

産婦人科領域における ME 1207 の基礎的、臨床的検討

千石 一雄・安部 政彦・清水 哲也

旭川医科大学産婦人科*

ME 1207 の産婦人科領域感染症に対する臨床効果、安全性ならびに性器組織内移行に関し検討を加えた。本剤 200 mg 単回経口投与後の末梢静脈血清、子宮動脈血清濃度は 1 時間 42 分後に各々最大値 1.02, 0.93 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し以後漸減した。各組織内濃度は組織間で差は認められず、2 時間 15 分後に 0.16~0.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ と血清の約 20% の移行を認めた。臨床効果は対象 10 例全例で有効以上であり、有効率は 100% であった。細菌学的検討が可能であった 5 例で *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Neisseria gonorrhoeae* などが分離され投与後は全例が菌消失であった。副作用は認められず、1 例に GOT, GPT の軽度上昇が認められたが投与後速やかに回復した。以上の成績から ME 1207 は産婦人科領域感染症に対し高い有用性を示すことが示唆された。

Key words : ME 1207, 産婦人科感染症, 組織移行

ME 1207 は明治製薬株式会社で開発された新しい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って加水分解され抗菌活性を有する ME 1206 に変換されるプロドラッグである¹⁾。ME 1206 はグラム陰性菌及びグラム陽性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、特にメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対し強い抗菌力を有している。また種々の β -lactamase に対し安定でペニシリン結合蛋白 PBP 1, PBP 2, PBP 3 に対する高い結合親和性を示す²⁾。今回、本剤の産婦人科領域感染症に対する有効性を評価する目的で本剤投与後の肘静脈、子宮動脈血清中濃度ならびに婦人性器各組織内濃度を測定するとともに、感染症症例に対する臨床的効果及び安全性を検討したので報告する。

1. 基礎的検討

1. 対象及び方法

平成元年 10 月から 12 月までの間に旭川医科大学附属病院にて子宮筋腫などの産婦人科良性疾患により子宮全摘術を施行した患者で同意の得られた 7 例を対象とした。本剤 200 mg 単回経口投与後 1 時間 30 分から 2 時間 45 分までの肘静脈血、子宮動脈血を採取した。採取した血液は直ちに血清分離し、濃度測定まで -20°C にて凍結保存した。又、摘出した子宮ならびに付属器は子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管、卵巣の各組織に分類し生理食塩水で洗浄、血液を除去した後、ガーゼで清拭して速やかに -20°C にて冷

凍保存した。濃度測定は *E. coli* NIHJ を検定菌とする寒天平板によるカップ法により行った。

2. 成績

ME 1207 200 mg 単回投与後の肘静脈血、子宮動脈血、各性器組織内濃度を Table 1 に示す。子宮動脈血清中濃度は 1 時間 42 分後最高値 0.93 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、肘静脈血の 1.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とほぼ同様の値であり、以後漸減した。組織内濃度は各組織間で差は認められず、投与後 1 時間 30 分で 0.04~0.12 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示し、2 時間 15 分で最高値 0.16~0.20 $\mu\text{g}/\text{g}$ と血清の約 20% の移行を認めた。

II. 臨床的検討

1. 対象及び方法

旭川医科大学附属病院及び関連病院を受診し、治験参加の同意が得られた産婦人科感染症患者 10 例を対象として ME 1207 の臨床効果ならびに安全性に関し検討した。疾患の内訳は子宮内膜炎 2 例、子宮頸管炎 2 例、付属器炎 4 例、子宮溜膿腫 1 例、バルトリン腺膿瘍 1 例である。投与方法は 1 回 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2~3 回経口投与した。投与期間は 5~8 日間で総投与量 1.4~4.2 g であった。

自他覚所見および CRP 値などの検査値の推移より著効、有効、やや有効、無効、不明で判定した。

2. 成績

Table 2 に ME 1207 投与例の臨床成績を示す。臨床効果は検討した 10 例中著効 3 例、有効 7 例であり、有効率は 100% であった。細菌学的検討では、10 例中 6

Table 1. Serum and tissue concentration of ME1207 after single oral administration (200mg)

Case no.	Time after administration (hr · min)	Serum (μg/ml)		Tissue (μg/g)					
		peripheral vein	uterine artery	oviduct	ovary	endometrium	myometrium	cervix uteri	portio vaginalis
1	1 · 30	0.52	0.52	—	—	0.12	0.12	0.12	0.12
2	1 · 30	0.30	0.29	—	—	ND	0.04	ND	0.04
3	1 · 42	1.02	0.93	0.12	—	0.16	0.12	0.12	0.12
4	1 · 50	ND	ND	0.04	—	ND	ND	0.04	0.04
5	1 · 55	0.60	0.58	—	—	0.07	0.08	0.10	0.12
6	2 · 15	0.94	0.87	0.16	0.20	0.20	0.16	0.20	0.20
7	2 · 45	ND	ND	ND	0.04	ND	ND	0.08	ND

ND : not detected

Table 2. Clinical results of ME1207

Patient no.	Age	Diagnosis Underlying disease & complication	Isolated* organism	Administration			Evaluation		Side effects & abnormal lab. findings
				dose (mg × /day)	duration (days)	total dose(g)	bact.	clinical	
1	53	pyometra cancer of cervix	<i>E. faecalis</i> (—)	200 × 3	5	3.0	eradicated	good	GOT, GPT ↑
2	36	endometritis (—)	(—) ND	100 × 3	7	2.1	unknown	good	(—)
3	43	endometritis (—)	(—) ND	100 × 3	8	2.4	unknown	good	(—)
4	22	cervicitis (—)	<i>N. gonorrhoeae</i> (—)	100 × 3	7	2.1	eradicated	good	(—)
5	23	cervicitis (—)	<i>N. gonorrhoeae</i> (—)	100 × 2	7	1.4	eradicated	excellent	(—)
6	36	salpingitis (—)	ND ND	200 × 3	7	4.2	unknown	excellent	(—)
7	41	salpingitis (—)	ND ND	200 × 3	7	4.2	unknown	excellent	(—)
8	25	salpingitis (—)	<i>E. faecalis</i> ND	100 × 3	7	2.1	unknown	good	(—)
9	19	salpingitis (—)	<i>E. avium</i> (—)	100 × 3	8	2.2	eradicated	good	(—)
10	52	Bartholin's abscess (—)	<i>Streptococcus</i> sp. (—)	200 × 3	5	3.0	eradicated	good	(—)

* before therapy
after therapy ND : not done

例から各種細菌が分離され、*Enterococcus faecalis* 2例、*Enterococcus avium* 1例、*Streptococcus* sp. 1例、子宮頸管炎症例からは *Neisseria gonorrhoeae* 2例が検出された。本剤投与後 *E. avium*, *Streptococcus* sp.,

N. gonorrhoeae では菌が消失し、*E. faecalis* が検出された2例では1例が消失、1例は不明であった。

副作用は全例で認められなかったが、臨床検査値は1例で GOT, GPT の軽度上昇が認められた。この症

例も継続投与により悪化傾向は認められず、投与後速やかに回復した。

III. 考 察

産婦人科領域感染症の起炎菌は質的変貌をとげてきており、過去には *S. aureus* などのグラム陽性菌が主体であったが、しだいに *E. coli*, *K. pneumoniae* を代表とするグラム陰性桿菌が主要な位置を占め、さらに近年では *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌ならびに好気性菌、嫌気性菌との混合感染が増加している。さらにグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有するセフェム系抗生剤の普及により最近、再度グラム陽性菌感染が注目を集めてきている。ME 1207 は従来のセフェム系抗生物質と異なり、グラム陰性菌同様グラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有しており、本剤の産婦人科領域感染症への有効性が期待される。

今回の検討では臨床効果は全例有効以上で有効率は 100% を示し、細菌学的検討においても高い除菌率を認めた。又 *N. gonorrhoeae* に対しても十分な抗菌力を

示し、子宮頸管炎 2 症例において本剤 1 日 200~300 mg, 7 日間投与で良好な結果を得た。基礎的検討でも本剤の血清中、各性器組織への移行は良好で、MIC を考慮すれば十分な組織内移行濃度であると考えられる。さらに安全性に関しても GOT, GPT の軽度上昇が 1 例に認められたが投与後速やかに回復し、副作用は全例で認められず極めて高い安全性を示した。

以上の基礎的、臨床的検討より ME 1207 は産婦人科領域感染症に対し、高い有効性と安全性を示す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) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1421~1426, 1988

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL STUDIES ON ME1207 IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Kazuo Sengoku, Masahiko Abe, Tetsuya Shimizu

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College
3-11-4-Sen 5-Gou Nishikagura, Asahikawa 078-11, Japan

Pharmacokinetic and clinical studies on ME1207, a new oral cephalosporin, in the field of gynecology were carried out. The results obtained were as follows:

1. Following 200 mg oral administration, transfer of ME1207 to the uterine artery and reproductive organ tissues was satisfactory.
2. The results of treatment with ME1207 in 10 patients with gynecological infections was excellent in 3 and good in 7 cases, with an efficacy of 100%.
3. No serious side effects or abnormal laboratory findings were observed, except for 1 case in which elevated GOT and GPT values were found.

These results indicate that ME1207 may be a useful antibiotic for the treatment of gynecological infections.