

MT-141 の臨床使用経験

武部 和夫・八代 均・尾崎 勇

弘前大学医学部第三内科

相 楽 衛 男

青森県百石病院内科

盛 勇 造・村上 誠 一

青森県青森市民病院内科

田 村 豊 一

秋田県北秋中央病院内科

急性気管支炎 2 例, 肺炎 6 例, 肺膿瘍 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 慢性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 1 例, その他 4 例の計 16 例に MT-141 を投与した。これら症例のうち, 効果解析対象は 12 例で, その成績は著効 2 例, 有効 6 例, やや有効 1 例, 無効 3 例であった。自覚的副作用は認めなかったが, 赤血球減少 1 例, ヘモグロビン低下 1 例, 赤血球減少・ヘモグロビン低下 1 例, GPT 上昇 1 例の計 4 例に臨床検査値の変動を認めた。

MT-141 は明治製菓中央研究所において開発された 7α 位にメトキシ基をもつセファマイシン系抗生物質である。このものは 7 位側鎖にアミノ酸を含んでおり, これまでのセフェム系抗生物質ではこのような D アミノ酸側鎖をもつものはなく, 新しい型のセフェム系抗生物質であり, 注目に価すると思われる。

本剤は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. mirabilis*, Indole (+) *Proteus*, *B. fragilis* などに対して抗菌力を有するが, どちらかといえば *in vitro* 作用より *in vivo* 作用が優れ, グラム陰性菌に対しては本剤と同程度の MIC を示す他のセファマイシン系抗生物質に比べて短時間で溶菌力を発揮するといわれている。本剤は体内で代謝を受けず, 投与された本剤の大部分が尿中に排泄されるとされている。

以上のような特徴のある本剤を呼吸器感染症および尿路感染症の 16 例に投与し, 本剤の有用性と安全性を検討した。

I. 対象および投与方法

弘前大学医学部第三内科の関連施設に入院中の 16 例に本剤を投与したが, このうち 3 例は感染症の症状が乏しく, 肺癌あるいは肺気腫のみ, あるいは左房内粘液腫と後で診断されている。また, 1 例は急性腎盂腎炎と診断して本剤を使用した, 尿中からの分離菌数の測定を行なっておらず, これら 4 症例を臨床効果判定から除外した。しかし, 副作用および臨床検査値異常の検討には

加えて行なった。

12 例の年齢は 26 歳より 79 歳までで, 60 歳以上は 6 症例であった。男性 7 例, 女性 5 例であり, 疾患別では急性気管支炎 2 例, 肺炎 6 例, 肺膿瘍 1 例, 急性膀胱炎 1 例, 慢性膀胱炎 1 例, 急性腎盂腎炎 1 例であった。これら 12 例のうち基礎疾患を有するものは 9 例であり, 有しないものは 3 例であり, 症例の大部分はなんらかの基礎疾患をもっていた。MT-141 の 1 日投与量は 0.5g を 2 回が 4 例, 1.0g を 2 回が 8 例であった。投与日数は 4 日より 15 日までであった。無効症例は 4~5 日の本剤の投与で中止した。呼吸器感染症では 7~15 日間投与, 尿路感染症では 4~7 日間投与であった。本剤の投与方法は静注が 2 例, 点滴 (1 時間点滴) が 10 例であった。臨床効果は自覚症状の改善, 赤沈, CRP, 白血球, 尿沈渣の改善, 肺炎症例では胸部 X-P の陰影の改善などから著効, 有効, やや有効, 無効の判定を行なった。細菌学的効果は本剤投与前の喀痰から分離された細菌のうち起炎菌と推定されるもの, および尿中細菌の本剤投与後の消長から判定した。

II. 臨床成績

MT-141 投与症例の年齢, 性別, 感染症診断名, 本剤の投与量 (1 日), 投与日数, 投与方法, 分離菌, 分離菌別細菌学的効果, 臨床効果, 副作用, 臨床検査値異常を Table 1 に示した。2 例の急性気管支炎では起炎菌と思われるものは検出されなかった。肺炎例では 1 例で *P. maltophilia* および *A. calcoaceticus* が起炎菌と推

Table 1 Results of clinical investigations of 16 cases treated with MT-141

Case No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Dosage			Isolated organism		Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Laboratory findings	Antibiotics after MT-141 and its effect
			Daily dose (g×times)	Days	Route	Before	After					
1	F 32	Acute bronchitis (gallstone)	1 × 2	10	D.I.	<i>Flavobacterium</i>	N.D.	Unknown	Good	(-)	(-)	
2	F 31	Acute bronchitis (diabetes)	1 × 2	15	D.I.	N.D.	N.D.	Unknown	Good	(-)	(-)	
3	M 79	Pneumonia (diabetes, hypertension)	1 × 2	5	D.I.	α - <i>Streptococcus</i>	N.D.	Unknown	Poor	(-)	(-)	GM, SBPC, γ globulin, Good
4	M 42	Pneumonia (liver dysfunction)	1 × 2	4	D.I.	<i>Neisseria</i>	α - <i>Streptococcus</i>	Unknown	Poor	(-)	(-)	PIPC, γ globulin, Good
5	M 78	Pneumonia (old pulmonary tuberculosis)	1 × 2	14	D.I.	<i>Micrococcus</i>	<i>S. faecalis</i>	Unknown	Fair	(-)	(-)	
6	M 26	Pneumonia	1 × 2	14	D.I.	<i>P. maltophilia</i> <i>A. calcoaceticus</i>	Group D <i>Streptococcus</i>	Eliminated	Excellent	(-)	GPT ↑	
7	M 64	Pneumonia	1 × 2	7	D.I.	N.D.	N.D.	Unknown	Good	(-)	(-)	
8	F 64	Pneumonia (bronchial asthma)	0.5 × 2	15	D.I.	N.D.	N.D.	Unknown	Good	(-)	RBC ↓ Hb ↓	
9	M 41	Lung abscess (diabetes)	1 × 2	14	I.V.	α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	α - <i>Streptococcus</i> <i>Enterobacter</i>	Unknown	Good	(-)	(-)	
10	F 71	Acute cystitis	0.5 × 2	7	D.I.	<i>E. coli</i> 10 ⁸	<i>Candida</i> 10 ⁸	Replaced	Excellent	(-)	(-)	
11	M 70	Chronic cystitis (diabetes, hypertrophy of prostate, cerebral thrombosis)	0.5 × 2	7	I.V.	<i>E. coli</i> 10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸	Replaced	Good	(-)	(-)	
12	F 33	Acute pyelonephritis (iron deficiency anemia)	0.5 × 2	4	D.I.	<i>E. coli</i> 10 ⁸	(-)	Eliminated	Poor	(-)	RBC ↓	PIPC, Good
13	M 73	Lung cancer	1 × 2	13	I.V.	α - <i>Streptococcus</i>	N.D.	Unknown	Drop out	(-)	(-)	
14	M 50	Atrial myxoma	1 × 2	16	D.I.	<i>Neisseria</i>	<i>Neisseria</i>	Unknown	Drop out	(-)	(-)	
15	M 73	Plumunary empysema	1 × 2	10	I.V.	N.D.	α - <i>Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	Unknown	Drop out	(-)	(-)	
16	F 53	Acute pyelonephritis	1 × 2	14	D.I.	<i>E. coli</i>	N.D.	Unknown	Drop out	(-)	Hb ↓	

定されており、本剤投与後に消失している。尿路感染症では *E. coli* が 3 例に検出されており、本剤投与によりすべて消失しているが、2 例で *Candida*, *P. aeruginosa* が検出され、菌交代と判定した。分離菌別細菌学的効果は菌交代をも含めると有効率は 100% であった。疾患別臨床効果を Table 2 に示したが、急性気管支炎の 2 例

では 2 例とも有効、肺炎の 6 例では 1 例が著効、2 例が有効、1 例がやや有効、2 例が無効であった。肺膿瘍の 1 例では有効であり、急性膀胱炎の 1 例で著効、慢性膀胱炎の 1 例で有効、急性腎盂腎炎の 1 例が無効であった。全体では著効 2 例、有効 6 例、やや有効 1 例、無効 3 例であり、有効以上より有効率を算定すると 66.6% であ

Table 2 Results of clinical effects of cases treated with MT-141

Diagnosis	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute bronchitis		2			2
Pneumonia	1	2	1	2	6
Lung abscess		1			1
Acute cystitis	1				1
Chronic cystitis		1			1
Acute pyelonephritis	1				1
Total	3	6	1	2	12

った。やや有効および無効例を検討すると、すべて基礎疾患を伴っていた。症例 No. 3 は79歳の男性で、急性肺炎の症例である。基礎疾患として糖尿病と高血圧症を伴っており、肺炎の陰影は右下肺野に大きなものがみられ、喀痰は始めからみられなかった。胸部ラ音が聴えたが、チアノーゼは認められていない。赤沈は1時間73 mm、白血球 9,800、CRP 5(+)であった。1日、1gを2回本剤を投与したが発熱、咳嗽が出現し、4日後の胸部 X-P で陰影の改善が全くみられず、白血球数も10,400、CRP 2(+)であった。本剤に無効と判断し、GM 1日 60 mg、SBPC 1日 5g、免疫グロブリン1日 2.5gの投与に変更後解熱し、レ線陰影の改善もみられた。症例 No. 4 は42歳の男性で、基礎疾患として肝障害を伴っていた。39°Cの発熱、咳嗽、喀痰、ラ音などがみられ、胸部 X-P では左下肺野に陰影がみられ、赤沈1時間値が74 mm、白血球数 7,300、CRP 6(+)であった。本剤を1日2gを朝夕2回に分割して投与したが4日目でも解熱せず、一般症状の改善もみられず、レ線陰影は悪化し、左肺野 2/3以上に拡大し、赤沈 110 mm/1時間、白血球数 6,400、CRP 5(+)であり、本剤による治療効果は無効と判定し、PIPC 1日 2g、免疫グロブリン1日 2.5gに変更後4日目に解熱し、その後胸部 X-P 陰影も改善された。症例 No. 5 は78歳の男性で陳旧性肺結核を伴っている肺炎の症例であった。発熱はみられないが、咳嗽があって、胸部 X-P で右下肺野に陰影が出現しており、白血球数 8,500、CRP (+)、赤沈 70 mm/1時間であった。本剤1日2gを朝夕2回に分割して、14日間投与した。本剤投与により咳嗽は改善されたが、胸部 X-P での陰影の縮小は軽度で、白血球数 6,700、CRP(+)、赤沈 33 mm/1時間であったので、やや有効と判定した。症例 12 は急性腎盂腎炎の症例であるが、発熱 (39.2°C)、腰痛、頻尿を訴え、尿沈渣で白血球多数、尿中から *E. coli* が 10^5 /ml 分離され、本剤投与4日目ではまだ発熱 (38°C)、背部痛があったが、尿沈渣で白血球 2~3 と減少し、尿から

細菌は分離されなかった。自覚症状の改善がみられなかったことから主治医は無効としている。UTI 基準からは著効症例であるが、本剤投与3日後の自覚症状の改善がみられないことから無効とした。

本剤投与による自覚的副作用は特に認められなかった。本剤投与前後の臨床検査値を Table 3 に示した。症例 No. 8 は肺炎の症例であるが、本剤投与後に赤血球数、Hb の減少がみられ、症例 No. 12 は急性腎盂腎炎の症例であるが、赤血球数の減少が本剤投与後にみられ、症例 No. 16 は除外例であるが、本剤投与後に Hb の低下がみられた。症例 No. 6 は肺炎例であるが、本剤投与後に GPT の上昇 (60) が認められた。以上から本剤投与後に臨床検査値異常が認められたものは16例中4例であった。

III. 考 察

MT-141 は従来のセフェム系抗生物質と異なり、7位の側鎖にDアミノ酸をもっており、大腸菌などのグラム陰性菌に対して同程度の MIC を示す他のセフェマイシン系の薬剤に比べて短時間で強い溶菌力を発揮する点で注目されている。この MT-141 の強力な溶菌力は同剤の7位側鎖のDアミノ酸末端基がペプチドグリカンと極めて結合しやすい性質をもつためといわれている。

本剤の1g 静注時の血中半減期は1.9時間前後とされ本剤は生体内で代謝を受けず、腎排泄され、1g 静注後の6時間までの尿中排泄は $75.2 \pm 2.69\%$ 、24時間で $97.6 \pm 0.92\%$ とされている¹⁾。

以上のような特徴をもつ本剤を呼吸器感染症および尿路感染症に投与した。疾患別臨床効果は急性気管支炎では2例が有効、肺炎では1例が著効、2例が有効、1例がやや有効、2例が無効であり、肺膿瘍では1例が有効、急性膀胱炎の1例が著効、慢性膀胱炎の1例が有効、急性腎盂腎炎の1例が無効であり、全体で著効2例、有効6例、やや有効1例、無効3例であり、有効以上より有効率を算定すると66.6%とあまり良くはなかった。第31回日本化学療法学総会の新薬シンポジウム I で MT-141 が取り上げられているが、その報告では内科系の有効率は79.4%であり、肺炎76.6%、慢性呼吸器感染症で81.7%、尿路感染症で70.4%であり、これまでのセフェム系抗生剤の第三世代のものと同程度であった。著者らの本剤を投与した症例は基礎疾患を合併しているものが多く、75%に基礎疾患をもっていた。新薬シンポジウムでも基礎疾患のある感染症に本剤を投与したときの有効率が74.3%、基礎疾患のない症例での有効率は87.4%と、基礎疾患をもった症例での有効率は低値であった。このような現象は殆どすべての抗生剤に認められている。

Table 3 Laboratory findings before and after MT-141 treatment

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eo. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (U)	GPT (U)	Al-P (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	Before	363	12.3	36.6	4,700	0	13.5	103	80	37.6	7.7	0.8
	After	335	10.4	32.7	5,400	2	12.8	21	17	35.5	13.5	1.1
2	Before	431	14.4	38.8	7,100	4	24.5	20	30	75.0	13.2	0.9
	After	395	13.3	35.5	7,400	1		22	29	80.0	8.1	0.8
3	Before	320	11.5	32.5	9,800	0	13.2	14	8	6.0	13.0	1.2
	After	297	10.2	31.5	11,600	1	12.5	16	10	6.5	13.0	1.0
4	Before	445	13.8	41.5	7,300	0	18.0	103	116	6.4	12.0	1.1
	After	413	13.4	39.0	6,400	6	15.0	94	53	4.5		
5	Before	503	14.1	49.6	8,500	2	33.8	15	24	62	20.9	1.0
	After	437	12.6	37.7	8,800	0		20	24	67	16.1	1.1
6	Before	467	15.2	45.3	16,200	1	18.3	14	20	44.7	17.5	1.0
	After	435	14.2	41.7	5,200	1		26	60	50.0	12.6	0.9
7	Before	464	12.5	43.6	8,200	0	22.0	24	22	54	19.4	1.0
	After	421	13.7	38.4	9,500	0	36.5	21	24	56	21.0	0.9
8	Before	381	13.2		8,700	0	14.8	28	20	197	18.6	0.9
	After	317	10.1		4,900	2	14.2	21	12	117	8.6	0.7
9	Before	478	16.3	48.0	9,300	5	29.8	9	7	4.3	24.0	0.7
	After	468	15.4	49.0	4,700	5	35.3	12	13	4.1	16.0	1.0
10	Before	324	9.3	32.0	9,100	0	13.6	25	18	6.6	32.0	2.6
	After	284	8.4	28.0	4,400	3	15.1	12	4	4.4	26.0	1.1
11	Before	394	12.2	37.5	11,700	0	24.9	14	13	8.2	15.0	0.5
	After	392	12.1	38.0	6,300	0	31.4	18	17	7.6	14.0	0.6
12	Before	396	10.4	33.5	8,400	1	10.9	16	9	5.1	10.0	0.8
	After	341	9.0	29.0	4,600	1	21.0	15	10	5.2	10.0	0.9
13	Before	380	12.0	36.5	6,500	2	26.4	22	8	10.5	11.0	1.1
	After	376	11.9	37.0	5,700	3	25.0	27	22	11.6	13.0	0.8
14	Before	420	12.3	37.0	8,300	0	16.0	24	16	9.9	12.0	0.8
	After	425	12.1	37.0	9,600	0		16	12	10.0	13.0	0.7
15	Before	431	13.2	38.5	4,300	4	23.9	10	7	4.8	14.0	1.0
	After											
16	Before	330	13.9	34.2	9,100	0	16.5	86	149	185	13.0	1.1
	After	329	10.7	33.2	3,800	0	39.8	16	24	137	12.3	1.0

副作用は著者らの本剤を投与した 16 例では認められなかった。本剤の新薬シンポジウムでの副作用発現例数は 1.4% であり、従来のセフェム系のものに比べて低い。副作用の主なもののは発疹 (0.7%)、下痢 (0.3%) である。本剤投与後の臨床検査値異常として著者らの症例では赤血球数と Hb の低下 1 例、赤血球数の低下 1 例、Hb の低下 1 例、GPT 上昇 1 例の合計 4 例 (25%) であった。これらの検査値異常は本剤との関連が疑われる。本剤の新薬シンポジウムでは臨床検査値異常例は本剤と

の因果関係があるもの 36 例、関連が疑われるもの 73 例で、合計 109 例であった。測定例数は検査項目によって異なるが、一番測定例数が多いものは白血球数で 1,016 例であったので、本剤による臨床検査値異常はこれまでのセフェム系抗生剤の中でも多い方であろうと考えられる。

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

CLINICAL STUDIES ON MT-141

KAZUO TAKEBE, HITOSHI YASHIRO and ISAMU OZAKI

The Third Department of Internal Medicine,
Hirosaki University School of Medicine

MORIO SAGARA

Department of Internal Medicine, Momoishi Choritsu Hospital

SEICHI MURAKAMI and YUZO MORI

Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

TOYOKAZU TAMURA

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital

To evaluate the clinical efficacy of MT-141, the treatment was made with the drug in 12 patients, including 2 with acute bronchitis, 6 with pneumoniae, 1 with lung abscess, 1 with acute cystitis, 1 with chronic cystitis and 1 with acute pyelonephritis. Responses were excellent in 2 patients, good in 6, fair in 1 and poor in 3. Of the 16 patients, 4 patients showed the following abnormal laboratory findings after the treatment; decrement of erythrocyte and hemoglobin, erythrocyte and hemoglobin in each one case, and elevation of S-GPT in one case.