

MT-141 の耳鼻咽喉科領域での基礎的・臨床的研究

藤 巻 豊・河 村 正 三・杉 田 麟 也

順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任：河村正三教授)

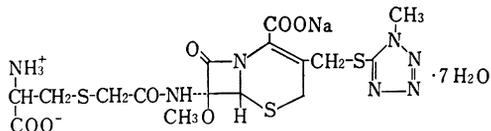
耳鼻咽喉科領域感染症 16 例に本剤を使用した結果、著効 9 例 (56.3%)、有効 3 例 (18.8%)、やや有効 1 例 (6.3%)、無効 3 例 (18.8%) であり、その有効率は 75.0% であった。

副作用は全例に認めなかった。

また、本剤の上顎洞粘膜内濃度、口蓋扁桃内濃度、血清中濃度についても測定し、臨床的有用性の裏付けとした。

MT-141 は注射用半合成セフマイシン系抗生物質で、化学構造式は Fig. 1 に示した。

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



sodium(6R,7S)-7-[(S)-2-(2-amino-2-carboxyethylthio)acetamido]-7-methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate heptahydrate

本剤はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌（緑膿菌を除く）および嫌気性菌を含む各種の菌株に抗菌活性を示し、広い抗菌スペクトルを有する。また、静止期の菌に対しても抗菌力を示し、血中半減期は比較的長い¹⁾。

今回、著者らは MT-141 の組織内濃度を中心とした基礎的な面から、および耳鼻咽喉科領域各種感染症に対して本剤を投与した臨床面からの両面から有用性を検討したので成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象

MT-141 の上顎洞粘膜内濃度、口蓋扁桃内濃度、血清中濃度の測定は当院にて局麻下上顎洞根治術および全麻下口蓋扁桃摘出術を行なった、MT-141 皮内テスト陰性の成人を対象とした。

臨床的検討は当科を受診した 16 例の耳鼻咽喉科領域感染症患者である。

2. 測定方法

組織内濃度測定のため、MT-141, 1g を 10% ブドウ糖液 20ml に溶解し、one shot 静注した。上顎洞粘膜、口蓋扁桃は著者らが既に報告したように²⁾、充分血液を除去し、測定までは -80°C に保存し、ホモジナイズ後に上清を薄層カップ法またはアガーウエル法にて、MT-

141 濃度を測定した。測定培地は Diagnostic sensitivity test agar (pH 8.0) で、検定菌は *Vibrio percolans* ATCC 8461 を用いた。

検体希釈液は、血清の場合は人血清またはモニター I で、各種組織は 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で希釈した。

3. 投与量、方法ならびに期間

MT-141 投与量は原則として 1 回、1g、1 日、2 回、3~5 分かけて one shot 静注または、60~90 分かけて点滴静注した。薬剤の投与期間は最低 3 日間とした。

4. 併用薬剤

本試験の目的に影響を及ぼすと考えられる他の抗生剤、抗炎症剤、鎮痛、解熱剤などの併用は患者の病態により、やむを得ず必要とされた場合以外は原則として行なわないこととした。

5. 局所処置

抗生物質、副腎皮質ステロイド剤などの局所使用は行なわないこととした。なお、局所の穿刺または切開は、必要に応じて行ない、その旨を調査表に記載した。

6. 症状、所見の観察項目

1) 観察項目：下記の症状、所見について観察し、その程度を記載した。

a. 自覚症状

b. 他覚所見

c. 症状、所見の程度は、極めて強い (3)、明らかに病的 (2)、軽度 (1)、なし (0) などの 4 段階で判定を行なった。

d. 体温は、1 日の最高体温を記載した。

2) 観察時期は、自覚症状と他覚所見を可能な限り毎日とし、少なくとも投与開始日、投与 3 日目、5 日目および 7 日目には必ず観察記録することとした。

7. 細菌学的検査

本試験の細菌学的検査は投与開始前に採取し、輸送用培地に接種後、東京総合臨床検査センターにて実施した。

なお、投与終了後に検査材料の得られる場合には再度同様の方法で採取した。MIC (最小発育阻止濃度) は日本化学療法学会標準法³⁾に従い測定した。

8. 一般臨床検査

本試験に伴う臨床検査は、赤血球数、白血球数、白血球分類、血小板数、Ht、Hb、GOT、GPT、Al-Pase、ビリルビン、BUN、血清クレアチニンおよび赤沈などを、原則として薬剤投与前および投与終了後に可能な限り詳細に記録することとした。

9. 副作用

副作用に関しては、臨床的に副作用と認められる症状が発現した場合には、その症状、程度、発現の時期、投薬の中止の有無、経過および処置、薬剤との因果関係などをできる限り詳細に記載することとした。

10. 効果判定

1) 臨床効果判定

効果の判定は、3日目、5日目および7日目の症状、所見と投与開始前のそれとを比較総合して、その改善度を著効、有効、やや有効および無効の4段階で判定した。効果判定に関係ある症状が3日以内に改善し、7日以内に治癒した場合を著効、効果判定に関係ある症状の改善は3日目をやや超えたが7日以内にほぼ治癒した場合を有効、7日目で効果判定に関係ある症状は改善されたが、治癒に至らなかった場合をやや有効、本剤の投与にてほとんど症状の改善が得られなかった場合を無効とした。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果は、起炎菌の消長により、消失、一部消失(減少)、菌交代、不変および不明の5段階で判定を行なった。

II. 成績

1. 組織内濃度測定結果

MT-141, 1g 静注後の組織内濃度を Table 1, Fig. 2 に示した。血清中濃度を 10 例に、上顎洞粘膜内濃度を 3 例に、そして、口蓋扁桃内濃度を 1 例に測定した。血清中濃度では 25 分値で 122.1 μ g/ml, 126.9 μ g/ml と最高値を示した。60 分値は 63.6 μ g/ml であり、180 分値は 29.1 μ g/ml を示した。上顎洞粘膜内濃度は、投与後 30 分, 45 分, 50 分に測定し、それぞれ 17.6 μ g/g, 21.1 μ g/g, 39.6 μ g/g であった。口蓋扁桃内濃度は 25 分値で 9.0 μ g/g であった。

2. 臨床使用成績

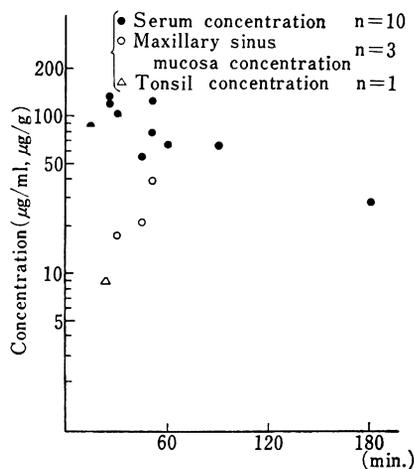
1) 臨床的効果

Table 2 に今回 MT-141 投与を行なった成績一覧を

Table 1 MT-141 concentration levels after one gram intravenous injection

Time after injection (min.)	Serum concentration (μ g/ml)	Maxillary sinus mucosa concentration (μ g/g)	Tonsil concentration (μ g/g)
15	86.2		
25	122.1		
25	126.9		9.0
30	100.3	17.6	
45	54.8	21.1	
50	78.4		
50	121.0	39.6	
60	63.6		
90	65.0		
180	29.1		

Fig. 2 MT-141 concentration levels in the serum, tonsils and maxillary sinus mucosa after intravenous injection of one gram of the drug



示した。

16 例に MT-141 を投与した。疾患別では、急性扁桃炎 6 例、扁桃周囲膿瘍 1 例、慢性化膿性中耳炎急性増悪症 3 例、急性中耳炎 1 例、耳介軟骨膜炎 1 例、急性副鼻腔炎 2 例、急性上咽頭炎 1 例、喉頭全摘出術後感染症 1 例である。

また、各疾患別臨床効果を Table 3 に示した。扁桃炎では有効率 100% (6/6)、扁桃周囲膿瘍では 100% (1/1)、上咽頭炎では 100% (1/1)、副鼻腔炎では 100% (2/2)、中耳炎では急性で 100% (1/1)、慢性の急性増悪で 0% (0/3) であった。全体の有効率は 75% (12/16) であった。

2) 細菌学的効果

全症例を感染分類別にみると、単独菌検出例 14 例、

Table 2 Clinical results of MT-141

No.	Case				Diagnosis	Underlying problems	Causative organisms				Dosage (Total dose)	Effect	Side effect	
	Name	Age	Sex	B.W (kg)			Before	MIC $\mu\text{g/ml}$ 10^6CFU/ml	After	MIC $\mu\text{g/ml}$ 10^6CFU/ml				
1	M.K.	30	F	53	Acute tonsillitis	n.p.	<i>S. pyogenes</i>	3.13	(-)		(1 g \times 2) \times 5 days (10 g)	Excellent	(-)	
2	M.H.	38	M	63	Acute tonsillitis	n.p.	<i>S. pneumoniae</i>	6.25	(-)		(1 g \times 2) \times 4 days (8 g)	Excellent	(-)	
3	M.Y.	37	F	57	Acute tonsillitis	n.p.	<i>S. pyogenes</i>	6.25	(-)		(1 g \times 2) \times 4 days (8 g)	Excellent	(-)	
4	K.T.	24	M	67	Acute tonsillitis	n.p.	<i>S. pyogenes</i>	6.25	(-)		(1 g \times 2) \times 4 days (8 g)	Excellent	(-)	
5	K.M.	29	M	65	Acute tonsillitis	n.p.	<i>S. anginosus</i>	3.13	(-)		(1 g \times 2) \times 4 days (8 g)	Excellent	(-)	
6	H.K.	15	M	51	Acute tonsillitis	n.p.	<i>S. pyogenes</i>	3.13	(-)		(1 g \times 2) \times 4 days (8 g)	Excellent	(-)	
7	E.Y.	45	M	63	Peritonsillar abscess	n.p.	<i>S. pyogenes</i>	6.25	(-)		(1 g \times 2) \times 8 days (16 g)	Good	(-)	
8	K.Y.	24	F	52	Acute epipharyngitis	n.p.	<i>S. pneumoniae</i>	6.25	(-)		(2 g \times 1) \times 4 days (8 g)	Good	(-)	
9	S.H.	27	M	61	Acute sinusitis	n.p.	<i>H. influenzae</i>	0.78	(-)		(1 g \times 2) \times 4 days (8 g)	Excellent	(-)	
10	K.S.	51	F	49	Acute sinusitis	n.p.	<i>Peptostreptococcus</i>	6.25	(-)		(1 g \times 2) \times 5 days (10 g)	Excellent	(-)	
11	K.T.	51	F	47	Acute otitis media	n.p.	<i>S. epidermidis</i>	12.5	(-)		(1 g \times 2) \times 4 days (8 g)	Excellent	(-)	
12	K.S.	53	M	56	Chronic otitis media Acute exacerbation	Myeloblastic leukemia	<i>S. marcescens</i>	12.5	<i>S. marcescens</i>	12.5		(1 g \times 2) \times 4 days (8 g)	Poor	(-)
13	K.S.	50	M	56	Chronic otitis media Acute exacerbation	n.p.	<i>P. aeruginosa</i>	>100	Not examined		(1 g \times 2) \times 7 days (14 g)	Fair	(-)	
14	U.T.	42	M	68	Chronic otitis media Acute exacerbation	n.p.	<i>Corynebacterium</i>	3.13	<i>P. aeruginosa</i>	>100		(1 g \times 2) \times 5 days (10 g)	Poor	(-)
15	K.T.	40	M	65	Perichondritis of auricle	n.p.	Not detected		Not detected		(1 g \times 2) \times 6 days (12 g)	Poor	(-)	
16	Y.S.	54	M	61	Infection after laryngectomy	n.p.	<i>K. pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> group D	0.78 25	(-)		(1 g \times 2) \times 11 days (22 g)	Good	(-)	

Table 3 Effect of MT-141 classified by diagnosis

Diagnosis \ Effect	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Acute tonsillitis	6				6
Peritonsillar abscess		1			1
Acute epipharyngitis		1			1
Acute sinusitis	2				2
Acute otitis media	1				1
Acute exacerbation of chronic otitis media			1	2	3
Perichondritis of auricle				1	1
Infection after laryngectomy		1			1
Total	9	3	1	3	16

複数菌検出例 1 例，菌不明 1 例であった。細菌学的効果を Table 4 に示した。

S. pyogenes 5 例，*S. pneumoniae* 2 例，他に *H. influenzae*，*K. pneumoniae*，*Peptostreptococcus* sp.，*S. anginosus*，*Streptococcus* group D，*S. epidermidis*，*S. marcescens*，*P. aeruginosa*，*Corynebacterium* が各 1 例に検出された。

S. marcescens 検出例は骨髄性白血病患者であったが不変であった。*Corynebacterium* 検出例では *P. aeruginosa* に菌交代した。*P. aeruginosa* は不明であったが，他はいずれも消失した。消失率は 93.3% (14/15) であった。

3) 副作用および臨床検査値

全例について，副作用はみられなかったが，臨床検査値の異常が 1 例 (No. 5, GOT 31→62, GPT 22→71) に認められた。なお，皮内反応テストによる陽性例はなかった。

III. 考 按

われわれは，MT-141 の耳鼻咽喉科領域における基礎

的，臨床的検討を行なった。

MT-141 の組織内濃度を上顎洞粘膜および口蓋扁桃に関して測定した結果，上顎洞粘膜では 50 分後まで良好な移行を示した。また，口蓋扁桃内濃度は 25 分値 1 例のみで測定したが比較的良好な濃度であった。

扁桃炎，副鼻腔炎では，*S. pyogenes*，*S. pneumoniae*，*H. influenzae* の検出頻度が高く，今回の研究でもこれらの菌が扁桃炎，副鼻腔炎症例より検出された。そして，これら検出菌の MIC を組織内濃度が十分に上回り，このことは臨床効果が充分であったことを裏付けていると思われる。

今回，慢性化膿性中耳炎急性増悪症例では 1 例がやや有効の他は 2 例が無効であったが症例 12 は骨髄性白血病が基礎にあり，症例 13 では *P. aeruginosa* (MIC : >100 μ g/ml) が関与していた。

今回の臨床的検討では，重篤な基礎疾患および，明らかに適応外と思われる菌が検出された症例では効果はなかった。しかし，他の感染症では 1 回 1~2g，1 日 1~2 回という比較的少量の投与により良好な成績が得られた。

また，副作用の発現した症例はなく，MT-141 は安全性も高かった。

文 献

- 20th, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1980
- 藤巻 豊，河村正三，杉田麟也，大沢博之，出口浩一，小島敏昌，市川正人：上気道炎分離株に対するセフェム系抗生剤の抗菌力ならびに組織内濃度の検討。耳鼻臨床 75 (11) : 2235~2247, 1982
- MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981

Table 4 Bacteriological effect of MT-141

Organisms	Disappear	Decrease	Replace	Unchange	Unknown	Total
<i>S. pyogenes</i>	5					5
<i>S. pneumoniae</i>	2					2
<i>S. anginosus</i>	1					1
<i>S. epidermidis</i>	1					1
<i>Streptococcus</i> group D	1					1
<i>H. influenzae</i>	1					1
<i>K. pneumoniae</i>	1					1
<i>P. aeruginosa</i>					1	1
<i>S. marcescens</i>				1		1
<i>Corynebacterium</i>			1			1
<i>Peptostreptococcus</i>	1					1
Total	13	0	1	1	1	16

A STUDY ON CLINICAL AND EXPERIMENTAL UTILITY OF MT-141 FOR OTOLARYNGOLOGICAL INFECTION

YUTAKA FUJIMAKI, SHOZO KAWAMURA and RINYA SUGITA

Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University

(Director : Prof. SHOZO KAWAMURA)

We had reported the fundamental study on the utility of a new cephem antibiotic, MT-141.

MT-141 was administered to 16 patients. They consisted of 6 cases of acute tonsillitis, 3 of acute exacerbation of chronic otitis media, 2 of acute sinusitis and ones of peritonsillar abscess, acute epipharyngitis, acute otitis media, perichondritis of auricle and infection after laryngectomy.

2 grams of MT-141 was administered daily to adult patients for at least 4 days. The method of administration was one shot intravenous injection or intravenous drip infusion.

Clinical response obtained in these cases was excellent in 9 cases (56.3%), good in 3 cases (18.8%), fair in 1 case (6.3%) and poor in 3 cases (18.8%). Clinical efficacy rate was 75.0%.

No side effect was observed in these 16 cases. Slight elevation of GOT and GPT were observed in 1 case after administration.

The tissue levels of MT-141 in the mucosa of maxillary sinus and palatine tonsil were assayed. Ten to 40% of the serum level of MT-141 were demonstrated in the maxillary sinus mucosa and palatine tonsils. These tissue levels sufficiently surpassed the MICs of frequent isolates from upper respiratory tract infections.