

Mezlocillin に対する基礎的検討

富岡 一・小林芳夫

慶応義塾大学病院中央検査部, 内科

新しく開発された Penicillin 系抗生剤である Mezlocillin に対する基礎的検討を行なった。

I. 実験材料ならびに方法

被検菌株は1972年から1977年までに慶応義塾大学病院中央臨床検査部微生物室に提出された血液培養検体より分離, 同定した *E. coli* (*E. coli*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) を用いた。またこれらに加えて1975年に各種臨床材料から分離, 同定した *E. cloacae* と, 1974年から1977年に各種臨床材料から分離, 同定した *Acinetobacter calcoaceticus* (*A. calcoaceticus*), *Achromobacter xylosoxidans* (*A. xylosoxidans*), *Alcaligenes odorans* (*A. odorans*), *Flavobacterium meningosepticum* (*F. meningosepticum*), *Pseudomonas maltophilia* (*P. maltophilia*), *Pseudomonas stutzeri* (*P. stutzeri*), *Pseudomonas acidovorans* (*P. acidovorans*), *Pseudomonas cepacia* (*P. cepacia*), *Pseudomonas fluorescens* (*P. fluorescens*) および *Pseudomonas putida* (*P. putida*) の各種, 菌株を使用した。なお各実験に用いた血中由来株数と他病巣由来株数, 分離年については各 Fig., Table に記載した。

供試薬物: Mezlocillin (バイエル), Ampicillin (ABPC: 藤沢), Amoxycillin (AMPC: 藤沢), Car-

benicillin (CBPC: 藤沢), Sulbenicillin (SBPC: 武田), Cefazolin (CEZ: 藤沢), Gentamicin (GM: 塩野義), Sisomicin (バイエル) の標準品を各社より提供をうけて使用した。溶解液は pH 7.2 のリン酸緩衝液 Phosphate buffered saline solution Dulbecco (-) (PBS) を使用した。

最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法: MIC の測定は, 日本化学療法学会の標準法¹⁾にしたがった。増菌培地には Difco の Heart Infusion Broth (HIB), 平板培地の作製には Difco の Heart Infusion Agar (HIA) を使用した。接種菌液は HIB の24時間培養菌液の PBS による100倍希釈菌液を用いた。判定は 37°C, 18時間培養後に行なった。

Mezlocillin と aminoglycoside 系抗生剤の *P. aeruginosa* に対する併用効果の検討: GM あるいは Sisomicin の Mezlocillin に対する併用効果の検討を既に報告した平板菌数希釈法^{2,3)}で行なった。増菌培地には HIB を使用し, 接種菌液は PBS による100倍希釈菌液を用いた, この場合の平板培地には BBL の Infusion Agar を使用した。判定は MIC の判定法に準じ 37°C, 18時間培養後に行なった。

II. 成績

1. 血中由来 *E. coli* に対する Mezlocillin の抗菌力: 血中由来 *E. coli* 36株に対する Mezlocillin の MIC

Table 1 Bacteriostatic activities of several antibiotics against *Escherichia coli*

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥ 400
Mezlocillin	2	3	13	4	1		1	2	3	2	5
Ampicillin	2		2	7	12					13*	
Carbenicillin	1	1	2	12	5		2				13**
Sulbenicillin	1		3	4	10	3	2				13**
Cefazolin	1	6	12	9	4	2	1				1

Note. 36 strains of *E. coli* isolated from blood from 1972 to 1976

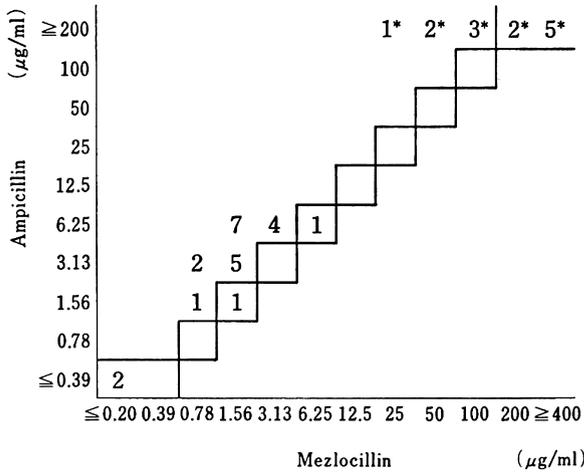
* MIC of Ampicillin were more than 200 $\mu\text{g/ml}$

** MICs of Carbenicillin or Sulbenicillin are more than 1600 $\mu\text{g/ml}$

Inoculum size: 10^{-2} heart infusion broth culture fluid

Culture media: Heart infusion agar

Fig. 1 Correlogram between Mezlocillin and Ampicillin against *E. coli* isolated from blood

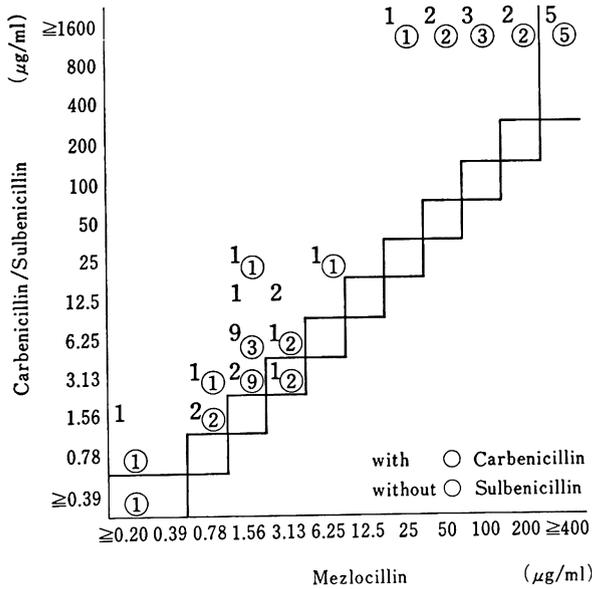


Note: Agar dilution method

Inoculum size; 10^{-2} heart infusion broth culture fluid
 Culture media; heart infusion agar
 36 strains of *E. coli* isolated from 1972 to 1976

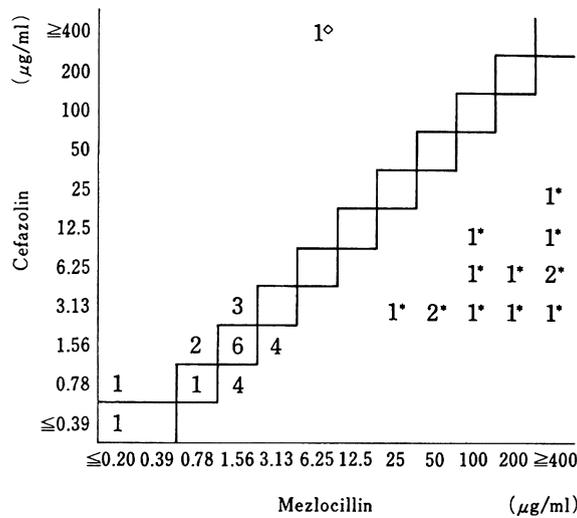
*: MICs of Carbenicillin and against these 13 strains are more than 1600 µg/ml

Fig. 2 Correlogram between Mezlocillin and Carbenicillin/Subbenicillin against *E. coli* isolated from blood



Note: Inoculum size; 10^{-2} heart infusion broth culture fluid
 Culture media; heart infusion agar
 36 strains of *E. coli* isolated from 1972 to 1976
 Agar dilution method

Fig. 3 Correlogram between Mezlocillin and Cefazolin against *E. coli* isolated from blood



Note: Agar dilution method Inoculum size; 10 heart infusion broth cultere fluie Culture media; heart infusion agar

*: MICs of Carbenicillin and Sulbenicillin again against these 13 strains are more than 1600 μg/ml and that of Ampicillin are more than 210 μg/ml

◊MICs of Carbenicillin and Sulbenicillin against this strain are 25 μg/ml and MIC of Ampicillin is 6.25 μg/ml 36 strains of *E. coli* isolated from 1972 to 1976

を Table 1 に示した。Mezlocillin の *E. coli* に対する MIC は23株に対し 0.39 μg/ml~6.25 μg/ml, 13株に対し 25 μg/ml から 400 μg/ml と二相性分布を示し、前者で 1.56 μg/ml に peak (13株) が、後者では 400 μg/ml 以上に peak (5株) が認められた。ABPC, CBPC, SBPC は 200 μg/ml 以上あるいは 1,600 μg/ml 以上の

株が各13株認められた。残る 23株は 0.39 μg/ml~25 μg/ml に分布した。その peak は各々 6.25 μg/ml (12株), 3.13 μg/ml (12株), 6.25 μg/ml (10株) であった。CEZ は1株に対し 400 μg/ml 以上の MIC を、3株に対し 12.5 μg/ml~25 μg/ml の MIC を示した。しかし、残る32株に対しては ≤0.39 μg/ml~6.25 μg/ml

Table 2 Bacteriostatic activities of several antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Antibiotics	MIC (μg/ml)								
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥400
Mezlocillin	1	3	5	3		1	1	1	2
Ampicillin			1	2	4	2	3	5*	
Carbenicillin					2		2	3	10
Sulbenicillin						1	2	4	10
Cefazolin	10	3	2	1	1				

Note. 17 strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood from 1972 to 1975

Inoculum size: 10⁻²heart infusion broth culture fluid

Culture media: Heart infusion agar

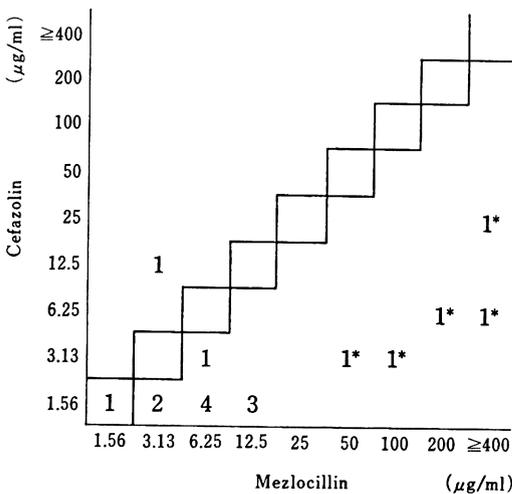
* MICs of Ampicillin were more than 200 μg/ml

のMICを示し peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (12株) に認められた。

Mezlocillin と ABPC, CBPC, SBPC, および CEZ に対するこれら *E. coli* 36株の感受性相関を Fig. 1, 2, 3 に示した。これら各 Fig. に示すごとく, *E. coli* に対する Mezlocillin の抗菌力は ABPC, CBPC, SBPC, よりは優れているが, CEZ には劣っていた。

2. 血中由来 *K. pneumoniae* に対する Mezlocillin

Fig. 4 Correlogram between Mezlocillin and Cefazolin against *Klebsiella pneumoniae* isolated from Blood



Note: Agar dilution method

17 strains of *K. pneumoniae* isolated from 1972 to 1975

Inoculum size; 10 heart infusion broth culture Culture media; heart infusion agar

*: MICs ($\mu\text{g/ml}$) of semisynthetic penicillin derivatives against these strains

Mezlocillin	50	100	200	400	400 \leq
Ampicillin	200 \leq				
Carbenicillin	1600 \leq				
Sulbenicillin	1600 \leq				

の抗菌力: Table 2 に示すごとく, 血中由来17株に対する Mezlocillin の MIC は, 12株に対し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で, peak が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ (5株) と, 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上に5株の二相性分布を示した。ABPC では3株に対し 6.25 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったが, 残る14株に対しては 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC で, このうち5株に対する MIC は 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CBPC では2株に対し 25 $\mu\text{g/ml}$ の, SBPC では1株に対し 50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したが, 残る15株, あるいは16株に対する MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が10株認められた。CEZ のこれら17株に対する MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~25 $\mu\text{g/ml}$ で peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ (10株) であった。しかし残り7株中5株までが, 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, したがって, Mezlocillin の抗菌力は ABPC, CBPC, SBPC に比し優れているが, CEZ には若干劣る結果であった。

Mezlocillin と CEZ の感受性相関は Fig. 4 に示した。両者間に相関関係は認められなかった。

3. *E. cloacae* に対する Mezlocillin の抗菌力: 血中由来 *E. cloacae* 15株と, 他病巣由来9株, 計24株に対する Mezlocillin の MIC を Table 3 に示した。Table 3 に示すように Mezlocillin は1株に対し 400 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったが, 残る23株に対しては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で, しかも 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に19株と最も数多く分布していた。CBPC では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に16株, SBPC では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に13株が分布し, 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した株が CBPC では3株, SBPC で6株認められた。Fig. 5 にこれら *E. cloacae* 24株に対する Mezlocillin と CBPC, あるいは SBPC の感受性相関を示したが, Fig. 5 に示すように *E. cloacae* に対する Mezlocillin の抗菌力は CBPC よりやや優れ, SBPC より優れた抗菌力を示した。

4. *P. aeruginosa* に対する Mezlocillin の抗菌力 Table 4 に血中由来30株の *P. aeruginosa* に対する

Table 3 Bacteriostatic activities of several antibiotics against *Enterobacter cloacae*

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥ 400
Mezlocillin	7	5	5	2	1	2	1		1
Carbenicillin	1	5	8	2		1	2	2	3
Sulbenicillin		3	2	8	2	1	1	1	6

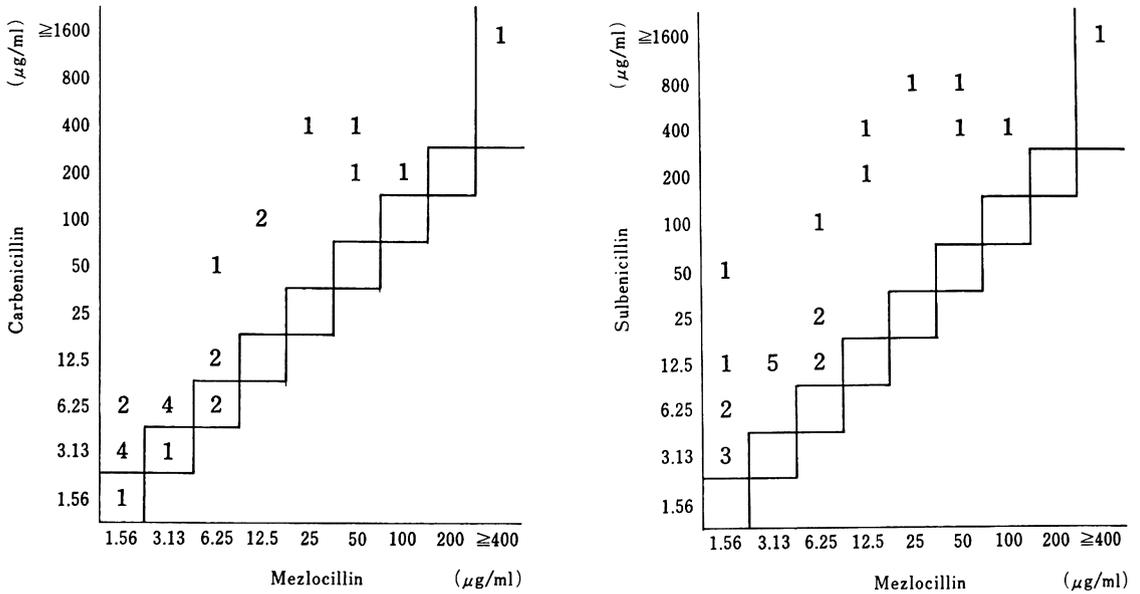
Note. 15 strains of *E. cloacae* isolated from blood from 1972 to 1976

9 strains of *E. cloacae* isolated from clinical materials in 1975

Inoculum size: 10⁻²heart infusion broth culture fluid

Culture media: Heart infusion agar

Fig. 5 Corrleogram between Mezlocillin and Carbenicillin/Sulbenicillin against *Enterobacter cloacae* isolated from clinical Materials



Note: 13 strains brood isolates (from 1972 to 1975) 11 strains others (in 1975)
 Inoculum size; 10^{-2} heart infusion broth culture fluid
 Culture media; heart infusion agar Agar dilution method

Table 4 Bacteriostatic activities of several antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*

Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
	6.25	12.5	25	50	100	200	≥ 400
Mezlocillin	1	5	13	5	1	1	4
Carbenicillin		2	5	15	2	2	4
Sulbenicillin		6	12	5	3	1	3

Note. 30 strains of *P. aeruginosa* isolated from blood from 1972 to 1976
 Inoculum size: 10^{-2} heart infusion broth culture fluid
 Culture media: Heart infusion agar

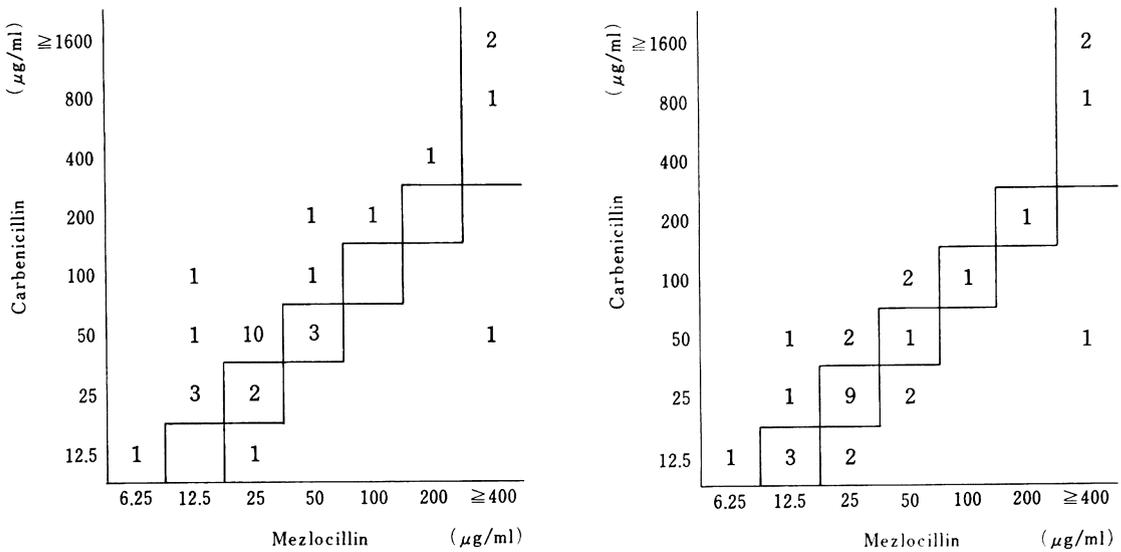
Mezlocillin の抗菌力を示した。5 株に対し Mezlocillin の MIC は $200 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが、残る 25 株に対する MIC は $6.25 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し peak は $25 \mu\text{g/ml}$ (13 株) に認められた。CBPC では $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を 6 株に対して示したが、残る 24 株に対しては $12.5 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC で $50 \mu\text{g/ml}$ に peak (15 株) を認めた。SBPC では 4 株に対し $200 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であったが、残る 26 株に対しては $12.5 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC で peak は $25 \mu\text{g/ml}$ (12 株) であった。これら *P. aeruginosa* に対する Mezlocillin と CBPC, SBPC の感受性相関を Fig. 6 に示した。*P. aeruginosa* に対する Mezlocillin の抗菌力は

CBPC よりやや優れ、SBPC とほぼ同等であった。しかし CBPC, SBPC の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ であるのに対し Mezlocillin の MIC が $400 \mu\text{g/ml}$ 以上である株も 1 株であるが認められた。

5. 血中由来 *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌に対する Mezlocillin の抗菌力: 本実験に用いた各菌種、菌株の分離年、由来を Table 5 に示した。

1) *A. calcoaceticus*, *F. meningosepticum* および *A. xylooxidans* に対する Mezlocillin の抗菌力: Table 6 に Mezlocillin, ABPC, AMPC, CBPC, SBPC の *A. calcoaceticus*, *F. meningosepticum* および *A. xylooxi-*

Fig. 6 Correlogram between Mezlocillin and Carbenicillin/Sulbenicillin against *Pseudomonas* isolated from Blood



Note: 30 strains of *P. aeruginosa* isolated from 1972 to 1976
 Inoculum size; 10^{-2} heart infusion broth culture fluid
 Culture media; heart infusion agar Agar dilution method

Table 5 Number of strains of glucose nonfermentative gram negative rods isolated from various sources (1974~1977)

Organisms	Year				Sources					No. of total Strians
	1974	1975	1976	1977	Pharynx Sputum	Urine	Pus	Blood	Others	
<i>P. cepacia</i>	2			14		10	4		2	16
<i>P. maltophilia</i>		14	5	25	26	10	4	1	3	44
<i>P. stutzeri</i>		1		1		1		1		2
<i>P. acidovorans</i>		2	1	1	2		1		1	4
<i>P. fluorescens</i>		2	1	1	3	1				4
<i>P. putida</i>				2	1				1	2
<i>A. odorans</i>				1		1				1
<i>A. xylosoxidans</i>	1	6	5	10	10	4	4		4	22
<i>F. meningosepticum</i>		3		3	4		2			6
<i>A. calcoaceticus</i>			2	22	16	3	3	2		24
Total	3	28	14	80	62	30	18	4	11*	125

* Including Spinal fluid : 1, Exudate : 1, and Bile : 3

dans に対する MIC を示した。 *A. calcoaceticus* 24株 に対し Mezlocillin は 2 株に対し 1.56 μg/ml~3.13 μg/ml の MIC であったが、大多数の 22 株に対しては 25 μg/ml~100 μg/ml の MIC を示し peak は 50 μg/ml (9 株) であり、200 μg/ml 以上の MIC も 1 株認められた。 ABPC では 24 株中 21 株に対し 12.5 μg/ml~100

μg/ml の MIC で peak が 25 μg/ml (12 株) に認められ、残り 3 株に対する MIC は 200 μg/ml 以上であった。 AMPC も ABPC と同様の傾向を示し、3 株に対する MIC が 200 μg/ml 以上であったが、残る 21 株に対する MIC は 12.5 μg/ml~50 μg/ml で peak は 25 μg/ml (11 株) に認められた。 CBPC, SBPC ではそれ

Table 6 Comparative bacteriostatic activities of five semisynthetic penicillins against glucose nonfermentative negative rods

Organisms & Antibiotics		MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥ 200
<i>A. calcoaceticus</i>	Mezlocillin			1	1			8	9	4	1
	Ampicillin						1	12	6	2	3
	Amoxycillin						4	11	6		3
	Carbenicillin	2					3	11	7		1
	Sulbenicillin	1	1				1	5	13	1	2
<i>F. meningosepticum</i>	Mezlocillin		1						4	1	
	Ampicillin					1					5
	Amoxycillin							1			5
	Carbenicillin								1		5
	Sulbenicillin									1	5
<i>A. xylosoxidans</i>	Mezlocillin		2	13	5	1		1			
	Ampicillin				2	3	11	4	1		1
	Amoxycillin					9	1	3	4	3	2
	Carbenicillin			3	8	3	4	2	2		
	Sulbenicillin				1	3	6	2	6	3	1

Inoculum size: 10^{-2} heart infusion broth culture fluid

それ2株に対し0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示したが、残る22株中CBPCでは21株に12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~50 $\mu\text{g/ml}$ 、SBPCでは20株に12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ のMICでpeakはCBPCで25 $\mu\text{g/ml}$ (11株)、SBPCで50 $\mu\text{g/ml}$ (1株)に認められた。*A. calcoaceticus*に対するMezlocillinの抗菌力はABPC、AMPC、CBPC、SBPCとほぼ同程度であった。*F. meningosepticum*に対するこれら半合成Penicillin剤のMICは比較的高濃度でMezlocillin、ABPCで1株に対し各々0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、6.25 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示したが、残る5株に対しMezlocillinでは50 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ 、ABPCでは200 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICであった。AMPC、CBPC、SBPCでは1株に対し25 $\mu\text{g/ml}$ 、50 $\mu\text{g/ml}$ 、100 $\mu\text{g/ml}$ のMICで残る5株に対する3剤のMICはいずれも200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*A. xylosoxidans*に対するMezlocillinの抗菌力はABPC、AMPC、CBPC、SBPCのいずれの薬剤よりも優れていた。すなわち被検菌株22株中21株に対するMezlocillinのMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peakは1.56 $\mu\text{g/ml}$ (13株)で、残る1株に対するMICも25 $\mu\text{g/ml}$ であった。ABPCでは21株に対するMICは3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~50 $\mu\text{g/ml}$ でpeakは12.5 $\mu\text{g/ml}$ (11株)で、1株に対し200 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した。AMPCでは6.25 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ に20株が分布し、2株に対し200 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICであった。CBPCの本菌に対するMICは1.56 $\mu\text{g/ml}$

~50 $\mu\text{g/ml}$ に全株が、SBPCでは21株が3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、残る1株に対するSBPCのMICは200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

2) *P. cepacia*および*P. maltophilia*に対するMezlocillinの抗菌力: Table 7に示すようにMezlocillinは16株の*P. cepacia*に対しABPC、AMPC、CBPC、SBPCのいずれのPenicillin剤よりもすぐれた抗菌力を示し、そのMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、peakは3.13 $\mu\text{g/ml}$ (8株)に認められた。ABPCでは12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ に11株が分布し、200 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した株が5株認められ、AMPCでは6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ のMICを示したものが各1株認められた。しかし、残る14株に対するMICは200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CBPCでは10株に対し3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ にそのMICが分布していたが6株に対しては200 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMICであった。SBPCでは200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は1株で残る15株は12.5 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布していた。

*P. maltophilia*に対するMezlocillinのMICは比較的高濃度で被検菌株の44株中20株に対するMICは6.25 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ でpeakは25 $\mu\text{g/ml}$ (8株)に認められた。残る24株に対するMICは200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。ABPC、AMPCの本菌に対するMICも高濃度で、ABPCでは33株に対し200 $\mu\text{g/ml}$ 以上、2株に対し50 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ で、残る9株に対する

Table 7 Comparative bacteriostatic activity of five semisynthetic penicillins against glucose nonfermentative negative rods

Organisms & Antibiotics		MIC (μg/ml)									
		≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
<i>P. cepacia</i> (16)	Mezlocillin		3	4	8	1					
	Ampicillin						2		5	4	5
	Amoxycillin					1	1				14
	Carbenicillin				1	1		5	2	1	6
	Sulbenicillin						5	5	3	2	1
<i>P. maltophilia</i> (44)	Mezlocillin					1	6	8	2	3	24
	Ampicillin					5	4		1	1	33
	Amoxycillin						6	3	1		34
	Carbenicillin				2	2	5	2	12	6	15
	Sulbenicillin				1	1	4	5	2	12	19

Inoculum size: 10⁻² heat infusion broth culture fluid

MIC は 6.25 μg/ml~12.5 μg/ml であった。AMPC でも34株に対し 200 μg/ml 以上と高濃度で、残る10株に対する MIC は 12.5 μg/ml~50 μg/ml で peak は 12.5 μg/ml (6株) であった。次に CBPC, SBPC の本菌に対する抗菌力を検討すると CBPC では44株中15株に対し 200 μg/ml 以上の MIC であったが、残る29株に対する MIC は 3.13 μg/ml~100 μg/ml と幅広く、peak は 50 μg/ml に認めた。SBPC では、19株に対し 200 μg/ml 以上の MIC を示したものの、残る25株に対しては CBPC と同様 3.13 μg/ml~100 μg/ml と幅広く、peak は CBPC の場合より1管悪く 100 μg/ml (1株) に認められた。すなわち Mezlocillin の本菌に対する抗菌力は ABPC, AMPC と同等ないしやや優れ、CBPC, SBPC に劣る傾向であった。

3) その他のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌に対する Mezlocillin の抗菌力 (Table 8): *P. stutzeri* 2株, *P. acidovorans* 4株, *P. fluorescens* 4株, *P. putida* 2株, *A. odorans* 1株に対する MIC を示した。*P. stutzeri* では1株に対し 1.56 μg/ml, 1株に対し 25 μg/ml の MIC であった。*P. acidovorans* では 1.56 μg/ml~3.13 μg/ml に各1株, 12.5 μg/ml に1株, 200 μg/ml 以上

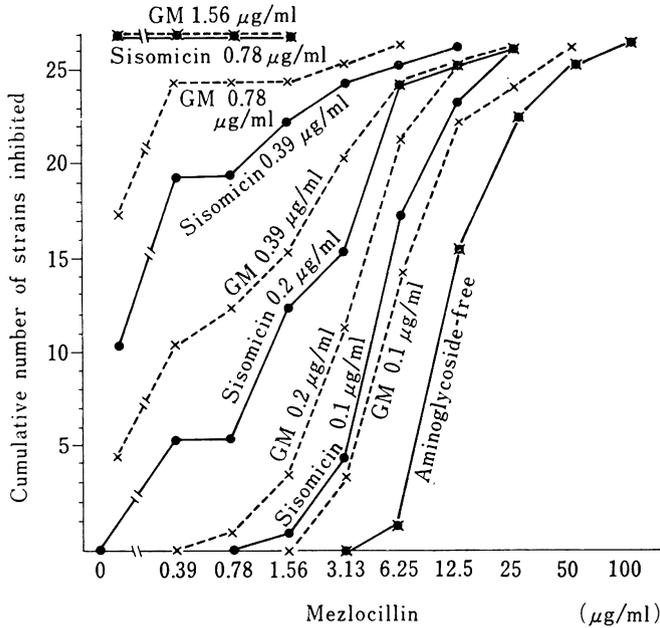
1株であった。*P. fluorescens* では1株に対し 0.78 μg/ml の MIC であったが、残る3株には 25 μg/ml~50 μg/ml の MIC であった。*P. putida* 2株に対する MIC は 12.5 μg/ml であった。*A. odorans* 1株に対する MIC は 1.56 μg/ml であった。

6. Mezlocillin と Aminoglycoside 系抗生剤の *P. aeruginosa* に対する併用効果の検討: Mezlocillin と GM あるいは Sisomicin との血中由来27株の *P. aeruginosa* に対する併用効果の成績を、発育阻止された累積曲線で Fig. 7 に示した。Mezlocillin 6.25 μg/ml 単独では1株の発育を阻止するに過ぎないが、GM 0.1 μg/ml あるいは Sisomicin 0.1 μg/ml の併用により14株、あるいは18株の発育が阻止された。さらに1株も発育阻止が認められなかった Mezlocillin 3.13 μg/ml に GM 0.2 μg/ml あるいは 0.39 μg/ml を併用することにより12株、あるいは21株の発育が阻止され、Sisomicin 0.2 μg/ml あるいは 0.39 μg/ml の併用では16株あるいは25株の発育を阻止するにいたっていた。かかる Mezlocillin の 3.13 μg/ml は本実験に用いた *P. aeruginosa* 27株に対する MIC の peak である 12.5 μg/ml の 1/4 の濃度である。一方立場をかえると GM の 0.2 μg/ml, 0.39 μg/ml

Table 8 Antibacterial activity of Mezlocillin against glucose nonfermentative gram negative rods

Organisms	MIC (μg/ml)									
	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
<i>P. stutzeri</i>			1				1			
<i>P. acidovorans</i>			1	1		1				1
<i>P. fluorescens</i>		1					1	2		
<i>P. putida</i>						2				
<i>A. odorans</i>			1							

Fig. 7 Comparative bacteriostatic synergism between Mezlocillin and Sisomicin/Gentamicin against *Pseudomonas aeruginosa*



Twenty seven strains of *P. aeruginosa* were isolated from blood between the period of 1973 to 1977
 Inoculum was a 10⁻² dilution of HIB overnight culture
 Infusin agar (BBL) was used for a culture medium

Table 9 Comparative bacteriostatic synergism

Antibiotics		Diminished rate of MIC of Mezlocillin				
		1/2	1/4	1/8	1/16	≤1/32
1/2 × MIC of	Sisomicin		2	8	3	14
	Gentamicin		1	9	3	14
1/4 × MIC of	Sisomicin	9	14	4		
	Gentamicin	10	13	3	1	

ml は GM の MIC の peak 値 0.78 µg/ml の 1/4~1/2 Sisomicin の 0.1 µg/ml, 0.2 µg/ml は Sisomicin の MIC 1/4~1/2のにあたっている。そこで各27株に対する GM および Sisomicin 併用時の Mezlocillin の MIC の変動を検討した (Table 9)。MIC の1/2の GM あるいは Sisomicin の併用により Mezlocillin の発育阻止濃度は27株全株に対し MIC の1/4以下となり、MIC の1/4の Sisomicin あるいは GM の併用の場合でも Mezlocillin の発育阻止濃度は全株に対し1/2以下になるという相乗作用が認められた。

次に GM と Sisomicin の Mezlocillin との相乗作用の優劣をこれら27株全株について比較検討を加えたが

(Table 10), これらの aminoglycoside 系抗生剤の MIC の1/2あるいは1/4のいずれの併用時にも Sisomicin と GM の併用効果間に差は全く認められなかった。

Table 10 Comparative bacteriostatic activity of Mezlocillin

Mezlocillin	1/2 × MIC	1/4 × MIC
Sisomicin > Gentamicin	11	7
Sisomicin = Gentamicin	5	13
Sisomicin < Gentamicin	11	7

Ⅲ. 考 案

グラム陰性桿菌に対する半合成 Penicillin 系抗生剤として ABPC をはじめとし CBPC, SBPC が相ついで開発されグラム陰性桿菌感染症に対する治療薬剤として重要な役割を果していることは、成書にも記載され、筆者らも既に報告してきた^{4,5,6)}。しかしかかる抗生剤は、*K. pneumoniae* に対する抗菌力が劣り臨床的に全く期待が持てないという難点があった。しかし今回開発された Mezlocillin は今回の検討でも明らかになった様に、CBPC, SBPC と同様 *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力はすぐれており、しかもその程度は CBPC あるいは SBPC と同等ないし、それ以上という結果に加え、検討を加えた17株中12株の *K. pneumoniae* に対し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、臨床的にかんりの期待がよせられると思えた。しかし、*E. coli* あるいは *K. pneumoniae* に対する抗菌力は Cephalosporin 系抗生剤の CEZ に比し劣っていることは留意しておくべきであろう。

次に Opportunistic pathogen として最近注目されるようになって来た^{7,8,9,10)} *P. aeruginosa* 以外のブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌である、*P. maltophilia*, *P. cepacia* をはじめとして *A. calcoaceticus*, *A. xylosoxidans* の菌種に対する本剤の抗菌力についても検討した。その結果 *A. calcoaceticus* に対する本剤の MIC は被検菌株24株中22株 (91.7%) に対し 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、本菌による感染症治療上本剤は比較的大量に投与されるべきであろうと推定されよう。*A. xylosoxidans* に対する本剤の MIC は22株中21株 (95.5%) に対し 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり、今回検討した他の半合成 Penicillin 剤に比し著しく抗菌力が優れている。しかも本菌種は ST 合剤をのぞけばわずかに nalidixic acid (NA), minocycline (MNC) 中等度感受性で現在使用する他剤のすべてに感受性が低く^{10,11,12)} 治療面で抗生剤選択を苦しめてきた。本剤の登場はこの面で大きな意義があらう。今後本菌感染症上、主要治療薬剤として期待が持たれるものと思われる。*P. cepacia* に対する MIC も被検菌16株全株に対する MIC が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と低濃度であり、他の比較検討薬剤より抗菌力が優れていた本菌種も ST 合剤以外は、NA, MNC に中等度感受性である以外現在使用されている抗生剤のすべてに感受性が極めて低い^{10,11,12)}。*A. xylosoxidans* の場合と同様に今後本菌感染症治療薬剤として期待していいであろう。しかし *P. maltophilia* では44株中24株 (54.9%) に対し 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し、残る28株中13株に対しても MIC が 25 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ であることを考慮すれば本菌感染症に対して Mezlo-

illin が期待出来ぬことを示すものと言えよう。残る菌種については未だ株数も少ないので現在のところ多くの検討は差し控えたい。

最後に *P. aeruginosa* に対する Mezlocillin と GM あるいは Sisomicin の併用効果の意義について触れる。CBPC, SBPC あるいは Ticarcillin (TIPC) といった抗緑膿菌性半合成 Penicillin と GM, DKB あるいは Sisomicin との *in vitro* における相乗作用については筆者らは既に報告し^{2,13,14,15)}。さらに臨床的にも、これら aminoglycoside 系抗生剤と Penicillin 系抗生剤の併用療法が、*P. aeruginosa* 敗血症に必要な不可欠であり、またこうした大量併用療法の成果についても報告してきた。Mezlocillin も今回検討した27株の *P. aeruginosa* 全株に対し aminoglycoside 系抗生剤の GM および Sisomicin との間に静菌的に優れた相乗作用を認めたことから、本剤も *P. aeruginosa* 敗血症の併用療法剤の一つとして期待出来るものと思われる。なお CBPC と Sisomicin あるいは GM と *P. aeruginosa* に対する相乗作用の優劣を比較検討した筆者らの成績では、GM と CBPC の併用効果が Sisomicin と CBPC の併用効果より優れている株が数多く認められたが¹⁶⁾。今回 Mezlocillin と GM あるいは Sisomicin との併用効果の検討では、どちらか一方が優れている株が全く同様に認められた。この点に関しては更に検討を加えていく。

結 語

新しく開発された Mezlocillin について基礎的検討を加えた。その結果、

- 1) Mezlocillin は *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* に対し優れた抗菌力を示した。
- 2) Mezlocillin は *K. pneumoniae* にも優れた抗菌力を示したが、CEZ には劣っていた。
- 3) Mezlocillin は *A. xylosoxidans* および *P. cepacia* に対し優れた抗菌力を示した。
- 4) Mezlocillin は GM あるいは Sisomicin との間に *P. aeruginosa* に対し優れた相乗作用を示した。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 23 (8) : 1~2, 1975
- 2) 富岡 一, 小林芳夫：グラム陰性桿菌に対する Sulbenicillin と Dibekacin の併用効果に関する研究。Jap. J. Antibiot. 29 : 597~600, 1976
- 3) KOBAYASHI, Y.: Effect of combined use of antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa in vitro*. Keio J. Med. 25 : 151~162, 1976
- 4) 長谷川弥人, 富岡 一, 増田剛太, 小林芳夫：最近の敗血症。臨床と研究 51 : 3060~3066, 1974
- 5) 長谷川弥人, 富岡 一, 小林芳夫：C.P.C. 敗血症。

- 臨床医 1: 564~567, 1975
- 6) 富岡 一, 小林芳夫: 血液疾患における敗血症。最新医学 31: 1342~1350, 1976
- 7) 石山俊次: ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群と感染症 —臨床の立場から—。最新医学 32: 2039~2041, 1977
- 8) 小酒井 望: ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌群と感染症。—基礎の立場から—。最新医学 32: 2042~2043, 1977
- 9) 藪内英子: 非醗酵グラム陰性桿菌の細菌学。最新医学 32: 2044~2055, 1977
- 10) 富岡 一, 小林芳夫, 内田 博, 亀岡百合子: ブドウ糖非醗酵性グラム陰性桿菌の抗菌剤感受性。最新医学 32: 1454~1459, 1977
- 11) 小栗豊子: 緑膿菌以外のブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌の検出率と薬剤感受性。ibid: 2056~2068, 1977
- 12) TOMIOKA, S.; Y. KOBAYASHI, & H. UCHIDA: Susceptibilities of glucose-nonfermentative, gram-negative rods to 20 antimicrobial agents: Proceedings of the 10th International Congress of Chemotherapy (in press)
- 13) 小林芳夫, 富岡 一, 長谷川弥人: 緑膿菌感染症に対する抗生剤療法の *in vitro* における検討。Jap. J. Antibiot.: 209~214, 1977
- 14) 富岡 一, 小林芳夫: Ticarcillin のグラム陰性桿菌に対する基礎的検討。Chemotherapy 25: 2463~2470, 1977
- 15) 富岡 一, 小林芳夫, 青木 功, 根岸昌幸, 外山圭助, 長谷川弥人: Sisomicin に対する基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 投稿中

IN VITRO ACTIVITY OF MEZLOCILLIN AGAINST GRAM NEGATIVE RODS

SUSUMU TOMIOKA and YOSHIO KOBAYASHI

Department of Internal Medicine and Central Laboratories, Keio University, School of Medicine

Antibacterial activity of mezlocillin, recently developed in West Germany, against gram negative rods were studied *in vitro*. The results were as follows:

1. Mezlocillin has been proven to be remarkably active against strains of *E. coli*, *E. cloacae* and *P. aeruginosa*.
2. Mezlocillin was less active against strains of *K. pneumoniae*, than cefazolin.
3. The remarkable antibacterial activity of mezlocillin was also demonstrated against *A. xylosoxidans* and *P. cepacia*.
4. A marked synergistic effect of mezlocillin on *P. aeruginosa* was observed when used in combination with gentamicin or sisomicin.