

ME 1207 の前眼部疾患への臨床効果と房水中濃度

原 二郎・大谷 悦子・川村 俊彦・永原 冬子

近畿中央病院眼科*

新しいエステル型経口セフェム剤 ME 1207 の眼科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行い次の結果を得た。

1. 房水中濃度：ME 1207 200 mg を 10 例の白内障手術患者に術前に投与し、投与 2～6 時間後に房水および血液を同時採取した。検体中の ME 1206 (活性本体) 濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。10 例中 8 例の房水中濃度は測定限界以下であったが、投与 2 時間 45 分後の 1 例で 0.11 $\mu\text{g/ml}$ 、投与 4 時間 45 分後の 1 例では、0.29 $\mu\text{g/ml}$ の移行が認められた。この時の血清中濃度はそれぞれ 0.41, 0.80 $\mu\text{g/ml}$ で、房水/血清濃度比は 0.26, 0.36 と高いものであった。血清中濃度についても患者によって大きな差がみられた。

2. 臨床的検討：眼科領域感染症 11 例に ME 1207 を 1 回 100 mg 1 日 3 回食後投与し、臨床効果および安全性について検討した。臨床効果は著効 5 例、有効 6 例で全例に効果が認められた。副作用を認めた症例はなかった。

Key words : ME 1207, 前眼部感染症, 房水中濃度

ME 1207 は、明治製薬株式会社で新しく合成されたエステル型経口セフェム剤であり、経口吸収性を高めたプロドラッグである。グラム陽性菌・グラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力が既存の経口セフェム剤より非常にすぐれている。また β -lactamase に安定で、本酵素産生株にも強い抗菌力を示すのを特徴とする。

私たちは、眼内炎や角膜炎への有用性を知るため、ME 1207 内服後の房水中薬剤濃度を測定するとともに ME 1207 の前眼部疾患に対する臨床効果および安定性を検討したので報告する。

I. 対象及び試験方法

1. 房水中濃度

1990 年 1 月から 6 月の白内障手術患者で試験参加に同意の得られた 10 例において血液および房水を同時に採取し、ME 1206 濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて三菱油化ピーシーエルにおいて測定した。患者の年齢は 56～84 歳 (平均 73 歳) であった。ME 1207 は、試料採取の約 2～6 時間前に 200 mg を内服させた。房水採取には、水晶体摘出術の角膜弁を形成中 (前房水が漏出する前) に、26 G 針を前房中に刺入して 30～100 μl の房水を注射筒で吸引する方法を用いた。採取した房水および血清は、測定までの期間 -20℃ に凍結保存した。

2. 臨床的検討

1990 年 1 月から 4 月に当科を受診した外来患者で試験参加に同意の得られたものを対象とした。ME 1207 は、300 mg (100 mg \times 3 錠) を 1 日 3 回に分け食後に経口投与した。患者 11 例の年齢は、20～88 歳 (平均 63 歳) に分布した。投与期間は 3～12 日間であった。投与期間中、眼痛、異物感、羞明、流涙などの自覚症状、眼分泌物、充血 (発赤)、眼瞼腫脹、角膜膿瘍などの他覚所見について観察を行いその推移から臨床効果を、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。また、投与前後に可能な限り細菌検査を実施し起炎菌の同定に努め、その推移から細菌学的効果を消失、減少または部分消失、菌交代、不変または不明に判定した。副作用については投与期間中を通じて発現の有無を観察した。

II. 結 果

1. 房水中濃度

白内障手術中に 10 例の房水および血液を採取できた。Table 1 に患者の年齢、性別、体重、投与後検体採取までの時間、血清、房水中の ME 1206 濃度測定結果および房水/血清 ME 1206 濃度比を示した。ME 1207 200 mg 内服 2 時間 15 分から 6 時間 15 分後の血清中濃度は 0.32～4.66 $\mu\text{g/ml}$ であり、内服 4 時間以後はすべて 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。ME 1206 房水中濃度は 2 例で 0.29, 0.11 $\mu\text{g/ml}$ と測定可能であったが、こ

Table 1. Concentration of ME1206 in serum and aqueous humor after administration of 200mg ME1207

Case no.	Age (y)	Sex	Body weight (kg)	Time after administration (h. min)	Concentration of ME1206 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		Aqueous/Serum ratio
					serum	aqueous	
1	81	F	47	2.15	4.66	<0.15	—
2	73	F	46.4	2.30	0.80	<0.05	—
3	74	F	44	2.45	0.41	0.11	0.26
4	74	F	44	3.10	1.04	<0.05	—
5	56	M	58.5	3.15	1.10	<0.15	—
6	79	F	40	3.15	3.60	<0.05	—
7	80	F	52	4.15	0.47	<0.05	—
8	73	F	46.4	4.45	0.80	0.29	0.36
9	84	F	47	5.25	0.92	<0.05	—
10	57	F	51	6.15	0.32	<0.05	—

Table 2. Clinical results of ME1207 treatment

Patient no.	Age Sex	Diagnosis	Organism (MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Administration			Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Side effects
				dose (mg \times /day)	duration (days)	total dose (g)			
1	79 F	blepharitis	—	100 \times 3	7	2.1	good	unknown	no
2	35 F	hordeolum	—	100 \times 3	4	1.2	excellent	unknown	no
3	44 M	hordeolum	—	100 \times 3	5	1.5	good	unknown	no
4	20 M	hordeolum	<i>P. anaerobius</i> (0.39)	100 \times 3	12	3.6	good	eradicated	no
5	45 F	hordeolum	<i>S. aureus</i> (1.56) <i>S. epidermidis</i> (0.39)	100 \times 3	6	1.8	excellent	eradicated	no
6	61 M	hordeolum	—	100 \times 3	5	1.4	good	unknown	no
7	88 F	dacryocystitis	—	100 \times 3	7	2.1	excellent	unknown	no
8	82 F	dacryocystitis	GNF-GNR (25) <i>S. aureus</i> (1.56) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.10)	100 \times 3	7	2.1	good	partially eradicated	no
9	87 F	conjunctivitis	<i>S. aureus</i> (1.56)	100 \times 3	5	1.5	good	replaced	no
10	80 F	keratitis	<i>H. influenzae</i> (≤ 0.025)	100 \times 3	3	0.9	excellent	eradicated	no
11	74 F	keratitis	—	100 \times 3	4	1.2	excellent	unknown	no

GNF-GNR : glucose non-fermenting gram-negative rods

れ以外ではすべて測定限界以下であった。血清中濃度に対する房水中濃度の比率（房水／血清比）は、0.26、0.36であった。

2. 臨床的検討

ME 1207 を 11 例（眼瞼炎 1 例、麦粒腫 5 例、結膜炎

1 例、涙囊炎 2 例、角膜炎 2 例）に投与した。その内訳、投与量、投与期間、初診時分離菌、臨床効果、細菌学的効果、副作用などは、Table 2 の通りであった。

眼瞼炎の 1 例は 4 日後に発赤、眼瞼腫脹は消失し有効、麦粒腫の 5 例では、内服 3 ~ 4 日後に眼瞼発赤、

眼痛の消失する例が多く、2例が著効、3例が有効であった。涙囊炎では、4日後に眼痛・眼脂がなくなった著効例と7日後に眼瞼の腫脹・発赤が軽減した有効例があった。結膜炎の1例は内服4日後に眼痛が消失、眼脂も減少し有効、角膜炎の2例では、内服4日後には眼痛が消失し、充血、角膜混濁の経過からみて、いずれも著効であった。起炎菌は5例で8株分離された。麦粒腫の2例から分離された *Peptostreptococcus anaerobius*, *S. aureus*, *S. epidermidis* は全株投与後に消失、涙囊炎の1例から分離されたブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌、*S. aureus*, *Corynebacterium* sp. は、*S. aureus* を除き除菌されたが、投与後 *Enterobacter cloacae* が新たに検出された。結膜炎例の *S. aureus* は *Corynebacterium* sp. に菌交代、角膜炎例の *Haemophilus influenzae* は投与後消失した。副作用は全例に認めなかった。

III. 考 案

セフェム系の経口抗菌剤はその幅広い抗菌スペクトルから日常の診療に広く使用されている。注射用セフェム系薬剤がグラム陰性菌に対して飛躍的に抗菌力を改善したいわゆる第3世代と呼ばれる一群の開発がなされたのに対し、経口セフェム系薬剤では依然としてグラム陽性菌とグラム陰性菌の一部に抗菌力を有するものが主であった。近年、注射用第3世代に匹敵する抗菌力を有する経口セフェム剤として cefixime (CFIX), ceftoram pivoxil (CFTM-PI) が開発されたが、これら薬剤も注射用第3世代と同じくグラム陽性菌に対する抗菌力は不十分であった。今回使用した ME 1207 はグラム陰性菌に対する抗菌力を維持しつつグラム陽性菌に対する抗菌力を強化したもので^{1,2)}、第39回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム³⁾において報告された主要菌種の80%発育阻止濃度 (MIC₈₀) は *S. aureus*, coagulase negative staphylococci (CNS) とともに 0.78 µg/ml で対照とした CFIX, CFTM, cefaclor, cefpodoxime よりも優れていた。

眼科領域感染症の分離菌種としてはグラム陽性球菌が最も多く、次いでグラム陰性桿菌、嫌気性菌の順で、抗菌力の点からみて ME 1207 は眼科領域感染症で有用な薬剤となり得ると考えられる。今回我々は ME 1207 のヒト房水中への移行および前眼部疾患に対する有用性の検討を行いその成績を報告した。

ME 1207 200 mg 内服後の血清中濃度は、内服後2時間15分～3時間15分の6例の平均値では 1.93 µg/ml、内服4時間以後の4例の平均値では 0.63 µg/ml であり、内服後4時間以内は高い血清中濃度を維持し

ていた。しかし、内服後約2時間30分に血清中濃度 1 µg/ml 以下の2例があり、本剤の吸収には個人差が比較的大きいようであった。今回の検討の対象となった10例のうち8例が70歳以上の高齢者であり、このこともバラツキの原因となった可能性も考えられる。

抗菌剤をヒトに経口投与した場合の房水/血清比は、通常は数%～10%である。すなわち、Axelrod^{4,5)}らの cefoxitin や cephadrine での成績では、内服1.5～4時間後に房水/血清比は10%以下であり、兼松ら⁶⁾の ofloxacin, 原ら⁷⁾の tosufloxacin tosilate でも同程度である。Boyle らの報告でも⁸⁾、cephalexin 2g 内服の2時間後の房水/血清比は10～20%の例が多い。今回検討した ME 1207 内服時の房水中濃度は、2例を除き測定限界以下と極めて低かった。しかし、房水中濃度が測定できた2例の房水/血清比は、26%と36%と高値であり、なぜ ME 1207 の房水移行に個体差があったのか今後更に検討を要する点である。

臨床的検討では眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎など11例に ME 1207 1日300 mg を3回に分け食後投与したが、3日から12日の投与で全例著効または有効と優れた成績であった。細菌学的にも8株中7株が消失しており、副作用もみられなかったことから ME 1207 は外眼部の細菌感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 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
- 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
- 4) Axelrod J L, Kochman K S: Cefaclor levels in human aqueous humor. Arch Ophthalmol 98: 740~742, 1980
- 5) Axelrod J L, Kochman K S: Cephadrine levels in human aqueous humor. Arch Ophthalmol 99: 2034~2036, 1981
- 6) 兼松誠二, 井上慎二, 松村香代子: オフロキサシンの経口投与による房水内移行. あたらしい眼科 4: 1583~1585, 1987
- 7) 原 二郎, 張野正誉ら: 前眼部感染症に対する T-3262 の臨床効果. Chemotherapy 36: 1444~1449, 1988
- 8) Boyle G L et. al.: Intraocular penetration of

cephalexin in man. Am J Ophthalmol 69 : 869~
872, 1970

CLINICAL STUDIES ON ME 1207 IN ANTERIOR EYE INFECTIONS AND CONCENTRATION OF ME1206 IN SERUM AND AQUEOUS HUMOR

Jiro Hara, Etsuko Otani, Toshihiko Kawamura, Fuyuko Nagahara
Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital
3-1 Kurumazuka, Itami-shi 664, Japan

We clinically evaluated ME1207, a new oral cephem, in anterior eye infections and studied the penetration of the drug into the aqueous humor of patients with cataracts about 2~6h after administration. In this trial clinical cases were : 1 with blepharitis, 5 with hordeolum, 2 with dacryocystitis, 1 with conjunctivitis and 2 with keratitis. ME 1207 was given at a dose of 100mg three times a day. Clinical efficacy was excellent in 5 and good in 6. No side effects were observed. After a single oral dose of 200mg, ME 1206 (active metabolite) was detected in the aqueous humor from two patients (0.11 and 0.29 μ g/ml).