

MT-141 に関する基礎的・臨床的検討

吉友和夫・加藤政仁・南条邦夫

加藤錠一・都筑瑞夫・武内俊彦

名古屋市立大学医学部第一内科

花木英和・山本素子・林 嘉光

名古屋市立東市民病院内科

MT-141 について基礎的、臨床的効果を検討し以下の結果を得た。

1) 基礎的検討：本剤の気管支肺胞腔内移行を検討するためラットを用いて気管支肺胞洗浄を行ない、回収される洗浄液中の抗生剤を測定し、その成績を CEZ の成績と比較した。

MT-141 と CEZ を比較すると 100mg/kg 投与で 0.5 時間後は両者とも高い回収量を示したが CEZ の方がやや優れていた。1 時間後は CEZ は急速に減少し MT-141 と比較し 1/2 の回収量であった。2 時間後では両者とも減少し微量となった。20 mg/kg 投与では MT-141, CEZ 両者とも回収量は微量であった。

2) 臨床的検討：肺炎 4 例、急性気管支炎 1 例、びまん性汎細気管支炎 1 例、急性尿路感染症 1 例の計 7 例の感染症に本剤を使用した。男性 6 例、女性 1 例、38 歳～73 歳（平均 62.9 歳）、1 日投与量は 1g 3 例、2g 4 例で朝・夕に分割した。投与日数は 7 日～15 日（平均 11 日）、総投与量は 14g～23g（平均 17.3g）である。臨床効果は著効 1 例、有効 5 例、無効 1 例であり有効率は 85.7% であった。原因菌が推定できた症例は 2 例である。びまん性汎細気管支炎患者で検出された *Acinetobacter* は *P. aeruginosa* に菌交代したが臨床的には有効であった。急性尿路感染症患者で検出された *E. coli* は除菌され臨床的に有効であった。副作用および検査値の異常は 1 例に好酸球の増多がみられた以外特に認めなかった。

MT-141 は明治製菓中央研究所において開発された cephamycin 系新抗生物質であり、その化学構造は 7 位側鎖にアミノ酸を含み、またメトキシ基をもちこれが抗菌スペクトラム、抗菌機序上の特徴となり、感染治療実験 (ED₅₀) 上、MIC より推定される以上の効果を示している。

本剤は各種細菌産生の β -lactamase に対し安定であり、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する。本剤は静注、点滴静注により高い血中濃度が得られ、その半減期は 2～2.5 時間である¹⁾。

このような特徴を有する本剤について基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

I. 基礎的研究

本剤の気管支肺胞腔内移行を検討するため、ラットを用いて気管支肺胞洗浄(以下 BAL)を行ない、回収された洗浄液中の抗生剤濃度を測定、BAL による抗生剤の回収量を算出した。またその成績を CEZ の成績と比較した。

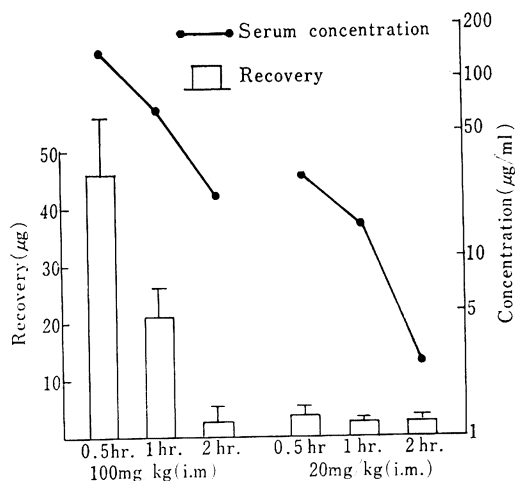
1) 方法：実験動物は SPF, SD 系の雄性ラットで体

重 250±30g のものを使用し 1 群 5 匹とした。抗生剤の投与量は 100mg/kg または 20mg/kg とし大腿部に筋注した。投与 0.5, 1.2 時間後に脱血屠殺し BAL を行なった。BAL は気管を切開したのちカットダウンチューブを挿管し、洗浄液を 15cm 水柱圧にて注入、自然落下により回収した。洗浄回数は 10 回とした。1 回の注入量は約 7 ml であり予備実験によれば 10 回の洗浄による回収率は 99% であった。洗浄液は 1/15M の Phosphate buffer solution (pH 7.0) を用いた。濃度測定は Bioassay 法で行ない、検定菌は洗浄液には *Vibrio percolans* ATCC 8461 を用い、血清には *E. coli* NIHJ を用いた。洗浄液中の抗生剤濃度が低い場合は凍結乾燥にて 10 倍に濃縮し測定した。

2) 結果：それぞれ 10 回の BAL による回収液量に、各々の抗生剤濃度を剰じて回収量を算出した。回収量は BAL 2 回目に最高値を示し、以後漸減した。

MT-141 の 10 回洗浄による総回収量 (Fig. 1) を以下に示す。100mg/kg 投与では 0.5 時間後で 45.81±10.18 μ g (血中濃度 147.0±85.76 μ g/ml), 1 時間後 20.72±5.35 μ g (67.80±21.79 μ g/ml), 2 時間後 2.49±0.91 μ g

Fig. 1 Recovery of MT-141 by BAL method in rat (n=5)



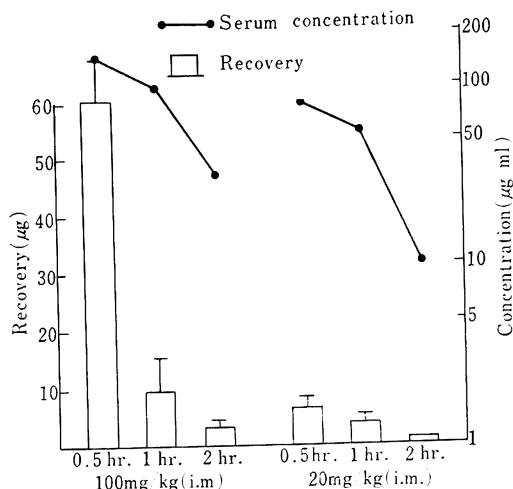
($26.0 \pm 3.50 \mu\text{g/ml}$) であった。すなわち 100mg/kg 投与では 0.5 時間後に高い回収量を示し以後経時的に減少した。20mg/kg 投与では 0.5 時間後においても回収量は微量であった。

CEZ の総回収量および血中濃度の成績を Fig. 2 に示した。CEZ は 100mg/kg 投与 0.5 時間後には MT-141 よりやや優れた成績を示すが、1 時間後には急速に減少し MT-141 と比較し 1/2 の回収量であった。20mg/kg 投与では MT-141 と同様に回収量は微量であった。

II. 臨床的検討

1) 対象症例：肺炎 4 例，急性気管支炎 1 例，びまん性汎細気管支炎 1 例，急性尿路感染症 1 例の計 7 例の感染症に本剤を使用した。男性 6 例，女性 1 例で，年齢は

Fig. 2 Recovery of CEZ by BAL method in rat (n=5)



38 歳から 73 歳で平均は 62.9 歳であった (Table 1)。

2) 方法：すべて点滴静注であり 1 日投与量は 1g が 3 例，2g が 4 例で朝・夕の 2 回に分割して投与した。1 回量は 0.5g または 1g でこれを電解質輸液 200ml ~ 500ml に溶解して 40 分 ~ 60 分かけて点滴静注した。投与回数は 7 日 ~ 15 日 (平均 11 日) であり，総投与量は 8g ~ 28g (平均 17.3g) であった。なお本剤投与前に皮内反応テストを実施し，陰性であることを確認した後投与を行なった。

3) 効果判定基準

著効 (Excellent)：本剤投与後 7 日以内にすべての自覚症状の消失ないし著明な改善のみられたもの。

有効 (Good)：7 日以内に明らかな改善のみられたも

Table 1 Results of clinical trials with MT-141

Case	Age	Sex	Diagnosis	Complication or Underlying disease	Isolated organism	Dose (g×times)	Duration (days)	Total dose (g)	Route	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	52	M	Pneumonia	Bronchial asthma	Normal flora	0.5×2	15	15	d.i.	Good	Unknown	—
2	70	M	Pneumonia	Old TB	Normal flora	1×2	14	28	d.i.	Good	Unknown	—
3	38	M	Pneumonia	—	Normal flora	1×2	9	18	d.i.	Good	Unknown	—
4	73	M	Pneumonia	Arteriosclerosis	Normal flora	0.5×2	8	8	d.i.	Poor	Unknown	—
5	70	F	Acute bronchitis	Diabetes mellitus sarcoidosis	Not done	0.5×2	14	14	d.i.	Good	Unknown	—
6	67	M	Diffuse panbronchiolitis	Arteriosclerosis	Acinetobacter	1×2	12	24	d.i.	Good	Altered	—
7	70	M	Acute pyelonephritis	Renal lithiasis	E. coli	1×2	7	14	d.i.	Excellent	Eliminated	—

の。

やや有効 (Fair)・7 日以内に軽度の改善のみられたもの。

無効 (Poor)・7 日以内に改善のみられなかったもの。

4) 臨床効果: 呼吸器感染症 6 例では 5 例が有効, 1 例が無効であった。急性尿路感染症の 1 例は著効を示した。全体の有効率は 85.7% であった。

5) 細菌学的効果: 原因菌が推定できた症例は 2 例である。びまん性汎細気管支炎患者で検出された *Acinetobacter* は *P. aeruginosa* に菌交代したが, 臨床的には解熱, 痰量の減少, 白血球数の正常化などの改善がみられ, 総合効果は有効とした。急性尿路感染症患者で検出された *E. coli* は速やかに除菌され, 臨床的にも有効であった。

6) 副作用: 本剤投与に伴う副作用および臨床検査成績に与える影響について検討した (Table 2)。本剤が関連したと思われる自覚的副作用はみられなかった。臨床検査成績ではびまん性汎細気管支炎で好酸球が 3%→15% に増加したが, 投与中止後 0% に正常化した。その他本剤によると思われる重篤な臨床検査値異常は認め

なかった。

III. 考 案

1. 基礎的検討について

近年新しい抗生剤の開発が進み各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に増強した。しかしこの強い抗菌力は臨床面において必ずしもすべてには反映されておらず, 最近では感染治療実験の成績が重要視されてきている。また抗生剤の組織移行性は, 抗菌力とともに抗生剤選択にとって重要な因子である。従来, 気道系への移行は摘出した肺をホモジネートし測定していたため気管支肺胞腔への移行は明らかにされていない。このため近年では抗生剤の喀痰中移行や気管支鏡下に採取した気管支分泌物への移行を検討した報告が多く見られる。

私共は抗生剤の気管支肺胞腔への移行を比較するためラットを用い, BAL による回収抗生剤量を測定し抗生剤の移行性について検討した。MT-141 と CEZ を比較すると 100mg/kg 投与で 0.5 時間後両者とも高い回収量を示したが CEZ の方がやや優れていた。1 時間後は CEZ は急速に減少し MT-141 と比較し 1/2 の回収量であった。2 時間後は両者とも減少し微量となった。

Table 2 Laboratory findings in patients before, during and after administration of MT-141

Case	RBC ($\times 10^4$)	WBC	Platelet ($\times 10^4$)	Eosinocyte (%)	GOT	GPT	AI-P	BUN	Creatinine	
1	B	392	8,500	18.3	2	43	36	6.9	14.3	1.1
	D	349	7,400	22.2	3	36	31	7.1	7.8	1.0
	A	369	6,200	25.9	3	39	42	9.9	10.2	1.0
2	B	392	8,800	30.0	4	11	10	230	15.7	0.7
	D	400	6,200	36.0	5	17	15	242	10.2	0.6
	A	400	6,800	35.0	5	18	19	218	12.1	0.7
3	B	531	13,300	32.8	1	26	50	213	18.1	1.1
	D	487	5,100	37.8	4	13	25	155	17.0	1.2
	A	493	5,800	37.9	0	18	31	134	20.9	1.1
4	B	379	6,100	28.8	0	46	21	141	56.4	1.5
	D	442	7,900	25.8	0					
	A	397	16,000	44.2	0	19	21	160	37.7	1.5
5	B	444	12,700	27.3		20	22	110	16	1.0
	D	454	11,200	27.9	2	20	35	106	17	1.1
	A	467	13,000	23.6	3	17	25	100	19	1.0
6	B	461	10,500	22.4	3	27	5	67	14	1.2
	D	507	6,500	21.3	15	21	16	66	15	1.0
	A	472	9,200	22.3	0	21	12	61	10	0.8
7	B	402	8,900		0	14	12	130	26	1.6
	D	443	3,700	25.0	0	15	13	132	20	1.1
	A	415	3,800			12	14	130	20	1.2

B : Before

D : During

A : After

20mg/kg 投与では MT-141, CEZ 両者とも回収量は微量であり気管支肺胞腔への移行はあまり期待できないと考えられた。

この方法では気管支肺胞腔表面の抗生剤濃度を測定することはできないが、回収量の検討より抗生剤の気管支肺胞腔への移行性を経時的に比較する事ができ抗生剤の有用性評価の指標になると考える。

2. 臨床的検討について

MT-141 は明治製菓中央研究所において開発された新しいセファマイシン系の抗生剤で、 β -lactamase に安定で広範な抗菌スペクトラムを有し、嫌気性菌にも優れた抗菌力をもっている。このような特徴を有する本剤を肺炎4例、急性気管支炎1例、びまん性汎細気管支炎1例、急性尿路感染症1例の計7例に使用した。臨床効果は呼吸器感染症6例で有効5例、無効1例であった。急性尿路感染症の1例は著効であった。

無効例は Case 4, 73 歳男性で脳動脈硬化症を基礎にもちろぼ寝たきり状態で肺炎に罹患した。本剤を1日1g を2分割投与を行なったところ、一度解熱がみられ

たが1週間後に再び熱発し、また胸部レ線、白血球数、CRP などの改善もないため無効と判定した。寝たきりであることや痰の喀出能力がないなどの基礎疾患が本剤を無効にした原因と思われる。その後 CTM, MINO, MCR などに変更し、約2か月の経過で陰影の改善をみた。細菌学的検討では Case 6, びまん性汎細気管支炎患者に検出された *Acinetobacter* は *P. aeruginosa* に菌交代したが臨床的に有効であった。本剤の *Acinetobacter* に対する MIC は $0.78\mu\text{g/ml}$ であり強い抗菌力が臨床に反映したと考えられた。また Case 7, 急性尿路感染症患者に検出された *E. coli* も速やかに除菌され臨床的に有効であった。副作用は自覚的には特に認められず、臨床検査値異常として1例に好酸球増多を認めたが本剤中止後0%に正常化した。

以上、本剤は内科感染症に対して、安全かつ有用性の高い薬剤と考える。

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

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON MT-141

KAZUO YOSHITOMO, MASAHITO KATO, KUNIO NANJO, JOICHI KATO
MIZUO TSUZUKI and TOSHIHIKO TAKEUCHI

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Nagoya City University

HIDEKAZU HANAOKI, MOTOKO YAMAMOTO and YOSHIMITSU HAYASHI
Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital

Fundamental and clinical studies were carried out on MT-141, and the following results were obtained.

1) Fundamental study : Rats were employed to investigate the transfer of MT-141 to the broncho-alveolar spaces. The bronchoalveoli were washed, and the concentration of MT-141 in the collected wash solution was determined. A comparison was made with the case of CEZ.

In the case of i. m. administration of the drugs at 100 mg/kg, both MT-141 and CEZ showed high recovery amounts at 0.5 hr. The recovery of CEZ, however, was slightly superior. At 1 hour after dosing, the amount of CEZ recovered decreased suddenly, becoming about 1/2 that of MT-141. At 2 hr after dosing, the amount of both drugs recovered had decreased to only traces. When the administered dose was 20 mg/kg, both MT-141 and CEZ could be recovered in only trace amounts.

2) Clinical study : MT-141 was administered as therapy to 7 patients diagnosed as having the following infections : 4 cases of pneumonia, and one case each of acute bronchitis, diffuse panbronchiolitis and acute urinary tract infection. These patients consisted of 6 males and one female, and they ranged in age from 38 to 73 years (mean age : 62 years). The daily dosage of MT-141 was 1 g in 3 patients and 2 g in 4 patients, divided into a morning dose and an evening dose. The MT-141 therapy was continued for 7~15 days (mean duration : 11 days), and the total dosage thus ranged from 14 g to 28 g (mean : 17.3 g). The clinical efficacy was evaluated as "excellent" in one case, "good" in 5 cases, and "poor" in one case. The "good" or greater efficacy rate was thus 85.7%.

The causative bacterium was able to be identified in 2 of the patients. In the patient with diffuse panbronchiolitis, *Acinetobacter* was isolated, and then this was found to be replaced by *P. aeruginosa*; nevertheless, the MT-141 therapy was clinically effective in this patient. In the patient with diffuse panbronchiolitis, *Acinetobacter* was isolated, and then this was found to be replaced by *P. aeruginosa*; nevertheless, the MT-141 therapy was clinically effective in this patient. *E. coli* was isolated from the patient with an acute urinary tract infection, and the therapy was clinically effective in this case, with the bacterium being eliminated. No particular adverse experiences or abnormal laboratory test values were recorded, with the exception of one patient showing eosinophilia.