

## 尿路感染症における MT-141 の基礎的・臨床的検討

川島尚志・後藤俊弘・川原元司・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

阿世知 節 夫・坂 本 日 朗

鹿児島市立病院泌尿器科

永 田 進 一・八 木 静 男

佐賀県立病院好生館泌尿器科

小 島 道 夫・島 田 剛

国立都城病院泌尿器科

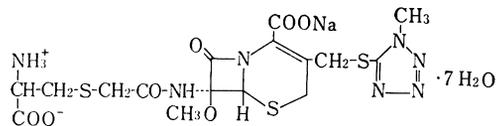
*S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 各 25 株計 225 株に対する MT-141, CMZ, CPZ 3 剤の MIC を化学療法学会標準法により  $10^8$ /ml,  $10^9$ /ml 接種で測定した。その結果 MT-141 の *S. epidermidis*, *S. faecalis* 両グラム陽性球菌に対する抗菌力は他 2 剤より劣った。*E. coli* に対し  $10^8$ /ml 接種で本剤は  $1.56 \mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを有し,  $1.56 \mu\text{g/ml}$  以下に 22 株 (88%) が分布する極めて強い抗菌力を示し, CMZ, CPZ より 1~2 段階優れていた。*K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Enterobacter*, *S. marcescens* に対し  $10^8$ /ml 接種で本剤は  $>100 \mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを有し, 他 2 剤とほぼ同等の MIC 分布であった。一方 *P. mirabilis* に対し  $10^8$ /ml 接種で本剤は  $3.13 \mu\text{g/ml}$  に, *P. vulgaris* に対し  $3.13$  および  $25 \mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを有し, 他 2 剤より数段階強い抗菌力を示した。

急性単純性腎盂腎炎 1 例および慢性複雑性尿路感染症 24 例に対し MT-141 を投与し, UTI 薬効評価基準 (第 2 版) および追加暫定案に合致する 1 例および 21 例に対して同基準により効果判定を行ない, また 25 例全例について副作用の検討を行なった。その結果, 急性単純性腎盂腎炎 1 例は有効であり, 慢性複雑性尿路感染症では 21 例中著効 2 例, 有効 11 例, 無効 8 例, 総合有効率 61.9% の成績が得られた。自覚的副作用は全く認められず, 臨床検査値異常としては軽度の好酸球増多 3 例, Al-P 値の軽度上昇 2 例, GPT 値軽度上昇 1 例のみみられた。

注射用 cephem 系抗生物質の中には cephalosporin 系抗生物質と cephamycin 系抗生物質があるが, 後者には 7 ACA 骨格の 7 位側鎖にメトキシ基 ( $-\text{OCH}_3$ ) をもつことで理論上  $\beta$ -lactamase に対する安定性, 抗菌力の増強および抗菌スペクトルの拡大が期待されている。cephamycin 系抗生物質としては既に市販され臨床応用されている Cefoxitin (CFX)<sup>1)</sup>, Cefmetazole (CMZ)<sup>2)</sup>, また開発中の Cefotetan (CTT)<sup>3)</sup>, Cefbuperazone (CB-PZ)<sup>4)</sup> がある。また基本母核 1 位の S 原子が O 原子に置換された oxacephem 系抗生物質である Latamoxef (LMOX)<sup>5)</sup> も類縁抗生物質であり, 臨床に供せられている。これら cephamycin 系抗生物質は  $\beta$ -lactamase に安定であり, いわゆる第 1 世代 cephem 系抗生物質が無効であった *Enterobacter*, *S. marcescens*, *P. vulgaris* などに対してかなりの抗菌力を示し, 抗菌スペクトルの

拡大をもたらした。MT-141 は cephamycin 系抗生物質として開発され, 広い抗菌スペクトルと抗菌力の増強が期待されている。本剤の試験管内抗菌力および臨床に應用した成績について検討したので報告する。Fig. 1 に本剤の化学構造式を示した。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



### I. 実験方法および材料

#### 1. 抗菌力

教室保存の尿路感染症分離 *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Enterobac-*



*E. coli* 25 株に対する本剤の抗菌力は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを有し、1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下に 22 株 (88%) が分布した。CMZ, CPZ は感受性ピークを各 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に有し、本剤より 1~2 段階劣った。10<sup>8</sup>/ml 接種では本剤は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、>100  $\mu\text{g/ml}$  の株を除く全株が 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。CMZ は幅広い分布を示し、0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下の感受性株は本剤より多くの株数が分布したが、0.39  $\mu\text{g/ml}$  以上 >100  $\mu\text{g/ml}$  に分布する菌株が多かった。CPZ は本剤より 1 段階劣る抗菌力を示し、CPZ と CMZ では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下では CMZ の方が感受性株の分布が多かった (Fig. 6, 7)。

*C. freundii* 25 株に対し 10<sup>8</sup>/ml 接種で本剤は 0.78 ~12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 7 株 (28%), 50  $\mu\text{g/ml}$  以上に 18 株 (72%) と感受性と耐性に分かれる傾向がみられた。

CMZ, CPZ も本剤とほぼ同様の分布であったが、累積百分率では本剤が最も優れ、次いで CPZ, CMZ の順であった。10<sup>6</sup>/ml 接種では 3 剤とも感受性は良好となったが、特に CMZ では顕著であった (Fig. 8, 9)。

*K. pneumoniae* 25 株に対し 10<sup>8</sup>/ml 接種で本剤は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  および >100  $\mu\text{g/ml}$  に二峯性ピークを示した。>100  $\mu\text{g/ml}$  の 9 株を除く残り 16 株 (64%) が 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。CMZ はピークは >100  $\mu\text{g/ml}$  にあるが、やや幅広く分布しており、CPZ は本剤同様 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , >100  $\mu\text{g/ml}$  にピークをもつ二峯性分布を示した。累積百分率では本剤, CPZ, CMZ の順に良好な抗菌力を示した。10<sup>6</sup>/ml 接種では本剤, CMZ は 2 段階, CPZ は 1 段階感受性が良好となり、3 剤の累積百分率は互いに接近した形になり、抗菌力に大きな差はみられなかった (Fig. 10, 11)。

Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 25 strains

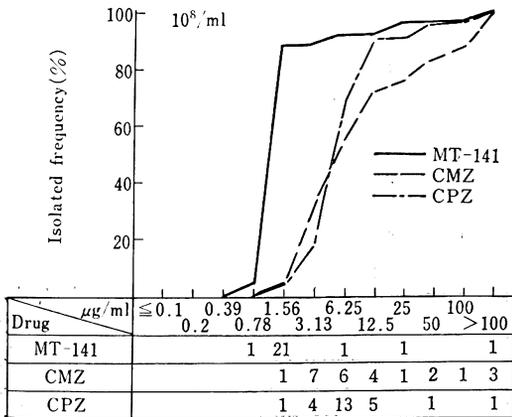


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 25 strains

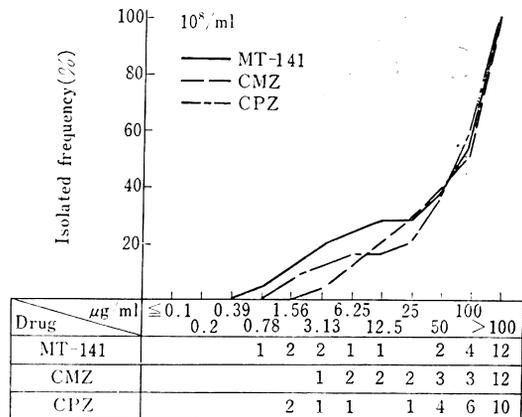


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* 27 strains

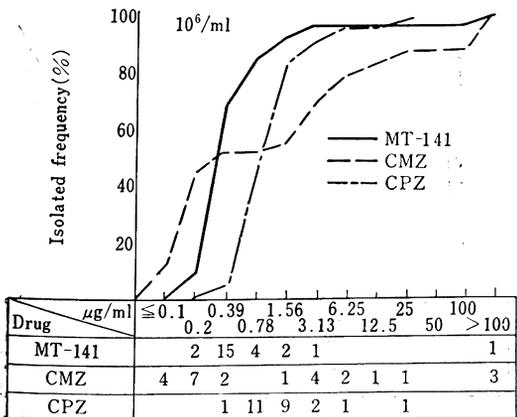
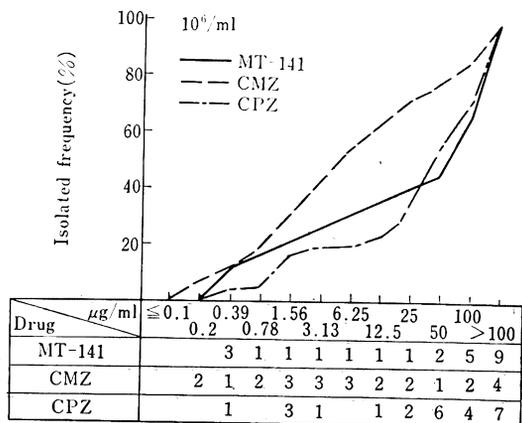


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *C. freundii* 25 strains



*Enterobacter* 25 株に対し  $10^9$ /ml 接種で本剤では  $100\mu\text{g/ml}$  以上に過半数の 17 株 (68%) が分布し、かなりの耐性株の存在が示唆されたが、 $3.13\mu\text{g/ml}$  以下の感受性株も 6 株 (24%) にみられた。CPZ は本剤とほぼ同等の感受性分布を示したが、CMZ は前二者よりかなり耐性側に分布する結果であった。 $10^6$ /ml 接種では 3 剤とも  $10^9$ /ml 接種に比べ感受性株がさらに感受性側へ移行することがみられたが、特に CMZ でその傾向が著しく、感受性株のみでみると本剤とほぼ同等の分布を示し、CPZ より逆に 1 段階良好な分布を示した (Fig. 12, 13)。

*S. marcescens* 25 株では  $10^9$ /ml 接種で 3 剤とも  $>100\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、全株が  $12.5\mu\text{g/ml}$  以上に分布しており、本菌に対する 3 剤の抗菌力は劣ることが判明した。 $10^8$ /ml 接種では 3 剤とも全体的に約 2 段階

感受性は良好となった (Fig. 14, 15)。

*P. mirabilis* に対し  $10^8$ /ml 接種で本剤は  $3.13\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、 $>100\mu\text{g/ml}$  の 1 株以外すべて  $6.25\mu\text{g/ml}$  に分布する優れた抗菌力を示した。CPZ は本剤より 3 段階、CMZ ははるかに劣る抗菌力であった。 $10^6$ /ml 接種では本剤、CPZ は 4 段階、CMZ は 3 段階感受性側へ移行した (Fig. 16, 17)。

*P. vulgaris* 25 株に対し本剤は  $3.13\mu\text{g/ml}$ 、 $25\mu\text{g/ml}$  に二峯性のピークをもち、かなり強い抗菌力をもつと思われたが、 $>100\mu\text{g/ml}$  の耐性株 5 株も存在した。CPZ は  $50\mu\text{g/ml}$  に感受性ピークを示し、本剤より約 3 段階劣ったが、CMZ は  $6.25\mu\text{g/ml}$  の 1 株以外はすべて  $100\mu\text{g/ml}$  以上に分布し、本菌が耐性であることを示した。 $10^6$ /ml 接種では本剤は  $0.39\mu\text{g/ml}$ 、CPZ は  $6.25\mu\text{g/ml}$  にピークを示し、2 剤とも  $10^3$ /ml 接種時より約 3 段階

Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 25 strains

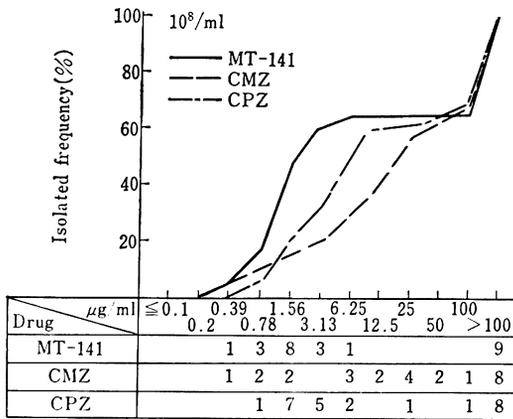


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* 25 strains

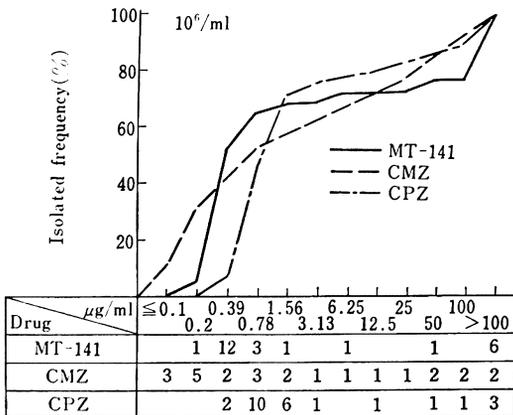


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* 25 strains

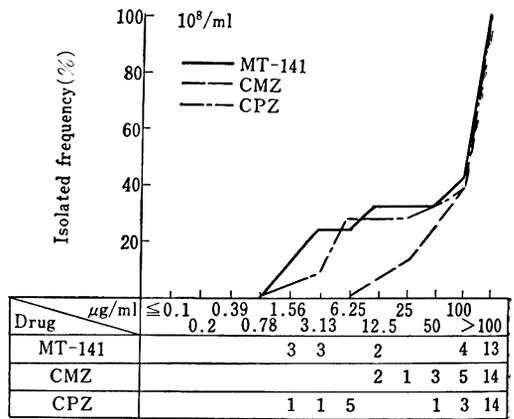


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter* 25 strains

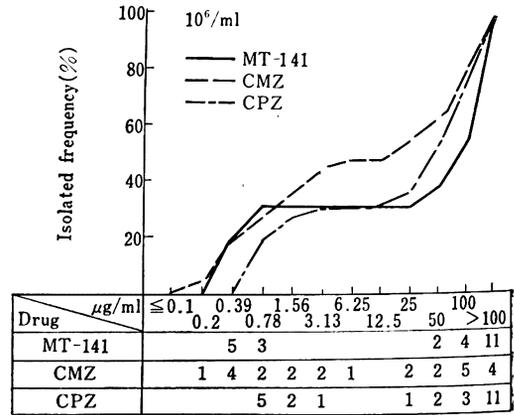


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 25 strains

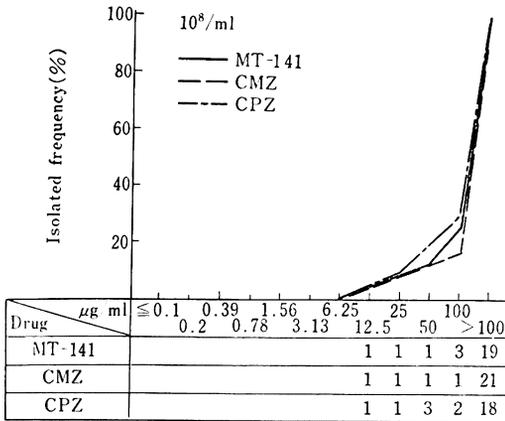


Fig. 17 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 25 strains

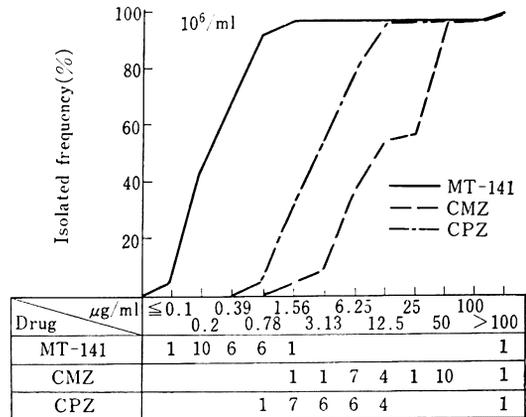


Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* 25 strains

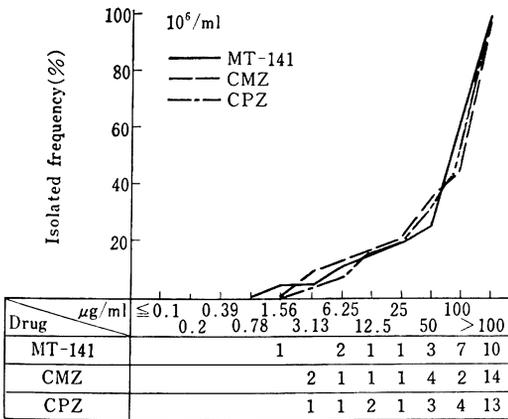


Fig. 18 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 25 strains

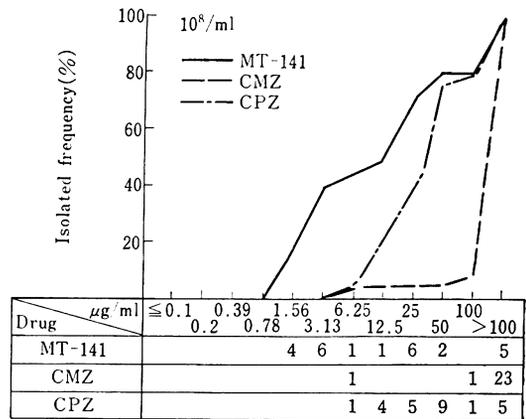


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* 25 strains

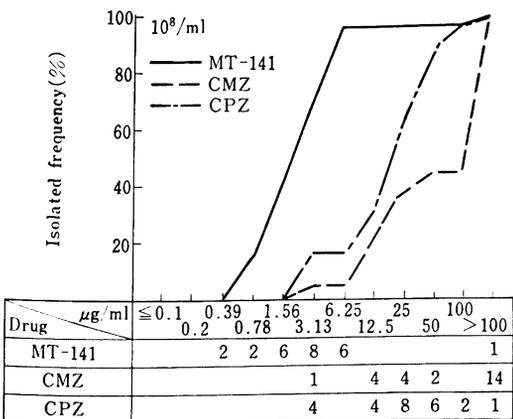
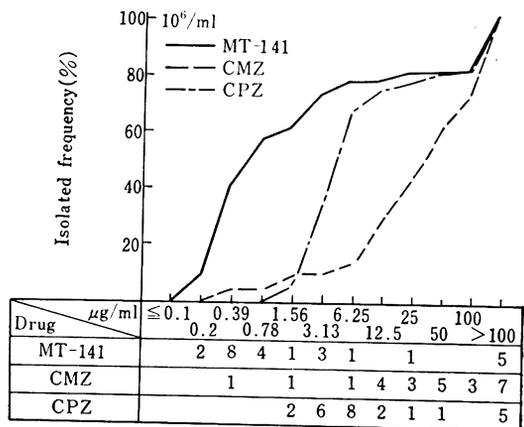


Fig. 19 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* 25 strains



感受性側へシフトした。一方 CMZ は  $50\mu\text{g/ml}$  以下に 15 株 (60%) が分布し、接種菌量による感受性の変動はより顕著と思われた (Fig. 18, 19)。

## 2. 臨床成績

急性単純性腎盂腎炎 1 例において本剤 1 日量 2g を分 2 で投与した結果、解熱と細菌尿の陰性化がみられたものの膿尿は不変であり、総合臨床効果は有効と判定された。慢性複雑性尿路感染症 24 例のうち UTI 薬効評価基準 (第 2 版)<sup>1)</sup> に合致する 21 例における臨床成績は細菌尿に対する効果は消失 47.6%, 減少 14.3% であり、膿尿に対する効果は正常化 14.3%, 改善 14.3% であった。その結果総合臨床効果は著効 2 例, 有効 11 例, 無効 8 例であり、総合有効率は 61.9% となった (Table 1, 2, 3)。

疾患病態群別有効率は単独感染群では 15 例中著効 2 例, 有効 8 例, 無効 5 例であり、有効率は 66.7% となった。第 1, 3 群での成績は良好であったが、第 2, 4 群では劣る成績であった。混合感染群では第 5 群は 4 例中 2 例 (50%) が有効、第 6 群では 2 例中 1 例 (50%) が有効であり、合計すると 6 例中有効 3 例, 無効 3 例であり、有効率は 50% であった (Table 4)。

細菌学的効果は *E. coli* 3 株, *K. pneumoniae* 2 株, *P. mirabilis* 3 株, *Proteus* 属 1 株, *S. marcescens* 3 株, *Serratia* 属 1 株では全株除菌された。さらに *P. vulgaris* 6 株中 5 株 (83.3%), *P. aeruginosa* 2 株中 1 株 (50%), *S. faecalis* 6 株中 1 株 (17%) が除菌され、合計すると 28 株中 20 株 (71.4%) が除菌されたことになる。*P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, ブドウ糖非発酵菌各 1 株および *S. faecalis* 5 株が存続した (Table 5)。投与後出現細菌は Table 6 のように *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, ブドウ糖非発酵菌, *S. epidermidis*, *S. faecalis* 各 1 株であった。

自覚的副作用は対象症例 25 例中では皆無であった。一方、臨床検査値は同じく 25 例を対象として検討したが、軽度好酸球増多 3 例 (No. 2, 3, 8), Al-P 値軽度上昇 2 例 (No. 14, 22) および GPT 値軽度上昇 1 例 (No. 10) が観察された (Fig. 20, 21)。好酸球軽度増多に關

しては 3 例とも薬剤との関係があるかもしれないという主治医のコメントが得られている。その後の follow up がなされていないので判断としないが、本剤に対するアレルギー反応の可能性は否定できない。Al-P 値軽度上昇 2 例は本剤と関連が示唆され、投与終了後 6~10 日目には正常値に復している。GPT 値軽度上昇 1 例は投与前値 24 K. A. 単位から 6 日目には 46 K. A. 単位に上昇したが、投与終了後 7 日目にもさらに 76 K. A. 単位に上昇したことから本剤との関連はむしろ否定的であった。

## III. 考 察

本剤の抗菌スペクトルは広いといえるが、*S. aureus*, *S. epidermidis* に対する抗菌力は LMOX, CBPZ と同程度であり、CEZ, CMZ, CTX に比べると数段階劣っている。また *S. faecalis* に対しては殆どが  $100\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株で占められており、抗菌力は極めて弱い<sup>7)</sup>。

今回の実験成績は本剤, CMZ, CPZ 3 剤の比較検討という形で行なわれたが、*S. epidermidis* に対し本剤は  $10^8/\text{ml}$  接種で感受性ピークが  $25\mu\text{g/ml}$  にあり、CMZ, CPZ に比べ 3~4 段階劣っていた。また *S. faecalis* に対して本剤ならびに CPZ は両接種菌量で殆ど全株が  $100\mu\text{g/ml}$  以上に分布し耐性であった。CMZ には若干感受性があると思われた。一方、本剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力はかなり優れており、特に *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* および *A. calcoaceticus* に対する抗菌力は強力であると考えられる<sup>7)</sup>。今回の成績では *E. coli* に対し  $10^8/\text{ml}$  接種で本剤, CMZ, CPZ の感受性ピークは各  $1.56\mu\text{g/ml}$ ,  $3.13\mu\text{g/ml}$ ,  $6.25\mu\text{g/ml}$  であり、本剤が最も優れていた。しかし LMOX<sup>5)</sup>, CTT<sup>3)</sup>, CBPZ<sup>4)</sup> には 3~4 段階劣るものと思われた。*K. pneumoniae* に対し本剤は感受性株と耐性株の両方にはっきり分かれる傾向を示した。*C. freundii*, *Enterobacter*, *S. marcescens* に対する本剤の MIC は  $10^8/\text{ml}$  接種で感受性ピークがいずれも  $>100\mu\text{g/ml}$  にあり、本剤の抗菌スペクトル中やや劣る部分と思われた。教室の今までのデータでは  $10^8/\text{ml}$  接種時の MIC のピークは *Enterobacter* に対し CFX

Table 1 Clinical summary of acute simple UTI treated with MT-141

No.	Age	B.W. kg	Diagnosis	UTI group	Treatment		Bacteriuria		Pyuria	Symptoms (fever)	Judgement by UTI criteria	Side effect and remarks
					Dose (mg × /day)	Duration (days)	Species	Count				
1	25 F	50	A. S. P.	B	1 × 2	5	<i>E. coli</i>	$10^5$	+	+	Moderate	—
							—		+	+		

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

No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis Underlying disease	UTI group	Treatment			Bacteriuria		Pyuria	Judgement by UTI criteria	Side effect and remarks
					Dose (g×/day)	Route	Duration (days)	Species	Count			
1	76 F	46	C.C.C.	G-1	1 × 2	I.V.	5	NF-GNR	10 <sup>5</sup>	+	Poor	—
			Cystostomy					NF-GNR	10 <sup>5</sup>	+		
2	64 F	70	C.C.P.	G-3	1 × 2	I.V.	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	+	Moderate	Eosino- philia
			Renal stone					—	+			
3	70 M	54	C.C.C.	G-4	1 × 2	I.V.	5	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>	+	Excellent	Eosino- philia
			BPH					—	—			
4	67 F	47	C.C.P.	G-3	1 × 2	I.V.	5	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>1</sup>	+	Moderate	—
			Hydronephrosis					NF-GNR	10 <sup>2</sup>	±		
5	70 M	53	C.C.P.	G-5	1 × 2	I.V.	5	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	+	Poor	—
			U-C stomy					<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	+		
6	70 F	57	C.C.C.	G-6	1 × 2	I.V.	5	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	+	Poor	—
			BT					<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	+		
7	72 M	56	C.C.P.	G-5	1 × 2	I.V.	5	<i>P. mirabilis</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>4</sup>	+	Moderate	—
			U-C stomy					<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>	+		
8	72 M	62	C.C.C.	G-1	1 × 2	D. I.	5	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>7</sup>	+	Moderate	Eosino- philia
			PC					<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>2</sup>	+		
9	65 F	52	C.C.P.	G-1	1 × 2	D. I.	5	GNR	10 <sup>2</sup>	+	Dropout	—
			U-C stomy					—	+			
10	35 M	68	C.C.P.	G-3	1 × 2	D. I.	2	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>7</sup>	+	Poor	—
			Ureter stone		2 × 2			<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>3</sup>	+		
11	77 M	44	C.C.P.	G-1	1 × 2	D. I.	5	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>	+	Moderate	—
			PC Renal stone					<i>S. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>	+		
12	68 M	72	C.C.C.	G-2	1 × 2	D. I.	5	<i>S. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	+	Poor	—
			BPH					<i>S. faecalis</i>	10 <sup>3</sup>	+		

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

No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	UTI group	Treatment			Bacteriuria		Pyuria	Judgement by UTI criteria	Side effect and remarks
			Underlying disease		Dose (g./day)	Route	Duration (days)	Species	Count			
13	75 M	52	C.C.C.	G-6	1 × 2	D. I.	5	<i>Serratia, s.f.</i> <i>Proteus</i>	10 <sup>7</sup> , 10 <sup>4</sup> 10 <sup>2</sup>	+	Moderate	—
			BPH					<i>S. faecalis</i>	10 <sup>2</sup>			
14	57 M	58	C.C.P.	G-3	1 × 2	D. I.	2	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	+	Moderate	Slight rise of Al-P
			Ureter stone		2 × 2			3	—			
15	50 M	52	C.C.P.	G-3	1 × 2	D. I.	6	?	10 <sup>3</sup>	+	Dropout	—
			Ureter stone					YLO	10 <sup>3</sup>			
16	65 M	64	C.C.C.	G-4	1 × 2	I. V.	5	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>7</sup>	+	Poor	—
			Urethral sten.					<i>S. marcescens</i>	10 <sup>4</sup>			
17	81 M	51	C.C.C.	G-1	1 × 2	I. V.	5	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>5</sup>	+	Excellent	—
			Urethral sten.					—	—			
18	85 M	45	C.C.C.	G-5	1 × 2	I. V.	5	<i>P. vulgaris</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>2</sup>	+	Moderate	—
			BPH					—	+			
19	75 M	52	C.C.C.	G-1	1 × 2	I. V.	5	<i>P. mirabilis</i>	10 <sup>5</sup>	+	Poor	—
			BNS					<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>4</sup>			
20	66 M	54	C.C.C.	G-5	1 × 2	I. V.	5	<i>P. vulgaris</i> <i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup> 10 <sup>5</sup>	+	Poor	—
			PC					<i>S. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>			
21	69 F	31	C.C.C.	G-1	1 × 2	D. I.	5	<i>P. vulgaris</i>	10 <sup>6</sup>	+	Moderate	—
			Neurog. bladder					—	+			
22	28 F	50	C.C.P.	G-3	1 × 2	D. I.	5	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>6</sup>	+	Moderate	Slight rise of Al-P
			VUR					—	+			
23	65 M	55	C.C.C.	G-4	1 × 2	D. I.	5	—	—	+	Dropout	—
			BPH					—	±			
24	74 M	53	C.C.P.	G-3	1 × 2	D. I.	3	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	+	Moderate	—
			BPH		2 × 2			2	—			

Table 3 Overall clinical efficacy of MT-141 in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Pyuria			Efficacy on Bacteriuria
	Cleared	Decreased	Unchanged	
Eliminated	2	1	7	10 (47.6%)
Suppressed		1	2	3 (14.3%)
Replaced			3	3 (14.3%)
Unchanged	1	1	3	5 (23.8%)
Efficacy on pyuria	3 (14.3%)	3 (14.3%)	15 (71.4%)	Case total 21
 Excellent	2 ( 9.5%)		Overall effectiveness rate 13/21 (61.9%)	
 Moderate	11 (52.4%)			
 Poor (or Failed)	8 (38.1%)			

Table 4 Overall clinical efficacy of MT-141 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	6 (28.6%)	1	3	2	66.7%
	2 nd group (Post prostatectomy)	1 ( 4.8%)			1	0 %
	3 rd group (Upper UTI)	6 (28.6%)		5	1	83.3%
	4 th group (Lower UTI)	2 ( 9.5%)	1		1	50 %
	Subtotal	15 (71.5%)	2	8	5	66.7%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	4 (19.0%)		2	2	50 %
	6 th group (No catheter indwelt)	2 ( 9.5%)		1	1	50 %
	Subtotal	6 (28.5%)		3	3	50 %
Total		21 (100 %)	2	11	8	61.9%

Fig. 20 Laboratory findings before and after treatment with MT-141

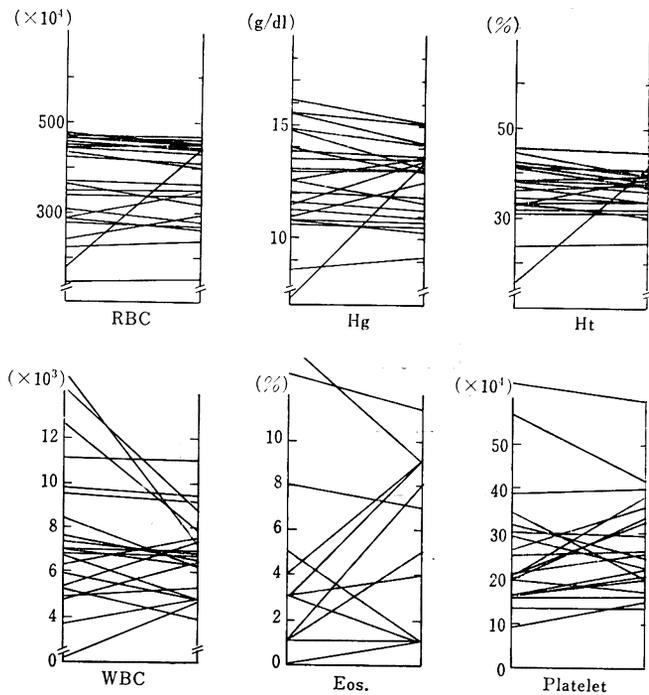


Fig. 21 Laboratory findings before and after treatment with MT-141

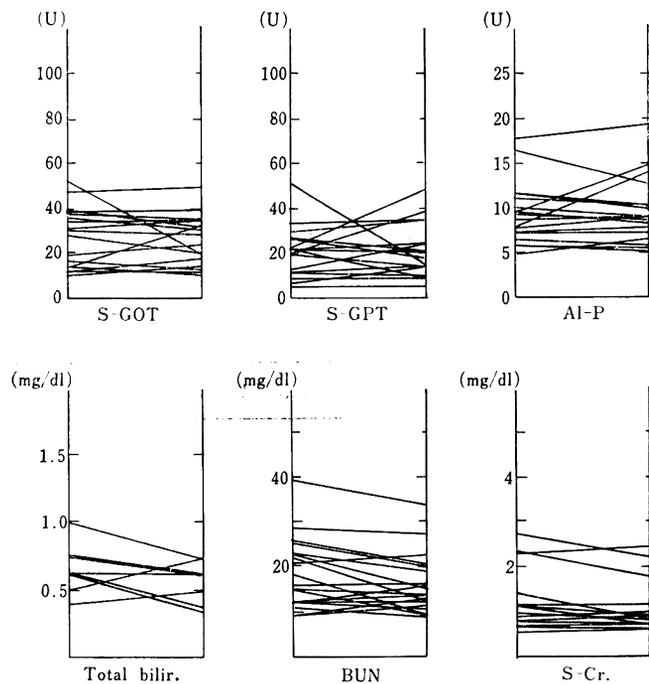


Table 5 Bacteriological response to MT-141 in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated(%)	Persisted
<i>E.coli</i>	3	3 (100%)	
<i>K.pneumoniae</i>	2	2 (100%)	
<i>P.vulgaris</i>	6	5 (83.3%)	1
<i>P.mirabilis</i>	3	3 (100%)	
<i>Proteus sp.</i>	1	1 (100%)	
<i>S.marcescens</i>	3	3 (100%)	
<i>Serratia sp.</i>	1	1 (100%)	
<i>P.aeruginosa</i>	2	1 (50%)	1
NF-GNR	1		1
<i>S.faecalis</i>	6	1 (17%)	5
Total	28	20 (71.4%)	8

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

Isolates	No. of strains
<i>K.pneumoniae</i>	1
<i>S.marcescens</i>	1
NF-GNR	1
<i>S.epidermidis</i>	1
<i>S.faecalis</i>	1
Total	6

>100 $\mu$ g/ml, CMZ >100 $\mu$ g/ml, LMOX 6.25 $\mu$ g/ml, CBPZ >100 $\mu$ g/ml であり, *S. marcescens* に対し CFX >100 $\mu$ g/ml, CMZ >100 $\mu$ g/ml, LMOX 3.13 $\mu$ g/ml, CTT 12.5 $\mu$ g/ml, CBPZ 50 $\mu$ g/ml であり, 同じ cephamycin 系抗生物質間にもこれらの菌種に対してはかなりの抗菌力の差があるものと思われた<sup>1-3)</sup>。*P. mirabilis* に対しては 10<sup>8</sup>/ml 接種で本剤は 3.13 $\mu$ g/ml に感受性ピークを有し, CPZ, CMZ より 3~6 段階優れていた。*P. vulgaris* に対しても本剤は 10<sup>8</sup>/ml 接種で 25 $\mu$ g/ml 以下に 18 株 (72%) 分布しており, CPZ, CMZ よりはるかに優れた成績であった。

cephamycin 系抗生物質は一般に PBP に対する親和性は 1A, 1B, 4, 5, 6 に強い親和性を有すると考えられており, このうち 1A, 1B に対する親和性が溶菌作用に重要であると考えられている<sup>8)</sup>。本剤の PBP 親和性は他の cephamycin 系抗生物質と同様に 1A, 1B, 5, 6 に特に強い親和性があると報告されている<sup>7)</sup>。1A は 1B の代替酵素と考えられており, 両者ともに阻害しないと溶菌は起り難いが, 本剤は 1A はもちろん 1B に対しても親和性を有しているために, 溶菌作用は強いものと思われる。

一般に 7ACA の 7 位にメトキシ基 (-OCH<sub>3</sub>) を有する cephamycin は  $\beta$ -lactamase に安定であるが, 本剤

も CESase I 型 (Ia, c, d), II 型, III 型, IV 型, V 型いずれに対しても安定である<sup>7)</sup>。*P. vulgaris* によって産生される Ic 型 CESase はセフトキシメースと呼ばれており, いわゆる第 1 世代 cephem 系抗生物質を強力に分解するが, 本剤はこの Ic 型にも安定である点が特に注目される。本剤は *E. coli* の産生する Ib 型  $\beta$ -lactamase によってのみある程度分解されると報告されている<sup>7)</sup>。

新薬シンポジウムにおける検討成績では本剤 1g one shot 静注時の血中濃度は 5 分後にピーク値 153.7 $\mu$ g/ml, 15 分後に 111.5 $\mu$ g/ml, 1 時間後に 59.9 $\mu$ g/ml と急減したのち漸減し, 12 時間後には 2.0 $\mu$ g/ml となっている。また 1g one shot 静注時の薬力学的検討では  $\beta$  相における血中半減期 ( $T_{1/2\beta}$ ) は 2.16 時間, AUC は 261.0 $\mu$ g $\cdot$ h/ml であった<sup>7)</sup>。

教室で測定した各種 cephamycin の 1g one shot 静注 5 分後および 1 時間後の血中濃度は CTT が最も高く 171.7 $\mu$ g/ml, 102.4 $\mu$ g/ml であり, CFX の血中濃度は最も低く, 15 分後に 50 $\mu$ g/ml, 1 時間後に 3.8 $\mu$ g/ml にすぎなかった。また  $T_{1/2\beta}$  は CFX が 30 分以下で最も短く, CTT が約 3 時間と最長であった。AUC は CBPZ, CMZ 各 179.2 $\mu$ g $\cdot$ h/ml, 130.2 $\mu$ g $\cdot$ h/ml であった<sup>1-4)</sup>。これらの成績と比較すると, 本剤の血中濃度は CTT にはやや劣るがかなり高く,  $T_{1/2\beta}$  は平均値より長めであり, 結果的に AUC は大きいと思われた。また本剤の尿中排泄は特に優れており, 1g one shot 静注時の尿中回収率は 6 時間および 24 時間までで各 75.2%, 97.6% であり, 尿中濃度は 0~1 時間に 6,896 $\mu$ g/ml と驚異的に高く, 12 時間後にも 323.7 $\mu$ g/ml とかなりの高濃度が維持されている<sup>7)</sup>。教室の各種 cephamycin の 1g one shot 静注時の成績では 0~6 時間までの尿中回収率は 27.4~88% であり, 0~2 時間における尿中濃度は 1,000~6,343 $\mu$ g/ml であった<sup>1-5)</sup>。したがって, 本剤の 6 時間までの尿中回収率は CMZ の 88% にはやや劣るが, LMOX とほぼ同等と考えられた。本剤の 0~1 時間における尿中濃度は 2 時間尿における測定成績であるが, CMZ の 6,343 $\mu$ g/ml, CBPZ の 4,784 $\mu$ g/ml, LMOX の 4,450 $\mu$ g/ml と匹敵すると思われた。

ヒトでの血清蛋白結合率は, 各種 cephamycin では LMOX 53%, CMZ 88.4%, CTT 90.9%, CBPZ 54.9% であるが<sup>9-12)</sup>, 本剤は濃度によって若干変動するが, 47.0~56.7% と高くない。一般に蛋白結合率が高いほど尿中排泄率は低く,  $T_{1/2\beta}$  も長くなる傾向がある。したがって本剤は蛋白結合率だけからみると  $T_{1/2\beta}$  は短くてもよいはずであるが, 前述のように 2.16 時間と CTT を除く他の cephamycin に比べ長い。この理由は明らかではないが, 以下のようなことが考えられる。分布容量

( $V_{d\beta}$ ) についてみると, CMZ 5.60l, CTT 3.82l, CBPZ 4.64l に対し本剤は 12.94l と極めて大きい。一方, 血中濃度推移は $\alpha$ 相では急激に減少する反面 $\beta$ 相はなだらかな減少を示している。これは本剤の分布容量の大きさが関係していると思われ, 蛋白結合率が比較的低いにも拘わらず,  $T_{1/2\beta}$  が長い理由の一つと推定される。

本剤の  $10^8$ /ml 接種時の  $MIC_{80}$  は *S. epidermidis* 100  $\mu$ g/ml, *S. faecalis* >100  $\mu$ g/ml, *E. coli* 1.56  $\mu$ g/ml, *K. pneumoniae*, *C. freundii*, *Enterobacter* および *S. marcescens* では >100  $\mu$ g/ml, *P. mirabilis* 6.25  $\mu$ g/ml, *P. vulgaris* 50  $\mu$ g/ml である。教室の角田が述べているように基礎疾患を有する尿路感染症治療時に必要な尿中濃度と起炎菌の  $MIC$  との比率は, *E. coli*, *Proteus* では数倍~10 数倍, *P. aeruginosa* では数 10 倍となっている<sup>13)</sup>。本剤 1g one shot 静注時の尿中濃度は 0~1 時間に 6,896  $\mu$ g/ml, その後減少してゆき 4~6 時間に 1,032  $\mu$ g/ml であり, 約 6 時間にわたって 1,000  $\mu$ g/ml 以上の薬剤濃度が維持されている。したがって理論上 *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* などの菌種の 80% 以上は注射後 6 時間にわたって bactericidal な damage を受けることとなる。

われわれの行なった慢性複雑性尿路感染症の治療成績では総合有効率は 61.9% であったが, 細菌学的効果は 28 株中 20 株 (71.4%) に認められている。各菌種別の除菌率は *S. faecalis* の 17%, *P. aeruginosa* の 50% を除くと *P. vulgaris* 83.3%, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* 各 100% であり, 予想以上の除菌率が得られた。

対象症例 25 例において本剤によると思われる自覚的副作用は 1 例もみられなかった。臨床検査値異常として軽度の好酸球増多 3 例, Al-P 値軽度上昇 2 例および GPT 値軽度上昇 1 例が観察されたが, 本剤との関連は断定できない症例もあり, 安全性には大きな問題はないと思われた。

本剤と他の cephamycin との自覚的副作用発現頻度を比較すると, アレルギー症状は本剤 1.1%, LMOX 1.8%, CTT 1.5%, CBPZ 1.5% である。消化器症状は本剤 0.4%, LMOX 0.6%, CTT 0.8%, CBPZ 0.6%, その他の自覚的副作用は各 0%, 0.6%, 0.1%, 0.7%

であった<sup>7,9,11,12)</sup>。解析対象例が若干異なるが本剤は同系統の薬剤中安全性は最も高い薬剤の一つと思われた。

#### IV. 結 語

MT-141 の試験管内抗菌力を測定し, 幅広い抗菌スペクトルを有していること, 抗菌力の増強がはかられていることが判明した。臨床的検討においてはかなり良好な治療成績が得られ, しかも副作用が少なく, 安全性は極めて高い薬剤であることが確認された。

#### 文 献

- 1) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1): 592~599, 1978
- 2) 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 角田和之, 岡元健一郎: 尿路感染症における CS-1170 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 542~549, 1978
- 3) 後藤俊弘, 他: 尿路感染症における Cefotetan (YM 09330) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-1): 753~769, 1982
- 4) 大井好忠, 後藤俊弘, 川島尚志, 小島道夫, 岡元健一郎, 阿世知節夫, 坂本日朗, 永田進一, 陳英輝, 柿木敏明: 尿路感染症に対する T-1982 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30 (S-3): 842~862, 1982
- 5) 後藤俊弘, 大井好忠, 川島尚志, 小島道夫, 柿木敏明, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における 6059-S の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 23 (S-7): 871~882, 1980
- 6) UTI 薬効評価基準 (第 2 版), 1978
- 7) 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
- 8) 松橋通生, 野口 浩, 玉城成夫: ペニシリン結合蛋白質, 理論と実際。Chemotherapy 27: 827~840, 1979
- 9) 新薬シンポジウム, 6059-S, 第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会。大阪, 1979
- 10) 新薬シンポジウム, CS-1170, 第 25 回日本化学療法学会西日本支部総会。岡山, 1977
- 11) 新薬シンポジウム, YM 09330, 第 28 回日本化学療法学会西日本支部総会。長崎, 1980
- 12) 新薬シンポジウム, T-1982, 第 29 回日本化学療法学会西日本支部総会。広島, 1981
- 13) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19: 931~962, 1973

## BASIC AND CLINICAL STUDIES OF MT-141 IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO, MOTOSHI KAWAHARA  
and YOSHITADA OHI

Department of Urology, Faculty of Medicine Kagoshima University  
(Director : Prof. Y.OHI)

SETSUO ASECHI and NICHIRO SAKAMOTO  
Division of Urology, Kagoshima Municipal Hospital

SHINICHI NAGATA and SHIZUO YAGI  
Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

MICHIO OBATA and TSUYOSHI SHIMADA  
Division of Urology, Miyakonojo National Hospital

MICs of MT-141, CMZ and CPZ against each 25 strains of *S.epidermidis*, *S.faecalis*, *E.coli*, *C.freundii*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter*, *S.marcescens*, *P.mirabilis*, *P.vulgaris* were measured by agar dilution method with inoculum size of  $10^6$  and  $10^8$ /ml.

Antibacterial activity of MT-141 against gram-positive cocci such as *S.epidermidis* and *S.faecalis* seemed to be weaker than other 2 drugs. Peak MIC of the drug against *E.coli* was  $1.56 \mu\text{g/ml}$  with inoculum size of  $10^8$ /ml. The result indicated that antibacterial activity of MT-141 was 1 to 2 folds stronger than other 2 drugs.

Poor antibacterial activity of this drug was demonstrated against *K.pneumoniae*, *C.freundii*, *Enterobacter* and *S.marcescens* except *P.mirabilis* and *P.vulgaris*.

Overall clinical efficacy of 1 case of acute simple pyelonephritis was proved moderate. In 21 cases with chronic complicated UTI overall clinical efficacy was 62% ; excellent in 2 cases, moderate in 11 cases and poor in 8 cases according to the second edition of criteria for clinical evaluation recommended by Japanese UTI committee.

No subjective and objective adverse effect was seen in any case and clinical laboratory test showed slight eosinophilia in 3 cases, slight rising of Al-P in 2 cases and GPT levels in a case.