

泌尿器科領域における ME 1207 の臨床的検討

上 間 健 造・香 川 征

徳島大学医学部泌尿器科学教室*

(主任：香川 征教授)

今 川 章 夫・湯 浅 誠

高松赤十字病院泌尿器科

藤 村 宣 夫

藤村診療所

急性単純性膀胱炎 10 例，急性単純性腎盂腎炎 1 例，慢性複雑性尿路感染症 19 例に対して，ME 1207 を 1 日量 300～600 mg，3～5 日間経口投与し，次の成績を得た。

- 1) UTI 薬効評価基準判定による総合有効率は，急性単純性尿路感染症で 100%，慢性複雑性尿路感染症で 74% であった。
- 2) 菌消失率は，急性単純性尿路感染症で 100%，慢性複雑性尿路感染症で 88% であった。
- 3) 自他覚的副作用は 1 例も認めなかった。臨床検査値では血清ビリルビン値の軽度かつ一過性の上昇が 1 例に認められた。

Key words : ME 1207, 尿路感染症

ME 1207 は新しく合成されたエステル型経口セフェム剤である。本剤はグラム陽性菌，グラム陰性菌に広範囲の抗菌スペクトルを有し，特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* に対しては既存の経口セフェム剤と比較して優れた抗菌力を示し， β -lactamase に対しても安定である¹⁾。今回われわれは，泌尿器科領域の急性単純性尿路感染症と慢性複雑性尿路感染症とに本剤を投与して臨床効果および副作用を検討したので報告する。

対象患者は 1989 年 8 月から 1990 年 3 月までに徳島大学医学部附属病院泌尿器科および当科関連施設で治療を受け治験の同意の得られた 30 例(急性単純性膀胱炎 10 例，急性単純性腎盂腎炎 1 例，慢性複雑性膀胱炎 15 例，慢性複雑性腎盂腎炎 4 例；24 歳～82 歳，平均年齢 59 歳)とした。慢性複雑性尿路感染症患者の主たる基礎疾患は，神経因性膀胱 12 例，腎結石 2 例，その他が 5 例であった。全例カテーテル非留置例で，外来患者 25 例，入院患者 5 例であった。本剤投与直前に化学療法が施行されていた症例は 2 例のみであった。本剤の投与方法は原則として，急性単純性尿路感染症では本剤 100 mg を 1 日 3 回，3 日間とし，慢性複雑性尿路感染症では 100～200 mg を 1 日 3 回，5 日間経口投与とした。本剤の薬効に影響を与える他の薬剤や処置の

併用は行わなかった。総合臨床効果は UTI 薬効評価基準(第 3 版)²⁾に従い判定し，自他覚的症狀，膿尿，細菌尿の推移から，著効，有効，やや有効，無効の 4 段階評価による主治医独自の判定も併せて行った。安全性については，本剤投与中および投与後の自他覚的副作用と投与前後の臨床検査値(末梢血，肝機能，腎機能等)の異常変動により検討を行った。

急性単純性尿路感染症 11 例の臨床成績を Table 1 に示した。急性単純性腎盂腎炎の 1 例は，主治医判定は著効，UTI 薬効評価基準判定では有効であった。急性単純性膀胱炎 10 例の主治医判定は，著効 9 例，有効 1 例で有効率は 100%，UTI 薬効評価基準判定では著効 9 例，有効 1 例で有効率は 100% であった(Table 2)。本剤投与前に検出された *Escherichia coli* 7 株を主とする 8 菌種 15 株は全株が消失し，投与後出現菌は認めなかった(Table 3)。慢性複雑性尿路感染症 19 例の臨床成績を Table 4 に示した。主治医判定では著効 14 例，有効 1 例，やや有効 1 例，無効 3 例で有効率は 79% であった。UTI 薬効評価基準判定では，著効 11 例，有効 3 例，無効 5 例で総合有効率は 74% であった(Table 5)。UTI 疾患病態群別総合有効率では，単独感染群で 75%(16 例中，著効 9 例，有効 3 例，無効 4 例)，複数菌感染群では著効 2 例，無効 1 例

*〒770 徳島県徳島市蔵本町 2-50-1

Table 1. Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with ME1207

Patient no.	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
				dose (mg / day)	duration (days)			species	count (/ml)	MIC (μ g/ml)	UTI	Dr		
1	36	F	AUP	200 \times 3	3 (5)***	$\frac{+}{+}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> —	<u>10⁶</u>	<u>0.20</u>	moderate	excellent	—	—
2	24	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{+}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>K.pneumoniae</i></u> —	<u>10⁵</u>	<u>0.39</u> <u>0.20</u>	moderate	excellent	—	—
3	41	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> —	<u>10⁶</u>	<u>0.20</u>	excellent	excellent	—	—
4	51	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> —	<u>10⁴</u>	<u>0.20</u>	excellent	excellent	—	—
5	41	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	<u><i>S. saprophyticus</i></u> <u><i>P. acidovorans</i></u> <u><i>F. meningosepticum</i></u> —	<u>10⁶</u>	<u>1.56</u> <u>0.20</u> <u>6.25</u>	excellent	excellent	—	—
6	38	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> —	<u>10⁶</u>	<u>0.20</u>	excellent	excellent	—	—
7	25	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> <u><i>Flavobacterium</i> sp.</u> —	<u>10⁵</u>	<u>6.25</u> <u>12.5</u>	excellent	excellent	—	—
8	64	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	<u><i>E. faecalis</i></u> <u><i>P. mirabilis</i></u> —	<u>10⁶</u>	<u>400</u> <u>0.10</u>	excellent	excellent	—	—
9	53	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{\#}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> —	<u>10⁶</u>	<u>0.20</u>	excellent	excellent	—	—
10	52	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	<u><i>E. coli</i></u> —	<u>10⁷</u>	<u>0.39</u>	excellent	excellent	—	—
11	26	F	AUC	100 \times 3	3	$\frac{+}{-}$	$\frac{+}{-}$	<u><i>E. faecalis</i></u> —	<u>10⁶</u>	<u>200</u>	excellent	good	—	—

AUP : acute uncomplicated pyelonephritis

AUC : acute uncomplicated cystitis

*** : overall days of treatment

*before treatment
after treatment**UTI : criteria proposed by the UTI Committee
Dr : Dr's evaluation

Table 2. Overall clinical efficacy of ME1207 in acute uncomplicated cystitis

Symptom		Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteriuria
Pyuria		cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	cleared	decreased	unchanged	
Bacteriuria	eliminated	9			1						10 (100%)
	decreased (replaced)										0 (0%)
	unchanged										0 (0%)
Effect on pain on micturition		9 (90%)			1 (10%)			0 (0%)			Patient total 10
Effect on pyuria		10 (100%)			0 (0%)			0 (0%)			
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent					9 (90%)			overall efficacy rate 10/10 (100%)			
<input type="checkbox"/> Moderate					1 (10%)						
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)					0 (0%)						

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
15	15 (100%)	0 (0%)

* : regardless of bacterial count

Table 3. Bacteriological response to ME1207 in acute uncomplicated cystitis

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. saprophyticus</i>	1	1	
<i>E. faecalis</i>	2	2	
<i>E. coli</i>	7	7	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>P. acidovorans</i>	1	1	
<i>F. meningosepticum</i>	1	1	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1	
Total	15	15 (100)	0

* : regardless of bacterial count

Table 4. Clinical summary of complicated UTI patients treated with ME1207

Patient no.	Age Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation**		Side effects	Remarks
					dose mg · day	duration (days)		species	count (/ml)	MIC (μg/ml)	UTI	Dr		
12	47 F	CCP renal stone	—	3	100 × 3	5	# —	<i>K. pneumoniae</i> —	10 ⁷	0.10	excellent	excellent	—	—
13	74 M	CCP renal stone	—	3	100 × 3	5	# ±	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	0.20	moderate	good	—	—
14	75 M	CCC neurogenic bladder	—	4	100 × 3	5	# —	<i>E. faecium</i> —	10 ⁴	—	excellent	excellent	—	—
15	70 M	CCC neurogenic bladder	—	4	200 × 3	5	# #	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	50 400	poor	poor	—	—
16	68 F	CCC neurogenic bladder	—	4	100 × 3	5	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.20	excellent	excellent	—	—
17	68 M	CCC B.P.H	—	4	200 × 3	5	# #	CNS <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> GNF-GNR	10 ⁴ 10 ⁴	12.5 400 >400 25	poor	poor	—	—
18	76 M	CCP VUR	—	3	200 × 3	5	# —	CNS <i>F. meningosepticum</i> <i>S. haemolyticus</i>	10 ⁵ 10 ³	100 12.5 100	moderate	excellent	—	T-Bil 0.31-1.05-0.39 D-Bil 0.14-0.74-0.21
19	62 M	CCP hydronephrosis	—	6	200 × 3	5	# ±	<i>Flavobacterium</i> sp. <i>X. maltophilia</i> <i>P. acidovorans</i> <i>X. maltophilia</i>	10 ⁵ 10 ³	12.5 >400 0.1 >400	poor	excellent	—	—
20	81 F	CCC neurogenic bladder	—	4	200 × 3	5	# +	<i>S. aureus</i> <i>X. maltophilia</i> CNS	10 ⁴ 10 ³	12.5 200 50	poor	fair	—	—
21	71 F	CCC neurogenic bladder	—	4	200 × 3	5	# —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁵	0.20 400	moderate	excellent	—	—
22	60 F	CCC neurogenic bladder	—	4	200 × 3	5	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.20	excellent	excellent	—	—
23	72 F	CCC urethral stricture	—	4	200 × 3	5	# —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷	1.56	excellent	excellent	—	—
24	62 M	CCC neurogenic bladder	—	4	200 × 3	5	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.10	excellent	excellent	—	—
25	79 F	CCC neurogenic bladder	—	4	200 × 3	5	# —	<i>C. diversus</i> —	10 ⁶	0.39	excellent	excellent	—	—
26	68 F	CCC neurogenic bladder	—	6	200 × 3	5	# —	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i> <i>P. vulgaris</i> —	10 ⁶	0.39 200 0.10	excellent	excellent	—	—
27	68 F	CCC neurogenic bladder	—	4	200 × 3	5	# —	<i>P. mirabilis</i> —	10 ⁶	0.20	excellent	excellent	—	—
28	82 F	CCC bladder tumor	—	4	200 × 3	5	# #	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁵ 10 ⁴	400 ND	poor	poor	—	—
29	71 F	CCC neurogenic bladder	—	6	200 × 3	5	# —	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>E. faecium</i> —	10 ⁶	0.20 0.20 200	excellent	excellent	—	—
30	67 F	CCC neurogenic bladder	—	4	200 × 3	5	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁶	0.78	excellent	excellent	—	—

CCP : chronic complicated pyelonephritis

CCC : chronic complicated cystitis

VUR : vesicoureteral reflux

CNS : coagulase negative staphylococcus

GNF GNR : glucose-nonfermenting gram negative rod

ND : not done

. before treatment

after treatment

.. UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee

Dr : Dr's evaluation

Table 5. Overall clinical efficacy of ME1207 in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	11	1		12 (63.1%)
Decreased				0 (0%)	
Replaced	2		2	4 (21.1%)	
Unchanged		1	2	3 (15.8%)	
Effect on pyuria	13 (68.4%)	2 (10.5%)	4 (21.1%)	patient total 19	
<input checked="" type="checkbox"/> Excellent		11 (57.8%)		overall efficacy rate 14/19 (73.7%)	
<input type="checkbox"/> Moderate		3 (15.8%)			
<input type="checkbox"/> Poor (including failure)		5 (26.3%)			

Bacteriological response

Total no. of strains	Eradicated	Persisted*
24	21 (87.5%)	3 (12.5%)

*regardless of bacterial count

Table 6. Overall clinical efficacy of ME1207 classified by the type of infection

Group		No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate(%)
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 2 (post-prostatectomy)	0 (0%)				
	group 3 (upper UTI)	3 (15.8%)	1	2		3/3
	group 4 (lower UTI)	13 (68.4%)	8	1	4	9/13(69.2%)
	sub-total	16 (84.2%)	9	3	4	12/16(75.0%)
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	0 (0%)				
	group 6 (no indwelling catheter)	3 (15.8%)	2		1	2/3
	sub-total	3 (15.8%)	2		1	2/3
Total		19 (100%)	11	3	5	14/19(73.7%)

Indwelling catheter	No. of patients (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Yes	0 (0%)				
No	19 (100%)	11	3	5	14/19(73.7%)
Total	19 (100%)	11	3	5	14/19(73.7%)

Table 7. Bacteriological response to ME1207 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. aureus</i>	1	1	
CNS	2	2	
<i>E. faecalis</i>	3	2	1
<i>E. faecium</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	9	9	
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
<i>P. vulgaris</i>	1	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1		1
<i>C. diversus</i>	1	1	
<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1	
<i>X. maltophilia</i>	1		1
Total	24	21 (87.5)	3 (12.5)

CNS : coagulase negative staphylococcus *regardless of bacterial count

Table 8. Strains* appearing after ME1207 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>S. haemolyticus</i>	1
CNS	1
<i>E. faecalis</i>	2
<i>E. faecium</i>	1
<i>F. meningosepticum</i>	1
<i>X. maltophilia</i>	1
<i>P. acidovorans</i>	1
GNF-GNR	1
Total	9

No. of patients in whom strains appeared	$\frac{5}{19}$ (26.3%)
Total no. of patients evaluated	

* : regardless of bacterial count

CNS : coagulase negative staphylococcus

GNF-GNR : glucose-nonfermenting gram negative rod

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response to ME1207 treatment in UTI

Isolate	MIC ($\mu\text{g/ml}$) Inoculum size 10^6 cells/ml											Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	not done	
<i>S. aureus</i>						1/1						1/1
<i>S. saprophyticus</i>			1/1									1/1
CNS						1/1			1/1			2/2
<i>E. faecalis</i>										3/4		3/4
<i>E. faecium</i>										1/1	1/1	2/2
<i>E. coli</i>	14/14	1/1	1/1		1/1							17/17
<i>K. pneumoniae</i>	3/3											3/3
<i>P. vulgaris</i>	1/1											1/1
<i>P. mirabilis</i>	2/2											2/2
<i>E. cloacae</i>								0/1				0/1
<i>C. diversus</i>	1/1											1/1
<i>F. meningosepticum</i>					1/1							1/1
<i>Flavobacterium</i> sp.						2/2						2/2
<i>X. maltophilia</i>										0/1		0/1
<i>P. acidovorans</i>	1/1											1/1
Total	22/22 (100%)	1/1	2/2		2/2	4/4		0/1	1/1	4/6	1/1	37/40 (92.5%)

No. of strains eradicated/no. of strains isolated

CNS : coagulase-negative staphylococcus

であった (Table 6)。外来患者 14 例中 2 例 (14%)、入院患者 5 例 (症例 No. 17~21) 中 3 例が無効であった。投与前に *E. coli* 9 株を主とする 12 菌種 24 株が検出され、*Enterococcus faecalis*、*Enterobacter cloacae*、*Xanthomonas maltophilia* がそれぞれ 1 株残存したため、菌消失率は 88% であった (Table 7)。投与後出現菌は、グラム陽性菌が 4 菌種 5 株、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が 4 株認められ、その症例頻度は 26% (5 例/19 例) で、全例入院症例であった (Table 8)。MIC は投与前検出菌 40 株中 39 株で測定され、12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の 31 株 (79%) の菌消失率は 100% であった。最も多く検出された *E. coli* の MIC は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し全株消失していたが、17 株中 14 株 (82%) は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下の高い感受性であった。*E. faecalis* 4 株の MIC は 200 $\mu\text{g/ml}$ から 400 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、400 $\mu\text{g/ml}$ の 1 株以外が消失した。残存した *E. cloacae* と *X. maltophilia* の MIC はそれぞれ 50 $\mu\text{g/ml}$ 、>400 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 9)。投与後出現菌の MIC は、*Pseudomonas acidovorans* の 0.10 $\mu\text{g/ml}$ 以外は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ から >400 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。本剤投与中および投与後の自覚的副作用

は全例に認められなかった。本剤投与後の臨床検査値の異常変動は、血清ビリルビン値の軽度かつ一過性の上昇が 1 例に認められたが、臨床的には問題にはならなかった。

本剤は *E. coli*、*S. epidermidis*、*Klebsiella*、*Proteus* に強い抗菌力を示すことから、急性単純性膀胱炎には有用な薬剤と言える。また、今回の検討症例のようにカテーテル非留置の比較的軽度な尿路の基礎疾患を有する外来患者で、直前に化学療法が行われていない症例では、本剤が有効な菌種が検出される頻度が高いため有用な例が多いと考えられた。しかし、入院患者では無効例の頻度が高く、投与後出現菌には本剤の抗菌力の弱い *E. faecalis* やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が多く認められたことから、症例の選択には注意が必要と思われた。

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) 大越正秋、他：UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34 : 408~441, 1986

CLINICAL STUDIES ON ME 1207 IN UROLOGY

Kenzo Uema, Susumu Kagawa

Department of Urology, School of Medicine, Tokushima University,
2-50-1 Kuramoto-cho, Tokushima 770, Japan

Akio Imagawa, Makoto Yuasa

Department of Urology, Takamatsu Red Cross Hospital

Nobuo Fujimura

Fujimura Urological Clinic

We evaluated the clinical efficacy and safety of ME 1207 for the treatment of urinary tract infections (UTI). ME 1207 was administered orally at a daily dose of 300~600 mg to 30 patients for 3~5 days. The following results were obtained :

- 1) According to the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, the overall efficacy rate was 100 % in 11 patients with acute uncomplicated UTI and 74 % in 19 patients with chronic complicated UTI.
- 2) Bacteriologically, all of the 16 strains isolated in acute uncomplicated UTI and 21 (88 %) of the 24 strains isolated in chronic complicated UTI were eradicated.
- 3) No subjective side effects were observed. Laboratory studies revealed mild elevation of the serum bilirubin level in one patient.