

呼吸器感染症に対する MT-141 の臨床的検討

丹野恭夫・西岡きよ・井田士朗・小西一樹
佐藤清紀・大野勲・佐藤裕子・滝島任

東北大学第一内科学教室

呼吸器感染症 8 例に対し、新しい cephamycin 系抗生物質 MT-141 を 1 回 1g 1 日 2 回点滴静注し以下の成績を得た。

細菌学的効果：起炎菌、*H. influenzae* (5 例)、*H. influenzae+E. aerogenes*、*B. catarrhalis*、*E. coli* (各々 1 例) のうち消失したものは 5 例 (消失率 62.5%) で、*H. influenzae+E. aerogenes* 例は不变、*H. influenzae* の 1 例および *E. coli* 例はそれぞれ *P. aeruginosa* あるいは *P. maltophilia* に菌交代した。

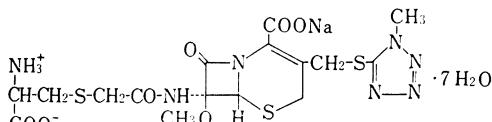
臨床的効果：著効 1 例 (慢性細気管支炎)、有効 4 例 (慢性気管支炎 2 例、慢性細気管支炎 1 例、慢性肺気腫二次感染 1 例) (有効率 62.5%)、やや有効 2 例 (気管支拡張症、慢性気管支炎各 1 例)、無効 1 例であった。無効の 1 例は脳梗塞に合併した重症の気管支肺炎で、多剤耐性を示した *H. influenzae+E. aerogenes* の複合感染症例であった。

自覚的副作用はなかったが、臨床検査値で 1 例に GOT, GPT, LDH、他の 1 例に GOT, GPT の軽度上昇が認められた。それらは本剤投与中止後すみやかに正常に復した。

以上のことより、MT-141 は軽・中等症の慢性呼吸器感染症に有用であることが示唆された。

MT-141 は明治製薬株式会社で開発された新しい cephamycin 系抗生物質で、7 位側鎖に D-cysteine を有し (Fig. 1)，それに起因していると思われるところの rapid lytic activity と multiple bulge formation にその特徴をもつ¹⁾。本剤は強い殺菌作用を有し、*in vivo* における効果が他の cepham 剤より優れているといわれている¹⁾。今回、我々は主に慢性呼吸器感染症に対し本剤を使用し、その有用性と安全性を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



I. 方 法

1) 対象：昭和 57 年 5 月から昭和 58 年 1 月の期間当科に入院した患者 8 名（男性 7 名、女性 1 名）で、年齢は 44 歳から 77 歳であった。疾患別内訳は Table 1 に示すごとく、慢性気管支炎 3 例、慢性細気管支炎 2 例、気管支肺炎・気管支拡張症・急性気管支炎各 1 例であり、それらの基礎疾患ないし合併症は脳梗塞、肺気腫および胆石症各々 1 例であった。重症度別では軽症 1 例、中等症 6 例、重症 1 例であった。喀痰定量培養²⁾で、1 例 (Case No. 3) をのぞき、 $\geq 10^7 \text{ cfu/ml}$ に分離され、病原性を有

すると考えられている菌を起炎菌とした³⁾。Case No. 3 は *H. influenzae* 10^8 ml であったが、本菌は慢性呼吸器感染症の原因菌として重要な位置を占めている⁴⁾ ことから、本症例における起炎菌として取り扱った。

2) 投与方法：MT-141、1 回 1g を 1 日 2 回点滴静注した。溶解液は 5% ブドウ糖液 (3 例) ないし Solita T 3 (5 例) を 100~250 ml 使用し、60~120 分間で注入した。投与期間は 8.5~15 日間で、投与総量は 17~30 g であった。

3) 検討方法：投与前後において自覚症状、理学的所見、体温、脈拍、喀痰量を記録し、血沈、CRP、末梢血液像、蛋白分画・肝機能・腎機能・電解質などの生化学検査、胸部レ線撮影、尿検査および喀痰の細菌学的検査を行なった。効果判定は従来より我々が用いている基準⁵⁾により行なった。

II. 成 績 (Table 1, 2)

1) 細菌学的効果

起炎菌の消失したものは 5 例 (62.5%) であった。ただし Case No. 3 において本剤投与直前に CMZ $2 \text{ g} \times 2$ 、4 日間使用していることを考慮に入れなければならないが、本症例は CMZ 投与 3 日目の喀痰培養で *H. influenzae* 10^8 ml 検出され効果不充分として本剤にきりかえている。2 例 (Case No. 4, 8) において *P. aeruginosa* あるいは *P. maltophilia* への菌交代現象がみられ

Table 1 Summary of treatment of MT-141

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms, cfu/ml (MIC, $\mu\text{g}/\text{ml}$)	Dose (g/day)	Duration (day)	Total dose (g)	Method of administration	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effects	
1	Y. H.	77 M	Bronchopneumonia (Cerebral infarction)	<i>H. influenzae</i> $>10^8$ <i>E. aerogenes</i> $>10^8$ (100)	$>10^8$ $>10^8$	2	8.5	17	D.I. 5%glucose 100ml	No change	Poor	GOT 30→39 GPT 20→40 LDH 373→468
2	M. K.	69 F	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $>10^8$	$<10^3$	2	11	22	Solita T3 200ml	Eradicated	Excellent	(-)
3	K. T.	44 M	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> 10^6 (0.78)	$<10^3$	2	12.5	25	Silita T3 200ml	Eradicated	Good	(-)
4	K. O.	49 M	Bronchiectasis	<i>H. influenzae</i> $>10^8$ (0.39)	<i>P. aeruginosa</i> 10^6	2	14	28	D.I. 5%glucose 100ml	Superinfection	Fair	GOT 25→38 GPT 13→46
5	K. G.	66 M	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i> $>10^8$ (0.78)	$<10^3$	2	12.5	25	Solita T3 200ml	Eradicated	Fair	(-)
6	Y. S.	72 M	Acute bronchitis (CPE)	<i>H. influenzae</i> 10^8 (0.78)	$<10^3$	2	11	22	Solita T3 200ml	Eradicated	Good	(-)
7	K. G.	66 M	Chronic bronchitis (Cholezystolithiasis)	<i>B. catarrhalis</i> $>10^8$ (0.20)	$<10^3$	2	15	30	Solita T3 200ml	Eradicated	Good	(-)
8	C. M.	74 M	Chronic bronchitis	<i>E. coli</i> 10^7	<i>P. maltophilia</i> 10^8	2	11.5	23	D.I. 5%glucose 250ml	Superinfection	Good	(-)

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) the administration of MT-141

Case No.	Total dose(g)		ESR (/lhr.)	CRP	α_2 -globulin (%)	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)
1	17	B	45	3+	14.6	367	14,300	30	20	101	373	8	0.6
		A	40	2+	13.0	387	10,200	31	29	94	361	9	0.7
2	22	B	36	—	9.9	429	6,600	39	32	100	428	14	1.0
		A	12	—	9.1	459	4,500	49	43	111	374	14	1.0
3	25	B	20	+	11.7	503	6,200	28	18	49	529	11	1.3
		A	14	—	10.6	444	4,800	31	37	35	400	13	1.4
4	28	B	48	—	10.7	363	6,500	25	13	101	249	7	1.1
		A	10	—	8.5	414	6,900	18	15	62	270	19	1.3
5	25	B	37	—	11.8	515	7,900	20	22	77	299	12	1.0
		A	30	+	12.1	493	8,200	17	16	76	312	12	1.0
6	22	B	31	—	11.5	505	6,300	18	15	50	307	13	1.5
		A	17	—	8.9	483	4,400	19	14	59	311	14	1.4
7	30	B	51	±	12.4	485	7,500	24	24	83	303	11	0.8
		A	63	3+	12.6	499	6,700	18	21	81	289	12	1.0
8	23	B	38	3+	13.4	488	7,900	16	12	82	372	12	1.2
		A	16	+	12.4	507	7,200	23	20	90	332	13	1.2

た。Case No. 4 は気管支拡張症の急性増悪例で、*H. influenzae* の MIC は $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ と今回検索した *H. influenzae* のうちで最も低値であったが、本剤投与中に *A. calcoaceticus*, *P. putida*, *P. aeruginosa* などのブドウ糖非発酵菌, *C. freundii*, *E. cloacae*, *Proteus* 属などの opportunistic pathogens が出没し、最終的に *P. aeruginosa* が定着した。Case No. 8 は *E. coli* による慢性細気管支炎の急性増悪例で *P. maltophilia* が定着し、現在 MINO にても除菌し得ないでいる。残りの 1 例 (Case No. 1) は重症の脳梗塞に伴う嚥下性の気管支肺炎で、多剤耐性を示した *H. influenzae* と *E. aerogenes* との複合感染があり本剤投与による効果は全く認められなかった。

2) 臨床的効果

Case No. 2 において本剤投与 3 日目に起炎菌消失、喀痰量著減、咳嗽消失し、投与中止後も再発をみず著効と判定された。4 例 (Case No. 3, 6, 7, 8) がこれに次ぐ効果が認められ有効と判定、有効率は 62.5% であった。2 例 (Case No. 4, 5) は臨床症状の軽度改善にとどまりやや有効と判定された。残りの 1 例は 1) で言及したと同様、臨床的にも無効であった。Case No. 7 は胆石症を合併している症例で本剤投与後喀痰量減少、喀痰濃度低下、呼吸困難減少し呼吸器感染症については有効と判定されたが、投与中胆石症増悪のため血沈亢進、 α_2 -globulin, CRP 上昇が認められた。

3) 副作用

自覚的副作用は全く認められなかった。検査成績では Case No. 1 にて GOT 30→39, GPT 20→40, LDH 373→468, Case No. 4 にて GOT 25→38, GPT 13→46 とごく軽度の上昇が認められたが、いずれも本剤投与中止後すみやかに正常値に回復した。この間他の薬剤の変更はなく、これら一過性の上昇は本剤によるものと考えられた。ただし、この 2 例はいずれも本剤投与前より Al-P の軽度上昇を示していたことは考慮しなければならないであろう。Table 2 中で他の肝機能異常値例 (Case No. 2, 3) はもとから肝機能障害のある症例で本剤との関係は認められなかった。

III. 考 察

MT-141 を 8 例の呼吸器感染症に使用し、除菌率 62.5%，臨床的有効率、有効以上 62.5%，やや有効以上 87.5% の比較的良好な成績を得た。起炎菌に対する本剤の MIC を検索し得た例ではいずれも同じ cephemycin 系の CMZ よりも 1~3 管程度低値であった。一方、Case No. 3 において CMZ で除去しえなかつた *H. influenzae* に対し本剤を使用し 3 日目で除菌できたことは本剤の *in vivo* での優位性を示すものと思われる。本剤の基礎的研究において認められている rapid lytic activity や multiple bulge formation¹⁾ の臨床的効果への反映は必ずしも今回の検討で明らかではないが、投与前検出された起炎菌の消失例 7 例のうち 4 例において 3 日以内に消失していることはあるいはそれらの反映かもしれない。いずれにせよ、他の cephemycin 系

薬剤と比べ起炎菌消失率、臨床的有効率、菌交代率、副作用発現率等には大差がないとみられることから、本剤の有用性はその構造に由来するところの特有な作用をひきだせるような臨床的使用法の工夫を行なう過程において発揮されるのではないだろうか。

文 献

- 1) 第31回日本化学会総会、新薬シンポジウム I。MT-141、大阪、1983
- 2) 西岡きよ：喀痰定量培養とその簡易化。衛生検査 26: 452~456, 1977

- 3) 松本慶蔵、宇塚良夫、永武毅、野口行雄、鈴木寛：喀痰内細菌叢定量培養法— $\geq 10^7/\text{ml}$ の意義。日胸疾会誌 16(2): 77~89, 1978
- 4) 松本慶蔵：インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究。感染症学雑誌 48: 117~125, 1974
- 5) 小西一樹、西岡きよ、丹野恭夫、坂本正寛、佐藤清紀、滝島任：Cefotetan (YM 09330) に関する臨床的研究。Chemotherapy 30 (S-1): 342~345, 1982

CLINICAL STUDY ON MT-141 FOR RESPIRATORY TRACT INFECTIONS DUE TO *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*, *BRANHAMELLA CATARRHALIS* OR *ESCHERICHIA COLI*

YASUO TANNO, KIYO NISHIOKA, SHIRO IDA

KAZUKI KONISHI, SEIKI SATO, ISAO OHNO

YUKO SATO and TAMOTSU TAKISHIMA

The First Department of Internal Medicine

Tohoku University School of Medicine

Clinical investigation on MT-141, a new cephamycin, was performed and the results obtained were as follows:

Among 8 patients treated with MT-141 via drip infusion twice daily (2 g) for their respiratory tract infection due to *H. influenzae*, *B. catarrhalis* or *E. coli*, 5 cases resulted in bacteriologically eradicated.

In two cases with *H. influenzae* or *E. coli* showed the change to *P. aeruginosa* or *P. maltophilia* as causative agent, respectively. The remaining case with *H. influenzae* and *E. aerogenes* showed no any change. The clinical results were effective in 5 cases (62.5%). No adverse effect clearly due to this drug was observed except two cases in which GOT, GPT and LDH elevated transiently during the administration. From the above results, it was suggested that MT-141 is useful for respiratory tract infections, particularly for the acute exacerbation of chronic pulmonary diseases.