

産婦人科領域における MT-141 の基礎的・臨床的検討

高瀬善次郎・藤原道久・三好敏裕・中山雅人・白藤博子

川崎医科大学産婦人科学教室

新合成セファマイシン系抗生物質 MT-141 の抗菌力、各種移行濃度、および臨床成績について検討した。

抗菌力については教室保存の各種臨床分離株, *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* に対する MIC を日本化学療法学会標準法により測定した結果, 10^8 cells/ml 接種で MIC の peak は, *S. aureus* では $25 \mu\text{g/ml}$ に, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* では $0.39 \mu\text{g/ml}$ に, *S. marcescens* では $0.78 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ にみられたが, *P. aeruginosa* では $>100 \mu\text{g/ml}$ であった。

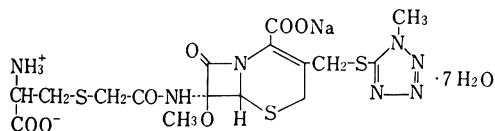
本剤 1g を母体に投与し, 母体血清中濃度, 臍帯血清中濃度, 羊水中濃度, さらに新生児の血中残存濃度を測定し胎盤通過性について検討した。その結果, 母体血清中濃度は 9 分後に $110 \mu\text{g/ml}$ の高値を示し, 後漸減して 8 時間後 $3.9 \mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。臍帯血清中濃度は 1 時間 12 分後において $37 \mu\text{g/ml}$ の移行を示した。羊水移行については 2 時間 25 分～2 時間 45 分後において $55 \mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。また, 新生児血中濃度は娩出後 3 時間以後 24 時まで 3 時間ごとに測定したが, 測定限界値以下であった。なお, 測定限界値は $2.5 \mu\text{g/ml}$ である。

子宮内感染はか 6 例に本剤 1 日 2g を投与し, 著効 1 例, 有効 4 例, 無効 1 例の成績を得た。

副作用は全く認められなかった。

MT-141 は明治製薬中央研究所で開発された cephamycin 系新抗生物質であり, Fig. 1 に示す構造式を有している。本剤はグラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有する。また *B. fragilis*, *C. difficile* などの嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を有する。今回本剤について産婦人科領域での基礎的, 臨床的検討を試みる機会を得たので, その成績を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



I. 方法ならびに対象

1. 抗菌力

当教室保存の性器感染症分離株 *S. aureus* 50 株, *E. coli* 50 株, *K. pneumoniae* 50 株, *P. mirabilis* 50 株, *P. vulgaris* 25 株, *S. marcescens* 50 株 (本菌種のみ尿路感染症分離株) *P. aeruginosa* 50 株についての本剤の抗菌力を, T-1982, CTT, CMZ, LMOX と比較検討した。MIC の測定法は, 日本化学療法学会標準法に準じて行ない, 接種菌量は 100 倍希釈にて行なった。

2. 各種移行濃度

本剤 1g を分娩前の母体に one-shot 静注し, その母

体血清, 臍帯血清, 羊水中濃度および新生児血中残存濃度を測定し, 胎盤通過性について検討し, 併せて母乳中移行濃度についても検討した。濃度測定には *E. coli* NIHJ を検定菌として薄層カップ法により行ない, 標準曲線の作成には pH 7.0 0.05 M リン酸塩緩衝液を用いた。

3. 臨床的検討

子宮付属器炎, 子宮付属器炎・骨盤腹膜炎, 子宮実質炎, 骨盤腹膜炎, 骨盤結合織炎, パルトリン膿瘍各 1 例の計 6 例を対象とし, 投与法は本剤 1 回 1g を 1 日 2 回, one-shot 静注または点滴静注にて投与した。投与期間は 3～15 日であった。

臨床効果の判定については次の基準に従った。

著効: 主要自他覚症状が 3 日以内に著しく改善し, 治癒した場合。

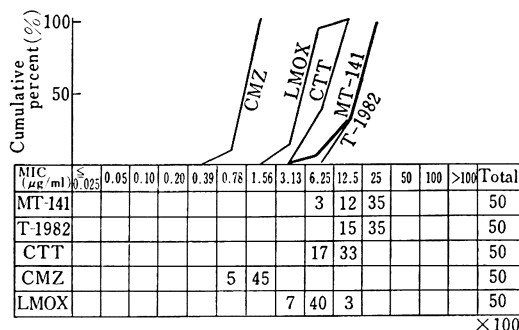
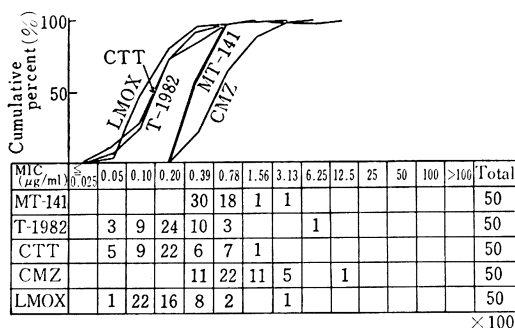
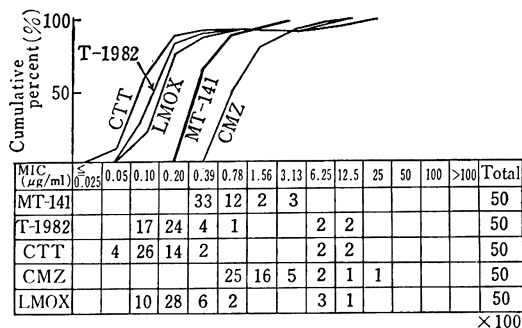
有効: 主要自他覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示しその後治癒した場合。

無効: 主要自他覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

ただし著効の判定の中でも, 手術, 切開など外科的処置を施行したものはすべて有効とする。

II. 成績

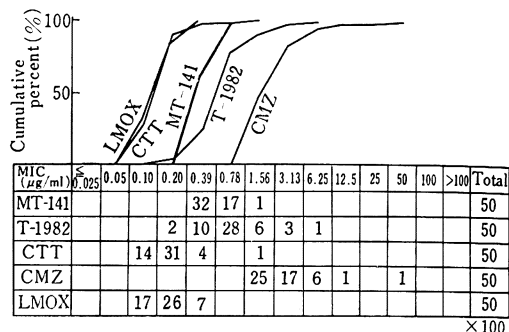
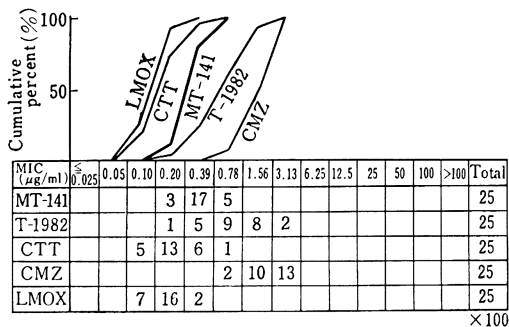
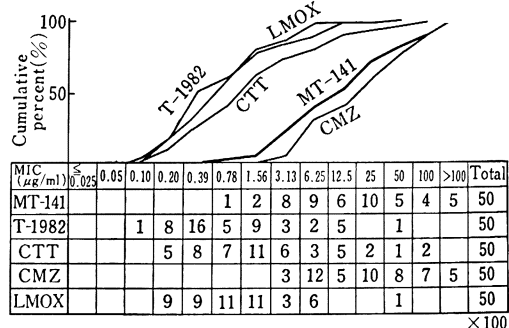
1. 抗菌力

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. aureus* (50 strains)Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (50 strains)Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *K. pneumoniae* (50 strains)

各臨床分離株に対する MT-141 の MIC を Fig. 2~8 に示した。

S. aureus に対する本剤の感受性分布は 6.25~25 μg/ml, その peak 値は 25 μg/ml で T-1982 と同程度, CTT, CMZ, LMOX より劣る結果であった (Fig. 2)。

E. coli については, 0.39~3.13 μg/ml に分布し, その peak 値は 0.39 μg/ml で, CMZ より優れているが, その他の薬剤より若干劣る結果を得た (Fig. 3)。

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (50 strains)Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. vulgaris* (25 strains)Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (50 strains)

K. pneumoniae については 0.39~3.13 μg/ml に分布し peak 値が 0.39 μg/ml と, CMZ より優れ, T-1982, CTT, LMOX にみられる高濃度へのバラツキはみられなかった (Fig. 4)。

P. mirabilis, *P. vulgaris* については 0.20~1.56 μg/ml に分布し, peak 値は共に 0.39 μg/ml で, CMZ, T-1982 より若干優れ, CTT, LMOX に若干劣る結果であった (Fig. 5, 6)。

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. aeruginosa* (50 strains)

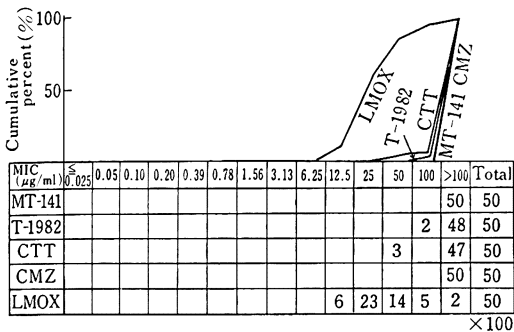
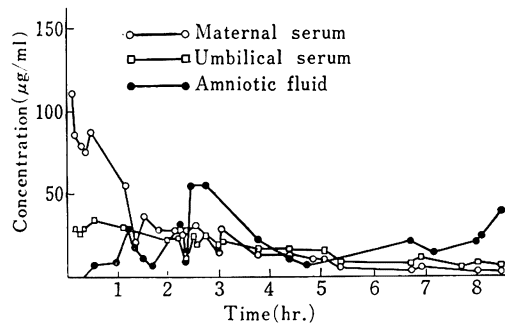


Fig. 9 Concentration of MT-141 in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid



S. marcescens においては 0.78~>100 μg/ml に分布し、peak 値は 25 μg/ml と CMZ と同程度で T-1982, CTT, LMOX より劣っていた (Fig. 7)。

P. aeruginosa では T-1982, CTT, CMZ と同様ほとんど抗菌力を示さなかった。LMOX は弱いながら感受性を示した (Fig. 8)。

2. 各種移行濃度

母体に本剤 1g を one-shot 静注後 9分~8時間 37分の 42例について検討した結果を Table 1 に示した。また個人差によるものか各時間における数値にはバラツキがみられるので、類似時間帯において平均値をとり、グラフ化したものが Fig. 9 である。

母体血清中濃度は 9分後 110 μg/ml の最高濃度を示し 1時間後約 40 μg/ml, 2時間後約 30 μg/ml と漸減し、8時間後約 4 μg/ml を示した。

臍帯血清中濃度は 9分後に 29 μg/ml を示し、1時間前後に peak の 36~37 μg/ml を示してその後ゆるやかに減少、8時間で 7 μg/ml となった。

羊水移行については初期に低濃度でバラツキがみられるが 2時間台で peak の 55 μg/ml を示し、8時間後も 30 μg/ml の高い濃度を示した。

Table 1 Concentration of MT-141 in maternal serum, umbilical serum and amniotic fluid (lg, i.v.)

Case	Time	Maternal serum (μg/ml)		Umbilical serum (μg/ml)		Amniotic fluid (μg/ml)	
		Conc.	Mean	Conc.	Mean	Conc.	Mean
1	9'	110		29		0	
2	12'	84	86	26	25	0	
3	13'	88		24			
4	18'	66	77	28	29.5	0	
5	19'	88		31			
6	20'	75		25		0	
7	30'	88	88		35	0	
8	33'	94		34		7.8	
9	35'	82		36			
10	55'					8.4	
11	1° 9'	42	56.5	26	31.5		
12	12'	71		37		18	
13	19'	22		22		9.6	
14	27'					13	
15	30'	37		26		7.5	
16	50'	25	28	16	22		
17	53'	31		28			
18	2° 12'	28	26.5	25	25		
19	14'	25		25		30	
20	18'	25		12.5		9.6	
21	25'	28		26		55	
22	30'	31		20			
23	45'	25		25		55	
24	55'	16		18			
25	3° 5'	28		22			
26	43'	16	14	16	16.5		
27	48'	12		17		21	
28	4° 23'	13.5		15		24	
29	25'			15		13	
30	40'					9.4	
31	53'	10.5					
32	5° 5'	11.5		14.5			
33	18'	6.8		9.8			
34	6° 44'	3.1		6.8		20	
35	51'	8.2	6.65	11	10.2		
36	56'	5.1		9.4			
37	7° 15'					14	
38	40'			6.6			
39	8° 0'	3.9		7.0		21	
40	5'	2.7		7.0		23.5	
41	27'	2.5		5.4			
42	37'	trace		5.1		38	

Table 2 Serum levels of MT-141 in neonatus after administration of Ig, i.v. to mother

Case (Table 1)	Time	Umbilical serum ($\mu\text{g/ml}$)	Plasma levels of neonatus ($\mu\text{g/ml}$)				
			3°	6°	9°	12°	24°
14	1° 19'	22	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
22	2° 25'	26	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
24	2° 45'	25	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
39	7° 40'	6.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
40	8° 0'	7.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
42	8° 27'	5.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. ($2.5\mu\text{g/ml}$)

Table 3 Concentration of MT-141 in mothers' milk after administration of Ig, i.v.

Case	3°	4°	5°	6°	12°	24°
1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D. ($2.5\mu\text{g/ml}$)

娩出後の新生児血中残存濃度、ならびに母乳中移行についてはいずれも測定限界値以下であった (Table 2, 3)。

3. 臨床的検討

本剤を投与した6例についての臨床成績は Table 4, 5 に示すとおりで、著効1例、有効4例、無効1例であった。

これらのうち、起炎菌が分離できた症例はバルトリン腺膿瘍の1例および子宮付属器炎・骨盤腹膜炎の計2例で、膿より *E. coli* および *E. coli*・嫌気性グラム陰性桿菌が検出されたが、本剤投与により消失した。

副作用および臨床検査値の異常は全く認められなかった。

III. 考 按

MT-141 は各種細菌産生の β -lactamase に対し安定であり、グラム陽性菌および陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムを有しており、産婦人科領域感染症におけ

Table 4 Clinical effects of MT-141

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms	Sensitivity	Dosage				Clinical effect	Side effect	Notes
					Daily dose (g)	Route	Duration (days)	Total (g)			
1	29	Bartholin's abscess	<i>E. coli</i>	ABPC(-) CP (#) FOM (#) CEZ (#) CMZ (#) GM (#)	1×2	I.V.	3	6	(+)	(-)	
2	31	Pelvic peritonitis	Unknown		1×2	D.I.	4	7	(+)	(-)	
3	55	Parametritis (Radiation after operation of cancer of the cervix)	Unknown		1×2	D.I.	4	7	(-)	(-)	
4	34	Endometritis (After induced abortion)	—		1×2	D.I.	8	14	(+)	(-)	W: 13,100→ 5,700 CRP 6.0→ 0.3>
5	21	Adnexitis Pelvic peritonitis	<i>E. coli</i> Anaerob. G(-)Bac.	ABPC(#) PIPC(#) FOM (#) CEZ (#) CMZ (#) GM (#) ABPC(#) PIPC(#) FOM (#) CMZ (#)	1×2	I.V.	15	29	(+)	(-)	
6	19	Adnexitis	N.D.		1×2	I.V.	7	14	(#)	(-)	

Table 5 Laboratory findings before and after MT-141 administration

Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	Before	354	10.5	25	20	27	33	13	0.6
	After	359	10.6	28.7	8	14	30	10	0.6
2	Before	373	11.0	19	19	32	41	16	0.7
	After	398	12.1	36					
3	Before	347	10.9	22.6	12	14	60	11	0.3
	After	339	10.5	40.0	16	19	60	12	0.6
4	Before	434	10.4	29.5	10	13	34	12	0.8
	After	418	10.0	24.1	10	11	35	12	0.8
5	Before	391	11.6	31.5	10	22	66	16	0.7
	After	387	11.5	29.0	10	16	59	14	0.7
6	Before	419	12.3	19.4	10	6	39	13	0.9
	After	422	12.8	19.8	14	10	37	14	0.7

る主要な原因菌である *E. coli* に対する MIC は 0.39～3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。これは対照とした T-1982, CTT, LMOX などに比べて劣ってはいたが、一応感受性域にあり、自験例にはないが、*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *B. fragilis*, *C. difficile* などの嫌気性菌に優れた抗菌力を有するりこと、また、西野らによれば *in vivo* における効果は MIC から予想されるよりもかなり優れているりことなどを考慮に入れば、臨床的に有用であると考えられる。

母体に 1g one-shot 静注したときの胎盤通過性、および乳汁移行については、臍帯血清、羊水中に peak 時それぞれ 37 $\mu\text{g/ml}$, 55 $\mu\text{g/ml}$ と良好な移行を示したが、新生児血中および母乳中においては測定限界値以下

であった。

臨床では 6 例に使用し著効 1 例、有効 4 例であった。

副作用および臨床検査値の異常は全く認められなかった。

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) 日本化学療法学会 MIC 小委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の標準化について。Chemotherapy 16 : 98～99, 1968
- 3) 日本化学療法学会 MIC 改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22 : 1126～1128, 1974

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON MT-141 IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, MICHIHISA FUJIWARA, TOSHIHIRO MIYOSHI,

MASATO NAKAYAMA and HIROKO SHIRAFUJI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

A new synthetic cefamycin, MT-141, was evaluated of its antibacterial activity, penetration into various biological fluids and clinical efficacy.

The antibacterial activity of MT-141 was determined by measuring its MICs for various clinical isolates stocked at our department including *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* using the standard method established by Japan Society of Chemotherapy. MICs as measured with an inoculum size of 10^6 cells/ml peaked at 25 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus* 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris* and 0.78 to >100 $\mu\text{g/ml}$ for *S. marcescens*. However, *P. aeruginosa* was resistant with MIC of >100 $\mu\text{g/ml}$.

Pregnant women were given a single dose of 1 g of MT-141 and drug levels in the maternal serum, umbilical serum, amniotic fluid and neonatal blood were determined in order to assess penetration through placental barrier. In the maternal serum MT-141 level reached its peak of 110 $\mu\text{g/ml}$ at 9 min, followed by gradial decrease. Even at 8 hr after the administration 3.9 $\mu\text{g/ml}$ of the drug was detected. In the umbilical serum a drug level of 37 $\mu\text{g/ml}$ was achieved at 1 hr and 12 min, while in the amniotic fluid the peak level of 55 $\mu\text{g/ml}$ appeared at 2 hr and 25 min. to 2 hr and 45 min. after the administration. In neonates blood levels of MT-141 were measured at 3 hr intervals from the 3rd hr to 24 hr after birth. No detectable amount of the drug was recovered at any period. The detectable limit at our laboratory was 2.5 $\mu\text{g/ml}$.

As to clinical efficacy, 6 cases of genital organ infections were treated with MT-141 at 2 g/day and the clinical results obtained were rated as excellent in 1 case, good in 4 cases and poor in 1 case.

In none of the cases any adverse reactions to MT-141 were observed.