

呼吸器感染症におけるME 1207の臨床的検討

小田切繁樹・鈴木 周雄・室橋 光宇・高橋 宏・高橋 健一

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科*

ME 1207 を呼吸器感染症 19 例に投与し臨床的検討を行った。投与方法は 1 日 300 mg と 600 mg を分 3 で 3～14 日投与した。臨床効果は著効 1 例、有効 14 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効率は 78.9 % であり、分離原因菌 2 株は本治療にて共に不変であった。副作用は 2 例(下痢と腹痛・下痢)に、臨床検査値異常は 3 例(BUN 上昇、好酸球増多、GPT 上昇)に認めたが、臨床的に何ら問題となるものではなかった。

Key words : ME 1207, RTI

ME 1207 は明治製菓株式会社で開発された新規のエステル型経口セフェム剤で、内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有する ME 1206 に加水分解されるプロドラッグである。この活性体 ME 1206 はグラム陽性・陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、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おり β -ラクタマーゼにも安定である^{1,2)}。本剤の血中濃度は食後では投与後 2 時間に最高に達し、これは空腹時より高く、200 mg 投与では C_{max} 2.80 μ g/ml となる³⁾。

今回、我々は呼吸器感染症に対し本剤の投与を行い、その臨床的有用性についての検討を行ったので報告する。

対象は昭和 63 年 12 月～平成元年 5 月の 6 ヶ月間に当科を受診し、本治療に同意の得られた 19 名の呼吸器感染症患者であった (Table 1)。

疾患の内訳は慢性気道感染 11 例 (気管支拡張症 5 例、慢性気管支炎 4 例、DPB と感染を伴った気管支喘息各 1 例)、肺炎 5 例、急性気管支炎 3 例であった。患者背景では、外来：入院は 18：1、年齢は 26～78 歳 (平均 55.3 歳。60 歳以上 47.4 %)、男女比は 16：3、基礎疾患は肺結核症 (V) 2 例、肺結核症 (r III₂)・非定型抗酸菌症 (III 群)・気管支喘息各 1 例、合併症は肺結核症 (V) 3 例、塵肺・膿胸・慢性呼吸不全・肺性心・RA・心不全・高血圧各 1 例であった。

投与方法は 1 日 300 mg・分 3 が 3 例、600 mg・分 3 が 16 例で、投与日数は 3～14 日 (6～10 日が半数強)、総量は 1.5～8.4 g であった。

臨床効果の判定は臨床症状および検査所見の改善を基準とし、本剤投与により速やかに改善が認められた

ものを「著効」(Excellent)、速やかではないが確実に改善を認めたものを「有効」(Good)、やや改善を認めたものを「やや有効」(Fair)、全く改善を認めないものを「無効」(Poor)と判定した。

細菌学的効果の判定は本剤投与前後の喀痰からの検出菌の消長を基にして、「消失」(Eradicated)、「存続」(Persisted)、「減少」(Decreased)、「菌交代」(Replaced)、「不明」(Unknown)と判定した。

副作用および臨床検査値異常の有無は自他覚症状ならびに末梢血、尿、血液生化学的肝・腎機能などの検査を行い判定した。

症例の一覧を Table 1 に示した。19 例全体の臨床効果は著効 1 例、有効 14 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、著効率 5.3 %、有効率 78.9 % であった。これを疾患別にみると、最も症例の多かった気管支拡張症 5 例では有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例、同様に、慢性気管支炎 4 例は全て有効、DPB 1 例は有効、感染を伴った気管支喘息 1 例は著効で、これら慢性気道感染 11 例を集計すると著効 1 例、有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例で、著効率 9.1 %、有効率 81.8 % と良好な成績であった。他に、肺炎 5 例では有効 3 例、やや有効 1 例、無効 1 例、急性気管支炎 3 例は全て有効であった (Table 2)。

細菌学的には、原因菌の分離・同定はわずか 2 例からの 2 株にとどまった。その内訳は *Streptococcus pneumoniae* と *Pseudomonas aeruginosa* の各 1 株で、これら 2 株は本治療にても不変であった。

副作用は 2 例に発現した。その内訳は下痢 1 例と腹痛・下痢 1 例であった。下痢は本剤服薬 3 日目に発現し、食事内容の変更 (常食→全粥) にて翌日より軽快・消失し、本剤の同量継続服薬には支障なかった。腹

*〒236 横浜年金沢区富岡東 6-16-1

Table 1-1. Summary of patients treated with ME1207 on respiratory tract infections

Case no.	Age Sex BW Status	Diagnosis(severity) underlying disease	Complications	Daily dose×duration (mg/day×days) Total dose(g)	Isolated organism*	Evaluation		Adverse reactions
						bact.	clinical	
1	30 M 62 out	acute bronchitis (mild) (-)	(-)	600×13 7.8	NF NF	unknown	good	(-)
2	61 M 66 out	acute bronchitis (mild) (-)	(-)	600×8 4.8	NF NF	unknown	good	(-)
3	67 F 40 out	acute bronchitis (mild) (-)	hypertension	300×14 4.2	NF NF	unknown	good	(-)
4	68 M 67 out	chronic bronchitis (mild) (-)	P-Tb(V) heart failure	600×10 6.0	NF NF	unknown	good	(-)
5	62 M 68 out	chronic bronchitis (moderate) (-)	empyema	600×9 5.4	NF NF	unknown	good	(-)
6	47 M 62 out	chronic bronchitis (mild) (-)	pneumoconiosis	$600 \times 7\frac{2}{3}$ 4.6	NF NF	unknown	good	(-)
7	69 M 45 out	chronic bronchitis (moderate) (-)	P-Tb (V)	300×7 2.1	NF NF	unknown	good	(-)
8	42 M 82 out	DPB (moderate) (-)	(-)	600×14 8.4	NF NF	unknown	good	(-)
9	74 M 65 out	bronchiectasis (moderate) P-Tb(V) AM (III)	(-)	600×14 8.4	NF NF	unknown	good	BUN ↑
10	41 M 68 out	bronchiectasis (mild) (-)	(-)	600×11 6.6	NF NF	unknown	good	(-)
11	63 M 44 out	bronchiectasis (mild) P-Tb(V)	articular rheumatism	600×8 4.8	NF NF	unknown	good	diarrhea
12	60 F 33 out	bronchiectasis (mild) (-)	(-)	600×10 6.0	NF NF	unknown	fair	Eo. ↑

Table 1-2. Summary of patients treated with ME1207 on respiratory tract infections

Case no.	Age Sex BW Status	Diagnosis(severity) underlying disease	Complications	Daily dose×duration (mg/day×days) Total dose(g)	Isolated organism*	Evaluation		Adverse reactions
						bact.	clinical	
13	58 M 65 out	bronchiectasis (moderate) (-)	(-)	600×2 $\frac{2}{3}$ 1.6	<i>P. aeruginosa</i> (++) <i>P. aeruginosa</i> (+++)	unchanged	poor	(-)
14	57 M 60 out	asthma + infection (mild) bronchial asthma	(-)	300×5 1.5	NF NF	unknown	excellent	(-)
15	58 M 46 out	pneumonia (moderate) P-Tb(rIII ₂)	(-)	600×7 4.2	NF NF	unknown	fair	(-)
16	78 M 40 in	pneumonia (moderate) (-)	P-Tb(V) respiratory failure cor pulmonale	600×5 3.0	<i>S. pneumoniae</i> (+++) <i>S. pneumoniae</i> (+++)	unchanged	poor	(-)
17	26 M 76 out	pneumonia (mild) (-)	(-)	600×7 4.2	NF NF	unknown	good	GPT ↑
18	54 F 45.5 out	pneumonia (moderate) (-)	(-)	600×6 3.6	NF NF	unknown	good	(-)
19	35 M 71.5 out	pneumonia (mild) (-)	(-)	600×13 7.8	NF NF	unknown	good	abdominal pain diarrhea

* : before
after

P-Tb : pulmonary tuberculosis
DPB : diffuse panbronchiolitis
AM : atypical mycobacterial disease
NF : normal flora

Table 2. Clinical response classified by diagnosis

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
acute bronchitis		3			3/3
chronic bronchitis		4			9/11(81.8)
bronchiectasis		3	1	1	
DPB		1			
asthma + infection	1				
pneumonia		3	1	1	3/5
total	1	14	2	2	15/19(78.9)

DPB : diffuse panbronchiolitis

痛・下痢は本剤服薬 12 日目に発現。特に処置することなく 2 日後には消失し、本剤の同量継続服薬には支障なかった。臨床検査値異常は GPT の軽度上昇、好酸球の増多、BUN の軽度上昇を各 1 例に認めたが、臨床的には何ら問題なかった。

ME 1207 の活性体 ME 1206 は呼吸器感染症の二大主要菌である *Haemophilus influenzae* と *S. pneumoniae* に優れた抗菌力を有し、その作用は殺菌的であること、服薬後の血中濃度も ceftam pivoxil (CFTM-PI) を若干上回ること、更に喀痰中移行も同系の新経口セフェムとほぼ同等であること等からみて、外来における中等症以下の呼吸器感染症に対する抗菌薬として期待が持たれた。

今回、我々は既述の如く 19 例の呼吸器感染症に本剤を投与したが、このうち 11 例 (57.9%) と半数以上は慢性気道感染であり、その有効率は 81.8% と新薬シンポジウムにおける全国集計の良好な成績 76.9% (170/221)³⁾をも上回った。これは、本剤投与症例の選択に際し本剤が抗菌力を有さない緑膿菌の感染が疑われる症例を避けたことも一因であろう。しかし、細菌学的にはこれら 11 例の原因菌については、わずか *P. aeruginosa* 1 株を特定しえたのみで、他はすべて謂ゆる normal flora (NF) であった。実はこの NF 中の α -*Streptococcus* が原因菌である可能性は十分にあるが、これが NF 中の α -*Streptococcus* と正別出来ないために原因菌であるとは決定できず、細菌学的効果は不明と判定せざるを得なかった。*P. aeruginosa* が原因菌の症例の臨床効果は無効であったが、これは本剤の *in vitro* の成績をそのまま *in vivo* に反映した結果であろう。原因菌不明の 10 例の成績は有効率 90.0% (9/10) と極めて良好であった。原因菌不明では本剤の抗菌力を云々できないわけであるが、“RTI における原因菌不明例では球菌か嫌気性菌が原因菌の可能性が高い”に従えば、本剤の抗菌力は球菌には良好であり、嫌気性菌に対しても同系セフェムと同等であるので、

この抗菌力が *in vivo* に反映されて良好な成績につながったとも考えられる。次に、肺炎例は 5 例あり、このうち原因菌を特定しえた症例は 1 例 (肺炎球菌) のみで、これは無効 (臨床効果)・不変 (細菌学的効果) で、本剤中止後の aspoxicillin (ASPC) 4 g 分 2 が奏効した。本症例は肺結核症 (V)、慢性肺気腫症を合併して慢性呼吸不全、肺性心に進展していた。本剤は本菌に優れた抗菌力を有するにも拘らず、この様な結果になったのは症例背景からみて本剤 600 mg 分 3 投与では有効病巣濃度に達しなかったのではないかと考えられる。原因菌の特定できなかった肺炎 4 例の成績は有効 3 例、やや有効 1 例であった。更に、急性気管支炎 3 例は膿性痰と白血球増多を認めることより、いずれも細菌性と考えるが、原因菌は特定し得ず、すべて有効 (臨床効果) であった。これら原因菌不明の 7 例 (肺炎 4 例と急性気管支炎 3 例) 中 6 例が有効であったわけであるが、かかる良好な成績も上述の球菌か嫌気性菌の可能性大と同様に理解し得る。

副作用、臨床検査値異常については既述の如く、臨床的に問題となるものはなかったので、以上から、本剤は外来における中等症以下の緑膿菌を除く呼吸器感染症の第一選択剤の一つとなり得よう。

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, Mitsunashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME 1207, 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

CLINICAL STUDY OF ME 1207 IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Kou Murohashi,

Hiroshi Takahashi, Kenichi Takahashi

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Disease Center

6-16-1, Tomiokahigashi, Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

The clinical efficacy and safety of ME 1207 were evaluated in 19 patients with respiratory tract infections. The drug was administered at a dose of 300 mg or 600 mg/day for 3-14 days. The clinical efficacy was excellent in 1 case, good in 14, fair in 2 and poor in 2, with the efficacy rate being 78.9 %. Two strains of causative organisms isolated were unchanged. As to safety, 2 patients presented side effects (one with diarrhea and another with diarrhea and abdominal pain) and in 3 cases abnormal laboratory findings were observed, but these were no clinical problems.