

MT-141 に関する基礎的・臨床的研究

重野芳輝・中里博子・重野秀明・古賀宏延・長沢正夫
 森 賢治・福田義昭・富田弘志・渡辺講一・田中 光
 林 敏明・藤田紀代・鈴山洋司・斉藤 厚・原 耕平
 長崎大学医学部第二内科学教室

松瀬真寿美・賀来満夫・菅原和行・餅田親子・山口恵三
 長崎大学医学部付属病院中央検査部

岡 田 弘 行
 御調国保病院内科

大田迪祐・小田敏郎・中村 功
 山口県立中央病院内科

大 江 宣 春・河 野 謙 治
 北九州市立八幡病院内科

岡 三 喜 男・三 島 致 行
 五島中央病院内科

新セフェマイシン系抗生剤 MT-141 についての基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

1) 抗菌力：教室保存の標準株 30 株と各種臨床分離細菌 11 菌種 342 株の計 372 株について MIC 2000 を用いたミクロブイヨン希釈法にて、CEZ, CMZ, CPZ, MT-141 の MIC 値をそれぞれ測定し比較検討した。本剤は *S. aureus*, *S. faecalis* に対して最も劣る成績であったが、*E. coli*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *A. anitratus* に対しては最も優れた抗菌活性を示し、*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* に対しては CPZ より劣るものの CMZ や CEZ より優れた抗菌活性を示した。

2) 体液中移行濃度：慢性気管支炎 4 例に、本剤 1g を 1 時間で点滴静注した後の最高血中濃度は、点滴終了時に認められ 89.5~100.8 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、6 時間後も 12.8~34.9 $\mu\text{g/ml}$ の値であった。喀痰内濃度は、血痰の 1 例を除いて最高 0.37~0.48 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し、1 例は測定限界値以下であった。血痰例では最高 23.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

3) 臨床成績：呼吸器感染症 23 例（肺炎 16, 慢性気管支炎 4, 気管支拡張症 3）を対象に、本剤 1~2g/日, 5~34 日間の点滴静注投与を行なった。著効 4 例, 有効 14 例, やや有効 3 例, 無効 2 例で、有効率は 78.3% であった。臨床検査成績では、1 例に BUN の上昇, 2 例に GOT の上昇, 1 例に好酸球増多, 1 例に貧血を認めたが、いずれも投与中止後正常化した。

MT-141 は明治製菓中央研究所で開発された新注射用セフェマイシン系抗生物質で Fig. 1 に示すごとく、7 位側鎖にメトキシ基およびアミノ酸を、3 位にはテトラゾール基を有している。従来のセフェマイシン系抗生剤と同様各種細菌産生 β -lactamase に対し安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌を含む各種の菌株に活性を示し、広域スペクトラムを有する。特に実験的感染症における *in vivo* において優れた効果を示し、

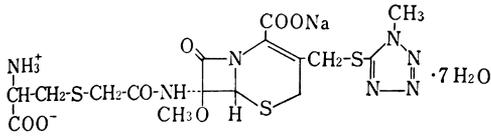
殺菌力が優れていることが特徴とされている¹⁾。

今回、私達は本剤の標準株および各種臨床材料分離菌に対する抗菌力を、CEZ, CMZ, CPZ と比較しながら検討し、4 例の慢性気管支炎例に投与した後の血中濃度と喀痰中濃度を測定した。また呼吸器感染症 23 例に投与して、その臨床効果について検討した。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

Fig.1 Chemical structure of MT-141



(1) 実験方法：教室保存の標準株 30 株と長崎大学付属病院中央検査部において各種の臨床材料から最近分離された 11 菌種 342 株 (*S. aureus* 30, *S. faecalis* 30, *E. coli* 30, *K. aerogenes* 30, *E. cloacae* 29, *P. mirabilis* 30, *P. vulgaris* 30, *S. marcescens* 30, *P. aeruginosa* 30, *A. anitratus* 30, *H. influenzae* 43) について MIC 2000 (ダイナテック社) を用いたマイクロブイオン希釈法により、CEZ, CMZ, CPZ, MT-141 の 4 剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。基礎培地としては、Müller Hinton broth (Difco) に Mg^{2+} および Ca^{2+} がそれぞれ 25 mg/L と 50 mg/L となるように添加し、

さらにブドウ糖 (終濃度 1%) と指示薬としてのフェノールレッド (終濃度 0.01%) を加えたものを用い、*H. influenzae* のみは Schaedler's broth 1000 ml に対して、不活化馬溶血液 (10 ml), Vitamin K₁ (0.5 μ l), NAD (50 mg), Fildes enrichment (15 ml), Mg^{2+} (25 mg), Ca^{2+} (50 mg) を添加したものをを用いた。薬剤の培地含有濃度系列は 100 μ g/ml から 2 倍希釈して 13 系列を作製し、接種菌量は *H. influenzae* を除く菌種ではすべて 10^8 CFU/ml を、*H. influenzae* のみは 10^4 CFU/ml となるように調節して行なった。本法と日本化学療法学会規定の寒天平板希釈法²⁾ による MIC 値の相関性については、すでに第 30 回日本化学療法学会総会において教室の山口³⁾ が報告したが、本法の成績は寒天平板希釈法の 10^8 CFU/ml 接種時のものと極めて良好な相関性が認められている。

(2) 実験成績：標準株に対する本剤と CEZ, CMZ および CPZ の MIC 測定成績を Table 1 に示した。

Table 1 Antimicrobial activity of MT-141 and other antibiotics against standard strains

	MT-141	CPZ	CMZ	CEZ
1. <i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	50	1.56	1.56	0.39
2. <i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	12.5	3.13	1.56	0.78
3. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923	12.5	1.56	0.78	0.39
4. <i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	25	1.56	1.56	0.39
5. <i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05	0.39
6. <i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	1.56	0.39	0.39	0.78
7. <i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	1.56	0.78	0.78	0.2
8. <i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.2	1.56	1.56
9. <i>Escherichia coli</i> BHN	0.39	≤ 0.05	0.39	1.56
10. <i>Escherichia coli</i> Kp	0.39	≤ 0.05	0.39	0.78
11. <i>Escherichia coli</i> ATCC25922	0.39	0.2	0.78	1.56
12. <i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	0.39	≤ 0.05	0.78	1.56
13. <i>Shigella flexneri</i> 2a EW10	0.39	≤ 0.05	0.78	1.56
14. <i>Shigella flexneri</i> 3a EW14	0.39	≤ 0.05	0.39	1.56
15. <i>Shigella boydii</i> EW29	0.20	0.1	0.39	0.78
16. <i>Shigella sonnei</i> EW35	0.39	≤ 0.05	0.39	0.78
17. <i>Salmonella typhi</i> H901	0.39	0.39	0.39	1.56
18. <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC14028	0.20	0.39	0.39	1.56
19. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.39	0.1	0.2	0.78
20. <i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	0.39	≤ 0.05	0.39	1.56
21. <i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC13883	0.39	0.39	0.78	1.56
22. <i>Enterobacter cloacae</i> ATCC23355	6.25	0.39	25	12.5
23. <i>Serratia marcescens</i> ATCC8100	50	6.25	25	>100
24. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC21100-1	0.2	≤ 0.05	1.56	3.13
25. <i>Proteus vulgaris</i> ATCC13315	0.1	≤ 0.05	0.78	100
26. <i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	0.39	0.1	0.39	>25
27. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	>100	6.25	>100	>100
28. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	100	0.78	>100	>100
29. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	>100	3.13	>100	>100
30. <i>Pseudomonas stutzeri</i>	0.78	0.39	3.13	6.25

グラム陽性球菌に対してはほとんどの菌種においてCEZが最も優れ、次いでCMZ,CPZの順で、本剤は最も高いMIC値を示したが、グラム陰性桿菌に対してはほとんどがCPZに次いで優れた抗菌力を示した。しかし、*P.aeruginosa*に対しては本剤はいずれも100 µg/ml

Fig. 2 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

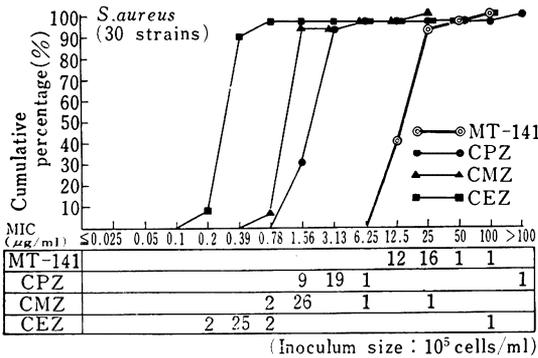


Fig. 3 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

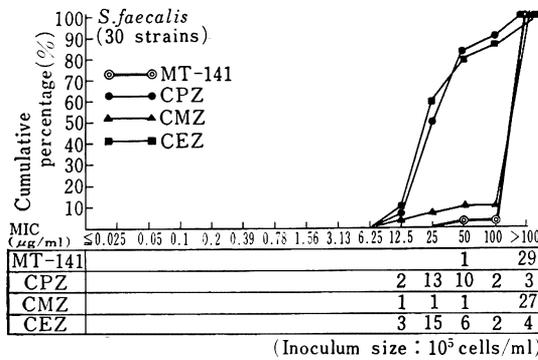
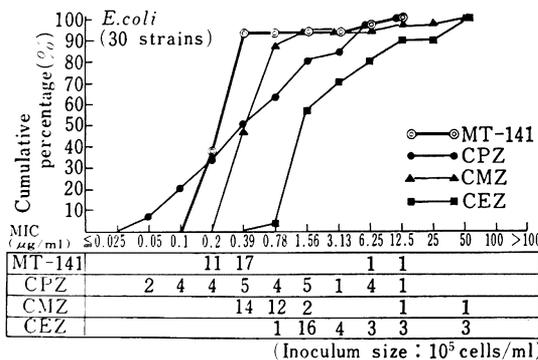


Fig. 4 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates



以上の値であった。

各種の臨床材料分離菌に対する本剤とCEZ,CMZおよびCPZのMIC測定成績をFig.2~12に図示した。

*S.aureus*に対する本剤の抗菌力は、CEZに比較し約6管、CMZ,CPZに比較し約3~4管劣る成績であり、

Fig. 5 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

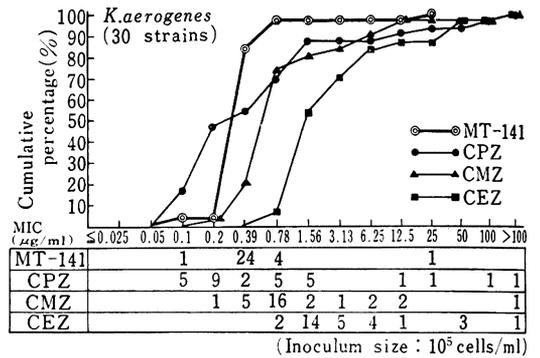


Fig. 6 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

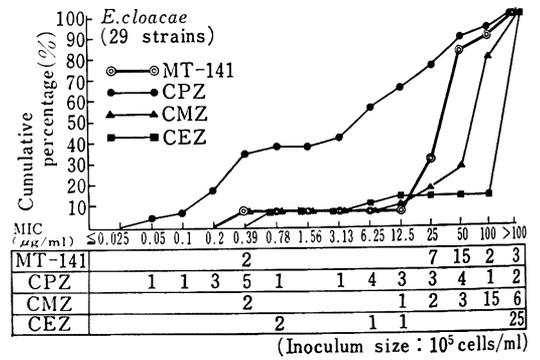


Fig. 7 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

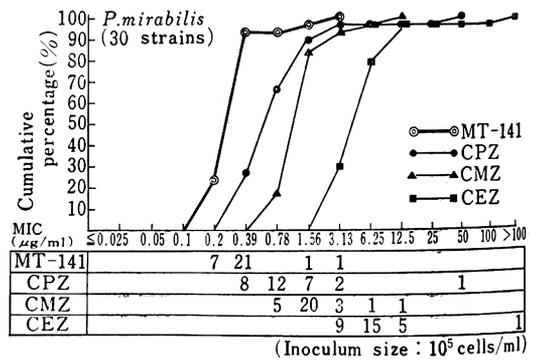


Fig. 8 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

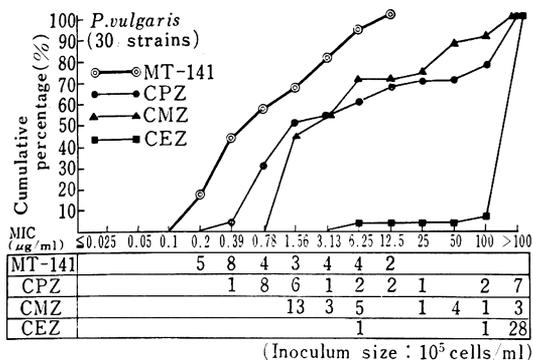


Fig. 11 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

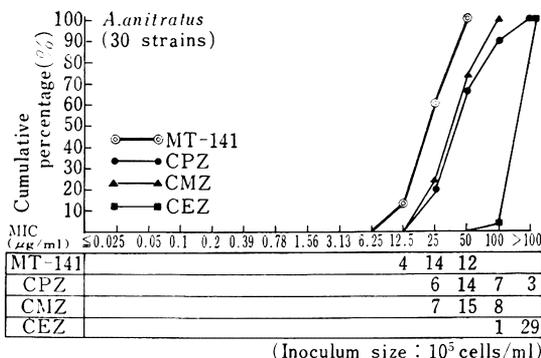


Fig. 9 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

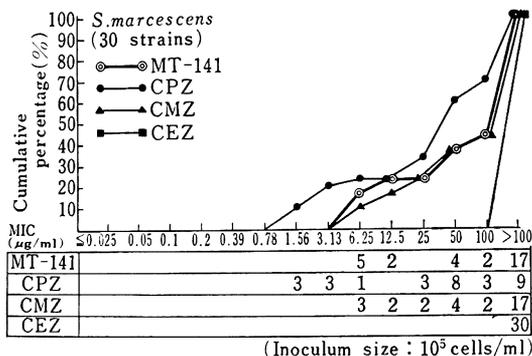


Fig. 12 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates

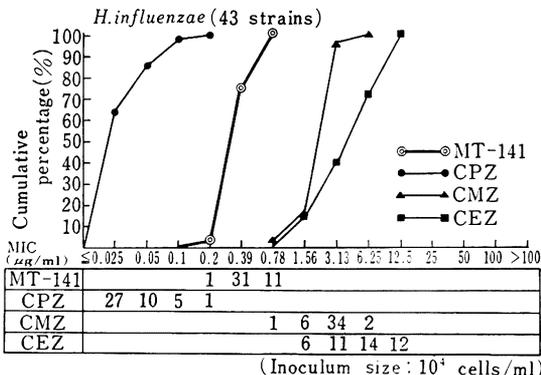
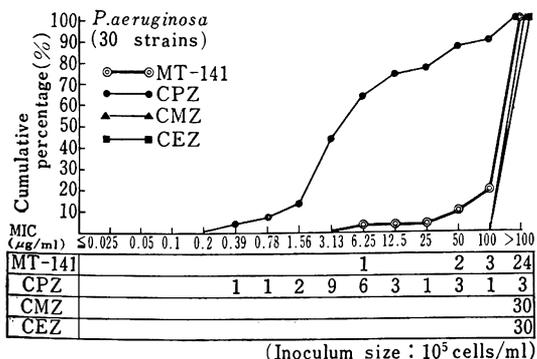


Fig. 10 MIC distribution of MT-141 and other antibiotics to clinical isolates



その MIC のピークは 25 µg/ml にあった (Fig. 2)。

S. faecalis に対しては、4 剤いずれもすべての菌株が 12.5 µg/ml 以上の MIC であり、本剤に対しては 30 株中 29 株が 100 µg/ml 以上で他の 3 剤に比較し最も劣る成績であった (Fig. 3)。

E. coli に対しては、0.39 µg/ml に MIC のピークが

あり、2 株が 6.25, 12.5 µg/ml の MIC であったが他はすべて 0.39 µg/ml 以下の濃度で発育が阻止され、他の 3 剤に比べ本剤が最も優れていた (Fig. 4)。

K. aerogenes に対しても最も優れた抗菌活性を示し、0.39 µg/ml に MIC のピークがあり、他剤に比べ耐性株が少なく、1 株が 25 µg/ml の MIC を示した以外はすべて 0.78 µg/ml 以下の値であった (Fig. 5)。

E. cloacae ではいずれの薬剤も菌株によって MIC が幅広く分布していたが、本剤の MIC のピークは 50 µg/ml であり、CPZ より劣り、CEZ, CMZ よりわずかに優れた抗菌力であった (Fig. 6)。

P. mirabilis, *P. vulgaris* に対しては、本剤が最も優れた抗菌力を示し、いずれも 0.39 µg/ml に MIC のピークがあり、次いで CPZ, CMZ, CEZ の順であった (Fig. 7, 8)。

S. marcescens に対する抗菌力は、本剤は CMZ とほぼ同様で、CPZ が最も優れていたが、いずれの薬剤も多くは 100 µg/ml 以上であった (Fig. 9)。

P. aeruginosa に対しては、CPZ が最も優れており、

本剤は CMZ, CEZ より若干優れていたものの、そのほとんどが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値であった (Fig. 10)。

A. anitratus に対しては、最も優れた MIC を有するものの、本剤の MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有していた (Fig. 11)。

H. influenzae に対しては、0.39 $\mu\text{g/ml}$ に MIC のピークがあり、すべて 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下であったが、CPZ より約 4 管劣り、CMZ より約 3 管、CEZ より約 4 管優れた抗菌力であった (Fig. 12)。

2. 慢性気道感染症における血中および喀痰内移行濃度

(1) 実験方法：腎機能に著変をみない粘性膿性～膿性痰を喀出する慢性気管支炎 4 例を対象に、本剤 1g を点滴静注し、移行濃度を測定した。300～500 ml 糖液に本剤を溶解して約 1 時間かけて点滴静注を行ない、点滴開始後 1, 2, 4 および 6 時間目に採血し、また点滴開始より 1 時間ごとに喀出痰を全量滅菌シャーレに採取し、それぞれを試験に供した。測定方法は、*Vibrio parcolans* ATCC 8461 を検定菌とし、27～28°C で 48 時間培養し、適当量の無菌生理食塩液を用いて懸濁し、580 nm における透過率が 35% となるように調整して、薄層カップ法で行なった。測定用培地は Nutrient Agar (Difco) を用い、標準曲線は血中濃度測定にはヒト血清を用いて作製した。喀痰中濃度測定には pH 7.0, 0.05 M リン酸緩衝液を用いて 2 倍数希釈し、ホモジネートして超遠心分離し、上清を採取して測定に供した。

Fig. 13 Sputum and serum levels of MT-141

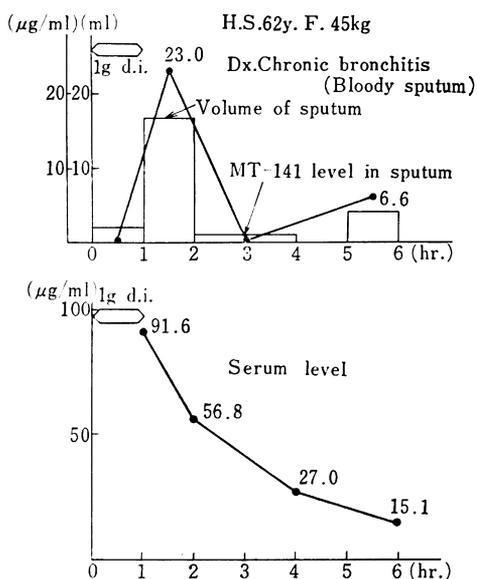


Fig. 14 Sputum and serum levels of MT-141

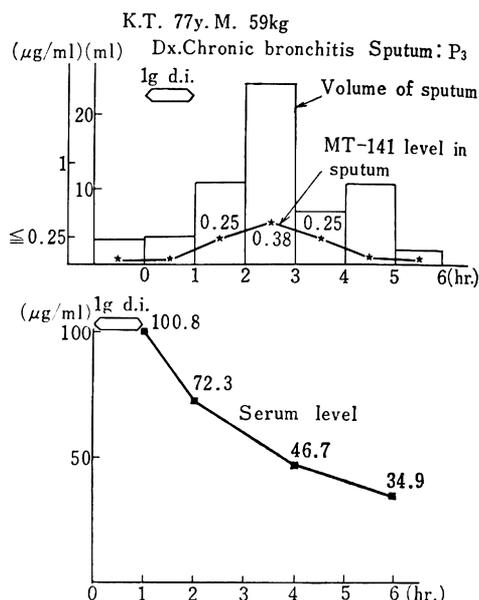
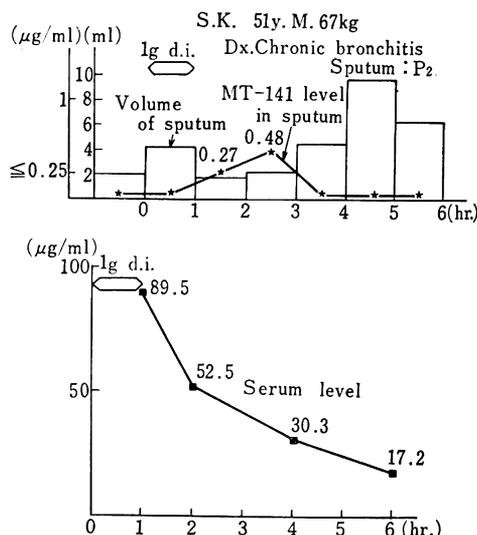


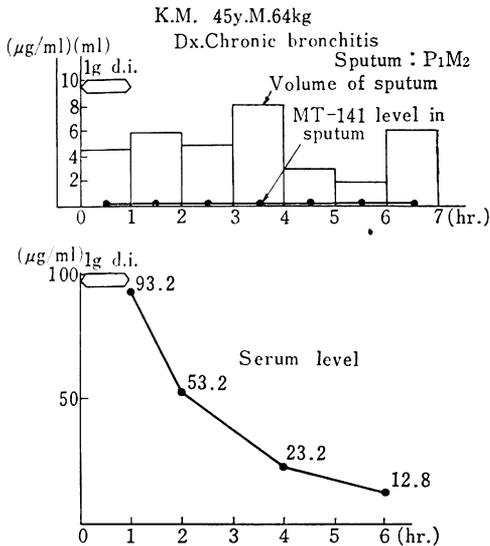
Fig. 15 Sputum and serum levels of MT-141



(2) 実験成績：成績を Fig. 13～16. に示した。血中濃度の最高値はいずれも点滴終了時であり、その値は 89.5～100.8 $\mu\text{g/ml}$ (平均 93.8 $\mu\text{g/ml}$) の値を示し、6 時間後も 12.8～34.9 $\mu\text{g/ml}$ (平均 20.0 $\mu\text{g/ml}$) の値であった。

喀痰内濃度は、1 例においては点滴開始後 1～2 時間目に 23.0 $\mu\text{g/ml}$ の著明な移行濃度を示したが、かなり明らかな血痰症例であった。2～4 時間目には充分量の喀痰が得られず、わずかな粘性痰で測定限界値以下の値であったが、5～6 時間目には再度血痰とともに 6.6 $\mu\text{g/ml}$

Fig. 16. Sputum and serum levels of MT-141



ml の濃度を示した (Fig. 13)。膿性痰 (P₂-P₃) を喀出した 2 例においては、点滴開始後いずれも 2~3 時間目に最高値 0.38~0.48 µg/ml の喀痰内移行濃度を示した (Fig. 14, 15) が、粘性膿性痰 (P₁M₂) の 1 例では測定限界値以下の値であった (Fig. 16)。

本剤の体重当りの投与量と血中および喀痰内移行濃度最高値との関係を Table 2 に示した。喀痰内移行濃度においては症例によってかなりの変動がみられたが、血中濃度においては血痰のため喀痰中濃度が高値を示した 1 例を除き、3 例においては体重あたりの投与量と血中濃度はよく相関した値を示した。

II. 臨床的検討

1. 対象症例ならびに投与方法、投与量および期間

長崎大学第 2 内科学教室および関連病院にて治療を行なったいずれも呼吸器感染症 23 例 (肺炎 16, 慢性気管支炎 4, 気管支拡張症 3) で、年齢は 20~80 歳 (平均

61.7 歳)、男性 16 例、女性 7 例であった。本剤 0.5~1.0 g を 300~500 ml の 5% 糖液または電解質液に溶解して 1 日 1~2 回 (主に 2 回) 点滴静注した。投与期間は 5~34 日にわたり、総投与量は 5~68 g であった。本剤投与中はいずれも他の抗菌剤やステロイド剤・ガンマグロブリン製剤などの併用は行なわなかった。

2) 臨床効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の喀痰内細菌の消長および臨床検査成績、レ線像、さらに自・他覚症状などを参考として、総合的に著効(卅)、有効(卅)、やや有効(+)および無効(-)の 4 段階にて判定した。

3) 臨床成績

Table 3 に総合的臨床成績を中心として、症例ごとに投与量、検査成績の一部、副作用などを一括して示し、さらに Table 4 には各疾患別による臨床成績をまとめて示した。総合的には、著効 4, 有効 14, やや有効 3, 無効 2 で、全体の有効率は 78.3% であった。疾患別にみると、急性の肺炎例では 16 例中 12 例 75% の有効率であり、慢性気道感染症の急性増悪例では 7 例中 6 例 85.7% の有効率であった。

4. 細菌学的効果

23 例について、本剤投与前後における推移を Fig. 17 に示した。*S. aureus*, *S. pyogenes* の各 1 株はいずれも消失し、*S. pneumoniae* のうち 3 株は消失したが、1 例は菌数減少したものの消失にはいたらなかった。グラム陰性桿菌のうち、最も多く分離された *H. influenzae* については、2 例で *K. aerogenes* と *P. fluorescens* の出現がみられたものの、6 株いずれも消失した。*K. aerogenes* については投与前本菌が分離された 3 例はいずれも消失し、また *E. cloacae*, *E. aerogenes* の各 1 株もいずれも消失した。*P. aeruginosa* の 1 株は不変で、また他の 1 例では投与前正常菌叢のみであったのが投与後 *P. aeruginosa* が分離された。

5. 症例

Table 2 Maximum serum and sputum levels of MT-141

Name	Body Wt. (kg)	Diagnosis	Route	Dose (mg/kg)	Maximum level (µg/ml)	
					Sputum	Serum
H. S. (62y, F.)	45	Chr. bronchitis	1g d.i./1hr.	22.22	23.0	91.6
S. K. (51y, M.)	67	Chr. bronchitis	1g d.i./1hr.	14.93	0.48	89.5
K. T. (77y, M.)	59	Chr. bronchitis	1g d.i./1hr.	16.95	0.38	100.8
K. M. (45y, M.)	64	Chr. bronchitis	1g d.i./1hr.	15.63	<0.156	93.2

Table 3-1 Clinical and bacteriological effect of MT-141

No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
1	J. S. 70, M, 64	Pneumonia	2 g (17) 34g	<i>S. pneumoniae</i> (++) ↓ Normal flora	9,500 6+ 19 ↓ ↓ ↓ 5,500 + 30	Moderately improved	++	—
2	Y. T. 41, M,	Pneumonia Sepsis Meningitis	2 g (6) 11g	<i>S. pneumoniae</i> (Blood culture) ↓ (-)	13,400 6+ 62 ↓ ↓ ↓ 19,400 6+ 92	Not changed	-	—
3	K. K. 48, M, 42	Pneumonia (Ischemic heart disease)	2 g (20) 40g	<i>E. aerogenes</i> ↓ No sputum	2,500 + 6 ↓ ↓ ↓ 2,900 - 11	Remarkably improved	++	—
4	T. T. 72, F, 51	Pneumonia (DM)	1 g (8) 7 g	<i>H. influenzae</i> (++) <i>S. pneumoniae</i> , a few <i>K. aerogenes</i> , a few ↓ Normal flora	17,600 5+ 85 ↓ ↓ ↓ 5,000 - 37	Remarkably improved	##	—
5	S. T. 20, M, 68	Pneumonia	1 g (14) 13.5g	<i>S. pyogenes</i> (++) ↓ Normal flora	13,100 2+ 25 ↓ ↓ ↓ 5,300 - 2	Slightly improved	++	—
6	T. Y. 70, M, 39	Pneumonia (DM)	1 g (7) 6.5g	<i>P. aeruginosa</i> (++) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	13,100 4+ 45 ↓ ↓ ↓ 8,900 2+ 86	Not changed	+	—
7	K. M. 45, M, 64	Chr. bronchitis	1 g (5) 5 g	<i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (+)	5,000 2+ 23 ↓ ↓ ↓ 4,800 - 15	Not examined	++	—
8	S. I. 72, M, 49	Bronchiectasis	1 g (14) 14g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	8,100 5+ 28 ↓ ↓ ↓ 9,400 - 22	Remarkably improved	##	BUN 17 ↓ 38
9	K. T. 66, F, 39	Chr. bronchitis	2 g (8) 14g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>P. fluorescens</i> (##)	11,800 2+ 88 ↓ ↓ ↓ 3,600 3+ 112	Slightly improved	+	—
10	T. M. 55, M, 65	Bronchiectasis (Chronic hepatitis, epilepsy)	2 g (14) 28g	Normal flora ↓ Normal flora	7,200 2+ 15 ↓ ↓ ↓ 4,300 - 2	Slightly improved	++	—
11	S. T. 45, F, 44	Pneumonia (Breast cancer)	2 g (15) 28g	Normal flora ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	10,300 3+ 74 ↓ ↓ ↓ 5,100 - 25	Moderately improved	++	Eosinophilia 1%→13%→10% (103) (637) (510)
12	S. M. 80, M,	Pneumonia (Hypertension dehydration)	2 g (14) 28g	No sputum	14,100 6+ 63 ↓ ↓ ↓ 7,200 3+	Moderately improved	++	RBC Hb Ht 393 14 43 ↓ ↓ ↓ 258 8.9 28
13	M. T. 46, F, 39	Pneumonia	2 g (11) 20g	Normal flora ↓ Normal flora	6,900 2+ 85 ↓ ↓ ↓ 7,700 - 18	Remarkably improved	++	—
14	Y. M. 73, M,	Pneumonia (UTI)	2 g (34) 68g	Normal flora	9,300 4+ ↓ ↓ ↓ 11,200 6+	Slightly improved	-	GOT 18 ↓ 53
15	I. N. 69, M, 50	Pneumonia (C.V.A.)	1 g (9) 8.5g	<i>E. cloacae</i> ↓ No sputum	23,000 5+ 88 ↓ ↓ ↓ 12,600 2+ 48	Moderately improved	++	—
16	M. K. 64, M, 46	Bronchiectasis	1 g (13) 13g	Normal flora ↓ Normal flora	6,700 4+ 72 ↓ ↓ ↓ 5,100 - 103	Moderately improved	++	—

Table 3-2 Clinical and bacteriological effect of MT-141

No.	Name Age, Sex, Wt.	Clinical diagnosis	Dosis (days) Total	Bacteriology	WBC, CRP, ESR	Chest X-ray	Effect	Side effect Remarks
17	K. M. 64, F, 42	Pneumonia	2g (16) 32g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ Normal flora	6,400 6+ 152 ↓ ↓ ↓ 4,300 ± 94	Moderately improved	##	—
18	Y. T. 80, M, 42	Pneumonia	2g (7) 14g	<i>S. aureus</i> , a few ↓ Normal flora	7,800 6+ 36 ↓ ↓ ↓ 7,100 2+ 35	Moderately improved	##	—
19	Y. H. 56, F, 35	Pneumonia	1g (7) 6.5g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	14,000 3+ 75 ↓ ↓ ↓ 4,100 — 15	Remarkably improved	##	—
20	S. H. 72, F, 41	Chr. bronchitis	1g (8) 7.5g	<i>K. aerogenes</i> , a few ↓ No sputum	11,300 4+ 45 ↓ ↓ ↓ 4,100 — 21	Not changed	##	—
21	M. O. 65, M, 58	Pneumonia	1g (10) 9g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ <i>K. aerogenes</i> , a few	5,800 + 130 ↓ ↓ ↓ 4,900 — 128	Slightly improved	+	GOT 33 ↓ 47
22	Y. H. 78, M, 44	Pneumonia	1g (6) 6g	<i>K. aerogenes</i> , a few ↓ Normal flora	15,300 4+ 37 ↓ ↓ ↓ 8,100 2+ 27	Moderately improved	##	—
23	S. S. 68, M, 41	Chr. bronchitis	2g (17) 34g	Normal flora ↓ Normal flora	10,000 6+ 53 ↓ ↓ ↓ 9,700 1+ 123	Not changed	##	—

Fig. 17 Bacteriological efficacy of MT-141

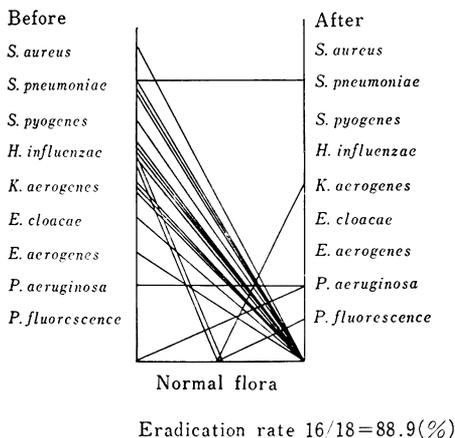


Table 4 Clinical efficacy of MT-141

	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Pneumonia	2	10	2	2	16
Chronic bronchitis	1	2	1		4
Bronchiectasis	1	2			3
	4	14	3	2	23

Efficacy rate 18/23 (78.3%)

次に Table 3 のうちから良好な経過をとった2症例を呈示する。

症例 1 瀬○次○, 70 歳, 男。

臨床診断: 肺炎。

昭和 57 年 1 月 29 日頃より, 咳嗽・喀痰・咽頭痛・発熱・悪感出現。1 月 31 日, 39°C の発熱と嘔吐があり, 御調国保病院へ入院した。胸部レントゲン像は右上肺野に air-bronchogram を伴う浸潤影を認め, 同部に湿性ラ音を聴取した。喀痰検査では *S. pneumoniae* が(++)検出された。検査所見では, CRP 6(+), 血沈 1 時間値 19, 白血球数 9,500, 好中球 66%, α₂-グロブリン 11.4% (0.76mg/dl) と強い炎症所見がみられ, 肺炎の診断にて MT-141 を 1 回 1g, 1 日 2 回点滴静注にて 17 日間投与した。臨床経過は Fig. 18 に示したように, 胸部レントゲン上浸潤影は消失し, 喀痰中の *S. pneumoniae* は消失し, 自覚症状および炎症所見の改善がみられ, 有効と判定した。副作用および臨床検査値の異常は特に認められなかった。

症例 8 岩○七○, 72 歳, 男。

臨床診断: 気管支拡張症の急性増悪。

以前より咳嗽・喀痰(膿性痰)を繰り返し, 近医に通院していた。最近再び咳嗽・喀痰の増強, 労作時の呼吸

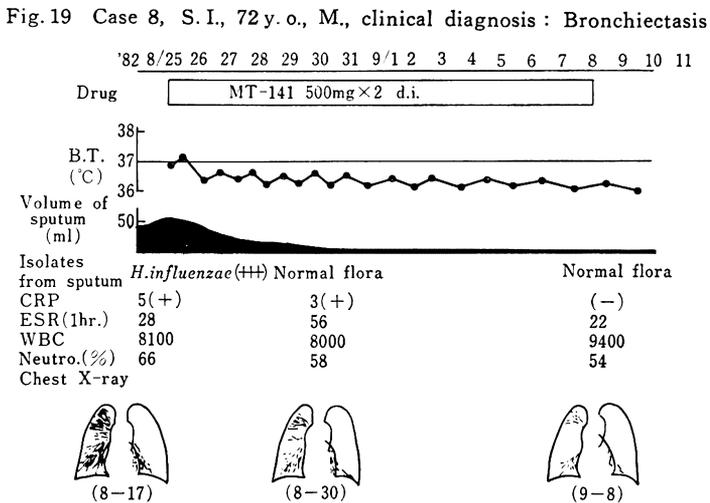
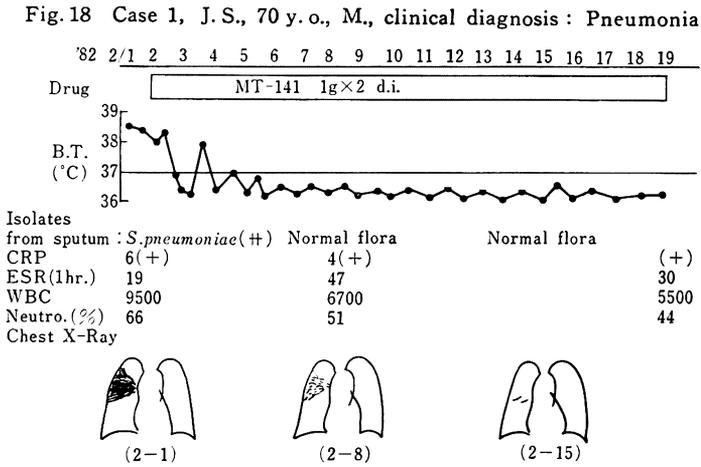
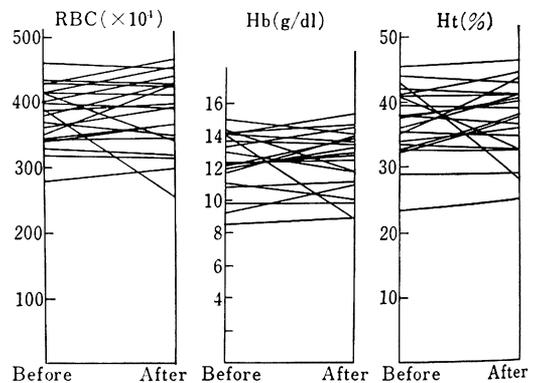


Fig. 20 Laboratory data before and after administration of MT-141



困難、足背の浮腫を認め、近医にて加療を受けるもあまり改善しないため、昭和 57 年 8 月 17 日五島中央病院へ入院した。胸部レントゲン像は右上肺野および両下肺野に小斑点状ないし網状索状影の増加がみられ、喀痰細菌検査では *H. influenzae* が(卅)検出された。検査所見は、CRP 5(+), 血沈 1 時間値 28, 白血球数 8,100, 好中球 66%, α_2 -グロブリン 13.7% (0.81 mg/dl) と強い炎症所見がみられ、気管支拡張症の急性増悪の診断にて、MT-141 を 1 回 0.5g, 1 日 2 回点滴静注にて 14 日間投与した。臨床経過は Fig. 19 に示したように、胸部レントゲン像も著明改善し、喀痰中の *H. influenzae* は消失し、自覚症状および炎症所見の著明改善がみられ、著効と判定した。副作用は特に認められなかったが、臨床検査値にて BUN が 17→38 へ一過性的上昇がみられた(クレアチニンは不変)。しかし、本剤との関連は不明であった。

6. 副作用

本剤投与前後における自・他覚的副作用の発現の有無を検討するとともに (Table 3) 血液検査・肝機能検査および腎機能検査を実施し、その推移を Fig. 20, 21, 22

Fig. 21 Laboratory data before and after administration of MT-141

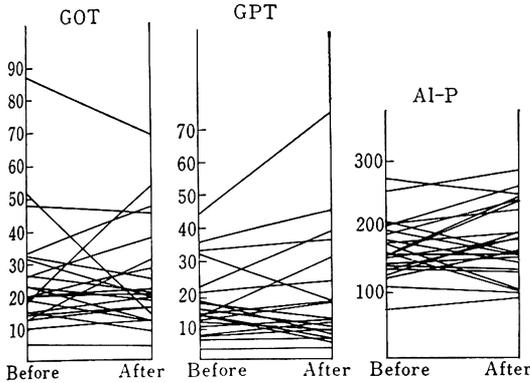
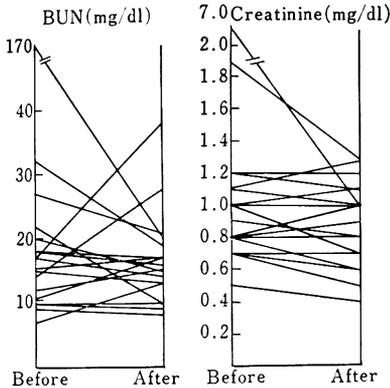


Fig. 22 Laboratory data before and after administration of MT-141



に示した。いずれも副作用は認められなかったが、臨床検査値においては症例 8 に BUN の上昇が、症例 11 に好酸球の増多が、症例 14, 21 に GOT の軽度上昇がみられた。いずれもそのまま治療を続行し、治療終了後に正常化した。症例 12 では貧血がみられたが、入院時著明な脱水がみられた症例で、貧血の原因については不明で、その後長期の経過にてしだいに改善した。その他 Antabuse 様作用を呈した例は認められなかった。

III. 考 案

今回、新しく開発された注射用セファマイシン系抗生剤 MT-141 は、従来のセファマイシン系抗生剤と同様広域スペクトラムを有し、各種細菌産生の β -lactamase に対し安定で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌、嫌気性菌に対し優れた抗菌力を有し、実験的感染症における *in vivo* において優れた効果を示し、殺菌力が優れていることが特徴とされている¹⁾。

私達の検討でも、標準株および各種臨床分離株に対する本剤の抗菌力は、対照とした CEZ, CMZ, CPZ と比較して、グラム陽性球菌に対しては最も劣る成績であった

が、*E. coli*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *A. anitratus* に対しては本剤が最も優れた MIC 値を示し、*E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* においては CPZ に次いで優れた抗菌活性が認められた。

4名の慢性気道感染症患者に、本剤を点滴静注した場合の血中および喀痰内移行濃度を検討した。最高血中濃度は、点滴終了時に 89.5~100.8 $\mu\text{g/ml}$ (平均 93.8 $\mu\text{g/ml}$) の値を示し、6 時間後も 12.8~34.9 $\mu\text{g/ml}$ (平均 20.0 $\mu\text{g/ml}$) の高い濃度を示した。また、喀痰中濃度は症例によりかなりの差がみられた。血液の混入した血痰例では、血中濃度が最高となる点滴終了時から 1 時間までの間に 23.0 $\mu\text{g/ml}$ とかなりの高値を示したものの、血痰のみられない膿性痰の例では点滴 2~3 時間目に 0.38~0.48 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、粘性膿性痰の 1 例では測定限界値以下の値であった。症例によりかなりの差はみられるものの喀痰の性状によりかなり喀痰内移行濃度が影響されることがうかがわれた。cross-over による検討は行なっておらず、同一症例における他の薬剤との比較は不明であるが、私達が以前測定した他のセファマイシン系抗生剤⁴⁾と比較してみると、血痰の 1 例を除けば喀痰内移行は充分とはいえない結果であった。本剤の β -lactamase に対する安定性から考えれば、最近問題とされている喀痰による抗生剤の不活化の問題⁷⁾は考えにくく、喀痰内移行にやや問題があるといわざるを得ない。今後なお症例をふやして検討する必要があるものと思われる。

肺炎 16、慢性気管支炎 4、気管支拡張症 3 の計 23 例の呼吸器感染症に、本剤 0.5~1.0g、1日 1~2 回、5~34 日間点滴静注した場合の臨床効果は、著効 4、有効 14、やや有効 3、無効 2 で、その有効率は 78.3% であった。疾患別にみると、急性肺感染症の肺炎では 16 例中に 12 例有効 (75% の有効率) で、慢性気管支炎・気管支拡張症の慢性気道感染症においては 7 例中 6 例有効 (85.7% の有効率) であった。

分離起炎菌別にみると、グラム陽性球菌では、*S. aureus* に対する本剤 MIC は前述のごとく 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の値ではあったが、*S. aureus*, *S. pyogenes* の各 1 株、*S. pneumoniae* の 3 株は消失した。しかし *S. pneumoniae* の 1 株は菌数減少したものの消失にはいたらなかった。グラム陰性桿菌においては、慢性気道感染症の急性増悪時に最も問題とされる *H. influenzae* に対しては前述のごとく本剤の MIC は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有しており、また喀痰中濃度は 0.38~0.48 $\mu\text{g/ml}$ 前後でほぼ MIC と近似した値であったが、6 株いずれもが消失し、これは疾患別にみた臨床効果において慢性

気道感染症で高い有効率が得られたこととよく一致していた。*K. aerogenes* についても、その MIC のピークは $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあり、投与前本菌の分離された 3 例はいずれも消失したが、1 例で投与後にのみ本菌の出現がみられた。また、*Enterobacter* 群では、*E. cloacae* においては、その MIC はほとんどが $25 \mu\text{g/ml}$ であり、わずか 2 株が $0.39 \mu\text{g/ml}$ であったにもかかわらず *E. cloacae*, *E. aerogenes* の各 1 株 (MIC は測定していない) は消失した。しかし、本菌の起炎菌としての意義も不明であった。*P. aeruginosa* の 1 株は不変で、他の 1 例では投与後 *P. aeruginosa* の出現がみられ、また投与後 *P. fluorescens* が 1 株みられ、*Pseudomonas* 群に対してはやはりその MIC と相関して無効であった。その他の 7 例は起炎菌不明で、細菌学的な判定は不可能であった。

以上の臨床および細菌学的効果は、他のセファマイシン系抗生剤と比較して、基礎的検討における抗菌力以上に、臨床的・細菌学的効果がみられており、*in vivo* におけるその有効性を示すものとして、広く呼吸器感染

症を中心とした細菌感染症に対して有効な抗生剤として期待されるものと考えられた。

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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法 (MIC 2000) による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 4) 中富昌夫, 他: セファマイシン系抗生剤 CS-1170 に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-5): 350~367, 1978
- 5) 長沢正夫, 他: Cefotetan (YM 09330) に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 30(S-1): 564~594, 1982
- 6) 重野芳輝, 他: T-1982 に関する基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 30(S-3): 596~609, 1982
- 7) 山口恵三, 他: 喀痰による β -lactam 系抗生剤の不活化現象。感染症誌 55: 902~909, 1981

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON MT-141 A NEW CEPHAMYCIN ANTIBIOTIC

YOSHITERU SHIGENO, HIROKO NAKAZATO, HIDEAKI SHIGENO,

HIRONOBU KOGA, MASAO NAGASAWA, KENJI MORI,

YOSHIKI FUKUDA, HIROSHI TOMITA, KOICHI WATANABE,

HIKARU TANAKA, TOSHIKI HAYASHI, KIYO FUJITA,

YOJI SUZUYAMA, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine Nagasaki University School of Medicine

MASUMI MATSUSE, MITSUO KAKU, KAZUYUKI SUGAWARA,

CHIKAKO MOCHIDA and KEIZO YAMAGUCHI

The Department of Clinical Laboratory Nagasaki University Hospital

HIROYUKI OKADA

The Department of Internal Medicine Mitsugi National Health Insurance Hospital

HIROSUKE OHTA, TOSHIRO ODA and ISAO NAKAMURA

The Department of Internal Medicine Yamaguchi Prefectural Central Hospital

NOBUHARU OHE and KENJI KAWANO

Kitakyushu City Yahata Hospital

MIKIO OKA and YUKINOBU MISHIMA

The Department of Internal Medicine Goto Central Hospital

Laboratory and clinical studies on MT-141, a newly developed cephamycin antibiotic, were carried out with the following results.

1) Antibacterial activity: The *in vitro* antibacterial activity of MT-141 was tested by microbroth dilution method. The minimum inhibitory concentrations (MICs) against total 372 strains consisting of 30 standard strains and 240 clinical isolates including *S. aureus* 30, *S. faecalis* 30, *E. coli* 30, *K. aerogenes* 30, *E. cloacae* 29, *P. mirabilis* 30, *P. vulgaris* 30, *S. marcescens* 30, *P. aeruginosa* 30, *A. anitratus* 30, *H. influenzae* 43 were compared with those of cefazolin (CEZ), cefmetazole (CMZ) and cefoperazone (CPZ). Antibacterial activities of MT-141 against *S. aureus* and *S. faecalis* were less potent than those of CEZ, CMZ and CPZ.

On the other hand, it was strongest among antibiotics tested against *E. coli*, *K. aerogenes*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* and *A. anitratus*. CPZ was most active against *H. influenzae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, and MT-141 followed.

2) Serum and sputum levels in chronic bronchitis: Four patients with chronic bronchitis were subjected to this study. After a dose of 1 gr. of MT-141 was given to them by intravenous drip infusion for 1 hour, their levels in sera and sputa were measured by bioassay method. As the results, peak serum levels were obtained at the end of DIV showing values of 89.5 to 100.8 $\mu\text{g/ml}$, and serum levels after 6 hours showed values of 12.8 to 34.9 $\mu\text{g/ml}$. On the other hand, concentrations in sputa reached their peaks at 1 to 2 hours after administration in two cases with purulent sputum and their values were 0.38 and 0.48 $\mu\text{g/ml}$. But in one case with muco-purulent sputum the value was under the limit of measurement, and in one case with bloody sputum the value was 23.0 $\mu\text{g/ml}$.

3) Clinical effect and adverse reactions: Twenty three patients with respiratory infections (pneumonia 16, chronic bronchitis 4, bronchiectasis 3) were treated with 1 to 2 gr. of MT-141 daily for 5 to 34 days by intravenous drip infusion. Eighteen of 23 patients responded satisfactorily to the treatment and the efficacy rate was 78.3% (excellent 4, good 14, fair 3, poor 2). Subjective and objective symptoms, hematological and biochemical data and renal functions were checked up before

and after administration of MT-141.

Five cases in total showed the following adverse reactions: slight elevations of S-GOT in 2, that of BUN in 1, transient eosinophilia in 1 and anemia in 1. These abnormal values returned to normal after discontinuation of the drug.