

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates *Klebsiella pneumoniae* 25 strains

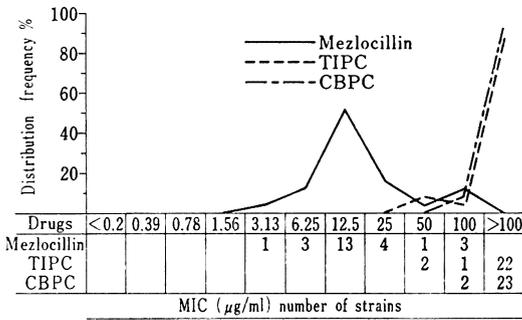
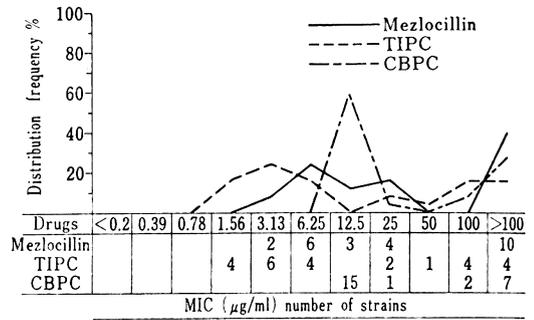


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter cloacae* 25 strains



3) *Pseudomonas aeruginosa*: *Ps. aeruginosa* 25株の感受性分布は Fig. 5, 6 に示す如く Mezlocillin と CBPC はほぼ同じで、すべてが $\geq 50 \mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、TIPC は若干すぐれていた。100倍希釈液接種では抗菌力はやや上昇するが、三者とも大差はなかった。

Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 25 strains

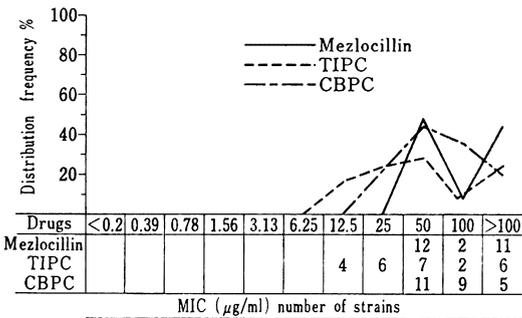
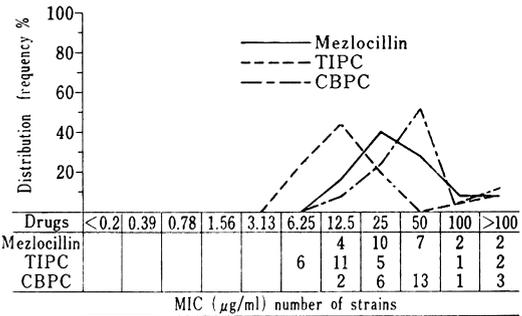
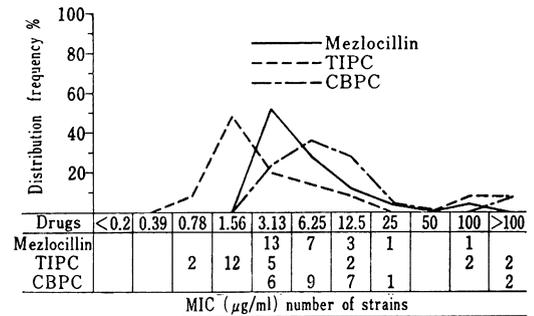


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates *Pseudomonas aeruginosa* 25 strains



4) *Enterobacter cloacae*: *Enterobacter* 25株の感受性分布は Fig. 7, 8 に示す如く原液接種では15株が 3.13 ~ 25 μg/ml で >100 μg/ml が10株もあり、Mezlocillin

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates *Enterobacter cloacae* 25 strains



の抗菌力は TIPC とほぼ同様であり、CBPC より若干すぐれていた。100倍希釈液接種では抗菌力は増強し、TIPC が若干すぐれ、CBPC と Mezlocillin はほぼ同様であった。

5) *Serratia marcescens*: *Serratia* 25株の感受性分布は Fig. 9, 10 に示す如くで原液接種では TIPC, CBPC, Mezlocillin の順に抗菌力は低くなるが、三者間に大した差異はなかった。100倍希釈液接種においては Mezlocillin の MIC の Peak は 3.13 μg/ml で ≥ 100

Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 25 strains

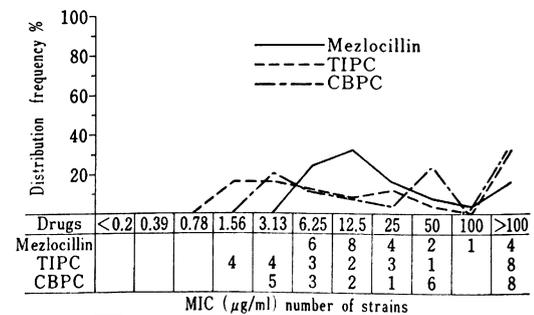
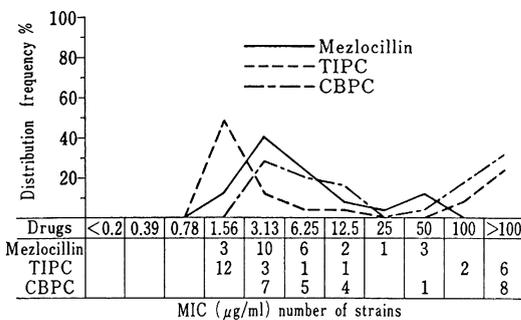


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates *Serratia marcescens* 25 strains



μg/ml の株はなかったが、TIPC, CBPC では ≥ 100 μg/ml の株が 8 株もあり、Mezlocillin の抗菌力が他の三者に比べやすくていた。

6) *Proteus mirabilis*: *Proteus mirabilis* 25 株の感受性分布は Fig. 11, 12 に示す如く、三者ともほぼ同様比較的すぐれた抗菌力を示し、100 倍希釈液接種においては更に抗菌力の増強がみられた。

7) *Proteus vulgaris*: *Proteus vulgaris* 25 株の感受性分布は Fig. 13, 14 に示す如く原液接種においては幅

Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* 25 strains

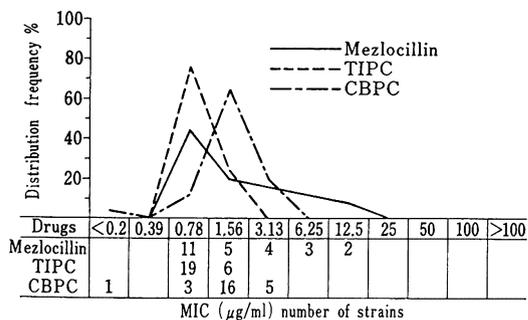


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus mirabilis* 25 strains

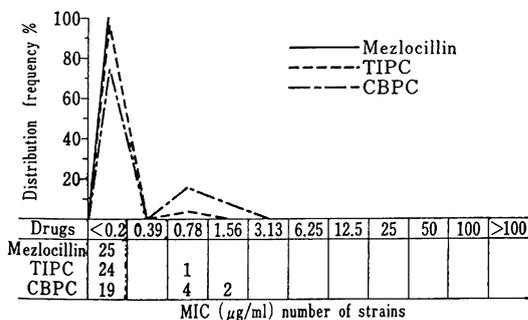


Fig. 13 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus vulgaris* 25 strains

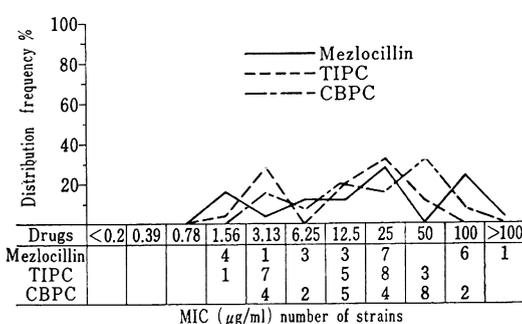
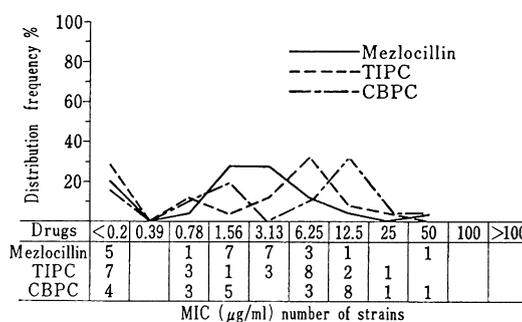


Fig. 14 Sensitivity distribution of clinical isolates *Proteus vulgaris* 25 strains



広い分布で三者ともさほどすぐれた抗菌力を示していないが、100 倍希釈液接種においてはほとんどの株が、 ≤ 12.5 μg/ml となり < 0.2 μg/ml のものもみられ感受性の増強がみられた。

8) *Staphylococcus aureus*: 黄色ブドウ球菌 25 株の感受性分布は Fig. 15, 16 に示す如く、原液接種においては Mezlocillin にのみ ≥ 100 μg/ml の株が 5 株もみられたが、100 倍希釈液接種においてはすべて ≤ 3.13 μg/ml を示し、三者とも同程度の感受性分布を示した。

Fig. 15 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* 25 strains

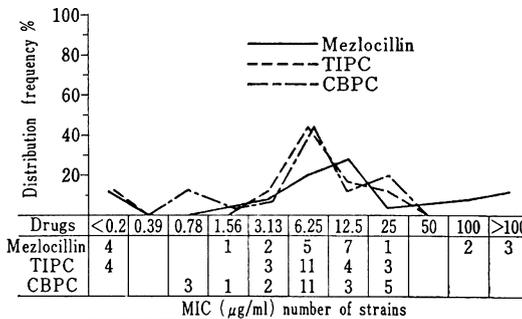
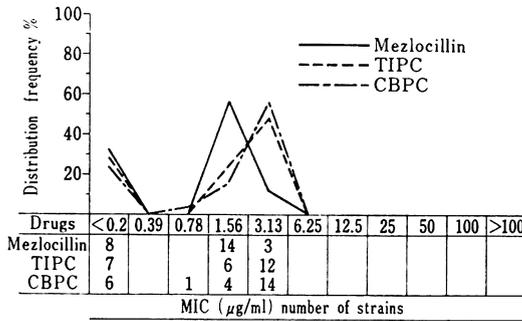


Fig. 16 Sensitivity distribution of clinical isolates *Staphylococcus aureus* 25 strains



II. 吸収および排泄

本剤投与後の血清中濃度、尿中濃度および喀痰中濃度を測定した。測定法は Paper disc method で、基礎培地として Diagnostic Sensitivity Test (DST) Agar (Oxoid), Test organism として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた。血清中濃度測定に際しては標準曲線作成に Monitrol-1 を用い、尿中濃度、喀痰中濃度測定には 0.1 M-PBS (pH 6.0) 希釈で標準曲線を作成した。

1) Mezlocillin 2.0 g 静注時の血清中濃度

Mezlocillin 2 g を 5% グルコース 20 ml に溶解し、3 例の健康成人に 3 分間で静注し投与後、15分、30分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間の血清中濃度と併せて 6 時間までの尿中濃度を測定し排泄率を求めた。その結果

Fig. 17 Serum level of Mezlocillin

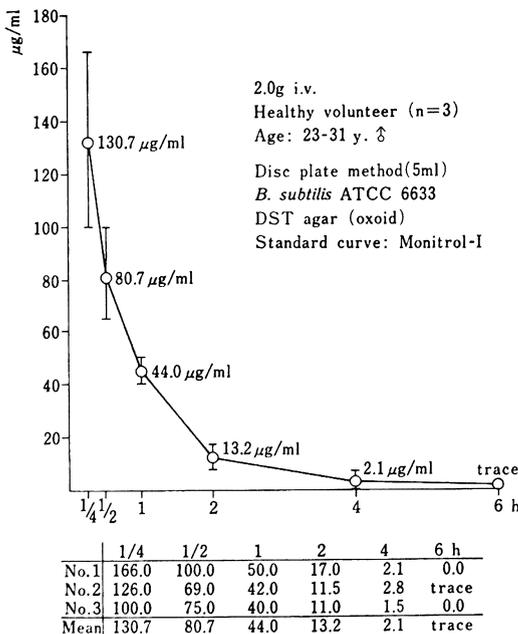
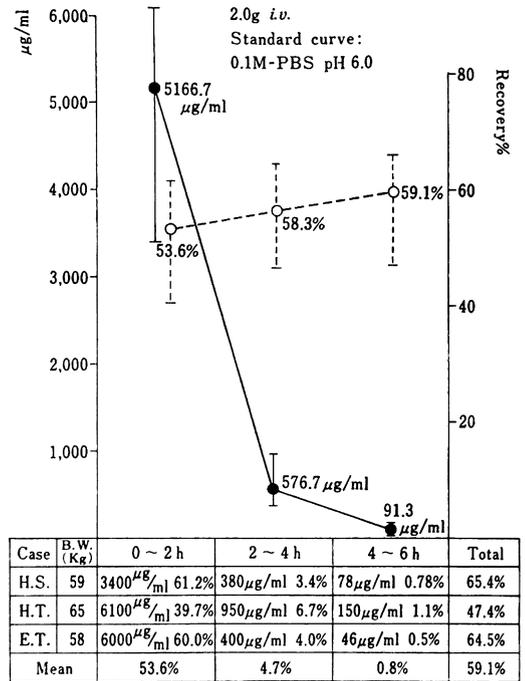


Fig. 18 Urinary excretion of Mezlocillin



は Fig. 17 に示す如く血清中濃度は 3 例の平均で 15 分値 130.7 μg/ml, 30分値 80.7 μg/ml, 1 時間値 44.0 μg/ml, 2 時間値 13.2 μg/ml, 4 時間値 2.1 μg/ml, 6 時間値 Trace であった。尿中排泄率は Fig. 18 に示す如く 3 例平均で 6 時間までに 59.1% が排泄された。

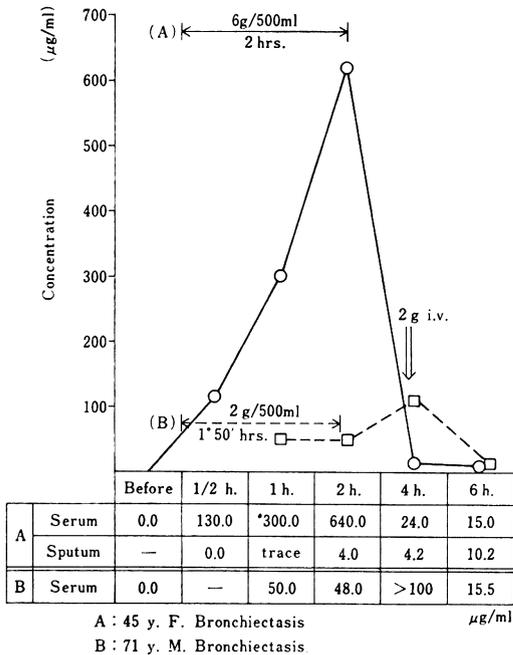
2) Mezlocillin 点滴静注時の血清中濃度および喀痰中濃度

1 例の Bronchiectasis 45 才♀において Mezlocillin 6.0 g 点滴注入後の血清中濃度および喀痰中濃度を測定した。本例の喀痰排出量は本実験当時 80~100 ml/day であった。

投与方法は Mezlocillin 6.0 g を生食水 500 ml に溶解し、約 2 時間で点滴注入した。その際の血清中濃度は Fig. 19 に示す如く、30分後 130 μg/ml, 1 時間後 300 μg/ml, 2 時間後 640 μg/ml, 4 時間後 24 μg/ml, 6 時間後 15 μg/ml であり、喀痰中へ移行するまでにはかなりの時間がかかり点滴開始後 2 時間、4 時間後がそれぞれ 4.0 μg/ml, 4.2 μg/ml で 6 時間後に 10.2 μg/ml でその移行率もあまり高くなかった。

また他の Bronchiectasis 71 才♀に 2.0 g を生食水 500 ml に溶解し 1 時間 50 分で点滴注入した際の血清中濃度を測定したが、Fig. 19 に示す如く 1 時間後 50.0 μg/ml, 2 時間後 48.0 μg/ml であったが、4 時間後にまちがって 2 g One Shot 静注したため、その直後におい

Fig. 19 Serum levels of Mezlocillin



て $>100 \mu\text{g/ml}$ を示し、それから2時間後においては $15.5 \mu\text{g/ml}$ を示した。

なお喀痰中濃度測定法は、喀痰を試験管に採取し、これと等容の0.4% pancreatin を加え、これを 37°C の恒温槽に約1時間保ち、この間約5分毎に振盪して喀痰の溶解を促進する。喀痰が粘稠性を失ない溶液となった後これを3,000回転、15分間遠沈し、上清につき喀痰中濃度を測定した。

III. 臨床成績

Mezlocillin の臨床実験例は9例で、呼吸器感染症 (RTI) 5例、尿路感染症 (UTI) 4例である。症例の一覧表は Table 1 に示す如くである。投与方法は1回 $2\text{g} \sim 6\text{g}$ を点滴注入あるいは静注で1日2~3回投与した。

呼吸器感染症に対する臨床効果判定は、次のような基準で行なった。

著効：投与7日以内に i) 胸部レ線像の改善 ii) 体温の平熱化、iii) 白血球の正常化、iv) 自覚症状の消失がみられたもの。

有効：投与7日目の胸部レ線像においては改善はみられたが、上記3項目 ii), iii), iv) の1つないしすべての改善に7日以上を要したのもの。

無効：投与7日目の胸部レ線像で改善のみられないもの。またはやや改善しても ii), iii), iv) の正常化が投与後2週以内にみられなかったもの。

各症例の経過、本剤の効果について、その概略をのべる。

No. 1 急性肺炎, 25才 ♀ 第4病日に入院。入院後 Cephalexin (CEX) 1日 1.0g 2日間投与したが下熱せず Sisomicin 1日 150mg にかえて4日間投与したが、これも効果なく、Mezlocillin 1日 8g を併用したところ4日間投与で全く下熱傾向がみられず胸部レ線像ではむしろ悪化したので本剤も中止し、Cephalothin (CET) 1日 8g にかえたところ改善にむかった。本例の喀痰からは *Enterobacter* が検出され、*Mycoplasma CF* 抗体は 256x に上昇したが本例はその病状、経過から細菌感染が主体であったものと思われる。本剤は無効と判定した。

No. 2 急性肺炎, 39才 ♂ 喀痰中の細菌は常在菌で胸部レ線像では中等症の肺炎で基礎疾患もなかったが、Mezlocillin 1日 4g 2日投与で無効、胸部レ線像ではむしろ悪化したので3日目1日量 6g 、4日目から1日量 8g としたところようやく改善にむかった。投与11日目に小丘疹が全身にあらわれたので本剤の副作用と考え、投与を中止した。翌日発疹は消失、以後 Gentamicin (GM) を投与し治癒した。本剤の効果はあったものの大量投与ではじめて改善にむかったことからやや有効とした。

No. 3 急性肺炎, 48才 ♂ 脳卒中、昏睡、右片まひで入院、入院第7日目に右肺の肺炎を併発。白血球 $15,600$ 、喀痰培養で *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* が検出されたので GM 1日 80mg 投与し、投与4日目の胸部レ線像は著明に改善したが、高熱持続し、白血球も $12,900$ であったので Mezlocillin 1日 10g ($4\text{g} \times 2$, $2\text{g} \times 1$) 投与し、多少の下熱傾向にあったが、 37.8°C におよぶ発熱がとれないので Sisomicin $50\text{mg} \times 2/\text{day}$ を併用したところ翌日より 37.0°C 以下となった。しかし白血球増多は Mezlocillin 投与後11日目になってもなお改善しなかった。以上の経過から Mezlocillin は無効と判定した。Mezlocillin の投与量は総量 204g におよんだが本剤による副作用および臨床検査値の異常も認められなかった。

No. 4 気管支拡張症+二次感染, 45才 ♀ 膿性喀痰が1日 $80 \sim 100\text{ml}$ 喀出されていた患者で、喀痰培養で *Haemophilus influenzae* が検出された。Mezlocillin 1日 12g ($6\text{g} \times 2$) 投与したところ第5日目より喀痰量 80ml 以下となり、7日間投与で $30 \sim 40\text{ml}$ と減少し、喀痰の性状も Purulent \rightarrow Mucous に改善した。喀痰中の *Haemophilus influenzae* は消失し *Enterobacter* に菌交代した。胸部レ線像では改善はみられなかったが、胸部ラ音は減少した。有効と判定した。

Table 1 Clinical result of Mezlocillin

No.	Case	Diagnosis (underlying disease)	Daily dose & route	Dura- tion (day)	Isolated organisms	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1.	K. M. ♀ 25 y	Acute pneumonia	4 g × 2 d. i. 4 g d. i.	3 1	<i>E. cloacae</i> (+) <i>Hem. paratyf.</i> (+)	Poor	Not judge	None
2.	K. S. ♂ 39 y	Acute pneumonia	2 g × 2 d. i. 2 g × 2 i. v. 2 g × 2 d. i. 2 g × 2 i. v. 2 g × 2 d. i. 2 g × 2 i. v.	2 5 3 1	<i>Neisseria</i> (##) <i>α-Strept.</i> (##)	Fair	Not judge	Eruption on 11 th day
3.	M. M. ♂ 48 y	Acute pneumonia (Apoplexia)	4 g × 2 d. i. 2 g i. v. 4 g i. v.	20 1	<i>E. Coli</i> (##) <i>Klebsiella</i> (+) <i>Pseudomonas</i> (##)	Poor	Fair	None
4.	K. K. ♀ 45 y	Secondary infection (Bronchiectasis)	6 g × 2 d. i.	7	<i>Hemoph. inf.</i> (##)	Good	Good	None
5.	S. M. ♂ 49 y	Acute pneumonia (congestive heart failure) (Mitral insufficiency) (Chronic nephritis)	2 g d. i. 2 g i. v.	7	<i>Neisseria</i> (+) <i>α-hem. Strept.</i> (+)	Good	Not judge	None
6.	K. Y. ♂ 65 y	Acute cystitis (r. hemiplegia)	2 g × 2 d. i.	6	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁷ /ml <i>Enterococci</i> 10 ⁸ /ml	Good	Fair <i>Pseudomonas</i> 10 Col/ml	None
7.	H. Y. ♀ 43 y	Acute pyelonephritis	2 g d. i. 2 g i. v.	5	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	Excellent	Good (disappeared)	None
8.	I. S. ♀ 63 y	Acute pyelonephritis (Diabetes mellitus)	2 g d. i. 2 g × 2 i. v.	13	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	Excellent	Good (disappeared)	None
9.	Y. K. ♀ 89 y	Acute cystitis (Congestive heart failure)	2 g d. i.	10	<i>Pseudomonas</i> (##) <i>Klebsiella</i> (+) <i>Prot. morg.</i> (##) <i>Strept. faecalis</i> 10 ⁶ /ml <i>Prot. rettgeri</i> (##)	Fair	Fair <i>Pseudomonas</i> 10 ⁶ /ml <i>Candida</i> 10 ⁷ /ml	None

No. 5 急性肺炎+心不全, 49才 ♀ 心不全に合併した両側肺炎で胸部レ線像で両下肺野に肺炎様陰影がみとめられ, 治療4日目には著明改善, 白血球増多も改善, 発熱も 37°C 以下となり, 喀痰も著減し有効とみとめた。本例は一見著効と思えたが, 心不全の改善による呼吸器症状の改善もあるとみられたので RTI に対する効果としては有効にとどめた。

No. 6 急性膀胱炎+右片まひ, 65才 ♂ 脳軟化症に合併した UTI であるが, 臨床症状に乏しく細菌尿 *Pseudomonas* 10⁷/ml が主な所見であった例で, 本剤1日4g 6日間使用したところ *Pseudomonas* 10 col./ml となったので有効とした。

No. 7 急性腎盂腎炎, 43才 ♀ 高熱, 腰痛, 白血球増多, 膿尿, 尿中細菌 *E. coli* 10⁷/ml と典型的な腎盂腎炎であったが, 1日4g 6日間投与で, 臨床症状, 尿所見, 細菌尿などすべて改善, 著効と判定した。

No. 8 急性腎盂腎炎+糖尿病, 63才 ♀ 糖尿病に合併した急性腎盂腎炎で入院前5日間抗生剤の内服を行なったが消化器症状のために中止。入院後 PC-904 1日4g 4日間使用したが無効。Mezlocillin 1日6g 投与したところ翌日下熱, 5日後の尿所見は正常化し, 投与前 *E. coli* >10⁷/ml であったものが培養陰性となった。著効とみとめた。

No. 9 急性膀胱炎+心不全, 89才 ♀ 心不全, 老衰のため全身状態の悪い患者で留置カテーテル施行中に合併した膀胱炎である。白血球増多14,100, 膿尿, 尿中細菌は *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Pr. morgani*, *Pr. rettgeri*, *Strept. faecalis* (10⁸/ml) が検出された。Mezlocillin 1日4g 10日間投与したところ, 投与7日目の尿培養で *Pseudomonas* 10⁵/ml, *Candida alb.* 10⁷/ml となり, 尿沈渣は正常化したのでやや有効と判定した。以上 RTI 5例中有効2例, やや有効1例, 無効2例, UTI 4例中著効2例, 有効1例, やや有効1例の結果をえた。RTI に対しては1日6g 以上の大量投与が行なわれたがすぐれた治療効果はえられなかった。UTI に対しては4例中3例が有効以上ですぐれた効果を示した。

IV. 副作用

No. 2 において投与11日目に全身に小丘疹があらわれたので, 本剤を中止したところ翌日には発疹は消失した。

検査所見においては Table 2 にみる如く, No. 3 で投与前 GOT, GPT がやや高値を示したが, 投与後はほぼ正常値に戻り, No. 6 では投与前から若干 GOT, GPT が高値を示したものの投与直後においてはほとんど変りなく, 投与終了後3週においては全く正常値に戻

Table 2 Clinical laboratory tests

No.	Blood										Hepatic function			Renal function						
	Hb (g/dl)	Ht (%)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Blood picture			GOT (I. U.)	GPT (I. U.)	Al-P (K. A.)	BUN	Creatinine	A	B	A					
					Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)									Eos. (%)	Baso. (%)			
1	14.4	42.0	463	6,300	84	13	2	0	1	0	3	20	14	14	4.4	5.0	17.8	9.7	0.8	0.6
2	14.4	41.9	418	10,300	79	47	3	0	0	0	0	18	7	18	4.4	4.0	12.2	12.2	1.3	0.9
3	16.1	49.5	465	21,900	92	11	2	5	0	0	0	20	29	22	3.6	8.3	51.2	18.7	1.6	0.8
4	12.0	36.0	391	4,900	46	44	7	4	5	14	2	7	7	6	6.1	6.9	16.0	14.0	0.7	0.6
5	11.0	35.0	364	9,700	73	19	5	4	5	3	1	11	6	6	8.3	5.8	43.2	47.3	3.3	2.9
6	9.7	32.0	374	6,200	77	21	4	5	1	2	0	27	27	25	6.0	5.5		13.1	0.8	0.9
7	13.0	38.9	398	9,900	87	53	1	1	5	2	0	9	7	7	3.9	3.4		10.1	1.1	0.8
8	12.0	32.5	341	6,100	76	39	2	7	0	3	1	37	24	16	7.4	10.0	18.0	18.0	1.1	0.8
9	9.4	28.1	291	14,100	89	1	8	1	0	0	0	13	16	9	4.1	4.2	31.4	12.3	1.1	0.8

A: After

B: Before

っている。また No. 9 は慢性腎炎があったために投与前から BUN, Creatinine が高値を示したが、本剤投与後においてはこれらの値はむしろ減少した。なお、No. 4 において、15%の好酸球増多がみられたが投与前から4%あったので、本剤によるものかどうか断定はできない。投与中止後の経過は不明である。

以上の事実から本剤は検査所見においても異常をみとめなかったといえる。

V. 考 按

われわれは臨床分離の各種細菌に対する本剤の抗菌力を TIPC, CBPC と比較検討したが菌種によっては Mezlocillin のそれが他の二者に比し若干すぐれているものもあったが、三者間に著しい差異はなかった。吸収および排泄の面では静注あるいは点滴で高い血中濃度がえられるが、排泄はすみやかであり、尿中排泄率は高かった。

以上の基礎的事項をふまえてわれわれの臨床成績を検討してみると、RTI 5例、UTI 4例に本剤を投与した結果は RTI に対しては有効%、やや有効および無効%という不満足な結果であったが、UTI に対しては有効%で期待した成績をえた。

RTI の無効例について検討してみると、No. 1 は28才の女性で宿主側には薬剤無効の要因はなかったのに、喀痰から検出された *Enterobacter* が本剤に対し耐性であったことも考えられる。しかし Mezlocillin が無効で CET が有効ということは考えにくいので *Enterobacter* は起炎菌ではなかったのかもしれない。

いずれにしても本例に対し Mezlocillin 1日8g 投与で無効であった理由は判然としない。

No. 2 は39才の男性で、喀痰中細菌は常在菌であり、基礎疾患もなかったのに、Mezlocillin 1日4g でも有効でしかるべき症例であったが、その効果が十分発揮されなかった理由は判らない。No. 3 は脳卒中で全身状態の悪い条件下に併発した肺炎であり、喀痰中から *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* が検出され、本剤単独では大量投与にもかかわらずその効果を発揮できず Sismoicin の併用によって改善にむかった症例である。本例に対して Mezlocillin の効果が発揮されなかったことは Host 条件から当然とも思われる。

以上の RTI の無効例の経験から、本剤は RTI に対しては first choice として使用することなく、起炎菌決定例にのみ適正に使用するか、Aminoglycoside の併用をも考慮しつつ使用すべきものであろう。

また本剤の特徴として、毒性のきわめて少ないことがあげられる³⁾。No. 3 に対しては総量 204g を投与したが、本剤による副作用、検査値の異常もみとめられな

った。本剤は大量長期、安全に投与しうる薬剤の一つであろう。

VI. む す び

新しい広領域の半合成ペニシリンである Mezlocillin について基礎的臨床的検討を行ない次の結論をえた。

1) 抗菌力 臨床材料から分離した *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* に対する Mezlocillin の抗菌力を CBPC, TIPC と比較したところ、菌種によっては若干 Mezlocillin のそれが CBPC, TIPC のそれよりもすぐれているものもあったが、三者間に著しい差異はなかった。

2) 吸収および排泄, Mezlocillin 2.0g 静注後の血清中濃度は3例の平均で15分値 130.7 $\mu\text{g/ml}$, 30分値 80.7 $\mu\text{g/ml}$, 1時間値 44.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間値 13.2 $\mu\text{g/ml}$, 4時間値 2.1 $\mu\text{g/ml}$, 6時間値 Trace であった。この際の尿中排泄率は6時間までで59.1%であった。

Mezlocillin 6.0g 点滴静注時の血清中濃度は30分後 130 $\mu\text{g/ml}$, 1時間後 300 $\mu\text{g/ml}$, 点滴終了2時間後においては 640 $\mu\text{g/ml}$, 4時間後 24 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後 15 $\mu\text{g/ml}$ であり、同時に測定した喀痰中濃度は2時間後 4.0 $\mu\text{g/ml}$, 6時間後 10.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

Mezlocillin 2.0g 点滴静注時の血清中濃度は1時間後 50.0 $\mu\text{g/ml}$, 2時間後 (1時間50分点滴静注) 48.0 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

3) 臨床成績 Mezlocillin の臨床実験例は9例で RTI 5例、UTI 4例である。RTI 5例中有効2例、やや有効1例、無効2例 UTI 4例中著効2例、有効1例、やや有効1例の結果をえた。RTI に対しては、1日6.0g 以上の大量投与が行なわれたが、すぐれた治療効果はえられなかった。UTI に対しては著効、有効が3例ですぐれた治療効果を示した。

4) 副作用 1例に発疹をきたしたほか、臨床的には副作用はなく、諸種検査所見においても本剤によると思われる異常値はみとめられなかった。

以上の研究から本剤は CBPC, TIPC と同様 *Pseudomonas aeruginosa* を含めたグラム陰性桿菌感染症に対する治療薬剤として有用性のある薬剤と思われる。

文 献

- 1) BODEY, G. P., & T. PAN: Mezlocillin; *In vitro* studies of a new broad-spectrum penicillin. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 11: 74~79, 1977
- 2) LODE, H.; U. Niestrath, P. Kaeppe and H. Langmaack: Azlocillin und Mezlocillin: Zwei

- neue semisynthetische Acylureido-penicillin. *Infection*. 5. 163~169, 1977
- 3) HOFFMAN, K.; Acute toxicity in mice, rats, rabbits, cats and dogs. Farbenfabriken Bayer AG Pharma Report, 1972 (personal communication)
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 22 (6): 1126~1128, 1974

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES WITH MEZLOCILLIN

KEIICHI NAKAGAWA, KENTARO WATANABE, MASARU KOYAMA

SHINJI MOTOJIMA and YOSHIMI HASHIMOTO

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Laboratory and clinical studies have been conducted to evaluate clinical usefulness of mezlocillin, a recently introduced broad-spectrum, semi-synthetic penicillin, with the results leading to the following conclusions:

1. Antibacterial activity

The antibacterial activity of mezlocillin was assessed against clinical isolates of *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus* in comparison with carbenicillin (CBPC) and ticarcillin (TIPC). The data obtained showed no significant difference in activity among the three drugs although Mezlocillin proved slightly more active than the other two antibiotic against some of the bacterial species.

2. Absorption and excretion

The average serum antibiotic level in three subjects was determined to be 130.7 $\mu\text{g/ml}$, 80.7 $\mu\text{g/ml}$, 44.0 $\mu\text{g/ml}$, 13.2 $\mu\text{g/ml}$, 2.1 $\mu\text{g/ml}$ and traces at 1/4, 1/2, 1, 2, 4 and 6 hours, respectively, after an intravenous dose of 2.0 g. The intravenously administered mezlocillin was recovered by 59.1% in the urine in 6 hours following injection.

Intravenous drip infusion of mezlocillin in a dose of 6.0 g yielded serum concentrations of 130 $\mu\text{g/ml}$, 300 $\mu\text{g/ml}$, 640 $\mu\text{g/ml}$, 24 $\mu\text{g/ml}$ and 15 $\mu\text{g/ml}$ at 1/2, 1, 2 (conclusion of infusion), 4 and 6 hours, respectively, after the initiation of infusion.

Parallel sputum assays showed values: 4.0 $\mu\text{g/ml}$ and 10.2 $\mu\text{g/ml}$ at 2 and 6 hours, respectively.

The serum antibiotic concentration was found to be 50.0 $\mu\text{g/ml}$ at 1 hour and 48.0 $\mu\text{g/ml}$ at 2 hours following the start of drip infusion of 2.0 g mezlocillin.

3. Clinical results

Clinical trials of mezlocillin were performed in 9 patients, 5 with RTI and 4 with UTI.

The treatment was moderately effective in 2, slightly effective in 1 and ineffective in 2 of the 5 cases of RTI, and markedly effective in 2, moderately effective in 1 and slightly effective in one of the 4 cases of UTI.

The patients with RTI received the drug in doses as high as not less than 6.0 g q. d. but the treatment failed to produce gratifying therapeutic responses, whereas in UTI, mezlocillin therapy was remarkably effective (moderate to marked improvement in 3 cases).

4. Side-effects

Except for skin eruption observed in one case, no other adverse reaction or side effects were reported or noticed.

Monitoring of clinical laboratory test did not show any abnormal values.

From the results of this investigation is concluded that mezlocillin is as effective as CBPC and TIPC in treating infections with gram-negative bacilli, including *Pseudomonas aeruginosa*.