

泌尿器科領域における MT-141 の臨床的検討

金子裕憲・押 正也・富永登志・岸 洋一・新島端夫

東京大学医学部泌尿器科学教室

河 村 毅

同愛記念病院泌尿器科

斉 藤 功

東京共済病院泌尿器科

西 村 洋 司

三井記念病院泌尿器科

弓 削 順 二

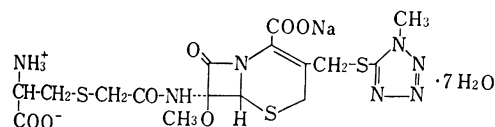
都職員共済組合青山病院泌尿器科

新しく開発された cephamycin 系抗生剤である MT-141 を複雑性尿路感染症 32 例、急性単純性腎盂腎炎 4 例、淋菌性尿道炎 1 例の計 37 例に使用し、臨床効果について検討した。投与方法は複雑性尿路感染症および急性単純性腎盂腎炎に対しては 1 日 1g ないし 2g を原則として 5 日間、淋菌性尿道炎に対しては 1 日 1 回 1g を 3 日間投与した。UTI 薬効評価可能であったのは複雑性尿路感染症 30 例であり、総合臨床効果は著効 8 例、有効 7 例、無効 15 例で有効率は 50% であった。急性単純性腎盂腎炎および淋菌性尿道炎はいずれも著効ないし有効であった。

副作用として自覚的症状は特に認められなかったが、臨床検査値異常として GOT, GPT の軽度上昇が 2 例にみられた。

MT-141 は明治製菓中央研究所において開発された cephamycin 系半合成抗生物質で、Fig. 1 に示す構造を有する。本剤は従来の cephalosporin 系抗生物質に比べ *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* などのグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を有し、また短時間殺菌性に優れている点が特徴とされている^{1,2,3)}。今回われわれは本剤の提供を受け、泌尿器科領域における臨床的検討を行ない、若干の知見を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



I. 方法と対象

1981年12月より1983年1月までに東京大学泌尿器科およびその関連病院泌尿器科において本剤を使用した症例は 37 例であった。その内訳は複雑性尿路感染症 32 例、急性単純性腎盂腎炎 4 例、淋菌性尿道炎 1 例であった。

投与経路は複雑性尿路感染症では静注が 13 例、点滴

静注が 19 例で、急性単純性腎盂腎炎では静注が 1 例、点滴静注が 3 例であり、淋菌性尿道炎の 1 例は静注であった。1 日投与量は 1g が 18 例、2g が 19 例であった。1 日投与回数は複雑性尿路感染症では 1 回が 7 例、2 回が 25 例で、急性単純性腎盂腎炎では 1 回が 2 例、2 回が 2 例であり、淋菌性尿道炎では 1 回であった。投与日数は複雑性尿路感染症の 1 例および淋菌性尿道炎の 1 例で 3 日間投与であった以外はすべて 5 日間投与であった。なお、MT-141 投与に先立ち、全例本剤の皮内反応試験を行ない、陰性であることを確認して本剤の投与を行なった。効果判定は複雑性尿路感染症では UTI 薬効評価基準⁴⁾に準じて行ない、他は主治医判定によった。

副作用の検討は全 37 症例について自覚的副作用の有無および 36 症例について投与前後における臨床検査値の推移（血算、肝機能、腎機能）について検討した。

II. 成績

症例および臨床成績を Table 1, 1' に示した。症例 1 から症例 32 までは複雑性尿路感染症でそのうち下部尿路感染症は 23 例で、基礎疾患としては前立腺肥大症、膀胱腫瘍および前立腺肥大症の術後症例が大部分を

Table 1-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with MT-141

Case No.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects	Remarks
				Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	77 M	CCP	G1	1 × 1	d.i.	3	⊕	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.78	Moderate	Poor	—	—
		BPH Neurogenic bladder					±	(—)						
2	67 M	CCP	G1	1 × 1	d.i.	5	⊕	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴	>100	Poor	Fair	—	—
		Bladder tumor					+	<i>S. marcescens</i> <i>P. maltophilia</i>	10 ³ 10 ³					
3	74 M	CCC	G1	0.5 × 2	i.v.	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴		Poor	Poor	—	—
		BPH					—	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵					
4	78 M	CCC	G1	1 × 2	d.i.	5	⊕	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁴	>100	Poor	Fair	—	—
		BPH Urethral stricture					+	Yeast	(+)					
5	78 M	CCC	G1	1 × 2	d.i.	5	⊕	<i>P. vulgaris</i>	>10 ⁵	0.20	Poor	Fair	—	—
		Prostatic cancer					⊕	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	>100 >100				
6	75 M	CCC	G1	1 × 2	d.i.	5	⊕	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁴	>100	Poor	Poor	—	—
		BPH					⊕	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁴	>100				
7	80 M	CCC	G1	1 × 2	d.i.	5	+	<i>S. aureus</i>	>10 ⁵	50	Excellent	Excellent	—	—
		Bladder tumor BPH					—	(—)						
8	63 M	CCC	G1	1 × 2	d.i.	5	⊕	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁵	>100	Poor	Fair	—	—
		BPH					⊕	<i>S. faecalis</i>	>10 ⁵	>100				
9	51 F	CCP	G1	1 × 2	d.i.	5	⊕	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	>100	Poor	Fair	—	—
		Bladder tumor					⊕	<i>S. faecalis</i>	10 ⁵	>100				
10	65 M	ACP	G1	1 × 2	i.v.	5	+	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁴	0.39	Moderate	Good	—	—
		Bladder tumor					+	(—)						
11	74 M	CCC	G1	1 × 2	i.v.	5	+	<i>P. morgani</i>	10 ⁴	0.20	Poor	Good	—	GOT ↑ GPT ↑
		BPH					±	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	>100				
12	63 M	Post prostatectomy	G2	1 × 2	d.i.	5	⊕	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴	>100	Poor	Poor	—	—
		BPH					⊕	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100				
13	75 M	Post prostatectomy	G2	1 × 2	d.i.	5	⊕	<i>S. marcescens</i>	>10 ⁵	>100	Poor	Poor	—	—
		BPH					⊕	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵ >10 ⁵	>100 >100				
14	78 M	Post prostatectomy	G2	1 × 2	i.v.	5	+	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁵		Moderate	Good	—	—
		BPH					+	(—)						
15	59 F	CCP	G3	1 × 1	d.i.	5	+	<i>K. pneumoniae</i>	10 ⁴	0.39	Excellent	Good	—	—
		Renal stone					—	(—)						
16	55 M	ACP	G3	0.5 × 2	d.i.	5	⊕	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—	GOT ↑ GPT ↑
		VUR					—	(—)						
17	68 M	ACP	G3	0.5 × 2	i.v.	5	⊕	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	Excellent	—	—
		BPH					—	(—)						
18	57 M	CCP	G3	1 × 2	d.i.	5	⊕	<i>S. agalactiae</i>	>10 ⁵	6.25	Moderate	Fair	—	—
		Renal stone					⊕	(—)						
19	68 M	CCP	G3	1 × 2	i.v.	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	100	Moderate	Good	—	—
		Pyelic stone					⊕	(—)						

CCC : Chronic complicated cystitis

ACP : Acute complicated pyelonephritis

CCP : Chronic complicated pyelonephritis

Table 1-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with MT-141

Case No.	Age Sex	Diagnosis	UTI group	Treatment			Pyuria	Bacteriuria			Evaluation		Side effects	Remarks
		Underlying disease		Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
20	54 M	CCC	G4	1×1	d.i.	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	>100	Poor	Poor	—	—
		Bladder tumor					±	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷					
21	59 M	CCC	G4	1×1	d.i.	5	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—	—
		Prostatic cancer					—	(—)	—					
22	76 M	CCC	G4	1×1	d.i.	5	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁷	0.39	Excellent	Excellent	—	—
		BPH					—	(—)	—					
23	76 M	CCC	G4	0.5×2	i.v.	5	+	<i>S. marcescens</i>	10 ⁴		Moderate	Good	—	—
		Urethral stricture					—	<i>C. albicans</i>	10 ⁴					
24	75 M	CCC	G4	0.5×2	i.v.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵	12.5	Excellent	Excellent	—	—
		BPH					—	(—)	—					
25	79 M	CCC	G4	0.5×2	i.v.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁵		Moderate	Good	—	—
		Bladder tumor					+	(—)	—					
26	75 M	CCC	G4	1×2	d.i.	5	≡	<i>S. epidermidis</i>	>10 ⁵	6.25	Excellent	Good	—	—
		BPH					—	(—)	—					
27	71 F	CCC	G4	1×2	d.i.	5	≡	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵	>100	Poor	Poor	—	—
		Bladder tumor Vesical stone Urethral stricture					≡	<i>P. aeruginosa</i>	>10 ⁵					
28	68 M	CCC	G4	1×2	i.v.	5	+	<i>Citrobacter</i>	10 ⁴		Poor	Fair	—	—
		Prostatic cancer					+	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁴					
29	92 M	CCC	G5	0.5×2	i.v.	5	+	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	>100	Poor	Poor	—	—
		BPH					+	<i>C. freundii</i>	10 ⁶					
30	20 M	CCC	G5	1×2	i.v.	5	≡	<i>S. faecalis</i>	10 ⁷	>100	Poor	Fair	—	—
		Urethral stricture					≡	<i>S. aureus</i>	10 ⁴					
31	51 M	CCC		1×1	d.i.	5	±	<i>S. proteamaculans</i>	10 ⁴		Excellent	—	—	—
		FUO					—	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴					
32	67 M	Post prostatectomy		1×2	i.v.	5	≡	<i>S. faecalis</i>	10 ⁴	<10 ²	Poor	—	—	—
		BPH					≡	(—)	—					

CCC : Chronic complicated cystitis

Table 1' Clinical summary of simple infection cases treated with MT-141

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Treatment			Pyuria	Bacteriuria			Evaluation (Dr.)	Side effects	Remarks
		Underlying disease	Dose (g×/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC			
33	52 F	ASP	1×1	d.i.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.39	Excellent	—	—
		—				±	(—)	—				
34	66 F	ASP	1×2	d.i.	5	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁶		Good	—	—
		—				—	(—)	—				
35	45 F	ASP	0.5×2	i.v.	5	+	<i>E. coli</i>	10 ⁷		Excellent	—	—
		—				—	(—)	—				
36	52 F	ASP	1×1	d.i.	5	≡	<i>E. coli</i>	10 ⁵	0.39	Excellent	—	—
		—				—	(—)	—				
37	46 M	Gonorrheal urethritis	1×1	i.v.	3	≡*	<i>N. gonorrhoeae</i>	—	0.78	Excellent	—	—
		—				—*	(—)	—				

* Urethral discharge

ASP : Acute simple pyelonephritis

Table 2 Overall clinical efficacy of MT-141 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	8	1	5	14 (47%)
Decreased				
Replaced	1		4	5 (17%)
Unchanged	1		10	11 (37%)
Effect on pyuria	10 (33%)	1 (3 %)	19 (63%)	Patient total 30
Excellent	8 (27%)		Overall effectiveness rate 15/30 (50%)	
Moderate	7			
Poor (or Failure)	15			

Table 3 Overall clinical efficacy of MT-141 classified by the type of infection

Group		No. of patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	11 (37%)	1	2	8	27%
	2nd group (Post prostatectomy)	3 (10%)		1	2	33%
	3rd group (Upper UTI)	5 (17%)	3	2		100%
	4th group (Lower UTI)	9 (30%)	4	2	3	67%
	Subtotal	28 (93%)	8	7	13	54%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (7%)			2	0%
	6th group (Catheter not indwelt)					
	Subtotal	2 (7%)			2	0%
Total		30 (100%)	8	7	15	50%

占めた。上部尿路感染症は9例で、基礎疾患としては膀胱腫瘍3例、腎結石2例、腎盂結石、膀胱尿管逆流、前立腺肥大・神経因性膀胱、前立腺肥大各1例であった (Table 1)。

症例33から症例36までの急性単純性腎盂腎炎4例と症例37の淋菌性尿道炎の1例は主治医判定で著効ないしは有効であり、起炎菌の *E. coli* 4株および淋菌1株はいずれも消失していた (Table 1')。

UTI薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症30例の総合臨床効果を Table 2 に示した。著効例は8例 (27%)、有効7例 (23%)、無効15例 (50%) で、総合有効率は50%であった。膿尿と細菌尿の関係をみると、膿尿については正常化10例 (33%)、改善1例 (3%)、

不変19例 (63%)であり、一方、細菌尿に対する効果は陰性化14例 (47%)、減少0、菌交代5例 (17%)、不変11例 (37%)で、細菌尿の陰性化の方が膿尿の改善率より優れていた。

UTI薬効評価基準に従い分類した群別臨床効果を Table 3 に示した。単独感染症例は28例で、そのうちカテーテル留置症例は11例 (構成率37%)、前立腺術後感染症3例 (10%)、その他の上部尿路感染症5例 (17%)、その他の下部尿路感染症9例 (30%)であった。混合感染症例は2例で、いずれもカテーテル留置症例であった。カテーテル留置症例は全症例の43% (30症例中13例)を占めていた。群別の有効率をみると、単独感染群では著効8例、有効7例、無効13例で有効率は54

%であった。カテーテル留置例の第1群は有効 27%(11 症例中3例)、また前立腺術後感染症例の第2群は有効 33%(3 症例中1例)と低い有効率であったが、第3群では有効 100%(5 症例中5例)、第4群では有効 67%(9 症例中6例)と高い有効率を示していた。混合感染群はカテーテル留置例の第5群の2例で、いずれも無効例であった。

複雑性尿路感染症に対する本剤の細菌学的効果を Table 4 に示した。34 株の菌が分離され、*S. faecalis* 7株、*E. coli* 5株、*S. marcescens* 4株、*P. aeruginosa*、*P. vulgaris*、*S. epidermidis* 各3株などが主なものであった。除菌効果をみると、*E. coli* および *Proteus* 属では100%の除菌率を示したが、*P. aeruginosa* では33%、*S. marcescens* では25%、*S. faecalis* では14%と低い除菌率であった。

投与後出現菌は Table 5 に示す9株がみられ、*P. aeruginosa* が4株で最も多かった。

副作用は37 症例すべてについて検討した。自他覚的な所見として認められた副作用は全くなかった。本剤の投与前後の臨床検査値を Table 6 に示した。臨床検査値異常としては症例 11 および症例 16 の2例に GOT、GPT の軽度上昇がみられた。症例 11 では投与前の GOT 16、GPT 13 が投与後は GOT 27、GPT 39 となり、正常範囲内ではあったが薬剤の影響の可能性が考えられた。症例 16 では投与前の GOT 21、GPT 21 が投与後は GOT 36、GPT 65 となり、やはり薬剤の影響が考えられた。

III. 考 察

MT-141 は新しい cephamycin 系抗生物質でグラム陰性菌に強い抗菌力を有し、特に他の cephalosporin と比較して *B. fragilis* および *C. jejuni* にも優れた抗菌力を有するとされる⁵⁾。

今回われわれは尿路感染症 37 例に本剤を使用し、臨床効果を中心に検討した。UTI 薬効評価基準に合致した複雑性尿路感染症 30 例の総合臨床効果は 50% であり、MT-141 の新薬シンポジウム⁵⁾の成績と比較すると、やや低い有効率であるが、症例の構成上第1群が 37% と多く占めていることが影響しているものと思われる。

細菌学的効果の面からみると、菌株数が少なく明確な結論は出せないが、グラム陽性球菌である *S. faecalis* が 14% の除菌率と低く、最近開発されている cephem 系抗生剤の特徴といえる。グラム陰性桿菌では *E. coli*、*Proteus* 属で 100% の除菌効果をみたが、*P. aeruginosa* では 33%、*S. marcescens* では 25% と低い除菌率であった。*P. aeruginosa* および *S. marcescens* が尿より分離された例で MIC を測定したものでは、いずれも

Table 4 Bacteriological response to MT-141 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	2	2 (100%)	6
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	7	1 (14%)	
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	5	5 (100%)	3
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	3	3 (100%)	
<i>P.morganii</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	4	1 (25%)	2
<i>S. proteamaculans</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33%)	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	1 (100%)	11
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	
Total	34	23 (68%)	

Table 5 Strains appearing after MT-141 treatment in complicated UTI

Isolates	No. of strains
<i>P. aeruginosa</i>	4
<i>S. faecalis</i>	1
<i>P. maltophilia</i>	1
<i>C. albicans</i>	1
YLO	2
Total	9

100μg/ml 以上であり、また投与後出現菌をみても *P. aeruginosa* が多いことから、本剤の使用にあたっては起炎菌の菌種の選択、他剤との併用効果の検討などが必要と思われる。

副作用については、3日から5日間の短期間の観察ではあるが、自他覚的に臨床症状を呈した症例は認められず、2例に臨床検査値の軽度上昇がみられたのみで、本剤は安全性の高い薬剤と考えられた。

文 献

- 1) T. Watanabe, K. Kawaharajo, T. Tsuruoka, Y. Kazuno and T. Niida: MT-141, a new bactericidal cephamycin I. Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 20 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. 161. New Orleans, 1980.
- 2) T. Nishino, Y. Orikasa, T. Tanino, K. Miyauchi and S. Inoue: MT-141, a new bactericidal cephamycin II. Rapidly bactericidal properties. 20 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstract No. 162.

New Orleans, 1980.

- 3) K. Kawaharajo, T. Watanabe, Y. Sekizawa and R. Okamoto : Therapeutic efficacy of a new cephamycin, MT-141 in normal and compromised mice. 21st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

Abstract No. 556. Chicago, 1981.

- 4) UTI 研究会 : UTI 薬効評価基準 (第2版), Chemotherapy 28; 321~341, 1980
5) 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

CLINICAL EVALUATION OF MT-141 IN THE FIELD OF UROLOGY

HIRONORI KANEKO, MASAYA OSHI, TAKASHI TOMINAGA

HIROICHI KISHI and TADAO NIJIMA

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
(Director : Prof. T. NIJIMA)

TAKESHI KAWAMURA

Department of Urology, Doai Memorial Hospital

ISAO SAITO

Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital

YOJI NISHIMURA

Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital

JUNJI YUGE

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Aoyama Hospital

A new semisynthetic cephamycin antibiotic, MT-141 was administered to 32 complicated urinary tract infections, 4 acute simple pyelonephritis and 1 gonococcal urethritis.

Effectiveness rate for 30 patients with complicated UTIs was 50%. Five uncomplicated UTIs showed excellent or good response to MT-141 treatment.

Slight elevation of GOT and GPT were observed in 2 cases after treatment. No other subjective and objective abnormalities were noted in any cases.