複雑性尿路感染症に対する MT-141 の臨床的検討

長岡修司・角井　徹・桝　知果夫・畑地康助・中野　博・仁平寛巳
広島大学医学部泌尿器科学教室
世古昭三・池本秀昭・三田憲明・広本宣彦・白石恒雄
松山赤十字病院泌尿器科

新しく開発されたセファマイシン系抗生物質 MT-141 の泌尿器科領域における臨床的検討を行なった。

複雑性尿路感染症患者 22 例に対して 1 回に本剤 1g を点滴静注，1 日 2 回，5 日間，合計 10g を投与し，UTI 判定基準[1] に従って判定を行ない以下の結果を得た。

1) 総合臨床効果は著効 3 例（13.6%），有効 8 例（36.4%），無効 11 例（50%）で総合有効率は 50% であった。

2) 細菌学的効果は本剤投与前の分離菌種 28 株中 18 株が消失し，消失率 64.3% であった。

MIC 100μg/ml 以上を示したのは *Enterobacter* sp., *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Serratia* sp. *Citrobacter*, *S. epidermidis* などであった。

3) 副作用は特記すべき事項を認めなかった。

新しく開発されたセファマイシン系抗生物質である MT-141 はグラム陽性菌，グラム陰性菌に対して広い抗菌力を有している。今回われわれは複雑性尿路感染症に対して MT-141 を投与し，臨床的検討を行なったので報告する。

I. 臨床的検討

1. 対象と方法

対象は昭和 57 年 9 月より昭和 57 年 12 月までの期間の広島大学医学部付属病院泌尿器科および松山赤十字病院泌尿器科の入院患者 22 例で，年齢は 46～83 歳，性別は男子 18 例，女子 4 例，いずれも尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性尿路感染症症例である。基礎疾患の内容は前立腺肥大症 7 例（うち 1 例は膀胱結石を合併），前立腺癌 3 例，前立腺摘出術後 3 例，膀胱部分切除術後 2 例，神経因性膀胱 2 例，膀胱腫瘍（放射線療法後）1 例，水腎症 1 例，腎腫瘍 1 例，尿管結石 1 例，尿管切石術後 1 例である。

MT-141 投与前後に，男子は中間尿・またはカテーテル尿，女子はカテーテル尿を採取して尿検査および尿の細菌学的検査を行ない，UTI 薬効評価基準の複雑性尿路感染症の患者条件に合致するものを対象とした。

投与方法は 1 回に本剤 1g を電解質液 500 ml に溶解し約 2 時間かけた点滴静注を行ない，これを 1 日 2 回，5 日間投与した。

臨床効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準（第 2 版）[1] の複雑性尿路感染症における薬効評価基準に従い，著効 (excellent)，有効 (moderate)，無効 (poor) の 3 段階に大別した。

副作用は MT-141 投与によるアレルギー症状に注意し，さらに投与前後の末梢血，肝，腎機能などの臨床検査所見について比較検討した。

また臨床分離菌の MIC を日本化学療法学会標準法[2] に従って測定し，臨床効果との関連を検討した。

2. 臨床成績

検討した症例 22 例の詳細を Table 1 に一括して示した。

次に膿尿および細菌尿に対する効果，および総合臨床効果を Table 2 に示した。本剤投与による膿尿の推移は正常化 6 例（27.3%），改善 4 例（18.2%），不変 12 例（54.5%）であった。

細菌尿は陰性化 8 例（36.4%），減少 1 例（4.5%），菌交代 4 例（18.2%），不変 9 例（40.9%）であった。

総合臨床効果は著効 3 例(13.6%)，有効 8 例(36.4%)，無効 11 例（50%）で，有効率 50% であった。

疾患病態群別の治療効果を Table 3 に示した。単独菌感染と複数菌感染では，有効率はそれぞれ 52.9%，40% と差はなかった。群別の有効率をみると，1 群 57.1%，2 群 50.0%，3 群 100%，4 群 20%，5 群は症例なし，6 群 40% であった。

細菌学的効果を Table 4 に示した。MT-141 投与前の分離菌株は 28 株で本剤投与後には 18 株が消失し，消失率は 64.3% であった。

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

Case No.	Age	Sex	Diagnosis / Underlying condition	UTI group	Pyuria*	Bacteriuria* Species	Count	MIC (10^6/ml)	Evaluation UTI	Side effects
1	69	♂	Chr. cystitis / Prostatic cancer	G-4	+ / (−)	*S. faecalis* / *S. faecalis*	10^7 / 10^6	>100 / >100	Poor	(−)
2	69	♂	Chr. cystitis / After prostatectomy	G-2	+ / ±	*Enterobacter* / *S. faecalis*	10^4 / 10^3	—	Poor	(−)
3	83	♂	Chr. cystitis / BPH	G-1	± / +	*E. coli* / *S. faecalis*	10^5 / 10^7	—	Poor	(−)
4	72	♂	Acute pyelonephritis / BPH	G-1	± / ±	*E. coli* / (−)	10^7	0.39	Moderate	(−)
5	83	♂	Chr. cystitis / BPH	G-4	± / ±	*S. faecalis* / *S. faecalis*	10^7 / 10^4	>100 / >100	Poor	(−)
6	72	♀	Acute pyelonephritis / Rt. renal tumor	G-3	± / ±	*E. coli* / (−)	10^7	0.39	Moderate	(−)
7	82	♂	Chr. cystitis / Rt. ureteral stone	G-1	± / ±	*Enterobacter* / (−)	10^7	>100	Moderate	(−)
8	56	♂	Chr. cystitis / Neurogenic bladder	G-1	± / ±	*P. aeruginosa* / *P. aeruginosa*	10^7 / 10^7	>100 / >100	Poor	(−)
9	79	♂	Chr. cystitis / Prostatic cancer	G-6	+ / ±	*P. vulgaris* / *S. faecalis* / *S. faecalis*	10^7 / 10^3 / 10^3	0.39 / >100 / >100	Poor	(−)
10	46	♀	Chr. pyelonephritis / Hydronephrosis	G-1	± / ±	*P. cepacia* / *P. cepacia*	10^7 / $<10^3$	50 / 50	Moderate	(−)
11	74	♂	Chr. cystitis / BPH / Bladder stone	G-6	+ / (−)	*S. faecalis* / *E. coli* / *S. faecalis*	10^6 / 10^4 / 10^4	>100 / 0.78 / >100	Poor	(−)
12	79	♂	Chr. cystitis / BPH	G-6	± / +	*P. vulgaris* / *P. aeruginosa* / *Enterobacter* / *S. faecalis*	10^7 / 10^7 / 10^4 / 10^3	0.78 / >100 / >100 / >100	Moderate	(−)
13	83	♂	Chr. cystitis / BPH	G-1	± / (−)	*K. pneumoniae* / *S. faecalis*	10^6 / 10^3	0.39 / >100	Moderate	(−)
14	68	♂	Chr. cystitis / After prostatectomy	G-2	+ / +	*Serratia* / (−)	10^4	—	Moderate	(−)
15	71	♂	Chr. pyelonephritis / After ureterolithotomy	G-6	+ / +	*Serratia* / *E. cloacae* / *S. faecalis* / *S. faecalis*	10^5 / 10^5 / 10^5 / 10^4	>100 / >100 / >100 / >100	Poor	(−)
16	70	♀	Chr. cystitis / After partial cystectomy	G-4	± / ±	*S. marcescens* / *S. marcescens* / *S. faecalis*	10^6 / 10^7 / 10^4	>100 / >100 / >100	Poor	(−)
17	58	♂	Chr. cystitis / After partial cystectomy	G-4	+ / (−)	*Serratia* / (−)	10^7	—	Excellent	(−)
18	82	♂	Chr. cystitis / BPH	G-1	± / ±	*S. faecalis* / *S. faecalis*	10^6 / 10^6	>100 / >100	Poor	(−)
19	61	♂	Chr. cystitis / After prostatectomy	G-6	+ / +	*S. epidermidis* / *S. faecalis* / (−)	10^4 / 10^3	>100 / >100	Moderate	(−)
20	62	♀	Acute pyelonephritis / Neurogenic bladder	G-3	± / (−)	*P. mirabilis* / (−)	10^7	0.39	Excellent	(−)
21	51	♂	Chr. pyelonephritis / Prostatic cancer	G-3	± / (−)	*M. morganii* / (−)	10^5	3.12	Excellent	(−)
22	73	♂	Chr. cystitis / Bladder cancer After irradiation	G-4	± / ±	*C. freundii* / *C. freundii*	10^6 / 10^3	>100 / >100	Poor	(−)

* Before treatment / After treatment

Table 2 Overall clinical efficacy of MT-141 in complicated UTI
2 g/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3	2	3	8 (36.4%)
Decreased			1	1 (4.5%)
Replaced	1	1	2	4 (18.2%)
Unchanged	2	1	6	9 (40.9%)
Efficacy on pyuria	6 (27.3%)	4 (18.2%)	12 (54.5%)	Case total 22

Excellent	3 (13.6%)	Overall effectiveness rate 11/22 (50%)
Moderate	8 (36.4%)	
Poor (or Failure)	11 (50.0%)	

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

Group		No. of Patients (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1 st group (Catheter indwelt)	7 (31.9%)	0	4	3	57.1%
	2 nd group (Post prostatectomy)	2 (9.1%)	0	1	1	50.0%
	3 rd group (Upper UTI)	3 (13.6%)	2	1	0	100 %
	4 th group (Lower UTI)	5 (22.7%)	1	0	4	20 %
	Subtotal	17 (77.3%)	3	6	8	52.9%
Polymicrobial infection	5 th group (Catheter indwelt) 6 th group (Catheter not indwelt)	5 (22.7%)	0	2	3	40 %
	Subtotal	5 (22.7%)	0	2	3	40 %
Total		22 (100%)	3	8	11	50 %

菌種別の消失率は *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *S. epidermidis* などはいずれも 100%, *Serratia* sp. 75%, *P. aeruginosa* 50%, *S. faecalis* 14.3% であり, *P. cepacia*, *Citrobacter* のそれぞれ 1 株は消失しなかった。

本剤投与後 *S. faecalis* 5 株, *Enterobacter* 1 株が新たに出現した (Table 5)。

本剤投与前の分離菌株のうち 24 株について MIC を測定した。これらの MIC と細菌学的効果の関係を Table 6 に示した。菌種別に検討すると, *E. coli* は 3 株すべて MIC 0.78μg/ml 以下で全例消失, *Proteus* 属 3 株も MIC 0.78μg/ml 以下で全例消失, *M. morgaii* 1 株は MIC 3.12μg/ml で消失, *K. pneumonlae* 1 株は MIC 0.39μg/ml 以下で消失, *Enterobacte* sp. 2 株は MIC 100μg/ml 以上の耐性菌であったが 2 株ともに消失, *Serratia* sp. 2 株も MIC 100μg/ml 以上の耐性菌であったが 1 株消失, *P. aeruginosa* 2 株は MIC 100μg/ml 以上の耐性菌であったが 1 株消失, *P. cepacia* 1 株は MIC 50μg/ml で消失せず, *Citrobacter* 1 株は MIC 100 μg/ml 以上で消失せず, *S. epidermidis* 1 株は MIC 100 μg/ml 以上の耐性菌であったが消失した。*S. faecalis* 7 株はいずれも MIC 100μg/ml 以上の耐性菌で 1 株が消失したのみであった。

全分離菌の消失率を MIC 別に検討すると MIC が 3.12μg/ml 以下では 8 株全株が消失し, 100% の非常に高い消失率であるが, 100μg/ml 以上の 15 株では 6 株

が消失し，消失率 40% であった。

3. 副作用

Table 4 Bacteriological response to MT-141 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted*
E. coli	4	4 (100 %)	0
P. vulgaris	2	2 (100 %)	0
P. mirabilis	1	1 (100 %)	0
M. morganii	1	1 (100 %)	0
K. pneumoniae	1	1 (100 %)	0
Enterobacter sp.	3	3 (100 %)	0
Serratia sp.	4	3 (75 %)	1
P. aeruginosa	2	1 (50 %)	1
P. cepacia	1	0 (0 %)	1
Citrobacter	1	0 (0 %)	1
S. epidermidis	1	1 (100 %)	0
S. faecalis	7	1 (14.3%)	6
Total	28	18 (64.3%)	10

* Persisted : Regardless of bacterial count

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

Isolate	No. of strains (%)
S. faecalis	5 (83%)
Enterobacter	1 (17%)
Total	6 (100%)

* : Regardless of bacterial count

発疹，アレルギー性変化，胃腸障害などの自覚症状は全例に認められなかった。血液像，肝機能および腎機能検査，その他の臨床検査成績においても，本剤投与によると思われる異常値を示した例は認めなかった。

II. 考　　按

新しく半合成されたセファマイシン系抗生物質である MT-141 は各種好気性及び嫌気性グラム陽性菌，グラム陰性菌（緑膿菌を除く）に対して広範な抗菌スペクトルを有し，その作用は殺菌的である。

本剤の血中濃度は高く，かつ半減期は約2時間半とセフォタキシム[3]，セフメタゾール[4]などと比較して明らかに長い。本剤は体内でほとんど代謝を受けず，その約 90% が尿中へ排泄され，これも上記2者に比較して同等，もしくはそれ以上[3,4]の優れた成績である。したがって特に尿路感染症に対して有用性が高いと考えられる。

毒性については急性，亜急性および慢性毒性は極めて低く，本剤の局所刺激性はセフメタゾール，セファゾリンよりも低い。

そこで自験例では複雑性尿路感染症のみを対象として，その臨床上の有用性を検討した。

臨床効果は膿尿に対する効果，細菌尿に対する効果ともに今一歩の感があり，総合有効率 50% とやや不満足な結果であった（Table 2）。

今回のわれわれの検討結果を低調に終らせた原因として，*S. faecalis* 7 株があげられる。分離された *S. faeca-*

Table 6 Relation between MIC and bacteriological response in MT-141 treatment

Isolate	MIC (μg/ml) Inoculum size 10^6 cells/ml										Not done	Total
	≦0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		
E. coli	2/2	1/1									1/1	4/4
P. vulgaris	1/1	1/1										2/2
P. mirabilis	1/1											1/1
M. morganii				1/1								1/1
K. pneumoniae	1/1											1/1
Enterobacter sp.										2/2	1/1	3/3
Serratia sp.										1/2	2/2	3/4
P. aeruginosa										1/2		1/2
P. cepacia								0/1				0/1
Citrobacter										0/1		0/1
S. epidermidis										1/1		1/1
S. faecalis										1/7		1/7
Total	5/5 (100%)	2/2 (100%)		1/1 (100%)				0/1 (0%)		6/15 (40%)	4/4 (100%)	18/28 (64.3%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

lis 7株はすべてが MIC 100μg/ml 以上の耐性菌であり本剤による消失は1株のみであった。

起炎菌に占める *S. faecalis* の割合は単純性尿路感染症においては7.1%にすぎないが，複雑性尿路感染症においては 16.4% に達する[5]という。

しかし本剤は *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Serratia* sp. などには非常に優れた効果を示し，さらに MIC 100μg/ml 以上を示す耐性菌でさえ15株中6株(40%)が消失し，*S. faecalis* 7株を除いて考えるなら，耐性菌8株中5株（62.5%）が消失している。この事実は尿中に排泄される本剤が非常に高濃度であることを示唆するもので，尿路感染症においては病原菌の MIC が100μg/ml という耐性菌であっても，本剤の高い尿中濃度により治療効果が得られる可能性が高いものと考えられる。

文　献

1) 大越正秋，他：UTI 薬効評価基準（第2版）。Chemotherapy 28：324～341, 1980
2) MIC測定法改定委員会：最小発育阻止濃度(MIC)測定再改定について。Chemotherapy 29：76～79, 1981
3) 真下啓明，他：Cefotaxime に関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28(S-1)：194～217, 1980
4) 河田幸道：Cefmetazole の吸収，排泄，分布，代謝について。感染症学雑誌 53(2)：66～74, 1979

EVALUATION OF MT-141 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION

Shuji Nagaoka, Toru Sumii, Chikao Masu, Kosuke Hataji
Hiroshi Nakano and Hiromi Nihira
Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

Syozo Seko, Hideaki Ikemoto, Noriaki Sanda
Nobuhiko Hiromoto and Tsuneo Siraishi
Department of Urology, Matsuyama Red-cross Hospital

Clinical studies were made on MT-141, a new cephamycin antibiotic, in department of Urology. Twenty-two patients suffering from complicated urinary tract infection were tried with MT-141.

The results were as follows ; excellent in 3 cases, moderate in 8 cases, poor in 11 cases and the overall effectiveness rate was 50%.

Bacteriological outcome was as follows : eradicated in 18 strains (64.3%), persisted in 10 strains (35.7%), out of 28 strains isolated.

MIC was more than 100 μg/ml in the strains as follows ; *Enterobacter* sp., *S. faeacalis*, *P. aeruginosa*, *Serratia* sp., *Citrobacter*, *S. epidermidis*.

No side effect was observed in all cases.