

MT-141 に関する研究

国井乙彦・小松 喬・西谷 肇・斧 康雄・原中勝征
 里見信子・桜井明子・広野 晃・滝沢剛則・三輪史朗
 東京大学医科学研究所附属病院内科

新しいセファマイシン系抗生物質 MT-141 について検討した。

本剤は臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* などに対し優れた抗菌力を示し、CPZ や LMOX とはほぼ同等で、CEZ や CMZ より強い抗菌力を示した。ただし *Pseudomonas* に対しては CEZ や CMZ と同様に抗菌力は弱かった。

本剤 1g 静注時の血中濃度はピーク値は 1 例では 6 分後 122 $\mu\text{g/ml}$ で、他の 1 例では 10 分後 96.6 $\mu\text{g/ml}$ で半減期はそれぞれ 3.75 時間、6.14 時間と長かった。

臨床的には、急性腎盂腎炎、肺癌術後膿胸、急性肺炎の各 1 例に本剤 1g 1 日 2 回点滴静注 9~24 日間（うち 1 例では 1 日 1 回本剤 0.5g で胸腔洗浄 18 日間併用）使用し、著効 2 例、有効 1 例で、細菌学的にも 2 例で除菌効果を認めた。特記すべき副作用および臨床検査値の異常変動は認められなかった。

MT-141 はわが国の明治製薬研究陣によって新たに合成されたセファマイシン系の新抗生物質で、3 位側鎖にメチルテトラゾールチオメチル基を有しており、Fig. 1 に示す構造式を有している¹⁾。本抗生物質は強力かつ広い抗菌スペクトラムを有し、特に緑膿菌を除くグラム陰性桿菌に強い抗菌力を有し²⁾、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Serratia* などに対して、短時間接触による強い殺菌作用を示し³⁾、また他のセファロsporin 系抗生物質と比較して *B. fragilis* および *C. jejuni* にも優れた抗菌力を示す。さらにマウスの実験感染症において、他のセファロsporin と比較して *K. pneumoniae*, *Proteus*, *E. coli*, *Serratia* などの菌株に *in vivo* で優れた治療効果を示すという^{2,4)}。

ヒトに投与した場合の血中半減期が約 2~2.5 時間で、尿中回収率が、8 時間で約 70~80%、24 時間で約 90~95% であったといわれている⁵⁾。

この新抗生物質について基礎的および臨床的検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床材料から分離した *E. coli* 23 株, *Klebsiella* 18 株, *P. mirabilis* 8 株, *P. vulgaris* 5 株, *Citrobacter* 4 株, *Acinetobacter* 1 株 および *Pseudomonas* 25 株 に対する MT-141 の最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法に準じて平板希釈法で測定した。また同時に、Cefazolin (CEZ), Cefoperazone (CPZ), Cefmetazole (CMZ) および Latamoxef (LMOX) の MIC をあわせて測定し、本剤の MIC と比較した。HI ブイヨン(栄研)一夜培養原液を HI ブイヨンで 100 倍希釈した菌液を、マイクロプランター(佐久間)で HI 寒天平板(栄研)に接種したのち、37°C に一夜培養して判定した。

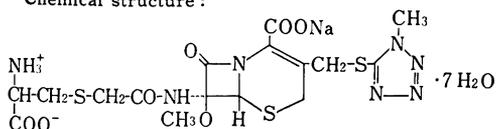
2. 成績

本剤の MIC 分布は、*E. coli* では 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の範囲にあり、ピークは 0.4 $\mu\text{g/ml}$ にみられ、CEZ, CMZ, CPZ, LMOX などの MIC 分布と比較してみると、CEZ や CMZ より低い方に分布しており、CPZ や LMOX に近い分布を示している。しかし CPZ や LMOX ではみられない 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のものが本剤では少数株みられた (Fig. 2)。これらの MIC の相関をみると、CEZ や CMZ よりも本剤の方が 1~数段階低い MIC を示す株が多く、CPZ や LMOX では本剤より低い MIC を示す株が比較的多くみられた (Fig. 3~6)。

Klebsiella 18 株 (うち 16 株が *K. pneumoniae* で 2 株が *K. oxytoca*) の MIC は 0.4 $\mu\text{g/ml}$ から 100

Fig. 1 Chemical structure of MT-141

Chemical structure :



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

Molecular formula : $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_3\text{Na} \cdot 7\text{H}_2\text{O}$

Fig. 2 Sensitivity distribution of MT-141, CEZ, CMZ, CPZ and LMOX against clinical isolates of *E. coli* (23 strains)

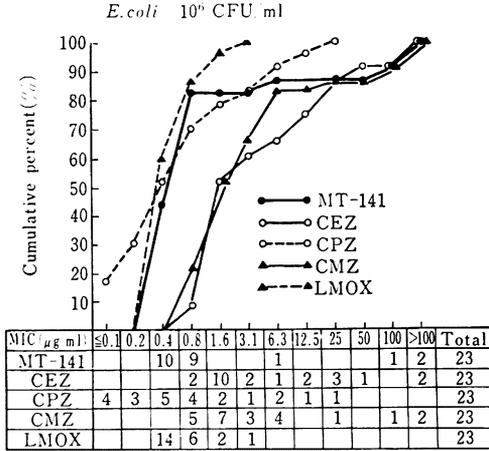


Fig. 3 Correlogram between MICs of MT-141 and CEZ

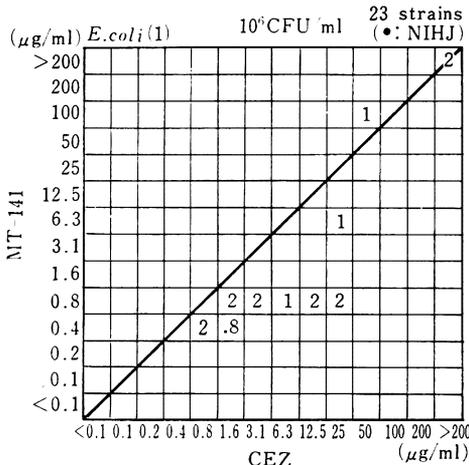


Fig. 4 Correlogram between MICs of MT-141 and CMZ

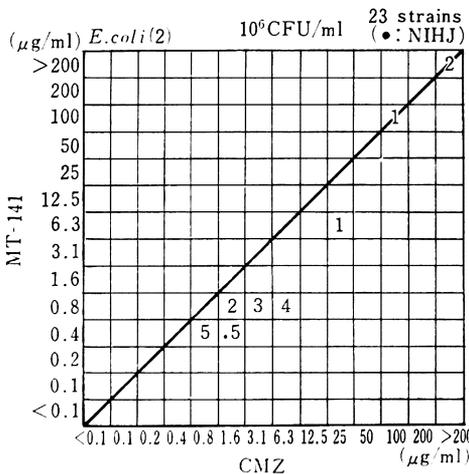


Fig. 5 Correlogram between MICs of MT-141 and CPZ

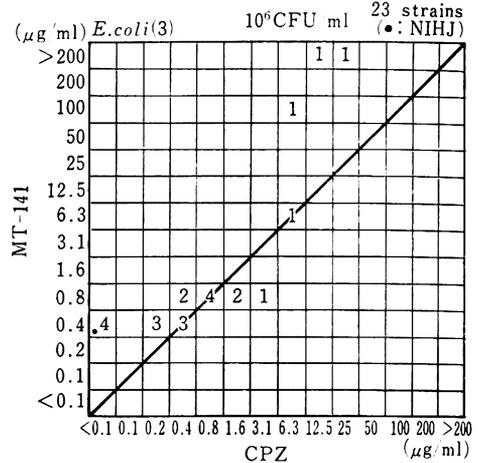


Fig. 6 Correlogram between MICs of MT-141 and LMOX

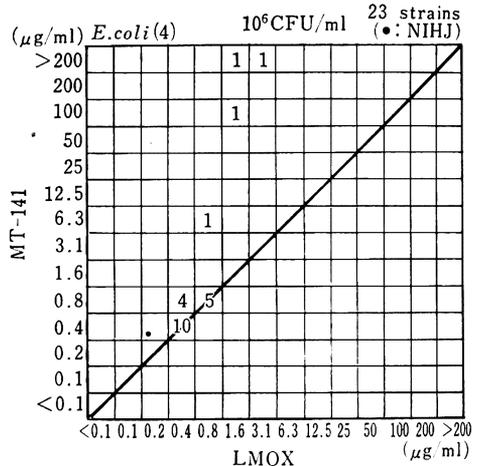
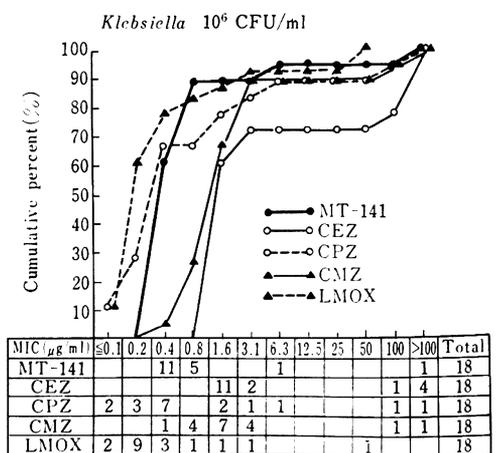


Fig. 7 Sensitivity distribution of MT-141, CEZ, CMZ, CPZ and LMOX against clinical isolates of *Klebsiella* (18 strains)



$\mu\text{g/ml}$ 以上の範囲に分布しており、ピークは $0.4 \mu\text{g/ml}$ にあり、CEZ や CMZ より優れており、CPZ や LMOX に近い分布を示している (Fig. 7)。

MIC 相関をみると CEZ や CMZ よりも本剤の方が 1~2 段階低い MIC を示す株が多く、CPZ と LMOX ではほぼ同等で、中には少数株であるが、本剤の方が低い MIC を示すものや逆に高い MIC を示す株がみられた (Fig. 8~11)。

P. mirabilis に対する MIC は、CEZ, CMZ, CPZ より優れて低い方に分布し、LMOX に近い分布を示している (Fig. 12)。MIC の相関も同様の傾向がみられ、本剤は CEZ, CMZ, および CPZ より低い MIC, LMOX とはほぼ同等の MIC を示す株が多かった (Fig. 13~16)。

Fig. 8 Correlogram between MICs of MT-141 and CEZ

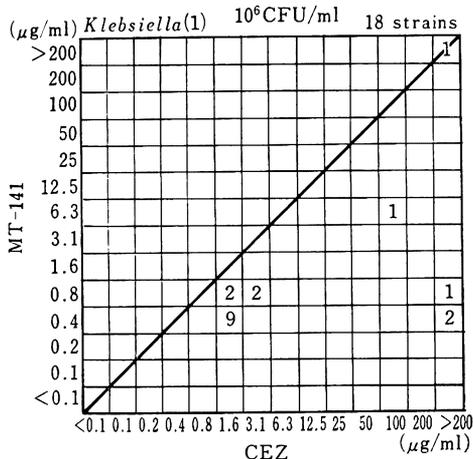


Fig. 9 Correlogram between MICs of MT-141 and CMZ

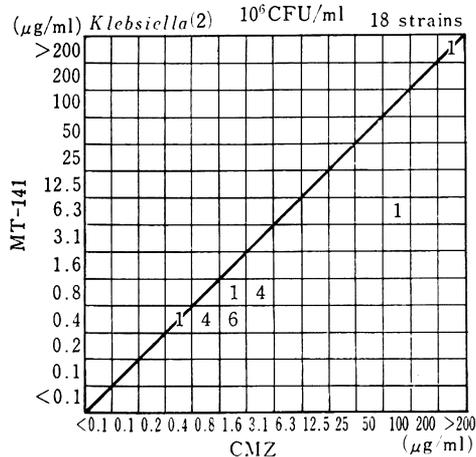


Fig. 10 Correlogram between MICs of MT-141 and CPZ

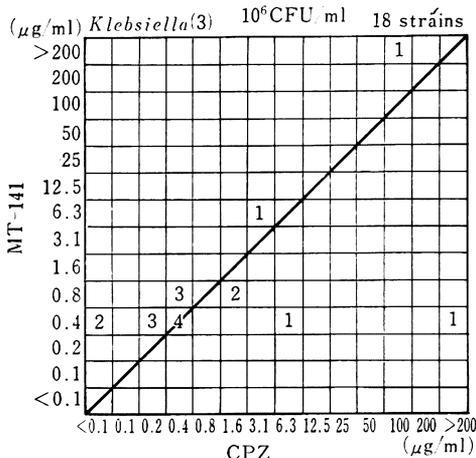


Fig. 13 Correlogram between MICs of MT-141 and CEZ

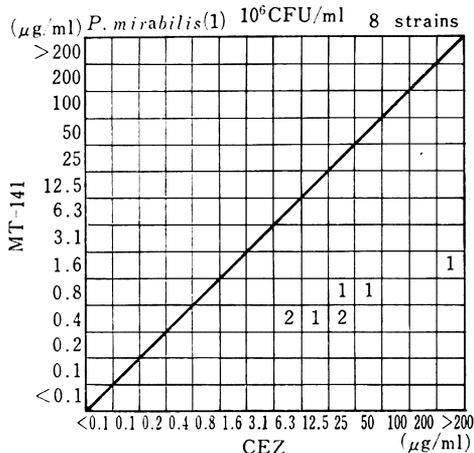


Fig. 14 Correlogram between MICs of MT-141 and CMZ

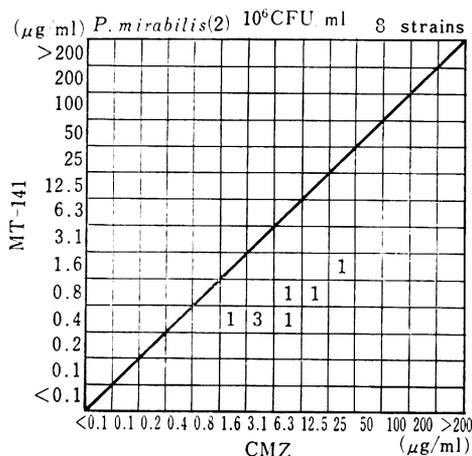


Fig. 15 Correlogram between MICs of MT-141 and CPZ

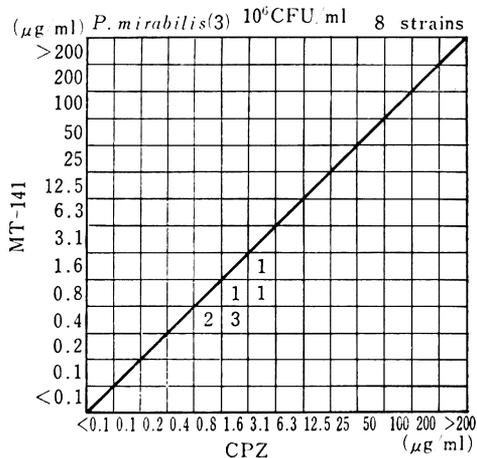


Fig. 16 Correlogram between MICs of MT-141 and LMOX

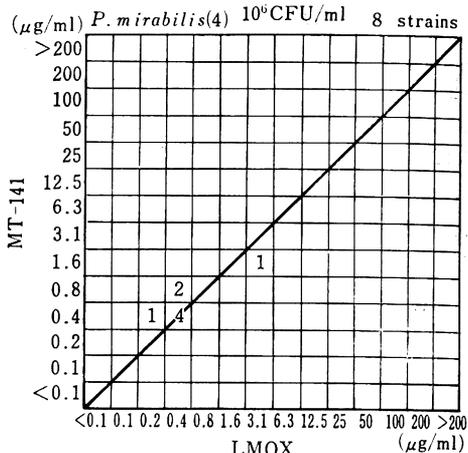


Fig. 17 Sensitivity distribution of MT-141, CEZ, CMZ, CPZ and LMOX against clinical isolates of *P. aeruginosa* (25 strains)

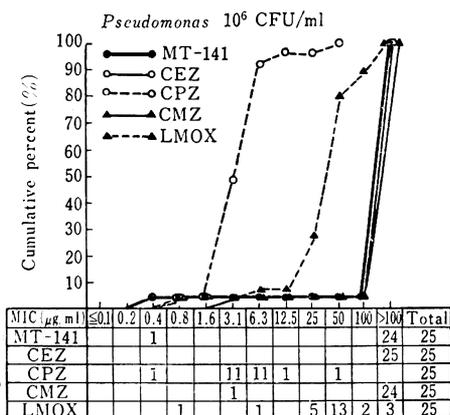


Fig. 18 Correlogram between MICs of MT-141 and CEZ

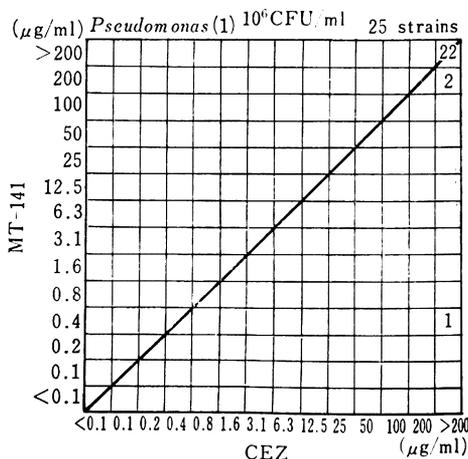


Fig. 19 Correlogram between MICs of MT-141 and CMZ

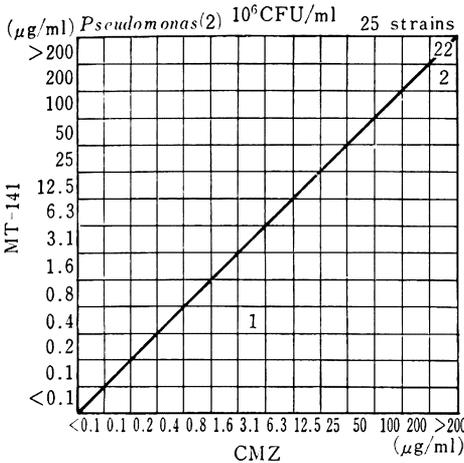


Fig. 20 Correlogram between MICs of MT-141 and CPZ

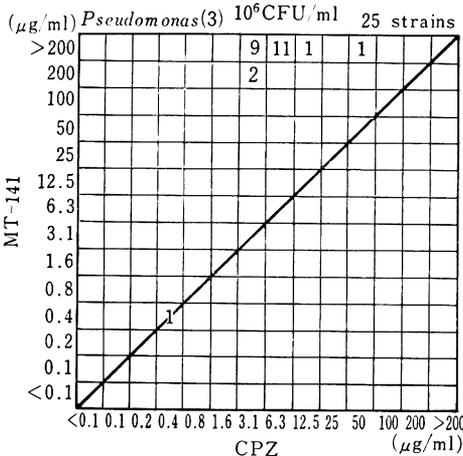
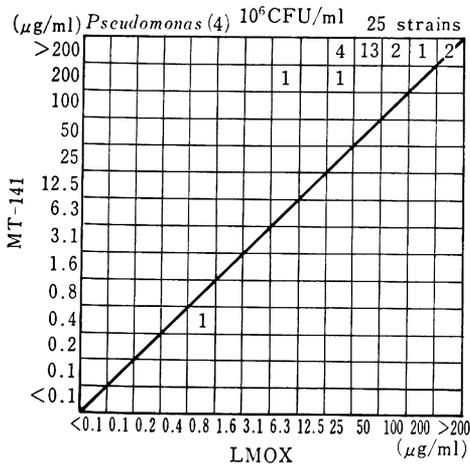


Fig. 21 Correlogram between MICs of MT-141 and LMOX



P. vulgaris に対する MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下から $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の広い範囲に分布し、CEZ より優れ、CMZ, CPZ とは同等ないしやや優れ、LMOX よりやや劣っていた。

Citrobacter 4 株、*Acinetobacter* 1 株に対しては $0.4 \mu\text{g/ml}$ 3 株と $100 \mu\text{g/ml}$ 2 株に分れ、CMZ, CPZ, LMOX と同程度、CEZ よりやや優れていた。

Pseudomonas 25 株に対する本剤の MIC は大多数が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上で、CEZ や CMZ と同様で、CPZ や LMOX より抗菌力は弱かった (Fig. 17~21)。

II. 血中濃度

1. 測定方法

急性腎盂腎炎の 1 例と肺癌術後膿胸の 1 例に、本剤 1g を生理食塩液 20ml に溶解し 5 分かけて静注し、経時的に $50 \mu\text{l}$ ずつ耳朶採血し、これを生理食塩液 $150 \mu\text{l}$ にて混和希釈し、 4°C で $5,800 \times \text{G}$ 、10 分間遠心沈殿を行ない、その上清 $20 \mu\text{l}$ を高速液体クロマトグラフ (HPLC) に注入した。

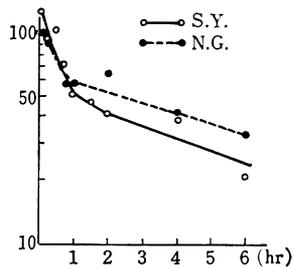
標準曲線はヘパリン加血液および $1/15 \text{M}$ リン酸緩衝液 ($\text{pH}=7.0$) を用いて作成した。

HPLC: カラムは μ Bondapak C_{18} (Waters), 高圧ポンプその他器械は Waters 製、移動相は上記リン酸緩衝液 (86.5): アセトニトリル (13.5), Detector は Uvidec-100-II (JASCO), flow rate 1.0 ml/min , 波長 270 nm で室温で測定した。

血漿蛋白結合: 患者血漿に MT-141 を $100 \mu\text{g/ml}$ に

Fig. 22 Serum concentrations of MT-141 in two cases

Serum levels of MT-141 (lg.i.v.)



	S.Y.	N.G.
$T_{1/2}$ (hr.)	3.75	6.14
Binding (%)	71.1	—
V.D.: (1)	8.57	8.88
BUN	14.3	13.4
S-Cr	0.8	0.7
GOT	15	82
GPT	16	98
Al-P	9.2	11.1

Table 1 Clinical response with MT-141

Case	Age	Sex	Diagnosis	Isolated organisms	Administration			Clinical effect	Side effect
			Underlying disease		Daily dose	Route	Duration (days)		
1. S.Y.	34	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> & <i>Corynebacterium</i> 10 ³ /ml ↓ Negative	1g × 2	d.i.	9	Excellent	None
2. N.G.	67	M	Thoracic empyema	<i>S. marcescens</i> (+) ↓ Negative	1g × 2	d.i.	24 18	Good	None
			Lung cancer Postoperation		0.5g × 1				
3. T.A.	44	F	Pneumonia	Negative	1g × 2	d.i.	11	Excellent	None

なるように加え、Micropartition system (Amicon) MPS-1 による遠心限外濾過を行ない、その濾液について HPLC 法で MT-141 の遊離型の濃度を測定し、血漿蛋白結合率を計算した。

2. 成績

腎盂腎炎の S.Y. 例では、Fig. 22 に示すごとく、血中濃度のピーク値は静注後 6 分で 122 μg/ml で以後漸減し、β相の半減期は 3.75 時間、分布容量は 8.57 l で血漿蛋白結合率は 71.1% であった。

膿胸の N.G. 例では、血中濃度のピークは静注後 10 分で 96.6 μg/ml で、β相半減期は 6.14 時間、分布容量は 8.88 l であった。

N.G. 例では GOT, GPT の軽度上昇がみられていたが、その他この 2 例では腎障害は特に認められていない。それにも拘らず両者とも半減期が他の報告に比べて長かった。

III. 臨床成績

急性腎盂腎炎 1 例、肺癌術後膿胸 1 例、急性肺炎 1 例の計 3 例に、本剤を 1 日に、1g を 2 回点滴静注で 9 日～24 日間使用し、うち膿胸の 1 例は 0.5g で胸腔洗浄 1 日 1 回を 18 日間併用し、著効 2 例、有効 1 例の成績であった。全例に特別な副作用は認められなかった (Table 1)。

症例 1. S.Y., 34 歳, 女, 急性腎盂腎炎, 基礎疾患なし。

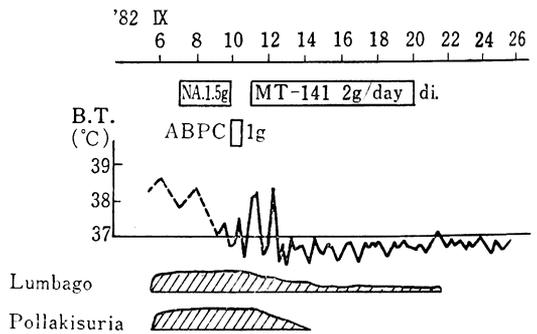
57 年 9 月 6 日悪寒・戦慄を伴う 38°C 台の発熱あり、同時に右背～腰痛出現。NA, スルピリンなどの投与受けるも改善せず, 9 月 9 日悪心・嘔吐, 脈拍頻数, 呼吸困難出現し当科入院。上記診断にて本剤 1g を 1 日 2 回点滴静注開始し, 9 日間使用した。3 日目より解熱し, 腰部疼痛, 尿意頻数などの症状も改善し, 白血球数 14,900; 23,600→9,400; 8,800, CRP>6+→4+, 血沈 1 時間値

79→23 mm, 尿沈渣白血球数 >30/1 視野→10, 3/1 視野, 細菌尿 *E. coli* および *Corynebacterium* 10³/ml (本剤投与前に NA, ABPC が投与されたためと思われる) 一陰性化と改善, 正常化がみられたので著効と判定された。経過の概略は Fig. 23 に示した。

症例 2 N.G., 67 歳, 男, 右肺癌術後膿胸。

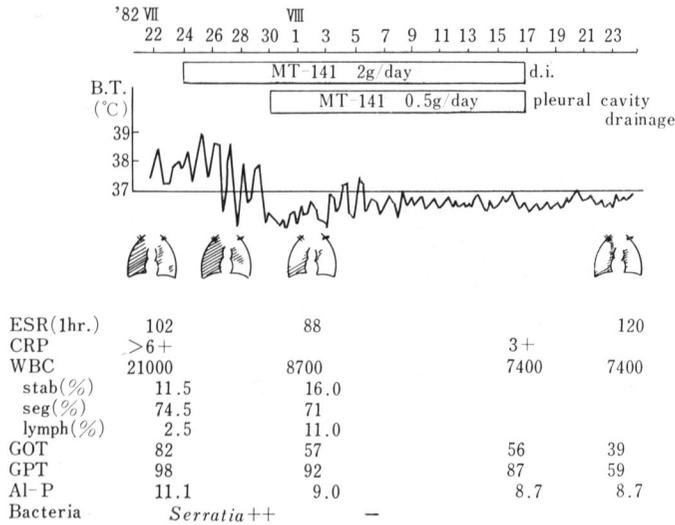
57 年 7 月 3 日突然, 嘔吐, 下痢, 全身倦怠感出現し 37°C 台の発熱あり, 以後時々 38°C を超すようになり寝たきりの状態となり, 7 月 22 日当科に入院。昭和 52 年右肺癌のため切除術を受けており, その後に膿胸が合併

Fig. 23 Clinical course of Case No.1 (S.Y. 34 y. o., ♀ Acute Pyelonephritis)



ESR(1hr.)	43	79	76	58	54	23
WBC	14900	28600	9400	8200	8800	6900
stab(%)		36	2	2	2	3
seg(%)		57	61	68	72	65
CRP	>6+	>6+	4+	4+		
Ccr(ml/min)				99	61	
Urine						
Prot		+	-	-	-	-
Bld		++	-	-	-	-
WBC		>30/1F	10	10	3	1
Bacteria		<i>E. coli</i>	10 ³ /ml	-	-	-
		<i>Corynebact.</i>				

Fig. 24 Clinical course of Case No.2 (N.G. 67 y.o., ♂, Lung Cancer Postoperation, Empyema (*Serratia*), Alcoholic liver injury)



していることが判明した。膿性胸水から *Serratia* が証明された。本剤 1g を 1 日 2 回点滴静注を開始し、7 日目から本剤 0.5g 胸腔内注入洗滌を併用し、点滴は 24 日間、胸腔洗滌は 18 日間施行した。本剤使用開始後 7 日目頃から解熱し、せき、たん、の減少→消失、胸水減少、CRP 6+→3+、白血球数 21,000→7,400 と改善し、胸水内の *Serratia* は陰性化した。因みにこの *Serratia* に対する本剤の MIC は 6.25 μg/ml であった。上記諸症状、所見の改善がみられたので、有効と判定した。GOT, GPT が軽度上昇値を示しているが、これは本剤使用以前からみられ、かつ、本剤使用中に次第に軽減しているので本剤によるものとは考えられず、本症例では長期間の飲酒歴あり、アルコール性肝障害があったためと考えられた。経過概要は Fig. 24 に示した。

症例 3 T.A., 44 歳, 女, 急性肺炎。

57 年 7 月下旬, 感冒様症状あり, 他院にて治療を受けたが症状の改善をみず, 38°C 台の発熱をみ, せき, たん, 全身倦怠感, 右側胸痛を訴え来院。胸部レントゲン写真で右下肺野に浸潤陰影を認め (Photo. 1), 7 月 29 日上記診断で入院。本剤 1g 1 日 2 回 11 日間点滴静注を行ない, 翌日から解熱傾向を認め, 4 日目から完全に解熱し, 胸痛, せき, たん, 全身倦怠感, 呼吸困難などの諸症状軽快し, 喀痰中細菌は正常細菌叢以外は認められなかったが, 胸部 X-P では, 本剤使用開始後 2 日目 (7 月 30 日) には右下肺野の浸潤陰影はかなり吸収され (Photo. 2), 6 日目には, ほとんど吸収されている (Photo. 3)。なお赤沈 1 時間値 58→5 mm, CRP 3+→- と改善をみ, 著効と判定した。(Fig. 25)

Photo. 1 Chest X-ray of Case No.3 taken on July 28, 1982 (Before administration of MT-141)

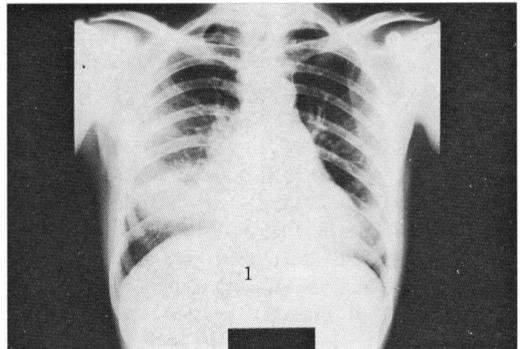
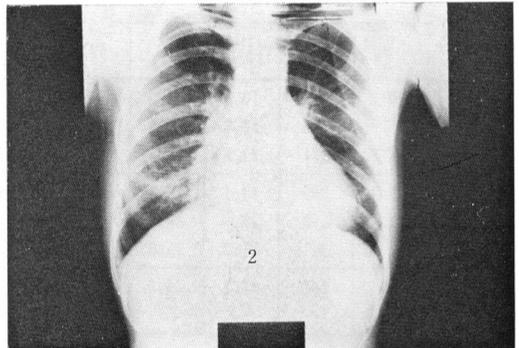


Photo. 2 Chest X-ray of Case No.3 taken on July 30, 1982 (Two days after administration of MT-141)



菌によるマウス実験的感染症における治療効果は、いわゆる第3世代のセフェム剤と同等またはそれ以上である⁹⁾。他のセフェム剤に比べ溶菌・殺菌力が極めて速くかつ強い⁹⁾。また菌体表面に高頻度にマルチバルジが形成される。これは本物質は β -ラクタム環がペニシリン結合蛋白に結合し、細胞壁合成を阻害するほかに、7位側鎖にD-アミノ酸構造を有するためペプチドグリカンに高率に結合することにより細胞表層構造の形成に何らかの影響を及ぼして、複数箇所にバルジを形成し、溶菌、殺菌に至ると考えられる⁹⁾。

このように他の従来のセフェム系抗生物質とは異なる作用を有しているために抗菌力が強く、特に*in vivo*における効果に優れており、臨床的にもその有効性が期待される。

本剤のヒトの体内動態における特徴として、1g 静注時の血中濃度は15分後約110 μ g/mlと高く、かつ半減期は約2.5時間と比較的長く、ほとんど腎から排泄され、24時間の尿中排泄率は約97%と高く⁵⁾、体内ではほとんど代謝されない⁵⁾。胆汁排泄は少ない。われわれの症例でも、1g 静注時の血中濃度を測定し同様の傾向であった。しかし血中半減期は3.75時間、6.14時間と健康成人の2.5時間より長く、これは1例は急性腎盂腎炎、他の1例は肺癌術後膿胸の例であり、かかる病態が半減期延長に何らかの関係の有していた可能性も考えられるが、今後さらに検討を要するものと思われる。

臨床的には、*E. coli*による急性腎盂腎炎、*Serratia*による術後膿胸、起炎菌不明の急性肺炎の3例に本剤を使用し、著効2例、有効1例であった。起炎菌不明の肺炎例を除いて、あとの2例では除菌効果が認められた。少数例であり確定的なことはいえないが、前述の抗菌力および動物感染実験でED₅₀が低いという成績から、予測されるような優れた成績が得られたものと考えられる。なお本剤による副作用、臨床検査値の異常は認められなかった。臨床的有用性について今後さらに検討を加えるに値するものと考えられた。

文 献

- 1) IWAMATSU, K.; S. INOUE, T. TSURUOKA, K. MIZUTANI, S. OMOTO, H. OGINO, K. MIYAUCHI, T. WATANABE & T. NIIDA: Synthesis and biological activity of 7 β -(2-amino-2-carboxyethylthioacetamido)-7 α -methoxycephalosporin derivatives. *J. Antibiotics* 36 (3): 229~241, 1983
- 2) WATANABE, T.; K. KAWAHARAJI, 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) YAMADA, Y.; H. GOI, T. WATANABE, T. TSURUOKA, K. MIYAUCHI, T. YOSHIDA, S. HOSHIKO, Y. KAZUNO, S. INOUE, T. NIIDA & M. MATSUHASHI: Studies on the bactericidal mechanism of a new cephamycin MT-141. 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No.53 Chicago, 1981
- 5) 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
- 6) 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*, pp.99~114 (Japan Antibiotic Research Association) 1982

STUDIES ON MT-141

OTOHIKO KUNII, TAKASHI KOMATSU, HAJIME NISHIYA, YASUO ONO,
KATSUYUKI HARANAKA, NOBUKO SATOMI, AKIKO SAKURAI,
AKIRA HIRONO, TAKENORI TAKIZAWA and SHIRO MIWA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

MT-141 showed favorable antibacterial activities against clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus*. It was similar to those of cefoperazone and latamoxef, and superior to those of cefazolin and cefmetazole. But the minimum inhibitory concentrations against *P. aeruginosa* were higher than 100 $\mu\text{g/ml}$.

Serum concentrations of MT-141 were measured by high performance liquid chromatography in two patients administered 1 g intravenously.

Maximum serum concentrations were 122 $\mu\text{g/ml}$ at 6 minutes after injection in one case and 96.6 $\mu\text{g/ml}$ at 10 minutes after injection in another case. Half lives in β -phase were 3.75 and 6.14 hours respectively.

MT-141 was administered to one case of acute pyelonephritis, one of thoracic empyema after operation of lung cancer and one of pneumonia at doses of 1.0 g drip infusion twice a day for 9 to 24 days. In the case of thoracic empyema the right thoracic cavity was irrigated with 0.5 g of this antibiotic drug a day for 18 days.

Clinical effects were excellent in the 1st and 3rd cases and good in the 2nd case. Pathogenic organisms, which were *E. coli* in the 1st case and *S. marcescens* in the 2nd case, were eradicated in two cases. Neither side effect nor abnormal laboratory finding was found in those cases.