

Mezlocillin に関する臨床的研究

青木信樹・関根 理・薄田芳丸・清水武昭・若林伸人・林 静一・渡辺京子
信楽園病院

Mezlocillin は、西ドイツとしてははじめてバイエル社が開発に成功した半合成ペニシリンであり、Ampicillin (ABPC) の誘導体で、緑膿菌を抗菌範囲に含む広域スペクトルのペニシリン剤である¹⁾。

われわれは、腎機能障害患者に本剤を投与した時の血中濃度を測定し、又、10例の感染症患者に使用したので、その成績を報告する。

I. 腎機能障害患者における血中濃度 (Table 1, Fig. 1)

1. 対象

クレアチニンクリアランス (以下 Ccr.) 72.0 ml/min, 18.5 ml/min, 7.3 ml/min の患者各1例, Ccr 5 ml/min 以下で血液透析をうけている慢性腎不全患者の非透析日2例, 透析日2例である。

2. 方法

Mezlocillin 2g を5%ブドウ糖20 ml に溶解して約5分間で静注し、前、1、3、5、8、12時間後の計6回採血し、血中濃度を測定した。測定は *Bacillus subtilis* PCI 219株を検定菌とする薄層カップ法を用い²⁾。標準曲線は Moni-trol I 血清を使用し作製した。血液透析は第6、7例で、Mezlocillin 2g 静注2時間後から5時間施行した。したがって3時間後、5時間後の採血は血液透析中のものである。

3. 結果

peak は全例静注1時間後にあった。Ccr 72.0 ml/min

の軽度の腎機能障害例では1時間後 150 μ g/ml, その後の低下は速やかで5時間後 5.2 μ g/ml, 8時間後には測定不能であった。Ccr 18.5 ml/min, Ccr 7.3 ml/min の

Fig. 1 Serum Levels of Mezlocillin after 2g I. V. in Patients with Various Renal Functions

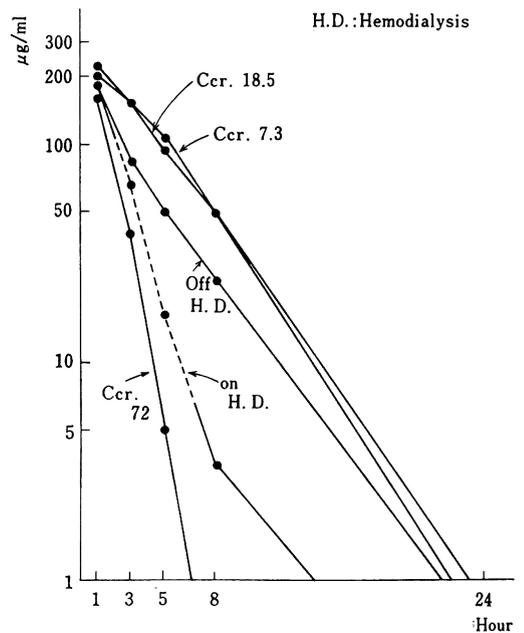


Table 1 Serum Levels of Mezlocillin after 2g I. V. in Patients with Various Renal Functions

Patient	BW kg	Ccr. ml/min	Serum Level (μ g/ml)					
			Before	1 H	3 H	5 H	8 H	12 H
1. S. J. 42 y M	54	72.0	0	150.0	38.0	5.2	0	0
2. T. N. 60 y M	54	18.5	0	200.0	150.0	90.0	50.0	0
3. A. H. 78 y F	67	7.3	0	230.0	150.0	115.0	50.0	0
4. M. T. 30 y M	52	<5	0	200.0	68.0	20.0	3.2	0
5. T. H. 59 y M	56	<5	0	180.0	100.0	86.0	50.0	0
Mean (off H. D.)			0	190.0	84.0	53.0	26.6	0
6. G. M. 36 y M	58	<5	0	200.0	88.0	22.0	3.6	0
7. M. S. 45 y M	55	<5	0	175.0	46.5	15.0	3.7	0
Mean (on H. D.)			0	187.5	67.3	18.5	3.7	0

例では1時間後、それぞれ 200 $\mu\text{g/ml}$, 230 $\mu\text{g/ml}$ と高く、8時間後でもともに 50 $\mu\text{g/ml}$ と、低下が遅延した。腎不全例の非透析日は2例の平均で、1時間後 190 $\mu\text{g/ml}$, 以下3時間、5時間、8時間後とも、Ccr 18.5 ml/min, 7.3 ml/min の患者よりも低値を示した。血液透析を行った2例の平均では、1時間後はやはり症例2, 3よりも低く、3時間、5時間、8時間後とも、非透析者より低い値を示した。(血液透析を行った時の値は Fig. 1 で破線で示した。)

II. 臨床成績 (Table 2, 3)

1. 対象, 方法

延べ10例の感染症例に Mezlocillin による治療を行った。男性5例, 女性5例で、年齢は26才から84才までである(症例2と7は同一症例)。呼吸器感染症9例, 胆道感染症1例で、原因菌は、T. T. 例の *Ps. aeruginosa* と胆道感染症以外は不明であった。投与は全例点滴静注で2~10gを1日2回行った。他剤との併用を行ったのは胆道感染症の1例のみである。投与期間の最高は症例10の31日、総投与量も同症例の310gであった。副作用に関しては、投与時の血管痛、悪心、嘔吐、発疹などの観察の他、治療前、治療後の採血を行い、腎、肝、骨髄機能への影響を調べた。腎機能については、血清尿素窒

素(BUN)、クレアチニン(Cr.)、肝機能はトランスアミナーゼ(GOT, GPT)とアルカリフォスファターゼ(Al-P)、骨髄機能に関しては、末梢血へマトクリット(Ht.)、白血球数(WBC)、好酸球百分比(Eosin.)を、それぞれ指標とした。

2. 効果判定基準

下記の判定基準に従った。

著効:(1)原因菌が明らかな場合は、原因菌の消失と臨床症状、検査成績の改善をみたもの。(2)原因菌不明であっても、臨床症状の急速な改善をみたもの。(3)他の抗生剤治療が無効で Mezlocillin に変更して効果のみられたもの。

有効:原因菌消失と臨床症状の改善のいずれかがみられたもの。

やや有効:臨床症状の一部あるいは軽度の改善をみたもの。

無効:菌の消失をみず、臨床症状が不変もしくは増悪したもの。

3. 結果

(1)臨床効果:著効1例, 有効3例, 無効6例であった。症例1は、マイコプラズマCF抗体価の上昇をみているが、臨床経過より細菌との混合感染と考え、有効と

Table 2 Clinical Results with Mezlocillin

Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organism	Dose			Results	Note
					daily (g)	days	total (g)		
1. T. K.	26	M	Pneumonia	unknown	2×2	16	64	good	MPCF ↑
2. T. T.	66	F	Chr. Panbronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	2×2 4×2	13 5	92	poor	
3. I. S.	28	F	Pneumonia	unknown	2×2 2×1	9 1	38	good	
4. S. S.	42	M	Pneumonia	unknown	2×2	11	44	good	
5. M. Z.	84	F	Pneumonia	unknown	4×2 8×2	4 3	80	poor	D. M.
6. H. K.	66	M	Lung abscess	unknown	4×2	14	112	poor	Pulmonary emphysema
7. T. T.	66	F	Chr. Panbronchiolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	10×2	8	160	poor	
8. Y. H.	72	M	Pneumonia	unknown	5×2	10	100	poor	Apoplexy
9. Y. A.	72	F	Pneumonia	unknown	5×2 10×2	4 1	60	poor	
10. Y. K.	68	M	Biliary tract infection	<i>E. coli</i> <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Pr. vulgaris</i> <i>Klebsiella</i> <i>Bacteroides</i> <i>Peptococcus</i>	5×2	31	310	excellent	Pancreas tumor with CS-1170

Table 3 Laboratory findings before and after Mezlocillin therapy

Case	Total dose (g)		BUN (mg/dl)	Cr. (mg/dl)	GOT (u.)	GPT (u.)	Al-P (K.A.u.)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eos. (%)
1. T. K.	64	B	13	1.1	43	57	6.9	42.4	10,000	0
		A	12	1.0	24	42	7.6	42.6	6,600	1
2. T. T.	92	B	14	0.8	4	1	5.5	34.6	5,100	1
		A	15	0.9	4	5	6.9	37.2	4,100	8
3. I. S.	38	B	14	0.9	10	8	6.0	39.9	5,900	8
		A	13	0.8	4	4		36.9	6,300	9
4. S. S.	44	B	19	1.1	14	19	10.9	49.3	6,800	7
		A	22	1.1	17	18	8.9	46.5	6,800	7
5. M. Z.	80	B	26	0.7	30	17	6.8	35.3	6,000	0
		A								
6. H. K.	112	B	20	0.9	14	9	5.7	41.2	6,500	1
		A	16	0.8	9	9	4.7	39.9	4,900	0
7. T. T.	160	B	18	0.7	11	11	8.6	47.0	9,900	0
		A	10	0.6	6	11	8.0	42.8	6,500	0
8. Y. H.	100	B	13	0.6	15	4	5.4	32.0	6,900	1
		A	24	0.8	13	4	3.4	32.0	4,400	3
9. Y. A.	60	B	22	0.9	13	14	9.5	36.1	23,100	0
		A	17	0.7	9	6	6.4	14.4	31,200	1
10. Y. K.	310	B	19	1.4	46	40	16.9	31.4	11,200	0
		A	18	0.7	42	31	20.7	33.1	5,400	5

B: before therapy

A: after therapy

した。症例2と7は同一症例で、慢性びまん性汎細気管支炎で緑膿菌による悪化をくり返している患者で、症例2のとき2~4g 2回の投与で無効で、症例7の場合は10g 2回に増量投与し、なおかつ無効であったものである。症例5は糖尿病を有する高令者の肺炎で、4g 2回の点滴静注で効なく、8g 2回に増量したが、結局死亡した。

(2) 副作用：注射時疼痛の訴えはとくになく静脈炎をおこしたものの、過敏症状を呈したものもみられなかった。検査成績では、BUN, Cr. は異常の上昇をきたした例はなく、肝機能では、症例1でGPTの上昇があるが、投与前からみられるもので、本剤の影響とは思えない。症例10でAl-Pの上昇をみているが、膵頭部癌によるもので本剤とは関係ない。骨髓機能では、症例9でHt値の低下をみている。この例では赤血球数が $372 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $139 \times 10^4/\text{mm}^3$ に、Hbも11.5g/dlから4.2g/dlと低下し、出血を思わせる所見はなく、感染そのものによる貧血の増悪が最も考えられるが、本剤の影響も否定は出来ない。好酸球増多を症例2, 3, 4, 10でみているが、症例3, 4は投与前から高く、本剤によるとは考えられず、症例2と10もまもなく改善しており、臨床的に特に問題はなかった。

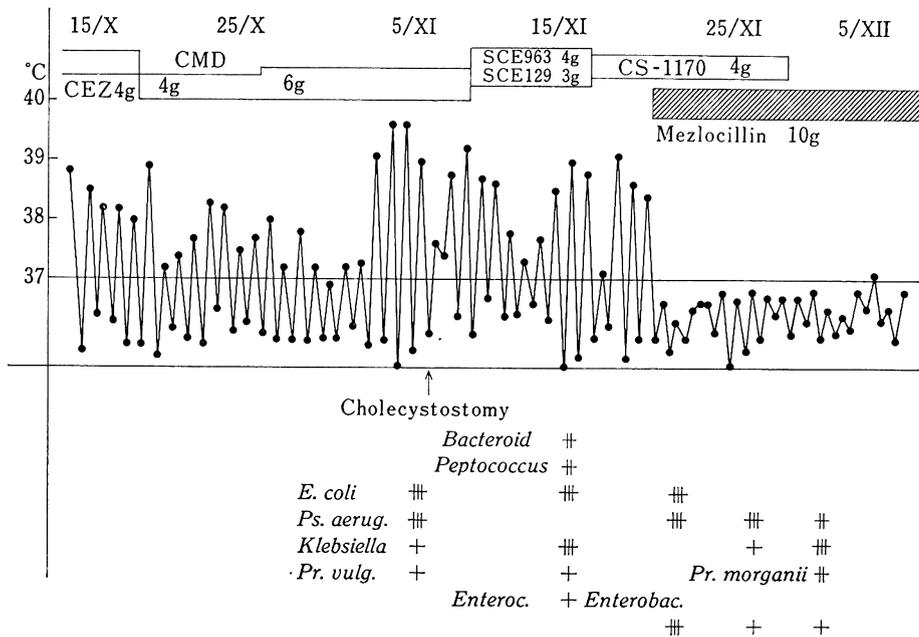
4. 症例, Y.K.68才男, 胆道感染 (Fig. 2)

昭和52年9月末より、悪寒戦慄を伴う高熱と、心窩部痛が時々あり、10月に入り皮膚癢感も出現、10月7日精査の目的で当院内科に入院、低緊張性十二指腸造影、十二指腸ファイバースコープ、生検等により、膵頭部癌の診断で、11月2日外科に転科、11月7日胆嚢外瘻術を受けた。術前よりCEZ, Cefamandole, 術後もCefamandole, SCE 963, SCE 129, CS-1170と種々の抗生剤投与を受けたにもかかわらず、全く解熱せず、11月22日より、Mezlocillin 5g 2回の点滴静注を開始したところ、投与開始当日より劇的に解熱し、他の臨床症状、検査成績も急速な改善をみた。外瘻術後、胆汁よりは、*E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Pr. vulgaris*と*Bacteroides*, *Peptococcus*が分離された。

III. 考 按

Mezlocillinの血中濃度については、国内では、第24回日本化学療法学会東日本支部総会で多くの研究が報告された。腎機能正常者では、1g 静注後の血中濃度は、およそ15分で $53 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、30分で $33 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、1時間で $12.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 4時間でtraceとなり、半減期はおおよそ40分である⁸⁾。尿中回収率は1g 点滴静注で4時間までに50%で、ABPCの77.5%と比べると低い腎機能障害

Fig. 2 Clinical Course Y. K. ♂ 68 y. o. Biliary tract infection (Pancreas tumor)



者では血中濃度の上昇，半減期の延長が想像される。われわれの調べた腎機能障害者の血中濃度では，腎機能低下により血中濃度は明らかに上昇し，半減期も延長するが，アミノ配糖体ほどの差は認めなかった。慢性腎不全例（透析症例）では Ccr 18.5 ml/min, Ccr 7.3 ml/min の患者よりも血中濃度が，むしろ低くなっているが，これは尿毒症状態が薬剤の代謝に何らかの影響を与えていると思われる。また，慢性腎不全例の透析日の方が非透析日より血中濃度が低いことより，血液透析により薬剤の血中濃度の低下が促進され半減期は短くなると思われる。

呼吸器感染症と胆道感染症の計10例に本剤を投与し，著効1，有効3，無効6例であった。無効例には，通常の抗生剤療法では改善が困難と思われるような症例も含まれていたと思われるので，このような症例に対する投与量，投与方法は今後さらに検討を要すると思われる。副作用に関しては，自覚症状からは何も認めず，検査成績からも，腎，肝機能に対して，明らかに本剤による副作用と思われるものはなかったが，骨髓機能で，1例高度の貧血をきたした例があり，本剤の関与も否定出来ない。

IV. 結 語

1. 各種腎機能患者に Mezlocillin 2g 静注したあとの血中濃度を測定した。Ccr 72.0 ml/min では1時間後 150 µg/ml でその後，速やかに低下，8時間後には測定不能であった。Ccr 18.5 ml/min, Ccr 7.3 ml/min では腎不全患者より血中濃度はむしろ高く，半減期も長かった。また，透析により血中濃度の低下は促進された。
2. 延べ10例に Mezlocillin 1日4~20g 使用したが，著効1例，有効3例，無効6例であった。
3. 明らかに Mezlocillin によるといえる副作用は認めなかったが，1例高度の貧血をきたした。

文 献

- 1) 五島瑛智子：第24回日本化学療法学会，東日本支部総会 新薬シンポジウムⅡ。BAY f 1353 (Mezlocillin)，札幌，1977
- 2) 宮村定男，金沢 裕：Terramycin の Cup 検定について。J. Antibiotics 4: 470~474, 1951
- 3) 深谷一太：第24回日本化学療法学会，東日本支部総会新薬シンポジウムⅡ。BAY f 1353 (Mezlocillin)，札幌，1977

CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN

NOBUKI AOKI, OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

TAKEAKI SHIMIZU

Department of Surgery, Shinrakuen Hospital

NOBUTO WAKABAYASHI and SEIICHI HAYASHI

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

KYOKO WATANABE

Laboratories, Shinrakuen Hospital

Mezlocillin has been studied clinically, and the following results were obtained.

1. Mezlocillin was injected at a dose of 2 g to the patients with various renal function, and the blood concentrations were determined.

In a patient with a creatinine clearance of 72.0 ml/min, the serum concentration reached the peak of 150 $\mu\text{g/ml}$ at one hour after administration and fell down rapidly to an undetectable level after 8 hours.

In patients with creatinine clearance of 18.5 ml/min and 7.3 ml/min, serum concentrations were rather higher than in patients with hemodialysis and the serum half-life was prolonged.

The fall in the serum concentration was observed during 5 hour hemodialysis in two patients with renal insufficiency.

2. Mezlocillin administered to 10 patients with respiratory tract infections (9 cases) and biliary tract infection (1 case) was effective in 4 and not effective in 6 patients.

3. In one case severe anemia was observed, but in another cases no particular side effects caused by mezlocillin administration were observed.