

皮膚科領域における ME 1207 の基礎的・臨床的検討

秋山 尚範・鳥越利加子・山田 琢・阿部 能子

下江 敬生・神崎 寛子・荒田 次郎

岡山大学医学部皮膚科学教室*

三 好 薫・中 務 晶 弘

川崎医科大学附属川崎病院皮膚科

中 北 隆

高松赤十字病院皮膚科

西 原 修 美

国立岡山病院皮膚科

梅 村 茂 夫

岡山市立市民病院皮膚科

片 山 治 子

岡山済生会総合病院皮膚科

赤 木 理

広島市民病院皮膚科

新しく合成されたエステル型経口セフェム剤である ME 1207 を皮膚科的に検討した。

1) 皮膚感染病巣より分離した黄色ブドウ球菌 67 株に対する ME 1206, cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) の MIC を 10^6 CFU/ml にて測定した。ME 1206 の MIC 分布のピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ (40 株), CEX は $3.13 \mu\text{g/ml}$ (24 株), CCL は $3.13 \mu\text{g/ml}$ (33 株) で本剤は CEX, CCL より 2 管優れていた。

2) ラットに ME 1207 を 50 mg/kg 内服投与した場合の 30, 60, 120, 240, 360 分後の血清内, 皮膚内濃度は平均で各々 5.42, 14.94, 22.16, 22.94, $17.20 \mu\text{g/ml}$, 0.35, 1.06, 1.57, 2.25, $1.41 \mu\text{g/g}$ (湿重量) であった。

3) ヒトに ME 1207 を 200 mg 内服投与した場合の血清に対する皮膚内濃度の比は 0.12 ($n=5$) であった。

4) 皮膚感染症 35 例に使用し, 著効 13 例, 有効 17 例, やや有効 2 例, 無効 3 例で有効以上の有効率は 85.7% であった。副作用は 1 例に胃部不快感を認めた。臨床検査値の異常変動は 1 例に Hb, 赤血球数, 白血球数の軽度減少が, 1 例に好酸球数の上昇が見られた。

Key words : ME 1207, Dermatology, MIC, Skin concentration, Clinical Study

ME 1207 は明治製菓株式会社で開発されたエステル型経口セフェム剤である。本剤は, グラム陽性菌, 陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有するとされている¹⁾。

今回, ME 1207 について皮膚科領域での検討を行う機会を得たので以下に報告する。

1. 材料と方法

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対する抗菌力測定

1989年9月から1990年4月に岡山大学医学部皮膚科にて分離した黄色ブドウ球菌67株を使用し, ME 1206, cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) に対

*〒700 岡山市鹿田町2-5-1

する最小発育阻止濃度 (MIC) を 10^6 CFU/ml にて日本化学療法学会標準法²⁾に準じて測定した。

2. ラットにおける ME 1206 の血清内, 皮膚内濃度の比較

200 g 前後のウイスター系雄ラットに胃管にて 50 mg/kg の ME 1207 を経口投与した。経口投与後 30, 60, 120, 240, 360 分後に各時間 5 匹を 1 群としてエーテル麻酔下に採血屠殺し, 背部を剃毛した後背皮を採取した。皮膚は皮下組織をはさみで除去した後, 湿重量として 1 g 測定し, 細切した。0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を 3 ml 加えて Polytron® (KINEMATICA

社製) 高速ホモジェナイザーによりホモジェナイズし, 4°C, 20,000 G, 15 分間遠沈し, その上清を被験液とした。ME 1206 は *Escherichia coli* NIHJ 株を検定菌として, カップ法にて測定した。測定は株式会社三菱油化ビーシーエルにて行なった。

3. ヒトにおける ME 1206 の血清内, 皮膚内濃度の比較

手術的で入院し, 本剤投与の同意を得た患者 5 例に術前に ME 1207 を 200 mg 1 回内服投与した。5 例とも ME 1207 投与 120 分後に採皮および採血した。皮膚は皮下組織をはさみで除去し被験体とした。血液は

Table 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of *Staphylococcus aureus*

Agent	MIC (μ g/ml)												
	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
ME1206		1		2	40	2		3	1	2	5	7	4
Cephalexin							24	20	4		1	8	10
Cefaclor						1	33	15			5	6	7

Table 2. Skin and serum concentrations of ME 1206 in rats after single oral administration of ME 1207 (50mg/kg) n=5

	Case no.	Time (min)				
		30	60	120	240	360
Serum (μ g/ml)	1	2.28	15.20	12.40	20.10	16.80
	2	8.40	23.60	20.20	17.90	21.30
	3	9.33	12.00	50.50	32.30	15.90
	4	0.58	12.10	8.00	22.90	14.20
	5	6.50	11.80	19.70	21.50	17.80
	Mean \pm SD	5.42 \pm 3.83	14.94 \pm 5.04	22.16 \pm 16.65	22.94 \pm 5.55	17.20 \pm 2.65
Skin (μ g/g)	1	0.16	1.08	1.12	1.28	1.68
	2	0.40	1.52	1.32	1.32	1.48
	3	0.56	1.16	3.44	2.20	1.00
	4	0.08	0.72	0.56	4.24	1.88
	5	0.56	0.80	1.40	2.20	1.00
	Mean \pm SD	0.35 \pm 0.22	1.06 \pm 0.32	1.57 \pm 1.10	2.25 \pm 1.20	1.41 \pm 0.40
Ratio (skin/serum)		0.065	0.071	0.071	0.098	0.082

Table 3. Skin and serum concentrations of ME 1206 in patients undergoing skin surgeries

ME1207 Dose (mg)	Case no.	Age (Y)	Sex	Time (min)	Serum (μ g/ml)	Skin (μ g/g)	Ratio (skin/serum)
200	1	62	M	120	0.76	0.10	0.132
200	2	66	F	120	1.07	0.16	0.150
200	3	66	F	120	1.20	0.12	0.100
200	4	77	M	120	1.83	0.26	0.142
200	5	85	M	120	5.50	0.36	0.065

Table 4. Clinical summary of patients treated with ME 1207

Case no.	Age Sex	Diagnosis	Treatment (Dose) (mg) × (time) × (Days)	Isolated organisms ^{a)}	MIC ^{b)} (μg/ml)	Efficacy		Side effects
						bacteriological	clinical	
1	26 F	folliculitis	100 × 3 × 5	<i>S. epidermidis</i> —	0.39 —	eradicated	excellent	—
2	64 F	folliculitis	200 × 3 × 3	<i>S. epidermidis</i> —	— —	eradicated	excellent	—
3	34 M	folliculitis	100 × 3 × 6	<i>S. epidermidis</i> —	— —	eradicated	excellent	—
4	20 M	folliculitis	100 × 3 × 4	<i>S. aureus</i> —	0.78 —	eradicated	excellent	—
5	46 M	folliculitis	100 × 3 × 5	<i>S. epidermidis</i> —	0.20 —	eradicated	excellent	—
6	36 M	folliculitis	100 × 3 × 5	<i>S. epidermidis</i> <i>P. acnes</i> —	0.20 ≤0.025 —	eradicated	excellent	—
7	23 F	folliculitis	100 × 3 × 7	— —	— —	unknown	good	WBC ↓ Hb, RBC ↓
8	64 M	furuncle	100 × 3 × 3	<i>S. epidermidis</i> ND —	— — —	unknown	excellent	Epigastric discomfort
9	32 F	furuncle	200 × 3 × 7	<i>S. aureus</i> —	1.56 —	eradicated	excellent	—
10	52 M	furuncle	100 × 3 × 6	<i>S. aureus</i> —	6.25 —	eradicated	good	—
11	35 F	furuncle	100 × 3 × 4	<i>S. aureus</i> ND —	0.78 — —	unknown	good	—
12	42 M	furuncle	100 × 3 × 7	<i>S. aureus</i> —	0.78 —	eradicated	good	—
13	31 F	furuncle	100 × 3 × 7	ND ND —	— — —	unknown	good	—
14	74 M	furunculosis	100 × 3 × 7	<i>S. aureus</i> —	0.78 —	eradicated	excellent	—
15	78 M	furunculosis	100 × 3 × 4	<i>S. aureus</i> —	1.56 —	eradicated	excellent	—
16	44 F	furunculosis	100 × 3 × 3	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> —	— 0.78 —	unchanged	poor	—
17	74 F	carbuncle	100 × 3 × 7	<i>S. aureus</i> —	0.78 —	eradicated	good	—
18	42 F	impetigo contagiosa	100 × 3 × 2	<i>S. epidermidis</i> —	— —	eradicated	poor	—
19	63 M	cellulitis	200 × 3 × 11	ND ND —	— — —	unknown	good	—
20	55 M	cellulitis	100 × 3 × 7	<i>S. aureus</i> —	1.56 —	eradicated	excellent	—
21	72 F	erysipelas	100 × 3 × 9	— —	— —	unknown	excellent	—
22	56 M	lymphangitis	200 × 3 × 12	<i>S. epidermidis</i> —	— —	eradicated	good	—
23	34 F	suppurative paronychia	100 × 3 × 3	<i>S. aureus</i> <i>M. morgani</i> —	1.56 0.20 —	eradicated	good	—
24	74 M	suppurative paronychia	100 × 3 × 5	<i>S. aureus</i> —	0.78 —	eradicated	good	Eosino ↑
25	41 F	suppurative paronychia	100 × 3 × 6 200 × 3 × 2	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> —	1.56 1.56 —	unchanged	fair	—
26	75 M	infected atheroma	100 × 3 × 7	— —	— —	unknown	good	—
27	34 M	infected atheroma	100 × 3 × 5	<i>P. acnes</i> —	≤0.025 —	eradicated	good	—
28	38 F	infected atheroma	100 × 3 × 7	CNS —	0.39 —	eradicated	good	—
29	61 F	infected atheroma	100 × 3 × 13	<i>S. hominis</i> —	0.78 —	eradicated	good	—
30	30 M	infected atheroma	100 × 3 × 10	<i>S. epidermidis</i> <i>P. cepacia</i> —	0.10 — —	eradicated	good	—
31	28 F	infected atheroma	100 × 3 × 6	ND ND —	— — —	unknown	good	—
32	21 M	infected atheroma	100 × 3 × 8	— —	— —	unknown	fair	—
33	68 M	infected atheroma	100 × 3 × 2	ND <i>P. aeruginosa</i> <i>P. acnes</i> —	— 50 0.20 —	unknown	poor	—
34	37 M	subcutaneous abscess	100 × 3 × 10	<i>S. epidermidis</i> —	— —	eradicated	excellent	—
35	28 M	secondary infection	100 × 3 × 7	<i>S. epidermidis</i> —	— —	eradicated	good	—

^{a)} before treatment ^{b)} Inoculum size 10⁶CFU/ml ND : not done
after treatment

血清分離し被験液とした。測定は前項と同様に処理し測定した。

4. 臨床的検討

1989年8月より1990年3月までに35例に使用した。その内訳は、毛包炎7例、癬6例、癬腫症3例、癰1例、伝染性膿痂疹1例、蜂窩織炎2例、丹毒1例、リンパ管炎1例、化膿性爪囲炎3例、感染性粉瘤8例、皮下膿瘍1例、二次感染1例である。ME 1207の1回使用量は、30例で100 mg、4例で200 mg、1例で100 mg投与6日後200 mg投与に変更したが、いずれも1日3回内服投与した。判定基準としては、毛包炎、癬、癬腫症、癰、伝染性膿痂疹、蜂窩織炎、丹毒、リンパ管炎、化膿性爪囲炎、二次感染では、原則として5日目までに治癒、著明改善を著効、改善を有効、やや改善をやや有効、改善なしまたは増悪を無効とし、7日目(5日目までに判定されたものを除く)までに治癒、著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。感染性粉瘤、皮下膿瘍では、7日目までに治癒、著明改善を著効、改善を有効、やや改善をやや有効、改善なしまたは増悪を無効とし、10日目(7日目までに判定されたものを除く)までに治癒、著明改善を有効、改善をやや有効、それ以外を無効とした。また起炎菌と推定される検出菌について消失、減少または一部消失、菌交代、不変の4段階または不明に判定した。なお略治または治癒により検体採取が不可能となった場合は消失とした。臨床検査は原則として赤血球数、血色素量(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、白血球数および分画、血小板数、GOT、GPT、Al-P、直接・総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン、Na、K、Cl、CRP、赤沈(1時間値)、検尿(蛋白・糖・ウロビリノーゲン)を本剤投与前、投与後に行なった。

II. 結 果

1. 皮膚感染病巣より分離された黄色ブドウ球菌に対するMICの分布

黄色ブドウ球菌67株に対するME 1206, CEX, CCLのMICをTable 1に示す。ME 1206のMIC分布のピークは0.78 $\mu\text{g/ml}$ (40株)、CEXは3.13 $\mu\text{g/ml}$ (24株)、CCLは3.13 $\mu\text{g/ml}$ (33株)であった。

2. ラットにおけるME 1206の血清内、皮膚内濃度の比較

Table 2に示す。ME 1207投与30, 60, 120, 240, 360分後の血清内濃度は平均でそれぞれ5.42, 14.94, 22.16, 22.94, 17.20 $\mu\text{g/ml}$ 、皮膚内濃度は0.35, 1.06, 1.57, 2.25, 1.41 $\mu\text{g/g}$ (湿重量)であり、ピークは血清内、皮膚内とも240分後にあった。

3. ヒトにおけるME 1206の血清内、皮膚内濃度の比較

Table 3に示す。血清内濃度に対する皮膚内濃度の比(皮膚移行率)は平均0.12であった。

4. 臨床的検討

Table 4に示す。35例に使用し、著効13例、有効17例、やや有効2例、無効3例で有効率(有効以上)は85.7%であった。細菌学的には28株中26株が消失し、消失率は92.9%であった。副作用は1例に胃部不快感を認めた。臨床検査値の異常変動は1例にHb(11.0 g/dl \rightarrow 9.8 g/dl)、赤血球数(306 \rightarrow 269)、白血球数(2,200 \rightarrow 1,700)の軽度減少が、1例に好酸球数(0% \rightarrow 14%)の上昇が見られた。

III. 考 按

皮膚科領域感染症の病巣より最も多く分離される菌は黄色ブドウ球菌である³⁾。ME 1206の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力はCEX, CCLより2管優れていることが認められた。

ME 1207をラットに50 mg/kg内服させた時の皮膚内濃度のピークは240分後に見られた。ラットにおける経口セフェム剤の皮膚内濃度のピークは30ないし60分後のものが多く⁴⁾、本剤は皮膚内濃度のピークに達する時間が長いのが特徴と思われる。

臨床成績は、効果判定可能35例中、著効13例、有効17例、やや有効2例、無効3例であり有効以上の有効率は85.7%であった。そのうち原発性膿皮症(毛包炎、癬、癬腫症、癰、伝染性膿痂疹、蜂窩織炎、丹毒、リンパ管炎、化膿性爪囲炎)25例では著効12例、有効10例で有効率は88.0%であり本剤は皮膚科領域感染症に対し有効性が充分期待できると思われる。副作用は使用35例中1例に胃部不快感を認め、臨床検査値の異常変動は1例にHb、赤血球数、白血球数の軽度減少が、1例に好酸球数の上昇が認められたが、特に問題とするほどでなく、比較的安全性の高い薬剤と思われる。

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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76-79, 1981
- 3) 荒田次郎: 皮膚科領域の一般細菌感染症と抗生物質療法。日本医事新報 3289: 12-18, 1987
- 4) 秋山尚範, 他: ラットにおける各種抗生物質の皮膚内移行について。日皮会誌 101: 943-950, 1991

ME 1207 IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

Hisanori Akiyama¹⁾, Rikako Torigoe¹⁾, Taku Yamada¹⁾,
Yoshiko Abe¹⁾, Keisei Shimoe¹⁾, Hiroko Kanzaki¹⁾,
Jirō Arata¹⁾, Kaoru Miyoshi²⁾, Akihiro Nakatsukasa²⁾,
Takashi Nakakita³⁾, Osami Nishihara⁴⁾, Shigeo Umemura⁵⁾,
Haruko Katayama⁶⁾, Osamu Akagi⁷⁾

¹⁾ Department of Dermatology, Okayama University Medical School
2-5-1, Shikata-cho, Okayama 700, Japan

²⁾ Department of Dermatology, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

³⁾ Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

⁴⁾ Department of Dermatology, Okayama National Hospital

⁵⁾ Department of Dermatology, Okayama City Hospital

⁶⁾ Department of Dermatology, Okayama Saiseikai Hospital

⁷⁾ Department of Dermatology, Hiroshima City Hospital

1) Minimum inhibitory concentrations (MICs) (inoculum size 10^6 CFU/ml) of ME1206, cephalexin (CEX) and cefaclor (CCL) were determined against 67 isolates of *Staphylococcus aureus* from skin and skin structure infections. ME1206 showed a peak of MIC distribution at $0.78\mu\text{g/ml}$ (40 isolates), CEX at $3.13\mu\text{g/ml}$ (24 isolates), and CCL at $3.13\mu\text{g/ml}$ (33 isolates).

2) Serum and skin concentrations of ME1206 after a single oral administration of ME1207 (50mg/kg) were determined in rats. Mean serum concentrations were 5.42, 14.94, 22.16, 22.94 and $17.20\mu\text{g/ml}$, and the corresponding skin concentrations were 0.35, 1.06, 1.57, 2.25, $1.41\mu\text{g/g}$ (wet skin) at 30, 60, 120, 240 and 360 minutes after the drug administration respectively.

3) Serum and skin concentration of ME1206 after a single oral administrations of ME1207 (200 mg) were determined in patients undergoing skin surgery. The mean ratio of skin/serum concentrations was 0.12 ($n=5$).

4) ME1207 was given to 35 patients with skin and skin structure infections, and the results were excellent in 13 cases, good in 17, fair in 2 and poor in 3. As side effects, epigastric discomfort was observed in one case. Abnormal laboratory findings such as decreased WBC, Hb and RBC and elevated eosinophils were observed in each of two cases.