

Mezlocillin の基礎的、臨床的検討

金沢 裕
豊栄病院内科

Mezlocillin はバイエル社研究所で新しく合成された penicillin 系抗生物質で、Ampicillin の誘導体である。本剤はグラム陰性、陽性の各種細菌に対して広範囲な抗菌力を有し、*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* にもすぐれた抗菌力を示すと云われている¹⁾。今回、私どもは少数例ではあるが臨床的に使用し、併せて2例について体液中濃度を測定したので、その結果を報告する。

I. 体液中濃度測定法および測定成績

Mezlocillin の体液中濃度は、penicillin 系薬剤を含め多くの化学療法剤について私たちがさきに報告した薄層平板 cup 法で測定した^{2,3,4)}。

1. 実験方法

検定菌：*B. subtilis* ATCC 6633 株の芽胞を約 10^8 /ml 含有するように調整した浮遊液を用いた。培地：感受性 disc 用培地（日水、Muller-Hinton 変法培地）pH 7.4 を用いた。

検定平板の作成：溶解して 60°C 程度に保った培地に検定菌浮遊液を 1% 程度加えて混和し 5 ml ずつ規格平板に分注し、水平に固めたものを検定平板とした。

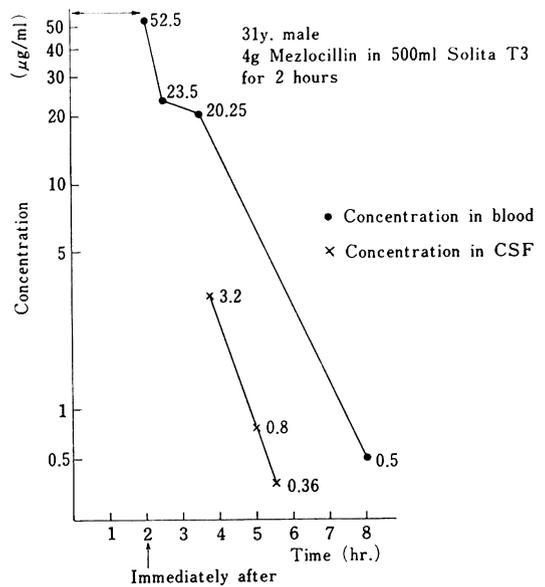
被検体の調整：血清および髄液は 1/15 M phosphate buffer (pH 7.4) でそれぞれ 2 倍に希釈して測定サンプルとした。

濃度測定：培養後に現われた阻止円の直径を計測し、その平均値を求めた。buffer 中の薬の対数濃度と阻止円直径および buffer で希釈した血清中の薬剤の対数濃度と阻止円直径の間にはほぼ直線関係が成立し cup 法により測定しうる事が確かめられた、その測定可能下限は buffer では 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、2 倍希釈血清では 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 程度であった。

2. 実験成績

31 才男、髄膜炎患者に Mezlocillin 4 g をソリタ T-3 500 ml に溶解し、2 時間をかけて点滴静注し血中および髄液中の濃度を経時的に測定した (Fig. 1)。点滴静注終了直後の血中濃度は 52.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、30 分後 23.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、90 分後 20.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、360 分後 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。本症例では 13 日間本剤の治療を行ない 3 日目より 11 日目迄の間点滴静注終了後 105~210 分に髄液中濃度を測定したが 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ~0.36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。なお肺化膿症の 1

Fig. 1 Concentration in blood and in CSF after intravenous drip infusion of 4.9 g Mezlocillin



例について喀痰中濃度を測定したが Mezlocillin 2g, di. 2 時間後に 12.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値が得られた。

II. 臨床使用経験

髄膜炎 1 例と呼吸器感染症 1 例に Mezlocillin を使用し、その臨床効果および副作用について検討した。

第 1 例：化膿性髄膜炎、31 才男性、5 日前より風邪につづいて両側耳漏あり、耳鼻科で両側中耳炎と診断され、局所療法に加えて Cephalexin 1,000 mg 内服投与を受けていたが、激しい頭痛、高熱、つづいて意識障害、不穏状態をもって入院した症例で、その概要は Table 1, 2, Fig. 2 に示した。入院時の髄液所見は側臥位圧 480 mm H₂O、白色混濁、多核白血球無数で、細菌性耳性髄膜炎と診断、直ちに Mezlocillin による治療を開始した。髄液と耳膿よりいずれも *Streptococcus pneumoniae* を純培養状に検出した。分離された *Streptococcus pneumoniae* に対する penicillin 系抗生剤 Penicillin G (PCG), Ampicillin (ABPC), Phenoxypropylpenicillin (PPPC), Phenoxyethylpenicillin (PEPC) の MIC は

Table 1 Clinical result of Mezlocillin (Case 1)

Age	Sex	Diagnosis	Daily Dose (Route)	Duration (Days)	Causative organism	Bacteriological effect	Clinical response	Side effect
31 y	M	Purulent meningitis	4 g×2 (d. i.)	1	Strept. pneumoniae (CSF & otorrhea)	Eradicated	Excellent	None
			4 g×4 (d. i.)	9				
			4 g×2 (d. i.)	1				
			5 g×2 (d. i.)	1				
			5 g×4 (d. i.)	1				
		5 g×1 (d. i.)	1					

Table 2 Laboratory findings before and after administration of Mezlocillin (Case 1)

Drug administration	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Eosinophils (%)	GOT (U.)	GPT (U.)	Al-P (K.A.U.)	Electrolytes (mEq/L)		
									Na	K	Cl
Before (Jun. 14)	414	13.2	—	18,900	0	34.5	36	11.0	137.9	3.67	102
After (Jun. 22)	424	12.6	39	5,100	4	39	63.5	9.7	142.5	5.01	108
After (Jul. 5)	—	—	—	—	—	26	32	—	—	—	—

Fig. 2 31 y. Male Purulent meningitis

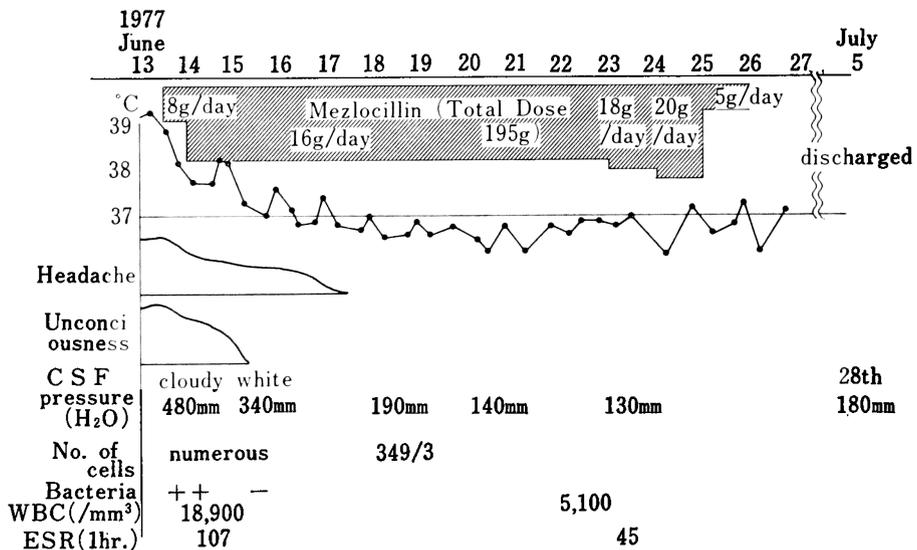


Table 3 の如く Mezlocillin で 0.003 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低く PCG に劣らぬ強い抗菌力を有することがわかった。

本剤投与開始翌日より意識の回復がみられ 3 日目の髄液より菌検出不能, 5 日目より平温となり 24 日目に全治

退院した。

第 2 例: 肺化膿症, 47 才男性, 両側肺の多発性気管支拡張症 (いわゆる蜂窩肺) でしばしば抗生剤の内服を行っていたが Doxycycline 200 mg/day 内服中に高熱,

Table 3 Sensitivity of *Streptococcus pneumoniae* isolated

Penicillin	Mezlocillin	PCG	ABPC	PPPC	PEPC
MIC (μ g/ml)	0.0031	0.0062	0.05	0.0062	0.0125

Fig. 3 Pulmonary abscess 47 y. male

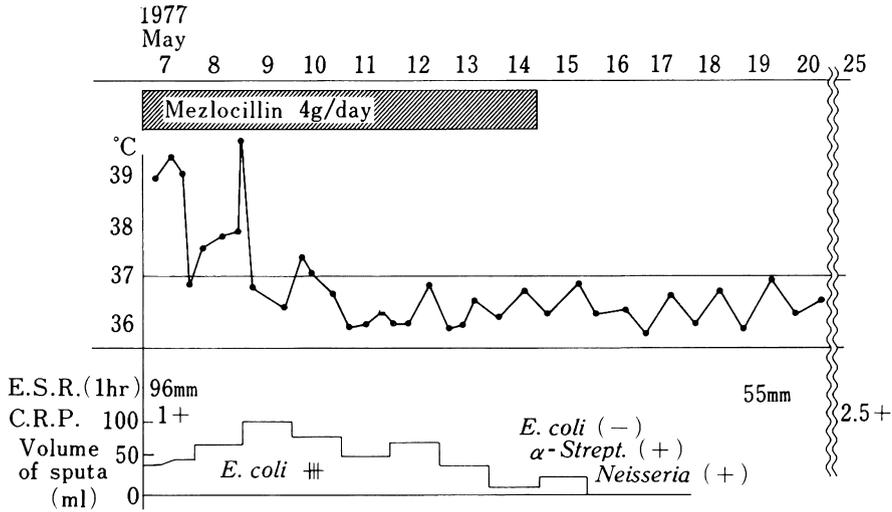


Table 4 Clinical result of Mezlocillin (Case 2)

Age	Sex	Diagnosis	Daily Dose (Route)	Duration (Days)	Causative organism	Bacteriological effect	Clinical response	Side effect
47 y	M	Pulmonary abscess	2 g x 2 (d. i.)	8	<i>E. coli</i> (Sputa)	Eradicated (5th day after administration)	Good	None

Table 5 Laboratory findings before and after administration of Mezlocillin (Case 2)

Drug administration	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WEC ($\times 10^4$ /mm ³)	Eosinophils (%)	GOT (K. U.)	GPT (K. U.)	Al-pase (K.A.U.)	Electrolytes (mEq/l)		
									Na	K	Cl
Before	493	12.1	—	9,700	0	20	13	8.1	140.5	4.19	102
After	439	11.8	36	15,200	0	31	29.5	—	136.3	4.35	107

悪臭喀痰の増量, 呼吸困難をもって入院した症例で, 経過の概要は Table 4, 5, Fig. 3 に示すごとくであり, 胸部 X 線所見では左, 中下肺野および右, 下肺野に多数の透亮像が認められた (Photo. 1)。喀痰の培養により *E. coli* を純培養状に検出した。分離された *E. coli* は Gentamicin, Kanamycin, Cephaloridin に感受性であったが Tetracycline には耐性で *E. coli* に対する Mezlocillin の MIC は 6.25 μ g/ml であった。Mezlo-

cillin を投与し, 治療開始後 5 日目より平温となり 7 日目より喀痰量も著しく減少し, 12 日後には X 線所見も Photo. 2 のように多少とも改善したように思われ臨床症状も軽快した。

以上 2 例に Mezlocillin を使用し, 臨床的副作用は経験しなかった。また, 投与前と投与後の臨床検査所見を検討したが, いずれも正常範囲内での変動であった (Table 2, 5) 第 1 例については 1 日量 16~20 g を 11 日

Photo 1 Before treatment with Mezlocillin
(Case 2)

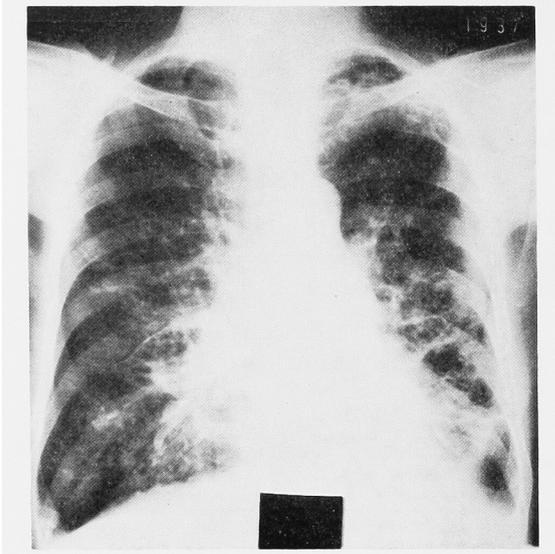
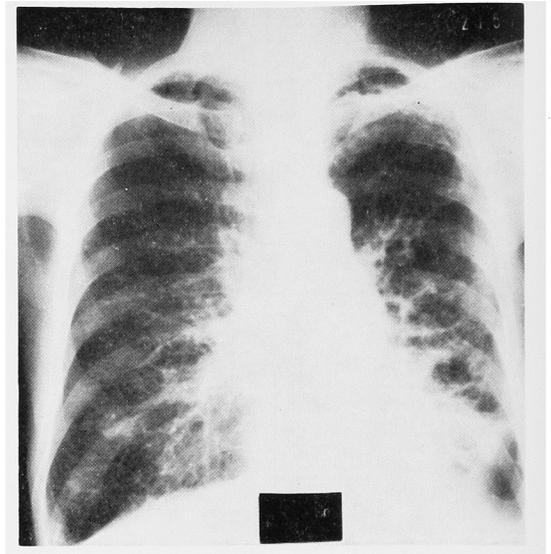


Photo 2 On the 5th day after the course of
treatment with Mezlocillin (Case 2)



以上にわたり計 195 g の大量連続投与にもかかわらず、血清電解質は依然正常範囲内であった。

考 按

今回 Mezlocillin を肺炎球菌による化膿性髄膜炎の 1 例に使用し、著効をみとめた。肺炎球菌性髄膜炎は Penicillin 剤の開発により治癒症例が経験されるようになったが、依然重篤感染症の一つに加えられている。本例では分離原因菌としての肺炎球菌が PCG に比しむしろすぐれた感受性を示したことから、さらに肺炎球菌の株数を増加して本剤の抗菌力を他の Penicillin 剤と比較することは本症の治療に有意な資料を提供する可能性がある。また重症感染症としての髄膜炎に 1 日量 16~20 g を 11 日以上にわたり大量投与を行なったが臨床的にも臨床検査上も、腎機能に対する影響、電解質のバランスの乱れもみられなかったことは重症感染症に対して有用な薬剤の 1 つに今後加えられる可能性がうかがわれた。

結 語

新半合成 penicillin 系抗生物質、Mezlocillin について基礎的、臨床的検討を行なった。

1) 体液中濃度は *B. subtilis* ATCC 6633 芽胞を用いて薄層 cup 法で測定した。Mezlocillin 4 g をソリタ T 3 輸液 500 ml に溶解して 2 時間で点滴静注したところ、血中濃度は投与終了直後 52.5 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間で 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。髄液内濃度は 105 分後に 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、150 分後に 0.82 $\mu\text{g/ml}$ 、210 分後に 0.36 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2) 化膿性髄膜炎 1 例、肺化膿症 1 例に Mezlocillin を投与し、著効 1 例、有効 1 例の成績を得た。

3) 第 1 例から分離した *Strept. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力は MIC 0.003 $\mu\text{g/ml}$ とすぐれていた。

4) 副作用は臨床的にも諸検査値上も認められなかった。

5) 一日量 16~20 g を 11 日以上にわたり計 195 g の大量投与にもかかわらず、血清電解質の異常は認められなかった。

以上 Cephalexin, Doxycycline にて効果不十分であった各 1 例に Mezlocillin を投与し満足する治療成績を得た。

文 献

- 1) BODEY, G. P. & T. PAN: Mezlocillin: *In vitro* studies of a new broad-spectrum penicillin. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 11 (1): 74-79, 1977
- 2) 金沢 裕, 倉又利夫: Methylchlorophenylisoxazolyl penicillin の体液中濃度測定法, 感受性ディスク法, ペニシリン分解酵素抵抗性に関する検討ならびに臨床経験. *Chemotherapy* 12 (Suppl.): 5~13, 1964
- 3) 金沢 裕, 倉又利夫, 丸山 勇, 中島季陸: Carbenicillin の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 18 (2): 133~139, 1970
- 4) 金沢 裕: T-1220 の基礎的検討ならびに臨床経験. *Chemotherapy* 25 (2): 977~982, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN

YUTAKA KANAZAWA

Department of Internal Medicine, Toyosaka Hospital

Laboratory and clinical investigation of the new semi-synthetic penicillin, mezlocillin, has been conducted.

1. Body fluid specimens were assayed for antibacterial activity by the cup-plate method using *B. subtilis* ATCC 6633 as the test organism.

Intravenous drip infusion of 4 gm of mezlocillin in 500 ml Sorita T3 in 2 hours, yielded plasma antibiotic concentration of 52.5 $\mu\text{g/ml}$ at the end of the infusion, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours after the end of infusion. The concentration in the CSF was determined to be 3.2, 0.82 and 0.36 $\mu\text{g/ml}$ at 105, 180 and 210 minutes respectively.

2. A patient with purulent meningitis and another with pulmonary abscess were treated with the antibiotic, of whom one responded with a remarkable improvement and the other showed a moderate improvement.

3. A profound antibacterial activity of the drug was demonstrated against a strain of *Streptococcus pneumoniae* isolated from the first case, with an MIC of 0.003 $\mu\text{g/ml}$.

4. Neither adverse signs in clinical symptoms nor abnormal findings in the laboratory examinations that could be interpreted as side effects were noticed.

5. No evidence of serum electrolyte imbalance was noticed even in one case treated with high doses (16-20 g/day) of mezlocillin for 11 days.

The antibiotic was effective in 2 patients with purulent meningitis and with pulmonary abscess, respectively.