

## 胆道感染症の化学療法 (XXII)

MT-141 の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について

谷村 弘・小林展章・加藤仁司・斎藤 徹・佐藤友信  
 関谷 司・黄 文芳・吉田圭介・高橋 裕・日笠頼則  
 京都大学医学部外科学教室第二講座

岡本美穂二・安富 徹  
 国立京都病院外科

瀬戸山元一・向原純雄・中島久公・北角泰人・尹 光俊  
 舞鶴市民病院外科

丸 山 啓 介  
 守山市民病院外科

金 盛 彦  
 京都市立病院外科

邊 見 公 雄・平 野 正 満  
 赤穂市民病院外科

端 野 博 康・頼 文 夫  
 神鋼病院外科

片 岡 三 朗  
 神戸海星病院外科

松本浩生・辰見義男・里村一成  
 大阪赤十字病院外科

石 井 恵 三・堀 部 登  
 新香里病院外科

安 芸 敏 彦・田 村 尚 史  
 郡立高島病院外科

安 本 裕  
 豊郷病院外科

新しい cephamycin 系抗生物質 MT-141 は, *in vitro* よりも *in vivo* 効果に優れているといわれ, 難治性感染症となり易い胆道感染症例と腹膜炎例にその臨床効果が期待される。そこで, 腹腔内感染症 55 例と, 胆汁中・胆嚢組織内移行など基礎的検討をも行なった感染予防 25 例, 計 80 例の腹部疾患に対し MT-141 の臨床効果を検討した。

1) MT-141 1g 静注 5 分後の血中濃度は  $246.6 \pm 22.4 \mu\text{g/ml}$  (33 例) であり, その胆嚢組織内濃度は 0.5g 静注後  $8.8 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$  (4 例), 1g 静注後最高  $67.7 \mu\text{g/g}$ , 平均  $23.4 \pm 2.0 \mu\text{g/g}$  (34 例) であった。

2) T-tube 挿入 9 例において MT-141 の胆汁中移行を 6 時間まで検討した。MT-141 の最高胆汁中濃度は  $4.6 \sim 36.0 \mu\text{g/ml}$  ( $16.8 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ ) であり, LMOX と MT-141 の 2 剤同時投与による crossover 法にて, 単位時間当りの胆汁中移行率よりみた胆汁中回収率は, MT-141 は 0.15

～0.19% で、LMOX の 0.14～0.17% と同等であった。

3) MT-141 0.5g～2g, 1日1～3回静注ないし点滴静注した際の臨床効果は、胆嚢炎 33例では、著効 4例, 有効 24例, 有効率 87.5%, 胆管炎 14例では、著効 1例, 有効 10例, 有効率 84.6% と優れていた。胆汁性腹膜炎 1例, 肝膿瘍 2例, 腹膜炎 5例を含む腹腔内感染症全体 (55例) における有効率は 79.2% であった。

また、単独菌感染 19例においては有効率が 88.2% であったが、複数菌感染 11例では有効率が 45.5% にとどまった。

4) 副作用として、発疹 1例, 肝機能検査値異常 4例を認めた。

MT-141 は、明治製菓中央研究所において、新規に半合成された cephamycin 系の、Fig. 1 に示すような化学構造式をもった抗生物質である。cephamycin として、各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対して安定であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌 (緑膿菌を除く) および嫌気性菌、特に他のセファロスポリンと比較して *B. fragilis*, *Clostridium* および *C. jejuni* に優れた抗菌力を示し、広い抗菌スペクトルを有している。さらに、MT-141 は、ヒトの血中半減期が 2.4 時間と CTT に次いで長いことと併せて、7 位側鎖にアミノ酸を含むことが抗菌スペクトル、抗菌機序における特徴となり、MIC より推定される以上の効果が他のセファロスポリンと比較して *K. pneumoniae*, *Proteus*, *E. coli*, *Serratia* などによる感染症に対して優れた治療効果が得られるといわれ、難治性感染症となり易い胆道感染症への応用が期待される。

今回、我々は、胆道感染症に対する治療薬としての MT-141 の意義を検討する目的で、その基礎的・臨床的検討を行なった。

### I. 対象と方法

昭和 57 年 7 月より昭和 58 年 3 月までの 9 か月間に、京都大学医学部付属病院第 2 外科および関連施設において、入院加療を受けた症例のうち、cephem 系薬剤に重篤なアレルギー既往のあるものを除外し、主として胆石症および胆道感染症を伴った胆道疾患症例 75 例と腹膜

炎 5 例、計 80 例を対象とした。胆汁中移行については 9 例において、また、胆嚢組織内濃度は 38 例において測定した。男 28 例, 女 52 例であり、年齢は 21 歳から 80 歳であった。

1) 胆嚢摘出術を受けるべき症例 41 例において、手術 2 時間前に MT-141 0.5～1g を静注し、投与後反対側腕より採血し、血中濃度測定用として血清を分離した。開腹後直ちに、胆嚢底より穿刺して胆嚢胆汁を採取したが、胆嚢胆汁が得られなかった症例が散見された。また 4 例において胆嚢管より挿入した造影用 tube より胆管胆汁を採取した。次いで胆嚢動脈を結紮後、逆行性にできるだけ早期に胆嚢を摘出し、胆嚢壁の 1×2cm 片を採取し、滅菌生理食塩液中で軽く洗滌し、附着している胆汁や血液を除去し、乾燥ガーゼで余分の水分を拭き取った。これらの試料は滅菌プラスチック試験管に入れ、直ちに  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結、保存した。

2) 経時的胆汁中移行は、総胆管に T-tube を挿入した 9 例において、胆道ドレナージ効果が充分認められた時点から、3～5 日間 T-tube の外脚部を閉鎖し、胆汁酸を始めとする各種胆汁成分の腸肝循環を正常化せしめたのち、MT-141 1g 単独 (3 例)、または別日に行なう crossover 法にて CMZ 1g あるいは LMOX 1g を対照 (各 1 例) として静注後、6 時間にわたって毎時胆汁を採取し、胆汁中濃度を Bioassay 測定にて比較検討し、別の 4 例では、MT-141 と LMOX それぞれ 1g を同時投与、同時分離測定して胆汁中濃度を比較測定した。

血清はモニター用にて、胆汁は 0.05 M リン酸緩衝液 pH7.0 にて希釈し、胆嚢組織内濃度は、解凍後 homogenize し、0.05 M リン酸緩衝液 pH7.0 にて希釈したものを遠心分離し、その上清を *Vibrio parcolans* ATCC8461 を検定菌とし、薄層カップ法による Bioassay 法にて測定した。

CMZ は *Micrococcus luteus* ATCC9341 を、LMOX は *E. coli*7437 を検定菌とした。なお、保存条件に関しては前もってヒトの胆汁における検討にて、 $-20^{\circ}\text{C}$  の保存であれば、7 日間以上安定であることを確認した

Fig. 1 Chemical structures of MT-141 and N-acetyl metabolite

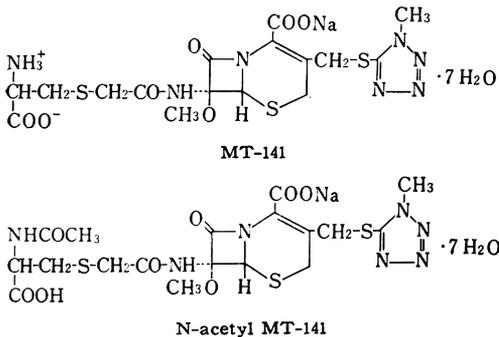
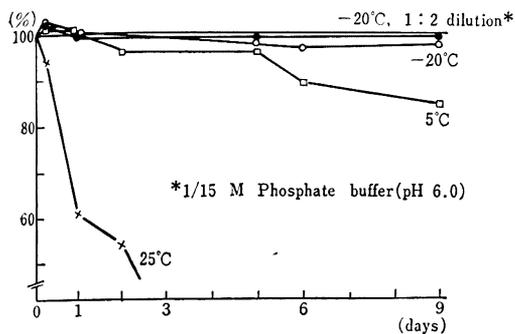


Fig. 2 Stability of MT-141 in human bile



(Fig. 2)。

胆汁中濃度測定は Bioassay 法と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) とにより行なった。

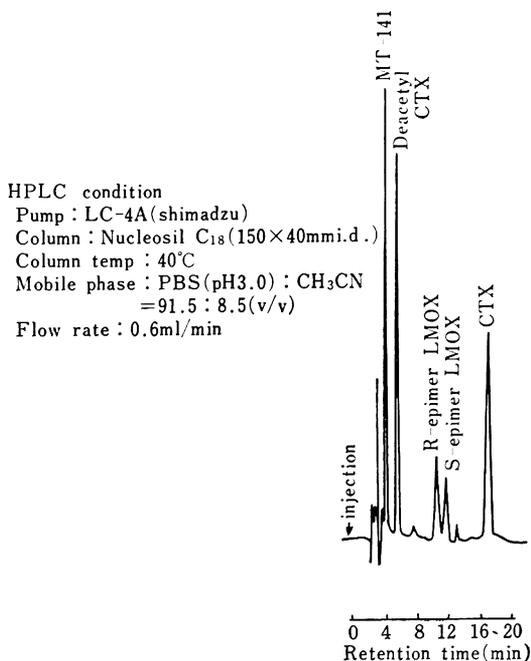
HPLC 法では、胆汁を 4°C, 3,000rpm, 5 分間遠心分離し、その上清を 0.05M リン酸緩衝液 pH7.0 にて適当に希釈したものを 0.2 $\mu$  ミリポアフィルターにて濾過した後、その 10 $\mu$ l を HPLC に注入した。HPLC 装置は島津 LC-4A 型高速液体クロマトグラフに Nucleosil C18(5 $\mu$ m) を充填したステンレススチールカラム 150 $\times$ 4mm I. D. を装着したものを使用した。アセトニトリル/0.05M リン酸緩衝液 pH3.0(91.5 : 8.5) を移動相として、カラム温度 40°C, 流速 0.6ml/min, UV 検出器 (島津 SPA2) にて UV280nm で検出し、得られたクロマトグラムから標準曲線に対する MT-141 のピーク高比を算出した。MT-141 および LMOX の R-epimer, S-epimer の保持時間は、それぞれ 4.4 分, 11.8 分および 13.1 分であった。

3) 臨症的検討は、MT-141 を 1日 1~4g, 1日 1~3回に分割し、静注または点滴静注した。

臨床効果の判定は、原則として、悪心、嘔吐、食欲不振、疼痛 (右季肋部、心窩部) など自覚的症狀の寛解、解熱、白血球数、肝機能の改善、CRP の正常化、および触診による圧痛、腹壁筋性防禦、Blumberg 徴候など他覚的所見の著しい改善が 5 日以内に得られたものを著効、これらの炎症症狀の全部または一部の改善が 7 日以内に認められたものを有効、7 日以内に一部の改善が認められたものをやや有効とし、症狀の改善が得られなかったものを無効とした。

また、菌検索のため、手術時または T-tube から得られた胆汁 2ml を嫌気性菌輸送用容器 ケンキポーター (クリニカルサブライ) に採り、菌の分離、同定を行ない、日本化学療法学会感受性試験法に基づき、接種菌量 10<sup>6</sup>cells/ml および 10<sup>8</sup>cells/ml にて MT-141 の MIC を測定し、CEZ, CMZ, LMOX の MIC との比較検討

Fig. 3 HPLC of mixtures of MT-141 and other antibiotics



を行なった。

さらに、自覚症状・他覚所見を観察し、また血液生化学的検査を行ない、副作用や検査値異常をチェックした。

## II. 成 績

### 1. 基礎的検討結果

#### 1) 胆汁中濃度測定法の開発

先述の HPLC 法にて、定量限界は 0.1 $\mu$ g/ml で、MT-141 0.1~50 $\mu$ g/ml の範囲内での検量線の CV 値は 2.3~2.5% であり、LMOX のそれも 2.8~4.0% であった (Fig. 3)。

#### 2) 代謝体の検討

抗生物質の胆汁中移行を論ずる際には、その未変化体 (本体) の抗菌力を Bioassay にて測定するのみならず、HPLC 法を応用して、代謝体を同時に測定し、排泄経路の検討をする必要がある。N-acetyl 体も抗菌力はあるが、これを分別測定する HPLC の分析条件を求めた。しかし、ヒト胆汁中には N-acetyl 体は MT-141 1g 投与では HPLC の検出限界以下であり、ないといっ

#### 3) MT-141 の血清中濃度

胆嚢摘出例 41 例のうち、MT-141 0.5g 静注した 3 例の 5 分後の血清中濃度は 142.5 $\pm$ 28.9 $\mu$ g/ml (Mean  $\pm$  S.E.), 1g 静注した 33 例の 5 分後の血清中濃度は 246.6 $\pm$ 22.4 $\mu$ g/ml であった (Table 1)。

Table 1 Concentration of MT-141 in serum, bile and gallbladder tissue after 0.5g or 1.0g intravenous bolus administration

Case No.	Name	Age	Sex	Dosage of MT-141 (g)	Serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	Gallbladder		Common bile duct
						Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )
1	S.N.	71	F	0.5	209.2	2.7	14.3	13.7
2	S.K.	48	F	0.5	88.4		3.1	
3	S.K.	59	F	0.5	130.0	0*	10.2	
4	M.H.	42	F	0.5		9.2	7.4	
5	S.Y.	56	M	1	259.6	4.1	19.7	
6	S.N.	60	F	1	51.0	4.2	15.8	
7	M.Y.	56	F	1	532.0	2.2	67.7	
8	K.N.	38	F	1	87.0	1.8	17.9	
9	J.K.	46	M	1	196.0	11.0	20.2	
10	G.M.	57	M	1		1.7	35.7	18.9
11	M.I.	66	M	1	564.8	3.7	18.1	19.1
12	W.H.	76	F	1	340.8	2.3	10.4	
13	M.K.	67	F	1	321.9	27.7	31.2	
14	H.O.	41	F	1	198.0	0*	23.2	
15	M.Y.	28	M	1	249.2	30.1	31.8	
16	M.K.	36	F	1	127.2	10.0	18.8	
17	M.H.	68	M	1	97.8	1.3	19.1	
18	M.Y.	44	M	1	75.0	16.5	26.0	
19	K.I.	68	M	1	408.0	48.2	24.8	
20	U.H.	62	F	1	312.0	0*	27.0	
21	T.T.	58	F	1	441.6	12.0	15.5	
22	I.Y.	41	M	1	325.6	18.0	19.0	
23	K.S.	43	F	1	261.2	17.6	19.2	
24	M.T.	34	F	1	130.4	20.3	37.5	
25	A.K.	34	F	1	355.9	18.0	25.1	
26	M.T.	54	F	1	209.2	41.6	19.4	
27	T.S.	52	F	1	473.0			
28	T.N.	57	F	1	167.0	16.1	28.2	
29	T.H.	46	M	1	182.0	26.4	51.6	
30	U.S.	73	M	1	162.8		32.1	6.8
31	H.O.	55	F	1	217.6	14.9	29.3	
32	K.T.	63	F	1	173.3	15.5	13.9	
33	K.K.	56	F	1	91.2	1.8	14.4	
34	Y.M.	61	M	1	280.8		13.5	
35	J.H.	61	M	1	160.0	0*	16.7	
36	S.S.	32	F	1	250.4		12.5	
37	T.Y.	59	F	1		8.0	24.3	
38	Y.M.			1	200.0			
39	T.I.			1	235.2			
40	T.H.	38	M	1		5.8	10.3	
41	U.Y.	63	F	1		5.1	7.2	

\* Obstructed cystic duct

## 4) MT-141 の胆嚢組織内濃度

MT-141 投与後 2 時間に採取したヒト胆嚢組織内濃度を測定した結果では、0.5g 静注例 4 例では  $8.8 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$  であり、1g 静注例 34 例では、 $7.2 \sim 67.7 \mu\text{g/g}$ 、平均  $23.4 \pm 2.0 \mu\text{g/g}$  と高かった (Table 1, Fig. 4)。

## 5) MT-141 の胆嚢胆汁中濃度

MT-141 投与後 2 時間に採取したヒト胆嚢胆汁中濃度を測定した結果では、0.5g 静注例 3 例では、 $0 \sim 9.2 \mu\text{g/ml}$  であり、1g 静注例 31 例のうち、胆嚢管開存例 28 例においては  $1.3 \sim 48.2 \mu\text{g/ml}$ 、平均  $13.8 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$  と高かった (Table 1)。これを血中濃度別にみると、血中濃度  $300 \mu\text{g/ml}$  以上の症例では  $16.5 \pm 5.2$



Table 3 Concentration of MT-141 in bile and gallbladder tissue after 1.0g intravenous bolus administration

Concentration in serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	No. of cases	Gallbladder		Common bile duct Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )
		Bile ( $\mu\text{g/ml}$ )	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	
$300 \leq$	10	$16.5 \pm 5.2$ (n = 8)	$26.5 \pm 5.2$ (n = 9)	19.1 (n = 1)
200 ~ 299	9	$21.7 \pm 5.8$ (n = 5)	$20.8 \pm 2.6$ (n = 7)	
100 ~ 199	9	$16.6 \pm 2.3$ (n = 6)	$26.7 \pm 3.8$ (n = 9)	6.8 (n = 1)
$\leq 99$	5	$5.1 \pm 2.6$ (n = 5)	$18.6 \pm 1.8$ (n = 5)	
Total	33	$15.2 \pm 2.5$ (n = 24)	$24.0 \pm 2.1$ (n = 30)	13.0 (n = 2)

Fig. 4 Concentration of MT-141 in the gallbladder tissue after 0.5 or 1.0g intravenous bolus administration

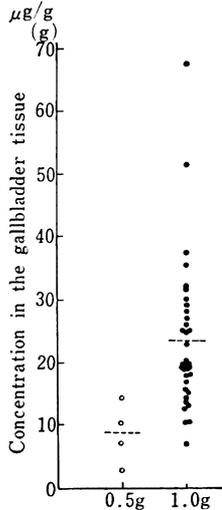


Fig. 5 Biliary concentration of MT-141 after 1.0g intravenous bolus administration (Case 1)

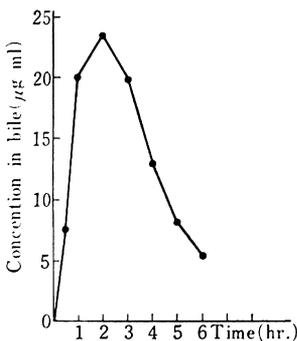
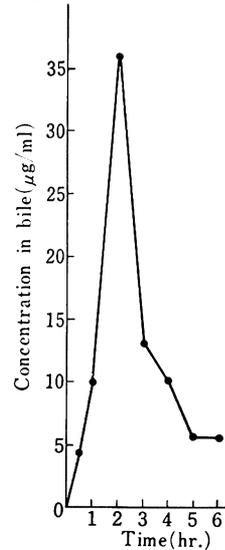


Fig. 6 Biliary concentration of MT-141 after 1.0g intravenous bolus administration (Case 4)



$\mu\text{g/ml}$ , 200~299  $\mu\text{g/ml}$  の症例では  $21.7 \pm 5.8 \mu\text{g/ml}$ , 100~199  $\mu\text{g/ml}$  の症例では  $16.6 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ , 99  $\mu\text{g/ml}$  以下の症例では  $5.1 \pm 2.6 \mu\text{g/ml}$  であった (Table 3)。

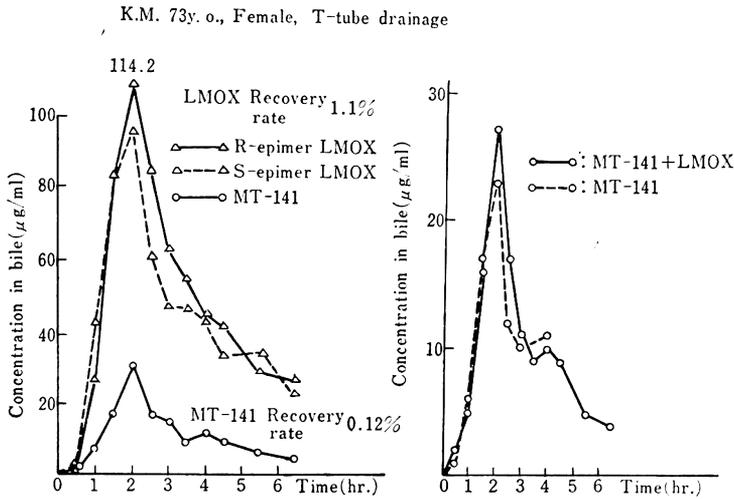
#### 6) MT-141 の胆管胆汁中濃度

胆嚢摘出例 4 例において MT-141 胆管胆汁中濃度を測定した結果, 0.5g 静注の 1 例では  $13.7 \mu\text{g/ml}$ , 1g 静注の 3 例では  $6.8 \sim 19.1 \mu\text{g/ml}$  であった (Table 1)。

#### 7) T-tube 挿入例における胆汁中濃度 (Bioassay 法)

MT-141 1g 静注後の胆汁中濃度を Bioassay 法により測定した症例は Table 2 の症例 1~5 であるが, 最高胆汁中濃度は 1~3 時間目に認められ, 症例 1 では  $23.4 \mu\text{g/ml}$ , 症例 2 では  $13.6 \mu\text{g/ml}$ , 症例 3 では  $4.6$

Fig. 7 Biliary concentration of MT-141 after single administration (1.0g) and simultaneous administration (1.0g) with LMOX (1.0g)



$\mu\text{g/ml}$ , 症例 4 では  $36.0 \mu\text{g/ml}$ , 症例 5 では  $24.0 \mu\text{g/ml}$  であった (Table 2, Fig. 5, Fig. 6)。

#### 8) Crossover 比較試験成績 (Table 2)

Bioassay 法で測定した CMZ (症例 4) および LMOX (症例 5) との crossover 比較では CMZ, LMOX の方が高かった。

症例 6~7 では, HPLC 法にて検討した。

症例 6 において, 術後 10 日目に MT-141, LMOX それぞれ 1g を同時に静注し, 30 分ごとに胆汁を採取し, 2 剤の胆汁中移行を比較した (Fig. 7 の左図)。胆汁中最高濃度は両剤とも 2 時間後に認められ, それぞれ MT-141 が  $28 \mu\text{g/ml}$ , LMOX は  $209.3 \mu\text{g/ml}$  であった。LMOX の R- および S-epimer の経時変化は胆汁中では同様の推移を示した。この症例に, 術後 13 日目にもう一度 MT-141 1g を単独静注してみたところ, その胆汁中濃度は LMOX との同時投与の際における濃度推移と良く一致し, MT-141 の胆汁中濃度は LMOX との同時投与による肝内代謝の競合などの影響は認められないことを立証した。

次いで, 症例 7 において, MT-141 1g 単独静注時および LMOX 1g との同時静注時の MT-141 胆汁中移行を, 症例を変えてもう一度検討した。術後 15 日目, 肝・腎機能が正常な状態で MT-141 1g 単独静注した際には, 胆汁分泌速度は  $0.5 \text{ml/min}$  で最高胆汁中濃度は  $19.7 \mu\text{g/ml}$  であったのに対し, 2 剤同時静注した術後 20 日目には, 胆汁分泌速度が  $1.1 \text{ml/min}$  と単独投与時の 2 倍多く, 胆汁中最高濃度は  $9.6 \mu\text{g/ml}$  と低くなった。その際, 同時に各胆汁試料中の総胆汁酸, ビリ

ンビン, およびコレステロールの濃度を測定したところ, 総胆汁酸, ビリルビン, およびコレステロールの濃度も希釈されていることがわかる (Fig. 8)。

胆汁中 MT-141 あるいは LMOX 濃度と, 総胆汁酸量やビリルビン濃度の経時的変動は, MT-141 の胆汁中濃度推移と総胆汁酸やビリルビンの排泄パターンとは, かなり類似している。しかし, LMOX はこのような関係が認められなかった。

30 分ごとの MT-141 胆汁中移行量を計算してみると, 単独投与時も同時投与時も殆ど一致しており, 同一のパターンを示した (Fig. 9)。この事実は, 胆汁流量が胆汁採取日時によって変化しても, Bile canalicularduct から抗生物質の排泄量はほぼ一定しているといえ, 2 剤同時投与による比較が必要であることがよく理解できよう。そうしない場合には, Fig. 8 のように時間単位に抗生物質の移行を表現する方法 (排泄速度) で抗生物質の胆汁中移行を評価すべきである。

さらに, MT-141 の胆汁中移行に及ぼす肝機能の影響を, 症例 8 において検討した。すなわち, 術後 3 日目でまだ黄疸が残っている時期 (GOT 60, GPT 27, Al-P 123, T-Bil. 1.9) と, 術後 43 日目となり黄疸が消失した時期 (GOT 18, GPT 14, Al-P 80, T-Bil. 0.8) とで, MT-141 と LMOX とをそれぞれ 1g 同時投与して比較検討した。その結果, LMOX は肝機能の影響をかなり受けるが, MT-141 はピークが  $12.8 \mu\text{g/ml}$  から  $21.4 \mu\text{g/ml}$  と増加したとはいえ, 測定した 6 時間全体としては, その影響が少なかったといえる。

そこで, 胆汁酸の影響をみるため, 市販の胆汁酸製剤

Fig. 8-1 Relationship of biliary excretion between bile acids and antibiotics

(Y.Y.72y.o., Female, T-tube drainage)

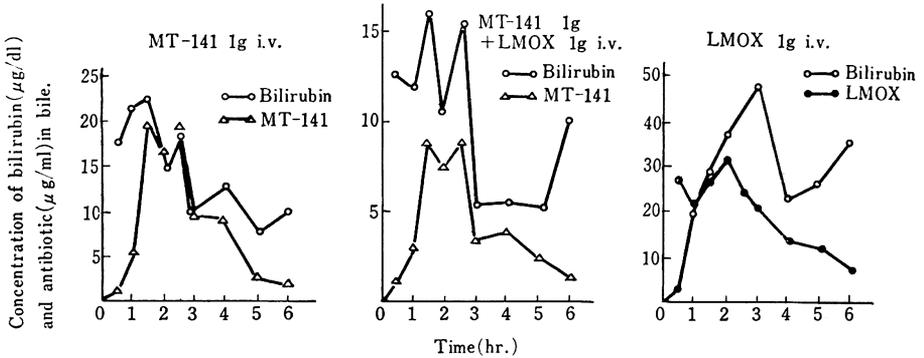


Fig. 8-2 Relationship of biliary excretion between bilirubin and antibiotics

(Y.Y.72y.o., Female., T-tube drainage)

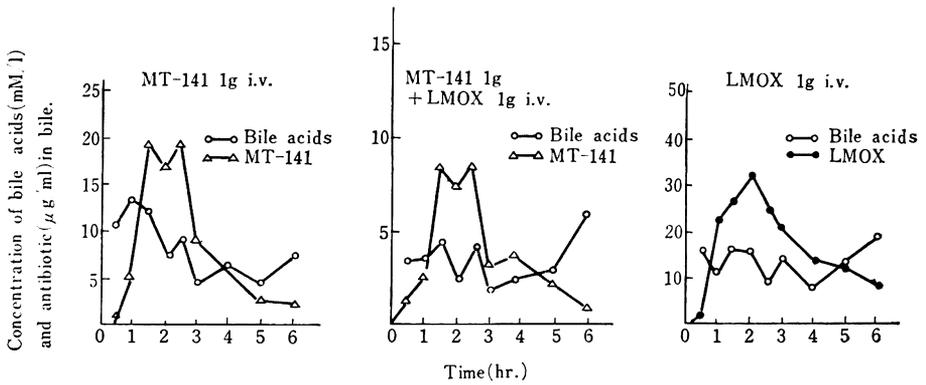
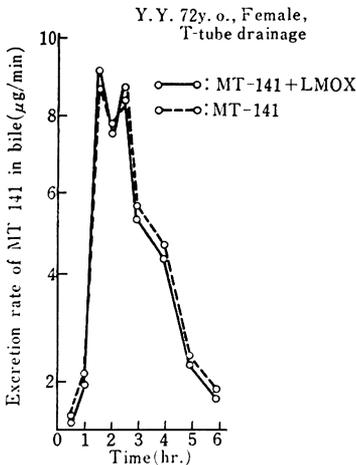


Fig. 9 Biliary excretion rate of MT-141 after single administration (1.0g) and simultaneous administration (1.0g) with LMOX (1.0g)



chenodeoxycholic acid 600mg 経口投与した際の変化を MT-141, LMOX それぞれ 1g 同時投与により比較検討した。その結果, LMOX は2倍の排泄増加を認めたが, MT-141 は殆ど影響を受けないことが判明した(症例9)。

これらの事実は MT-141 は中等度肝機能障害があり, 肝細胞内の胆汁酸量の枯渇状態になっていても健常時と同様に胆汁中に移行すると考えられる。

2. 臨床効果

MT-141, 0.5~2g, 1日1~3回, 3~15日間静注ないし点滴静注した際の臨床効果は Table 8 のように, 胆嚢炎 33 例では, 著効 4 例, 有効 24 例, やや有効 3 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例であり, 有効率は 32 例中 28 例 87.5% と優れた成績であった。また胆管炎 14 例においても, 著効 1 例, 有効 10 例, やや有効 2 例, 判定不能 1 例であり, その有効率 84.6% であった。しかし, 胆汁性腹膜炎 1 例, 肝膿瘍 2 例ではこの量では効果

が得られなかった。

症例 30 は、CTM 併用のため、また、症例 41 は SBPC 併用のため、効果判定不能とした。腹膜炎 5 例を含む腹腔内感染症 55 例全体としては、有効率 79.2% であった。

前治療薬としてはセフェロスポリン系薬剤が 13 例中 11 例と圧倒的に多かったが、それら現在市販のセフェロスポリン剤無効 11 例中 8 例、72.7% に本剤が有効であった。

個々の症例に対する臨床症状の経過、胆汁中検出菌については Table 4~7 にまとめた。そのうち、代表的な症例を紹介する。

症例 5 は、59 歳、57 kg の女性で、4 年前より胆石症の診断を受け、2 年に 1 回の右季肋部仙痛発作があり、6 月より発作が月 4 回と増加し、発熱 38°C を伴うようになった。8 月 14 日 ERCP を施行したところ、8 月 17 日より 39°C の発熱、白血球数 12,800 など胆嚢炎症状をきたし、糖尿病を合併し、さらに、十二指腸傍乳頭部憩室があり、胆嚢は腫張し、病理学的にも出血強度であり、MT-141 0.5g を 1 日 2 回静注し、やや解熱したので、8 月 20 日手術を施行した。分離菌は *P. aeruginosa* と *K. oxytoca* ( $10^6$  cells/ml における MT-141 の MIC, 0.39  $\mu$ g/ml, 以下同様) であった。総胆管径は 2cm と拡張しており、術後も MT-141 1g 1 日 2 回投与し、術後 3 日目に解熱したが、肝下面の腹腔内ドレーンより排出される膿汁に *P. aeruginosa* が認められ、他剤に変更した。

症例 6 は、44 歳、59.5 kg の女性で、3 年前より心窩部痛あり、胃炎として治療を受けていたが、1 か月前より心窩部痛をきたし、背部痛が強度となり、緊急入院した。MT-141 を 1g, 1 日 2 回、1 時間点滴、3 日間にて、これらの症状は消失し、6 日後の手術時には菌陰性となっていた。

症例 8 は、68 歳、体重 55 kg の女性で、1 か月前より上腹部痛があり、発熱軽度にて、超音波にて胆嚢内結石あり、11 月 20 日より 5 日間 1g 1 日 2 回静注し、白血球数は 11,300 から 5 日目 9,700、9 日目 8,600 となり、5 日目に解熱し、上腹部痛も消失した。手術時には、なお胆嚢周囲炎強く、周囲と癒着あり、胆嚢胆汁は膿性で、*E. cloacae* (100 以上)、*H. alvei* (50) が残存した。

症例 19 は、61 歳の男性で、突然、右季肋部に仙痛発作をきたし、直ちに MT-141 を 1g, 1 日 2 回投与した。白血球数 15,600 から 8,300、腹痛、筋性防禦の消退を認めた著効例である。しかし、手術時に残存していた菌は MIC が 50  $\mu$ g/ml の *C. freundii* であった。

症例 25 は、67 歳の女性で、3 週間前に発熱と心窩部痛をきたし、胆嚢炎と診断されていたが、一旦軽快し、8 月 6 日外科へ入院した。熱は 39.8°C、白血球 9,600、右季肋部痛、上腹部痛、圧痛、筋性防禦、悪心、嘔吐、食欲不振を伴っていたが、8 月 9 日手術を施行。胆嚢壁は浮腫を伴って肥厚し、胆嚢内には *E. coli* が存在した。総胆管も 1.5cm と拡張し、泥状の石が嵌頓していた。MT-141 1g 1 日 2 回投与し、10 日にてすべての症状が消失した有効例である。

症例 32 は、61 歳、60 kg の男性で糖尿病あり。1 年前より臍周囲に疼痛をきたし、胆石症の診断を受けていたが、突然激痛をきたし、緊急入院となる。MT-141 を 2g 1 日 2 回、1 日 4g、1 時間点滴し、6 日間の投与で、腹痛、嘔吐、圧痛、Blumberg 徴候も 2 日目に消失し、白血球数も 15,800 から、翌日 8,900、3 日後 6,500 となった。発熱は 37.4°C であったが、顔面蒼白、不整脈も認め、発汗著しく、歩行も困難であったが、半日で症状が軽快し、2 日後には自覚症状が消失した著効例である。手術時には菌陰性となっていた。

症例 34 は、60 歳、63 kg の女性で、2 年前に胆嚢摘出術を受けているが、術後心窩部痛が続き、肺炎として保存的療法を行っていた。7 月 7 日に右季肋部に疼痛発作、発熱をきたし、胆嚢炎の診断を受け、CEX 1g 2 日間投与を受けた後、8 月 30 日手術を施行した。2 cm の総胆管拡張、幅 8mm 長さ 6cm の遺残胆嚢管と傍乳頭部憩室とがあり、T-tube を挿入した。*E. coli* と *K. pneumoniae* が検出されたが、MT-141 0.5g, 1 日 2 回、5 日間使用にて、翌日には消失した有効例である。

症例 36 は、66 歳、40 kg の男性で、胆管結石により誘発された胆管炎である。4 か月前に悪寒、発熱 (39°C)、黄疸をきたし、近医で肝炎と診断されて 1 か月点滴静注を受けていた。8 月 10 日外科転科後 39.6°C の発熱あり、腹痛はなかったが、8 月 13 日胆汁を混じたものを嘔吐し、MT-141 0.5g 1 日 2 回静注し、翌日には解熱した有効例である。白血球は 7,800~9,200 と不変であり、CRP は +3~+2 となったので、8 月 20 日手術施行。手術時の胆汁中からは *E. coli* と *K. pneumoniae* が検出されたが、*K. pneumoniae* の MIC 0.78  $\mu$ g/ml であった。

症例 38 は、75 歳の女性で、糖尿病、腹痛、黄疸のため来院。PTC により総胆管結石が判明し、LMOX 2g, 4 日間使用するも無効で、MT-141 1g 1 日 2 回、6 日間使用して解熱し、白血球数も 17,300 から 4 日目に 4,300 となった有効例である。術中出血傾向強く、術後輸血を必要としたほど全身状態が不良なるも、副作

Table 4-1 Clinical efficacy of MT-141 on cholecystitis

No.	Case			Diagnosis	Complications or underlying diseases	Pretreatment	MT-141				Isolated organisms (MIC)	Clinical efficacy	Adverse effect	
	Name	Age	Sex				Body weight (kg)	Route	Dose (g)	Duration (days)				Total dose (g)
1	Y.T.	55	M	56	Cholecystitis	GB-stone	—	I.V.	0.5×2	5	5	GNB	Good	—
2	R.N.	35	F	62	Cholecystitis	GB-stone	LMOX	I.V.	0.5×2	7	7	—	Good	—
3	M.H.	42	F	47	Cholecystitis	GB-stone	CFX	D.I.	0.5×2	8	8	—	Good	—
4	M.N.	59	F	43	Cholecystitis	GB-stone	CTX	D.I.	0.5×2	11	11	<i>S. epidermidis</i> (3.12) →Negative	Good	—
5	S.K.	59	F	57	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	0.5×2 1×2	3 6	15	<i>P. aeruginosa</i> (>100) <i>K. oxyloca</i> (0.39)	Fair	—
6	Y.S.	44	F	60	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×2	3	6	→Negative	Good	—
7	Y.M.	56	M	54	Cholecystitis	Hepatoma	—	D.I.	1×2	4	8	—	Good	—
8	I.K.	68	F	55	Cholecystitis	GB-stone	—	I.V.	1×2	5	10	↑ <i>E. cloacae</i> (>100) <i>H. alvei</i>	Poor	—
9	M.T.	58	F	75	Cholecystitis	GB·CBD-stone	—	D.I.	1×2	6	12	<i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> (>100)	Good	—
10	F.O.	68	F	44	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×2	6	12	<i>E. coli</i> (0.39) <i>K. pneumoniae</i> (0.78)	Fair	—
11	K.K.	54	M	69	Cholecystitis	GB-stone, DM	—	D.I.	1×2	6	12	—	Good	—
12	W.H.	76	F	50	Cholecystitis	GB-stone, DM	—	I.V.	1×2	7	14	<i>P. stutzeri</i> (>100)	Good	—
13	I.C.	68	F	38	Cholecystitis	GB·CBD-stone	CEZ	D.I.	1×2	7	14	—	Good	—
14	M.H.	39	F	45	Cholecystitis	GB-stone, polyp	—	D.I.	1×2	7	14	—	Fair	—
15	Y.I.	46	M	72	Cholecystitis	GB-stone, UB	—	D.I.	1×2	7	14	—	Good	—
16	M.Y.	57	F	46	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×2	7	14	<i>K. pneumoniae</i>	Good	—
17	S.N.	73	F	42	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×2	7	14	<i>Staphylococcus</i>	Excellent	—

Table 4-2 Clinical efficacy of MT-141 on cholecystitis

No.	Case			Diagnosis	Complications or underlying diseases	Pretreatment	MT-141			Isolated organisms (MIC)	Clinical efficacy	Adverse effect	
	Name	Age	Sex				Body weight (kg)	Route	Dose (g)				Duration (days)
18	S.S.	45	M	67	Cholecystitis	—	D.I.	1×2	7	14	α-Streptococcus (3.12)	Excellent	—
19	M.Y.	61	M	73	Cholecystitis	—	D.I.	1×2	7	14	↑ C. freundii (50)	Excellent	—
20	Y.K.	59	F	59	Cholecystitis	—	D.I.	1×2	7	14	→Negative	Good	—
21	S.Y.	71	M	53	Cholecystitis	GB-stone, Colon ca	—	D.I.	1×2	16	—	Good	—
22	M.T.	76	F	38	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×2	16	Lactobacillus	Good	—
23	S.B.	58	F	64	Cholecystitis	GB-stone, DM	—	D.I.	1×2	16	—	Good	—
24	Y.S.	73	M	45	Cholecystitis	GB-CBD-stone	—	D.I.	1×2	17	—	Good	—
25	Y.K.	67	F	59	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×2	18	E. coli →Negative	Good	—
26	Y.H.	65	F	50	Cholecystitis	—	—	D.I.	1×2	18	E. coli (3.12)	Good	—
27	K.H.	71	M	62	Cholecystitis	GB-stone Arrhythmia	—	D.I.	1×2	10	—	Good	—
								D.I.	1×1	3			
28	Y.Y.	63	F	41	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×2	11	Pseudomonas	Good	—
								D.I.	1×3	8			
29	T.Y.	52	F	71	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×1	4	—	Good	GOT GPT Al-P
								D.I.	1×3	2			
30	Y.I.	58	M	65	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	1×2	10	K. pneumoniae	Unknown (CTM)	—
31	T.S.	52	F	51	Cholecystitis	GB-stone	—	D.I.	2×2	5	K. pneumoniae (0.39) A. amitratus	Good	GOT, LDH GPT, LAP Al-P, γ-GTP
32	Y.M.	61	M	60	Cholecystitis	GB-stone, DM	—	D.I.	2×2	6	→Negative	Excellent	—
33	A.K.	34	F	64	Cholecystitis	GB-stone	(KM)	D.I.	2×2	10	→Negative	Good	Eruption

Table 5 Clinical efficacy of MT-141 on cholangitis

No.	Case			Diagnosis	Complications or underlying diseases	Pretreatment	MT-141				Isolated organisms (MIC)	Clinical efficacy	Adverse effect	
	Name	Age	Sex				Body weight (kg)	Route	Dose (g)	Duration (days)				Total dose (g)
34	C.T.	60	F	63	Cholangitis	CBD-stone	CEX	D.I.	0.5×2	5	5	<i>E. coli</i> (0.2) <i>K. pneumoniae</i> →Negative	Good	—
35	K.A.	59	M	59	Cholangitis	CBD-stone	—	D.I.	0.5×2	6	5.5	<i>S. epidermidis</i> →Negative	Good	—
36	M.I.	66	M	40	Cholangitis	GB-CBD-stone	—	I.V.	0.5×2	6	6	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> (0.78)	Good	—
37	M.F.	68	M	53	Cholangitis	CBD-stone	—	D.I.	1×2	5	10	<i>Micrococcus</i> (>100)	Good	—
38	M.A.	75	F	—	Cholangitis	CBD-stone, DM	LMOX	D.I.	1×2	6	12	—	Good	—
39	K.S.	75	F	65	Cholangitis	Doud. Sarcoma	CFX CFS	D.I.	1×2	7	14	<i>P. aeruginosa</i> (>100) <i>S. faecalis</i> (>100)	Fair	GOT GPT
40	N.H.	71	F	41	Cholangitis	GB-stone	CTM	D.I.	1×2	7	14	<i>Staphylococcus</i>	Fair	—
41	M.K.	73	F	48	Cholangitis	GB-CBD-stone	CFX	D.I.	1×2	8	16	<i>P. alcaligenes</i> (1.56)	Unknown (SBPC)	—
42	N.O.	77	F	37	Cholangitis	CBD ca.	CTM	D.I.	1×2	8	16	<i>Staphylococcus</i>	Good	—
43	H.Y.	75	F	58	Cholangitis	GB-CBD-stone	—	D.I.	1×2	10	20	<i>E. coli</i> (0.39) <i>P. morganii</i> (1.56)	Good	—
44	K.M.	76	F	39	Cholangitis	GB ca.	CTM	D.I.	1×2	10	20	<i>Staphylococcus</i>	Good	—
45	T.H.	49	M	67	Cholangitis	III-stone	—	D.I.	1×3	8	23	—	Excellent	—
46	S.I.	56	M	50	Cholangitis	CBD-stone	—	D.I.	2×1	12	10	<i>α-Streptococcus</i>	Good	—
47	T.F.	34	M	50	Cholangitis	Pancreatitis GB-stone	—	D.I.	2×2	7	28	—	Good	—

Table 6 Clinical efficacy of MT-141 on other abdominal infections

No.	Case			Diagnosis	Complications or underlying diseases	Pretreatment	MT-141				Isolated organisms (MIC)	Clinical efficacy	Adverse effect
	Name	Age	Sex				Body weight (kg)	Route	Dose (g)	Duration (days)			
48	A.S.	80	M	47	Liver abscess	—	D.I	1×2	4	8	<i>E. coli</i> (0.78) <i>K. pneumoniae</i> (0.78) Anaerobe	Poor	—
49	Y.K.	68	F	55	Liver abscess	FOM	D.I	1×2	8	16	<i>E. coli</i> (0.78) <i>K. pneumoniae</i>	Poor	—
50	S.Y.	39	F	60	Bile peritonitis	—	D.I	1×2 1×3	2 1	7		Poor	—
51	K.T.	21	F	50	Peritonitis	—	D.I	0.5×3 0.5×2	4 9	15		Good	—
52	K.T.	67	F	70	Peritonitis	Intestinal necrosis	I.V.	1×2	7	14	<i>E. aerogenes</i> (0.39) <i>C. freundii</i> (100) <i>P. Morganii</i> (0.78) <i>S. faecalis</i> (>100)	Fair	—
53	M.O.	21	F	41	Peritonitis	Appendicitis	I.V.	1×2	13	25		Excellent	—
54	K.I.	21	M	70	Peritonitis	Duodenal ulcer perforation	D.I	1×2 1×1	5 10	20		Good	—
55	S.O.	50	M	59	Peritonitis	Duodenal ulcer perforation	D.I	1×2 1×1	9 3	21	<i>S. epidermidis</i> (>100)	Fair	—

Table 7 Prophylactic administration of MT-141

No.	Name	Age	Sex	Body weight (kg)	Operation	Complications or underlying diseases	Pretreatment	MT-141				Isolated organisms (MIC)	Adverse effect
								Route	Dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)		
56	H.O.	41	F	62	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	0.5×2	5	5	—	—
57	T.N.	51	M	70	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	0.5×2	5	5	—	—
58	I.S.	56	F	51	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×1	1	11	—	—
								D.I.	1×2	5			
59	M.T.	54	F	52	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	3	6	—	—
60	K.I.	68	M	51	Cholecystectomy	—	—	D.I.	1×2	4	8	—	—
61	H.M.	69	F	69	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	5	9	—	—
62	M.T.	34	F	52	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	5	10	—	—
63	K.S.	43	F	66	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	5	10	—	—
64	T.H.	46	M	69	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	5	10	—	—
65	T.N.	57	F	55	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	5	10	—	—
66	M.K.	36	F	60	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	5	10	—	—
67	M.Y.	28	M	63	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	5	10	—	—
68	M.K.	67	F	49	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	5	10	—	—
69	S.S.	32	F	62	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	6	11	—	—
70	I.Y.	41	M	55	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	6	12	—	—
71	T.Y.	59	F	54	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	7	13	—	—
72	M.Y.	44	M	56	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	7	14	—	—
73	M.O.	53	F	50	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	7	14	—	—
74	T.M.	56	F	47	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	8	16	—	—
75	G.I.	73	M	45	Cholecystectomy Gastrectomy	GB-stone Gastric ca.	—	D.I.	1×2	9	18	—	—
76	M.M.	51	F	55	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	1×2	11	22	—	—
77	Y.H.	62	F	42	Cholecystectomy	Cholecystitis	—	D.I.	2×2	4	16	—	—
78	N.H.	68	F	62	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	2×2	5	18	—	—
79	M.I.	27	F	50	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	2×2	6	22	—	—
80	T.T.	67	M	52	Cholecystectomy	GB-stone	—	D.I.	2×2	6	22	—	—

GOF, CAP  
γ-GTP

Table 8 Clinical efficacy of MT-141

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
Cholecystitis	33	4	24	3	1	1	87.5
Cholangitis	14	1	10	2		1	84.6
Bile peritonitis	1				1		0
Peritonitis	5	1	2	2			60.0
Liver abscess	2				2		0

Table 9 Clinical efficacy of MT-141 classified by isolated organisms

Organism	No. of case	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	
<i>Staphylococcus</i>	4	1	2	1			9/11(81.8%)
<i>S. epidermidis</i>	3		2	1			
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	2	1	1				
<i>Micrococcus</i>	1		1				
<i>Lactobacillus</i>	1		1				
<i>E. coli</i>	2		2				4/4 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	2		1			1	
GNB	1		1				
<i>P. stutzeri</i>	1		1				2/2 (100%)
<i>P. alcaligenes</i>	1					1	
<i>Pseudomonas</i>	1		1				
Mixed infection							5/11(45.5%)
{ <i>E. coli</i>	5		2	1	2		
{ <i>K. pneumoniae</i>							
{ <i>E. coli</i>	1		1				
{ <i>P.morganii</i>							
{ <i>K. pneumoniae</i>	1		1				
{ <i>S. faecalis</i>							
{ <i>K. pneumoniae</i>	1		1				
{ <i>A. anitratus</i>							
{ <i>P. aeruginosa</i>	1			1			
{ <i>S. faecalis</i>							
{ <i>P. aeruginosa</i>	1			1			
{ <i>K. oxyloca</i>							
{ <i>E. aerogenes</i>	1			1			
{ <i>C. freundii</i>							
{ <i>P.morganii</i>							
{ <i>S. faecalis</i>							
Total	30	2	18	6	2	2	20/28(71.4%)

Table 10 MIC of several antibiotics against organisms isolated before MT-141 administration

Case No.	Isolated organisms	10 <sup>6</sup> cells/ml				10 <sup>8</sup> cells/ml			
		MT-141	LMOX	CMZ	CEZ	MT-141	LMOX	CMZ	CEZ
4	<i>S. epidermidis</i>	3.12	6.25	0.39	0.39	6.25	6.25	0.78	0.39
55	<i>S. epidermidis</i>	>100	>100	6.26	12.5	>100	>100	12.5	50
8	<i>S. faecalis</i>	>100	100	12.5	12.5	>100	100	12.5	50
39	<i>S. faecalis</i>	>100	>100	>100	12.5	>100	>100	>100	12.5
52	<i>S. faecalis</i>	>100	>100	>100		>100	>100	>100	
17	<i>α-Streptococcus</i>	3.12	12.5	0.78	0.20	3.12	12.5	0.78	0.20
37	<i>Micrococcus</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
34	<i>E. coli</i>	0.20	0.05	0.20	0.78	0.20	0.05	0.20	1.56
9	<i>E. coli</i>	0.39	0.05	0.39	0.78	0.39	0.05	0.39	0.78
43	<i>E. coli</i>	0.39	0.05	0.78	1.56	0.39	0.05	0.78	
48	<i>E. coli</i>	0.78	0.10	0.78	1.56	0.78	0.10	0.78	1.56
49	<i>E. coli</i>	0.78	0.05	0.39	0.78	0.78	0.10	0.39	0.78
25	<i>E. coli</i>	3.12	0.78	50	25	3.12	0.78	50	25
31	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	≤0.025	0.78	6.25	0.39	≤0.025	0.78	6.25
49	<i>K. pneumoniae</i>	0.39	0.05	0.39	0.78	0.39	0.10	0.78	0.78
9	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	0.78	6.25	3.12	0.78	0.78	6.25	3.12
36	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	0.05	0.78	0.78	0.78	0.10	0.78	0.78
48	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	≤0.025	0.39	0.78	0.78	≤0.025	0.78	0.78
34	<i>K. pneumoniae</i>	0.78	0.05	0.39	0.78	0.78	0.05	0.78	1.56
5	<i>K. oxytoca</i>	0.39	0.05	0.39	6.25	0.39	0.10	0.39	25
52	<i>C. freundii</i>	100	0.05	50		100	0.05	50	
52	<i>E. aerogenes</i>	0.39	0.10	0.39		0.39	0.10	0.78	
52	<i>P. morgani</i>	0.78	0.10	6.25		3.12	0.10	6.25	
43	<i>P. morgani</i>	1.56	0.10	12.5	100	3.12	0.10	12.5	100
5	<i>P. aeruginosa</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
39	<i>P. aeruginosa</i>	>100	100	>100	>100	>100	100	>100	>100
11	<i>P. stutzeri</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
41	<i>P. alcaligenes</i>	1.56	0.39	0.78	100	1.56	0.39	0.78	100

用を認めなかった。

症例 43 は、75 歳の女性で、総胆管結石のため、急性閉塞性化膿性胆管炎である。MT-141 投与により白血球数は 11,000~10,000 であり、右季肋部痛・上腹部痛はやや軽減したが、ドレナージのため 4 日後に手術を行った。胆汁中には *E. coli* (0.39 μg/ml) と *P. morgani* (1.56 μg/ml) があり、7 日間の MT-141 によって、*E. coli* は消失したが、新たに *C. freundii* (>100 μg/ml) が出現した。

症例 44 は、76 歳、38.5 kg の女性で、胆嚢癌のため胆嚢摘出術後、総胆管に T-tube を挿入し、TIPC, CTM 2g を術後 9 日間使用したが、T-tube が詰り、無効であった。MT-141 1g 1 日 2 回、1 時間点滴静注で開始し、10 日間使用したところ、右季肋部痛、上腹部痛、背部痛、胆汁の混濁などが消失した有効例であ

る。ただし、白血球数は MFC、ピシパニール併用療法のため判定できなかった。

症例 45 は、49 歳、66.5 kg の男性で、前回の手術で、左肝管に結石遺残が指摘されている肝内結石症で、非手術例である。今回、右季肋部痛と悪寒戦慄で来院した。直ちに、MT-141 を 1 日 3 回 8 日間使用し、39°C の発熱は 2 日後に解熱し、右季肋部痛、上腹部痛、圧痛、筋性防禦、悪心、嘔吐も 5 日目には消失し、胆汁採取はできなかったが、白血球数 9,700→5,200 となった著効例である。

### 3. 細菌学的効果

起炎菌別臨床効果は、単独感染 19 例において効果判定不明 2 例を除く有効率は 88.2% であったが、複数菌感染 11 例では有効率が 45.5% にとどまった。菌種別では、グラム陰性菌 8 例では 100%、グラム陽性菌 11

例では 81.8% と良好であった。したがって、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Bacteroides* に良いが、複数菌感染 11 例では *Enterobacter* や *P. aeruginosa* を含んだ胆汁の症例における臨床効果は良くなかった (Table 9)。

起炎菌 28 株について、接種菌量  $10^6$  および  $10^3$  cells/ml にて MT-141 に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、LMOX, CMZ, CEZ との比較成績を Table 10 に示した。各菌種とも接種菌量に殆ど影響がなく、胆道感染症で分離されることの多い *E. coli* および *K. pneumoniae* に対し、MT-141 は  $3.12 \mu\text{g/ml}$  以下の MIC 値を示し、LMOX にはやや劣るが、CMZ とほぼ同等の抗菌活性が認められた。CMZ 耐性 ( $50 \mu\text{g/ml}$ ) *E. coli* に対し MT-141 が  $3.12 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示した 1 株を認めた。*P. aeruginosa* 2 株、*S. faecalis* 3 株には、MT-141 はいずれも  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の耐性であった。

#### 4. 副作用

##### 1) 自覚症状

予防投与を含めて 80 例中、発疹 1 例を認めた。すなわち、胆嚢炎の 1 例 (症例 33) に MT-141 1 回 2g, 1 日 2 回, 10 日間点滴静注したところ、投与 8 日目に両肢に蕁麻疹様発疹を認めたが、関係は不明である。その他の症例には副作用症状は認められず、副作用発現率は 1.3% と低かった。

##### 2) 臨床検査

本剤の投与前後における一般血液検査、肝・腎機能検査値を検討したところ、4 例に肝機能検査値異常が認められ、胆道系の手術では下部消化管手術の場合よりも通常術後肝機能障害の頻度が高いが、本剤の関与も否定できない。すなわち、症例 29 は GOT 24→144, GPT 25→249, Al-P 8.3→22.5, 症例 31 は GOT 12→582, GPT 12→418, Al-P 59→154, LDH 149→531, LAP 88→407,  $\gamma$ -GTP 15→286, 症例 39 は GOT 46→75, GPT 44→100, 症例 70 は GOT 22→239, GPT 24→235, Al-P 64→448, LAP 193→651,  $\gamma$ -GTP 131→656 に上昇した。4 例中 3 例は本剤投与終了後正常に復したが、他の 1 例 (症例 70) は、投与終了後 25 日目まで経過を観察したが、やや改善傾向を認めたのみで正常化されなかった。その他の症例では特記すべき臨床検査値異常は認められなかった。

### III. 考 察

胆道感染症には、大きく分けて、急性胆嚢炎、急性胆管炎、肝膿瘍、胆汁性腹膜炎があるが、その主たる原因は、胆汁うっ滞とそれに加わる細菌感染である<sup>1)</sup>。したがって、その治療に際しては、まず胆汁うっ滞の原因を

除去するのを原則とするが、それと同時に化学療法を直ちに開始せねばならない。その際、薬剤の選択にあたっては、起炎菌に対して抗菌力を十分に発揮できる抗生物質のうちから、胆汁中移行の良いものを選ぶことが原則であるが、実際の診察にあたっては、胆汁中の細菌検査の結果が判明する前に、使い馴れた抗生物質を選択し、その投与を開始するのが現状であろう<sup>2)</sup>。

胆道感染症における起炎菌は、殆ど腸内細菌由来であり、それを反映して本来は複数菌感染であったと考えるべきであり、2 種以上の菌検出例が第一線病院でも大病院でも殆ど同じく、それぞれ 26%, 27% もみられる<sup>3)</sup>。その組合せとしては、好気性陰性桿菌の代表である *E. coli* と嫌気性菌である *Bacteroides* との組合せが最も多い。この本来無害菌の仲間であり、弱毒菌であるはずの *Bacteroides* に対して従来  $\beta$ -lactam 剤が効きにくいのは、この菌が PC ase と CS ase の両方の性格を持つ Ic 型  $\beta$ -lactamase (cefuroximase) を多量に作るためであるとされている。したがって、胆汁中に存在する本来の病原菌が投与された抗生物質に感受性があっても、同時に混在する菌が胆汁中に  $\beta$ -lactamase などを産出していると、せっかく投与された薬剤が病巣あるいは菌体の作用点に到達するのを妨害され、抗菌力を充分発揮できないことにもなってくる。その意味では、それら Ic 型  $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を有す cephamycin 系薬剤が優れているといつてよい<sup>4)</sup>。

MT-141 は cephamycin として、各種細菌産生の  $\beta$ -lactamase に対して安定であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌 (緑膿菌を除く) および嫌気性菌、特に他のセファロsporin と比較して *B. fragilis*, *Clostridium* および *C. jejuni* に優れた抗菌力を示し、広い抗菌スペクトルを有している上に、構造上 CMZ+D-cysteine といえる 7 位側鎖にアミノ酸を含むことが、抗菌スペクトル、抗菌機序における特徴となり、MIC より推定される以上の効果が、他のセファロsporin と比較して *K. pneumoniae*, *Proteus*, *E. coli*, *Serratia* などによる感染症に対して優れた治療効果が期待されるわけである。*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia* に対して短時間接触による強い殺菌作用を示し、CMZ の 1~1/3, LMOX の 1/3~1/4 の時間で殺菌するといわれ、PC 系薬剤の無効な静止期の菌に対しても抗菌力を示す。また菌体の複数箇所からの溶菌現象が認められたが、この MT-141 の multibulge 形成による溶菌効果は、7 位側鎖が細菌の細胞膜構成分子と類似しており、細胞膜に付着、濃縮され、MT-141 の取り込みを増加させることによると考えられている。

胆管炎という診断は、臨床的に発熱と疼痛と黄疸とに

よってなされており、必ずしも胆汁から細菌を検出してから診断されているわけではなく、胆管炎の臨床診断と胆汁中細菌との discrepancy が大きい<sup>5)</sup>。この問題を解決するため、我々は、血中半減期がかなり長い CPM を用いて、Heart Infusion Agar の平板培養法用培地と Uricult 法にて生菌数の測定を行ない、胆汁中細菌の菌数と CPM 濃度の推移など胆汁中細菌の測定の諸問題を検討し、CPM のピーク値から2時間以後に菌数の減少ないしは消失が認められることを明らかにした<sup>6)</sup>。しかし、溶菌効果の速いといわれる MT-141 における測定では100倍希釈を必要とするなど、抗生物質含有胆汁中の細菌数測定はまだ問題があり、MT-141 では今後の問題として残したが、我々は胆汁中細菌の測定法および測定条件をさらに厳格にして、抗生剤の薬効判定基準を確立したいと考えている。

感染症の治療において重要なのは、起炎菌が増殖して白血球など生体防禦因子との闘争が繰り広げられている炎症巣における抗菌剤の濃度である。MT-141 の血中濃度は半減期 2.4 時間で CTT の3時間に匹敵し、我々の測定した MT-141 の胆嚢組織内濃度もその抗菌力からみて十分な移行を認めている。胆嚢炎の化学療法に際しては胆嚢組織内への抗生物質の直接的な移行が重要である。第2、第3世代の cephem 系薬剤のヒト胆嚢における組織内濃度を測定した成績から、血中濃度の半減期が長いものや、同じ薬剤でも2時間以上の点滴静注よりも、単独静注などにより高い血中濃度が得られるような投与方法の工夫がここでもまた重要な因子となっていると思われる<sup>7)</sup>。

最近、抗菌剤を選択する際に抗菌力の成績を誇張して表示する傾向が強くなってきたが確かに、抗菌力は臨床的に極めて必要な情報ではあるが、それと同時に抗菌剤の体内動態を知って、その薬剤を使うことが臨床成績の向上につながるし、また、より安全に薬剤を投与することにもなる。従来、抗生物質は Bioassay 法により、その体液中濃度が比較的容易に測定できたため、体内動態の様相がよく検討され、多数の報告がみられるが、血中濃度から薬剤の炎症巣への移行については、あまり検討されていない。

-OCH<sub>3</sub> 基の導入により、 $\beta$ -lactamase に極めて安定となった cephamycin 系薬剤といえども、CTT の tautomer<sup>8)</sup>、CBPZ の T-1982A 体、B 体<sup>9)</sup> など代謝体が知られている。MT-141 は、90% が尿中に排泄されるが、ラットで2%、イヌで0.8%に N-acetyl 体が尿中に認められている。しかし、N-acetyl 体も抗菌活性は MT-141 のそれよりも劣るとはいえ、まだかなり認められる。しかし、我々の行なった HPLC 法にては、胆汁中

には N-acetyl 体は認められなかった。

cephamycin 系薬剤の胆汁中移行については、CFX<sup>10)</sup>、CMZ、LMOX<sup>11)</sup>、CTT、CBPZ で検討したが、MT-141 の蛋白結合率は59%で LMOX の53%とはほぼ同等であるが、ラットに MT-141 50mg/kg 静注時は6時間までに9.3%が胆汁中へ移行し、ビーグル犬は200mg/kg 静注8時間で0.92%であった。SD ラットにおける BSP 排泄試験でみた肝機能に及ぼす影響は、CMZ は800mg/kg では血清 BSP 濃度に増加をみるが、MT-141 は影響を認めなかった。MT-141 の血中濃度は1g 点滴静注で130 $\mu$ g/ml が目安であるとされ、胆汁中濃度は MT-141 1g 点滴静注2時間後に胆嚢胆汁では13.8 $\pm$ 2.2 $\mu$ g/ml、T-tube 胆汁では16.8 $\pm$ 2.2 $\mu$ g/ml と十分な移行が認められた。

我々はこれまで、種々の胆汁中移行を検索してきたが、cephamycin 系薬剤では CTT、CBPZ などの高濃度移行群、CMZ、CFX、LMOX などの中濃度移行群に分けられ、MT-141 は胆汁中移行では後者に属する。

しかし、抗生物質の胆汁中への排泄は肝機能の良否により、また肝機能検査がすべて正常値であっても、加齢により左右されることが多く、また、同一人でも病態により異なる。健常人で非常に良く移行する薬剤ほど、胆汁への移行はパラレルに良いといわれているが、正確には crossover 法にて比較した成績が必要である。

我々は種々の背景因子による影響を殆ど排除して2種以上の薬剤の胆汁中濃度を比較できる crossover 法の有用性を主張してきた。しかし、crossover 法にても薬剤投与日が異なると投与日による条件の違いを除去することは不可能である。すなわち、crossover 比較試験の施行前に T-tube 外脚を遮断して腸肝循環を正常化せしめても、2日目には1日目に失われた胆汁酸および胆汁中の諸成分による影響が若干認められることがあり、1日目に濃度測定を行なった薬剤の方が条件が良いためにやや有利となる可能性を否定できない。そこで全く同一条件下で薬剤の胆汁中移行を比較するためには、比較する薬剤を同時投与し、HPLC 法などの特異性の高い測定方法で同時に2剤の薬剤濃度を測定することが最も良い方法であり、CAZ と CZX<sup>12)</sup>、また MZPC と PIPC<sup>13)</sup> の同時投与、同時定量測定法を可能ならしめた。今回、LMOX を対照として選択したのは、LMOX が同じ OCH<sub>3</sub> 基をもち、その蛋白結合率と胆汁中移行が MT-141 のそれらと類似していると思われたからである。しかし、LMOX を同時投与した際に肝内の Carrier protein との結合の競合によって胆汁中濃度および総排泄量の減少が危惧されたが、各々1gの単独投与による crossover 比較試験時の両薬剤の胆汁中濃度およ

び総排泄量は、類似した成績であった。

PC系および CEP 系薬剤に関する HPLC による 2 種以上の薬剤を同時投与、同時測定するという比較試験法による分析例の報告はなく、我々の方法が今後大いに期待されよう<sup>14)</sup>。

胆汁中移行の良好な cephem 系薬剤は 3 位に tetrazol thiomethyl 基を有しており、副作用として antabuse 様作用が知られているが、MT-141 はその 7 位側鎖にある D-cystein により抑制作用があるのか、全国集計 1,013 例における成績では antabuse の症例は知られていない。また、胆汁中移行の良好な薬剤では、活性のある薬剤未変化体として高濃度に腸管内へ流入して下痢を起こすことが懸念されているが、MT-141 の胆汁中濃度では問題はないであろう。

胆道感染症では、患者の年齢的要因が非常に重要であり、高齢者の場合には最初から有菌胆汁であると想定して初期治療を進めて行くべきであり、殆ど無症状胆石と違ってよいような胆嚢結石症であっても、それが高齢者である場合には、近い将来胆道感染症を発症する可能性のあることを充分に考慮しておく必要があるとともに、慢性胆道感染症において、その難治性要因の一つに、この加齢による胆道系機能低下が潜在していることを忘れてはならない<sup>15)</sup>。

したがって、胆道感染症では、胆汁排泄が比較的良好、かつ  $\beta$ -lactamase に安定または抵抗性を有し、しかも毒性の低い cephem 系薬剤を第一選択とすべきであろう。MT-141 の全国集計における成績では内科領域での胆道感染症 14 例に 85.7%、外科領域でも、胆道感染症 60 例のうち 76.7% に有効であり、最近開発され発売された cephamycin と比較しても、個々の薬剤間に特に優劣をつけ難い成績が得られている。

## 文 献

- 1) 谷村 弘：胆道感染症。臨床と研究 59：3238～3244, 1982
- 2) 谷村 弘，他：胆道感染症。総合臨床 32：1781

～1784, 1983

- 3) 小林展章，谷村 弘，日笠頼則：胆道・腹腔内感染症。医学と薬学 9：1091～1097, 1983
- 4) 谷村 弘，小林展章，日笠頼則：感染をおこしたらどうするか—胆嚢炎，胆管炎。臨床外科 37：1515～1520, 1982
- 5) 谷村 弘，高橋 裕，日笠頼則：胆道感染症と臓器障害。臨床と細菌 9：281～287, 1982
- 6) 谷村 弘，他：胆汁中細菌数測定 of 薬効判定基準としての意義。Jpn. J. Antibiotics 36：2275～2282, 1983
- 7) 谷村 弘，斎藤 徹，日笠頼則：胆道感染症。外科 44：1249～1257, 1982
- 8) 谷村 弘，他：胆道感染症の化学療法 (XII)—Cefotetan (YM 09330) の胆嚢組織内濃度，胆汁中移行ならびに臨床効果について。Chemotherapy 30 (S-1)：796～816, 1982
- 9) 谷村 弘，他 (11 施設)：胆道感染症の化学療法 (XVII)—T-1982 の胆嚢組織内とその臨床的効果。Chemotherapy 30 (S-3)：679～693, 1982
- 10) 谷村 弘，他：胆道感染症の化学療法 (III)—とくに Cefoxitin の胆汁排泄，胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 26 (S-1)：412～428, 1979
- 11) 谷村 弘，他 (8 施設)：胆道感染症の化学療法 (X)—6059-S 胆汁中移行および胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 28：661～680, 1980
- 12) TANIMURA, H. & Y. HIKASA: A comparative study on biliary-excretion after simultaneous administration of Cefotetan and Ceftizoxime by HPLC method. Proc. 13th Intern. Cong. Chemo. SE (Ceftazidone), 1983
- 13) 小林展章，他：胆道感染症の化学療法 (XXIV)—MZPC の胆汁中移行と胆嚢組織内濃度について。Jpn. J. Antibiotics 37：597～604, 1984
- 14) 谷村 弘，他：二剤同時投与方法による抗生物質の体内動態の比較検討 (II)—胆嚢組織内濃度について。第 31 回日本化学療法学会西日本支部総会 Proceedings, 1983
- 15) 谷村 弘，斎藤 徹，日笠頼則：化膿性肝膿瘍の化学療法。臨床と細菌 9：146～152, 1982

## CHEMOTHERAPY OF BILIARY TRACT INFECTIONS XXII

STUDIES ON MT-141 REGARDING ITS CONCENTRATION IN GALLBLADDER,  
PENETRATION TO BILE AND CLINICAL EFFICACY

HIROSHI TANIMURA, NOBUAKI KOBAYASHI, HITOSHI KATO, TORU SAITO,  
TOMONOBU SATO, TSUKASA SEKIYA, WU-FANG HUANG, KEISUKE YOSHIDA,  
HIROSHI TAKAHASHI and YORINORI HIKASA

Second Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

MIHOJI OKAMOTO and TOHRU YASUTOMI

Department of Surgery, National Kyoto Hospital

MOTOICHI SETOYAMA, SUMIO MUKAIHARA, HISAHIRO NAKAJIMA,  
YASUHIITO KITAKADO and MITSUTOSHI YUN

Department of Surgery, Maizuru City Hospital

KEISUKE MARUYAMA

Department of Surgery, Moriyama City Hospital

SEONG-EON KIM

Department of Surgery, Kyoto City Hospital

KIMIO HENMI and MASAMI HIRANO

Department of Surgery, Akoh City Hospital

HIROYASU HASHINO and FUMIO RAI

Department of Surgery, Shinko Hospital

SABURO KATAOKA

Department of Surgery, Kobe Kaisei Hospital

HIROMI MATSUMOTO, YOSHIO TATSUMI and KAZUNARI SATOMURA

Department of Surgery, Osaka Red Cross Hospital

KEIZO ISHII and NOBORU HORIBE

Department of Surgery, Shinkohri Hospital

TOSHIHIKO AKI and HISANORI TAMURA

Department of Surgery, Takashima Hospital

YUTAKA YASUMOTO

Department of Surgery, Toyosato Hospital

MT-141, a new antibiotic of the cephamycin group, is said to show a more pronounced effect *in vivo* than *in vitro*. This agent is expected to provide excellent clinical efficacy in the treatment of biliary tract infections and peritonitis, which tend to progress into intractable infections. Hence, studies were conducted on MT-141 to determine its clinical efficacy in the treatment of a total of 80 patients with abdominal disease. These patients consisted of 55 cases of infection of the abdominal cavity and 25 cases where the drug was administered for the purpose of preventing infection. In the latter cases, basic studies were also conducted on the penetration of the drug into the bile and the gallbladder tissue. The results are summarized below.

1. The concentration of MT-141 in the blood five minutes after i. v. injection of 1 g of the drug was  $246.6 \pm 22.4 \mu\text{g/ml}$  (mean value for 33 cases). The concentration of the drug in the gallbladder tissue after i. v. injection of 0.5 g was  $8.8 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$  (4 cases) while, when 1 g was injected i. v., the highest value was  $67.7 \mu\text{g/g}$  and the mean value was  $23.4 \pm 2.0 \mu\text{g/g}$  (34 cases).

2. The penetration of MT-141 into the bile was monitored for 6 hours in 9 patients with T-tube intubation. The peak concentration of MT-141 in the bile showed a range of 4.6~36.0  $\mu\text{g/ml}$  (mean  $16.8 \pm 2.2 \mu\text{g/ml}$ ). By employing a crossover method in which LMOX and MT-141 were simultaneously administered, the recovery rates of the agents from the bile were calculated on the basis of the drugs' penetration rate into the bile per unit time. The recovery rate of MT-141 was 0.15~0.19%, which was comparable to LMOX's rate of 0.14~0.17%.

3. When 0.5~2.0 g of MT-141 was administered 1~3 times daily by i. v. bolus or drip infusion, its clinical efficacy in the treatment of 33 cases of cholecystitis consisted of 4 cases of "excellent" and 24 cases of "good", while the evaluation showed 1 "excellent" case and 10 "good" cases in the treatment of 14 cases of cholangitis. Good efficacy rates of 87.5% and 84.6%, respectively, were thus obtained. An efficacy rate of 79.2% was obtained for the treatment of all 55 cases of infection of the abdominal cavity, which included 1 case of bile peritonitis, 2 cases of liver abscess and 5 cases of peritonitis.

The efficacy rate in the treatment of 19 cases of single infection was 82.4%, while it was only 45.5% in the treatment of 11 cases of mixed infection.

4. One case of rash and 4 cases of abnormal liver function were observed as side effects.