

ME 1207 のヒト糞便内細菌叢に対する影響

本廣 孝・半田 祥一・山田 秀二・沖 眞一郎
 津村 直幹・吉永陽一郎・佐々木宏和・織田 慶子
 荒巻 雅史・川上 晃・古賀 達彦・阪田 保隆
 西山 亨・富永 薫・山下 文雄
 久留米大学医学部小児科学教室*

新しく開発されたセフェム系抗生物質の経口剤である ME 1207 を、健康成人 7 例に対し 100 mg 力価含有錠を 2 錠すなわち 200 mg を 1 日 3 回、7 日間食後に経口投与し、糞便内細菌叢への影響をみると共に、糞便中薬剤濃度を測定、糞便から分離した種々の細菌に対する薬剤感受性を測定し、副作用及び臨床検査値への影響について検討したところ、次のような結果を得た。

1. 糞便内細菌叢では好気性菌の Enterobacteriaceae 中 *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. の平均菌数は、投与期間中に一過性に減少、Enterobacteriaceae 全体でみても同様であった。しかし、Case ごとにみた場合糞便中薬剤濃度の高かった 3 例では、Enterobacteriaceae に対する影響が大であった。その他のグラム陰性桿菌では一定の変化はみられなかった。グラム陽性菌では糞便中薬剤濃度が高かった 3 例では、*Enterococcus* sp. が投与期間中に一過性に検出限界以下を示し、Yeast like organism を平均菌数でみると、投与期間中に一時的に増加の傾向を呈した。総好気性菌の平均菌数では変化を認めなかった。嫌気性菌を平均菌数でみると、*Bacteroides fragilis* group の総菌数では影響はなかったが、Case ごとにみると糞便中薬剤濃度が高かった 3 例では投与期間中に一過性に減少した。*Lactobacillus*, Peptococcaceae, Veillonellaceae も投与期間中に一過性の減少が検出限界以下を示し、糞便中薬剤濃度が高かった 3 例では、これら 3 菌種に対し影響が著しかった。総嫌気性菌の平均菌数は投与期間中に軽度の減少傾向を呈した。

2. *Clostridium difficile* は投与開始日から投与終了 30 日後までに 5 例から $3.0 \times 10^2 \sim 2.2 \times 10^6$ CFU/g 分離された。その D-1 antigen は投与開始前 5 日から投与終了 30 日後までに 6 例から 250~2,000 ng/g 検出された。

3. Bioassay 法による糞便中 ME 1206 の濃度は、投与期間中すべてが投与開始 4、7 日後に測定でき、0.12~1,730 $\mu\text{g/g}$ の範囲内であった。高速液体クロマトグラフ法による糞便中 ME 1206 の濃度は、bioassay 法で高い濃度を示した 3 例のみ投与期間中に 210~1,560 $\mu\text{g/g}$ の範囲内を示し、他の 4 例の濃度は検出限界以下であった。

4. グラム陽性球菌中 *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococci に対する ME 1206 の MIC は cefpodoxime, cefprozil, cefaclor に同じか類似し、ME 1206 は *Enterococcus* sp. に対し他の経口セフェム 5 剤と同様に抗菌力は弱かった。Enterobacteriaceae 中 *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* に対する ME 1206 の MIC は *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 以外の 4 菌種で cefpodoxime, cefixime の MIC と同じか類似した。ME 1206 の *Bacteroides fragilis* group に対し、他の 5 剤と同様に抗菌力は弱く、*C. difficile* に対する ME 1206 の MIC は cefprozil 以外の 4 剤の MIC と同じく大であった。

5. 副作用は 2 例に軽度の下痢が出現した。種々の臨床検査で、異常あるいは異常値を示した Case はなかった。

Key words : 経口セフェム剤, ME 1207, ヒト, 糞便内細菌叢

ME 1207 は明治製菓株式会社で、新しく開発されたセフェム系のエステル型経口用抗生物質である。本剤は内服後、腸管壁のエステラーゼによりエステル結合が加水分解され、ME 1206 として抗菌力を発揮する。この抗菌活性体 ME 1206 の抗菌域は、グラム陽性菌、陰性菌と幅広く、特にグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対する抗菌力は既存の経口セフェム剤より優れ、各種 β -lactamase に対しても安定である¹⁾。本邦ではすでに 1991 年の第 39 回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて基礎的検討及び成人での臨床評価が論じられている¹⁾。

私たちは、健康成人に ME 1207 を経口投与し、糞便内細菌叢への影響をみると共に、本剤の糞便中濃度を測定、糞便から分離した種々の細菌に対する ME 1206 及び cefteram, cefpodoxime, cefixime, cefprozil, cefaclor の薬剤感受性を比較すると共に、副作用と臨床検査値への影響を検討したので、その成績を報告する。

I. 実験材料及び方法

1. 糞便内細菌叢の変動

(1) 対象者

23 歳から 26 歳、平均 25 歳、体重 60~73 kg、平均 67

kg の健康男性 7 例を対象とした。

対象者は、本剤の前臨床試験成績及び本試験の目的と意義及び方法について十分な説明を受け書面による同意をした後参加した。

(2) 投与方法

ME 1207 の錠剤 (1 錠中 100 mg 力価含有) を 1 回 2 錠、1 日 3 回 (投与開始日は 2 回、投与終了日は 1 回)、毎食後 (投与開始日は昼食後と夕食後、投与終了日は朝食後)、延べ 8 日間、実質 7 日間連続経口投与した。

(3) 糞便内細菌数測定日

測定日は投与開始前 5 日、投与開始日、投与開始 2、4 日後、投与開始 7 日後 (投与終了日)、投与終了 3、5、10、20、30 日後まで 10 回実施し、いずれの測定日も早朝に排出した糞便につき細菌数を測定した (Fig. 1)。

(4) 糞便内細菌数測定方法

全例共に早朝に排出した糞便の全量を直ちに攪拌し、糞便 1.0 g を光岡の培地 (Table 1) 9.0 ml に入れ、よく混和後 dilution buffer (Table 2) で 100 倍段階希釈し、その 0.1 ml を各種平板培地 (Table 3) 上に塗抹し、好気性菌用の平板培地は 30°C、48 時間好気培養し

ME1207 administration Fecal collection and clinical laboratory tests	Day of study																	
	5	0	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	10	20	30	
ME1207 : 200mg, t.i.d., p.o.	Before	Medication							After									
Collection of fecal specimens		↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑									
Test for fecal microflora	○	○		○		○		○				○		○	○	○	○	○
Test for drug concentration		○		○		○		○				○		○	○	○	○	○
Clinical laboratory test	○	○								○							○	
Clinical symptoms		→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→

Fig. 1. Test schedule of ME1207.

Table 1. Composition of Mitsuoka medium

Brain heart infusion broth (Difco)	37.0g
Resazurin 0.1% alcoholic solution (Wako)	1.0ml
L-Cysteine·HCl·H ₂ O (Wako)	0.5g
Bacto agar (Difco)	1.0g
Deionized water	1.0L

Table 2. Dilution buffer

KH ₂ PO ₄ (Wako)	4.5g
Na ₂ HPO ₄ (Wako)	6.0g
L-Cysteine·HCl·H ₂ O (Wako)	0.5g
Polysorbate-80 (Katayama)	0.5g
Resazurin 0.1% alcoholic solution (Wako)	1.0ml
Bacto agar (Difco)	1.0g
Deionized water	1.0L

Table 3. Bacteriological medium

Aerobes	Brain heart infusion blood agar (Difco) DHL agar (Eiken) NAC agar (Eiken), SF agar (Difco, Eiken) <i>Staphylococcus</i> agar No. 110 (Eiken) <i>Candida</i> GE agar (Nissui)
Anaerobes	BL agar (Nissui), GAM agar (Nissui) <i>Bacteroides</i> agar (Nissui), BBE agar (Kyokuto) GM VCM <i>Brucella</i> Laked blood agar (Kyokuto) FM modified agar (Nissui) KM CW agar (Nissui) VCM <i>Veillonella</i> agar (Difco) REP' <i>Brucella</i> blood agar (Kyokuto) CCFA agar (Oxoid), LBS modified agar (Oxoid, BBL)

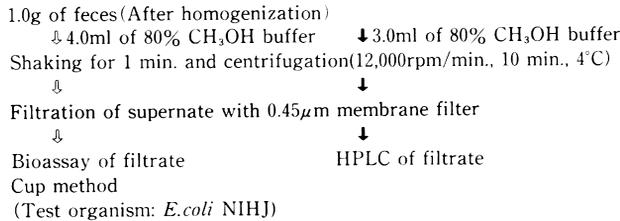


Fig.2. Method for measurement of antimicrobial activity and ME1206 concentration in feces.

た。又、嫌気性菌用の平板培地は 35°C、48~72 時間嫌気培養し、種々の細菌につき菌数の測定を行うと共に、菌種の同定を実施した。なお、*Clostridium difficile* が産生する D-1 antigen は、菌数測定日の同一糞便につき C.D.チェック・D-1[®] を用いてチェックした。

2. 糞便中薬剤濃度測定

(1) 対象者

糞便内細菌数測定例と同じ 7 例につき実施した。

(2) 糞便中薬剤濃度測定日

投与開始前 5 日を除いた糞便内細菌数測定と同じ日の細菌数測定に用いた同一糞便につき濃度を測定した。

(3) 糞便中薬剤濃度測定方法

排出糞便を氷冷下で homogenize し、その 1.0 g に 80% CH₃OH buffer 4.0 ml を加えてよく混和後、4°C で遠心分離 (12,000 r.p.m., 10 分間)、その上清を 0.45 µm の Millipore filter[®] で濾過し、得られた濾液を被検体とし、*Escherichia coli* NIHJ を試験菌とする bioassay 法 (カップ法) で濃度を測定すると共に、Fig.2のごとく糞便を処理し、高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法によっても濃度測定を実施した (Fig.2)。Bioassay 法の検出限界は 0.1 µg/g、HPLC 法の検出限界は 4 µg/g であった。

3. 薬剤感受性試験

分離株中 Yeast like organism (YLO) に対する

MIC は測定せず、その他の菌種では ME 1207 投与開始前 5 日、投与開始日、投与開始 2、4 日後、投与開始 7 日後 (投与終了日)、投与終了 3、5、10、20、30 日後に分離された種々の菌種を各 Case から原則として 1 株ずつ at random に選び、8 株以上得られた菌種だけについて ME 1207 の抗菌活性体である ME 1206, ceftoram (CFTM), cefpodoxime (CPDX), cefixime (CFIX), cefprozil (CFPZ), cefaclor (CCL) の薬剤感受性を測定した。

(1) 対象株

好気性菌中グラム陽性球菌は *S. aureus* 8 株、Coagulase-negative staphylococci 26 株、*Enterococcus faecalis* 36 株、*Enterococcus faecium* 29 株、*Enterococcus durans* 11 株の計 110 株、グラム陰性桿菌では *E. coli* 68 株、*Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* 25 株、*Klebsiella oxytoca* 10 株、*Citrobacter freundii* 24 株、*Enterobacter cloacae* 15 株の計 142 株、嫌気性菌の対象株は *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides uniformis*, *C.difficile* の 5 菌種のみとし、各々 27、11、63、70、18 株の計 189 株、総計 441 株を対象とした。

(2) 薬剤感受性測定方法

いずれの菌種も日本化学療法学会標準法^{2,3)}に従い

寒天平板希釈法で、各菌種の接種菌量 10^6 CFU/ml に対する ME 1206, CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCL の MIC を測定した。

4. 副作用及び臨床検査

ME 1207 を 7 日間連続投与した 7 例につき投与開始日から投与終了 30 日後までの副作用の有無を観察すると共に、投与開始前 5 日、投与開始日、投与終了翌日、投与終了 10 日の早朝空腹時に一般検血(赤血球数、白血球数、白血球百分率、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数)、クームス試験(直接、間接)、プロトロンビン時間、血清生化学的検査(総蛋白、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、トリグリセライド、GOT、GPT、Al-P、LDH、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、BUN、クレアチニン、血清電解質(Na, K, Cl, Ca)、血糖、尿酸)、尿検査(pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、沈渣)を実施し、臨床検査値への影響をチェックした。

II. 成 績

1. 糞便内細菌叢の変動

好気性菌の Enterobacteriaceae 中 *E. coli* は投与開始前の平均菌数は 10^6 CFU/g 台であったが、投与開始 2 日後には 10^5 CFU/g 台、4、7 日後 10^6 CFU/g 台、投与終了 3 日後 10^7 CFU/g 台、その後は $10^8 \sim 10^{11}$ CFU/g 台を示し、投与期間中に一過性に減少した。*Klebsiella* sp. でも投与開始前の平均菌数は 10^8 か 10^7 CFU/g 台であったが、投与開始 2 日後 10^2 CFU/g 台、投与開始 4 日後検出限界以下、投与終了 3 日後 10^3

CFU/g 台、その後は $10^5 \sim 10^{10}$ CFU/g 台で投与期間中に一過性に減少したが、*Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp. 等に対する影響はなかった。Enterobacteriaceae 全体でみた場合、投与開始前の平均菌数は 10^9 CFU/g 台、投与中の各検査日の平均菌数は 10^5 か 10^6 CFU/g 台、投与終了後の平均菌数は $10^8 \sim 10^{11}$ CFU/g 台で、投与期間中に一過性に減少した。しかし、Case ごとにみた場合には後述の糞便中の薬剤濃度が高い 3 例では投与期間中に一過性に Enterobacteriaceae のいずれも検出限界以下を呈した。平均菌数ではその他のグラム陰性桿菌及びグラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Micrococcus* sp. に対しては本剤の影響はなかったが、Case ごとにみた場合には Enterobacteriaceae の検出限界以下を示した 3 例では投与期間中に一過性に *Enterococcus* sp. が検出限界を示した。YLO では投与開始前の平均菌数は 10^4 CFU/g 台、投与中の各検査日の平均菌数は $10^7 \sim 10^9$ CFU/g 台、投与終了 3 日後は 10^6 CFU/g 台、その後の検査日には 10^3 か 10^4 CFU/g 台で、投与期間中に一時的に増加の傾向を示した。総好気性菌の平均菌数では一定の変化を認めなかった (Fig. 3)。

嫌気性菌中 *B. fragilis* group の総菌数はいずれの検査日も平均菌数 $10^7 \sim 10^{10}$ CFU/g 台で、本剤の影響はなかったが、Case ごとにみた場合には後述の糞便中の薬剤濃度が高い 3 例では投与期間中に一過性に減少した。*Lactobacillus* では投与開始前の平均菌数は 10^6 CFU/g 台、投与開始 2 日後には 10^5 CFU/g 台、4 日後 10^3 CFU/g 台、7 日後 10^6 CFU/g 台、その後は $10^6 \sim 10^8$

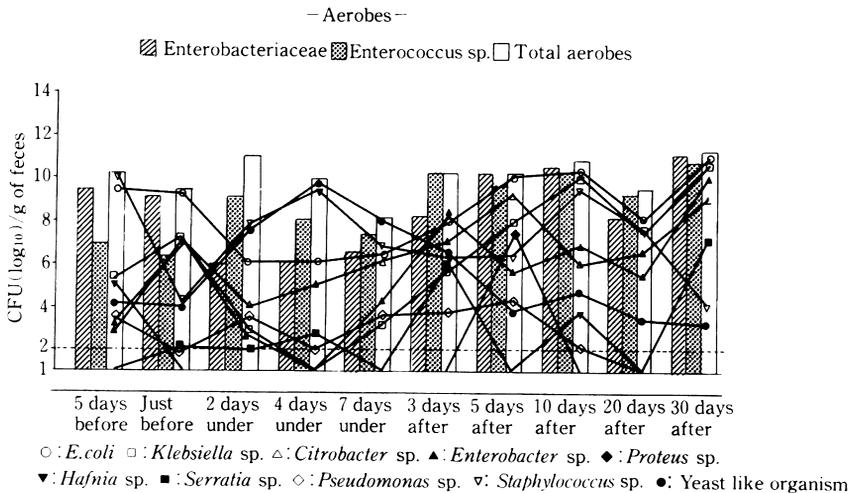


Fig. 3. Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered ME1207.

CFU/g 台, Peptococcaceae では投与開始前の平均菌数は 10^8 CFU/g 台, 投与開始 2 日後には 10^7 CFU/g 台, 4 日後 10^8 CFU/g 台, 7 日後 10^8 CFU/g 台, その後はいずれの検査日も 10^8 CFU/g 台, Veillonellaceae では投与開始前 5 日はなぜか全例が検出限界以下で, 投与開始日の平均菌数は 10^6 CFU/g 台, 投与開始 2 日

後には 10^3 CFU/g 台, 4 日後と 7 日後は全例検出限界以下, その後は $10^5 \sim 10^6$ CFU/g 台で, 3 菌種共に投与期間中に一過性の減少か検出限界以下を呈し, Case ごとにみた場合には後述の薬剤濃度が高い 3 例では 3 菌種に対する影響が著しかった。その他の嫌気性菌に対しては影響があるとはいえなかった。総嫌気性菌では

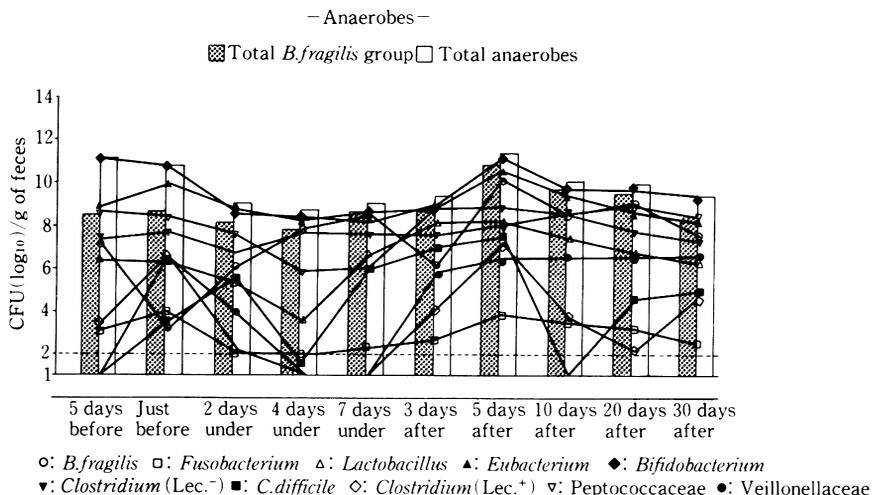


Fig. 4. Bacterial flora in feces of healthy volunteers administered ME1207.

Table 4. *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile* D-1 antigen production in feces of healthy volunteers

Case no.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	<i>C. difficile</i> and <i>C. difficile</i> D-1 antigen	5 days before	Just before	2 days under	4 days under	7 days under	3 days after	5 days after	10 days after	20 days after	30 days after
1	25	M	68	<i>C. difficile</i>						8.0×10^6 *	6.0×10^6		1.0×10^4	
				antigen	—**	—	—	—	—	1,000	1,000	—	—	—
2	23	M	65	<i>C. difficile</i>										
				antigen	—	—	—	—	2,000	—	500	—	—	—
3	24	M	73	<i>C. difficile</i>							1.5×10^5			
				antigen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	24	M	60	<i>C. difficile</i>										
				antigen	—	—	500	—	—	—	—	—	—	—
5	25	M	60	<i>C. difficile</i>		2.1×10^4	2.0×10^4			3.0×10^6	1.8×10^5			
				antigen	500	—	—	—	500	250	250	250	—	—
6	26	M	70	<i>C. difficile</i>			2.0×10^6			6.3×10^7	1.0×10^7		3.0×10^5	6.2×10^5
				antigen	—	—	1,000	—	—	500	1,000	250	—	—
7	25	M	70	<i>C. difficile</i>				3.0×10^2	7.0×10^6		2.2×10^8		2.0×10^4	9.0×10^4
				antigen	—	500	—	—	—	500	500	250	—	—

*:CFU/g, **:ng/g

平均菌数は投与開始前 10^{10} ~ 10^{11} CFU/g 台, 投与開始 2 日後 10^9 CFU/g 台, 4 日後 10^8 CFU/g 台, 7 日後 10^9 CFU/g 台, その後は 10^9 ~ 10^{11} CFU/g 台で, 投与期間中に軽度の減少傾向を示した(Fig.4). *C. difficile* は Case 1 で投与終了 3, 5, 20 日後, Case 3 で投与終了 5 日後, Case 5 で投与開始日, 投与開始 2 日後, 投与終了 3, 5 日後, Case 6 で投与開始 2 日後, 投与終了 3, 5, 20, 30 日後, Case 7 では投与開始 4, 7 日後, 投与終了 5, 20, 30 日後に 10^2 ~ 10^8 CFU/g 台分離された。*C. difficile* D-1 antigen は Case 5 と Case 7 では投与開始前 5 日か投与開始日に 500 ng 検出され, 前者では投与開始 7 日後, 投与終了 3, 5, 10 日後 250~500 ng/g, 後者では投与終了 3, 5, 10 日後 250 ng/g か 500 ng/g 検出された。Case 1, Case 2, Case 4, Case 6 では投与開始 2 日後から投与終了 10 日後の間に 250~2,000 ng/g の量で一過性に検出された (Table 4, Fig.4)。

2. 糞便中薬剤濃度

(1) Bioassay 法

7 例中 Case 4 以外の 6 例はいずれも投与開始 2, 4, 7 日後に ME 1206 が測定でき, Case 1 で 508~1,360 μ g/g, Case 2 で 0.16~0.32 μ g/g, Case 3 で 0.20~1.20 μ g/g, Case 5 で 440~1,730 μ g/g, Case 6 で 233~1,390 μ g/g, Case 7 で 0.12~1.48 μ g/g を呈し, Case 4 では投与開始 4, 7 日後に 0.16 か 0.20 μ g/g 検出され, Case 1, Case 5, Case 6 は高い濃度を示した (Table 5)。

(2) HPLC 法

Bioassay 法で糞便中の ME 1206 の濃度が高かった 3 例における ME 1206 の濃度はいずれも投与開始 2, 4, 7 日後に測定でき, Case 1 で 520~1,510 μ g/g, Case 5 で 435~1,560 μ g/g, Case 6 では 210~1,260 μ g/g を呈し, 3 例共に bioassay 法の ME 1206 の濃度に類似した (Table 6)。

Table 5. Fecal concentration of ME1206 in healthy volunteers

— Bioassay method —

Case no.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Fecal concentration (μ g/g)								
				Just before	2 days under	4 days under	7 days under	3 days after	5 days after	10 days after	20 days after	30 days after
1	25	M	68	ND	508	1,120	1,360	ND	ND	ND	ND	ND
2	23	M	65	ND	0.32	0.20	0.16	ND	ND	ND	ND	ND
3	24	M	73	ND	0.20	1.20	0.32	ND	ND	ND	ND	ND
4	24	M	60	ND	ND	0.16	0.20	ND	ND	ND	ND	ND
5	25	M	60	ND	440	1,730	900	ND	ND	ND	ND	ND
6	26	M	70	ND	233	892	1,390	ND	ND	ND	ND	ND
7	25	M	70	ND	1.48	0.16	0.12	ND	ND	ND	ND	ND

ND<0.10 μ g/g

Table 6. Fecal concentration of ME1206 in healthy volunteers

— HPLC method —

Case no.	Age (yrs)	Sex	Body weight (kg)	Fecal concentration (μ g/g)								
				Just before	2 days under	4 days under	7 days under	3 days after	5 days after	10 days after	20 days after	30 days after
1	25	M	68	ND	520	1,090	1,510	ND	ND	ND	ND	ND
2	23	M	65	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	24	M	73	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	24	M	60	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	25	M	60	ND	435	1,560	884	ND	ND	ND	ND	ND
6	26	M	70	ND	210	828	1,260	ND	ND	ND	ND	ND
7	25	M	70	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND<4.00 μ g/g

3. 薬剤感受性試験

(1) 好気性菌

1) グラム陽性球菌

(i) *S. aureus*

8株に対するME 1206のMICは0.39~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 域にあり、MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCLのMIC₉₀は各々3.13, 1.56, 12.5, 0.78, 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、ME 1206のMICはCPDX, CFPZ, CCLのMICと同じか類似し、CFTM, CFIXのMICより小であった(Table 7)。

(ii) Coagulase-negative staphylococci

26株に対するME 1206のMICは0.10~100 $\mu\text{g}/\text{g}$ 分布し、MIC₉₀は3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCLのMIC₉₀はそれぞれ12.5, 6.25, 100<, 3.13, 6.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ で、ME 1206のMICはCPDX, CFPZ, CCLのMICに類似し、

CFTM, CFIXのMICより小であった(Table 7)。

(iii) *E. faecalis*

36株に対するME 1206のMICは、0.39~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 域にあり、MIC₉₀は100 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCLのMIC₉₀はいずれも100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ かそれ以上で、ME 1206のMICはこれら5剤のMICに類似した(Table 7)。

(iv) *E. faecium*

29株に対するME 1206のMICは0.05~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し、MIC₉₀は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCLのMIC₉₀はいずれも100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ かそれ以上で、ME 1206のMICはMIC₅₀ではCFPZより大であったが、MIC₉₀では5剤のMICに類似した(Table 7)。

(v) *E. durans*

11株に対するME 1206のMICは6.25~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 域にあり、MIC₉₀は100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

Table 7. Susceptibility of ME1206 and other oral cepheims against Gram-positive cocci Inoculum size:10⁶CFU/ml

Organism	No. of strains	Antibiotics	M I C ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
			range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	ME1206	0.39~0.78	0.78	0.78
		CFTM	3.13	3.13	3.13
		CPDX	1.56	1.56	1.56
		CFIX	12.5	12.5	12.5
		CFPZ	0.78	0.78	0.78
		CCL	1.56	1.56	1.56
Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	26	ME1206	0.10~100<	0.20	3.13
		CFTM	0.10~100<	0.78	12.5
		CPDX	0.10~100<	0.39	6.25
		CFIX	0.20~100<	3.13	100<
		CFPZ	0.20~100	0.39	3.13
		CCL	0.20~100	0.78	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i>	36	ME1206	0.39~100<	100<	100<
		CFTM	0.20~100<	100<	100<
		CPDX	0.39~100<	100<	100<
		CFIX	6.25~100<	100<	100<
		CFPZ	0.78~100	100	100
		CCL	6.25~100<	100<	100<
<i>Enterococcus faecium</i>	29	ME1206	0.05~100<	100<	100<
		CFTM	0.78~100<	100<	100<
		CPDX	0.10~100<	100<	100<
		CFIX	0.10~100<	100<	100<
		CFPZ	0.39~100<	25	100
		CCL	3.13~100<	100	100<
<i>Enterococcus durans</i>	11	ME1206	6.25~100<	100<	100<
		CFTM	50~100<	100<	100<
		CPDX	1.50~100<	100<	100<
		CFIX	100<	100<	100<
		CFPZ	3.13~50	25	50
		CCL	6.25~100	100	100

CFTM,cefteram; CPDX,cefpodoxime; CFIX,cefixime; CFPZ,cefprozil; CCL,cefaclor.

CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCL の MIC₉₀はいずれも 50, 100 µg/ml か 100 < µg/ml で, ME 1206 の MIC は CFPZ の MIC より大であったが, 他の 4 剤の MIC とは類似した (Table 7)。

2) グラム陰性桿菌

(i) *E. coli*

68 株に対する ME 1206 の MIC は 0.10~6.25 µg/ml に分布し, MIC₉₀は 6.25 µg/ml であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCL の MIC₉₀は各々 0.78, 3.13, 6.25, 50, 50 µg/ml で, ME 1206 の MIC は CPDX, CFIX の MIC に類似し, CFTM の MIC より大であったが, CFPZ, CCL の MIC より小であった (Table 8)。

(ii) *K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae*

25 株に対する ME 1206 の MIC は 0.10~0.39 µg/ml 域にあり, MIC₉₀は 0.39 µg/ml であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCL の MIC₉₀はそれ

ぞれ 0.20, 0.20, 0.10, 1.56, 1.56 µg/ml で, ME 1206 の MIC は CFTM, CPDX の MIC に類似し, CFIX の MIC よりやや大, CFPZ, CCL の MIC より小であった (Table 8)。

(iii) *K. oxytoca*

10 株に対する ME 1206 の MIC は 0.10~0.39 µg/ml に分布し, MIC₉₀は 0.39 µg/ml であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCL の MIC₉₀は各々 0.20, 0.20, 0.10, 0.78, 0.78 µg/ml で, ME 1206 の MIC は CFTM, CPDX, CFIX の MIC に類似し, CFPZ, CCL の MIC より小であった (Table 8)。

(iv) *C. freundii*

24 株に対する ME 1206 の MIC は 0.10~1.56 µg/ml 域にあり, MIC₉₀は 1.56 µg/ml であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCL の MIC₉₀はそれぞれ 0.78, 3.13, 1.56, 25, 50 µg/ml で, ME 1206 の MIC は CFTM, CFIX の MIC に類似し, CPDX,

Table 8. Susceptibility of ME1206 and other oral cepheps against Enterobacteriaceae Inoculum size:10⁶CFU/ml

Organism	No. of strains	Antibiotics	MIC (µg/ml)		
			range	50%	90%
<i>Escherichia coli</i>	68	ME1206	0.10~6.25	0.20	6.25
		CFTM	0.10~0.78	0.20	0.78
		CPDX	0.10~6.25	0.39	3.13
		CFIX	≤0.025~12.5	0.20	6.25
		CFPZ	0.20~50	1.56	50
		CCL	0.39~50	1.56	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	25	ME1206	0.10~0.39	0.20	0.39
		CFTM	0.10~0.39	0.20	0.20
		CPDX	0.10~0.78	0.20	0.20
		CFIX	≤0.025~0.39	0.10	0.10
		CFPZ	0.39~6.25	0.78	1.56
		CCL	0.78~12.5	0.78	1.56
<i>Klebsiella oxytoca</i>	10	ME1206	0.10~0.39	0.20	0.39
		CFTM	0.05~0.20	0.20	0.20
		CPDX	0.05~0.20	0.20	0.20
		CFIX	≤0.025~0.10	0.05	0.10
		CFPZ	0.39~0.78	0.78	0.78
		CCL	0.39~0.78	0.78	0.78
<i>Citrobacter freundii</i>	24	ME1206	0.10~1.56	0.78	1.56
		CFTM	0.10~1.56	0.39	0.78
		CPDX	0.10~6.25	1.56	3.13
		CFIX	0.05~6.25	0.78	1.56
		CFPZ	1.56~50	12.5	25
		CCL	0.78~100	25	50
<i>Enterobacter cloacae</i>	15	ME1206	0.20~1.56	0.39	0.78
		CFTM	0.20~0.78	0.39	0.78
		CPDX	0.78~6.25	1.56	3.13
		CFIX	0.39~3.13	0.78	1.56
		CFPZ	1.56~100<	100	100<
		CCL	12.5~100<	100<	100<

CFTM,cefeteram; CPDX,cefpodoxime; CFIX,cefixime; CFPZ,cefprozil; CCL,cefactor.

CFPZ, CCL の MIC よりやや小か小であった (Table 8)。

(v) *E. cloacae*

15 株に対する ME 1206 の MIC は 0.20~1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, MIC₉₀ は 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCL の MIC₉₀ は各々 0.78, 3.13, 1.56, 100<, 100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, ME 1206 の MIC は CFTM, CFIX の MIC に類似し, CPDX, CFPZ, CCL の MIC よりやや小か小であった (Table 8)。

(2) 嫌気性菌

1) *B. fragilis*

27 株に対する ME 1206 の MIC は 1.56~100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ 域にあり, MIC₉₀ は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 他の 5 剤の MIC₉₀ ではいずれも 100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上であった。しかし ME 1206 の MIC₅₀ では 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 他の 5 剤の

MIC₅₀ はいずれも 100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し, ME 1206 は他の 5 剤の MIC よりやや小であった (Table 9)。

2) *B. vulgatus*

11 株に対する ME 1206 の MIC は 3.13~100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, MIC₉₀ は 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。他の 5 剤の MIC₉₀ はいずれも 100 か 100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, これら 5 剤に比べ MIC は小であった (Table 9)。

3) *B. distasonis*

63 株に対する ME 1206 の MIC は 0.78~100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ 域にあり, MIC₉₀ は 100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。他の 5 剤の MIC₉₀ はいずれも 100< $\mu\text{g}/\text{ml}$ を呈し, ME 1206 の MIC は他の 5 剤に類似の傾向を示したが, MIC₅₀ では ME 1206 は CFTM, CPDX, CFIX の MIC₅₀ に類似, CFPZ, CCL よりは小であった (Table 9)。

4) *B. uniformis*

70 株に対する ME 1206 の MIC は 1.56~100< $\mu\text{g}/\text{ml}$

Table 9. Susceptibility of ME1206 and other oral cepheims against anaerobes (*Bacteroides fragilis* group and *Clostridium difficile*) Inoculum size : 10⁶ CFU/ml

Organism	No. of strains	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
			range	50%	90%
<i>Bacteroides fragilis</i>	27	ME1206	1.56~100<	25	100
		CFTM	3.13~100<	100<	100<
		CPDX	6.25~100<	100<	100<
		CFIX	1.56~100<	100<	100<
		CFPZ	1.56~100<	100<	100<
		CCL	25~100<	100<	100<
<i>Bacteroides vulgatus</i>	11	ME1206	3.13~100<	25	25
		CFTM	12.5~100<	50	100
		CPDX	6.25~100<	100	100<
		CFIX	6.25~100<	100	100<
		CFPZ	12.5~100<	100	100<
		CCL	25~100<	100<	100<
<i>Bacteroides distasonis</i>	63	ME1206	0.78~100<	3.13	100<
		CFTM	0.78~100<	6.25	100<
		CPDX	0.39~100<	1.56	100<
		CFIX	0.39~100<	1.56	100<
		CFPZ	1.56~100<	12.5	100<
		CCL	6.25~100<	25	100<
<i>Bacteroides uniformis</i>	70	ME1206	1.56~100<	6.25	100
		CFTM	1.56~100<	50	100<
		CPDX	0.78~100<	25	100<
		CFIX	0.39~100<	12.5	100<
		CFPZ	1.56~100<	50	100<
		CCL	6.25~100<	100<	100<
<i>Clostridium difficile</i>	18	ME1206	12.5~100<	50	100<
		CFTM	3.13~100<	100	100<
		CPDX	12.5~100<	100<	100<
		CFIX	50~100<	100<	100<
		CFPZ	1.56~12.5	6.25	12.5
		CCL	50~100<	100<	100<

CFTM, cefteram; CPDX, cefpodoxime; CFIX, cefixime; CFPZ, cefprozil; CCL, cefaclor.

ml に分布し、MIC₉₀は 100 μ g/ml であった。他の 5 剤の MIC₉₀はいずれも 100 < μ g/ml を示し、MIC₅₀では ME 1206 は CFIX に類似し、他の 4 剤より小であった (Table 9)。

5) *C. difficile*

18 株に対する ME 1206 の MIC は 12.5~100 < μ g/ml 域にあり、MIC₉₀は 100 < μ g/ml であった。CFTM, CPDX, CFIX, CCL の MIC₉₀は 100 < μ g/ml であったが、CFPZ の MIC₉₀は 12.5 μ g/ml で、ME 1206 の MIC は CFTM, CPDX, CFIX, CCL の MIC と類似かやや小あるいは小の傾向を呈したものの、CFPZ の MIC より大であった (Table 9)。

4. 副作用及び臨床検査値異常

(1) 副作用

7 例中 Case 5 と Case 6 の 2 例に下痢を認めた。前者では投与開始 2 日後から投与終了 2 日後まで泥状か水様の下痢が 1 日 1~2 回出現、後者では投与開始 2 日後から投与終了翌日まで軟便か泥状の下痢が 1 日 1~3 回あり、両者共に止痢剤の投与は行わなくて正常便に回復した。その他の Case については副作用は認めなかった。

(2) 臨床検査値異常

実験材料及び方法のところで述べた種々の臨床検査を、投与開始前 5 日、投与開始日、投与終了翌日、投与終了 10 日の早朝空腹時に実施したが、いずれの検査でも異常あるいは異常値を示した Case はなかった。

III. 考 察

抗菌剤をヒトに投与した場合、その副作用の一つとして下痢がある。その原因としては消化管内における薬剤の残存活性量、抗菌スペクトル及びその強さなどの要因による腸内細菌叢のみだれや菌交代、場合によっては *C. difficile* の産生する Toxin が関与することもあるが、その他の細菌も関係する可能性があること述べられている⁴⁾。しかし、このような影響は個体差があり、また、薬剤の有する特性によっても状況は異なる。

ME 1207 の抗菌活性体である ME 1206 は嫌気性菌に対し抗菌力は弱い、好気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有していることから、腸内細菌叢への影響に対する検討が必要である。そこで健康成人 7 例に対し ME 1207 の 100 mg 力価含有錠を 2 錠すなわち 200 mg を 1 日 3 回、7 日間食後に経口投与し、糞便内細菌叢への影響をみると共に、糞便中濃度を測定、糞便から分離した種々の細菌に対する薬剤感受性を測定し、副作用及び臨床検査値への影響について検討した。

まず糞便内細菌叢への影響であるが、好気性菌を平

均菌数でみた場合、Enterobacteriaceae 中 *E. coli*, *Klebsiella* sp. は投与期間中に一過性に減少し、*Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp. 等に対する影響はなかった。Enterobacteriaceae 全体でみた場合、投与期間中に一過性に減少した。しかし、Case ごとにみた場合には後述の糞便中薬剤濃度が高い 3 例では投与期間中に Enterobacteriaceae のいずれも検出限界以下を示した。その他のグラム陰性桿菌やグラム陽性菌中 *Staphylococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Micrococcus* sp. に対する影響はなかったが、Case ごとにみた場合には Enterobacteriaceae の検出限界以下を呈した 3 例は *Enterococcus* sp. でも投与期間中に一過性に検出限界以下を示した。YLO では投与期間中に一時的に増加の傾向を示し、総好気性菌は一定の変化を認めなかった。嫌気性菌を平均菌数でみた場合、*B. fragilis* group の総菌数では影響はなかったが、Case ごとにみると糞便中薬剤濃度が高い 3 例では投与期間中に一過性に減少を示した。*Lactobacillus*, Peptococcaceae, Veillonellaceae は投与期間中に一過性の減少か検出限界以下を呈したが、Case ごとにみた場合には糞便中薬剤濃度が高い 3 例では、これら 3 菌種に対し影響が著しかった。総嫌気性菌では、投与期間中に軽度の減少傾向を示した。*C. difficile* あるいはその D-1 antigen が投与開始後より検出された Case は Case 1, Case 2, Case 3, Case 6 の 4 例であったが、Case 3 では経過中 D-1 antigen は検出されず、他の 3 剤では経過中一過性に 250~2,000 ng/g 検出された。投与開始前より *C. difficile* あるいはその D-1 antigen が検出された Case は、Case 5 と Case 7 の 2 例で、いずれも経過中一過性に 250~500 ng/g 検出された。

糞便中薬剤濃度について bioassay 法でみると ME 1207 を投与期間中すなわち投与開始 2, 4, 7 日後のすべてか投与開始 4, 7 日後に測定でき、Case 1, Case 5, Case 6 の ME 1206 は 233~1,730 μ g/g の範囲内で高濃度を示したが、他の 4 例は 0.12~1.48 μ g/g の範囲内で低濃度であった。一方、HPLC 法による測定での ME 1206 の濃度は、bioassay 法で ME 1206 が高濃度であった 3 例は 210~1,560 μ g/g の範囲内で、bioassay 法による濃度に類似した。一方、bioassay 法で低濃度であった 4 例は HPLC 法の ME 1206 検出限界が 4 μ g/g であることから、いずれも検出限界以下であった。

次に前述の糞便内細菌叢への影響をみた 7 例の糞便から分離された種々の細菌の接種菌量 10⁶CFU/ml に対する ME 1206 と CFTM, CPDX, CFIX, CFPZ, CCL の薬剤感受性をみると、グラム陽性菌中 *S.*

aureus, Coagulase-negative staphylococci に対する ME 1206 の MIC₉₀ は CPDX, CFPZ, CCL の MIC₉₀ と同様に類似し, CFTM, CFIX の MIC₉₀ より小であった。*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans* に対する ME 1206 の MIC₉₀ は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 他の 5 剤と同様に抗菌力は弱かった。グラム陰性桿菌中 *E. coli* に対する ME 1206 の MIC₉₀ は CPDX, CFIX の MIC₉₀ と類似か同じで, CFTM の MIC₉₀ より大, CFPZ, CCL の MIC₉₀ より小であった。*K. pneumoniae* subsp. *pneumoniae* に対する ME 1206 の MIC₉₀ は CFTM, CPDX の MIC₉₀ に類似し, CFIX の MIC₉₀ よりやや大, CFPZ, CCL の MIC₉₀ より小を示した。*K. oxytoca* に対する ME 1206 の MIC₉₀ は CFTM, CPDX, CFIX の MIC₉₀ に類似し CFPZ, CCL の MIC₉₀ より小であった。*C. freundii* に対する ME 1206 の MIC₉₀ は CFTM, CFIX の MIC₉₀ と類似か同等で, CPDX, CFPZ, CCL の MIC₉₀ よりやや小か小を呈した。*E. cloacae* に対する ME 1206 の MIC₉₀ は CFTM, CFIX の MIC₉₀ と同等か類似し, CPDX, CFPZ, CCL の MIC₉₀ よりやや小か小であった。嫌気性菌の *B. fragilis* group 中 *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. distasonis*, *B. uniformis* に対する ME 1206 の MIC₉₀ は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ かそれ以上で, 他の 5 剤と同様に抗菌力は弱かった。*C. difficile* に対する MIC₉₀ は 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ で, CFTM, CPDX, CFTX, CCL の MIC₉₀ と同じで, CFPZ の MIC₉₀ より大を示した。

副作用は 7 例中, Case 5 と Case 6 の 2 例に下痢が出現した。前者では投与開始 2 日後から投与終了 2 日後まで 1 日 1~2 回の下痢, 後者では投与開始 2 日後から投与翌日まで 1 日 1~3 回の軟便か下痢を認めたが, いずれも処置を行わずに回復した。その一因として, 両者共に糞便中の ME 1206 の濃度が高く, 糞便内細菌叢のみだれが考えられた。なお, *C. difficile* D-1 antigen が, これら 2 例中 1 例では投与開始前より一過性に検出され, 他の 1 例でも投与開始 2 日後よりやはり一過性に検出されたが, 200~1,000 ng/g の範囲内であり, ME 1207 の投与を続けても重篤になることはなく, *C. difficile* D-1 antigen の関与は否定的であるといえる。臨床検査値への影響については, 異常あるいは異常値を示した Case はなかった。

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) 測定再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 4) 坂崎利一: 下痢。腸炎と腸内細菌叢。最新医学 33: 2030~2033, 1978

EFFECT OF ME 1207, A NEW ORAL CEPHEM ANTIBIOTIC,
ON BACTERIAL FLORA IN HUMAN FECES

Takashi Motohiro, Shoichi Handa, Shuji Yamada,
Shinichiro Oki, Naoki Tsumura, Yoichiro Yoshinaga,
Hirokazu Sasaki, Keiko Oda, Masafumi Aramaki,
Akira Kawakami, Tatsuhiko Koga, Yasutaka Sakata,
Tohru Nishiyama, Kaoru Tominaga, Fumio Yamashita
Department of Pediatrics, School of Medicine, Kurume University
67 Asahimachi, Kurume 830, Japan

ME 1207, a newly developed oral cephem-antibiotic, was administered to seven healthy male volunteers in a dose of 200 mg, three times a day after meals for seven days, to study the effects of this drug on the fecal bacterial flora and to determine the fecal concentration of ME 1206, which is the main active form of ME 1207, furthermore, the antibacterial activity against organisms chosen at random from feces isolates was determined. The subjects were monitored for adverse reactions and abnormal laboratory findings. The results were as follows.

1. The mean changes in the bacterial flora consisted decreased counts of Enterobacteriaceae among aerobes, and of *Lactobacillus*, Peptococcaceae, Veillonellaceae, etc., among anaerobes during the treatment. Other remarkable changes in the fecal bacterial flora were also seen in each of the cases with a high fecal concentration of ME 1206.

2. *Clostridium difficile* was isolated from five volunteers in counts of $3.0 \times 10^2 - 2.2 \times 10^8$ CFU/g from the first day of treatment to the 30 th day after administration, and D-1 antigen was detected in six cases at levels of 250–2,000 ng/g from the 5 th day before treatment to the 30 th day after administration.

3. The fecal concentrations of ME 1206 were determined by bioassay, and values of 0.12–1,730 $\mu\text{g/g}$ were detected in all cases on the 2 nd, 4 th and 7 th days of treatment.

When assayed by HPLC, values of 210–1,560 $\mu\text{g/g}$ were detected in three cases on the 2 nd, 4 th and 7 th days. In the other four cases, the fecal concentration was below the limit of detection.

4. The MICs of ME 1206 for some species of Gram-positive cocci were similar to those of cefpodoxime (CPDX) and cefprozil. In case of some species of Enterobacteriaceae, the MICs of ME 1206 were similar to those of ceftamandole (CFTM), cefpodoxime (CPDX) and cefixime (CFIX). And for *Bacteroides fragilis* group the MICs of ME 1206 were as high as those of other cephem antibiotics; for *C. difficile* they were as high as those of CFTM, CPDX, CFIX and cefaclor.

5. As adverse reactions, mild diarrhea occurred during treatment in two cases (Case 5 and 6), and this was thought to have been due to the administration of ME 1207. There were no abnormal laboratory findings.