

産婦人科領域における ME 1207 の

基礎的・臨床的検討

平 林 光 司・岡 田 悦 子

国立福山病院産婦人科*

新たに開発された経口セフェム系抗生物質 ME 1207 の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討を行い、以下の結果を得た。基礎的検討として、ME 1207 200 mg 投与時における血清中濃度、女性性器組織内濃度を測定した。投与後 1 時間半で子宮動脈血清中濃度は $3.21 \mu\text{g/ml}$ と肘静脈血清中濃度とはほぼ同様な値を示し、16 例の組織移行濃度は子宮体部筋層、卵巣、子宮内膜、子宮頸部においてそれぞれ最高 $0.64 \mu\text{g/g}$ 、 $0.56 \mu\text{g/g}$ 、 $0.44 \mu\text{g/g}$ 、 $0.68 \mu\text{g/g}$ を示した。臨床的検討では、バルトリン 膿瘍 2 例、腹壁膿瘍、卵巣膿瘍、卵巣・卵管炎、子宮溜膿腫各 1 例の計 6 例に本剤投与を行った結果、有効 4 例、無効 2 例であった。細菌学的には 4 例より 4 菌種、6 菌株が分離され、3 例が消失、1 例が菌交代であった。本剤による自他覚的副作用ならびに臨床検査値の異常は認められなかった。

Key words : ME 1207, 産婦人科感染症, 組織移行, 臨床成績

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る。本剤は抗菌活性を有する ME 1206 の 4 位カルボン酸にヒパ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性を高めたプロドラッグで、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。

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比し優れている。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ことが報告されている¹⁻³⁾。本剤を経口投与した時の最高血中濃度は投与後約 2 時間で得られ、100 mg 投与時で $1.48 \mu\text{g/ml}$ 、200 mg 投与時で $2.56 \mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度半減期は約 1 時間で、尿中には 24 時間までに ME 1206 として約 20% が排泄される。また、本剤は連続投与においても蓄積性のないことが確認されている¹⁻³⁾。

今回、我々は産婦人科領域における本剤の基礎的検討ならびに臨床的有用性の評価を行う機会を得たので報告する。

I 基礎的検討

1. 対象

1989 年 11 月から 1989 年 12 月までに、国立福山病

院産婦人科で、単純子宮全摘術を施行した症例のうち患者の同意の得られた 16 症例を対象とした。

2. 方法

ME 1207 の血清中および性器組織への移行性を検討する目的で、ME 1207 200 mg を経口投与した。術中、子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取すると同時に、肘静脈血も採取した。検体採取時間は本剤投与後 40 分から 5 時間 15 分までである。採取した血清は可及的速やかに血清分離を行い、濃度測定に供するまで -20°C にて凍結保存した。摘出した子宮体部筋層、卵巣、子宮内膜および子宮頸部の各組織は、採取後生理食塩水を用いて洗浄し、血清と同様濃度測定に用いる迄 -20°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 1207 濃度測定は (株)三菱油化ビーシーエルにて *Escherichia coli* NIHJ を検定菌とする bioassay 法により行った。

4. 結果

ME 1207 200 mg 経口投与における血清中および性器組織内濃度を Table 1, Fig.1~4 に示した。

肘静脈血清中における ME 1206 濃度は投与後 1 時間半で $2.97 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減する傾向で、投与後 5 時間で $0.41 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、子宮動脈血清中濃度は投与後 1 時間半で $3.21 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し、投与後 5 時間で $0.40 \mu\text{g/ml}$ となり、肘静脈血

*〒720 広島県福山市沖野上町 4-14-17

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

Case	Time after administration (h・min)	Serum(μg/ml)		Tissue(μg/g)			
		elbow vein	uterine artery	myometrium	ovary	endometrium	cervix
1	0.40	<0.2	<0.2	<0.04	<0.05	<0.04	<0.04
2	0.48	0.43	0.43	0.08	0.04	<0.04	0.04
3	0.53	<0.2	<0.2	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
4	1.00	1.38	1.44	0.36	0.20	0.21	0.28
5	1.33	2.97	3.21	0.64	0.36	0.43	0.68
6	1.48	2.31	2.35	0.52	0.35	0.39	0.48
7	1.50	1.19	1.27	0.28	0.09	0.15	0.32
8	2.20	2.79	2.85	0.44	0.56	0.44	0.52
9	2.40	1.06	1.07	0.28	0.36	0.20	0.20
10	2.40	0.58	0.57	0.12	0.08	0.08	0.12
11	2.43	0.27	0.29	0.08	0.08	0.08	0.08
12	4.08	1.24	1.08	0.20	0.23	0.30	0.20
13	4.11	0.59	0.60	0.12	0.20	0.14	0.20
14	5.02	0.41	0.40	0.12	0.24	0.16	0.12
15	5.13	0.21	0.21	0.04	0.12	0.05	0.08
16	5.15	0.54	0.54	0.12	0.13	0.12	0.12

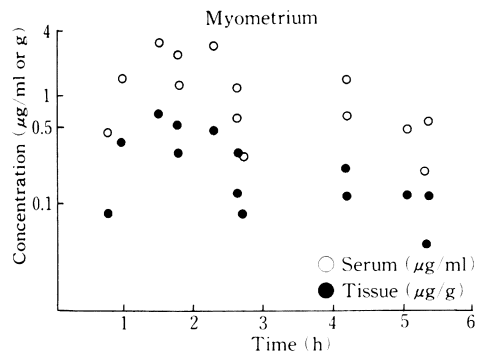


Fig. 1. Tissue concentration of ME1206 after a single oral administration of ME1207(200mg).

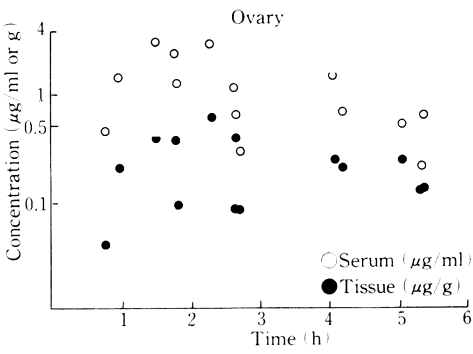


Fig. 2. Tissue concentration of ME1206 after a single oral administration of ME1207(200mg).

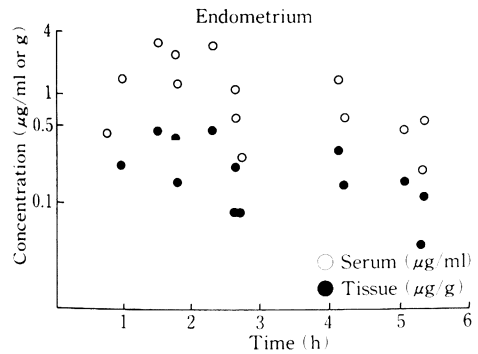


Fig. 3. Tissue concentration of ME1206 after a single oral administration of ME1207(200mg).

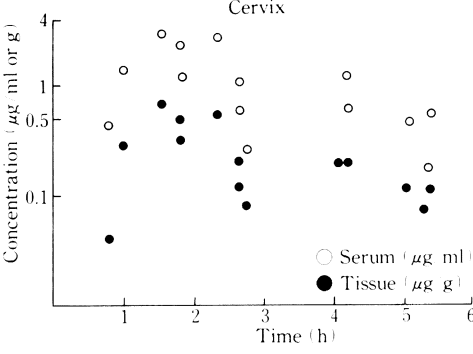


Fig. 4. Tissue concentration of ME1206 after a single oral administration of ME1207(200mg).

清中濃度とはほぼ同様の濃度推移を示した。性器組織内濃度は、各組織間で多少の差を認めるものの、血清中濃度とはほぼ同様の経時的漸減傾向を示した。ME 1206の移行は速やかであり、投与後1時間半で0.36~0.68 $\mu\text{g/g}$ 、2時間20分で0.44~0.56 $\mu\text{g/g}$ 、5時間で0.12~0.24 $\mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。

II. 臨床的検討

1. 投与対象と投与方法

1989年8月から1990年3月までの期間に、国立福山病院産婦人科で治療を受けた婦人科領域の感染症患者で同意の得られた6例にME 1207を投与し、その臨床の有効性と安全性について検討した。感染症の内訳はバルトリン腺膿瘍2例、腹壁膿瘍、卵巣膿瘍、卵巣・卵管炎、子宮溜膿腫各1例の計6例であった。投与量は1回100 mg、1日3回経口投与とし、投与期間は3~8日間で、症例当たりの総投与量は2.3 g 1例、2.1 g 2例、1.5 g 1例、1.2 g 1例、0.9 g 1例であった。臨床効果は自他覚所見の改善度を指標として、著効、有効、やや有効、無効の4段階で、細菌学的効果は、消失、減少、菌交代、不変の4段階または不明で判定した。

2. 成績

Table 2に本剤投与症例の年齢、診断名および基礎疾患、分離菌、投与量、投与期間、総投与量、細菌学的効果、臨床効果、および副作用の有無を示した。

Table 2に示す如く、バルトリン腺膿瘍2例、腹壁膿瘍、子宮溜膿腫各1例はいずれも有効であり、卵巣・

卵管炎1例、卵巣膿瘍1例は無効であった。
細菌学的には、治療前細菌が検出されて細菌学的効果が判定できたのは6例中4例で、4菌種、6菌株が分離され、3例が消失、1例が菌交代であった。
本剤による副作用はなく、またTable 3に示すように投与前後の臨床検査について、本剤に関連する異常値は認められなかった。

III. 考 察

産婦人科領域における感染症治療のための抗生剤の選択にあたっては、起炎菌に対して優れた抗菌力を示すこと、感染病巣への移行性が良好であること、安全性が高いことなどが大切な指標となると考えられる。特に临床上、抗生剤の感染病巣への移行とその濃度推移を知ることは、薬剤の選択と共に、用法・用量の決定に際して重要であると考えられる。

今回検討したME 1207は、グラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範な抗菌スペクトラムを有する新しい経口セフェム剤である。

今回、我々はME 1207の基礎的検討として、本剤200 mg経口投与時における血清中濃度および性器組織内濃度を測定した。

血清中濃度については、経口投与後、各時点とも肘静脈血、子宮動脈血との間にほとんど差は認められず、同レベルの推移を示した。また、そのピーク値はそれぞれ2.97 $\mu\text{g/ml}$ 、3.21 $\mu\text{g/ml}$ とほぼ同値であった。

各組織内濃度については1時間半~2時間20分にピークが認められ、ピーク値は子宮頸部(0.68 $\mu\text{g/}$

Table 2. Clinical results of ME1207 treatment

No.	Age	Diagnosis	Isolated organism*	Administration			Evaluation		Adverse reactions
		Underlying disease & Complication		daily dose (mg×times)	duration (days)	total dose (g)	bact.	clinical	
1	38	Bartholin's abscess —	<i>E. faecalis</i> (—)	100×3	7	2.1	eradicated	good	none
2	22	abdominal wall abscess —	CNS (—)	100×3	7	2.1	eradicated	good	none
3	40	Bartholin's abscess —	CNS (—)	100×3	8	2.3	eradicated	good	none
4	49	ovarian abscess —	ND ND	100×3	5	1.2	unknown	poor	none
5	23	salpingitis oophoritis —	ND ND	100×3	3	0.9	unknown	poor	none
6	71	pyometra carcinoma crevices uteri	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>M. morgani</i> <i>P. anaerobius</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	100×3	5	1.5	replaced	good	none

* before therapy ND : not done CNS : coagulase negative *Staphylococcus*
after therapy

Table 3. Laboratory findings before and after administration of ME1207

Case no.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (K.A.)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	465	12.5	37.2	9,200	2.0	31.0	11	8	7.0	0.6	9	0.6
	A	456	12.1	36.8	5,600	0	31.0	10	7	6.8	0.5	10	0.8
2	B	427	13.1	39.0	7,400	5.0	28.4	16	9	5.2	0.4	14	0.8
	A	441	13.6	39.9	5,500	8.0	32.0	12	10	5.6	0.5	10	0.8
3	B	474	13.7	41.7	6,600	0	17.2	12	12	6.6	0.5	10	0.6
	A	460	13.6	41.6	5,200	0	20.1	18	8	6.7	0.5	11	0.7
4	B	484	14.8	44.4	10,300	0	26.7	15	9	10.2	0.4	9	0.8
	A	466	14.3	43.0	9,600	0	31.0	12	6	9.8	0.4	10	0.7
5	B	402	13.1	38.0	18,000	1.0	34.0	15	5	4.7	0.5	14	0.4
	A	400	13.1	38.0	12,600	NT	36.0	14	10	5.1	0.5	10	0.8
6	B	364	11.2	32.9	11,200	NT	13.6	17	8	7.0	0.5	15	1.0
	A	362	11.0	32.6	4,300	NT	21.7	15	12	6.7	0.5	14	0.7

B : before NT : not tested
A : after

g), 子宮体部筋層 (0.64 $\mu\text{g/g}$), 卵巣 (0.56 $\mu\text{g/g}$), 子宮内膜 (0.44 $\mu\text{g/g}$) の順に高値を示した。また、各組織内濃度は肘静脈血清中濃度とはほぼ同傾向の消長を示し、経時的に漸減することが示された。

以上の結果から、本剤は産婦人科性器感染症の主要起炎菌である *S. epidermidis*, *E. coli*, *Klebsiella* 属, *Proteus* 属, *Peptostreptococcus* 属等の MIC₈₀³⁾ を十分カバーしうるものであると考えられた。臨床例に対する検討では、バルトリン腺膿瘍 2 例、腹壁膿瘍、子宮溜膿腫、卵巣・卵管炎、卵巣膿瘍各 1 例、計 6 例の産婦人科性器感染症に本剤投与を行った結果、有効 4 例、無効 2 例であった。無効の 2 例は、卵巣・卵管炎および卵巣膿瘍といずれも子宮付属器炎であり、起炎菌は決定されていないものの、移行性の面でやや劣ることが考えられた。

本剤の細菌学的効果は、4 例より 4 菌種、6 菌株が分離され、3 例が消失、1 例が菌交代であった。菌種別には、*Enterococcus faecalis*, coagulase(−) *Staphylococcus*, *E. coli*, *Morganella morganii* がいずれも消失しており、広範囲な抗菌スペクトルを有する本剤の特徴

がうかがえた。

ME 1207 を投与した全例に、自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値についても本剤に起因したと思われる異常は認められなかった。

以上の成績より、ME 1207 は産婦人科領域の感染症に対して安全で有用性の高い抗生物質であると考えられた。

文 献

1) 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
2) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, Yoshida T, Nishihata K, Fukatsu S : Synthesis and oral activity of ME1207, a new orally active cephalosporin. J Antibiot 43 : 1047~1050, 1990
3) 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

PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDIES
ON ME 1207 IN THE FIELD OF
OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Koji Hirabayashi, Etsuko Okada

Department of Obstetrics and Gynecology,
National Fukuyama Hospital
4-4-17 Okinogami-cho, Fukuyama 720, Japan

Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on ME1207, a new oral cephem antibiotic, were performed and the following results were obtained.

1. The concentrations of ME1207 in serum and internal genital organs were examined after a single oral dose of 200mg. The peak serum concentration in the cubital vein and uterine artery were $2.97\mu\text{g/ml}$ and $3.21\mu\text{g/ml}$, respectively, whereas in genital tissues the concentrations varied from 0.44 to $0.68\mu\text{g/g}$.

2. In the clinical trial, ME1207 (300mg / day) was given to 6 patients with obstetrical and gynecological infections. The clinical results were evaluated as good in 4 cases and poor in 2. Bacteriologically, 6 strains were isolated from 4 patients, the bacteriological response was : eradicated in 3 and replaced in 1 patient. No side effects or abnormal laboratory findings were observed. From the these results, ME1207 is considered a useful drug in obstetric and gynecological infections.