

## 泌尿器科領域における MT-141 の基礎的および臨床的検討

荒川 創一・田寺 成範・清水 俊和・原田 益善

羽 間 稔・片岡 陳正・守殿 貞夫・石神 襄次

神戸大学医学部泌尿器科学教室

新セフェム系抗生剤 MT-141 につき、基礎的および臨床的検討を行ない、以下の知見を得た。

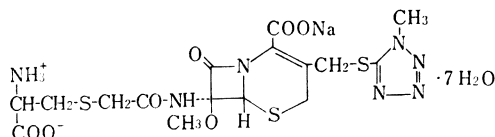
1) 抗菌力：臨床分離のグラム陰性桿菌 9 種につき、本剤の MIC 分布を CBPZ, LMOX, CMZ および CEZ のそれと比較検討した。本剤は、全般に LMOX にやや劣り、CMZ および CEZ よりまさり、CBPZ には *Proteus* 属でまさるが他菌種では同等ないしやや劣った。

2) 健常人における 1g one shot 静注時の体内動態の検討を、CTX を対照に cross over 法で行なった。本剤では、CTX より高い血中、尿中濃度および尿中回収率が得られ、 $\beta$  相血中半減時間は約 2 時間で CTX よりも長かった。

3) 複雑性尿路感染症 33 例に使用し、著効 6 例、有効 18 例で、有効率は 73% であり、除菌率は 82% であった。自覚的副作用は 1 例もなかった。臨床検査値上、1 例で末梢赤血球数の減少および他の 1 例で末梢赤血球数および血小板数の減少を認めたが、いずれも軽度で一過性であった。

MT-141 は、明治製菓中央研究所において開発された新 cephamycin 系注射用抗生剤であり、Fig. 1 の化学構造を有する。本剤は 7-ACA の 7 $\alpha$  位側鎖に methoxy 基をもつことにより  $\beta$ -lactamase に対する安定性を獲得し、グラム陽、陰性菌に対し、広い抗菌スペクトラムを有する物質である。また、マウス感染治療実験において、本剤は *in vitro* 抗菌力から推定されるより以上の効果を示すといわれている<sup>1)</sup>。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



今回、著者らは本剤の基礎的検討を行なうとともに、複雑性尿路感染症患者に使用し、その臨床的有用性を検討したので報告する。

## I. 基礎的検討

## 1. 抗菌力

(方法) 教室保存の尿路感染分離菌のうち、グラム陰性桿菌 8 種各 54 株に対する本剤、CBPZ, LMOX, CMZ および CEZ の MIC 分布を比較検討した。接種菌量は  $10^6$ /ml で、日本化学療法学会標準法により MIC を測定した。被検菌種の内訳は *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Proteus* indole (−), *Proteus* indole (+) および *P. aeruginosa* である。

(結果) *E. coli* では、本剤は LMOX, CBPZ には 1

Fig. 2 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by MT-141, LMOX, CBPZ, CMZ and CEZ

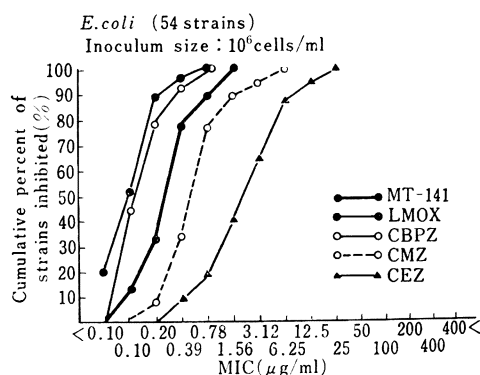
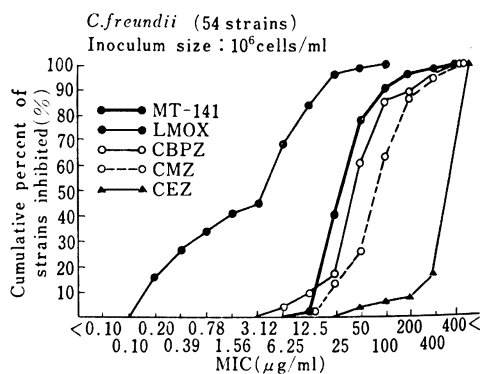


Fig. 3 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by MT-141, LMOX, CBPZ, CMZ and CEZ



~2 管劣るが、CMZ には1管まさり、CEZ には3~4 管まさった (Fig. 2)。 *C. freundii* では、LMOX に数管劣ったが、他の3 剤にはまさる成績であった (Fig. 3)。 *K. pneumoniae* では CMZ および CEZ にはまさるが、

LMOX および CBPZ には1~2 管劣った (Fig. 4)。 *E. cloacae* では、CMZ とほぼ同等で、CEZ にはまさり、CBPZ には1~2 管、LMOX には数管劣った (Fig. 5)。 *S. marcescens* では五者の中間の成績で、LMOX

Fig. 4 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by MT-141, LMOX, CBPZ, CMZ and CEZ

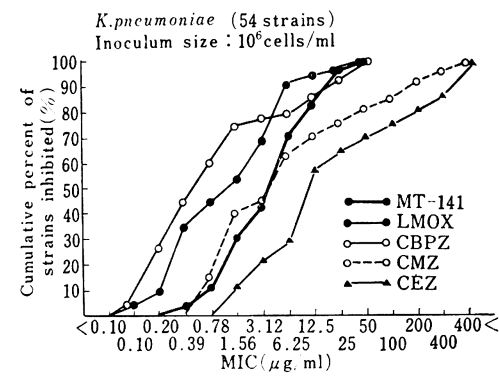


Fig. 5 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by MT-141, LMOX, CBPZ, CMZ and CEZ

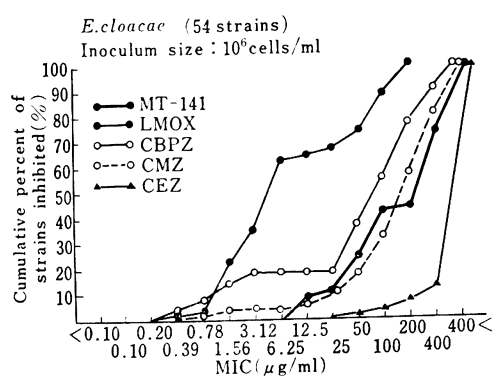


Fig. 6 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by MT-141, LMOX, CBPZ, CMZ and CEZ

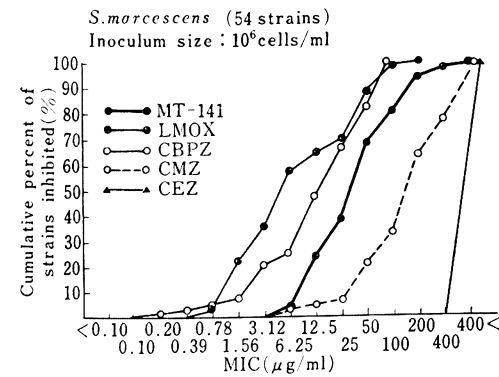


Fig. 7 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by MT-141, LMOX, CBPZ, CMZ and CEZ

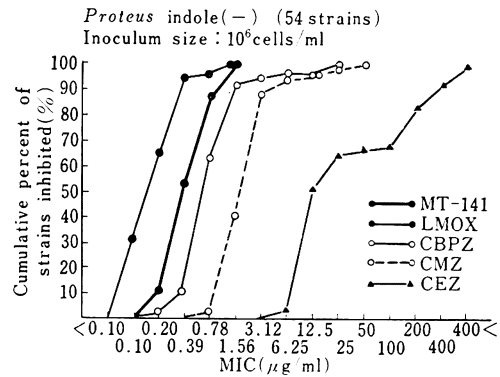


Fig. 8 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by MT-141, LMOX, CBPZ, CMZ and CEZ

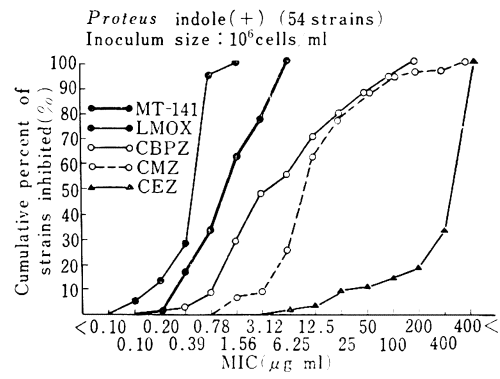
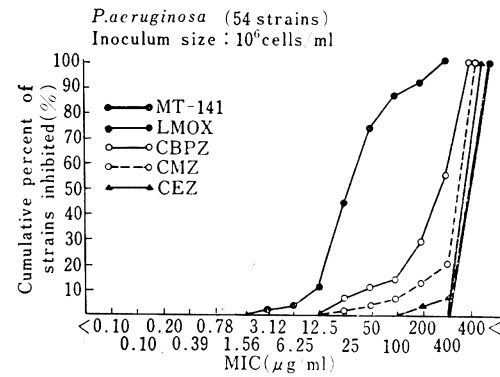


Fig. 9 Cumulative percentage of clinical isolates inhibited by MT-141, LMOX, CBPZ, CMZ and CEZ



および CBPZ には劣り, CMZ および CEZ にはまさっていた (Fig. 6)。Proteus indole (−) では, LMOX に 1~2 管劣るが, 他の三者にはまさり, 全株  $1.56\mu\text{g/ml}$  以下の MIC であった (Fig. 7)。Proteus indole (+) でも同様の傾向がみられ, 本剤では全株  $6.25\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止された (Fig. 8)。P. aeruginosa に対しては, 本剤は全株 MIC が  $400\mu\text{g/ml}$  を超える耐性を示した (Fig. 9)。

## 2. 体内動態

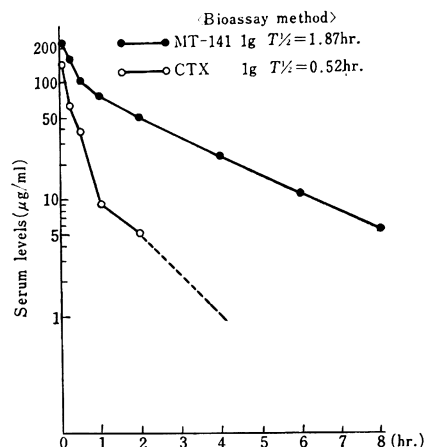
(方法) 健康成人男子 3 名を対象として cross over 法で, 本剤および CTX 1g one shot 静注時の血中および尿中濃度を経時的に測定した。溶解液はともに生理食塩液 20 ml とし, 肘静脈より 3 分間かけて静脈内投与を行なった。なお, 測定は Bioassay および HPLC 法の両

者で行ない比較した。Bioassay の検定菌は, 本剤では *Vibrio percolans* ATCC 8461, CTX では *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い, とともに薄層カップ法にて測定した。また尿希釈には 0.05M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

(結果) 1) 血中濃度 Bioassay 法 (Fig. 10): 本剤では 5 分後に  $216.3\mu\text{g/ml}$  を示し, 以後漸減し, 8 時間後に  $5.6\mu\text{g/ml}$  となり,  $\beta$  相血中半減時間 ( $T_{1/2}$ ) は 1.87 時間であった。CTX は 5 分後に  $140\mu\text{g/ml}$  を示し, 以後漸減, 4 時間後には測定限界以下となり,  $T_{1/2}$  は 0.52 時間であった。

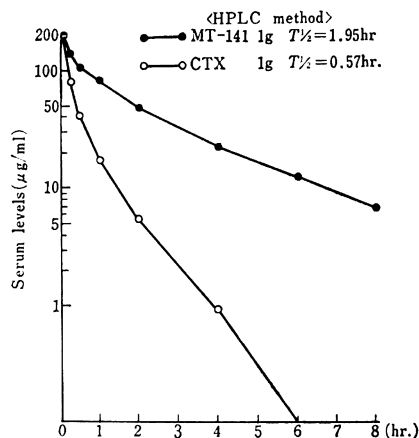
HPLC 法 (Fig. 11): Bioassay と類似する成績で, 本剤では  $192.4\mu\text{g/ml}$  から, CTX では  $191.6\mu\text{g/ml}$  から漸減し,  $T_{1/2}$  はそれぞれ 1.95 および 0.57 時間で

Fig. 10 Serum levels of MT-141 and CTX after intravenous administration of 1g in 3 healthy volunteers



| Drug   | Mean $\pm$ S.E. ( $\mu\text{g/ml}$ ) |                     |                     |                    |                    |                    |                    |                   |
|--------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|        | Time after administration (hr.)      |                     |                     |                    |                    |                    |                    |                   |
|        | 1/12                                 | 1/4                 | 1/2                 | 1                  | 2                  | 4                  | 6                  | 8                 |
| MT-141 | 216.3<br>$\pm 6.93$                  | 156.2<br>$\pm 2.96$ | 102.8<br>$\pm 0.83$ | 74.6<br>$\pm 2.13$ | 50.1<br>$\pm 1.86$ | 22.6<br>$\pm 0.46$ | 11.0<br>$\pm 0.53$ | 5.6<br>$\pm 0.09$ |
| CTX    | 140<br>$\pm 40.00$                   | 62.3<br>$\pm 6.33$  | 37.7<br>$\pm 2.33$  | 19.0<br>$\pm 0.50$ | 5.1<br>$\pm 2.77$  | ND                 | ND                 | ND                |

Fig. 11 Serum levels of MT-141 and CTX after intravenous administration of 1g in 3 healthy volunteers



| Drug   | Mean $\pm$ S.E. ( $\mu\text{g/ml}$ ) |                     |                     |                    |                    |                    |                    |                   |
|--------|--------------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
|        | Time after administration (hr.)      |                     |                     |                    |                    |                    |                    |                   |
|        | 1/12                                 | 1/4                 | 1/2                 | 1                  | 2                  | 4                  | 6                  | 8                 |
| MT-141 | 192.4<br>$\pm 14.25$                 | 137.9<br>$\pm 9.73$ | 101.8<br>$\pm 6.77$ | 76.2<br>$\pm 4.25$ | 46.3<br>$\pm 0.83$ | 21.9<br>$\pm 0.38$ | 12.3<br>$\pm 0.45$ | 6.6<br>$\pm 0.44$ |
| CTX    | 191.6<br>$\pm 58.62$                 | 75.1<br>$\pm 5.98$  | 38.8<br>$\pm 2.41$  | 16.9<br>$\pm 1.63$ | 5.3<br>$\pm 0.84$  | 0.9<br>$\pm 0.15$  | 0.1<br>$\pm 0.09$  | ND                |

あった。

2) 尿中排泄 Bioassay 法 (Fig. 12): 本剤, CTX ともに最高濃度は 0~1 時間で, それぞれ 13,030 および 8,967  $\mu\text{g/ml}$  で, 8 時間尿中回収率は, 本剤で 92.5, CTX で 60.3% であった。

HPLC (Fig. 13): Bioassay に類似する成績で, 最高濃度はともに 0~1 時間で, 本剤 11,627, CTX 9,792  $\mu\text{g/ml}$ , 8 時間尿中回収率は本剤で 81.7, CTX で 59.5% であった。

II. 臨床的検討

(方法) 当科に入院中の複雑性尿路感染症 33 例に対し, 本剤 1 日 1~4g 2 分割, one shot または点滴静注を 5 日間行ない, その有効性ならびに安全性を検討した。

薬効評価は, UTI 薬効評価基準第 2 版<sup>2)</sup> に従い行なった。

(結果) 33 例の要約を Table 1 に示す。総合有効率 (Table 2) は著効 6 例 (18%) および有効 18 例で 73% であった。病態疾患群別に分析すると (Table 3), 各群とも 60% 以上と良好な有効率が得られており, 特にカテーテル留置の 1 群の有効率 63% はかなり高い有効率と評価される。細菌学的効果を Table 4 に示す。投与前分離菌 38 株中 total で 31 株 82% が消失し, 残存したのは *E. cloacae* 2 株をはじめ, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *C. freundii*, *P. vulgaris* および *S. marcescens* の各 1 株であった。除菌率と MIC との関係を見ると (Table 5), MIC が 100  $\mu\text{g/ml}$  を超える 13 株中 10 株, 77%

Fig. 12 Urinary excretion of MT-141 and CTX after intravenous administration of 1 g in 3 healthy volunteers

◀Bioassay method▶

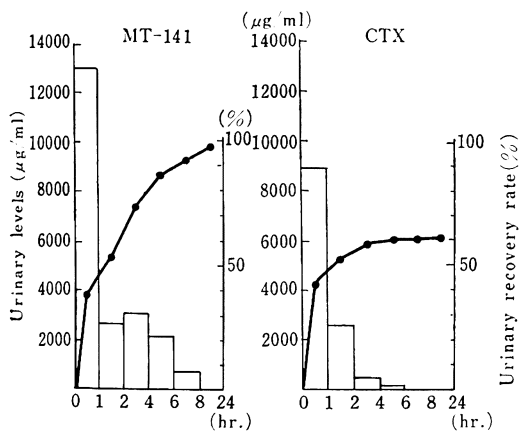
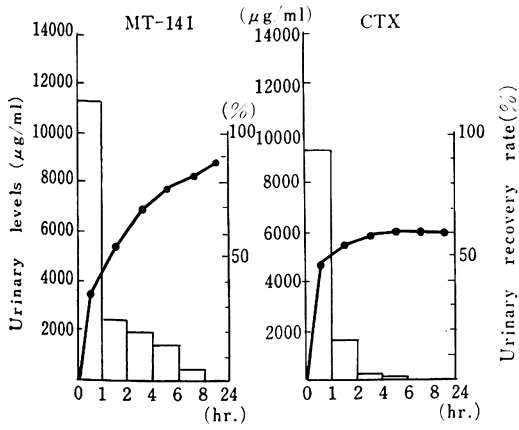


Fig. 13 Urinary excretion of MT-141 and CTX after intravenous administration of 1 g in 3 healthy volunteers

◀HPLC method▶



|                          | Drug   | Time after administration(hr.) |                |                |                |               |               |
|--------------------------|--------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
|                          |        | 0 ~ 1                          | 1 ~ 2          | 2 ~ 4          | 4 ~ 6          | 6 ~ 8         | 8 ~ 24        |
| Urinary levels (μg/ml)   | MT-141 | 13030<br>±1505.9               | 2704<br>±874.3 | 3148<br>±935.8 | 2170<br>±424.2 | 739<br>±152.7 | 117<br>±13.4  |
|                          | CTX    | 8967<br>±1729.5                | 2611<br>±819.7 | 508<br>±230.9  | 169<br>±62.1   | 35.3<br>±12.5 | 8.1<br>±4.97  |
| Urinary recovery rate(%) | MT-141 | 38.2<br>±0.54                  | 53.1<br>±1.47  | 73.7<br>±1.06  | 86.1<br>±0.77  | 92.5<br>±0.48 | 98.3<br>±0.89 |
|                          | CTX    | 42.2<br>±1.66                  | 52.7<br>±0.93  | 58.3<br>±1.28  | 59.9<br>±1.41  | 60.3<br>±1.39 | 60.7<br>±1.57 |

|                          | Drug   | Time after administration(hr.) |                |                |                |               |               |
|--------------------------|--------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
|                          |        | 0 ~ 1                          | 1 ~ 2          | 2 ~ 4          | 4 ~ 6          | 6 ~ 8         | 8 ~ 24        |
| Urinary levels (μg/ml)   | MT-141 | 11627<br>±2279.7               | 3406<br>±1131  | 2198<br>±366.9 | 1527<br>±249.5 | 551<br>±116.7 | 104<br>±10.2  |
|                          | CTX    | 9792<br>±1462.3                | 2005<br>±681.5 | 341<br>±162.3  | 90<br>±26.7    | 16.6<br>±5.66 | 0.86<br>±0.86 |
| Urinary recovery rate(%) | MT-141 | 33.9<br>±4.13                  | 52.3<br>±3.59  | 68.1<br>±5.84  | 76.9<br>±5.73  | 81.7<br>±5.94 | 86.9<br>±6.01 |
|                          | CTX    | 46.7<br>±1.87                  | 54.8<br>±1.80  | 58.4<br>±1.83  | 59.3<br>±1.85  | 59.5<br>±1.80 | 59.5<br>±1.79 |

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

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis<br>Underlying condition      | Catheter<br>(Route) | UTI group        | Treatment        |        |                   | Pyuria* | Bacteriuria*                                                      |                                                       |                     | Evaluation** |           | Side effects | Remarks                                     |
|----------|-----|-----|----------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|--------|-------------------|---------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------|--------------|-----------|--------------|---------------------------------------------|
|          |     |     |                                        |                     |                  | Dose<br>(g×/day) | Route  | Duration<br>(day) |         | Species                                                           | Count                                                 | MIC                 | UTI          | Dr        |              |                                             |
| 1        | 46  | ♂   | C.C.P.<br>1-Renal stone                | —                   | G-3              | 1 × 2            | D.I.V. | 5                 | +       | <i>C. freundii</i>                                                | 10 <sup>6</sup>                                       | >400                | Excellent    | —         | —            |                                             |
| 2        | 38  | ♀   | C.C.C.<br>Bladder diverticulum         | —                   | G-4              | 0.5 × 2          | I.V.   | 5                 | ±       | <i>K. pneumoniae</i>                                              | 10 <sup>7</sup>                                       | 0.78                | Excellent    | —         | —            |                                             |
| 3        | 76  | ♂   | C.C.C.<br>B.P.H.                       | +                   | G-1<br>(Urethra) | 0.5 × 2          | I.V.   | 5                 | ##      | <i>K. ozaenae</i><br><i>S. faecalis</i>                           | 10 <sup>7</sup><br>10 <sup>7</sup>                    | 100<br>50           | Moderate     | Excellent | —            |                                             |
| 4        | 55  | ♂   | C.C.C.<br>Neurogenic bladder           | —                   | G-6              | 0.5 × 2          | I.V.   | 5                 | +       | <i>S. epidermidis</i><br><i>S. faecalis</i><br><i>S. faecalis</i> | 10 <sup>7</sup><br>10 <sup>7</sup><br>10 <sup>5</sup> | 100<br>3.12<br>25   | Poor         | Fair      | —            | RBC 376→332<br>Hb 12.1→10.0<br>Ht 36.5→31.5 |
| 5        | 73  | ♂   | C.C.C.<br>Bladder tumor                | —                   | G-4              | 0.5 × 2          | D.I.V. | 5                 | +       | <i>E. cloacae</i><br><i>E. cloacae</i>                            | 10 <sup>7</sup><br>10 <sup>7</sup>                    | 400<br>400          | Poor         | Poor      | —            |                                             |
| 6        | 31  | ♂   | C.C.C.<br>Bladder tumor                | —                   | G-4              | 0.5 × 2          | D.I.V. | 5                 | +       | <i>C. freundii</i>                                                | 10 <sup>6</sup>                                       | 100                 | Moderate     | Fair      | —            |                                             |
| 7        | 76  | ♀   | C.C.C.<br>Bladder tumor                | —                   | G-6              | 0.5 × 2          | D.I.V. | 5                 | ±       | <i>K. pneumoniae</i><br><i>S. faecalis</i>                        | 10 <sup>6</sup><br>10 <sup>6</sup>                    | 0.39<br>0.10        | Moderate     | Fair      | —            |                                             |
| 8        | 55  | ♂   | P.P.I.<br>B.P.H.<br>Neurogenic bladder | —                   | G-6              | 0.5 × 2          | D.I.V. | 5                 | +       | <i>Acinetobacter</i><br><i>C. freundii</i><br><i>P. cepacia</i>   | 10 <sup>6</sup><br>10 <sup>6</sup><br>10 <sup>5</sup> | 100<br>50<br>12.5   | Moderate     | Fair      | —            |                                             |
| 9        | 57  | ♂   | C.C.C.<br>Bladder diverticulum         | +                   | G-1<br>(Urethra) | 0.5 × 2          | D.I.V. | 5                 | +       | <i>S. epidermidis</i><br><i>S. epidermidis</i>                    | 10 <sup>6</sup><br>10 <sup>5</sup>                    | 12.5<br>>400        | Poor         | Fair      | —            |                                             |
| 10       | 72  | ♀   | C.C.C.<br>Bladder tumor                | —                   | G-4              | 1 × 2            | D.I.V. | 5                 | +       | <i>E. cloacae</i><br><i>E. cloacae</i><br><i>P. aeruginosa</i>    | 10 <sup>7</sup><br>10 <sup>7</sup><br>10 <sup>7</sup> | >400<br>>400<br>400 | Poor         | Poor      | —            |                                             |
| 11       | 61  | ♀   | C.C.C.<br>1-Ureter tumor               | —                   | G-4              | 1 × 2            | D.I.V. | 5                 | ##      | <i>C. freundii</i><br><i>C. freundii</i><br><i>E. cloacae</i>     | 10 <sup>6</sup><br>10 <sup>3</sup><br>10 <sup>5</sup> | 200<br>200<br>>400  | Poor         | Poor      | —            |                                             |
| 12       | 37  | ♂   | C.C.C.<br>Bladder tumor                | —                   | G-4              | 1 × 2            | D.I.V. | 5                 | ##      | <i>C. freundii</i><br><i>E. cloacae</i>                           | 10 <sup>5</sup><br>10 <sup>5</sup>                    | 50<br>>400          | Poor         | Poor      | —            |                                             |
| 13       | 71  | ♂   | C.C.C.<br>Prostatic cancer             | —                   | G-4              | 1 × 2            | D.I.V. | 5                 | +       | <i>P. rettgeri</i>                                                | 10 <sup>6</sup>                                       | —                   | Moderate     | Fair      | —            |                                             |
| 14       | 76  | ♂   | C.C.C.<br>B.P.H.                       | +                   | G-1<br>(Urethra) | 1 × 2            | D.I.V. | 5                 | ##      | <i>P. mirabilis</i>                                               | 10 <sup>5</sup>                                       | 0.39                | Excellent    | Excellent | —            |                                             |

C.C.C.: Chronic complicated cystitis  
C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

P.P.I.: Post-prostatectomy infection  
B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
After treatment

\*\* U.T.I.: Criteria by the UTI committee  
Dr : Dr's evaluation

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

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis<br>Underlying condition                     | Catheter<br>(Route) | UTI group | Treatment       |        |                   | Pyuria* | Bacteriuria*                                   |                                                       |                    | Evaluation** |           | Side effects | Remarks                                                       |
|----------|-----|-----|-------------------------------------------------------|---------------------|-----------|-----------------|--------|-------------------|---------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|--------------|-----------|--------------|---------------------------------------------------------------|
|          |     |     |                                                       |                     |           | Dose<br>(g/day) | Route  | Duration<br>(day) |         | Species                                        | Count                                                 | MIC                | UTI          | Dr        |              |                                                               |
| 15       | 60  | ♀   | C.C.P.<br>I-Renal stone                               | —                   | G-3       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>E. coli</i>                                 | 10 <sup>7</sup>                                       | 0.39               | Moderate     | Good      | —            |                                                               |
| 16       | 73  | ♂   | P.P.I.<br>Prostatic cancer<br>I-Vesicoureteral reflux | —                   | G-2       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | ±       | <i>E. coli</i>                                 | 10 <sup>7</sup>                                       | 0.39               | Moderate     | Excellent | —            |                                                               |
| 17       | 75  | ♂   | P.P.I.<br>B.P.H.                                      | —                   | G-6       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>E. coli</i><br><i>S. marcescens</i>         | 10 <sup>4</sup><br>10 <sup>4</sup><br>10 <sup>4</sup> | 0.39<br>100<br>100 | Poor         | Poor      | —            |                                                               |
| 18       | 62  | ♂   | P.P.I.<br>Prostatic cancer                            | —                   | G-2       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>S. marcescens</i>                           | 10 <sup>7</sup>                                       | 50                 | Moderate     | Good      | —            |                                                               |
| 19       | 63  | ♂   | P.P.I.<br>B.P.H.                                      | —                   | G-2       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>S. marcescens</i>                           | 10 <sup>7</sup>                                       | 50                 | Moderate     | Fair      | —            |                                                               |
| 20       | 50  | ♂   | C.C.P.<br>I-Renal stone                               | —                   | G-3       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>S. liquefaciens</i><br><i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>7</sup><br><10 <sup>3</sup>                   | 400<br>>400        | Moderate     | Poor      | —            | RBC 379→325<br>Hb 12.9→11.6<br>Ht 38.5→32.5<br>Plts 21.5→11.1 |
| 21       | 72  | ♀   | C.C.C<br>Urethral prolapse                            | —                   | G-4       | 2 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>E. coli</i>                                 | 10 <sup>7</sup>                                       | 0.39               | Excellent    | Excellent | —            |                                                               |
| 22       | 58  | ♀   | C.C.C<br>Neurogenic bladder<br>Uretrovaginal fistula  | —                   | G-4       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>S. liquefaciens</i>                         | 10 <sup>7</sup>                                       | 400                | Moderate     | Good      | —            |                                                               |
| 23       | 68  | ♂   | P.P.I.<br>B.P.H.                                      | —                   | G-2       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>S. liquefaciens</i>                         | 10 <sup>7</sup>                                       | >400               | Moderate     | Poor      | —            |                                                               |
| 24       | 71  | ♂   | C.C.P.<br>Bladder tumor                               | +                   | G-1       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>C. freundii</i><br><i>P. aeruginosa</i>     | 10 <sup>7</sup><br>10 <sup>5</sup>                    | 400<br>>400        | Poor         | Poor      | —            |                                                               |
| 25       | 50  | ♂   | C.C.P.<br>Vesicoureteral reflux                       | —                   | G-6       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>S. liquefaciens</i><br><i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>5</sup><br>10 <sup>5</sup>                    | 200<br>>400        | Moderate     | Good      | —            |                                                               |
| 26       | 77  | ♂   | C.C.C.<br>B.P.H.                                      | +                   | G-1       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | ±       | <i>S. liquefaciens</i>                         | 10 <sup>5</sup>                                       | 200                | Moderate     | Good      | —            |                                                               |
| 27       | 66  | ♂   | C.C.C.<br>B.P.H.                                      | +                   | G-1       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>P. vulgaris</i><br><i>P. vulgaris</i>       | 10 <sup>7</sup><br>10 <sup>4</sup>                    | 0.39               | Poor         | Poor      | —            |                                                               |
| 28       | 62  | ♂   | C.C.C.<br>Neurogenic bladder                          | +                   | G-1       | 1 × 2           | D.I.V. | 5                 | +       | <i>P. vulgaris</i>                             | 10 <sup>7</sup>                                       | 0.20               | Moderate     | Good      | —            |                                                               |

C.C.C. : Chronic complicated cystitis      P.P.I. : Post-prostatectomy infection      \*\* U.T.I. : Criteria by the UTI committee  
C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis      B.P.H. : Benign prostatic hypertrophy      Dr. : Dr's evaluation

Table 1-3 Clinical summary of complicated UTI patients treated with MT-141

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis<br>Underlying condition            | Catheter<br>(Route) | UTI group | Treatment          |        |                   | Pyuria* |   |   | Bacteriuria*         |                 |      | Evaluation** |           | Side effects | Remarks |
|----------|-----|-----|----------------------------------------------|---------------------|-----------|--------------------|--------|-------------------|---------|---|---|----------------------|-----------------|------|--------------|-----------|--------------|---------|
|          |     |     |                                              |                     |           | Dose<br>(g × /day) | Route  | Duration<br>(day) |         |   |   | Species              | Count           | MIC  | UTI          | Dr        |              |         |
| 29       | 71  | ♀   | C.C.P.<br>r-Renal stone                      | —                   | G-3       | 1 × 2              | D.I.V. | 5                 | ##      | + | — | <i>P. mirabilis</i>  | 10 <sup>5</sup> | 0.39 | Moderate     | Excellent | —            |         |
| 30       | 75  | ♂   | C.C.C.<br>Bladder tumor                      | —                   | G-4       | 1 × 2              | D.I.V. | 5                 | ##      | — | — | <i>P. putida</i>     | 10 <sup>7</sup> | >400 | Excellent    | Excellent | —            |         |
| 31       | 58  | ♀   | C.C.P.<br>Ureteropelvic junction<br>stenosis | —                   | G-3       | 1 × 2              | D.I.V. | 5                 | ##      | — | — | <i>E. coli</i>       | 10 <sup>7</sup> | 0.39 | Excellent    | Excellent | —            |         |
| 32       | 79  | ♀   | C.C.C.<br>Bladder diverticulum               | —                   | G-4       | 1 × 2              | D.I.V. | 5                 | ##      | ± | — | <i>S. faecalis</i>   | 10 <sup>5</sup> |      | Moderate     | Good      | —            |         |
| 33       | 83  | ♂   | C.C.C.<br>B.P.H.                             | +                   | G-1       | 1 × 2              | D.I.V. | 5                 | ##      | ± | — | <i>P. aeruginosa</i> | 10 <sup>7</sup> | >400 | Moderate     | Excellent | —            |         |

C.C.C.: Chronic complicated cystitis

C.C.P.: Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H.: Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
After treatment\*\* U.T.I.: Criteria by the UTI committee  
Dr : Dr's evaluation

Table 2 Overall clinical efficacy of MT-141 in complicated UTI (0.5~2.0g×2/day, 5-day treatment)

| <div>Pyuria<br/>Bacteriuria</div>               | Cleared | Decreased | Unchanged                                 | Effect on bacteriuria |
|-------------------------------------------------|---------|-----------|-------------------------------------------|-----------------------|
| Eliminated                                      | 6       | 8         | 8                                         | 22 (67%)              |
| Decreased                                       |         |           |                                           | 0 ( 0%)               |
| Replaced                                        | 1       | 1         | 2                                         | 4 (12%)               |
| Unchanged                                       |         | 1         | 6                                         | 7 (21%)               |
| Effect on pyuria                                | 7 (21%) | 10 (30%)  | 16 (48%)                                  | Patient total<br>33   |
| <div><div></div></div> Excellent                | 6 (18%) |           | Overall effectiveness rate<br>24/33 (73%) |                       |
| <div><div></div></div> Moderate                 | 18      |           |                                           |                       |
| <div><div></div></div> Poor (Including failure) | 9       |           |                                           |                       |

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

| Group                   |                                   | No. of patients<br>(Percent of total) | Excellent | Moderate | Poor | Overall effectiveness rate |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-----------|----------|------|----------------------------|
| Monomicrobial infection | 1 st group (Catheter indwelt)     | 8 (24%)                               | 1         | 4        | 3    | 63%                        |
|                         | 2 nd group (Post prostatectomy)   | 4 (12%)                               |           | 4        |      | 100%                       |
|                         | 3 rd group (Upper UTI)            | 5 (15%)                               | 2         | 3        |      | 100%                       |
|                         | 4 th group (Lower UTI)            | 11 (33%)                              | 3         | 4        | 4    | 64%                        |
|                         | Subtotal                          | 28 (85%)                              | 6         | 15       | 7    | 75%                        |
| Polymicrobial infection | 5 th group (Catheter indwelt)     | 0 ( 0%)                               |           |          |      |                            |
|                         | 6 th group (Catheter not indwelt) | 5 (15%)                               |           | 3        | 2    | 60%                        |
|                         | Subtotal                          | 5 (15%)                               |           | 3        | 2    | 60%                        |
| Total                   |                                   | 33 (100%)                             | 6         | 18       | 9    | 73%                        |

が消失していることが注目された。

一方、MIC が 12.5μg/ml 以下でも、3 株が存続していた。投与後出現菌は、*P. aeruginosa* 3 株をはじめ Table 6 に示す 7 株であった。本剤によると思われる自他覚的副作用は 1 例もなかった。臨床検査値上、1 例 (Case 4) で末梢赤血球数 (376→332 万/mm<sup>3</sup>)、Hb (12.1→10.9 g/dl) および Ht (36.5→31.5%) の減少、他の 1 例 (Case 21) で赤血球数 (379→325 万/mm<sup>3</sup>)、Hb (12.9→11.6 g/dl)、Ht (38.5→32.5%) および血小板数 (21.5→11.1 万/mm<sup>3</sup>) の減少を認めたが、いずれも軽度であり、投薬終了後速やかに回復している。

III. 考 察

近年、注射用セフェム剤の開発にはめざましいものがあり、特に従来セフェロsporin C 系の基本骨格であ

る 7-アミノセフェロsporin 酸の 7α 位に -OCH<sub>3</sub> (メトキシ) 基を導入したセフェマイシン系剤の誕生は、これらの開発に一時代を画したものである。本系統剤は、細菌の産生する β-lactamase に分解されにくいことから、グラム陰性の弱毒菌にまでその抗菌スペクトラムが拡大されたことを特徴とするものである。これらのうち、既販のものとして CMZ<sup>3)</sup> および CFX<sup>4)</sup> があり、開発中のものとしては CTT<sup>5)</sup>、CBPZ<sup>6)</sup> があげられる。また、類縁化合物として、オキサセフェム系に属する LMOX<sup>7)</sup> も既販されている。

今回著者らは、尿由来の各種グラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力を、上記の各剤と比較したが、その結果、本剤の MIC 分布は、LMOX には全般的にやや劣るが、CMZ よりまさり、CBPZ には *Proteus* 属でまさるが、

Table 4 Bacteriological response to MT-141 in complicated UTI

| Isolate                | No. of strains | Eradicated(%) | Persisted* |
|------------------------|----------------|---------------|------------|
| <i>S. epidermidis</i>  | 2              | 1 ( 50%)      | 1          |
| <i>S. faecalis</i>     | 3              | 2 ( 67%)      | 1          |
| <i>E. coli</i>         | 5              | 5 (100%)      | 0          |
| <i>C. freundii</i>     | 6              | 5 ( 83%)      | 1          |
| <i>K. pneumoniae</i>   | 2              | 2 (100%)      | 0          |
| <i>K. ozaenae</i>      | 1              | 1 (100%)      | 0          |
| <i>E. cloacae</i>      | 2              | 0 ( 0%)       | 2          |
| <i>P. mirabilis</i>    | 2              | 2 (100%)      | 0          |
| <i>P. vulgaris</i>     | 2              | 1 ( 50%)      | 1          |
| <i>P. rettgeri</i>     | 1              | 1 (100%)      | 0          |
| <i>S. marcescens</i>   | 3              | 2 ( 67%)      | 1          |
| <i>S. liquefaciens</i> | 5              | 5 (100%)      | 0          |
| <i>P. aeruginosa</i>   | 2              | 2 (100%)      | 0          |
| <i>P. putida</i>       | 1              | 1 (100%)      | 0          |
| <i>Acinetobacter</i>   | 1              | 1 (100%)      | 0          |
| Total                  | 38             | 31 ( 82%)     | 7          |

\* Regardless of bacterial count

他では同等ないしやや劣るという成績を得た。体内動態では、健康成人で CTX より高い血中および尿中濃度が得られ、 $\beta$ 相血中半減期は約 2 時間と CTX より長いという成績であった。また、Bioassay 法と HPLC 法の成

Table 6 Strains\* appearing after MT-141 treatment in complicated UTI

| Isolate              | No. of strains (%) |
|----------------------|--------------------|
| <i>S. faecalis</i>   | 1 ( 14%)           |
| <i>E. cloacae</i>    | 2 ( 29%)           |
| <i>P. cepacia</i>    | 1 ( 14%)           |
| <i>P. aeruginosa</i> | 3 ( 43%)           |
| Total                | 7 (100%)           |

\* Regardless of bacterial count

績は良く近似していた。

臨床検討では、複雑性尿路感染症の各病態疾患群においてそれぞれ 60% 以上の有効率が得られ、良好な成績を示した。除菌効果において、MIC の高いものでも消失する傾向がみられ、マウス感染治療実験で良好な ED<sub>50</sub>を示した成績<sup>1)</sup>を反映するものと考えられた。特に、*C. freundii*, *S. liquefaciens* および *P. aeruginosa* においてこの傾向が顕著であった (Table 5)。ただし、*E. cloacae* においては、Fig. 5 に示すとおり MIC 分布で本剤に耐性のものが多く、臨床的にも 2 株中 2 株とも存続するという結果であった。これらの臨床成績を全般的にみると、33 例中 1 日用量が 4g のものは 1 例のみ

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response to MT-141 treatment

| Isolate                | MIC ( $\mu$ g/ml) |            |      |          | Inoculum size 10 <sup>6</sup> bacteria/ml |          |    |            |           |             | Not done   | Total       |
|------------------------|-------------------|------------|------|----------|-------------------------------------------|----------|----|------------|-----------|-------------|------------|-------------|
|                        | $\leq 0.39$       | 0.78       | 1.56 | 3.12     | 6.25                                      | 12.5     | 25 | 50         | 100       | >100        |            |             |
| <i>S. epidermidis</i>  |                   |            |      |          |                                           | 0/1      |    |            | 1/1       |             |            | 1/2         |
| <i>S. faecalis</i>     | 1/1               |            |      | 0/1      |                                           |          |    |            |           |             | 1/1        | 2/3         |
| <i>E. coli</i>         | 5/5               |            |      |          |                                           |          |    |            |           |             |            | 5/5         |
| <i>C. freundii</i>     |                   |            |      |          |                                           |          |    | 2/2        | 1/1       | 2/3         |            | 5/6         |
| <i>K. pneumoniae</i>   | 1/1               | 1/1        |      |          |                                           |          |    |            |           |             |            | 2/2         |
| <i>K. ozaenae</i>      |                   |            |      |          |                                           |          |    |            | 1/1       |             |            | 1/1         |
| <i>E. cloacae</i>      |                   |            |      |          |                                           |          |    |            |           | 0/2         |            | 0/2         |
| <i>P. mirabilis</i>    | 2/2               |            |      |          |                                           |          |    |            |           |             |            | 2/2         |
| <i>P. vulgaris</i>     | 1/2               |            |      |          |                                           |          |    |            |           |             |            | 1/2         |
| <i>P. rettgeri</i>     |                   |            |      |          |                                           |          |    |            |           |             | 1/1        | 1/1         |
| <i>S. marcescens</i>   |                   |            |      |          |                                           |          |    | 2/2        | 0/1       |             |            | 2/3         |
| <i>S. liquefaciens</i> |                   |            |      |          |                                           |          |    |            |           | 5/5         |            | 5/5         |
| <i>P. aeruginosa</i>   |                   |            |      |          |                                           |          |    |            |           | 2/2         |            | 2/2         |
| <i>P. putida</i>       |                   |            |      |          |                                           |          |    |            |           | 1/1         |            | 1/1         |
| <i>Acinetobacter</i>   |                   |            |      |          |                                           |          |    |            | 1/1       |             |            | 1/1         |
| Total                  | 10/11 (91%)       | 1/1 (100%) |      | 0/1 (0%) |                                           | 0/1 (0%) |    | 4/4 (100%) | 4/5 (80%) | 10/13 (77%) | 2/2 (100%) | 31/38 (82%) |

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

で、2g が 24 例および 1g が 8 例と、比較的低用量のものが多くわりには有効率が高く、複雑性尿路感染症に対し選択し得る薬剤と考えられた。

副作用、臨床検査値の変動で特に問題となるものはなく、安全性に関しても評価し得るものと思われる。ただし、本剤は 7-ACA 3 位側鎖に Thiomethyl tetrazole を有しており、飲酒併用による嫌酒剤 Disulfilam 様作用（アンタビュース様反応）発現の危険性があるため充分に注意して使用すべきことを付記する。

#### 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) 大越正秋，河村信夫（UTI 研究会代表）：UTI 薬効評価基準（第 2 版）。Chemotherapy 23：321～341，1980
- 3) 日根野 卓，山口欽也，伊藤 登，三田俊彦，石

神襄次：泌尿器科領域における CS-1170 の基礎と臨床。Chemotherapy 26（S-5）：487～500，1978

- 4) 大前博志，黒田泰二，片岡頌雄，三田俊彦，石神襄次：尿路感染症に対する Cefoxitin の応用。Chemotherapy 26（S-1）：560～565，1978
- 5) 黒田泰二，岡田 弘，原田益善，岡田泰長，守殿貞夫，石神襄次：泌尿器科領域における Cefotetan（YM 09330）の基礎および臨床。Chemotherapy 30（S-1）：688～702，1982
- 6) 荒川創一，中野康治，松本 修，片岡陳正，守殿貞夫，石神襄次：泌尿器科領域における T-1982 の基礎的および臨床的検討。Chemotherapy 30（S-3）：798～803，1982
- 7) 彦坂幸治，羽間 稔，黒田泰二，守殿貞夫，石神襄次：泌尿器科領域における 6059-S の基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 28（S-7）：808～819，1980

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON MT-141 IN THE UROLOGICAL FIELD

SOICHI ARAKAWA, SHIGENORI TADERA, TOSHIKAZU SHIMIZU  
MASUYOSHI HARADA, MINORU HAZAMA, NOBUMASA KATAOKA  
SADAO KAMIDONO and JOJI ISHIGAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Preclinical and clinical studies were carried out on MT-141, a new cephem antibiotic. The following findings were obtained.

1) Antibacterial activity: The MICs of MT-141 were determined for 8 species of gram-negative bacilli that were clinical isolates. The distribution of those MICs was compared with the MIC distributions determined for each of CBPZ, LMOX, CMZ and CEZ. Overall, MT-141 was found to be somewhat inferior to LMOX, superior to CMZ and CEZ, and superior to CBPZ against *Proteus* spp. but equal or somewhat inferior in relation to the other species.

2) *In vivo* Kinetics: MT-141 was administered to healthy volunteers in the form of a 1g one-shot intravenous injection, and then the kinetics of the drug in the body were investigated. This was performed by the crossover method, using CTX as the control drug. MT-141 was found to show higher serum concentrations, urinary concentrations and urinary recovery than CTX. In addition, the  $\beta$ -phase serum half-life of MT-141 was approximately 2 hours, which was longer than the half-life of CTX.

3) Clinical Results: MT-141 was administered to 33 cases of complicated urinary tract infection, and the therapeutic results were rated "excellent" in 6 patients and "good" in 18 patients, for an efficacy rate of 73%. The bacterial elimination rate was 82%. None of the patients experienced either subjective or objective side effects to MT-141. In the laboratory tests, one patient showed a decrease in the peripheral erythrocyte count, while one other patient showed decreases in both the peripheral erythrocyte count and the platelet count. Both cases of changed laboratory values were mild and transient in nature.