

## MT-141 の基礎的臨床的研究

島田 馨<sup>1,2)</sup>・稲松 孝思<sup>1)</sup>・浦山 京子<sup>1)</sup>・安達 桂子<sup>2)</sup>東京都養育院付属病院内科<sup>1)</sup>, 細菌検査室<sup>2)</sup>

第一世代セフェムにも耐性を示す多剤耐性*S. aureus* 100株の MT-141 の MIC を測定した。MIC は 12.5 $\mu$ g/ml から >100 $\mu$ g/ml に分布していたが、96 株が  $\geq$ 50 $\mu$ g/ml の MIC を示し、MIC<sub>50</sub> は 100 $\mu$ g/ml、MIC<sub>80</sub> は >100 $\mu$ g/ml であった。MT-141 を呼吸器感染症 3 例、腎盂腎炎からの大腸菌敗血症 1 例、胆嚢炎 1 例に使用し、呼吸器感染症の 2 例と胆嚢炎 1 例は有効、他の 2 例は無効であった。

MT-141 は明治製菓中央研究所において開発されたセフェマイシン系新抗生物質で、細菌性  $\beta$  ラクタメースに極めて安定な薬剤である。今回、MT-141 のセフェムを含む多剤耐性 *S. aureus* に対する MIC を測定し、また 5 例の感染症に使用したのでその成績を報告する。

## I. 方 法

1. セフェムを含む多剤耐性 *S. aureus* に対する MIC 被検菌は 1980 年 7 月以降、東京都養育院付属病院の細菌検査室で分離された多剤耐性 *S. aureus* 100 株で、既に発表した 41 抗菌剤の感受性試験の被検株<sup>1)</sup>をそのまま用いた。MIC 測定も前報の方法を用いた<sup>1)</sup>。

## 2. 臨床検討

5 例の老年者の感染症を対象とした。年齢は 60 歳代 1, 70 歳代 2, 81 歳代 2 であり、感染症は肺炎と丹毒の合併 1, 肺炎 2, 腎盂腎炎から敗血症に進展したもの 1, 胆嚢炎 1 である。MT-141 は 1 回 0.5 g または 1 g を静注あるいはリドカインに溶解して筋注した。臨床効果の判定は発熱、咳嗽、喀痰、膿尿などの感染症状が 3 日以内に著明に軽減し、白血球数、CRP などの検査成績も 7~10 日以内にほぼ正常に復したものを著効、臨床症状や検査値の改善がこれより数日遅れたが主要な感染症状や異常成績が結局は消失したものは有効、不完全消失はやや有効、改善の得られなかったものや悪化したものは無効とした。また投与前後を通じて発疹、下痢、出血傾向の有無など副作用症状に留意し、併せて尿所見、血液所見、肝機能、腎機能の変動を検討した。

## II. 成 績

1. 多剤耐性 *S. aureus* に対する MIC (Table 1)Table 1 MICs of MT-141 to multiresistant *S. aureus*

| $\mu$ g/ml               | $\leq$ 6.3 | 12.5 | 25 | 50 | 100 | 100< |
|--------------------------|------------|------|----|----|-----|------|
| No. of strains inhibited | 0          | 1    | 3  | 20 | 38  | 38   |

100 株の MIC は 12.5 $\mu$ g/ml から >100 $\mu$ g/ml に分布していたが、96 株が  $\geq$ 50 $\mu$ g/ml の MIC を示し、MIC<sub>50</sub> は 100 $\mu$ g/ml、MIC<sub>80</sub> は >100 $\mu$ g/ml であった。

## 2. 臨床効果

5 例の臨床効果を Table 2 に示した。

症例 1: 81 歳女性。高血圧と心不全・腎不全があり、下腿の浮腫のため外来受診、フロセマイドを処方されたら大量の利尿があり、疲労感、食欲不振が強く入院した。入院時両手が痛いと訴えたが、右手関節背面には境界比較的鮮明な浮腫状紅斑があり、丹毒と診断された。入院時 38.1 $^{\circ}$ C、胸部 X 線で心陰影の拡大と両側肺野に気管支肺炎様陰影を認めた。白血球 11,100、CRP 6+, 倦怠感が強く、痰も充分採取できないので、MT-141 0.5 g をリドカインに溶解し 1 日 2 回筋注した。4 日後に解熱し、右手首の丹毒も 5 日後には著明に軽快し、7 日後の白血球は 7,800、8 日~11 日にかけて 37 $^{\circ}$ C 台に再び発熱したが、MT-141 の治療を続けていくうちに解熱、14 日後の胸部 X 線で肺炎像の消失と心陰影の縮小を認め、20 日で治療を中止したが、CRP(±)、白血球 4,800 と炎症所見が消失しており有効と判定した。

症例 2: 62 歳、女性。1 週間前にくしゃみ、鼻水、咽頭痛があり、3 日前 37.8 $^{\circ}$ C に発熱、某医を受診、CCL の投与を受け微熱程度にまで解熱したが咳嗽が強く、倦怠感も加わってきた。胸部 X 線で右下肺野に肺炎様陰影を指摘され入院した。白血球 7,100、CRP 3+, 喀痰培養では正常菌叢の細菌が検出された。本例には MT-141 0.5 g をリドカインに溶解し 1 日 2 回の筋注を 8 日間行なったところ、咳嗽は 4 日目に消失し、投与中止時の胸部 X 線で肺炎様陰影は認められず CRP も (±) であり有効と判定した。

症例 3: 74 歳、男性。1 年半前に脳血管障害を発症。急に悪寒戦慄とともに 38.8 $^{\circ}$ C に発熱、胸部ラ音と 17,600 の白血球増多のため入院した。CRP 6+, 胸部 X 線で右

Table 2 Clinical results of MT-141

| Case No. | Name  | Age | Sex | Diagnosis (Underlying disease)   | Organism                | Administration |                      | Clinical effect | Adverse effect |
|----------|-------|-----|-----|--|-------------------------|----------------|----------------------|-----------------|----------------|
|          |       |     |     |  |                         | Route          | Dosage (g×times×day) |                 |                |
| 1        | O. T. | 81  | F   | Bronchopneumonia<br>Erysipelas<br>(Hypertension, MVP<br>Renal failure) | N. D.                   | I. M.          | 0.5×2×20             | Good            | (-)            |
| 2        | K. M. | 62  | F   | Bronchopneumonia   | N. F.<br>N. D.          | I. M.          | 0.5×2×8              | Good            | (-)            |
| 3        | I. C. | 74  | M   | Pneumonia<br>(CVD)   | N. D.<br>N. F.          | I. V.          | 1×2×7                | Poor            | (-)            |
| 4        | T. Y. | 79  | F   | Urosepsis<br>(Cerebral<br>arteriosclerosis)                            | <i>E. coli</i><br>N. D. | I. V.          | 1×2×8                | Poor            | (-)            |
| 5        | H. T. | 81  | M   | Cholecystitis<br>(DM, Hypertension)                                    | N. D.                   | I. M.          | 1×2×10               | Good            | (-)            |

下肺野に胸膜の癒着像を認めた。MT-141 1g を1日2回、6日間静注したが、37°C 台、時に38°C に達する発熱が続き、8日目に検査した白血球数 13,600, CRP 6+で改善の徴がなく、ラッセルも減少しないため MT-141 を中止、無効と判定した。本例は ABPC 2g/日の治療に切りかえ、順調な経過をたどった。

症例 4: 79 歳, 女性。2 日前に悪寒戦慄で 38.5°C に発熱, 翌日次第に血圧が低下, 尿混濁が著明で CEZ 1g 投与された。なおこの時の尿培養で *E. coli* (卅), *Enterococcus* (卅), *γ-Streptococcus* (卅) が, 血液培養から *E. coli* が検出されている。この *E. coli* のディスク感受性はともに ABPC, PIPC, CEZ, CMZ, LMOX, GM にことごとく (卅) であった。翌々日より MT-141 1g を1日2回静注した。治療開始後も 37°C 台、時に

38°C に達する発熱が続き, 白血球数は MT-141 投与開始翌日が 28,600, 4 日後 18,100, 6 日後 17,700 と改善しなかったため, MT-141 は無効と判定した。ただし白血球数が無数にみられた膿尿は治療開始 4 日後に 1 視野 20~30 まで減少, MT-141 中止時の尿培養では *Enterococcus* だけが検出されている。本例は MT-141 中止後 PIPC を1日 3g 投与したが熱型は不変であり, これにガンマグロブリン製剤 (IG-100) 2.5g を3日間併用して解熱, 以後順調な経過をたどって治癒した。

症例 5: 81 歳, 男性。糖尿病性血管障害で左足底部に壊疽を形成している。約 1 年前より油こい食事後に腹部に激痛をおぼえることがあった。2 か月前に軽度の黄疸が出現したことがある。3 日前より上腹部の激痛とともに 39°C に発熱, 1 日前に意識障害も出現し入院, 腹部

Table 3 Laboratory findings before and after administration of MT-141

| Case No. | RBC (×10 <sup>6</sup> /mm) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm) | Eosi. (%) | Plat. (×10 <sup>4</sup> /mm) | ESR (mm/hr.) | CRP | GOT (U) | GPT (U) | Al-P (U) | TB (mg/dl) | LDH (U) | TP (g/dl) | BUN (mg/dl) | Cr. (mg/dl) | Na (mEq/l) | K (mEq/l) | Cl (mEq/l) |
|----------|----------------------------|-----------|--------|-----------|-----------|------------------------------|--------------|-----|---------|---------|----------|------------|---------|-----------|-------------|-------------|------------|-----------|------------|
| 1        | 304                        | 9.5       | 28.3   | 11,100    | 0         | 25.4                         | 46           | 6+  | 19      | 9       | 32       | 0.6        | 112     | 5.3       | 22          | 1.5         | 141        | 2.4       | 94         |
|          | 231                        | 7.2       | 21.4   | 4,800     | 1         | 31.6                         | 70           | ±   | 8       | 4       | 47       | 0.3        | 58      | 6.3       | 42          | 2.1         | 137        | 7.3       | 116        |
| 2        | 432                        | 12.3      | 37.3   | 7,100     | 2         | 39.1                         | 80           | 3+  | 16      | 27      | 38       | 0.2        | 61      | 7.2       | 11          | 0.8         | 145        | 3.8       | 115        |
|          | 480                        | 13.8      | 41.5   | 7,200     | 2         | 41.4                         | 22           | ±   | 20      | 25      | 39       | 0.4        | 59      | 7.3       | 15          | 0.9         | 141        | 4.0       | 106        |
| 3        | 498                        | 14.3      | 43.8   | 17,600    | 2         | 26.0                         | 26           | 6+  | 8       | 6       | 33       | 1.0        | 49      | 6.6       | 26          | 2.2         | 141        | 3.9       | 106        |
|          | 430                        | 12.8      | 37.8   | 13,600    | 2.5       |                              | 81           | 6+  | 15      | 25      | 72       |            | 53      | 6.7       | 30          | 1.9         | 136        | 4.2       | 102        |
| 4        | 376                        | 11.0      | 33.8   | 28,600    | 0         | 8.4                          | 55           | 6+  | 22      | 22      | 46       | 0.5        | 123     | 5.4       | 26          | 1.0         | 136        | 3.8       | 105        |
|          | 344                        | 10.5      | 30.4   | 17,700    | 0         | 23.2                         | 52           |     | 11      | 8       | 33       |            | 91      | 4.9       | 8           | 0.7         | 139        | 3.9       | 97         |
| 5        | 282                        | 9.6       | 28.3   | 11,600    | 0         | 12.1                         |              | 4+  | 25      | 34      | 188      | 1.1        | 51      | 7.1       | 13          | 0.8         | 139        | 3.9       | 107        |
|          | 246                        | 8.6       | 25.1   | 6,800     | 1         | 17.6                         |              | 2+  | 9       | 8       | 63       |            | 40      | 7.3       | 17          | 0.8         | 142        | 3.8       | 110        |

超音波で胆石と胆嚢壁肥厚が証明された。CPZ の投与で一時的に軽快したが、2 週後に再度 38.1°C に発熱、Al-P も 188 と上昇した。白血球数 11,600, CRP 4+, 本例に MT-141 1g を 1 日 2 回 10 日間筋注したところ、4 日目より発熱は 37°C 前後となり中止時には完全に解熱、白血球 6,800, CRP 2+, Al-P 63 と軽快をみたので有効とした。

5 例に、MT-141 によるアレルギー症状、下痢、出血等は認められなかったが、症例 1 で MT-141 投与終了時に BUN 上昇 (22→42), Cr 上昇 (1.5→2.1), 血清 K 上昇 (2.4→7.3) がみられた。本例は 81 歳の高齢で以前より腎障害が指摘されており、入院時のクレアチニンクリアランスは 18ml/分と低値を示していた。薬剤中止後 16 日目の BUN は 54, Cr は 1.9 と不変であり、この BUN, Cr の変動が MT-141 に起因したか基礎病変によるか、にはわかには断定し難い。また血清 K は入院時低 K 血症で K を補給したが、これが過量であったための高 K 血症で、16 日後には 4.6mEq/l に復している。なお症例 3 で投与終了時に Al-P の上昇 (33→72) を認めたので、腹部超音波検査を施行したところ、胆嚢結石が証明され、これによる上昇と考えられた。

### III. 考 察

MT-141 は 7 位にメトキシ基を有するため、 $\beta$ ラクタメースには極めて安定である。耐性 *S. aureus* の主な耐性機構はペニシラーゼ産生であり、ペニシラーゼに不安定なペニシリンを分解するが、ペニシラーゼに安定なペニシリンやセファロスポリンには感受性を示していた。しかし今回の検討に用いた耐性 *S. aureus* は第 1 世代セフェムにも耐性を示す新しい型の耐性菌であり<sup>1)</sup>、その耐性機構の詳細は不明であるが、大量に産生されたペニシラーゼが  $\beta$ ラクタム剤と結合することによる耐性や、PBP 異常の可能性なども考えられよう。耐性機構は今後の解明に待つとして、今回の被検株に対するセファマイシン諸剤の MIC<sub>50</sub> は CFX が 25  $\mu$ g/ml, CMZ が 12.5  $\mu$ g/ml, MIC<sub>80</sub> は CFX が 100  $\mu$ g/ml, CMZ が 50  $\mu$ g/ml で、いずれも MT-141 より低い値を示した<sup>1)</sup>。このことは *S. aureus* に対する基本的抗菌力において、MT-141 は CMZ より劣ると考えられ、新薬シンポジウムの *S. aureus* の臨床分離株の感受性分布でも MT-141 は CMZ より数段階劣る成績であった<sup>2)</sup>。

今回の臨床検討で 5 例中 3 例有効であったが、無効例はその理由を明確にし得なかった。症例 3 の肺炎は MT-141 の 1 週間の治療で無効で、ABPC に切りかえ急速に改善した点、グラム陽性球菌による気道感染が推定されるが、発症時の喀痰の細菌検査がなされておらず詳細は不明である。症例 4 の腎盂腎炎から *E. coli* の敗血症に進展した例は、MT-141 の 1 週間の投与で尿中に *Enterococcus* は残ったものの *E. coli* は消失し、膿尿も軽快しているのに、腎盂腎炎自体は軽快していると推定されたが、発熱、白血球増多が続き、PIPC に変更 3 日後も同じ状態なので、*E. coli* の血行播布による小膿瘍形成も疑われたが、これにガンマグロブリン製剤を追加することで急速に解熱軽快した。本例の血清蛋白濃度は 7.1g/dl と正常範囲内、全身消耗状態にあるとは言えず、悪性腫瘍、褥瘡などもなく、敗血症発症時に抗生物質は使用しておらず、敗血症の化学療法でマイナスに作用する因子<sup>3)</sup> は認められていない。また分離された *E. coli* も CMZ, PIPC に (卅) の感受性を示し、抗生物質の無効な理由が判然としない。重症感染症に対しガンマグロブリン製剤はオプソニン効果や毒素中和作用によって効果を発揮すると考えられるが、未知の面が多く残されていることも間違いない。本例を含め、化学療法の効果が当然期待されながら、無効に終る例の解析は今後重要な問題と思われる。

MT-141 はグラム陰性桿菌や *B. fragilis* に強い抗菌力を示すので、腹腔内感染、胆道感染、尿路感染が第一の適応で、*H. influenzae* にも抗菌力が強く、このため呼吸器感染症にもある程度の効果が期待でき、今回の有効例も呼吸器感染と胆道感染例であった。

### 文 献

- 1) 島田 馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上条仁子, 佐々木宗男, 畠山 勤, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~841, 1983
- 2) 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
- 3) 島田 馨: 敗血症の化学療法。第 20 回日本医学会総会誌 (1979), p. 1183~1187, 日本医師会, 東京, 1979

EVALUATION OF MT-141 IN THE AGED AND ITS ANTIMICROBIAL  
ACTIVITIES TO MULTIPLY RESISTANT *S. AUREUS*

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA and KEIKO ADACHI  
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The susceptibilities of 100 multiply resistant *S. aureus* were determined by the agar dilution technique. MIC of MT-141 ranged from 12.5  $\mu\text{g/ml}$  to more than 100  $\mu\text{g/ml}$  with  $\text{MIC}_{50}$  of 100  $\mu\text{g/ml}$  and  $\text{MIC}_{80}$  of more than 100  $\mu\text{g/ml}$ . Clinical evaluation was performed on 3 cases with respiratory tract infection, one case with urosepsis and one with cholecystitis. Satisfactory response was observed in 2 with respiratory tract infection and in the case with cholecystitis.