

## 尿路感染症に対する MT-141 の基礎的・臨床的検討

近藤捷嘉・松本 茂・山本志雄・大橋洋三  
 亀井義広・森岡政明・平野 学\*・藤田幸利  
 高知医科大学泌尿器科学教室  
 (主任：藤田幸利教授)

\*現栗林病院泌尿器科

MT-141 について基礎的・臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 尿路感染症より分離したグラム陰性桿菌 46 株、グラム陽性球菌 11 株について本剤の MIC を測定した。*E. coli*, *Proteus sp.*, *K. pneumoniae* などには強い抗菌力を示した。
2. 健康成人 3 名に本剤 1g を one-shot 静注し、注射後 24 時間までの血中濃度、尿中排泄を検討した。血中濃度では 3 例とも注射後 15 分で 100  $\mu\text{g/ml}$  以上を示し、以後速やかに減少し、注射後 24 時間では検出しえなかった。24 時間までの尿中回収率は 79.5% から 96.6% であった。
3. 複雑性尿路感染症 10 例に本剤を投与した。UTI 基準での臨床効果は 5 例中著効 1 例、有効 2 例、無効 2 例であった。
4. 副作用は 10 例中 1 例に下痢を認め、本剤の投与を中止した。臨床検査では白血球数の減少を 1 例に認め、本剤との関係が疑われたが、断定できなかった。

MT-141 は新しく開発されたセファマイシン系抗生剤であり、Fig. 1 に示す構造式を有する。本剤の臨床分離株に対する抗菌力、健康成人における体内動態について検討した。また、同時に尿路感染症に対し本剤を使用したので、その臨床成績とあわせ報告する。

### I. 対象および方法

#### 1. 抗菌力

尿路感染症より分離、保存せるグラム陰性桿菌 46 株、グラム陽性球菌 11 株について、日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度を測定した。接種菌量は  $10^8$  cells/ml および  $10^6$  cells/ml である。

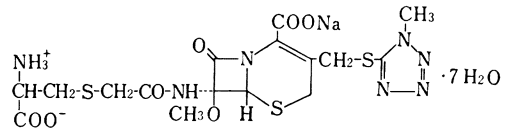
#### 2. 血中濃度および尿中排泄

健康成人 3 名に MT-141 1g を生理食塩液 20ml に溶解、one-shot 静注し、注射後 24 時間までの血中および尿中濃度を測定した。方法は *E. coli* NIHJ-JC2 株を指示菌とする薄層カップ法で、標準曲線の作成は血中濃度においてはモニターロール I を、尿中濃度においては pH7.0 1/15M リン酸緩衝液を使用した。

#### 3. 臨床例における検討

高知医科大学泌尿器科の入院患者を対象とした。尿路感染症の種類はいずれも複雑性尿路感染症であり、慢性腎盂腎炎 4 例、慢性膀胱炎 6 例である。本剤の投与方法は 1 回 1g、1 日 2 回点滴静注で行ない、3~5 日間投与した。臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>1)</sup>

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



に従って行った。また、同時に本剤投与による自覚的副作用および投与前後の血液生化学的検査値の変動についても検討した。

### II. 成 績

#### 1. 抗菌力

$10^8$  cells/ml 接種での成績をみると、*E. coli* 20 株はすべて 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布しており、強い抗菌力を示している。*Proteus sp.*, *K. pneumoniae* は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  から 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、*Serratia sp.* では 11 株中 9 株が、*P. aeruginosa* は 2 株ともが 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性であった。グラム陽性球菌においては *S. aureus*, *S. epidermidis* とも 12.5  $\mu\text{g/ml}$  から 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布していた (Table 1)。

$10^6$  cells/ml 接種の成績をみると、グラム陰性桿菌のうち、*E. coli*, *Proteus sp.*, *K. pneumoniae*, *Serratia sp.* では  $10^6$  cells/ml 接種に比して 1~4 管程度抗菌力の成績が良好であった。*P. aeruginosa* では 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性であり、グラム陽性球菌では 1~2 管程度良好な成績を示すのみであった (Table 2)。

Table 1 Susceptibility of organisms isolated from UTI to MT-141

(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

Organisms	No. of strains	MIC <sub>s</sub> ( $\mu$ g/ml)											
		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$	
<i>E. coli</i>	20			3	9	8							
<i>Proteus mirabilis</i>	6						2	4					
<i>Proteus vulgaris</i>	3					2		1					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4				3	1							
<i>Serratia marcescens</i>	11									2			9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2												2
<i>E. coli</i> NIHJ-JC2	1				1								
<i>Staphylococcus aureus</i>	7								1	4	1		1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4									2			2

Table 2 Susceptibility of organisms isolated from UTI to MT-141

(Inoculum size  $10^6$  cells/ml)

Organisms	No. of strains	MIC <sub>s</sub> ( $\mu$ g/ml)											
		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	$100 \leq$	
<i>E. coli</i>	20	1	5	9	5								
<i>Proteus mirabilis</i>	6			6									
<i>Proteus vulgaris</i>	3			3									
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4			4									
<i>Serratia marcescens</i>	11							2		1			8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2												2
<i>E. coli</i> NIHJ-JC2	1				1								
<i>Staphylococcus aureus</i>	7							1	3	1	1		1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4								2		1		1

## 2. 血中濃度および尿中排泄

## 1) 血中濃度

静注後 15 分で 3 例とも  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の高い血中濃度を示し、以後速やかに減少し、注射後 2 時間で  $12.5 \mu\text{g/ml} \sim 25.0 \mu\text{g/ml}$  となり、6 時間後では  $5.0 \mu\text{g/ml} \sim 8.3 \mu\text{g/ml}$  であった。注射後 24 時間では 3 例とも検出しなかった (Table 3, Fig. 2)。

## 2) 尿中排泄

静注後 2 時間までの尿中回収率は 43.5% から 53.9% と良好であり、24 時間では 79.5% から 96.6% であった。尿中濃度は注射後 2 時間までが最も高く、 $1,900 \mu\text{g/}$

Fig. 2 Serum levels of MT-141 after intravenous administration of 1g in normal volunteers

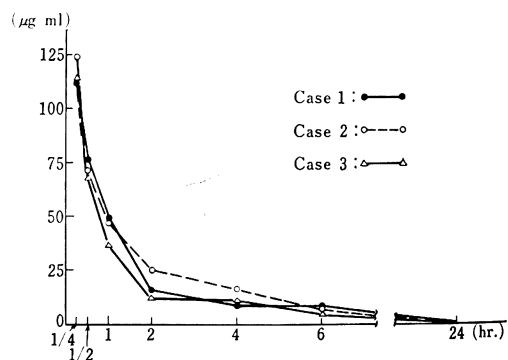


Table 3 Serum levels of MT-141 after intravenous administration of 1g in normal volunteers

Case	( $\mu$ g/ml)							(hrs)
	0	1/4	1/2	1	2	4	6	
1	0	112	76	49	15.4	9.0	8.3	0
2	0	124	71	47	25.0	16.2	6.8	0
3	0	114	68	37	12.5	11.0	5.0	0

$\text{ml} \sim 3,000 \mu\text{g/ml}$  を示した。また、注射後 6~24 時間においてもなお  $92 \mu\text{g/ml} \sim 117 \mu\text{g/ml}$  とかなり高い尿中濃度が得られた (Table 4, Fig. 3)。

## 3. 臨床成績

本剤を投与した症例は慢性腎盂腎炎 4 例、慢性膀胱炎 6 例 (Table 5) である。これらのうち UTI 基準に合致するのは 5 例である。症例 3, 4, 8, 10 は本剤投与前の尿

Table 4 Urinary recovery of MT-141 after intravenous administration of 1g in normal volunteers

Case		hrs.					
		0	0~2	2~4	4~6	6~24	0~24
1	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	0	3,000	1,850	160	92	
	Urine volume (ml)		156	160	483	1,360	
	Recovery (mg)		468	296	77.3	125.1	966.4
2	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	0	1,900	570	195	117	
	Urine volume (ml)		229	330	310	950	
	Recovery (mg)		435.1	188.1	60.5	111.2	794.9
3	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	0	2,450	1,500	215	117	
	Urine volume (ml)		220	104	145	1,415	
	Recovery (mg)		539	156	31.2	165.6	891.8

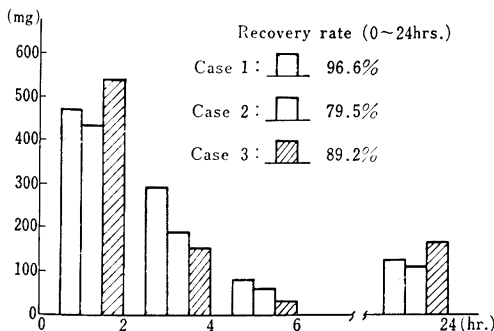
Table 5-1 Clinical summary of complicated UTI treated with MT-141

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	UTI group	Dosage (g/day $\times$ days)	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation (UTI**)	Side effects
1	55 F	Chronic pyelonephritis (rt. renal calculi post-opc)	G-3	$2 \times 5$	Before treatment	<i>Serratia</i> sp. $10^6$	Good	-
					After treatment	<i>Serratia</i> sp. $10^3 >$		
2	21 F	Chronic pyelonephritis (rt. solitary kidney ) rt. VUR	G-3	$2 \times 3$	Before treatment	<i>S. faecalis</i> $10^6$	Poor	-
					After treatment	<i>S. faecalis</i> $10^4$		
3	57 M	Chronic pyelonephritis (rt. renal calculi)		$2 \times 5$	Before treatment	(-)	Drop-out	-
After treatment	<i>S. epidermidis</i> $10^3 >$							
4	67 F	Chronic pyelonephritis (lt. renal calculi)		$2 \times 5$	Before treatment	(-)	Drop-out	-
					After treatment	(-)		
5	67 M	Chronic cystitis (bladder neck polyp)	G-6	$2 \times 5$	Before treatment	<i>Flavobacterium</i> sp. $10^5$ <i>S. epidermidis</i>	Excellent	-
					After treatment	<i>S. faecalis</i> $10^3 >$		

\* Before treatment  
After treatment

\*\*UTI: Criteria by the UTI committee

Fig. 3 Urinary recovery of MT-141 after intravenous administration of 1g in normal volunteers



中細菌数が少なく drop-out とした。症例 9 は投与直前の GOT, GPT が高値であったため、臨床検討には不適當と考え投与を中止した。

UTI 基準に合致した 5 例のうち、慢性腎盂腎炎 2 例では有効 1 例、無効 1 例であった。慢性膀胱炎 3 例では著効 1 例、有効 1 例、無効 1 例であった。5 例のうち 3 例に臨床効果が認められた。

#### 4. 副作用

本剤投与によると考えられる副作用は 10 例中 1 例 (症例 8) で下痢を認めた。本症例における下痢は本剤投与 2 日目より出現し、本剤を中止するとともに、止瀉剤を投与し、中止後 2 日目に消失した。他に、発疹、シ

Table 5-2 Clinical summary of complicated UTI treated with MT-141 (continued)

No.	Age Sex	Diagnosis (Underlying condition)	UTI group	Dosage (g/day×days)	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation (UTI**)	Side effects
6	77 M	Chronic cystitis (BPH)	G-1	2×5	5-10	<i>A. odorans</i> 10 <sup>6</sup>	Good	—
	—				<i>Serratia</i> sp. 10 <sup>6</sup>			
7	77 M	Chronic cystitis (bladder tumor post-ope)	G-4	2×5	#	<i>Serratia</i> sp. 10 <sup>4</sup>	Poor	—
	15-18				<i>Serratia</i> sp. 10 <sup>3</sup>			
8	63 M	Chronic cystitis (bladder calculi post-ope, neurogenic bladder)		2×3	10-15	<i>S. faecalis</i> 10 <sup>3</sup> >	Drop-out	Diarrhea
	6-8				(-)			
9	85 M	Chronic cystitis (prostatic calculi BPH post-ope, Chronic hepatitis)	G-6	2×3	#	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>6</sup>	Drop-out	—
	#				<i>Flavobacterium</i> sp. 10 <sup>6</sup>			
10	69 M	Chronic cystitis (BPH)		2×5	15-20	(-)	Drop-out	—
	10-15				(-)			

Table 6 Laboratory findings before and after administration of MT-141

No.	RBC (×10 <sup>4</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		Thr. (×10 <sup>4</sup> )		GOT (u.)		GPT (u.)		Al.P-ase (IU/L)		BUN (mg/dl)		Cr. (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	355	362	11.6	11.9	34.0	35.0	5,500	3,800	26.1	20.0	56	70	47	60	103	121	11	14	0.6	0.7
2	395	368	11.8	11.0	37.0	33.5	11,000	5,000	20.0	18.2		14		5		119	16	18	0.8	0.7
3	526	489	18.0	16.6	51.5	47.5	9,600	6,700	26.2	23.0	39	45	67	102	154	167	18	13	0.7	0.8
4	357	322	11.2	10.3	36.0	33.5	5,200	5,600	27.2	25.4	33	35	15	32	284	319	24	21	0.9	0.9
5	389	397	11.9	12.1	36.5	37.0	3,800	4,900	26.8	25.3	20	22	11	18	116	107	18	20	1.2	1.1
6	421	459	13.1	14.1	38.0	41.5	4,100	3,700	22.3	24.5	25	21	13	12	90	96	15	15	0.6	0.7
7	379	379	12.2	12.2	38.5	37.5	8,800	6,100	24.5	24.6	16	15	10	10	99	104	15	21	0.9	0.9
8	435	443	14.1	14.6	43.0	43.5	6,800	4,500	21.7	24.2	28	25	22	19	101	108	11	18	0.7	0.8
9	447		16.2		46.5		3,300		20.8		488	419	430	407	188	203	20	19	0.9	1.0
10	459	436	14.5	13.6	41.5	38.5	13,000	6,900	20.3	18.6	56	38	47	38	174	156	17	9	0.8	0.9

B : Before

A : After

ショックなどアレルギー症状と考えられる副作用は認めない。

臨床検査値の変動は血液像、GOT、GPT、Al. Pase、BUN、Cr について検討した (Table 6)。血液像では症例1において白血球数が5,500から3,800と減少しており、本剤との関係が疑われるが、断定できない。症例6では同じく白血球数が4,100から3,700となっているが、この症例では投与前値も低く、本剤との関係はないものとする。GOT、GPTについては症例3でGOTが39 u. から45 u. に軽度上昇しており本剤との関係が疑われるが断定はできない。また症例1のGOT、GPTおよび症例3のGPTが投与後上昇しているが、いずれ

も投与前よりすでに高値を示しており、本剤との関係はないものと思われる。BUN、Cr. では本剤によると思われる異常値を示すものはみられなかった。

### III. 考 按

MT-141は各種細菌の産生するβ-lactamaseに安定であり、グラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を有するとされている<sup>2)</sup>。われわれの検討でも*E. coli* 20株すべてが1.56 μg/ml以下にあり、*Proteus* sp., *K. pneumoniae*では6.25 μg/ml以下に分布していた。しかし、*P. aeruginosa*および*Serratia* sp.のほとんどの株が100 μg/ml以上の耐性であった。また、グラム陽性球菌についてもわれわれの検討では高いMICを示した。

血中濃度および尿中排泄についてわれわれは健康成人3名において one-shot 静注時の成績を検討した。静注後15分では112  $\mu\text{g/ml}$ ~124  $\mu\text{g/ml}$  と高い血中濃度が得られ、6時間でも5.0  $\mu\text{g/ml}$ ~8.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、尿中への移行も良好であり、注射後24時間までの尿中回収率は79.5% から96.6% であった。以上の抗菌力の成績および血中濃度、尿中排泄の結果から考えて、本剤は尿路感染症への臨床応用が期待される。

臨床検討は尿路感染症10例を対象として行なったが、UTI 薬効評価基準に合致したのは5例である。同基準に従って臨床効果も判定すると、5例中著効1例、有効2例、無効2例であった。UTI 基準での群別で見ると、単独感染4例では有効2例、無効2例となり、混合感染の1例が著効であった。臨床効果と分離菌種の間関係をみると、無効例は *Serratia* sp. および *S. faecalis* の感染例である。さらに *Serratia* sp. は菌数の減少を認めるものの、2株とも存続し、他の1例では投与後に出現している。われわれの基礎的な検討でも *Serratia* sp. には耐性株を多く認め、さらに本剤が一般的にグラム陽性球菌に高い MIC を示す成績<sup>2)</sup> と一致している。本剤は高い血中濃度を示し、さらに尿中への排泄も良好

である。しかし、泌尿器科領域において多くみられる複雑性尿路感染症での *Serratia* sp. *P. aeruginosa* あるいはグラム陽性球菌、特に *S. faecalis* などの感染例に対する本剤の臨床応用についてはさらに検討を要するものとする。今回の検討では症例数が少なく、本剤の臨床効果について十分な判定は行いえなかった。しかし、対象がすべて複雑性尿路感染症であったが、5例中3例に臨床効果が得られた。

副作用は本剤を投与した10例について検討したが、発疹、ショックなどの重篤な副作用はなく、1例に下痢を認めたのみである。下痢に対しては本剤の投与中止および止瀉剤の内服により2日目で消失した。臨床検査については10例中1例に白血球数の減少(5,500→3,800)および GOT の上昇(39 u.→45 u.)を認め、本剤との関係が疑われたが、断定はできない。

#### 文 献

- 1) UTI 研究会：UTI 薬効評価基準（第2版）。第26回日本化学療法学会総会，1978。
- 2) 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。

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON MT-141 IN URINARY TRACT INFECTIONS

KATSUYOSHI KONDO, SHIGERU MATSUMOTO, YUKIO YAMAMOTO,  
YOZO OHASHI, YOSHIHIRO KAMEI, MASAOKI MORIOKA,  
MANABU HIRANO\* and YUKITOSHI FUJITA  
Department of Urology, Kochi Medical School, Nangoku, Japan  
(Director : Prof. Y. FUJITA)

Experimental and clinical studies on MT-141 in urinary tract infections were performed.

1) Minimal inhibitory concentrations of MT-141 were determined in 57 strains isolated from urinary tract infections by the plate dilution method. In  $10^6$  cells/ml inoculum size, MT-141 was extremely active against *E. coli*, *Proteus* sp. and *K. pneumoniae*.

2) MT-141 1 g was administered to three normal volunteers by one shot intravenous injection. The serum levels showed 112  $\mu\text{g/ml}$ -124  $\mu\text{g/ml}$  at 15 minutes after administration. The urinary recovery rate within 24 hours was 79.5%~96.6%.

3) Ten cases with complicated urinary tract infections were treated with a daily dose of MT-141 1 g intravenously. The rate of sufficient efficacy was 60.0% according to the criteria by the committee of UTI in five cases.

4) No side effect was observed in ten cases except one with diarrhea. On laboratory examinations of ten cases, leukopenia was observed in one case.

\* Present address : Department of Urology, Ritsurin Hospital, Takamatsu, Kagawa