全症例において特に異常を認めなかった。

III. 考 案

外科領域感染症に対する経口抗菌剤の適応は主として軽症の皮膚軟部組織の感染症であったが, 最近では中等症の感染症にも適応が拡大してきた。その理由としては β -lactamase に対して安定性が増すとともに抗菌力が強くかつ幅広くなったことがあげられる。ME 1206 も β -lactamase に対して cefaclor (CCL) より安定性が増している¹⁾。また実験的感染症に対する効果も増強しているが¹⁾, このことは本剤が組織移行において優れているものと考えられる。以上の事が本剤の臨床効果が優れていたことの理由と考えられる。一方副作用, 臨床検査値の異常は今回の検討では認められず, 安全性においても優れた薬剤と考えられ, 軽度ないし中等度の外科領域感染症において有力な治療剤となるものと考えられた。

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) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T, Murakami Y, Sewake H, Miyamoto K, Imamura Y, Tsumura H, Matsuura Y: β -lactamase in gram-negative rods: the relationship between penicillinase and R plasmids in gram-negative rods.

Hiroshima J. Med. Sci. 39 : 65~65, 1990

法の再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79,

3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定

1981

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON ME1207 IN THE FIELD OF SURGERY

Takashi Yokoyama, Takashi Kodama, Yoshio Takesue, Mitsuaki Okita,
Eiso Hiyama, Atsushi Nakamitsu, Yoshiaki Murakami, Yuji Imamura,
Takahiro Santo, Hiroaki Tsumura, Katsunari Miyamoto, Yuichiro Matsuura

First Department of Surgery and Department of
General Medicine, Hiroshima University Hospital
1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima 734, Japan

Akihiro Kishi, Iwao Takezawa

Department of Surgery, Kake Municipal Hospital

ME1207, a new oral cephem, was studied to investigate the antibacterial activity of its active compound (ME1206) against clinical isolates, as well as clinical efficacy and safety in the field of surgery. The results were as follows. ME1206 showed high antibacterial activity against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and favorable antibacterial activity against coagulase-negative *Staphylococcus*. Against most of methicillin-resistant *S. aureus* and *Enterococcus* sp., it showed low antibacterial activity. Regarding gram-negative bacilli, ME1206 was highly active against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Klebsiella oxytoca* and it was comparatively active against *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens*. The MIC₈₀ of ME1206 for *Enterobacter cloacae* and *Enterobacter aerogenes*, was more than 50 µg/ml. *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia* were resistant to ME1206. ME1207 was administered to 7 patients with surgical infections. The response was excellent in 3 cases, good in 3 and fair in 1. There were no abnormal clinical laboratory values before and after administration, nor were there abnormal subjective or objective findings during administration.