

外科領域における MT-141 の臨床的研究

市川英幸・苅部徳郎・安里 進

水野 正・小池秀夫・林 四郎

信州大学医学部第一外科学教室

清 澤 佑 爾

市立大町総合病院外科

松 下 昌 充

市立伊那中央総合病院外科

塩 原 順 四 郎

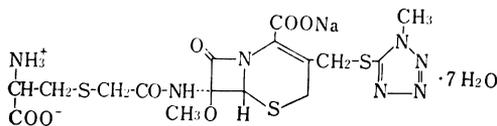
昭和伊南総合病院外科

新しいセファマイシン系抗生物質 MT-141 を外科領域における各種感染症に対し使用し、臨床的に検討を加えた。MT-141 は計 11 例に投与されたが、これらのうち 3 例は他抗菌剤の併用あるいは術後感染予防投与のため副作用のみの判定とし、効果判定は行なわなかった。本剤の投与量は 1 回 1.0~2.0g, 1 日 1~2 回, one shot 静注または点滴静注により投与された。

効果判定の対象となったのは胆管炎 6 例, 腹膜炎 2 例の計 8 例, 臨床効果は“著効” 4 例, “有効” 3 例, “無効” 1 例, 有効率 88% であった。自覚的副作用はまったく認められず, 臨床検査では胆管炎 4 例, 腹膜炎 1 例に血清 GOT, GPT の軽度の一過性の変動がみられたが胆道感染症の一病像としての変動あるいは基礎疾患, 手術の影響等が考えられ薬剤との関連は否定的であった。MT-141 のグラム陰性菌に対する高い生体内抗菌力からも本剤は外科領域における感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

MT-141 は明治製菓中央研究所により新たに半合成されたセファマイシン系の新しい抗生物質 (Fig. 1) 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有効で広い抗菌スペクトルをもっている。われわれは明治製菓株式会社から MT-141 を提供され, 外科領域における各種感染症に対し使用したので, この MT-141 の臨床的, 細菌学的効果, 安全性ならびに有用性について検討した成績を述べる。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



sodium(6R, 7S)-7-[(S)-2-(2-amino-2-carboxylethylthio)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

I. 対象および投与方法

対象は昭和 57 年 11 月より昭和 58 年 5 月までに信州大学第一外科 (6 例), 市立大町総合病院 (3 例), 昭和

伊南総合病院 (1 例), 市立伊那中央総合病院 (1 例) に入院し, 治療を受けた患者 11 症例 (Table 1) で, 年齢は 17 歳から 88 歳に及ぶ成人症例であり, 性別は男性 4 例, 女性 7 例であった。これら症例のうち胆管炎 (症例 7), 腹膜炎 (症例 10) の 2 例は, 他の抗菌剤を併用したため MT-141 としての効果判定はせず, 副作用のみ評価した。また, 症例 11 は, 術後感染予防として投与したものである。したがって, MT-141 の効果解析対象となったのは, 総胆管結石による胆管炎 2 例 (症例 2, 4), 胆管腫瘍の疑いで胆嚢摘除, T-tube ドレナージュ後の胆管炎 1 例 (症例 5), 総胆管癌あるいは膵頭部癌による黄疸に対して総胆管ドレナージュ施行後の胆管炎 3 例 (症例 1, 3, 6), 機械的 S 状結腸穿孔による腹膜炎 1 例 (症例 8), 十二指腸潰瘍の穿孔による腹膜炎 1 例 (症例 9) の計 8 例である。

MT-141 は 1 日 1~2g を 1 日 1 回もしくは 2 回に分割し, 100~500 ml の電解質液に溶解して 1~2 時間で点滴静注するか, 20 ml の 20% ブドウ糖注射液に溶解して, ゆっくり静脈内に注射した。投薬日数は最短 3 日から最長 15 日に及び, 平均投与日数は 8.6 日であり,

Table 1 Clinical effects of MT-141 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Operative procedure	Administration			Clinical effect	Remarks
						Route	Daily dose	Days		
1	70	M	Cholangitis	Cancer of the common bile duct	Choledochostomy	d.i.	1g×2	15	Excellent	
2	65	M	Cholangitis	Choledocholithiasis	Cholecystectomy Choledocholithotomy T-tube drainage	i.v.	1g×1	9	Excellent	
3	77	F	Cholangitis	Cancer of the pancreas head	Choledochostomy	d.i.	1g×2	9	Excellent	
4	88	F	Cholangitis	Choledocholithiasis	Cholecystectomy Choledocholithotomy Choledochoduodenostomy	d.i.	1g×2	5	Good	
5	59	F	Cholangitis	Tumor of the bile duct?	Cholecystectomy T-tube drainage	d.i.	2g×2	3	Excellent	
6	75	F	Cholangitis	Cancer of the bile duct	Choledochus drainage	d.i.	2g×2	5	Poor	
7	65	M	Cholecystitis	Ileus ITP	Cholecystostomy	d.i.	1g×2	11	Unknown	Treatment with other antibiotics
8	52	F	Diffuse peritonitis	Perforation of the sigmoid colon	Colostomy	d.i.	2g×2	5	Good	
9	17	M	Diffuse peritonitis	Duodenal ulcer	Resection of the stomach	d.i.	1g×2	12	Good	
10	25	F	Diffuse peritonitis	Pancreatitis	Abdominal cavity drainage	d.i.	1g×2	8	Unknown	Treatment with other antibiotics
11	83	F	Prophylaxis	Choledocholithiasis	Cholecystectomy Choledocholithotomy T-tube drainage	d.i.	1g×2 1g×1	6 7	(Good)	Prophylactic treatment against post operative infection

総投与量は最少 8g から最多 30g で、平均総投与量は 17.2g であった。

II. 治療効果および副作用の判定方法

この臨床検討は 4 施設で行なわれたため、臨床成績の評価判定に一定の基準を設け、臨床症状および臨床検査成績の面から MT-141 の効果判定を行なった。

臨床的効果判定基準

著効：MT-141 投与により 3 日以内に解熱、白血球の正常化、自・他覚症状が著しく改善された症例

有効：MT-141 投与により 5 日以内に症状および異常検査所見の一つ以上が改善、消退した症例

やや有効：5 日以内に主要症状の一つ以上が緩解した症例

無効：MT-141 投与によっても 5 日以上症状はまったく変わらないか、あるいは増悪した症例

副作用

投与開始後にショック、発疹、発熱、痒痒感など薬剤

に基づくと思われる症状が発現し、しかも投与の中止により症状が軽快した場合を、薬剤による副作用と判定した。

原則として MT-141 の投与前、投与中、中止直後、投与後 7 日前後の 4 回にわたり、一般血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血小板数)、血液生化学的検査 (S-GOT, S-GPT, Al-P, LDH, 総ビリルビン、総蛋白、BUN, クレアチニン, Na, K, Cl)、一般尿検査 (蛋白、糖、ウロビリノーゲン。尿沈渣鏡検) を行ない、薬剤による影響を検討した。

III. 臨床成績

1. 臨床効果判定

臨床効果解析対象例 8 例を前述した臨床効果判定基準で判定すると、著効 4 例、有効 3 例、無効 1 例で、有効率 88% であった (Table 1)。末梢血中の白血球数の推移を検討してみると投与開始時 4 例に白血球増多があり、これらはすべて MT-141 投与後、正常化してい

る。しかし症例6は投与中にも白血球増多が続き、発熱も持続していたため無効とした (Fig. 2)。

2. 細菌学的検討

Table 2 に示すように症例4を除く10例について細菌学的検討を行なった。投与前細菌分離の対象となった試料は胆汁7検体、腹水2検体、腹腔内浸出液3検体であった。検出菌種別には *K. pneumoniae* 4株, *S. faecalis* 4株, *B. fragilis* 2株, その他 *K. oxytoca*, *E. cloacae*, *C. freundii*, Yeast like organism 各々1株が検出されたが、10例中5例が複数菌感染であった。

MT-141の投与前後で細菌培養したもので細菌学的効果判定のできたのは4例で、その結果は菌交代2例、菌減少1例、不変1例であった。

Fig. 2 WBC before, during and after administration of MT-141

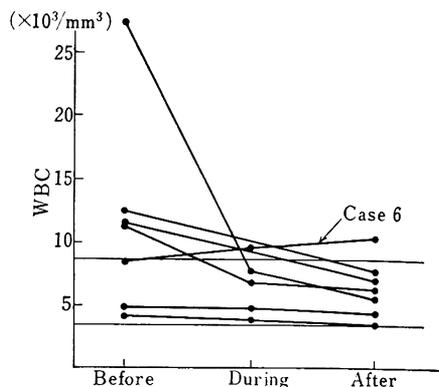


Table 2 Bacteriological effect

Case No.	Organism (Before After)	Specimen	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Bacteriological effect	
			MT-141		CMZ		LMOX		CEZ		CTX			
			10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6		
1	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Bile	0.39	0.39	0.78	0.78	0.10	0.10	1.56	1.56	0.05	0.05	Replaced	
	<i>Enterobacter aerogenes</i>		>100	>100	>100	>100	0.05	0.05	>100	>100	0.10	0.10		
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Bile	1.56	1.56	12.5	0.78	0.78	12.5	0.78				Unknown	
	ND													
3	<i>Serratia liquefaciens</i>	Bile	>100	>100	>100	>100	1.56	0.78	>100	>100	0.78	0.39	Unknown	
	ND													
5	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Bile	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.05	≤ 0.025	Unchanged	
	<i>Enterobacter cloacae</i>		>100	>100	>100	>100	0.78	0.78	100	>100	0.20	0.20		
	<i>Streptococcus faecalis</i>		100	100	50	50	>100	>100	100	100	12.5	3.12		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	≤ 0.025	0.05		
	<i>Enterobacter cloacae</i>		>100	>100	>100	>100	0.78	0.78	>100	100	0.20	0.20		
	<i>Streptococcus faecalis</i>		100	100	25	25	>100	>100	50	50	50	12.5		
6	<i>Bacteroides fragilis</i>	Bile											Unknown	
	Yeast like organism													
	Yeast like organism													
7	<i>Streptococcus faecalis</i>	Bile											Unknown	
	<i>Bacteroides fragilis</i>	Ascites												
8	(-)	Exsudate											Decreased	
	<i>Citrobacter freundii</i>	12.5	12.5	0.78	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	0.10	0.10			
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.29	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	1.56	1.56	0.05	0.05			
	<i>Streptococcus faecalis</i>	25	50	25	25	100	50	50	50	12.5	12.5			
9	(-)	Ascites											Unknown	
	(-)													
10	ND	Exsudate											Unknown	
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>		50	50	6.25	6.25	25	25	0.78	0.78	6.25	6.25		
11	<i>Streptococcus faecalis</i>	Bile	>100	>100	>100	>100	>100	>100	12.5	12.5	100		Replaced	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>		0.39	0.39	0.39	0.39	0.05	0.05	100	>100	0.05	0.05		
	<i>Citrobacter freundii</i>		100	50	50	50	0.10	0.10	>100	>100	0.78	0.78		

最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した結果からみて *K. oxytoca*, *K. pneumoniae* などに本剤による細菌学的効果が期待されるが, *S. faecalis*, *E. aerogenes*, *E. cloacae* などの細菌に対しては他剤の併用が必要と思われた。

3. 症例提示

代表的な有効症例を次に提示する。

症例 2 M. M., 65 歳, 男性。術後胆管炎 (Fig 3)。

慢性腎不全のため血液透析中の症例で, 総胆管結石のため胆嚢摘除術, 総胆管截石術, T-tube ドレナージが行なわれた。術後 3 日間, GM 40 mg/日, CTM 1g/日 が使用されたが術後 2 日目より 39.8°C の発熱, 白血球数も 11,200 と増加し, 胆汁から *K. pneumoniae* が検出された。慢性腎不全もあるため MT-141 の投与量を 1 日 1g とし, 1 日 1 回 one shot 静注したところ投与翌日には解熱し, 3 日目には白血球数も正常化し著効例と判定された。

4. 術後感染予防

総胆管結石のため胆嚢摘除術, 総胆管截石術, T-tube ドレナージが行なわれた症例 11 では, 胆汁中に細菌が検出されたものの臨床的には感染症状がなかったが術後の感染予防のため MT-141 を 1 日 2g, 6 日間, その後 1 日 1g に変更し更に 7 日間, 計 13 日間投与した。術前胆汁中から検出された *S. faecalis* *K. oxytoca* は消失し, *C. freundii* が投与後出現したが, 感染症状は現われず, 他の合併症もなく順調に経過, MT-141 が有効と考えられた。

5. 副作用

本剤が投与された 11 例全例でアレルギー反応を含む副作用はまったく認められず, 悪心嘔吐, 血管痛なども

Fig. 3 Case 2, M. M., 65 y.o., male, Cholangitis

Date	Dec. 9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Body temperature (°C)	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> CTM 1g day GM 40mg day </div>											
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> MT-141 1g day i.v. </div>											
Symptom	Abdominal pain	+	+	+	±	-	-	-	-	-	-	-
	Chilliness	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Thirst	±	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Organisms	<i>K. pneumoniae</i>											
WBC (×10 ³ /mm ³)	12.4	11.2	6.7	5.4		6.2						
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	331	306	306									
Hb (g/dl)	9.2	9.2	9.8									
Ht (%)	28	26	28									
GOT (U)	37	40	36									
GPT (U)	19	17	32									
Al-P (KAU)	5.5	6.6	5.0									
BUN (mg/dl)	25.4	25.2	22.1									

Fig. 4 Laboratory findings change before, during and after administration

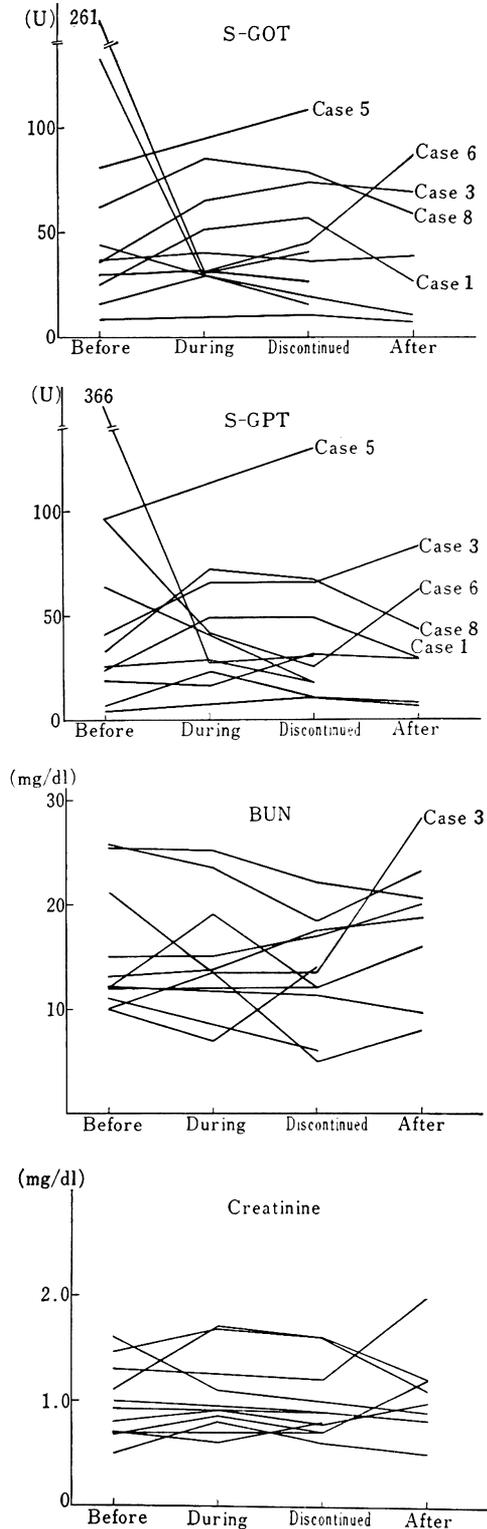


Table 3 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Plat ($\times 10^4$ /mm ³)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-P (mIU)	LDH (mIU)	T-Bil (mg/dl)	T-P (g/dl)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	Urine			Sediment			
																	Prot	Gluc	Urob	RBC	WBC	Epith	Cylin
1	322	10.5	33.5	4,800		25	24	91	94	1.8	6.6	13.1	0.80	137	3.5	104							
	277	10.5	32.5	4,300		56	49	117	91	3.2	6.8	17.5	0.78	144	4.1	103							
2	331	9.2	28	11,200		37	19	5.5	246	0.5	6.8	25.4	1.3	142	4.5	106							
	306	9.8	28	6,200		36	32	5.0	250	0.3	7.0	22.1	1.2	147	4.5	109							
3	437	12.8	39.8	8,200	24.7	36	41	30.9	295	3.75	6.4	21.2	0.68	132	4.1	100							1/w
	404	12.2	36.7	7,700	38.7	73	66	48.7	526	4.88	6.9	13.5	0.71	134	4.8	104							
4	372	10.7	25	27,400	17	44	64	133	113	0.8	5.3	11.0	1.0	135	3.3	101							
	330	9.4	29	5,500		15	18	85	118	1.0	6.1	6.0	0.9	144	3.5	105							
5	425	12.2	36.3	4,100	38.6	81	96	138	183		7.7	12	0.7	141	5.4	104							
	391	11.0	33.3	3,400	48.7	108	130	184	199		7.3	12	0.7	139	5.0	102							
6	368	11.3	34.4	8,500	22.0	133	96	413	219	17.2	7.3	12.0	1.1	138	3.5	97							1
	393	8.8	26.8	10,300	26.0	44	26	203	228	9.8	6.0	12.0	1.6	141	3.5	104							2~3
7	428	12.6	39.5	26,500	21.7	30	26	133	180	1.2	6.1	15	1.6	136	4.1	88							
	387	11.7	34.7	8,300	41.0	26	18	131	187	0.5	6.1	17	0.9	134	3.2	93							+
8	481	13.8	40.8	3,100		62	33	3,012	852		6.4	10	0.5	141	4.0	105							
	414	11.7	35.1	7,000		78	67	1,506	422	0.5	6.3	5	0.6	136	4.6	95							
9	495	16.2	49	15,500	26.0	8	4	66	115	1.0	7.0	12.1	0.92	146	4.0	105							
	477	14.7	46	6,400	41.6	10	11	47	91	0.7		11.3	0.90	142	4.9	102							
10	475	15.0	35.7	17,900		261	366	84	459	1.7	6.5	10	0.7	139	3.4	100							
	378	10.9	33.2	18,700		40	41	185	185	2.9	7.7	14	0.8	135	4.9	88							
11	332	10.9	35	4,100		16	7	96	91	0.7	6.9	25.7	1.46	146	6.3	115							
	364	12.0	36	11,300		19	11	67	79	0.8	7.2	18.3	1.60	138	5.6	107							1/1~2

(Before
After)

認められなかった。

臨床検査成績を Table 3 に示した。また、本剤投与前、投与中、投与中止時、投与後の S-GOT, S-GPT, BUN, クレアチニンの検査成績を Fig. 4 に示した。症例 1, 3, 5, 6 の胆管炎患者で投与後 S-GOT, S-GPT の軽度の変動が認められたが、急性胆管炎による肝機能への影響とともに、基礎疾患に癌があるため、これらの血清 transaminase の変動と薬剤との間の因果関係は否定である。また、症例 8 は機械的 S 状結腸穿孔例で術前より肝機能異常があり、S-GOT, S-GPT の上昇は麻酔、手術の影響も否定できない。投与後 BUN の増加を示した症例 3 は、慢性腎不全で血液透析中の患者であり、MT-141 の薬剤による腎機能への影響とは即断できない。その他の症例においては BUN, クレアチニン値に変動は認められず、その他の検査値異常も認められなかった。

IV. 考 察

新しいセフェマイシン系抗生物質の MT-141 は大腸菌などのグラム陰性菌に対し、強い抗菌力を有し、他のセフェム系薬剤と比較して短時間接触でも強い殺菌作用を示すほか、嫌気性菌 *B. fragilis* に対し優れた抗菌力をもつことが特徴として挙げられる¹⁾。

われわれは胆道感染症、急性腹膜炎の 11 症例に対し MT-141 を使用した。効果解析対象例に対する有効率は 88% で投与後発熱、白血球増多が消退した。

しかし、細菌学的効果を検討し得た 4 例についてみると、菌交代 2 例、菌不変 1 例、菌減少 1 例であり、*K. oxytoca*, *K. pneumoniae* の MIC は各々 0.39, 1.51 $\mu\text{g/ml}$ で優れた抗菌力をもっているといえるが、*E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. faecalis* に対する抗菌効果はあまり期待できない。臨床成績と検出された菌の MIC か

ら予想される効果とが一致しない症例もあるが、このような場合には感染症に対する外科的手術による影響も関与していることが当然考えられる。

しかし、外科領域における感染症に対しては強い抗菌力をもつ抗生物質の投与が必要であるとともに病巣内、組織内への抗生物質移行²⁾の良否が重要である。たとえば、胆道感染症の場合抗生物質の胆汁移行はドレナージの方法や肝機能障害の有無によってもかなり違っており³⁾、MT-141 の胆汁内移行濃度は T-tube 挿入例で 13.6~36.0 $\mu\text{g/ml}$ (23.3 \pm 3.7 $\mu\text{g/ml}$) で移行濃度が高く⁴⁾、また膿瘍形成の虫垂の一部で、虫垂壁内濃度よりも、虫垂内胆汁への移行が高濃度である⁵⁾。われわれの成績からも MT-141 は胆道感染症、急性腹膜炎等の治療に有用な薬剤であるといえる。

本剤の安全性の面に関して、全例で自・他覚的副作用は認められなかった。S-GOT, S-GPT 値に軽度の変動が認められたが、胆道感染症の一病像としての変動と考えられた。

文 献

- 1) 松橋通生：MT-141 の作用機序。第 31 回日本化学療法学会総会，抄録集 p.157, 1983
- 2) 市川英幸，他：切開縫合創における抗生物質組織内濃度—実験的研究—。外科と代謝栄養 17：61~67, 1982
- 3) 鈴木芳太郎：胆道感染の化学療法に関する研究，名市大医誌 28：875~898, 1977
- 4) 谷村 弘，他：胆道感染症の化学療法 (XXII) —MT-141 の胆嚢組織内移行，胆汁中移行および臨床効果について。第 31 回日本化学療法学会総会，抄録集 p.178, 1983
- 5) 中村 孝，他：MT-141 の基礎的・臨床的研究。第 31 回日本化学療法学会総会，抄録集 p.176, 1983

CLINICAL STUDY ON MT-141 IN THE FIELD OF SURGERY

HIDEYUKI ICHIKAWA, NORIO KARIBE, SUSUMU ASATO, TADASHI MIZUNO
HIDEO KOIKE and SHIRO HAYASHI

First Department of Surgery, School of Medicine Shinshu University

YUJI KIYOSAWA

Department of Surgery, Ohmachi Municipal Hospital

MASAMITSU MATSUSHITA

Department of Surgery, Inachuo Municipal Hospital

JUNSHIRO SHIOBARA

Department of Surgery, Showa Inan Hospital

MT-141, a novel antibiotic of the cephamycin group, was employed in the treatment of various infectious diseases encountered in the field of surgery, and the drug's clinical efficacy was investigated. MT-141 was administered to a total of 11 patients. In 3 cases, however, the drug was used concomitantly with other antibiotics, or it was administered with the purpose of preventing postoperative infections. Therefore, in these 3 cases, only the safety of the drug was evaluated and no efficacy evaluation was attempted. Administration of this agent was achieved by means of one-shot i. v. injection or i. v. drip infusion, in a dose of 1.0~2.0 g, 1~2 times a day.

The patients who were the subjects of evaluation of the efficacy of MT-141 consisted of 6 cases of cholangitis and 2 cases of peritonitis, or 8 cases in total. The results of the evaluation of the clinical efficacy of MT-141 were 4 cases of "excellent", 3 cases of "good" and one case of "poor." The efficacy rate was thus 88%. No subjective or objective symptoms of side effects were observed. Mild transient fluctuations in the serum GOT and GPT were observed in the laboratory tests in 4 of the cholangitis cases and the one case of peritonitis. These fluctuations were, however, considered not to be related to the effects of MT-141; they might be a pathological symptom of the bile duct infection, or might be due to the effects of a basal disease, surgical treatment, etc. In addition to the efficacy of MT-141 as mentioned above, the drug shows potent *in vivo* antibacterial effects against gram-negative bacteria. Therefore, MT-141 is thought to be a useful drug in the treatment of infections encountered in the field of surgery.