

内科領域における MT-141 の臨床的検討—特に呼吸器感染症についての検討

伊藤 章・進藤邦彦・佐野文彦・福島孝吉*

横浜市立大学医学部第一内科学教室

(*現、鶴見総持寺総合病院)

長谷川英之・上田明子

藤沢市民病院呼吸器内科

栗原 牧 夫

三浦市立病院内科

内科領域呼吸器感染症に MT-141 を投与し、以下のような成績が得られた。

1. 急性気管支肺炎 12 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支拡張症 1 例, 計 14 例に MT-141 を投与した。
2. 著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 2 例, 判定不能 1 例で有効率は 13 例中 9 例 69.2 % (判定不能例を除く) であった。
3. 細菌学的には, 5 例で菌が検出され, 4 例で不変, 1 例で交代であった。
4. 1 例で, 本剤によると思われる発熱が認められたが, 臨床検査値異常は認められなかった。
5. 症例を選んで用いれば, 有用な抗生剤となるであろう。

MT-141 は, 7 位側鎖にアミノ酸およびメトキシ基をもつ新 cephamycin 系抗生物質である。本剤は, 各種細菌産生の β -lactamase に対して安定で, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し, また *B. fragilis*, *C. difficile* などの嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を有している。

本剤は, 静注, 点滴静注により高い血中濃度が得られ, 半減期は 2~2.5 時間で, 大部分が未変化体のまま尿中へ排泄される。

今回, 本剤を臨床的に応用する機会を得たので, これらの成績について報告する。

I. 研究方法

昭和 57 年 12 月より 58 年 2 月までの間に, 当内科および関連病院内科に入院した呼吸器感染症 14 例について本剤を投与し, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用および臨床検査値への影響について検討した。

臨床効果は, 発熱, 白血球数, 好中球%, CRP, 血沈, 胸部レントゲン所見, 咳, 痰, 胸痛, 呼吸困難, ラ音などの臨床症状, 検出菌の消長をもとに著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の 5 段階に判定した。

細菌学的効果は, 検出菌の消長により, 消失, 減少, 不変, 交代, 不明に判定した。

副作用については, 本剤投与によると思われる諸症状について観察し, さらに, 諸検査値に対する影響についても可能な限り観察した。臨床検査値は, 末梢血,

GOT, GPT, Al-P, BUN, Creatinine, 尿所見を主として観察した。

II. 臨床成績 (Table 1, 2)

急性気管支肺炎 12 例, 慢性気管支炎 1 例, 気管支拡張症 1 例, 計 14 例に本剤を投与した。いずれも入院患者で, 男 10 例, 女 4 例で, 年齢は 10 歳代 1 例, 30 歳代 1 例, 40 歳代 3 例, 50 歳代 1 例, 60 歳代 3 例, 70 歳代 5 例で高齢層に多かった。

疾患の程度は, 重症 3 例, 中等症 7 例, 軽症 4 例であった。

8 例に基礎疾患があり, 5 例は COLD, 肺気腫, 気管支喘息, 気管支拡張症, 陳旧性肺結核といった下気道疾患であったが 3 例は呼吸器疾患以外の基礎疾患, すなわち, 血小板増多症, 慢性リンパ性白血病, 脳塞栓であった。

本剤投与方法は, 2 例が静注で 12 例は点滴静注にて投与し, いずれも 1 日 2 回に分けて投与し, 1 回投与量は 1g が 9 例, 2g が 4 例, 1 回 1g 投与後 2g へ増量 1 例であった。

投与期間は 4 日から 14 日間で, 平均 10.5 日間, 総投与量は平均 26.6g であった。

臨床的には, 著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 2 例, 不明 1 例で, 有効率は 69.2% (不明例を除く) であった。

細菌学的に効果判定のできたのは 4 例で, そのうち 3

Table 1. Clinical results with MT-141

Case No.	Name	Age Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Severity of illness	Therapy with MT-141		Organism detected	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect	Pretreatment and its clinical effect
					Daily dosage (g × times)	Duration (days)					
1	T.M.	73 ♂	Pneumoniae (Thrombocythemia)	Moderate	2 × 2	9	D. I.	Unknown	Good	(-)	PIPC LCM Poor
2	K.T.	70 ♂	Pneumoniae (Cerebral thrombosis)	Moderate	2 × 2	4	D. I.	Unknown	Poor	(-)	PIPC Poor
3	S.N.	58 ♂	Pneumoniae (COLD, Thc.)	Severe	2 × 2	9	D. I.	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)	CTX LCM Unknown
4	T.H.	68 ♂	Pneumoniae (CLL)	Mild	1 × 2	10	D. I.	Unknown	Fair	(-)	
5	N.M.	35 ♂	Pneumoniae	Mild	1 × 2	9	D. I.	Unknown	Excellent	(-)	
6	K.O.	71 ♂	Pneumoniae (Pulmonary emphysema)	Mild	1 × 2	12	D. I.	Unknown	Excellent	(-)	
7	K.N.	41 ♀	Pneumoniae (Bronchiectasis)	Severe	1 × 2	4	I. V.	ND → <i>P. fluorescens</i>	Unknown	Pyrexia	
8	H.A.	40 ♀	Pneumoniae (Bronchial asthma)	Mild	1 × 2	14	I. V.	Unknown	Good	(-)	
9	I.K.	66 ♂	Pneumoniae	Severe	2 × 2	9	D. I.	Unknown	Poor	(-)	
10	T.K.	15 ♂	Pneumoniae	Moderate	1 × 2 2 × 2	4 10	D. I.	Unknown	Good	(-)	
11	H.S.	77 ♂	Pneumoniae	Moderate	1 × 2	14	D. I.	<i>Candida</i> → <i>Candida</i>	Good	(-)	AMPC Unknown
12	Y.K.	41 ♀	Pneumoniae	Moderate	1 × 2	11	D. I.	<i>E. cloacae</i> → <i>Candida</i>	Good	(-)	AMPC Poor
13	K.S.	71 ♂	Chronic bronchitis	Moderate	1 × 2	14	D. I.	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Fair	(-)	
14	M.M.	67 ♀	Bronchiectasis (Old-Thc.)	Moderate	1 × 2	14	D. I.	<i>P. aeruginosa</i> → <i>P. aeruginosa</i>	Good	(-)	

Table 2 Body temperature, laboratory findings and chest X-P, before and after MT-141 treatment

	B.T. (°C)	WBC (/mm ³)	N (%)	CRP	ESR (mm/hr.)	X-P	
1	38.2→37.0	12,900→12,000	84 →89	2+→ +	64→ 46		→ Slightly improved
2	38.0→37.8	10,300→15,300	75 →83	3+→ 2+			→ Improved
3	36.9→36.7	8,700→12,500	97.5→86	2+→ 2+			→ Improved
4	36.4→36.4	34,000→20,000	2.5→ 1.0	5+→ 6+	123→184		→ Improved
5	37.4→36.2	14,600→ 8,900	74 →47	3+→ -	26→ 7		→ Disappeared
6	38.6→36.8	10,200→ 4,900	82 →37	6+→ -	95→ 26		→ Improved
7	38.8→37.3	6,400→ 4,900	78 →47	3+→ +	23→ 21		→ Unchanged
8	39.5→37.8	15,000→ 3,600	74.5→76	6+→ -	41→ 22		→ Improved
9	39.7→37.8	6,000→20,600	87 →93	6+→ 6+	135→ 96		→ Aggravated
10	37.1→36.8	12,900→ 6,500	69.5→50	5+→ 1+	9→ 25		→ Improved
11	37.4→36.8	11,800→ 6,400	82 →46	5+→ 1+	67→		→ Improved
12	37.4→36.8	13,400→(4,300)	90 →(43)	3+→(-)	30→(10)		→ Improved
13	36.4→36.4	12,800→ 7,600	53 →48	5+→ 1+	55→ 18		→ Unchanged
14	37.4→36.7	9,900→ 8,500	66 →73	5+→ 2+	68→ 78		→ Unchanged

() : During administration

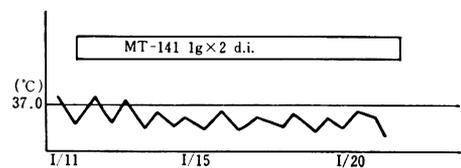
例は, *P. aeruginosa* であったが, 1例は *E. cloacae* であった。*E. cloacae* は本剤投与後菌消失したが, 他3例の *P. aeruginosa* 検出例は, 本剤投与後も不変であった。

他の 10 例では, 菌検索を行なえなかったか, 菌検索を行なっても normal flora であり, 細菌学的効果は不明であった。

本剤投与前に 5 例で他の抗生剤が投与されていた。penicillin 系抗生剤 4 例, cephem 系 1 例で, penicillin 系と cephem 系各 1 例では LCM との併用であった。5 例中 4 例では本剤投与後, 臨床的には有効であったが, 1 例では本剤にても無効であった。

胸部レントゲン所見上では, 肺陰影消失 1 例, 改善 8 例, やや改善 1 例, 不変 3 例, 増悪 1 例で 14 例中 10 例

Fig. 1 Case 5, M.N., 35 y. o., male, Acute pneumonia



WBC	14600	8900
N(%)	74	47
CRP	3+	-
ESR(mm)	26	7
CA	16×	16×
IHA	40×	40×
Sputum culture	N.F.	N.F.

で何らかの改善が認められた。

症例を示す。

症例 5 35歳, 男。急性気管支肺炎 (Fig. 1)

57年12月末頃から風邪気味であったが特に治療を受けることなく生活していた。1月11日になって咳, 胸痛, 発熱がみられ来院, 胸部陰影および白血球増多あり, 急性気管支肺炎として入院した。入院後, MT-141 1回1g 1日2回 200ml の電解質液に溶解して, 1時間かけて点滴した。投与前白血球数 14,600, 好中球 74%, CRP 3+, 血沈1時間値 26mm で喀痰からは, 特別な菌は検出されず, 肺レントゲン上では, 左下野に慢性陰影を認めた。MT-141点滴開始後3日目には解熱し, 喀痰, 咳も消失し, 1週間目には, 白血球数も 8,900 と正常化し, CRP 陰性化, 血沈 7mm となり, 胸部レ線陰影も消失していたため9日間18gの投与にて打ち切った。

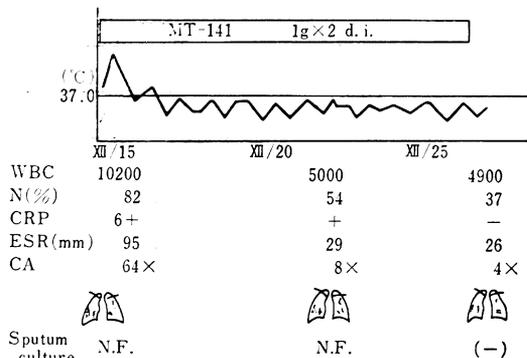
臨床的には, 著効と判定した。特に副作用は認められず, 臨床検査値も, 本剤によると思われる異常値は認められなかった。

症例 6 71歳, 男。急性気管支肺炎(肺気腫)(Fig. 2)

肺気腫があり常時咳をしている71歳の老人。57年12月10日頃より 39.0°C の発熱, 次第に咳, 痰が多くなり, 息苦しさを訴えて来院, 入院。入院時 38.6°C, 喀痰は粘膿性, 黄白色で, 呼吸困難, 胸痛あり, 肺野にラ音聴取した。胸部レントゲン上では, 右中下肺野および左中下野にやや粒状慢性陰影あり, 肺紋理は fibrös であった。

白血球数 10,200 好中球 82%, CRP 6+, 血沈1時間 95mm あり, 肺炎を考え, MT-141 投与を開始した。1回1g, 1日2回, 点滴にて投与したところ投与3日目には解熱し, 1週間前後で咳, 胸痛も消失し, 喀

Fig. 2 Case 6, O.K., 71 y.o., male, Acute pneumonia (pulmonary emphysema)



痰も粘性となった。白血球数も 5,000 と正常化し, 好中球 54% となり, CRP +, 血沈値 29mm と改善がみられ肺陰影もやややすくなった。本剤 12 日間投与にて投与中止した。臨床的には著効と判定した。副作用は特に認められず, 本剤投与によると思われる臨床検査値異常も認められなかった。

III. 副作用および臨床検査値への影響 (Table 3)

1例で, 本剤 2.0g を 5% ブドウ糖 250ml に溶解して点滴中に 39°C に達する発熱が, 投与2日目にみられ, 3日目, 4日目にも同様発熱が点滴中にみられたため都合4日間 8.0g 投与にて中止した。中止後は 39°C に及ぶ高熱はみられなくなったが, 基礎疾患に気管支拡張症があり, 本剤投与後, 喀痰量は, むしろ増加, 肺陰影も不変であり 臨床的には, 無効といってよいと思われたが, 主治医の意見では, 判定不能であった。なお, この症例は, MT-141 の皮内反応は陰性であり, 既往に薬剤アレルギーはみられていない。

次に本剤投与後における肝機能, 腎機能, 貧血などを示す臨床検査値への本剤の影響は, Table 3 に示すが本剤によると思われる異常値は特にみられていない。

IV. 考 按

MT-141 は, 7 位側鎖にアミノ酸およびメトキシ基を有する新 cephamycin 系抗生物質で, β -lactamase に対しても安定で, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して, また, 嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を有している。しかし, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *Citrobacter* に対する抗菌力は弱い¹⁾。

本剤は点滴, 静注により高い血中濃度が得られ, 大部分が未変化体のまま尿中へ排泄され, 喀痰中への移行もわずかではあるがみられている²⁾。

今回, これらの特徴を有する MT-141 を内科領域呼吸器感染症 14 例に対して用いる機会を得た。

我々の検討では, 急性気管支肺炎 12 例, 慢性気管支肺炎 1 例, 気管支拡張症 1 例, 計 14 例に対し, MT-141 を投与し, 著効 2 例, 有効 7 例, やや有効 2 例, 無効 2 例, 不明 1 例で有効率は 13 例中 9 例 69.2% (判定不明例を除く) の有効率であった。

本薬剤のシンポジウムの集計では, 呼吸器感染症 268 例中, 著効 47 例, 有効 172 例, 有効率 81.7% で, 急性呼吸器感染症 175 例, 慢性呼吸器感染症 91 例では各々 79.4%, 85.7% でむしろ慢性呼吸器感染症の方が, 有効率はよくなっている。

我々の症例の有効率が全国集計と比べて劣るのは, 症例の偏りのためとも考えられるが, やや有効, 無効例をみると, 重篤な基礎疾患をもつ症例または, 基礎疾患がなくても極めて重篤な肺炎例あるいは, *P. aeruginosa*

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

	RBC		Hb		Plt.		GOT		GPT		Al-P		BUN		Creat		Proteinuria	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	292	373	9.3	11.7	60.2	119	48	23	16	262	7	(0.6)	0.5	(-)	(-)			
2	358	392	10.7	12.0	30.2	47.2	21	3	206	141	20	1.3	0.8	-	-			
3	347	347	14.5	12.5		13.6	(85)	44	(256)	154	23	(1.2)	0.8	±	±			
4	286	179	10.5	6.5	3.9	11.2	16	15	11	104	13	1.1	1.0	+	+			
5	493	(476)	15.8	(15.9)	20.0	(23.8)	33	(30)	25	* 7.8	15	0.8	0.83	-	(-)			
6	435	450	14.5	15.0	18.5	24.5	21	10	11	* 8	16	0.93	1.1	+	-			
7	466	490	11.2	11.2	32.8	34.7	35	20	20	* 5	14	0.3	0.5	-	-			
8	430	419	12.8	12.6	20.3	28.3	24	15	15	* 6	11	0.4	0.5	+	-			
9	298	305	8.2	8.0			75	31	37	*10.8	15	1.04	1.04	+	+			
10	531	489	16.5	15.3	17.2	38.2	16	8	8	*13.9	12	1.0	0.94	-	-			
11	405	379	13.3	12.0	32.2	19.8	57	11	25	*11.9	12	1.03	1.01	+	-			
12	431	(419)	13.2	(12.5)	11.3	(23.5)	35	(16)	24	* 5.5	8	0.69	(0.74)	-	(-)			
13	382	405	14.2	14.0	15.1	24.5	24	11	11	* 6.9	15	0.84	0.96	-	-			
14	414	390	12.5	11.6	15.6	14.6	27	7	13	*10.3	15	0.82	0.84	+	-			

B : Before administration

A : After administration

() : During administration

* : KA

による感染症であり、全国集計でも基礎疾患のある呼吸器感染症の方が159例中77.4%の有効率であるのに対し、基礎疾患のない呼吸器感染症の方は108例中88.1%と、基礎疾患のない症例の方が有効率はよくなっている。

また、重症度別臨床効果でも、重症70.6%、中等症82.0%、軽症88.2%で重症例の有効率が低く呼吸器感染症の起炎菌として緑膿菌が検出された症例では、臨床効果も、細菌学的効果も、全国集計では、他の抗菌力のある菌に比べて劣っている。これらの点から今回検討した症例の有効率が劣っていたものと考えられる。

細菌学的には *Pseudomonas* が3例、*Enterobacter* 1例、*Candida* 1例が検出されており、いずれも不変、あるいは、交代しており、本剤の抗菌スペクトラムからいっても除菌効果はないのは当然であろう。

しかし、臨床的には4例で有効、1例でやや有効でありそれほど臨床効果は劣るとはいえない。本剤は、*in vitro* の抗菌力に比べ *in vivo* の抗菌力が優れており³⁾、この結果はその反映とも考えられる。

副作用は、本剤投与によると思われる発熱が1例で認められ、4日目に中止後、高い熱がみられなくなった例が1例で認められたが、その他の副作用は認められなかった。全国集計では、1,126例中、16例1.4%で副作用が認められており、発疹、下痢が主なものである。

我々の症例も、投与中止により高熱が生じなくなったことにより、本剤による副作用としての発熱ではなかったかと考えたわけであり、あるいはそのまま投与するこ

とも可能であったのではないかと考えられたが一応2日目頃より疑い始め、4日目で中止した。

臨床検査値異常は、全国集計では GOT, GPT 上昇, 好酸球増多, 白血球減少などが比較的多くみられたもので、1日量が3g以上になった方が2g以下より頻度は多くなっている。しかし我々の検討症例14例では、本剤によると思われる臨床検査値異常は認められていないが、1日投与量が多くなる場合には、充分気をつけて検査する必要があるだろう。

今回 MT-141 を呼吸器感染症14例に対して投与して、臨床効果、副作用などについて検討したが、比較的用い易い薬剤であるといえよう。症例を選択して用いればなお一層有用な抗生剤になり得るであろうと思われた。

本論文の要旨は、第31回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム(1983.6.大阪)において発表し、MT-141研究会(東京)においても発表した。

文 献

- 1) 明治製薬：MT-141 資料集
- 2) 第31回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。MT-141, 1983.6
- 3) 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

CLINICAL STUDY ON MT-141 IN TREATMENT OF INFECTIONS ENCOUNTERED IN INTERNAL MEDICINE

—EMPHASIS ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS—

AKIRA ITOH, KUNIHICO SHINDO, FUMIHIKO SANO and KOKICHI FUKUSHIMA*

First Dept. of Internal Medicine, Yokohama City University

(*Currently at Tsurumi Sojiji General Hospital)

HIDEYUKI HASEGAWA and AKIKO UEDA

Respiratory Organ Dept., Fujisawa Citizens' Hospital

MAKIO KURIHARA

Dept. of Internal Medicine, Miura Municipal Hospital

MT-141 was administered to patients diagnosed in the Department of Internal Medicine as having respiratory tract infections. The following points summarize the method and therapeutic results of this study.

1. MT-141 was administered to a total of 14 patients, consisting of 12 cases of acute bronchopneumonia, 1 case of chronic bronchitis and 1 case of bronchiectasis.

2. The therapeutic efficacy was rated as "excellent" in 2 patients, "good" in 7 patients, "fair" in 2 patients and "poor" in 2 patients, while the results could not be evaluated in 1 patient. The "good" or greater efficacy rate was thus 69.2% (9 out of 13 patients; excluding the 1 case which could not be evaluated).

3. Bacteriologically, the causative microbe was isolated from 5 patients. There was no change in 4 of these bacteria, while 1 was replaced by another bacterium.

4. One patient was seen to develop a fever which was considered to be caused by MT-141. However, there were no abnormalities in the laboratory test results which were considered attributable to MT-141.

5. It can be concluded that MT-141 is a useful antibiotic in the treatment for respiratory tract infections.