

ME 1207 の尿中抗菌力に関する研究

—健康成人男子での ceftoram pivoxil との比較—

荒川 創一・守 殿 貞夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室*

宮崎 葉子・田村 淳・宮田 愛子・井田 孝志

高山 吉弘・吉田 隆・山本 治夫

明治製菓株式会社薬品総合研究所

新経口セフェム系抗生物質 ME 1207 の臨床第一相試験において回収された尿検体を用い、本剤の尿中抗菌力を ceftoram pivoxil (CFTM-PI) のそれと比較検討した。健康成人男子 8 名に、ME 1207 及び CFTM-PI の各 200 mg/回を 1 日 3 回食後経口投与し、経時的に尿を採取した。最高平均尿中濃度は、ME 1207 投与群で 183 $\mu\text{g/ml}$ (投与後 2 ~ 4 時間)、CFTM-PI 投与群で 227 $\mu\text{g/ml}$ (同 2 ~ 4 時間) であった。これらの尿検体を用いて、*Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* に対する尿中抗菌価及び尿中殺菌価を測定した。*S. epidermidis* に対して、ME 1207 投与群の尿中抗菌価及び尿中殺菌価は CFTM-PI 投与群のそれより優れていた。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対し、ME 1207 投与群の尿中抗菌価及び尿中殺菌価は CFTM-PI 投与群とほぼ同等に優れていた。

Key words : ME 1207, ME 1206, 尿中抗菌力, 尿中抗菌価, 尿中殺菌価

ME 1207 は明治製菓(株)によって開発された新経口エステル型セフェム系抗生物質であり、経口投与後腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を持った ME 1206 に加水分解される。

今回、著者らは本剤の尿路感染症に対する治療効果を予測する為、ME 1207 及び ceftoram pivoxil (CFTM-PI) を健康成人に 1 回 200 mg, 1 日 3 回食後に経口投与する cross over 試験¹⁾ で得られた尿検体中の抗菌力を比較検討したので報告する。

1. 実験材料及び方法

1. 尿検体

健康成人男子 8 名を対象として、ME 1207 200 mg もしくは CFTM-PI 200 mg を cross over 法で毎食後 1 日 3 回経口投与した。投与前及び初回投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10, 10~12, 12~14 及び 14~24 時間にそれぞれ蓄尿し、その一部を検体とした。凍結状態で保存されたこれら尿検体を解凍し、pH を測定した後、フィルター (0.22 μm) でろ過した無菌尿を測定用試料とした。

2. 希釈用尿

健康成人の尿約 7 l を混合し、ろ紙次いでフィルター (0.45 μm) でろ過した無菌尿を 5 N HCl で pH 6 に調整した。これを小分けして凍結し、使用時に解凍後、フィルター (0.22 μm) でろ過し、希釈用尿とした。

3. 使用菌株

エピゾーム研究所より分与された *Escherichia coli* GN 14071, *Klebsiella pneumoniae* GN 14182 株 (ME 1206 に対する MIC 値 (Table 1) は同研究所保存臨床分離株の MIC₅₀ に相当) 及び東京総合臨床検査センターより分与された *Staphylococcus epidermidis* M 173, *Serratia marcescens* M 396 株 (ME 1206 に対する MIC 値 (Table 1) は同施設保存臨床分離株の MIC₅₀ に相当) を使用した。

4. 菌液調整

被験菌株を感受性測定用ブイヨン (STB: 日水製薬) で 37°C 一夜培養後、希釈用尿で生菌数が 10⁴~10⁵ CFU/ml となるように調整した。

5. 尿中抗菌価及び尿中殺菌価の測定

*〒 650 神戸市中央区楠町 7-5-1

尿検体を希釈用尿で希釈し、8段階の2倍希釈系列液(容量:0.5ml)を作製した。これに被験菌液を50 μ lずつ接種した。37 $^{\circ}$ C一夜培養後、肉眼的に菌の発育を認めない最大希釈倍率を尿中抗菌価とした²⁾。更にこれら培養液0.1mlを感受性ディスク用培地(SDA:日水製薬)と混和・希釈して平板を作り、30 $^{\circ}$ C 48時間培養後、発育したコロニー数を測定した。初期菌数の99%を殺菌する最大希釈倍率を尿中殺菌価とした。

II. 結 果

1. 尿検体のpH及び尿中濃度

各検体のpHは時間ごとの平均値としてFig. 1に折れ線グラフで示した。pHは5.4から8.0の範囲で変動し、ME1207投与群、CFTM-PI投与群ともに同様の推移を示した。

各検体の尿中濃度について各時間ごとの平均値を棒グラフで示した(Fig.1)。最高平均尿中濃度は、ME1207投与群で183 μ g/ml(投与後2~4時間)、

CFTM-PI投与群で227 μ g/ml(同2~4時間)であった。ME1207投与群の尿中濃度は、CFTM-PI投与群よりやや低かったが、その推移はほぼ同様のパターンであった。

2. 尿中抗菌力

S. epidermidis M173株に対する尿中抗菌価(Fig.2)は、ME1207投与群がCFTM-PI投与群に比較し優れており、ほとんどの検体で128倍希釈でも菌の発育を認めなかった(以下 \geq 128と表現)。尿中殺菌価(Fig.3)は尿中抗菌価に比べ両投与群とも低下したが、ME1207投与群の尿中殺菌価はCFTM-PI投与群に比べ優れていた。

E. coli GN14071株に対する尿中抗菌価(Fig.4)及び尿中殺菌価(Fig.5)はME1207投与群及びCFTM-PI投与群ともに大部分の検体が \geq 16の値を示し、ME1207投与群はCFTM-PI投与群に比べ2倍程度優れていた。本菌に対する尿中抗菌価と尿中殺菌価には、*S. epidermidis*で認められたような両者間での著

Table 1. Antimicrobial activity of ME1206 and ceftoram against four test strains

Strain	MIC(μ g/ml)	
	ME1206	ceftoram
<i>Staphylococcus epidermidis</i> M173	0.78	3.13
<i>Escherichia coli</i> GN14071	0.78	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> GN14182	0.39	0.39
<i>Serratia marcescens</i> M396	1.56	1.56

Medium: Sensitivity disk agar (Nissui)

Inoculum size: 10^6 CFU/ml

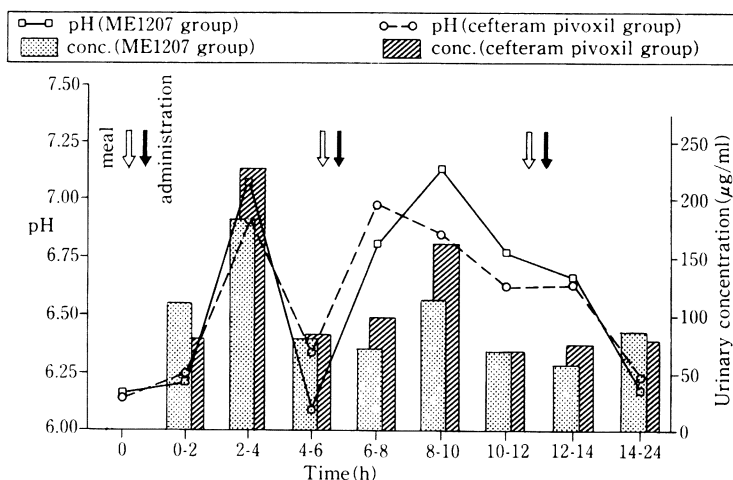


Fig. 1. Urinary concentration of ME1206 and ceftoram and pH of urine in healthy male volunteers(mean value of n=8).

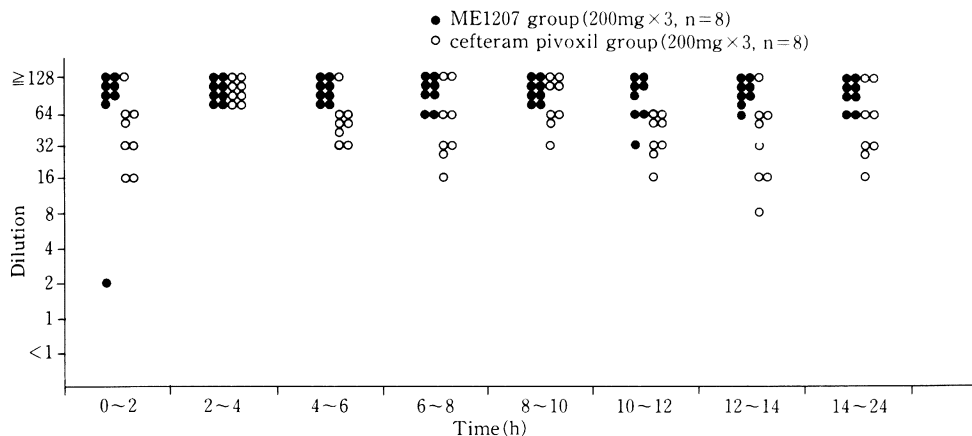


Fig. 2. Antibacterial activity of ME1206 and ceftoram excreted in urine against *Staphylococcus epidermidis* M173.

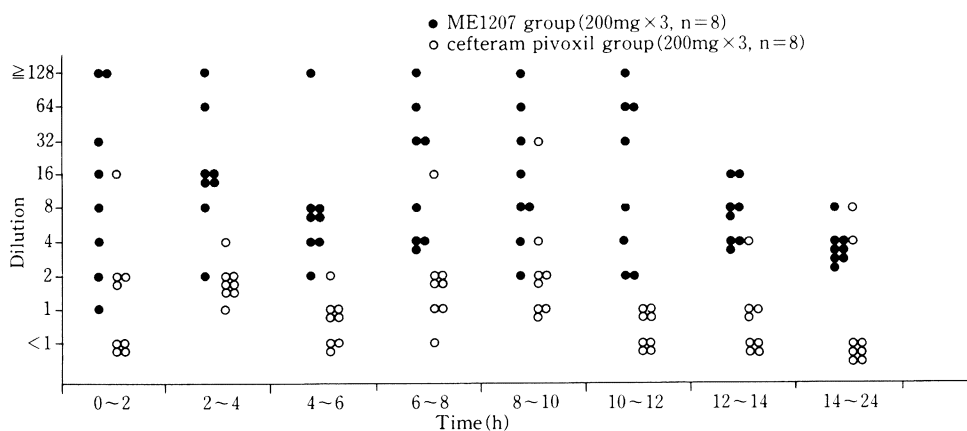


Fig. 3. Bactericidal activity of ME1206 and ceftoram excreted in urine against *Staphylococcus epidermidis* M173.

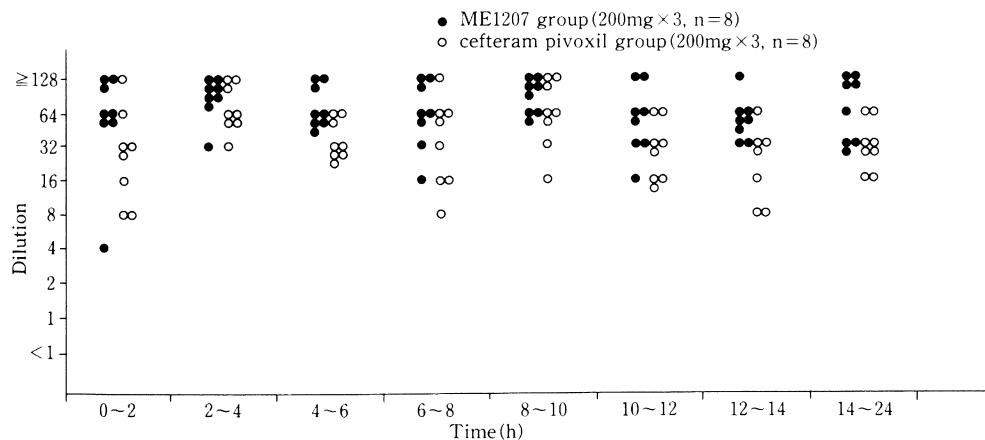


Fig. 4. Antibacterial activity of ME1206 and ceftoram excreted in urine against *Escherichia coli* GN14071.

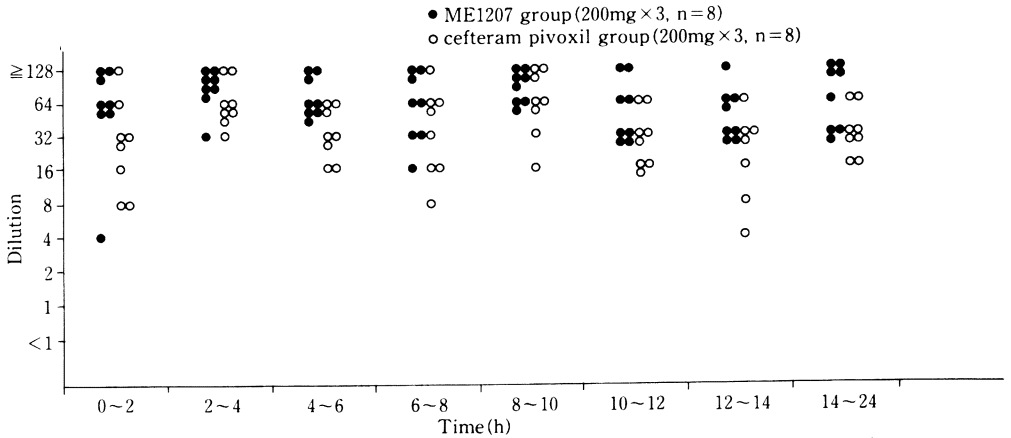


Fig. 5. Bactericidal activity of ME1206 and ceftoram excreted in urine against *Escherichia coli* GN14071.

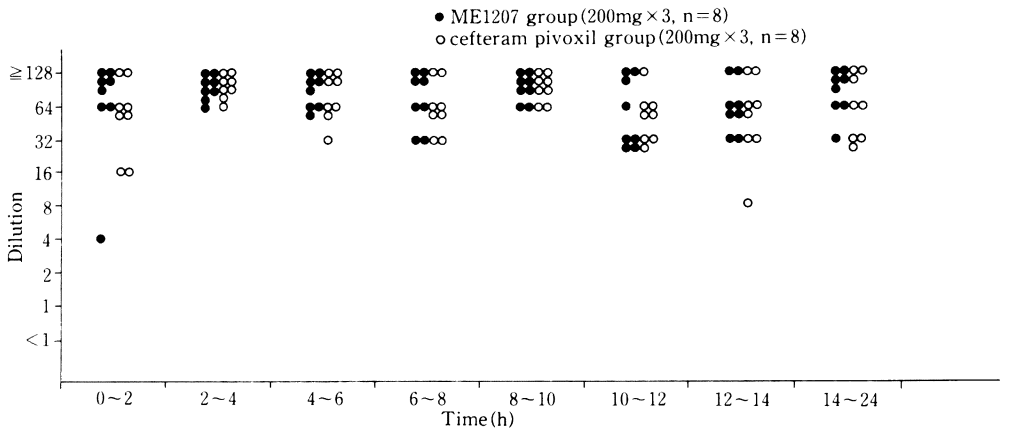


Fig. 6. Antibacterial activity of ME1206 and ceftoram excreted in urine against *Klebsiella pneumoniae* GN14182.

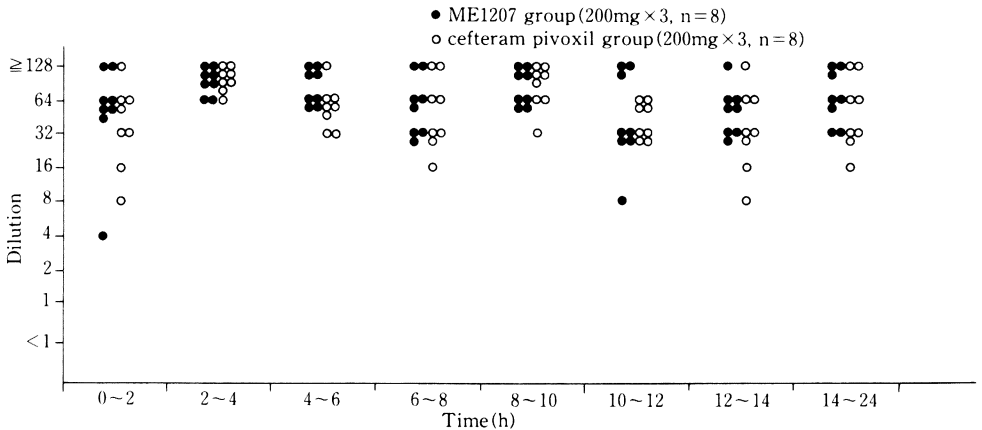


Fig. 7. Bactericidal activity of ME1206 and ceftoram excreted in urine against *Klebsiella pneumoniae* GN14182.

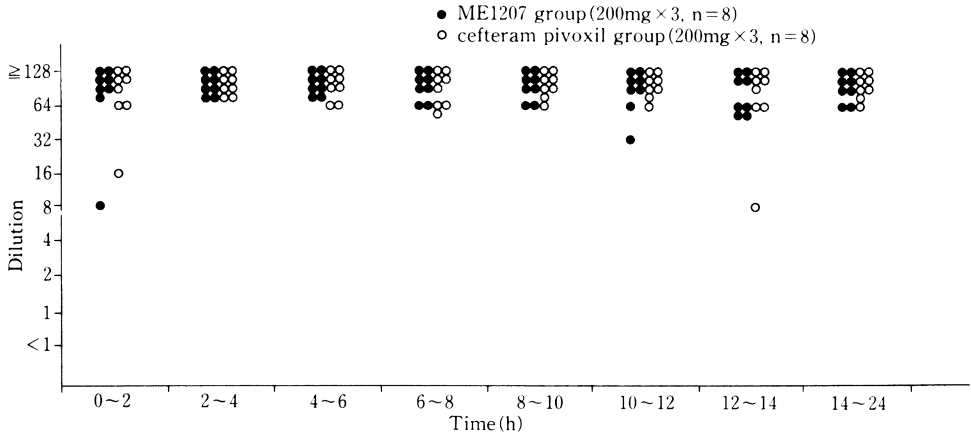


Fig. 8. Antibacterial activity of ME1206 and ceftoram excreted in urine against *Serratia marcescens* M396.

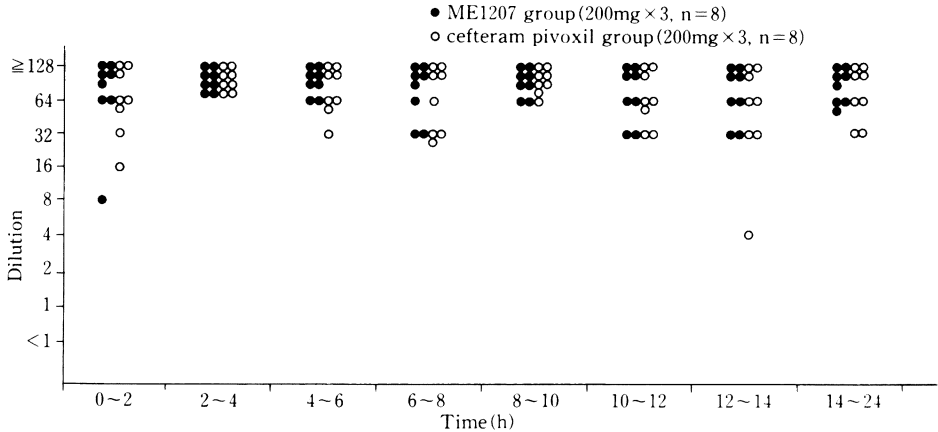


Fig. 9. Bactericidal activity of ME1206 and ceftoram excreted in urine against *Serratia marcescens* M396.

明な差は認められず、近似した成績であった。

K. pneumoniae GN 14182 株に対する尿中抗菌価 (Fig.6) 及び尿中殺菌価 (Fig.7) は両投与群の殆どの検体が ≥ 32 で、両群にほとんど差を認めず、尿中抗菌価と尿中殺菌価にも *E. coli* 同様ほとんど偏りはなかった。

S. marcescens M 396 株に対する尿中抗菌価 (Fig.8) 及び尿中殺菌価 (Fig.9) は両投与群の大部分が ≥ 32 で、両群に差は認められなかった。本菌では *E. coli* 及び *K. pneumoniae* と比較し、尿中抗菌価に対し尿中殺菌価がやや低下する傾向を認めたが、*S. epidermidis* ほど著明ではなかった。

III. 考 察

第3世代に属し、7位にアミノチアゾール基を有す

る経口セフェム系抗生物質、CFTM-PIやcefixime (CFIX) は、ヒトにおける尿中排泄が比較的低く、その蓄積尿中排泄率は前者で22% (投与後8時間まで)、後者で28% (投与後12時間まで)と報告されている^{3,4)}。ME 1207のヒトにおける蓄積尿中排泄率は約20% (投与後12時間まで)であり、CFTM-PI及びCFIXより更にやや低い¹⁾。しかし、抗菌力を示すのに十分な濃度が尿中に排泄され、しかも尿中での抗菌活性が失われていないのであれば、尿路感染症に確実な臨床効果が期待できる。そこで経口投与したときに腎を経て排泄された薬剤を含有する尿を用いて、その抗菌力を測定することにより臨床効果を推測することが可能と考え、本実験を行った。

尿検体のバックグラウンドとしてそのpHの変動が、

個体間及び時間の経過により認められた (Fig.1)。この pH の変動は、食事などの影響によるものと考えられた。しかし 2 薬剤群間で類似した変動を示したので、尿中抗菌力の比較に影響はないものと判断した。また希釈用尿は一律に pH 6 に調整されたものを用いた。

ME 1207 投与群の尿中抗菌力は *E. coli* に対しては CFTM-PI 投与群よりやや優れ、*K. pneumoniae*, *S. marcescens* に対してはほぼ同等、*S. epidermidis* に対して明らかに優れていた。尿中の抗菌力は、尿の浸透圧及び pH 等の違いにより薬剤感受性測定用の培地中と異なる可能性があるが、ME 1206 は Fig.1 に示した pH の変動内では、尿中においても優れた抗菌力を示すことが認められた。なお、尿中抗菌価と尿中殺菌価の差は *E. coli*, *K. pneumoniae* ではほとんど認められなかったのに対し、*S. marcescens* では一部の時間帯の検体で尿中殺菌価が低下し、*S. epidermidis* では各時間帯を通じて尿中抗菌価に比し尿中殺菌価が著明に低下していた。一般に β -lactam 剤では増殖期の菌に強い殺菌作用を示すことが知られている⁵⁾。従って、*S. epidermidis* で認められた尿中殺菌価の低下は、*E. coli* などのグラム陰性菌に比べ本菌の尿中における増殖速度が遅くなったためと考えられる。

以上の結果より、ME 1207 は尿路感染症において CFTM-PI と同等ないしそれ以上の臨床効果を示すことが期待される。

文 献

- 1) 島田 馨, 松元 隆, 小宮 泉, 新開祥彦: 新経口セフェム剤, ME 1207 の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 40(S-2): 105~119, 1992
- 2) 前田浩志, 他: 泌尿器科領域における cefdinir の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 37(S-2): 806~822, 1989
- 3) 岸 洋一, 北原 研, 富永登志, 新島端夫, 西村洋司, 斉藤 功, 石井泰憲, 河村 毅: 尿路感染症に対する Cefixime (CFIX) の基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 33 (S-6): 541~558, 1985
- 4) 鈴木恵三, 高梨勝男, 名出頼男, 小川 忠, 玉井秀亀, 柳岡正範, 置塩則彦, 花井俊典: 新しいセフェム系抗生物質 T-2588 の吸収と排泄ならびに尿路感染症に対する有用性の検討. *Chemotherapy* 34(S-2): 656~675, 1986
- 5) Cozens R M, Tuomanen E, Tosch W, Zak O, Suter J, Tomasz A: Evaluation of the bactericidal activity of β -lactam antibiotics on slowly growing cultured in the chemostat. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 797~802, 1986

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ME1207 IN URINE AFTER ADMINISTRATION TO HEALTHY VOLUNTEERS

Soichi Arakawa¹⁾, Sadao Kamidono¹⁾

Yoko Miyazaki²⁾, Atsushi Tamura²⁾, Aiko Miyata²⁾

Takashi Ida²⁾, Yoshihiro Takayama²⁾, Takashi Yoshida²⁾, Haruo Yamamoto²⁾

¹⁾ Department of Urology, School of Medicine, Kobe University

7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650, Japan

²⁾ Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

The antimicrobial activity of ME1207 was determined using the urinary samples recovered in the Phase I study. A dose of 200mg of ME1207 or ceftam pivoxil (CFTM-PI) was administrated three times per day to 8 adult healthy male volunteers by the cross-over method. The urinary samples were recovered on time. The mean peak of urinary levels for the ME1207 group was 183 μ g/ml (2~4h) and 227 μ g/ml (2~4h) for the CFTM-PI group. Antibacterial activity and bactericidal activity in urine against *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens* were determined with the above urinary samples. Antibacterial activity and bactericidal activity in the ME1207 group against *S. epidermidis* in urine were superior to those in the CFTM-PI group. Against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. marcescens*, the antibacterial activity and bactericidal activity in the ME1207 group in urine were almost as strong as those in the CFTM-PI group.