

外科領域における MT-141 の臨床的検討

由良二郎・品川長夫・石川 周・高岡哲郎・早川義秋

真下啓二・中村明茂・三宅 孝・林宇多子

名古屋市立大学第一外科

新しい注射用抗生剤である MT-141 について、外科領域における臨床的検討を行ない次の結果を得た。

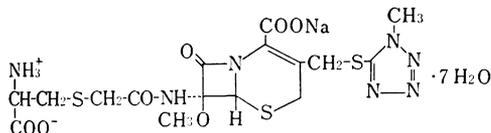
(1) 胆汁中移行：臨床例 2 例において本剤 1g 静注時の胆汁中濃度を測定したが、そのピーク値は各々 26.0 μ g/ml, 7.4 μ g/ml と低値であった。

(2) 臨床使用成績：外科的感染症 8 例に本剤を使用し、その臨床効果は著効 2 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であった。

副作用に関して特に本剤によると思われるものは全例に認めなかった。

MT-141 は明治製菓中央研究所において開発された新しい注射用 cephamycin 系抗生剤であり、その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。7 位側鎖にメトキシ基を有し、各種細菌の産生する β -lactamase に安定であることが本剤の特徴である。したがってグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトラムを有し、また *B. fragilis* にも優れた抗菌力を示すと報告されている¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



本剤は静注、点滴静注にて高い血中濃度が得られ、その血中半減期は 2 時間前後と報告されている¹⁾。

既に本剤の各種毒性試験、一般薬理試験等の検討が行なわれ、高い安全性が認められ、ひきつづいて前臨床試験、臨床第一相試験が行なわれ、その臨床での有用性が期待された。

今回、われわれは本剤の提供を受けたので外科領域における臨床的検討を行ない、若干の結果を得たので報告する。

I. 方 法

(i) 胆汁中移行：臨床例 2 例において本剤の胆汁中移行を測定した。測定方法は *E. coli* NIHJ 株を検定菌とする薄層カップ法にて行ない、標準曲線作成には血清用として Monitrol-I を、胆汁用として 1/15M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

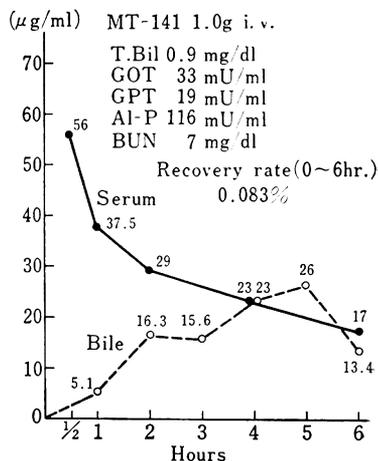
(ii) 臨床使用成績：外科的感染症例に本剤を使用し、その臨床効果、安全性について検討した。本剤の投

与方法はいずれも点滴静注であり、1 回 1g, 1 日 2 回～3 回が主であった。投与日数は 4 日から 10 日であり、総投与量は 10g から 24g までとなっていた。

II. 成 績

(i) 胆汁中移行：症例 1, 71 歳, 女, 34.6 kg。胆嚢腫瘍術後の総胆管 T-チューブドレナージの症例で肝機能検査上 T. Bil. 0.9 mg/dl, GOT 33 mU/ml, GPT 19 mU/ml, Al-P 116 mU/ml とほぼ正常を示し, BUN 7 mg/dl であった。本剤 1g を生食 20 ml に溶解し, 約 3 分間かけて one shot 静注した際の血中濃度は, 30 分で 56 μ g/ml, 1 時間 37.5 μ g/ml, 2 時間 29 μ g/ml, 4 時間 23 μ g/ml, 6 時間 17 μ g/ml であった。一方, 胆汁中濃度は 0~1 時間で 5.1 μ g/ml, 1~2 時間で 16.3 μ g/ml, 2~3 時間で 15.6 μ g/ml, 3~4 時間で 23 μ g/ml, 4~5 時間でピーク値の 26 μ g/ml, 5~6 時間で 13.4 μ g/ml で

Fig. 2 Serum and bile levels of MT-141 (Case I) M. H. 71 F. 34.6 kg, T-Tube drainage



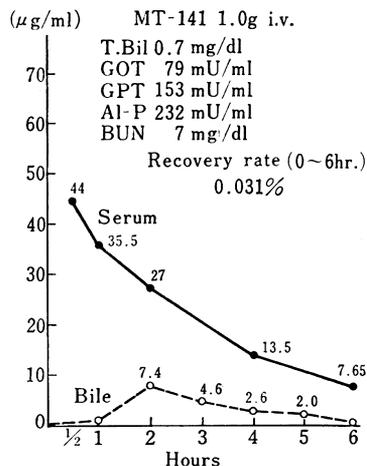
あった。6時間までの胆汁中回収率は0.083%であった (Fig. 2)。

症例 2 40歳, 男, 48kg。胆石症術後の総胆管 T-チューブドレナージの症例で, 肝機能検査上 T. Bil 0.7 mg/dl, GOT 79 mU/ml, GPT 153 mU/ml, Al-P 232 mU/ml とまだ中等度の障害を認め, BUN 7 mg/dl であった。本剤 1g を one shot 静注した際の血中濃度は, 30分 44 μ g/ml, 1時間 35.5 μ g/ml, 2時間 27 μ g/ml, 4時間 13.5 μ g/ml, 6時間 7.65 μ g/ml であった。一方, 胆汁中濃度は 1~2時間で 7.4 μ g/ml とピーク値を示し, 2~3時間で 4.6 μ g/ml, 3~4時間で 2.6 μ g/ml, 4~5時間で 2.0 μ g/ml であった。6時間までの胆汁中回収率は 0.031% であった (Fig. 3)。

(ii) 臨床使用成績: 外科的感染症 8例に MT-141 を使用した。男性 5例, 女性 3例, 年齢は 27歳から 82歳 (平均 59.5歳) であった (Table 1)。

症例 1 は胆石症術後の胆管炎で T-チューブが留置しており, 胆汁より *Klebsiella*, *E. coli*, *P. vulgaris*,

Fig. 3 Serum and bile levels of MT-141 (Case II) T. H. 40M. 48kg, T-tube drainage



Enterococcus group を検出した。本剤投与により 5日 で解熱し, 菌も *E. coli* のみとなり有効であった。症例

Table 1 Clinical response after MT-141 therapy

No.	Age	Sex	Disease	Organism		MT-141		Adverse reaction	Clinical response	Remarks
						(g \times t \times d)	(g)			
1	82	F	Postoperative cholangitis (Cholelithiasis)	<i>Klebsiella</i> sp. <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> <i>Enterococcus</i> group	D.I.	1 \times 2 \times 5	10	(-)	Good	T-tube
2	50	M	Cholangitis (Recurrence of cancer of the pancreas)	<i>S. aureus</i> <i>E. aerogenes</i>	D.I.	1 \times 2 \times 7	13	(-)	Good	PTC-D
3	71	M	Postoperative cholangitis (Tumor of the porta hepatic region)	<i>Klebsiella</i> sp. <i>Enterococcus</i> group	D.I.	2 \times 2 \times 4	14	(-)	Excellent	T-tube
4	80	F	Postoperative abscess of the abdominal wall (Cancer of the sigmoid colon)	<i>Enterococcus</i> group	D.I.	1 \times 3 \times 4 1 \times 2 \times 3	17	(-)	Good	Drainage
5	27	M	Postoperative pelvic abscess after colectomy (Retroperitoneal liposarcoma)	<i>B. fragilis</i>	D.I.	1 \times 2 \times 10	19	(-)	Fair	Drainage
6	54	M	Peritonitis due to duodenal perforation	<i>Peptococcus</i>	D.I.	1 \times 3 \times 7 1 \times 2 \times 2	24	(-)	Good	
7	71	F	Cholecystitis (Cholelithiasis, Tumor of the gall bladder)	Unknown	D.I.	1 \times 2 \times 6	12	(-)	Poor	
8	41	M	Periproctal abscess (Lung cancer)	<i>Klebsiella</i> sp. <i>E. aerogenes</i> <i>Enterococcus</i> group	D.I.	1 \times 2 \times 5	10	(-)	Excellent	

2は臍癌再発による閉塞性黄疸に対して PTC-D 施行中の胆管炎で、*S. aureus*, *E. aerogenes* を検出した。本剤投与により解熱し、チューブ挿入部の分泌物も減少し有効であった。症例3は肝門部癌に対して T-チューブによるチューブ内瘻術を施行した症例で、術後のチューブ操作による胆管炎を合併した。胆汁より *Klebsiella*, *Enterococcus* group を検出したが、本剤使用により速やかに解熱、症状の消失を認め著効であった。症例4は S 状結腸癌で膀胱浸潤を伴った症例で、術後腹壁内に膿瘍を形成した。ドレナージ手術と共に本剤を使用し、投与4日目ごろまでに症状軽快し、排膿も漿液性となり、細菌学的にも *Enterococcus* group の菌が陰性化し有効であった。なお、本症例は膀胱に一部縫合不全を認めていた。症例5は後腹膜脂肪肉腫術後の再発のために結腸切除術を施行した症例で、術後骨盤内膿瘍を合併した。膿汁より *B. fragilis* を検出したが、本剤投与7日目に解熱を認めたため、やや有効と判定した。しかし菌は陰性化した。症例6は十二指腸潰瘍穿孔性腹膜炎で、術中膿性腹水より *Peptococcus* を検出した。手術と共に本剤を使用し、5日目までに解熱、ドレーンよりの排液の減少、白血球数の正常化を認め有効とした。症例7は胆石症、胆嚢腫瘍に伴う胆管炎で、術前 38°C 以上の発熱が出現し本剤を使用した。しかし症状の改善を認めず無効で、本剤投与6日目に肝切除術を施行した。症例8は切除不能肺癌に合併した肛門膿瘍で、膿汁より *Klebsiella*, *E. aerogenes*, *Enterococcus* group を検出した。本剤投与開始後自潰したこともあり、3日間で主要症状の改善を認め著効であった。

以上8例に MT-141 を使用したが、その臨床効果を見ると、著効2例、有効4例、やや有効1例、無効1例であった。

副作用に関しては、特に本剤によると思われる自他覚的なものは全例に認めなかった。

臨床検査値の変動においては、Table 2 に示したごとく、一部に基礎疾患、症例7に手術に伴う異常変動がみられるものの、特に本剤投与によると考えられるものは認めなかった。

III. 考 察

新しい注射用セファマイシン系抗生剤である MT-141 について検討した。まず本剤の胆汁中移行について検討した。総胆管 T-チューブの2症例において本剤 1g の one shot 静注時の胆汁中移行を検討したが、各症例の胆汁中ピーク値は各々 26.0 μg/ml, 7.4 μg/ml と低値を示し、また6時間までの胆汁中回収率も 0.083%, 0.031% と低率であった。この傾向は Cefmetazole (CMZ)²⁾ と同様で、本剤の胆汁中移行は教室分類で中等度移行群に入るものと考えられた。

次に外科的感染症における本剤の臨床使用について検討した。症例は胆管炎3例、胆嚢炎1例、術後の腹壁または骨盤内膿瘍各1例、穿孔性腹膜炎1例、そして肛門膿瘍1例であった。その臨床効果は、著効2例、有効4例、やや有効1例、無効1例で有効率は6例/8例(75%)であった。このうち胆管炎3例は先に述べた本剤の胆汁中移行があまり良好ではないものの、いずれも有効以上の成績であった。これは分離菌としての *Klebsiella*, *E. coli* などに対する本剤の優れた殺菌力(MBC)によるものと考えられた。術後の骨盤内膿瘍の症例では、*B. fragilis* を分離し、本剤投与により菌陰性化し細菌学的には良い結果ではあったが、基礎疾患より解熱が遅くなったため、やや有効となったと考えられる。無効であった胆嚢炎の一例は、胆嚢癌を合併しており、そのために臨床所見の改善がみられず無効となったものと考えられる。全体としては、本剤の臨床効果はその優れた抗菌力よりまずまずの成績といってよいと思われた。

また本剤の投与方法については、1g の one shot 静注を1日2~3回として検討したが、本剤の血中半減期

Table 2 Laboratory data before (B) and after (A) MT-141 therapy

Case	RBC (10 ⁴)		WBC		Hb (g/dl)		GOT**		GPT**		Al-p**		BUN (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	423-346		16,900-19,500		12.7-10.5		17-52		23-51		71-84		11-16	
2	243-337		8,300-5,700		8.9-11.5		45-54		43-35		159-210		7-7	
3	401-414		4,900-7,500		13.1-13.3		84-65		71-68		305-380		8-16	
4	380-367		10,500-10,500		10.7-10.7		32-17		28-15		119-136		18-20	
5	317-305		19,200-7,300		8.8-8.5		25-53		25-83		244-115		11-7	
6	512-333		29,000-6,000		16.5-10.8		16-16		-17		-81		24-9	
7	342-392		10,700-11,600		10.3-11.7		28-		19-496*		173-155		9-5	
8	407-422		8,700-9,300		14.3-14.6		40-82		38-161		103-134		11-11	

* : After hepatectomy

** . mU/ml

は2時間前後と長く、この投与方法で十分な臨床効果が期待できるものと考えられた。

副作用に関しては、症例数が少ないが特に本剤によると思われる自覚的なものは認められず、また臨床検査値においても、特に本剤によると思われる異常値の出現をみず、その安全性が示された。また全国集計¹⁾においても、本剤の副作用としては発疹、下痢が1.4%に発現したと報告されている程度であり、きわめて安全であることが認められた。

以上の結果より、MT-141は外科的感染に対して、その有用性が期待される抗生剤であると結論される。

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
- 2) 柴田清人，由良二郎，品川長夫，鈴木芳太郎，土井孝司，石川 周，高岡哲郎：外科領域におけるCS-1170の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5)：403~409，1978

CLINICAL STUDIES ON MT-141 IN THE SURGICAL FIELD

JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA, TETSURO TAKAOKA,
YOSHIAKI HAYAKAWA, KEIJI MASHITA, AKISHIGE NAKAMURA,
TAKASHI MIYAKE and UTAKO HAYASHI
First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Clinical studies on MT-141 in the surgical field were performed and following results were obtained.

1) Bile excretion : On the two clinical cases with biliary disorder, 1 gm of MT-141 was administered intra-venously, and bile levels were measured every one hour. Peak bile levels of MT-141 were 26.0 $\mu\text{g/ml}$ and 7.4 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Therefore, bile excretion of MT-141 was not so good.

2) Clinical results : MT-141 was administered to 8 patients with surgical infections, and clinical results were excellent in 2 cases, good in 4, fair in 1 and poor in 1.

No adverse reaction could be found.