

MT-141 の基礎的・臨床的研究

斎藤 玲・加藤康道・石川清文・小田柿栄之輔

篠原正英・森田香代子・福原育夫

北海道大学医学部第二内科

富 沢 磨須美

札幌北辰病院内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院内科

佐 藤 清

北海道大学病院検査部

MT-141 は新しい cephamycin 系抗生物質である。本剤の臨床分離菌に対する MIC のピークは *S. aureus* では 6.3~12.5 μ g/ml, *E. coli* 0.4, *K. pneumoniae* 0.4~0.8, *P. mirabilis* 0.8~1.6, *P.morganii* 0.8, *S. marcescens* 6.3~25, *P. aeruginosa* >100 であった。6名の健康成人男子に本剤 0.5g および 1g を各3名に静注し、血中濃度および尿中排泄をみた。血中濃度は平均値で 0.5g では5分 89.0, 1時間 41.0, 8時間 3.9 μ g/ml, 1g ではそれぞれ 176.7, 80.3, 8.5 μ g/ml であった。 $T_{1/2}$ はいずれも約2時間であった。8時間までの尿中排泄率は、ともに78%であった。cross-overによりみた LMOX の成績に比べて、血中濃度は高く、 $T_{1/2}$ は長かったが、尿中排泄率は低かった。内科的感染症 28例に本剤1回 1g 1日2回の点滴静注を主とする投与で治療効果をみた。投与期間は5~14日間であった。敗血症1例、呼吸器感染症12例、胆道感染症3例、尿路感染症12例で、臨床効果は著効13例、有効8例、やや有効4例、無効3例で、有効率は75%であった。臨床的に副作用はなく、検査値異常として好酸球増多が1例あった。

MT-141 は明治製菓中央研究所において開発された、新しい cephamycin 系抗生物質であり、その化学名は sodium(6R, 7S)-7-[(S)-2-(2-amino-2-carboxyethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[[1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4, 2, 0]oct-2-ene-2-carboxylate heptahydrate で、7位側鎖にアミノ酸を含むことが特徴で、3位には methyl-tetrazol 基をもっている¹⁾。抗菌作用は殺菌作用を示し、その機序上、初期静止期の菌に対しても作用し、また菌体の複数箇所から溶菌現象が認められるなど特異な性質をもち、MICより推定される以上の治療効果を示すといわれる^{2,3,4)}。本剤は従来の cephamycin 系抗生物質と同様に β -lactamase に安定であり、抗菌スペクトルも近似している。この MT-141 について、臨床分離菌に対する抗菌力、健康成人男子における静注時の体内動態、臨床成績などについて検討を行なったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

北大病院検査部において、臨床材料より分離した *S.*

aureus, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P.morganii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* の各 27 株について、日本化学療法学会標準法に従い、接種菌量 10^6 cells/ml で MIC を測定した。菌接種はマイクロプランター MIT-P を用いた。なお、対照薬剤として、Cefmetazol (CMZ), Cefotetan (CTT), Latamoxef (LMOX) を用いた。

2. 体内動態

6名の健康成人男子 volunteer 一人々の年齢、体重、身長を Table 1 に示した一を、体重など平均値が均等になるよう配慮して各3名の2群に分けた。MT-141の皮内テスト陰性を確認後、0.5g および 1g を 20ml の生食に溶解し、3分間で静注し、血中濃度および尿中排泄をみた。各群1週間の間隔をおき、cross-over にて LMOX も同様の投与方法で行なった。採血は、投与後 5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間 および 8時間に行ない、採尿は、0~2時間、2~4時間、4~6時間、6~8時間のものをまとめて採取した。

薬剤濃度測定は、MT-141 は検定菌として *E. coli*

del に従い Damping 付き Gauss-Newton 法による非線形最小自乗法プログラムの方法で、薬動学的パラメーターを算出した。

3. 臨床成績

1982年3月より1983年1月までに、治療を行なった感染症患者28例について、MT-141の臨床効果を検討した。症例は、敗血症1例、気管支肺炎6例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎2例、急性咽喉炎2例、急性膀胱炎2例、慢性膀胱炎5例、急性腎盂腎炎5例、急性胆嚢炎1例、急性胆管炎2例である。

男性10例、女性18例で、年齢は22歳から84歳で、60歳以上が約半数を占め、平均年齢は55歳であり、糖尿病など基礎疾患をもつものが多かった。

MT-141の投与量としては1回1g、1日2回が最も多く22例であり、その他2g2回が4例、0.5g1回1例、0.5g2回が1例あった。投与期間は7日間を基準としたが、3~14日間であった。投与方法は全例点滴静注で

clinical isolates to antibiotics

行なった。

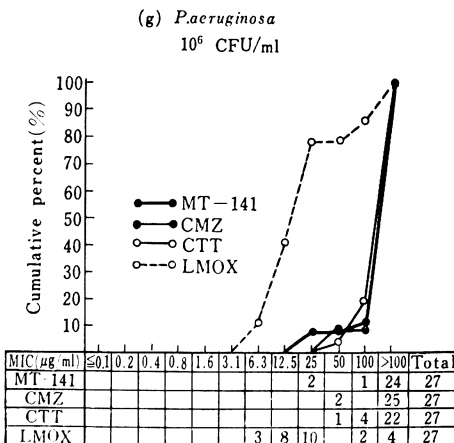
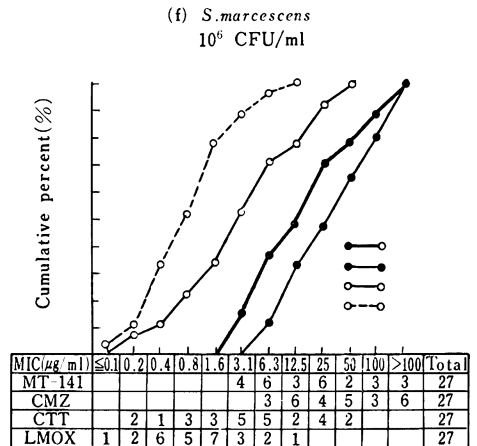
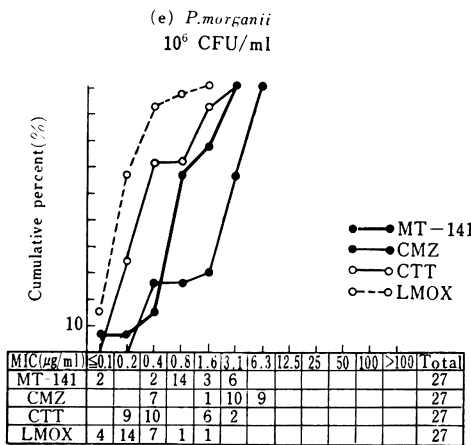
効果判定は、細菌学的効果と総合臨床効果でみた。細菌学的効果は病巣よりの検体から検出した菌の消長をみて、菌消失、菌減少、菌不変、菌交代の4段階で判定した。総合臨床効果は、細菌学的効果と臨床症状の経過を併せて判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

本剤使用中の副作用については、臨床経過を詳細に観察し、薬剤に関連あると推定されるものはすべてチェックするように心掛けた。また薬剤投与前後における血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 血液像)、肝機能検査(GOT, GPT, Al-P)、腎機能検査(BUN, Cr.)などを行ない、薬剤による影響の有無をみた。

II. 結果

1. 抗菌力

結果は個々の菌種別に Fig. 1 に一括して示した。S. aureus に対する MT-141 の MIC は 6.3~12.5μg/



ml にピークがあって、全体の 78% を占めた。CMZ に比べて 2 段階悪いが、CTT, LMOX と近似であった。*E. coli* に対する MIC は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあって、0.4 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 93% を占めた。CMZ より 1 段階よいが、CTT, LMOX より劣った。*K. pneumoniae* は 0.4~0.8 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、全体の 93% を占めた。100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株が 1 株あった。CMZ より優れた抗菌力を示したが CTT, LMOX より劣った。*P. mirabilis* は 0.8~1.6 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、1.6 $\mu\text{g/ml}$ 以下が 96% を占めた。*P. morganii* は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり、全株が 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。*Proteus sp.* に対しては CMZ より良く、CTT, LMOX より劣った。*S. marcescens* は 3.1 $\mu\text{g/ml}$ から >100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、6.3 $\mu\text{g/ml}$ と 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを認めた。他剤もそれぞれ広く分布しているが、傾向として、CMZ より良く、CTT, LMOX より劣った。*P. aeruginosa* では >100 $\mu\text{g/ml}$ が 89% を占め、25 $\mu\text{g/ml}$ が 2 株あった。CMZ, CTT も同様に LMOX が

若干抗菌力がよかった。

2. 体内動態

MT-141 および LMOX の 0.5g および 1g の静注後の血中濃度について Bioassay で測定したものを Table 2, 3 に、HPLC によるものを Table 4, 5 に、これらを図示したものを Fig. 2 に示した。Bioassay の成績でみると、0.5g 静注後、MT-141 は 3 例の平均値で、5 分 89 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間 41 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間 3.9 $\mu\text{g/ml}$ の値で、LMOX のそれぞれ 70.3, 28, 1.9 $\mu\text{g/ml}$ より高い値を示した。1g 静注では、MT-141 は 5 分 176.7 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間 80.3 $\mu\text{g/ml}$ 、8 時間 8.5 $\mu\text{g/ml}$ で、LMOX のそれぞれ 151.0, 55.3, 5.3 $\mu\text{g/ml}$ より高い値を示した。Fig. 2 に示した図で、その傾向が明確に示されている。HPLC による成績は、Bioassay の成績と、ほぼ同じ傾向を示した。これらの成績より算出された薬動学的パラメータを Table 6 に示した。 β 相の $T_{1/2}$ は、Bioassay の成績でみると MT-141 の 0.5g で 1.92 時間、1g で 1.95 時間で、ほぼ 2 時間であった。HPLC

Table 2 Serum concentration of MT-141 and LMOX after 0.5g intravenous bolus injection in a cross-over test (Bioassay)

		($\mu\text{g/ml}$)							
Drug	Case	5 min.	15min.	30min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
MT-141	1	89	68	52	40	27	12.8	6.6	4.5
	2	92	70	55	42	26	15	7.4	4.2
	3	86	72	54	41	25	11	5.6	3.1
	Mean \pm S.E.	89 \pm 1.73	70 \pm 1.15	53.7 \pm 0.88	41 \pm 0.58	26 \pm 0.58	12.9 \pm 1.16	6.5 \pm 0.52	3.9 \pm 0.43
LMOX	1	67	46	36	24	16	7.2	3.6	1.9
	2	74	49	38	31	17	9.4	4.6	2.5
	3	70	51	38	29	16	6.6	3.2	1.4
	Mean \pm S.E.	70.3 \pm 2.03	48.7 \pm 1.45	37.3 \pm 0.67	28 \pm 2.08	16.3 \pm 0.33	7.7 \pm 0.85	3.8 \pm 0.42	1.9 \pm 0.32

Table 3 Serum concentration of MT-141 and LMOX after 1g intravenous bolus injection in a cross-over test (Bioassay)

		($\mu\text{g/ml}$)							
Drug	Case	5 min.	15min.	30min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
MT-141	4	155	128	88	72	44	22.5	11.5	7.7
	5	190	140	108	84	58	29	14.5	8.3
	6	185	132	115	85	55	31	14.5	9.6
	Mean \pm S.E.	176.7 \pm 10.93	133.3 \pm 3.53	103.7 \pm 8.09	80.3 \pm 4.18	52.3 \pm 4.26	27.5 \pm 2.57	13.5 \pm 1.00	8.5 \pm 0.56
LMOX	4	128	82	61	46	28	11	6.2	3.2
	5	150	105	84	64	44	21	11.5	6.3
	6	175	96	82	56	40	22	10.5	6.4
	Mean \pm S.E.	151.0 \pm 13.58	94.3 \pm 6.69	75.7 \pm 7.36	55.3 \pm 5.21	37.3 \pm 4.81	18 \pm 3.51	9.4 \pm 1.63	5.3 \pm 1.05

Table 4 Serum concentration of MT-141 and LMOX after 0.5g intravenous bolus injection in a cross-over test (HPLC)

		($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
Drug	Case	5 min.	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
MT-141	1	99.3	71.0	55.1	41.5	27.9	13.4	6.2	3.8
	2	98.3	70.8	60.1	44.9	31.2	15.9	7.7	4.7
	3	93.4	72.5	59.7	41.2	26.9	11.4	5.4	2.8
	Mean	97.0	71.4	58.5	42.5	28.6	13.6	6.4	3.3
	\pm S.E.	± 1.82	± 0.52	± 1.69	± 1.18	± 1.31	± 1.31	± 0.66	± 0.54
LMOX	1	64.6	45.4	33.5	22.4	14.6	7.0	3.3	1.6
	2	76.2	48.8	37.2	27.2	18.4	9.1	4.6	2.6
	3	64.4	51.6	36.6	24.1	14.2	6.0	2.3	0.8
	Mean	68.4	48.6	35.7	24.6	15.7	7.4	3.4	1.7
	\pm S.E.	± 3.90	± 1.80	± 1.13	± 1.42	± 1.32	± 0.92	± 0.65	± 0.52

Table 5 Serum concentration of MT-141 and LMOX after 1g intravenous bolus injection in a cross-over test (HPLC)

		($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
Drug	Case	5 min.	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	8 hr.
MT-141	4	174.9	135.1	100.6	75.1	49.7	23.6	11.6	7.9
	5	203.8	144.2	122.8	97.2	60.9	29.6	15.0	8.5
	6	202.7	155.7	125.3	92.5	59.8	32.6	15.8	9.8
	Mean	193.8	145.0	116.2	88.2	56.8	28.6	14.2	8.8
	\pm S.E.	± 9.43	± 5.98	± 7.87	± 6.72	± 3.56	± 2.67	± 2.22	± 0.57
LMOX	4	108.1	74.0	59.3	37.3	23.0	9.9	6.8	3.2
	5	152.3	102.4	73.9	58.1	41.0	20.5	10.5	6.2
	6	147.6	104.6	72.0	58.1	35.7	20.4	10.6	6.9
	Mean	136.0	93.7	68.4	51.2	33.2	16.9	9.3	5.4
	\pm S.E.	± 14.0	± 9.86	± 4.58	± 6.92	± 5.33	± 3.53	± 1.22	± 1.14

Fig. 2 Serum concentrations of MT-141 and LMOX after intravenous bolus injection

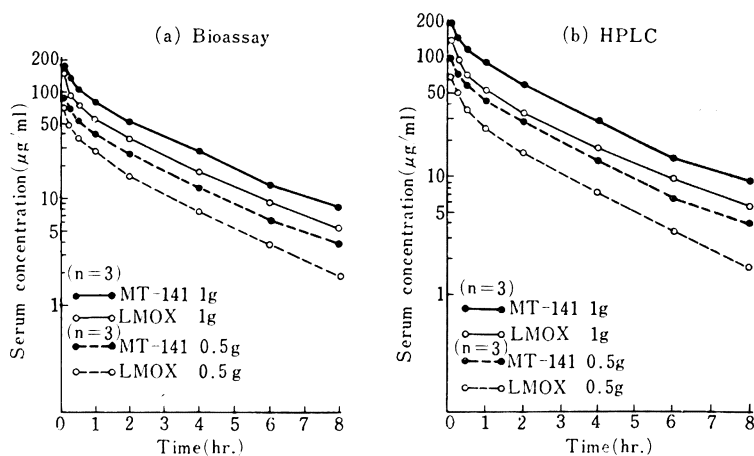


Table 6 Pharmacokinetic parameters of MT-141 and LMOX in volunteers

Parameters	MT-141				LMOX			
	0.5g i.v.		1g i.v.		0.5g i.v.		1g i.v.	
	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC	Bioassay	HPLC
C_1^0 $\mu\text{g/ml}$	103.4	118.3	217.1	241.2	91.0	85.4	224.0	173.0
A $\mu\text{g/ml}$	47.8	55.2	105.3	116.8	48.4	50.5	138.6	101.4
B $\mu\text{g/ml}$	55.5	63.1	111.8	124.5	42.6	34.8	85.4	70.6
α hr^{-1}	3.67	5.21	5.16	5.66	6.03	4.36	8.01	4.85
β hr^{-1}	0.36	0.39	0.36	0.37	0.44	0.39	0.40	0.36
K_{12} hr^{-1}	1.28	1.98	2.02	2.26	2.56	1.92	4.16	2.22
K_{21} hr^{-1}	2.13	2.94	2.85	3.09	3.04	1.99	3.29	2.21
K_{e1} hr^{-1}	0.62	0.68	0.65	0.67	0.86	0.84	0.97	0.79
$T_{1/2\beta}$ hr.	1.92	1.79	1.95	1.89	1.59	1.76	1.74	1.94
V_1 l/man	4.85	4.25	4.68	4.22	5.54	5.98	4.71	6.02
V_2 l/man	2.85	2.74	3.27	2.92	4.57	5.22	5.49	5.83
$V_{d\beta}$ l/man	8.28	7.43	8.50	7.63	10.9	12.6	11.0	13.0
AUC $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$	166.8	174.5	335.4	360.3	105.3	101.3	233.4	220.8
Cl l/hr/man	3.01	2.88	3.01	2.80	4.77	4.99	4.46	4.80

では若干短い傾向を示した。LMOX ではそれぞれ 1.59, 1.74 時間で、MT-141 より短かった。Bioassay では MT-141 は、0.5g の場合 C_1^0 が $103.4\mu\text{g/ml}$ 、AUC が $166.8\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で、1g ではそれぞれ $217.1\mu\text{g/ml}$ 、 $335.4\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と dose response を認める成績が得られた。AUC では MT-141 は LMOX の約 1.5 倍の大きさを示した。

尿中排泄について、MT-141, LMOX ともに Bioassay による成績を Table 7, 8 に、HPLC によるものを Table 9, 10 に示した。両者を図示したものを Fig. 3 に示し

た。MT-141 の尿中濃度は Bioassay の場合、0.5g では 0~2 時間で平均 $560\mu\text{g/ml}$ 、2~4 時間で $540\mu\text{g/ml}$ と高い濃度を示し、6~8 時間でも $100\mu\text{g/ml}$ 以上を示した。尿中排泄率は 8 時間までで $77.5\sim 79.8\%$ で平均 78.3% であった。1g では、尿中濃度は 0~2 時間で $1,633\mu\text{g/ml}$ と高濃度を示し、6~8 時間でも $250\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は 8 時間までで $72.9\sim 84.6\%$ で平均 77.5% であった。投与量の差により、尿中濃度が高まるが、排泄率には差がなかった。LMOX は、尿中排泄については、MT-141 より尿中濃度は高く、かつ尿

Fig. 3 Urinary excretion of MT-141 and LMOX after intravenous bolus injection

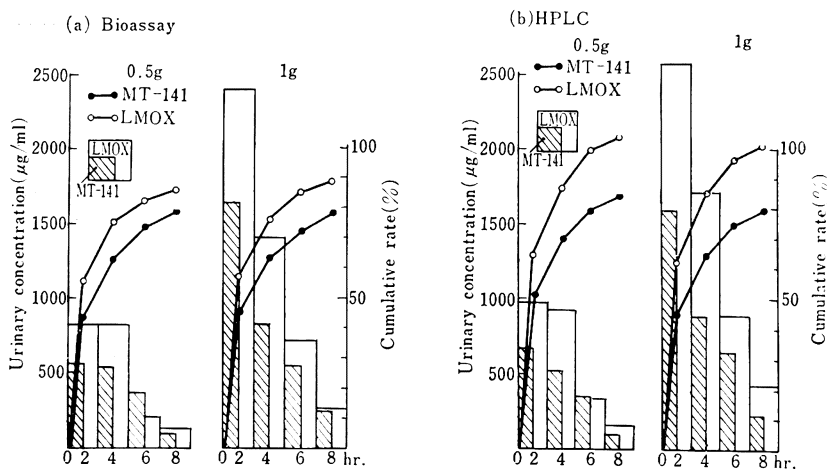


Table 7 Urinary excretion of MT-141 and LMOX after 0.5g intravenous bolus injection in a cross-over test (Bioassay)

Case	Hr.	Drug	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8	
			MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX
1	Urine volume(ml)		522	462	296	155	390	310	575	293		
	Concentration(μ g/ml)		380	580	350	740	150	160	48	68		
	Excretion (mg)		198	268	104	115	58.5	49.6	27.6	19.9	388.1	452.2
	Recovery (%)		39.7	53.6	20.7	22.9	11.7	9.92	5.52	3.98	77.6	90.4
2	Urine volume(ml)		347	290	186	125	150	105	170	117		
	Concentration(μ g/ml)		640	920	490	780	380	320	170	170		
	Excretion (mg)		222	267	91.1	97.5	57.0	33.6	28.9	19.9	399.1	417.8
	Recovery (%)		44.4	53.4	18.2	19.5	11.4	6.72	5.78	3.98	79.8	83.6
3	Urine volume(ml)		348	310	123	85	73	127	228	100		
	Concentration(μ g/ml)		660	960	780	940	580	150	86.0	140		
	Excretion (mg)		230	298	95.9	79.9	42.3	19.1	19.6	14.0	387.6	410.6
	Recovery (%)		45.9	59.5	19.2	16.0	8.47	3.81	3.92	2.80	77.5	82.1
Mean \pm S.E.	Urine volume(ml)		406 \pm 58.2	354 \pm 54.3	202 \pm 50.6	122 \pm 20.3	204 \pm 95.5	181 \pm 65.0	324 \pm 126	170 \pm 61.7		
	Concentration(μ g/ml)		560 \pm 90.2	820 \pm 121	540 \pm 126.6	820 \pm 61.1	370 \pm 124	210 \pm 55.1	101 \pm 36.0	126 \pm 30.3		
	Excretion (mg)		217 \pm 9.61	278 \pm 10.2	97 \pm 3.76	97.3 \pm 10.1	52.6 \pm 5.17	34.1 \pm 8.81	25.4 \pm 2.91	17.9 \pm 1.97	391.6 \pm 3.75	426.9 \pm 12.8
	Recovery (%)		43.3 \pm 1.89	55.5 \pm 2.00	19.4 \pm 0.73	19.5 \pm 1.99	10.5 \pm 1.03	6.82 \pm 1.76	5.07 \pm 0.58	3.59 \pm 0.39	78.3 \pm 0.75	85.4 \pm 2.55

Table 8 Urinary excretion of MT-141 and LMOX after 1 g intravenous bolus injection in a cross-over test (Bioassay)

Case	Hr.		0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8	
	Drug		LMOX		MT-141		LMOX		MT-141		LMOX	
	Items		MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX
4	Urine volume(ml)		565	485	345	242	335	225	490	155		
	Concentration(μ g/ml)		900	1,300	560	860	270	300	110	190		
	Excretion (mg)		509	631	193	208	90.5	67.5	53.9	29.5	846.1	936.0
	Recovery (%)		50.9	63.1	19.3	20.8	9.05	6.75	5.39	2.95	84.6	93.6
5	Urine volume(ml)		198	320	239	395	157	193	300	210		
	Concentration(μ g/ml)		2,200	1,840	660	540	560	430	160	190		
	Excretion (mg)		436	589	158	213	87.9	83.0	48.0	39.9	729.3	924.9
	Recovery (%)		43.6	58.9	15.8	21.3	8.79	8.30	4.80	3.99	72.9	92.5
6	Urine volume(ml)		228	120	155	54	100	79	132	100		
	Concentration(μ g/ml)		1,800	4,000	1,250	2,800	820	1,400	480	420		
	Excretion (mg)		410	480	194	151	82.0	111	63.4	42.0	749.5	784.0
	Recovery (%)		41.0	48.0	19.4	15.1	8.20	11.1	6.34	4.20	75.0	78.4
Mean \pm S.E.	Urine volume(ml)		330 \pm 118	308 \pm 105	246 \pm 55.0	230 \pm 98.6	197 \pm 70.8	166 \pm 44.3	307 \pm 103	155 \pm 31.8		
	Concentration(μ g/ml)		1,633 \pm 384	2,380 \pm 825	823 \pm 215	1,400 \pm 706	550 \pm 159	710 \pm 347	250 \pm 116	267 \pm 76.7		
	Excretion (mg)		452 \pm 29.6	567 \pm 45.0	182 \pm 11.8	191 \pm 19.9	86.8 \pm 2.51	87.2 \pm 12.7	55.1 \pm 4.49	37.1 \pm 3.86	775.0 \pm 36.0	881.6 \pm 48.9
	Recovery (%)		45.2 \pm 2.96	56.7 \pm 4.50	18.2 \pm 1.18	19.1 \pm 1.99	8.68 \pm 0.25	8.72 \pm 1.27	5.51 \pm 0.45	3.71 \pm 0.39	77.5 \pm 3.60	88.2 \pm 4.89

Table 9 Urinary excretion of MT-141 and LMOX after 0.5g intravenous bolus injection in a cross-over test (HPLC)

Case	Items	Hr.											
		0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8			
		MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX		
1	Urine volume(ml)	522	462	296	155	390	310	575	293				
	Concentration(μ g/ml)	469	618	356	800	141	355	47.6	79.2				
	Excretion (mg)	245	285	106	124	54.9	110	27.4	23.2	432.8	542.7		
	Recovery (%)	49.0	57.1	21.1	24.8	11.0	22.0	5.47	4.64	86.6	108.5		
2	Urine volume(ml)	347	290	186	125	150	105	170	117				
	Concentration(μ g/ml)	713	1,088	530	885	348	481	153	215				
	Excretion (mg)	247	315	98.7	111	52.2	50.5	26.1	25.2	424.3	501.8		
	Recovery (%)	49.5	63.1	19.7	22.1	10.4	10.1	5.21	5.04	84.8	100.4		
3	Urine volume(ml)	348	310	123	85	73	127	228	100				
	Concentration(μ g/ml)	781	1,231	678	1,095	565	183	82.8	174				
	Excretion (mg)	272	382	83.4	93.1	41.3	23.2	18.9	17.4	415.4	515.3		
	Recovery (%)	54.4	76.4	16.7	18.6	8.26	4.64	3.78	3.48	83.1	103.1		
Mean + S.E.	Urine volume(ml)	406 \pm 58.2	354 \pm 54.3	202 \pm 50.6	122 \pm 20.3	204 \pm 95.5	181 \pm 65.0	324 \pm 126	170 \pm 61.7				
	Concentration(μ g/ml)	654 \pm 94.7	979 \pm 185	521 \pm 93.1	927 \pm 87.7	351 \pm 122	340 \pm 86.4	94.5 \pm 31.0	156 \pm 40.2				
	Excretion (mg)	255 \pm 8.69	327 \pm 28.7	96.1 \pm 6.66	109 \pm 8.96	49.5 \pm 4.16	61.2 \pm 25.6	24.1 \pm 2.64	21.9 \pm 2.39	424.2 \pm 5.02	519.9 \pm 12.0		
	Recovery (%)	51.0 \pm 1.72	65.5 \pm 5.70	19.1 \pm 1.30	21.8 \pm 1.79	9.89 \pm 0.83	12.2 \pm 5.13	4.82 \pm 0.53	4.39 \pm 0.47	84.8 \pm 1.00	104.0 \pm 2.41		

Table 10 Urinary excretion of MT-141 and LMOX after 1 g intravenous bolus injection in a cross-over test (HPLC)

Case	Items	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8	
		MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX	MT-141	LMOX
4	Urine volume(ml)	565	485	345	242	335	225	490	155		
	Concentration(μ g/ml)	957	1,542	591	975	301	307	104	304		
	Excretion (mg)	541	748	204	236	101	69.0	50.7	47.1	896.7	1,100
	Recovery (%)	54.1	74.8	20.4	23.6	10.1	6.90	5.07	4.71	89.7	110.0
5	Urine volume(ml)	198	320	239	395	157	193	300	210		
	Concentration(μ g/ml)	2,021	2,047	757	596	522	648	148	263		
	Excretion (mg)	400	655	181	235	81.9	125	44.3	55.3	707.3	1,070
	Recovery (%)	40.0	65.5	18.1	23.5	8.19	12.5	4.43	5.53	70.7	107.0
6	Urine volume(ml)	228	120	155	54	100	79	132	100		
	Concentration(μ g/ml)	1,819	4,158	1,323	3,571	1,130	1,739	435	710		
	Excretion (mg)	415	499	205	193	113	137	57.4	71.0	790.1	900
	Recovery (%)	41.5	49.9	20.5	19.3	11.3	13.7	5.74	7.10	79.0	90.0
Mean \pm S.E.	Urine volume(ml)	330 \pm 118	308 \pm 105	246 \pm 55.0	230 \pm 98.6	197 \pm 70.8	166 \pm 44.3	307 \pm 103	155 \pm 31.8		
	Concentration(μ g/ml)	1,599 \pm 326	2,582 \pm 801	890 \pm 222	1,714 \pm 935	651 \pm 248	898 \pm 432	229 \pm 104	426 \pm 143		
	Excretion (mg)	452 \pm 44.7	634 \pm 72.6	197 \pm 7.84	221 \pm 14.2	98.6 \pm 9.06	110 \pm 21.0	50.8 \pm 3.78	57.8 \pm 7.01	798.0 \pm 54.8	1,023 \pm 62.3
	Recovery (%)	45.2 \pm 4.47	63.4 \pm 7.26	19.7 \pm 0.78	22.1 \pm 1.42	9.86 \pm 0.91	11.0 \pm 2.10	5.08 \pm 0.38	5.78 \pm 0.70	79.8 \pm 5.48	102.3 \pm 6.23

Table 11-1 Summary of 28 cases with MT-141 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Dosage			Isolated organisms		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g × times)	Days	Route	Before	After			
1	75 M	Sepsis (suspect)	Adam-Stoke's Syndrome DM	2 × 2	5	D. I.	Blood (-)		Unknown	Good	-
2	60 M	Bronchopneumonia	Hypertension	1 × 2	10	D. I.	Normal flora	-	Unknown	Excellent	-
3	38 F	Bronchopneumonia	Sinusitis chronica	1 × 2	14	D. I.	<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	-	Eliminated	Fair	-
4	84 M	Bronchopneumonia	TB (old)	1 × 2	14	D. I.	<i>Acinetobacter</i> <i>P. mirabilis</i>	<i>E. cloacae</i> <i>P. mirabilis</i>	Replaced (partial)	Good	-
5	56 M	Bronchopneumonia	DM	1 × 2	7	D. I.	<i>S. aureus</i> <i>Acinetobacter</i>	-	Eliminated	Fair	-
6	77 M	Bronchopneumonia	DM	1 × 2	7	D. I.	Normal flora	-	Unknown	Excellent	-
7	25 F	Bronchopneumonia		1 × 2	7	D. I.	Normal flora	-	Unknown	Excellent	-
8	70 F	Bronchitis acuta	Hypertension	2 × 2	7	D. I.	<i>K. pneumoniae</i>	-	Eliminated	Good	-
9	64 F	Bronchitis acuta	DM Hepatitis acuta	1 × 2	5	D. I.	Normal flora	-	Unknown	Good	-
10	58 M	Bronchitis chronica	Asthma bronchiale	1 × 2	7	D. I.	<i>H. influenzae</i>	-	Eliminated	Good	-
11	50 M	Bronchitis chronica		2 × 2	8	D. I.	<i>H. influenzae</i>	-	Eliminated	Excellent	-
12	69 F	Pharyngitis acuta	Diabetic nephropathy	0.5 × 1	3	D. I.	Normal flora	-	Unknown	Good	-
13	57 F	Pharyngitis acuta	RA	1 × 2	7	D. I.	Normal flora	-	Unknown	Good	-
14	68 F	Cystitis acuta		1 × 2	7	D. I.	<i>P. morganii</i> (10 ⁷)	-	Eliminated	Excellent	-

Table 11-2 Summary of 28 cases with MT-141 treatment

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Dosage			Isolated organisms		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
				Daily dose (g×times)	Days	Route	Before	After			
15	55 F	Cystitis acuta	DM	1 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	—	Eliminated	Good	—
16	60 F	Cystitis chronica	DM	1 × 2	7	D. I.	<i>K. pneumoniae</i> (10 ⁷) <i>S. faecalis</i>	<i>S. faecalis</i> (10 ⁴)	Decreased	Fair	—
17	58 F	Cystitis chronica	RA	1 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	—	Eliminated	Excellent	—
18	75 F	Cystitis chronica	DM	1 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	<i>Serratia</i> sp. (10 ⁴) <i>E. cloacae</i>	Replaced	Poor	—
19	69 M	Cystitis chronica	Prostata hypertrophy	1 × 2	7	D. I.	<i>P. vulgaris</i> (10 ⁵)	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	Replaced	Poor	—
20	68 M	Cystitis chronica	Prostata hypertrophy	2 × 2	3	D. I.	<i>P. morgani</i> (10 ⁷)	<i>S. marcescens</i> (10 ⁵)	Replaced	Poor	—
21	25 F	Pyelonephritis acuta		1 × 2	9	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	—	Eliminated	Excellent	—
22	55 F	Pyelonephritis acuta		0.5 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁵)	—	Eliminated	Excellent	—
23	30 F	Pyelonephritis acuta		1 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	—	Eliminated	Excellent	—
24	25 F	Pyelonephritis acuta		1 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	—	Eliminated	Excellent	—
25	22 F	Pyelonephritis acuta		1 × 2	7	D. I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	—	Eliminated	Excellent	—
26	41 M	Cholecystitis acuta	Cholelithiasis	1 × 2	12	D. I.	<i>E. coli</i>	—	Eliminated	Excellent	—
27	51 F	Cholangitis acuta	DM	1 × 2	7	D. I.	<i>E. cloacae</i> (10 ⁵) <i>S. faecalis</i>	<i>C. freundii</i> (10 ⁵)	Replaced	Fair	Eosinophilia 5% (370) → 9% (828)
28	65 F	Cholangitis acuta		1 × 2	11	D. I.	<i>E. cloacae</i> (10 ⁵) (6th day)	<i>E. cloacae</i> (10 ⁴)	Unchanged	Excellent	—

中排泄率も大きい成績であった。HPLCの成績は、MT-141 および LMOX ともに、Bioassay による成績に比べて濃度が高く出る傾向を示した。

3. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 11 に示した。疾患別臨床効果および細菌学的効果は Table 12 にまとめて示した。まず全体の臨床効果をみると、著効 13 例、有効 8 例、やや有効 4 例、無効 3 例で有効率は 75% であった。ま

Table 12 Clinical and bacteriological effect of MT-141

Diagnosis		Clinical effect				Bacteriological effect				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown
Sepsis	1		1							1
Bronchopneumonia	6	3	1	2		2			1	3
Bronchitis acuta	2		2			1				1
Bronchitis chronica	2	1	1			2				
Pharyngitis acuta	2		2							2
Cystitis acuta	2	1	1			2				
Cystitis chronica	5	1		1	3	1	1		3	
Pyelonephritis acuta	5	5				5				
Cholecystitis acuta	1	1				1				
Cholangitis acuta	2	1		1				1	1	
Total	28	13	8	4	3	14	1	1	5	7

Table 13 Bacteriological effect of MT-141

Organisms		Bacteriological effect				
		Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown
<i>E. coli</i>	9	8			1 (<i>Serratia</i> sp.) (<i>E. cloacae</i>)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1				
<i>P. vulgaris</i>	1				1 (<i>P. aeruginosa</i>)	
<i>P. morgani</i>	2	1			1 (<i>S. marcescens</i>)	
<i>H. influenzae</i>	2	2				
<i>E. cloacae</i>	1			1		
<i>S. aureus</i> <i>E. cloacae</i>	1	1				
<i>S. aureus</i> <i>Acinetobacter</i>	1	1				
<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i>	1		1			
<i>E. cloacae</i> <i>S. faecalis</i>	1				1 (<i>C. freundii</i>)	
<i>P. mirabilis</i> <i>Acinetobacter</i>	1				1 (<i>E. cloacae</i>)	
Normal flora	6					6
(-)	1					1
Total	28	14	1	1	5	7

た疾患別の細菌学的効果は、菌消失 14 例、菌減少 1 例、菌不変 1 例、菌交代 5 例、不明 7 例で、菌消失率は菌交代も含めると 90.5% であった。疾患別では、急性気管支炎、慢性気管支炎、急性咽頭炎、急性膀胱炎、急性腎盂腎炎、急性胆嚢炎などで、臨床効果、細菌学的効果ともに優れた成績を示した。慢性膀胱炎で無効が 3 例あったが、Case 18, 19, 20 で、いずれも複雑性の要因が強く、うち 2 例は男性で前立腺肥大をもつ例であった。起炎菌として、*E. coli*, *Proteus* sp. を検出していたが、いずれも *P. aeruginosa*, *Serratia* sp. に菌交代をしており、臨床的な改善が認められなかった例である。気管支肺炎では、著効が 3 例あったが、これはいずれも起炎菌不明の例であった。やや有効の 2 例は Case 3, 5 で、いずれも *S. aureus* とグラム陰性桿菌の複数菌検出例で、菌消失はしたが症状の改善が遅く、やや有効と判定された。本剤の *S. aureus* に対する抗菌力が低いことから、検出上菌消失はしたが、影響が持続したものと考えた。慢性膀胱炎のやや有効の例は、Case 16 で、起炎菌の一つの *S. faecalis* が減少にとどまったためで、その

影響と思われる。急性胆管炎の Case 27 は、胆汁中の菌が交代し、菌量は不変のことから症状の改善が充分でなかったためであろう。無効およびやや有効の例についてみると、いずれも MT-141 の抗菌力が及ばない菌によるものか、または交代菌を起こした症例が多かった。

病巣より検出された菌の細菌学的効果について Table 13 に示した。*E. coli* が最も多く 9 例に認められたが、8 例が菌消失した。*K. pneumoniae*, *H. influenzae* は少数例ではあるが、いずれも菌消失した。*E. cloacae* は菌不変であった。交代菌をみると、複数菌も含めて、*Serratia* sp. 2 例、*E. cloacae* 2 例、*P. aeruginosa* 1 例、*C. freundii* 1 例でいずれも MT-141 の抗菌力の悪い菌であった。

副作用としては、臨床的に特記すべきものは 1 例も認められなかった。また、MT-141 の投与前後における臨床検査成績を Table 14 に示した。Case 27 で好酸球増多を認めた以外は、血液検査、肝機能検査、腎機能検査に特別異常は認められなかった。

Table 14 Laboratory findings of 28 cases before and after MT-141 treatment

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Eo. (%)		GOT		GPT		Al-P		BUN		Cr.	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 Y.S.	496	448	14.3	13.0	46.4	39.0	13,600	9,700	0	0	54	40	49	37	8.2	11.0	30.8	8.0	1.5	0.9
2 Y.F.	513	521	16.9	17.3	49.1	50.8	8,700	5,500	5	2	14	24	9	30	5.7	6.1	15.6	15.8	1.0	1.0
3 S.N.	422	394	10.0	9.5	31.9	28.8	7,300	5,000	5	0	15	18	13	11	4.9	4.1	10.1	9.7	0.9	0.8
4 K.I.	471	437	14.7	13.6	44.4	40.9	10,600	4,400	0	3	24	20	12	13	6.3	5.7	33.1	7.2	1.2	0.8
5 M.M.	312	313	9.0	9.0	27.3	27.7	9,400	6,500	1	2	35	19	35	13	15.4	11.8	10.5	12.3	0.5	0.6
6 M.M.	389	389	12.3	12.3	37.1	36.4	5,200	8,100	2	3	11	11	7	6	4.0	4.1	22.5	22.9	1.5	1.0
7 H.I.	494	434	13.3	12.0	40.3	35.0	6,200	4,100	3	3	13	14	7	7	4.8	6.7	19.9	18.3	0.8	1.1
8 T.S.	421	403	13.2	12.7	38.9	36.7	9,300	7,300	1	5	10	11	5	6	4.9	5.0	15.9	12.8	0.95	0.8
9 A.M.	369	416	11.2	12.7	33.8	38.2	9,200	5,300	0	4	211	178	482	380	8.2	9.3	18.3	12.5	0.76	1.05
10 K.M.	532	498	10.6	9.9	34.1	33.7	11,000	10,800	2	2	26	13	31	18	10.9	9.3	13.3	11.6	1.0	0.8
11 K.Y.	461	474	14.8	15.0	40.9	42.6	10,000	7,400	1	2	24	26	15	24	198	204	14.0	13.4	0.8	0.8
12 F.I.	345	338	10.1	9.8	30.3	29.8	7,200	8,200	1	2	18	21	10	12	7.0	6.9	65.0	64.9	3.00	2.89
13 S.O.	393	404	12.0	12.1	35.6	36.4	9,400	7,400	2	5	22	23	14	14	9.2	9.3	8.0	13.8	0.58	0.7
14 T.S.	421	398	13.1	12.2	38.3	36.5	6,400	4,200	5	6	11	9	13	3	4.3	3.5	12.1	10.7	0.8	0.7
15 M.F.	386	392	11.9	12.0	34.2	34.4	4,300	5,000	4	4	20	17	28	26	9.3	8.8	18.9	19.0	1.0	1.0
16 T.T.	428	426	12.5	12.3	35.5	35.7	3,700	3,900	5	5	41	42	26	28	8.1	7.2	10.4	13.4	0.8	0.8
17 S.O.	441	427	12.6	12.1	37.5	36.3	6,000	7,100	1	5	19	22	6	11	9.8	11.7	10.7	10.9	0.6	0.6
18 T.H.	447	452	12.7	12.9	38.3	38.7	5,400	5,600	2	6	14	17	6	9	4.8	4.4	15.3	14.4	0.9	1.0
19 T.T.	405	413	13.5	13.6	39.5	40.8	7,500	5,500	5	5	48	43	58	61	14.3	15.0	28.3	26.0	1.39	1.02
20 T.O.	444	439	11.9	11.8	35.2	35.2	7,000	6,800	4	5	13	14	8	6	6.1	6.1	22.0	15.1	0.87	1.0
21 M.T.	437	424	14.2	14.0	41.7	41.6	11,600	7,500	1	2	26	21	19	24	152	147	15.0	13.5	1.0	0.9
22 A.K.	425	420	14.1	14.0	40.7	40.8	12,100	7,100	2	3	16	20	21	28	118	146	14.0	13.5	0.9	0.8
23 M.A.	397	375	12.1	11.3	36.6	34.1	19,900	4,800	1	2	9	15	5	11	3.1	3.6	14.3	15.1	0.8	0.9
24 E.K.	450	465	14.4	14.5	41.7	41.8	10,500	7,100	1	1	11	18	16	24	140	151	20.1	14.0	0.6	0.7
25 R.K.	444	461	13.1	13.8	38.3	38.5	10,700	8,000	1	1	18	16	14	18	146	152	15.0	14.4	0.8	0.8
26 S.S.	439	423	14.7	14.4	43.5	42.1	10,500	7,100	2	3	30	22	31	26	228	180	12.0	11.0	0.9	0.8
27 Y.A.	423	418	11.0	10.8	32.9	32.5	5,400	9,200	5	9	18	21	21	12	8.2	7.5	10.9	12.6	0.7	0.7
28 R.Y.	362	367	11.7	11.8	33.3	33.4	10,500	5,400	0	2	583	26	1,483	51	29.8	12.6	17.9	13.8	0.7	0.7

III. 考 案

MT-141 の抗菌力を臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. morganii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* で検討し, 7 位に methoxy 基をもつ CMZ, CTT, LMOX と比較した。*S. aureus* に対しては CMZ が優れ, *P. aeruginosa* では LMOX が若干良かったが, 他のグラム陰性桿菌については, MT-141 は CMZ よりは良いが, CTT, LMOX より劣る成績であった。すなわち MIC からみると, 第 2 世代と第 3 世代の中間に位置するものであろう。しかし, その作用機序に特異な面をもち, MIC が必ずしも, 抗菌力の強さと比例していないといわれるので⁵⁾, 第 3 世代に含まれるセフェム系抗生物質と考えることができよう。

健康成人男子 volunteer による体内動態よりみて, 血中濃度は高く, 血中半減時間は約 2 時間, 尿中排泄率は約 80% で, cross-over でみた LMOX と近似のものであった。また dose response も明確に認められた。これらの成績より本剤は, 体内動態では従来のセフェム剤に比較して, 特異な面はなく, 主として腎排泄型のものの中に含まれるものである。HPLC による成績は, 血中濃度で生物学的測定と近似しており, 体内における代謝物はないと考えられた。ただし, 尿中濃度では HPLC の方が高く出ており, この差の要因は, 測定上の問題か, 他に理由があるのか不明である。

28 例の感染症患者に MT-141 を用い, その有効率は 75% であった。特に著効例が 13 例あり, 症例によっては, その切れ味のよさが認められる。やや有効例, 無効例を分析してみると, MT-141 の抗菌力の悪い菌種による感染症であり, またそのような菌種による菌交代を起こした症例で, 不良な結果をもたらしたものと考えられる。

副作用は好酸球増多が 1 例に認められたのみで, 他に

異常は全く認められなかった。

MT-141 について, 抗菌力, 体内動態, 臨床成績について検討した。本剤の忍容性は認められ, 特に際立った特徴は認められなかったが, その作用機序の特異性が, 臨床上どのように反映されるか興味があり, 臨床に使用し得る有用性のある薬剤と期待したい。

文 献

- 1) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。MT-141, 大阪, 1983
- 2) WATANABE, T. ; K. KAWAHARAJO, T. TSURUOKA, Y. KAZUNO & T. NIIDA : MT-141, a new bactericidal cephamycin. I. Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. 161. New Orleans, 1980
- 3) NISHINO, T. ; Y. ORIKASA, T. TANINO, K. MIYAUCHI & S. INOUE : MT-141, a new bactericidal cephamycin. II. Rapidly bactericidal properties. 20th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. 162, New Orleans, 1980
- 4) KAWAHARAJO, K. ; T. WATANABE, Y. SEKIZAWA & R. OKAMOTO : Therapeutic efficacy of a new cephamycin, MT-141 in normal and compromised mice. 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. 556, Chicago, 1981
- 5) MATSUHASHI, M. ; F. ISHINO, S. TAMAKI, S. NAKAJIMA-IIJIMA, S. TOMIOKA, J. NAKAGAWA, A. HIROTA, B. G. SPRAT, T. TSURUOKA, S. INOUE & Y. YAMADA : Mechanism of action of β -lactam antibiotics, Inhibition of peptidoglycan transpeptidases and novel mechanisms of action. Trends in Antibiotic Research 99-114 (Japan Antibiotic Research Association) 1982

STUDIES ON MT-141

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI

MASAHIDE SHINOHARA, KAYOKO MORITA and IKUO FUKUHARA

The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical laboratories, Hokkaido University Hospital

The antibacterial activity of MT-141, a new cephamycin antibiotic, was tested against each 27 clinical isolates of 7 species, using plate dilution method with inoculum size of 10^8 cells/ml. The peak concentrations of MT-141 in MIC distributions were obtained at 6.3~12.5 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus*, 0.4 for *E. coli*, 0.4~0.8 for *K. pneumoniae*, 0.8~1.6 for *P. mirabilis*, 0.8 for *P. morgani*, 6.3~25 for *S. marcescens*, and >100 for *P. aeruginosa*.

Pharmacokinetics of MT-141 were investigated in 6 healthy male volunteers. Intravenous administration of the drug at a dose of 0.5 g or 1g yielded that mean serum levels measured by bioassay method were 89.0 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 0.5 g and 176.7 $\mu\text{g/ml}$ at a dose of 1 g after 5 minutes, after 1 hour, 41.0 and 80.3, and after 8 hours, 3.9 and 8.5, respectively.

The β -phase biological half-life of the drug were estimated to be 2 hours approximately.

The urinary excretion rates within 8 hours were about 78% at two different doses. The pharmacokinetics of MT-141 were compared with those of latamoxef (LMOX) using the cross-over test. The results show that the data of MT-141 were similar to those of LMOX.

Twenty eight patients with infections were treated with MT-141 at a daily dose of 2 g twice a day by intravenous drip infusion. The clinical effect to the treatment were excellent in 13 cases, good in 8 cases, fair in 4 cases, and poor in 3 cases. The effectiveness rate was calculated as 75%. As to the side effect, one eosinophilia was observed.