

ME 1207 の内科領域感染症における臨床的検討

富澤 貞夫・松島 敏春・小橋 吉博・木村 丹・原 宏紀

田辺 潤・中村 淳一・矢野 達俊・田野 吉彦

川崎医科大学附属川崎病院第二内科*

経口エステル型セフェム剤 ME 1207 を呼吸器疾患 5 例(急性副鼻腔炎 1 例, 慢性呼吸器疾患の 2 次感染 4 例) 急性腎盂腎炎 4 例, 計 9 例に使用し, 有効性及び安全性を検討した。症状, 検査所見, X 線像の改善からみた臨床効果は, 9 例全例が有効であった。副作用は下痢が 1 例, 臨床検査値異常変動を示したものは 2 例で, 1 例に軽度の GPT 上昇, 1 例に軽度の好酸球の増多が認められた。

Key words : ME 1207, 呼吸器感染症, 腎盂腎炎

明治製薬株式会社で新しく開発されたエステル型経口セフェム剤 ME 1207 (pivaloyloxymethyl ester of ME 1206)は, 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加水分解され, 抗菌活性を有する ME 1206 となるプロドラッグである。本剤は β -lactamase に対し安定で, グラム陽性, グラム陰性菌に広範囲の抗菌スペクトラムを有することが, これまでの前期臨床第 2 相試験までに示されており, 臨床的有用性が期待される。

そこで平成元年 8 月から平成 2 年 3 月までの 8 カ月の間に, 当科に入院し, 試験参加の同意が得られた内科領域感染症 9 例に ME 1207 を投与し, その臨床効果, 細菌学的効果, 及び安全性について検討した。

症例は男性 6 例, 女性 3 例で, 16 歳から 77 歳まで平均 51 歳であった。疾患の内訳は呼吸器疾患 5 例(急性副鼻腔炎 1 例, 慢性呼吸器疾患の 2 次感染 4 例), 急性腎盂腎炎 4 例であった。ME 1207 の投与量は 1 回 100 mg, 1 日 3 回投与が 7 例, 1 回 200 mg, 1 日 3 回投与が 2 例で, 全例朝, 昼, 夕食後に経口投与した。投与期間は 6 日から 14 日まで, 平均 9.3 日で, 投与量は 1.8 g から 4.8 g, 平均 3.3 g であった。

臨床効果の判定は, 呼吸器感染症は発熱, 喀痰の量と性状, 咳嗽などの臨床所見の改善と, CRP, 末梢血白血球数, 赤沈等の検査所見の改善度について, 急性腎盂腎炎は発熱や膀胱炎症状などの自覚症状の改善と, CRP, 末梢血白血球数, 赤沈, 尿蛋白, 尿中白血球数などの検査所見の改善度について検討し, 著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分けて判定した。呼吸器感染症は原則として 3 日以内に解熱し, 自覚症状が著明

に改善し, CRP, 末梢血白血球数などの臨床検査値の改善を認めた症例を著効, 本剤使用期間 (14 日以内) に自覚症状や臨床検査値が改善した症例を有効, 本剤使用中に臨床所見, 検査所見の一部が改善した症例をやや有効, 臨床所見, 臨床検査値が改善されない症例を無効とした。急性腎盂腎炎は 3 日以内に臨床所見が消失し, 検査所見が改善した症例を著効, 7 日以内に改善した症例を有効, 一部改善を認めた症例をやや有効, 改善を認めなかった症例を無効とした。

細菌学的効果判定は, 本剤投薬前後の咽頭, 喀痰, 尿からの検出菌の消長をもとに行い, 消失, 減少, 菌交代, 不変の 4 段階に分け判定した。

副作用及び臨床検査値異常に関しては, 自覚症状の有無及び血液一般検査, 肝機能, 腎機能, 尿検査等を経過と共に観察した。

ME 1207 投与症例についての概要は Table 1 に示した。

症例 1 から症例 5 までは呼吸器感染症で, 急性副鼻腔炎 1 例, 慢性呼吸器疾患の 2 次感染 4 例であった。平均年齢は 16 歳から 74 歳 (平均 48 歳) で, 性別は全例男性であった。基礎疾患としては症例 2 に肺気腫が, 症例 3 と症例 4 に気管支喘息が, 症例 5 に陳旧性肺結核が存在した。なお症例 3 は激しい喘息発作のため, 縦隔気腫を併発していたが, 発作の軽減と共に消失した。薬剤使用量は症例 3 と症例 5 に 1 日 600 mg を, 残りの 3 例に 1 日 300 mg を平均 9.8 日投与し, 平均総投与量は 3.8 g であった。呼吸器感染症 5 例に対する臨床効果は, 全例が有効であった。副作用は認めず, 細菌学的効果は溶連菌 1 株, 肺炎球菌 1 株, インルフ

Table 1. Clinical results of ME1207

Case no.	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Treatment			Symptom*	WBC	CRP	Isolated organism (MIC**)	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effects
			daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (mg)							
1	16 M	acute sinusitis	100 × 3	13	3,900	<u>fever</u> <u>nasal obstruction</u>	8,900	≥ 11.0	<i>S. pyogenes</i>	eradicated	good	GPT ↑
							7,800	≤ 0.1				
2	74 M	secondary infection (pulmonary emphysema)	100 × 3	14	4,200	<u>fever</u> <u>cough</u> <u>purulent sputa</u>	11,200	≥ 11.0	<i>S. pneumoniae</i>	persisted	good	—
							5,200	≤ 0.1				
3	23 M	secondary infection (bronchial asthma, mediastinal emphysema)	200 × 3	7	4,200	<u>fever</u> <u>cough, rhonchi</u> <u>purulent sputa</u>	25,200	≥ 11.0	NF	unknown	good	eos ↑
							9,500	≤ 0.1				
4	63 M	secondary infection (bronchial asthma)	100 × 3	7	2,100	<u>fever</u> <u>cough, rhonchi</u> <u>purulent sputa</u>	7,200	8.27	NF	unknown	good	—
							9,000	0.45				
5	64 M	secondary infection (old tuberculosis)	200 × 3	8	4,800	<u>fever</u> <u>cough</u> <u>purulent sputa</u>	6,200	≥ 11.0	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	—
							4,500	0.33				
6	51 M	acute pyelonephritis (cerebral hemorrhage)	100 × 3	12	3,600	<u>fever</u> <u>pyuria</u>	13,500	≥ 11.0	<i>P. mirabilis</i> (0.10)	eradicated	good	—
							6,300	0.42				
7	16 F	acute pyelonephritis	100 × 3	7	2,100	<u>fever</u> <u>back pain</u> <u>pyuria</u>	11,500	6.66	(—)	unknown	good	—
							6,200	0.11				
8	73 F	acute pyelonephritis (cerebral infarction)	100 × 3	6	1,800	<u>fever</u> <u>dysuria</u> <u>pyuria</u>	9,200	2.37	<i>E. coli</i>	eradicated	good	diarrhea
							5,000	0.21				
9	77 F	acute pyelonephritis (DM)	100 × 3	10	3,000	<u>fever</u> <u>pyuria</u>	13,000	9.8	<i>E. coli</i> (0.39)	eradicated	good	—
							6,400	0.49				

DM: diabetes mellitus NF: normal flora ND: not done

* underlined symptoms were improved by treatment with ME1207

** 10⁶ CFU/ml

エンザ菌 1 株が薬剤投与前に分離され、溶連菌、インフルエンザ菌は消失したが、症例 2 の肺炎球菌が残存していた。

症例 6 から 9 までは急性腎盂腎炎で、年齢は 16 歳から 77 歳 (平均 54.3 歳) で、男性 1 例、女性 3 例であった。基礎疾患は脳出血、脳梗塞、糖尿病が各 1 例に存在した。薬剤投与量は 1 日 300 mg を平均 8.8 日投与し、平均総投与量は 2.6 g であった。臨床効果は有効 4 例であった。細菌学的効果では変形菌 1 株、大腸菌 2 株が薬剤投与前に分離され、全例消失した。副作用は症例 8 に軽い下痢が認められたが、投薬終了後すまやかに改善した。

ME 1207 使用前後の臨床検査値を Table 2 に示し

た。異常変動を示したものは 2 例で、1 例に軽度の GPT 上昇と、1 例に軽度の好酸球増多が認められた。

以上 9 症例の臨床効果は全例が有効であった。

本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対しすぐれた抗菌力を示し、β-lactamase 産生ブドウ球菌に対しては cefixime より安定性があるとされている²⁾。全国集計³⁾でも呼吸器感染症における有効率は 82.2%、単純性尿路感染症における有効率は腎盂腎炎 100%、膀胱炎 96.8% とされ、私共の症例でも全例が有効であったので、呼吸器感染症及び尿路感染症を含む内科領域感染症に期待され得る薬剤であると考えられる。安全性に関しては 1 例で下痢が、2 例に検査値の異常が認められた。臨床検査値異常変動の出現が 9 例中 2 例の症例

Table 2. Laboratory findings

Case no.		WBC (/mm ³)	Platelet ($\times 10^4$ /mm ³)	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	8,900	18.5	471	15.7	12	10	248	12	0.7
	After	7,800	26.4	489	16.1	31	44	214	12	0.8
2	Before	11,200	17.6	336	10.9	26	17	141	46	1.7
	After	5,200	36.1	325	10.6	14	10	106	26	1.2
3	Before	25,200	37.0	517	16.7	19	40	140	10	0.8
	After	9,500	38.4	492	16.0	29	18	109	13	0.8
4	Before	7,200	28.2	418	14.0	14	18	132	11	0.9
	After	9,000	33.5	434	14.2	18	13	151	10	0.8
5	Before	6,200	21.0	457	12.3	14	10	165	16	0.7
	After	4,500	29.8	419	11.5	16	11	177	19	0.7
6	Before	13,500	26.2	487	15.9	58	84	367	17	3.5
	After	6,300	35.9	451	14.4	23	39	200	14	0.9
7	Before	11,500	26.6	422	14.3	12	13	213	9	0.6
	After	6,200	33.6	393	13.6	18	21	181	7	0.4
8	Before	9,200	20.4	396	13.9	23	11	113	9	0.8
	After	5,000	27.2	429	12.5	25	21	150	13	0.6
9	Before	13,000	19.5	393	13.1	37	23	224	43	1.0
	After	6,400	45.2	306	10.2	13	11	162	18	0.7

例でみられたことは少し高いようであるが、しかし、何れも軽度で一過性のものであるため、安全性にも特別な問題はないものと思われた。

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 ce-

phalosporin. 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

CLINICAL EVALUATION OF ME1207 IN INFECTIOUS DISEASES OF THE RESPIRATORY AND URINARY TRACTS

Sadao Tomizawa, Toshiharu Matsushima, Yoshihiro Kobashi, Makoto Kimura, Hiroki Hara, Jun Tanabe, Junichi Nakamura, Tatsutoshi Yano, Yoshihiko Tano

Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
2-1-80 Nakasange, Okayama-shi 700, Japan

The clinical efficacy and safety of ME1207, a new oral cephem, were studied in 9 patients with respiratory or urinary tract infections. ME1207 was administered in daily doses of 300mg or 600mg for an average of 9.3 days. The clinical efficacy in 5 patients with respiratory infections was good in all of them. The clinical efficacy in the 4 patients with acute pyelonephritis was also good. Five of 6 strains of bacteria were eradicated and one strain persisted. As for side effects, mild diarrhea was noted in one patient. Slight and reversible elevations of peripheral eosinophils and serum transaminase were observed in 2 patients.