

## 産婦人科領域における ME 1207 の基礎的, 臨床的検討

伊藤 邦彦・三鴨 廣繁・玉舎 輝彦

岐阜大学医学部産科婦人科\*

山 田 新 尚

岐阜県立岐阜病院産婦人科

和 泉 孝 治

揖斐総合病院産婦人科

新規なエステル型経口セフェム剤 ME 1207 に関する基礎的, 臨床的な検討を行い, 以下の結果を得た。基礎的検討として ME 1207 200 mg 経口単回投与時の ME 1206 の血清中濃度, 性器組織内濃度を測定した。肘静脈血清中濃度の T<sub>max</sub> は 1.25 時間, C<sub>max</sub> は 1.94  $\mu\text{g/ml}$  であった。性器組織内濃度は内服後約 2 時間で 0.40~0.56  $\mu\text{g/g}$  を示し, 5 時間 10 分では全ての性器組織中において 0.08  $\mu\text{g/g}$  以下となった。臨床例に関する検討では, 産褥子宮内感染 1 例, 卵管炎 3 例の計 4 例の産婦人科感染症に本剤投与を行った結果, 有効 3 例, やや有効 1 例であった。細菌学的効果は, 4 株中消失 3 株, 存続 1 株, 投与後出現 1 株であった。副作用および臨床検査値異常の発現は全例に認められなかった。

**Key words** : ME 1207, 経口セフェム剤, 産婦人科領域, 組織移行

ME 1207 は明治製菓株式会社薬品総合研究所で合成された新規なエステル型経口セフェム剤である。本剤は抗菌活性を有する ME 1206 の 4 位カルボン酸にビバロイルオキシメチル基をエステル結合させることにより経口吸収を高めたプロドラッグである<sup>1)</sup>。

内服後, 腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が加水分解され, 活性な ME 1206 として循環血液中に分布する。

抗菌活性体 ME 1206 はグラム陽性, 陰性菌に広範囲の抗菌スペクトルを有し, 特にグラム陽性の *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力は既存の経口セフェム剤と比較して非常にすぐれており, その他のグラム陰性の大腸菌, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Providencia* 属, *Morganella* 属, *Citrobacter* 属, *Enterobacter* 属, *Serratia* 属にもすぐれた抗菌力を示す。また各種  $\beta$ -lactamase に対して安定で, 本酵素産生株にも強い抗菌力を示す<sup>2)</sup>。

今回我々は ME 1207 について婦人科領域における組織移行を検討し, 数例の臨床例に本剤を使用したので, それらの成績について報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 対象

岐阜大学医学部産科婦人科および関連病院を受診し, 子宮筋腫等のため単純子宮全摘術を施行した症例のうち同意の得られた 23 例を対象とした。いずれも術前検査で肝機能, 腎機能等に異常のない症例を対象とした。

## 2. 実験方法

## 1) ME 1207 投与方法

術前に ME 1207 200 mg を水 50 ml で内服させた。

## 2) 検体採取方法

ME 1207 投与時を 0 時間とし, 術時, 子宮, 卵巣, 卵管の各組織に血流の停止した時間までを採取時間とした。組織への血流停止時には子宮動脈血および肘静脈血も採取し血清を  $-80^{\circ}\text{C}$  で凍結保存した。また, 摘出した標本からは子宮腔部, 子宮頸部, 子宮底部筋層, 子宮内膜, 卵巣, 卵管の比較的健常と思われる部分をそれぞれ約 1 g ずつ採取し  $-80^{\circ}\text{C}$  にて凍結保存した。

## 3) 濃度測定

血清中および性器組織内の ME 1206 濃度測定は, ㈱三菱油化ビーシーエルにて *Echerichia coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法により行った。

## 3. 結果

各採取時間における血清中濃度を Table 1 に示した。採取した血清 20 検体における ME 1206 の最高濃

\*〒500 岐阜市司町 40

度は1.94  $\mu\text{g/ml}$ であり、その採取時間は1.25時間であった。

各採取時間における各婦人性器内濃度をTable 1に示した。各組織への移行は、子宮腔部0.08~0.52  $\mu\text{g/g}$ 、子宮頸部0.08~0.56  $\mu\text{g/g}$ 、子宮筋層0.04~0.40  $\mu\text{g/g}$ 、子宮内膜0.05~0.54  $\mu\text{g/g}$ 、卵巣0.04~0.52  $\mu\text{g/g}$ 、卵管0.08~0.48  $\mu\text{g/g}$ であり、良好な成績を得た。

## II. 臨床的検討

### 1. 対象

平成元年9月から10月までに岐阜大学医学部産科婦人科および関連病院の外来を受診した症例のうち、同意の得られた4例で、産褥子宮内感染1例、卵管炎3例を対象とした。年齢は19歳から39歳に分布していた。

### 2. ME 1207 投与方法

1回100 mgを1日3回食後に投与した。投与日数は6日から7日であった。

### 3. 臨床効果の判定

主に症状、所見に臨床検査値、細菌学的効果を併せ、各主治医が著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定を行った。

### 4. 成績

臨床成績をTable 2に、また臨床検査値をTable 3に示した。

#### 症例1 32歳 産褥子宮内感染

帝王切開術後14日目の平成元年9月11日、下腹部痛、発熱を主訴として当科を受診した。

初診時、腹部圧痛および内診による子宮体部の圧痛を認めたため産褥子宮内感染と診断して本剤1回100 mg 1日3回、7日間の投与を開始した。投与終了後、症状所見は全て消失していた。

臨床検査にて投与前の白血球数は11,600、CRP 5.95であったが、投与後はそれぞれ5,400、0.25となった。細菌学的検索では、投与前、子宮内容からcoagulase (-) *Staphylococcus* (CNS)、*Corynebacterium* sp., *Achromobacter xylosoxidans*が検出されたが、投与後はCNSのみが検出された。

臨床経過および臨床検査値より有効と判定した。

#### 症例2 39歳 卵管炎

平成元年10月18日より下腹部痛が出現した様子を見ていたところ10月21日になっても症状が軽快しないため当科を受診した。

初診時、発熱、腹部圧痛および内診による付属器の

Table 1. Serum and tissue concentrations of ME1206 after a single administration of 200 mg ME1207

Case no.	Time	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )		Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )					
		Ante-cubital vein	Uterine artery	Protio-vaginalis	Cervix uteri	Myo-metrium	Endo-metrium	Ovary	Oviduct
1	1'08'	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	1'11'	0.56	0.62	0.12	0.20	0.12	0.08	0.08	0.16
3	1'13'	0.30	0.28	0.08	0.08	0.04	0.05	0.04	0.08
4	1'15'	1.94	2.09	0.52	0.52	0.32	0.32	0.36	0.48
5	1'25'	1.63	1.51	0.48	0.44	0.32	0.24	—	0.28
6	1'30'	1.11	1.13	0.28	0.24	0.24	0.32	0.28	0.32
7	1'38'	0.55	0.56	0.12	0.12	0.12	0.12	0.16	0.16
8	1'50'	1.43	1.40	0.52	0.52	0.28	0.48	0.40	0.32
9	1'50'	0.65	0.63	0.16	0.20	0.12	0.12	0.12	0.20
10	1'55'	0.73	0.72	0.24	0.20	0.12	0.12	0.20	0.24
11	2'03'	0.80	0.83	0.20	0.24	0.16	0.20	—	0.23
12	2'17'	1.74	1.70	0.48	0.56	0.40	0.53	0.52	0.42
13	2'27'	0.84	0.81	0.24	0.20	0.20	0.22	—	—
14	2'35'	0.62	0.62	0.16	0.12	0.12	0.16	—	—
15	2'47'	1.74	1.59	0.48	0.28	0.40	0.40	—	—
16	2'50'	1.12	1.07	0.28	0.24	0.20	0.32	0.28	0.20
17	3'05'	0.78	0.73	0.24	0.24	0.12	—	0.24	0.20
18	3'15'	0.86	0.78	0.20	0.16	0.16	0.18	0.24	0.20
19	3'25'	—	0.82	0.28	0.16	0.16	—	0.24	0.24
20	3'40'	0.32	0.30	0.08	0.08	ND	0.08	0.08	0.08
21	4'40'	—	0.29	0.12	0.08	0.08	0.54	—	—
22	5'00'	—	0.57	0.16	—	0.20	0.16	—	—
23	5'10'	0.25	0.24	0.08	0.08	0.08	—	0.08	0.08

ND : not detected

Table 2. Clinical summary of gynecological infections treated with ME1207

Case no.	Age	Diagnosis	Isolated* organism	Dose × Duration (mg × times × days)		BT* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (mg/dl)	WBC* (/mm <sup>3</sup> )	Evaluation		Side effects
		underlying disease & complication		total dose (g)	bact					clinical		
1	32	puerperal intrauterine infection	CNS <i>Corynebacterium</i> sp. <i>A. xylosoxidans</i>	100 × 3 × 7	38.2	NE	5.95	11,600	partially eradicated	good	—	
		CS	CNS	2.0	36.3							0.25
2	39	salpingitis	<i>S. hominis</i> <i>S. aureus</i>	100 × 3 × 7	37.2	87	0.14	9,200	unknown	good	—	
		(-)	NE	2.0	36.5	4	0.12	8,000				
3	19	salpingitis	<i>S. haemolyticus</i>	100 × 3 × 7	37.2	9	0.12	10,000	unknown	good	—	
		(-)	NE	2.1	36.5	4	0.12	6,300				
4	31	salpingitis	<i>A. xylosoxidans</i>	100 × 3 × 6	37.2	NE	0.15 ↓	10,600	replaced	fair	—	
		(-)	<i>E. faecalis</i>	1.7	37.0							5.52

\* before therapy  
after therapy

NE : not examined

CNS : coagulase negative *Staphylococcus*

CS : cesarean section

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with ME1207

Case no.		RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	B	470	11,600	32.0	13.0	38.9	—	5.95	8	8	207	—	—
	A	461	5,400	24.2	12.4	38.3	—	0.25	12	12	196	—	—
2	B	441	9,200	27.1	13.9	42.8	87	0.14	17	14	117	12	0.67
	A	424	8,000	24.1	13.5	41.0	4	0.12	18	19	106	14	0.72
3	B	487	10,000	27.1	14.3	44.0	9	0.12	16	6	126	12	0.85
	A	467	6,300	29.6	13.7	42.7	4	0.12	17	6	119	12	0.89
4	B	460	10,600	27.7	13.6	41.0	—	0.15 ↓	13	5	133	7.6	0.60
	A	439	4,000	15.3	13.2	39.3	—	5.52	14	8	114	7.9	0.40

B : before A : after

圧痛を認めたため卵管炎と診断し、本剤1回100mg、1日3回の投与を開始した。4日目には発熱は消失し、下腹部痛、腹部圧痛および内診による圧痛も軽度となったため、そのまま投薬を継続した。7日目には下腹部痛、腹部圧痛および内診による圧痛がすべて消失していた。

臨床検査では白血球数が9,200から8,000へと改善された。菌検索では投与前の子宮内容から *Staphylococcus hominis*, *S. aureus* が検出された。

臨床経過および臨床検査値より有効と判定した。

#### 症例3 19歳 卵管炎

平成元年10月11日より下腹部痛が出現したが様子を見ていた。10月25日になっても症状が軽快しないため当科を受診した。

初診時、発熱、腹部圧痛および内診による付属器の圧痛があり卵管炎の診断で本剤1回100mg1日3回、

7日間の投与を行った。

3日間で発熱、下腹部痛は消失したが、内診による軽度の圧痛が持続した。7日後の再診時には内診による圧痛は消失していた。

臨床検査では白血球数が10,000から6,300へと改善されていた。

症状所見の消失および臨床検査値の改善より有効と判定した。

#### 症例4 31歳 卵管炎

平成元年9月より発熱、下腹部痛にて近医を受診し治療を受けていた。このため一度は改善したが10月3日より再度同様の症状が出現したため当科を受診した。

初診時、発熱、内診による付属器の圧痛を認めたため卵管炎の診断とし、本剤1回100mg1日3回、6日間の投与を行った。投与終了後下腹部痛は軽減したものの内診による圧痛は消失しなかった。

臨床検査では白血球数が10,600から4,000へと改善したが、CRPは0.15から5.52となった。菌検索では投与前に *A. xylosoxidans* が検出され、投与後に *Enterococcus faecalis* が検出された。

臨床検査結果は一部改善したが下腹部痛、内診による圧痛が消失しなかったことより、やや有効と判定した。

### III. 副作用

本剤投与によると思われる症状所見、臨床検査値の異常は全例に認めなかった。

### IV 考察

産婦人科領域では、治療対象の大半が妊娠可能な年齢であるため、安全性の面からセフェム剤が第一選択薬となっている。これらの薬剤は抗菌力や吸収、排泄の面でも、特に各薬剤間で差はなく、投与量、投与日数において若干の特徴がみられる程度である。第3世代の経口セフェム剤 (cefixime, ceftoram pivoxil) においてもグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を発揮する反面、ブドウ球菌に対する効果の弱いことが指摘されている。

今回検討した ME 1207 はその点、グラム陽性菌、陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を有しており、嫌気性菌を含めて各種の菌が分離される産婦人科感染症において本剤の利点が考えられる。

今回、我々は ME 1207 の基礎的検討として本剤 200 mg 内服後の ME 1206 の血清中濃度、各性器組織内濃度を測定した。20 検体の血清中における最高濃度は  $1.94 \mu\text{g/ml}$  であり、その採取時間は1.25時間であった。

子宮腔部、子宮頸部、子宮筋層、子宮内膜、卵巣、卵管の各性器組織内濃度は、投与後、1.83~2.28時間

に採取した検体に最高値が認められ、その各組織内濃度は0.40から0.56  $\mu\text{g/g}$  を示し、以後漸減し、5.17時間にはいずれの組織においても0.08  $\mu\text{g/g}$  以下を示した。このことより本剤の性器組織への移行は、投与後比較的速やかに行われ、血清中の1/2から1/3の濃度移行が考えられる。また性器組織において、一定の持続性を有することも明らかとなり、産婦人科感染症の起炎菌であるグラム陽性菌の *S. aureus*, *Streptococcus* 属、グラム陰性菌の *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属、嫌気性菌の *Bacteroides* 属などの大部分に対して、十分な  $\text{MIC}_{50}$  値に達していると考えられる。

臨床例に対する検討では、産褥子宮内感染1例、卵管炎3例、計4例の産婦人科感染症に本剤の投与を行った。本剤の投与量および投与日数は1日300 mg、6~7日間であった。成績は3例に有効であった。細菌学的効果では、起炎菌3菌種4株中、3株が消失し、CNSが存続し、*E. faecalis* が投与後に出現した。

以上、今回の ME 1207 の臨床成績では、症例数4例と少なく断言はできないが、本剤の産婦人科感染症に対する有用性が考えられる。また副作用については、特に問題となる点は認められていない。

### 文献

- 1) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, Yoshida T, Nishihata K, Fukatsu S: Synthesis and oral activity of ME 1207, a new orally active cephalosporin. *J Antibiot* 43: 1047~1050, 1990
- 2) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME 1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1421~1426, 1988

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL STUDIES OF ME 1207  
IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Kunihiko Ito<sup>1)</sup>, Hiroshige Mikamo<sup>1)</sup>, Teruhiko Tamaya<sup>1)</sup>,  
Yoshitaka Yamada<sup>2)</sup>, Koji Izumi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu University, School of Medicine,  
40 Tsukasa-machi, Gifu 500, Japan

<sup>2)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Gifu Hospital

<sup>3)</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Ibi General Hospital

We performed pharmacokinetic and clinical studies on ME 1207, a new oral cephem antibiotic. The serum and internal genital organ concentrations of ME 1207 were examined after oral administration of ME 1207. The maximal serum concentration was 1.94  $\mu\text{g/ml}$  and the concentration in various tissues of the genital organs was 0.40–0.56  $\mu\text{g/ml}$  at 2 hours after administration. As clinically, good response was obtained in three of the following cases: one with puerperal intrauterine infection and 2 with salpingitis. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.