

ME 1207 の臨床的検討

小 山 優

東京共済病院内科*

新規なエステル型経口セフェム剤である ME 1207 について、内科領域の感染症に対する臨床効果および安全性に関し検討を行ったので報告する。22 例の呼吸器・尿路感染症に投与し、感染症状不明確の 1 例を除く 21 例について有効性を検討したところ、急性扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症の二次感染の各 1 例および緑膿菌による腎盂腎炎 2 例を除く 16 例に有効以上の結果が得られた。細菌学的には 9 株中 7 株が消失し、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株が存続した。副作用は、発疹・下痢が各 1 例に認められ、本剤投与後に GOT・GPT の軽度上昇が 1 例に認められた。

Key words : ME 1207, 呼吸器感染症, 尿路感染症

ME 1207 は、エステル型経口セフェム剤で服用後腸管壁の非特異的エステラーゼにより加水分解を受け、活性体となるプロドラッグである。活性体は、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* などのグラム陽性菌から、*Haemophilus influenzae* などのグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する¹⁾。

我々は、22 例の中等症以下の各種感染症に対し本剤を使用したのでその成績について報告する。

検討症例は、Table 1 に示すごとく呼吸器感染症 18 例、尿路感染症 4 例である。投与方法は、1 回 100~300 mg を 1 日 3 回食後経口投与し、投与期間は 3~14 日間であった。総投与量は、0.9~11.3 g であった。

臨床効果判定は、自他覚所見・白血球数・CRP・赤沈などの検査所見の改善度および起炎菌の明らかな症例は菌の消長を指標として、著効・有効・やや有効・無効の 4 段階にわけて判定した。

疾患別に臨床効果をみると、急性咽頭炎では著効 1 例、急性扁桃炎 3 例は著効・有効・やや有効各 1 例で、やや有効例は自他覚症状の改善が得られたが WBC, CRP, ESR などの改善が得られなかった。急性気管支炎 9 例では本剤投与前の感染症状が不明確であった 1 例を除く 8 例が薬効評価対象であり、全例に有効であった。慢性気管支炎 3 例では 2 例有効であったが、1 例は転院のため 8 日間投与となったが、この時点で臨床効果を判定すると臨床症状の改善はわずかにみられたが、検査成績に改善はなく無効と判定した。気管支拡張症の二次感染例では 1 例有効、1 例は解熱、CRP の改善は見られたが咳嗽、喀痰の自覚症状が残り判定日以降に他剤を必要とした為やや有効とした。

呼吸器感染症における細菌学的効果は、*H. influenzae* 2 例、*Staphylococcus* sp. 1 例、*Enterococcus* sp. 1 例、*Klebsiella ozaenae* 1 例が検出され、いずれも消失した。

尿路感染症は、急性膀胱炎、腎盂腎炎各 2 例を検討した。急性膀胱炎は、著効・有効各 1 例、細菌学的には *Escherichia coli* 1 例が消失した。腎盂腎炎は、2 例とも緑膿菌感染症（1 例は *Enterobacter cloacae* との混合感染）であり尿所見の改善は認められず、菌消失もみられなかったため無効とした。

以上をまとめると呼吸器感染症 17 例に対し、急性疾患 12 例中 11 例有効、慢性疾患 5 例中 3 例有効であった。尿路感染症は、緑膿菌感染症には効果がなかったものの他の 2 例については有効であった。細菌学的効果は、6 例に起炎菌が検出され（緑膿菌検出例の 2 例除く）全て消失した。

本剤による副作用は発疹、下痢の各 1 例を認めた。いずれも 1 回 300 mg 投与の症例であり、各々投与中止・減量により速やかに消失した。本剤投与前後の臨床検査値の変動を Table 2 に示した。症例 17 に GOT・GPT の軽度上昇が認められたのみで特に明らかな異常は認められなかった。

今回の 22 例の症例に対する ME 1207 の疾患別臨床効果は上気道炎の 4 例に対し 2 例が著効、1 例有効、やや有効が 1 例であった。このやや有効例は急性扁桃炎で本剤 600 mg の 5 日間投与を行ったが解熱、扁桃腫大の改善が認められているにもかかわらず WBC, CRP が 5 日目の検査で悪化しておりこの時点ではやや有効とせざるを得なかった。本例はこの後同系薬剤

Table 1. Clinical Summary of ME1207 treatment

| Case no. | Age • Sex | Diagnosis (underlying disease) | Daily dose (mg × times) | Duration (days) | Total dose (g) | Isolated organism before ↓ after | Efficacy | | Remarks |
|----------|-----------------|--|----------------------------|--------------------|----------------------|---|-------------------------|-----------|----------------------------|
| | | | | | | | bacteriological | clinical | |
| 1 | 55 • F | acute pharyngitis (-) | 200 × 3 | 9 | 5.4 | <i>Enterococcus</i> sp. ↓ NF | eradicated | excellent | (-) |
| 2 | 65 • F | acute tonsillitis coronary insufficiency chronic gastritis | 200 × 3 | 5 | 3.0 | NF ↓ ND | unknown | excellent | (-) |
| 3 | 31 • F | acute tonsillitis (-) | 200 × 3 | 5 | 3.0 | NF ↓ NF | unknown | good | (-) |
| 4 | 20 • M | acute tonsillitis (-) | 200 × 3 | 5 | 3.0 | NF ↓ ND | unknown | fair | (-) |
| 5 | 41 • M | acute bronchitis duodenal ulcer | 100 × 3 | 14 | 4.2 | <i>H. influenzae</i> ↓ NF | eradicated | good | (-) |
| 6 | 71 • F | acute bronchitis (-) | 200 × 3 | 7 | 4.2 | <i>H. influenzae</i> ↓ NF | eradicated | good | (-) |
| 7 | 71 • M | acute bronchitis diabetes mellitus | 200 × 3 | 4 | 2.4 | NF ↓ NF | unknown | good | (-) |
| 8 | 70 • F | acute bronchitis hypertension coronary insufficiency | 200 × 3 | 7 | 4.2 | NF ↓ ND | unknown | good | (-) |
| 9 | 27 • F | acute bronchitis (-) | 200 × 3 | 5 | 3.0 | <i>Staphylococcus</i> sp. (-) | eradicated | good | (-) |
| 10 | 61 • F | acute bronchitis chronic hepatitis | 200 × 3 | 5 | 3.0 | NF ↓ NF | unknown | good | (-) |
| 11 | 46 • M | acute bronchitis diabetes mellitus | 300 × 3 | 9 | 8.1 | NF ↓ NF | unknown | unknown | (-) |
| 12 | 52 • F | acute bronchitis (-) | 100 × 3 | 5 | 1.5 | NF ↓ NF | unknown | good | (-) |
| 13 | 41 • F | acute bronchitis (-) | 300 × 3 100 × 3 | 2 13 | 5.2 | NF ↓ NF | unknown | good | diarrhea |
| 14 | 65 • F | chronic bronchitis bronchial asthma | 200 × 3 | 7 | 4.2 | <i>K. ozonae</i> ↓ NF | eradicated | good | (-) |
| 15 | 79 • M | chronic bronchitis (-) | 200 × 3 | 7 | 4.2 | NF ↓ ND | unknown | good | (-) |
| 16 | 89 • M | chronic bronchitis cerebral infarction | 200 × 3 | 8 | 4.8 | NF ↓ <i>S. aureus</i> | unknown | poor | (-) |
| 17 | 76 • F | chronic bronchiectasis (-) | 300 × 3 200 × 3 | 10 5 | 11.3 | NF ↓ NF | unknown | good | eruption GOT ↑ GPT ↑ |
| 18 | 70 • M | chronic bronchiectasis (-) | 200 × 3 | 5 | 3.0 | NF ↓ NF | unknown | fair | (-) |
| 19 | 34 • F | acute cystitis (-) | 100 × 3 | 3 | 0.9 | (-) ↓ (-) | unknown | good | (-) |
| 20 | 79 • F | acute cystitis renal insufficiency coronary insufficiency | 200 × 3 | 7 | 4.2 | <i>E. coli</i> ↓ (-) | eradicated | excellent | (-) |
| 21 | 83 • F | pyelonephritis encephalomalacia | 200 × 3 | 10 | 6.0 | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. cloacae</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> | partially eradicated | poor | (-) |
| 22 | 80 • F | pyelonephritis cerebral infarction | 200 × 3 | 10 | 6.0 | <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> | persisted | poor | (-) |

ND: not done NF: normal flora

Table 2. Laboratory findings before (B) and after (A) administration of ME1207

| Case no. | RBC(10 ⁴ /mm ³) | | Hb(g/dl) | | WBC(/mm ³) | | Eos. (%) | | Platelet(10 ⁴ /mm ³) | | GOT(IU/l) | | GPT(IU/l) | | ALP(IU/l) | | BUN(mg/dl) | | S-Cr(mg/dl) | |
|----------|--|-----|----------|------|------------------------|--------|----------|----|---|------|-----------|----|-----------|----|-----------|-----|------------|------|-------------|-----|
| | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1 | 461 | 459 | 14.4 | 13.9 | 12,200 | 7,000 | 2 | 1 | 22.9 | 22.4 | 15 | 35 | 9 | 24 | 264 | 242 | 13.4 | 20.4 | 0.7 | 0.8 |
| 2 | 411 | 426 | 12.3 | 12.7 | 12,300 | 4,600 | 0 | 0 | 17.5 | | 24 | 34 | 12 | 21 | 239 | 210 | 18.8 | 18.0 | 1.1 | 0.8 |
| 3 | 419 | 487 | 12.4 | 15.9 | 9,000 | 7,900 | 1 | 2 | 18.6 | 33.8 | 14 | 13 | 13 | 9 | 160 | 158 | 8.6 | 13.8 | 0.6 | 0.7 |
| 4 | 504 | 551 | 11.9 | 13.3 | 9,100 | 10,700 | 1 | 11 | 48.0 | 51.1 | 9 | 9 | 5 | 6 | 164 | 184 | 8.8 | 7.8 | 0.8 | 0.8 |
| 5 | 509 | 472 | 16.0 | 15.0 | 12,500 | 8,500 | 2 | 6 | 20.6 | 19.4 | 15 | 14 | 10 | 12 | 273 | 235 | 22.5 | 20.3 | 1.1 | 1.0 |
| 6 | 429 | 424 | 12.7 | 12.8 | 6,500 | 5,500 | 0 | 0 | 16.1 | 14.5 | 13 | 16 | 13 | 12 | 158 | 141 | 22.0 | 14.4 | 1.0 | 0.8 |
| 7 | 445 | 421 | 12.5 | 11.8 | 8,000 | 7,700 | 7 | 7 | 30.4 | 28.2 | 12 | 12 | 8 | 6 | 212 | 205 | 27.0 | 26.9 | 1.9 | 1.8 |
| 8 | 400 | 393 | 12.4 | 12.0 | 5,000 | 5,200 | 6 | 4 | 34.8 | 30.4 | 18 | 16 | 10 | 9 | 298 | 310 | 15.9 | 17.7 | 0.8 | 0.9 |
| 9 | 471 | 452 | 13.5 | 12.8 | 7,700 | 7,200 | 8 | 5 | 31.9 | 29.4 | 15 | 12 | 8 | 8 | 112 | 120 | 16.2 | 14.7 | 0.7 | 0.7 |
| 10 | 456 | 454 | 14.0 | 13.9 | 4,000 | 4,500 | 0 | 0 | 9.5 | 9.1 | 81 | 91 | 56 | 54 | 300 | 311 | 10.5 | 11.6 | 0.7 | 0.6 |
| 11 | 561 | 552 | 17.2 | 16.6 | 3,900 | 6,200 | 0 | 2 | 18.1 | 25.3 | 28 | 24 | 22 | 31 | 211 | 210 | 16.8 | 15.7 | 1.0 | 0.8 |
| 12 | 499 | 504 | 14.6 | 14.7 | 11,500 | 8,400 | 6 | 2 | 22.7 | 30.7 | 17 | 20 | 14 | 17 | 252 | 241 | 22.9 | 23.1 | 0.9 | 0.9 |
| 13 | 411 | 403 | 11.9 | 11.6 | 6,400 | 5,200 | 1 | 0 | 11.8 | 23.8 | 18 | 17 | 13 | 6 | 107 | 102 | 18.2 | 11.5 | 0.7 | 0.7 |
| 14 | 477 | 480 | 15.7 | 15.8 | 8,700 | 7,700 | 0 | 3 | | | 13 | 22 | 10 | 18 | 237 | 247 | 13.4 | 12.0 | 0.7 | 0.8 |
| 15 | 417 | 418 | 13.4 | 13.5 | 6,700 | 7,300 | 1 | 4 | 16.8 | 18.5 | 16 | 24 | 8 | 17 | 145 | 129 | 17.9 | 17.6 | 0.9 | 0.9 |
| 16 | 394 | 431 | 11.4 | 12.2 | 5,200 | 6,600 | 5 | 2 | 26.9 | 32.6 | 19 | 24 | 6 | 11 | 508 | 458 | 11.8 | 15.3 | 1.2 | 1.0 |
| 17 | 391 | 434 | 11.3 | 12.7 | 5,700 | 4,700 | 0 | 4 | 14.6 | 19.0 | 19 | 44 | 13 | 44 | 206 | 178 | 11.8 | 13.7 | 0.8 | 0.7 |
| 18 | 533 | 508 | 15.5 | 15.0 | 6,900 | 6,700 | 1 | 2 | 13.7 | 18.6 | 24 | 16 | 24 | 23 | 390 | 385 | 8.4 | 19.1 | 1.1 | 1.1 |
| 19 | 455 | 429 | 13.5 | 12.6 | 9,000 | 7,900 | | 3 | | | 12 | 11 | 10 | 9 | 145 | 152 | 10.8 | 10.3 | 1.0 | 0.9 |
| 20 | 348 | 347 | 11.4 | 11.5 | 6,000 | 7,300 | 3 | 1 | 20.2 | 23.2 | 18 | 18 | 11 | 9 | 300 | 344 | 30.4 | 25.9 | 1.4 | 1.3 |
| 21 | 439 | 380 | 13.8 | 12.1 | 13,000 | 5,700 | 2 | 2 | 17.9 | 24.8 | 21 | 36 | 14 | 29 | 80 | 67 | 16.0 | 22.5 | 0.7 | 0.7 |
| 22 | 443 | 465 | 13.3 | 15.5 | 7,500 | 3,700 | 4 | 1 | 16.2 | 12.0 | 16 | 14 | 11 | 8 | 185 | 212 | 14.9 | 12.3 | 0.7 | 0.8 |

である cefteram pivoxil(CFTM-PI)を使用して検査所見の改善が得られており、このことからすると、本剤の投与期間をもう少し長くしておけば有効以上になった可能性がある。このようにこれら症例に対してはまず問題のない臨床効果と考える。臨床効果判定を行った下気道感染症 13 例のうち急性気管支炎の 8 例は全てに有効、慢性気管支炎 3 例に対してはどれも約 1 週間という短い投薬期間にて効果判定を行ったが、それも 2 例に有効であり、無効例は 89 歳の脳梗塞を基礎疾患に持つ症例で (Case 16) 8 日間 600 mg 投与にて喀痰性状が膿性痰から膿粘性痰になるも微熱が持続し、CRP, ESR などの改善が得られず、今回の入院目的が脱水による補液であったため脱水の改善をみて退院となり、これ以降の経過観察は不可能であった。

なお、喀痰中からの検出菌は *S. aureus* であり本剤の MIC は測定していないが、基礎のデータからもう暫く追加投与してみたかった症例である。気管支拡張症の 2 例に対して 900 mg 10 日間 + 600 mg 5 日間と十分量を投与した 1 例は有効、600 mg 5 日間の短期間で効果判定をせざるを得なかった 1 例はやや有効であり、扁桃炎の症例と同様にこの後 CFTM-PI の投与に

て症状は改善されており、ゆえに本剤の追加投与にて有効となり得た症例であろう。

尿路感染症の 4 例に対し 2 例の急性膀胱炎は著効と有効と明瞭な効果を示したが、脳梗塞のため留置カテーテルを使用している 2 例の腎盂腎炎に対しては起炎菌がどれも *Pseudomonas aeruginosa* であり、本剤の *P. aeruginosa* に対する感受性は低く、除菌される可能性なく臨床的に無効であった。

細菌学的効果はグラム陽性菌では *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp., グラム陰性菌では *H. influenzae*, *K. ozaenae*, *E. coli* に有効でありこれは本剤がグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有するという基礎のデータをきれいに反映している結果であると言える。

以上の臨床効果は呼吸器感染症 17 例中有効以上が 14 例、やや有効 2 例、無効 1 例であり、投薬期間の延長で効果判定を有効とし得た可能性のある 2 例の事も考えると本剤は中等度以内の呼吸器感染症に対し有効な薬剤であると思われる。また、尿路感染症 4 例に関しては 2 例の *P. aeruginosa* 感染の無効例はやむを得ないとして、単純性の膀胱炎には全く問題なく有効で

あった。

以上の有効率は我々の経験した同種エステル型経口セフェム剤である CFTM-PI の呼吸器感染症に対する有効率 86.7% に近い成績²⁾ であり、尿路感染症に関しても対象症例の内容を鑑みれば臨床的副作用、臨床検査値異常も軽微なものであり、本剤は中等度以内の呼吸器、尿路感染症に対し有効な薬剤であると言えよう。

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 ME1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1421~1426, 1988
- 2) 小山 優, 飯島福生, 渡辺健太郎, 中川圭一: T-2588 の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 34(S-2): 344~354, 1986

ME1207 : A CLINICAL STUDY

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital,
2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

A clinical study of ME1207 was performed and the following results were obtained. ME1207 was administered to 22 patients. The clinical efficacy, evaluated in 21 patients, was excellent or good in 16 cases, it was fair in one case of acute tonsillitis and another of chronic bronchiectecsis, but it was poor in one case of chronic bronchitis and two cases of pseudomonas infections. Bacteriologically, seven of nine strains were eradicated. As to side effects, eruption and diarrhea were observed in 2 cases. Slight elevation of GOT and GPT was observed in one case. These results suggest that ME1207 is a useful drug for the treatment of mild or moderate infections.