

## 新セファマイシン系抗生剤 MT-141 の耳鼻感染症に対する臨床的検討

橋 正 芳・大 島 渉・水 越 治

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室

西 村 武 重

京都第一赤十字病院耳鼻咽喉科

大 川 和 春・中 村 明 正

京都第二赤十字病院耳鼻咽喉科

竹 之 内 智

健康保険鞍馬口病院耳鼻咽喉科

只 木 信 和

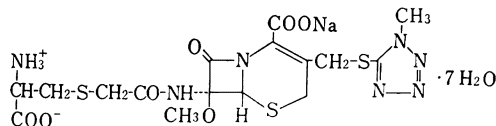
京都市立病院耳鼻咽喉科

慢性化膿性中耳炎 18 例，慢性化膿性中耳炎急性増悪症 8 例，慢性副鼻腔炎 2 例の耳鼻科感染症 28 例について，新規セファマイシン系抗生剤 MT-141 を使用する機会を得たので，その臨床効果，副作用などについて報告した。

対象症例は男 20 例，女 8 例，年齢は 18～78 歳に分布した。いずれも MT-141 皮内反応陰性例である。MT-141 の 1 回投与量は 0.5g～2.0g，1 日投与回数は 1～2 回，投与方法は one shot 静注もしくは点滴静注とし，投与期間は 2～12 日であった。疾患別に 4 段階法にて臨床効果の有効率をみると，慢性化膿性中耳炎で 55.6%，慢性化膿性中耳炎急性増悪症で 75.0%，慢性副鼻腔炎で 50.0% であった。分離菌別に臨床効果の有効率をみると，グラム陽性球菌では 80.0%，グラム陰性桿菌では 40.0%，2 種以上の混合感染では 44.4% であった。全例において認むべき副作用はなく，また，本剤によると思われる臨床検査値の異常も認められなかった。

MT-141 は明治製菓中央研究所が開発した新しいセファマイシン系抗生剤で Fig. 1 の化学構造を有する。7 位

Fig. 1 Chemical structure of MT-141



側鎖にアミノ酸およびメトキシ基をもつことが抗菌機序の特徴となり，感染治療実験では最小発育阻止濃度より推定される以上の効果が示されている<sup>1)</sup>。広範な抗菌スペクトラムを有しβ-lactamase に対しても安定である<sup>2)</sup>。静注・点滴静注により高い血中濃度が得られ，2～2.5 時間の生物学的半減期を示し，体内で代謝されず，尿中に大部分が排泄される<sup>2)</sup>。また，動物実験で高い安全性が認められている<sup>1)</sup>。

今回，我々は MT-141 の注射剤の提供を受け，耳鼻科感染症に使用する機会を得たので報告する。

## I. 対象および方法

対象症例は昭和 57 年 7 月より 12 月に京都府立医科大学およびその関連施設の耳鼻咽喉科を訪れた 18～78 歳までの男 20 例，女 8 例の計 28 例である。その疾患別内訳は，慢性化膿性中耳炎 18 例，慢性化膿性中耳炎急性増悪症 8 例，慢性副鼻腔炎 2 例である。

投与方法は MT-141 0.5～2.0g を①生食 20～40 ml に溶解し one shot 静注，②生食 100～500 ml に溶解し 30～60 分間かけ点滴静注し，1 日 1～2 回投与した。投与期間は 2～12 日であった。

効果判定基準は原則として下記の基準に従い，分離菌の消長も考慮した。

著効：薬剤投与 3 日以内に主症状が消失し，臨床所見に著しい改善が認められたもの。

有効：薬剤投与 6 日以内に主症状が消失し，臨床所見に改善が認められたもの。

やや有効：薬剤投与 7 日を越えて主症状の消失および臨床所見の改善を認めたもの。

Table 1-1 Results of clinical use of MT-141

No.	Sex	Age	Diagnosis	Isolated bacteria*		Method of administration				Amount of discharge	Evaluation of clinical effect	Side effect
				Before	After	Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)	Route			
1	M	18	Otitis media chronica	(-)		1 × 2	5	10	d.i.v.		Good	(-)
2	F	43	Otitis media chronica	<i>S. epidermidis</i> (12.5) <i>Corynebacterium</i> (6.25)	(-)	1 × 1 1 × 2	3 1	5	d.i.v.	Eradicated	Excellent	(-)
3	M	28	Otitis media chronica	<i>S. epidermidis</i> (12.5)	<i>S. epidermidis</i> (>100)	1 × 2 2 × 1	3 2	10	d.i.v.	Unchanged	Good	(-)
4	F	62	Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> (##) (>100)	<i>S. aureus</i> (H) (>100) <i>P. putida</i> (25)	1 × 2 2 × 1	1 3	8	d.i.v.	Decreased	Good	(-)
5	M	31	Otitis media chronica	<i>P. putida</i> (>100) <i>E. coli</i> (0.78)	<i>P. putida</i> (>100) <i>E. coli</i> (0.78) <i>P. inconstans</i> (1.56)	1 × 2	5	9	i.v.	Unchanged	Poor	(-)
6	M	38	Otitis media chronica	(-)	(-)	1 × 2	6	12	d.i.v.		Poor	(-)
7	M	30	Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> (50)	<i>S. aureus</i> (50)	0.5 × 2	4	4	d.i.v.	Unchanged	Poor	(-)
8	M	38	Otitis media chronica	<i>S. epidermidis</i> (<+) (12.5)	<i>S. epidermidis</i> (<+) (12.5)	1 × 2	7	14	d.i.v.	Unchanged	Poor	(-)
9	M	29	Otitis media chronica	<i>P. vulgaris</i> (0.39) <i>C. diversus</i> (0.39) <i>P. asaccharolyticus</i> (6.25)	<i>P. aeruginosa</i> (>100)	1 × 1 1 × 1	7	14	i.v. d.i.v.	Changed	Fair	(-)
10	M	78	Otitis media chronica	<i>E. aerogenes</i> (50) <i>P. aeruginosa</i> (>100)	<i>E. aerogenes</i> (50) <i>P. aeruginosa</i> (>100)	1 × 2	8	16	i.v.	Unchanged	Fair	(-)
11	M	74	Otitis media chronica	<i>S. aureus</i> (50)	(-)	1 × 2	8	16	i.v.	Eradicated	Excellent	(-)
12	F	66	Otitis media chronica	<i>P. inconstans</i> (##) (0.2) <i>P. intermedium</i> (H) (6.25)	<i>P. inconstans</i> (H) (0.2) <i>P. intermedium</i> (<+) (6.25)	0.5 × 2	7	7	i.v.	Decreased	Good	(-)
13	F	46	Otitis media chronica	<i>P. morgani</i> (H) (0.78) <i>P. anaerobius</i> (H) (12.5)	<i>P. morgani</i> (H) (0.78) <i>P. anaerobius</i> (H) (12.5)	0.5 × 2	5	5	d.i.v.	Decreased	Good	(-)

\* ( ) Indicates the MIC of the isolated bacterium. (10<sup>6</sup> cells/ml)

&lt; &gt; Indicates the amount of isolated bacteria.

Table 1-2 Results of clinical use of MT-141

No.	Sex	Age	Diagnosis	Isolated bacteria*		Method of administration				Amount of discharge	Evaluation of clinical effect	Side effect
				Before	After	Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)	Route			
14	F	40	Otitis media chronica	<i>P. inconstans</i> (0.39)	<i>P. inconstans</i> (1.56)	1 × 2	4	6	d.i.v.	Unchanged	Poor	(-)
15	F	31	Otitis media chronica	<i>S. epidermidis</i> (25)	(-)	1 × 1 1 × 2	3 1	5	d.i.v.	Eradicated	Excellent	(-)
16	M	20	Otitis media chronica	<i>P. mirabilis</i> (0.2)	(-)	1 × 2	6	12	d.i.v.	Eradicated	Good	(-)
17	M	42	Otitis media chronica	<i>S. epidermidis</i> (>100)	(-)	1 × 2	2	4	d.i.v.	Eradicated	Excellent	(-)
18	M	39	Otitis media chronica	<i>P. mirabilis</i> (0.39) <i>P. anaerobius</i> (12.5)	<i>P. mirabilis</i> (0.39) <i>P. anaerobius</i> (12.5)	1 × 2	6	12	d.i.v.	Unchanged	Poor	(-)
19	M	37	Acute exacerbation of otitis media chronica	<i>P. mirabilis</i> (0.78) <i>S. epidermidis</i> (25)	(-)	1 × 2	3	5	d.i.v.	Eradicated	Good	(-)
20	M	59	Acute exacerbation of otitis media chronica	<i>S. aureus</i> (>100)	(-)	1 × 2	3	6	d.i.v.	Eradicated	Excellent	(-)
21	F	30	Acute exacerbation of otitis media chronica	<i>P. aeruginosa</i> (>100)	(-)	1 × 2	5	10	d.i.v.	Eradicated	Excellent	(-)
22	M	63	Acute exacerbation of otitis media chronica	<i>S. aureus</i>	(-)	1 × 2	4	8	d.i.v.	Eradicated	Excellent	(-)
23	M	40	Acute exacerbation of otitis media chronica	(-)	(-)	1 × 2	5	10	d.i.v.		Excellent	(-)
24	M	37	Acute exacerbation of otitis media chronica	<i>S. faecalis</i> (>100)	(-)	1 × 1 1 × 2	2 5	12	i.v. d.i.v.	Eradicated	Good	(-)
25	M	58	Acute exacerbation of otitis media chronica	<i>P. aeruginosa</i> (##) (>100)	<i>P. aeruginosa</i> (+) (>100)	1 × 2	12	23	i.v.	Decreased	Fair	(-)
26	M	48	Acute exacerbation of otitis media chronica	<i>P. putida</i> (25)	<i>P. putida</i> (25)	1 × 1 1 × 2	1 5	11	i.v. d.i.v.	Unchanged	Fair	(-)
27	M	19	Sinusitis chronica	(-)	<i>S. epidermidis</i> (12.5)	1 × 2	5	9	d.i.v.	Unknown	Good	(-)
28	F	41	Sinusitis chronica	<i>P. aeruginosa</i> (>100) <i>S. epidermidis</i> (25)	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i>	1 × 2	10	20	i.v.	Unchanged	Fair	(-)

\* ( ) Indicates the MIC of the isolated bacterium. (10<sup>5</sup> cells/ml)  
< > Indicates the amount of isolated bacteria.

無効：薬剤投与により主症状が消失せず，臨床所見の改善が認められないもの，または悪化したもの。

## II. 臨床成績

MT-141を投与した耳鼻科感染症 28例の臨床効果は Table 1 に示すとおりである。慢性化膿性中耳炎 18例では，著効 4例，有効 6例，やや有効 2例，無効 6例で有効率 55.6%，慢性化膿性中耳炎急性増悪症 8例では，著効 4例，有効 2例，やや有効 2例で有効率 75.0%，

慢性副鼻腔炎 2例では，有効，やや有効各 1例で有効率 50.0%であった。MT-141を投与した耳鼻科感染症 28例の総合臨床効果は Table 2 に示したとおり，著効 8例，有効 9例，やや有効 5例，無効 6例で有効率 60.7%であった。

分離菌別の臨床効果は Table 3 に示したが，グラム陽性菌単独感染症では，10例中著効 5例，有効 3例，無効 2例で有効率 80.0%，グラム陰性桿菌単独感染症では，

Table 2 Clinical effects of MT-141 classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Otitis media chronica	18	4	6	2	6	55.6
Acute exacerbation of Otitis media chronica	8	4	2	2		75.0
Sinusitis chronica	2		1	1		50.0
Total	28	8	9	5	6	60.7

Table 3 Clinical effects of MT-141 classified by isolated bacteria

Type of isolation	Bacteria	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Single	G(+) bac.	10	5	3		2	80.0
	<i>S. aureus</i>	5	3	1		1	80.0
	<i>S. epidermidis</i>	4	2	1		1	75.0
	<i>S. faecalis</i>	1		1			100
	G(-) bac.	5	1	1	2	1	40.0
	<i>P. mirabilis</i>	1		1			100
	<i>P. inconstans</i>	1				1	0
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1		50.0
	<i>P. putida</i>	1			1		0
	Mix	<i>S. epidermidis</i>					
+ <i>Corynebacterium</i>		1	1				100
+ <i>P. mirabilis</i>		1		1			100
+ <i>P. aeruginosa</i>		1			1		0
<i>P. mirabilis</i>							
+ <i>P. anaerobius</i>		1				1	0
<i>P. morgani</i>							
+ <i>P. anaerobius</i>		1		1			100
<i>P. inconstans</i>							
+ <i>P. intermedius</i>		1		1			100
<i>P. aeruginosa</i>							
+ <i>E. aerogenes</i>		1			1		0
<i>P. putida</i>							
+ <i>E. coli</i>	1				1	0	
<i>P. vulgaris</i> + <i>C. diversus</i> + <i>P. asaccharolyticus</i>	1			1		0	
Sub total	9	1	3	3	2	44.4	

Table 4 Bacteriological effects of MT-141

Bacteria	No. of isolated cases	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		Eradicated	Decreased	Unchanged	Changed	
<i>S. aureus</i>	5	3	1	1		60.0
<i>S. epidermidis</i>	7	4		3		57.1
<i>S. faecalis</i>	1	1				100
<i>P. mirabilis</i>	3	2		1		66.7
<i>P. vulgaris</i>	1				1	100
<i>P. morgani</i>	1		1			0
<i>P. inconstans</i>	2		1	1		0
<i>P. aeruginosa</i>	4	1	1	2		25.0
<i>P. putida</i>	2			2		0
<i>E. coli</i>	1			1		0
<i>E. aerogenes</i>	1			1		0
<i>C. diversus</i>	1				1	100
<i>P. asaccharo.</i>	1				1	100
<i>P. anaerobius</i>	2		1	1		0
<i>P. intermedius</i>	1		1			0
<i>Corynebacterium</i>	1	1				100
Total	34	12	6	13	3	44.1

5例中著効1例，有効1例，やや有効2例，無効1例で有効率40.0%，また，混合感染症9例では，著効1例，有効3例，やや有効3例，無効2例で有効率44.4%であった。細菌学的効果はTable 4に示したとおり24例から分離された34株について検討され，消失12株，減少6株，不変13株，菌交代3株で消失率44.1%であった。なお，薬剤投与終了時，分泌物が消失したものは菌消失例とした。

### III. 副作用

全例に自他覚的な副作用は認められず，投与前後に行なわれた一般血液検査，血液生化学的検査，尿検査などにおいて本剤によると思われる異常は認められなかった (Table 5)。

### IV. 考察

化膿性の扁桃炎，中耳炎，副鼻腔炎などの耳鼻咽喉科領域の感染症は従来，*S. aureus*，*S. pyogenes*，*S. pneumoniae*などのグラム陽性球菌および*H. influenzae*が原因菌となる頻度が高かった。近年の優れた抗生物質の開発はこれらの菌による感染症の治療を容易ならしめた反面，*P. aeruginosa*やブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌などの弱毒菌による感染症の増加をきたし耳鼻科感染症を複雑化している。感染症の変貌を念頭におき，抗生物質の*in vitro*，*in vivo*抗菌活性，体内動態および安全性などを考慮し薬剤を選択する必要がある。

今回，我々は広い抗菌スペクトラムを有し，*in vitro*に比べ*in vivo*の方にむしろ優れた抗菌活性を示す新しいセファマイシン系抗生物質MT-141を耳鼻感染症に

使用する機会を得，本剤が上記の条件を満たすかなどについて検討した。慢性化膿性中耳炎18例，慢性化膿性中耳炎急性増悪症8例，慢性副鼻腔炎2例の計28例に対し，本剤を1回0.5~2.0g，1日1~2回，2~12日間one shot 静注または点滴静注し，著効8例，有効9例，やや有効5例，無効6例で有効率60.7%の成績を得た。本成績はCefotetan<sup>3)</sup>，Cefbuperazone<sup>4)</sup>などのセファマイシン系抗生物質の慢性化膿性耳鼻感染症に対する臨床効果に比べ優るとも劣らないものと考えられる。分離菌を検討するとグラム陽性菌，陰性菌が1:1の割合で検出されたが，これは慢性感染症のため本剤投与以前に各種抗生物質の治療を受けていることが一因と考えられる。また，グラム陽性菌単独感染症，グラム陰性菌単独感染症および混合感染症に対し本剤の有効性はそれぞれ80.0%，40.0%，44.4%であり，特に混合感染症の治療のむつかしさが示唆された。これらの症例に対しては今後は起炎菌の把握をもとに他の抗生剤の併用や，本剤または他剤の局所使用を考慮する必要があるであろう。自他覚的副作用は全例に認められず，かつ，本剤によると思われる臨床検査値異常の発現がなかったことは治療に際し選択しやすい薬剤の一つと考える。なお本剤の化学構造上，アレルギー反応，アンタビユース作用については注意して使用する必要があるといわれているが，我々の経験した範囲では幸いこのような症例はなかった。

以上より，MT-141は耳鼻感染症に対し有用な薬剤と考えられるが，さらに二重盲検比較試験などの客観的な試験により症例を重ね本剤の有効性の確認が必要と考え

Table 5 Laboratory findings before and after MT-141 administration

Case No.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ( $\text{mm}^3$ )		Platelets ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )		S-GOT		S-GPT		Al-P		LDH		$\gamma$ -GTP		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	504	520	14.4	14.8	44.7	46.0	5,700	4,000	29.1	33.4	25	23	34	31	9.1	8.3					11	12	1.0	1.0
5	490	434	14.9	13.5	46.0	41.2	4,400	4,100	21.4	19.2	26	23	30	28	55	48	154	130	42	29	12	12	0.9	0.9
6	530	540	16.8	16.9	50.7	50.8	7,000	6,300	21.8	22.3	28	31	62	69	66	72	163	197	65	57	17	14		
7	497	508	15.6	15.8	48.2	48.6	7,400	9,900	27.6	27.9	25	23	18	23	68	70	153	159	26	25	12	11	0.9	0.7
8	504	533	16.2	17.4	47.3	51.4	7,500	5,600	26.4	23.1	25	28	21	33	67	68	190	184	39	29	12	13	1.3	1.0
11											24	20	10	9	5.3	5.9	261	284						
13	486	445	13.9	12.6	43.6	36.7	5,500	7,200	23.4	21.5	19	27	6	35	61	53	164	261			14	10		
16	571	448	16.6	13.7	50.4	38.7	6,700	4,700	26.4	19.8	22	34	21	20	11.6	8.5								
17	507	495	15.3	14.8	46.8	45.3	5,600	11,900	20.8	25.2	16	22	7	19	5.7	5.0	300	210						
18	469	461	13.2	13.4	41.2	39.9	4,100	5,400	28.9	28.1	17	22	7	16	5.2	4.9					19	12		
20	485	490	13.9	14.2	42.7	42.2	5,100	5,000	34.4	32.0	36	44	46	51	8.3	9.0	220	370			19	17		
21	400	420	12.0	13.0	36.0	37.0	6,200	5,900	32.0	30.0	12	14	10	12	3.4	3.2	190	200			12	14		
22	417	414	8.1	8.0	39.0	38.0	8,800	8,400	26.3	28.5	30	32	25	27	3.4	4.2	220	220			13	14		
23	454	457	13.8	13.7	42.0	40.0	9,800	7,000			30	32	25	25	7.3	7.2	220	240			14	13		
24	464	494	15.0	15.5	45.3	45.2	13,300	11,500	34.1	31.9	19	17	14	28	102	99	222	167	32	31	14	11	1.0	0.9
25	467	472	13.6	14.4	42.3	43.3	2,800	3,100	20.4	22.9	35	30	17	27	67	71	319	267	22	25	17	17		
26	564	569	17.4	17.9	50.5	52.8	7,600	7,400	30.5	28.9	51	40	76	86	111	102	234	179	91	84	13	15	0.9	1.0
27	536	473	15.7	13.4	48.7	42.1	10,500	14,200			15	20	11	16	7.5	6.1	250	340			16	9		

B : before

A : after

られる。

文 献

- 1) MT-141 概要, 明治製菓(株)編 (1982)
- 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
- 3) 三辺武右衛門, 上田良穂, 小林恵子, 伊藤依子,

稲福盛栄: 耳鼻咽喉科領域における Cefotetan (YMO9330) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 30(S-1): 902~910, 1982

- 4) 三辺武右衛門, 吉浜博太, 上田良穂, 小林恵子, 伊藤依子, 岡田 淳, 稲福盛栄: 耳鼻咽喉感染症に対する T-1982 の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 30(S-3): 936~942, 1982

## CLINICAL STUDIES OF A NEW CEPHAMYCIN MT-141 IN OTORHINOLARYNGOLOGY

MASAYOSHI TACHIBANA, WATARU OHSHIMA and OSAMU MIZUKOSHI

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Prefectural University of Medicine

TAKESHIGE NISHIMURA

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto First Red Cross Hospital

KAZUHARU OHKAWA and AKIMASA NAKAMURA

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto Second Red Cross Hospital

SATORU TAKENOUCHI

Department of Otorhinolaryngology, Health Insurance Kuramaguchi Hospital

NOBUKAZU TADAKI

Department of Otorhinolaryngology, Kyoto City Hospital

MT-141, a new cephamycin antibiotic, was administered to a total of 28 patients with infections of the ears and throat. These patients consisted of 18 cases of chronic suppurative otitis media, 8 cases of acute exacerbation of chronic suppurative otitis media and 2 cases of chronic sinusitis. The findings with regard to the clinical efficacy and side effects of this antibiotic were presented.

The patients included 20 males and 8 females, and they ranged in age from 18 to 78 years. Each of the patients gave a negative skin reaction to MT-141.

A single dose of MT-141 consisted of 0.5~2.0 g. The number of doses given per day was 1-2. The drug was administered either as a one-shot intravenous injection or by intravenous drip infusion. This therapy was continued for 2~12 days.

The clinical efficacy of MT-141 for each disease group was evaluated on a basis of 4 grades. The efficacy rates were found to be 55.6% for chronic suppurative otitis media, 75.0% for acute exacerbation of chronic suppurative otitis media and 50.0% for chronic sinusitis. On the basis of the type of clinical isolate obtained from the patients, the clinical efficacy rates were found to be 80.0% for gram-positive cocci, 40.0% for gram-negative bacilli, and 44.4% for mixed infections due to two or more species.

None of the patients experienced reactions to the drug which should be considered to be side effects. In addition, there were no abnormal laboratory test values which could be attributed to MT-141.