

Mezlocillin の基礎的, 臨床的検討

入交昭一郎・美田誠二・松岡康夫・東 冬彦・島田佐仲・藤森一平
川崎市立川崎病院内科

はじめに

近年, 半合成ペニシリン, セファロスポリン系抗生剤の開発が盛んとなり, 各種新物質の検討が行われている。今回 Ampicillin (ABPC) の誘導体であり緑膿菌を抗菌範囲に含む広領域半合成ペニシリンである Mezlocillin が西ドイツ・バイエル社によって開発され, 我国においてもその臨床評価を行うことになったので, 我々もこれに参画し, 本剤について基礎的検討を加えると共に肺感染症および尿路感染症に投与し, その臨床的検討を併せ行ったので報告する。

I. 基礎的検討

方法: 各種病巣より分離された当院臨床検査室保存の各種細菌33株について Mezlocillin の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法により測定し²⁾, 抗菌力を検討した。

成績: Mezlocillin に対する各種細菌の感受性分布は Table 1 に示すごとく, *E. coli* 7株では 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に1株, 1.6 $\mu\text{g/ml}$ に5株, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に1株であ

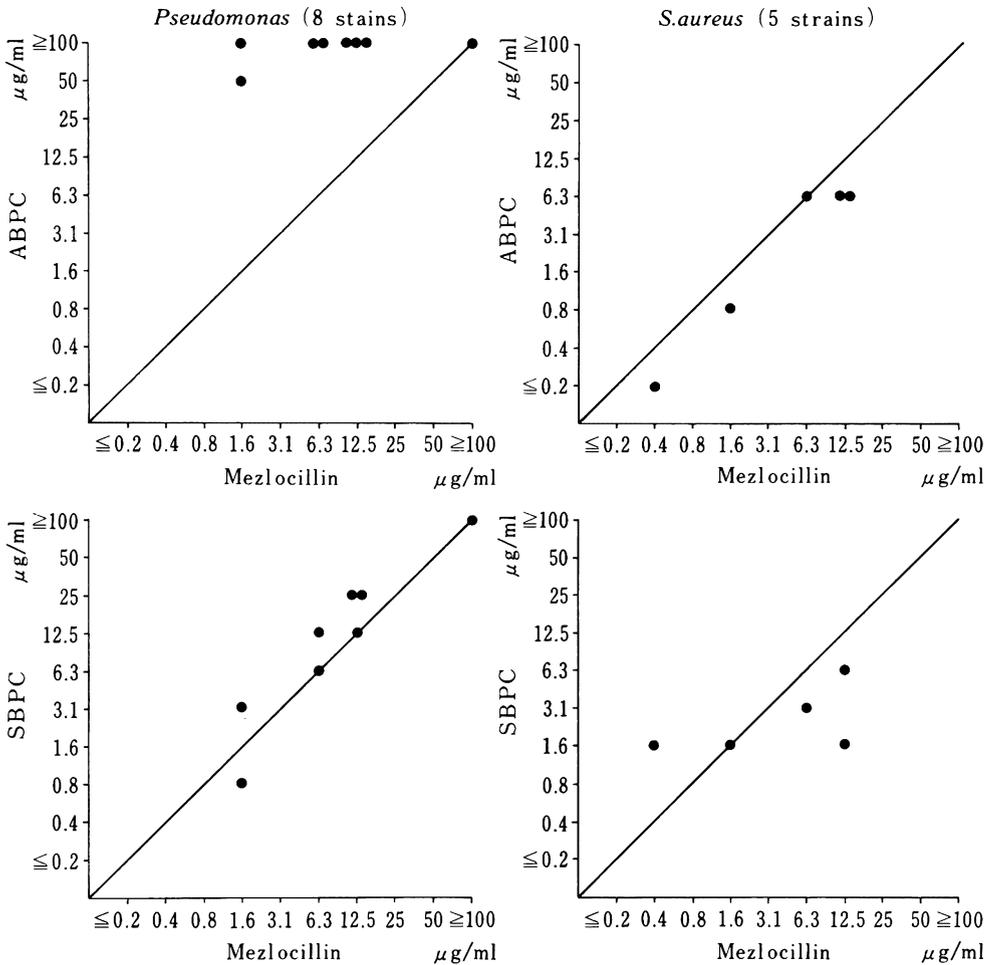
た。*Klebsiella* の7株では 6.3 $\mu\text{g/ml}$ に3株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に1株, 25.0 $\mu\text{g/ml}$ に1株, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に2株であった。*Serratia* の6株は ABPC, Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) のいずれに対しても, MIC は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ と高度耐性であり, Mezlocillin に対し, 膿中分離の1株での MIC は, 1.6 $\mu\text{g/ml}$ を示したほか, 残りの尿中分離の5株に対してはすべて $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の MIC であった。*Pseudomonas* 8株では 1.6 $\mu\text{g/ml}$ に2株, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ 2株, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 3株, $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ に1株であった。*Staphylococcus aureus* 5株では 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 1.6 $\mu\text{g/ml}$, 6.3 $\mu\text{g/ml}$ に各1株と 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に2株の分布であった。以上の成績を既存のペニシリン系抗生剤, ABPC, CBPC, SBPC 三薬剤と比較検討した (Table 1)。

Mezlocillin は *E. coli*, *Klebsiella* に対して, 対照3薬剤より抗菌力が強く, *Pseudomonas* に対しては ABPC よりややすぐれていたが, SBPC, CBPC とは差を認めなかった。*Staphylococcus aureus* では, Mezlo-

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates

| Strain | No. of strains | Drugs | MIC | | | | | | | | | | |
|--------------------|----------------|-------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|----|----|------------|---|
| | | | ≤ 0.2 | 0.4 | 0.8 | 1.6 | 3.1 | 6.3 | 12.5 | 25 | 50 | ≥ 100 | |
| <i>E. coli</i> | 7 | Mezlocillin | | | 1 | 5 | | | | | | | 1 |
| | | AB-PC | | | 1 | | 2 | 2 | 1 | | | | 1 |
| | | CB-PC | | | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | 1 |
| | | SB-PC | | | | 1 | 3 | 1 | 1 | | | | 1 |
| <i>Klebsiella</i> | 7 | Mezlocillin | | | | | | 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | |
| | | AB-PC | | | | | | | | 1 | | 4 | |
| | | CB-PC | | | | | | | | 1 | | 7 | |
| | | SB-PC | | | | | | | | | | 7 | |
| <i>Serratia</i> | 6 | Mezlocillin | | | | 1 | | | | | | 5 | |
| | | AB-PC | | | | | | | | | | 6 | |
| | | CB-PC | | | | | | | | | | 6 | |
| | | SB-PC | | | | | | | | | | 6 | |
| <i>Pseudomonas</i> | 8 | Mezlocillin | | | | 2 | | 2 | 3 | | | 1 | |
| | | AB-PC | | | | | | | | | 1 | 7 | |
| | | CB-PC | | | 1 | | | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | |
| | | SB-PC | | | 1 | | 1 | 1 | 2 | 2 | | 1 | |
| <i>S. aureus</i> | 5 | Mezlocillin | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 2 | | | | |
| | | AB-PC | | | | | | 1 | 3 | | | | |
| | | CB-PC | | 1 | | | | 1 | 3 | | | | |
| | | SB-PC | | | | 3 | 1 | 1 | | | | | |

Fig. 1 Cross Resistance



illin と他の3薬剤との間に差は認めなかった。対象3薬剤に高度耐性の *Serratia* 6株中 Mezlocillin にのみ MIC 1.6 µg/ml を示した1株があった。

Fig. 1 は Mezlocillin と ABPC, 又は SBPC との感受性相関をみたもので、本剤は *E.coli*, *Klebsiella* に対してはともに ABPC, SBPC より抗菌力が強かった。

Fig. 2 は同じく *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* での感受性相関で *Pseudomonas* に対しては ABPC より Mezlocillin の方がややよいが、SBPC とはほとんど差を認めなかった。また、*Staphylococcus aureus* では ABPC, SBPC とともに Mezlocillin とはほとんど差がなかった。

II. 臨床的検討

対象は各種感染症9例で、男4例、女5例で、年齢は18才から94才にわたり平均52.1才であった。疾患の内訳

は、急性肺炎4例、慢性気管支炎1例、慢性腎盂腎炎1例、慢性膀胱炎2例、急性前立腺炎1例である (Table 2)。

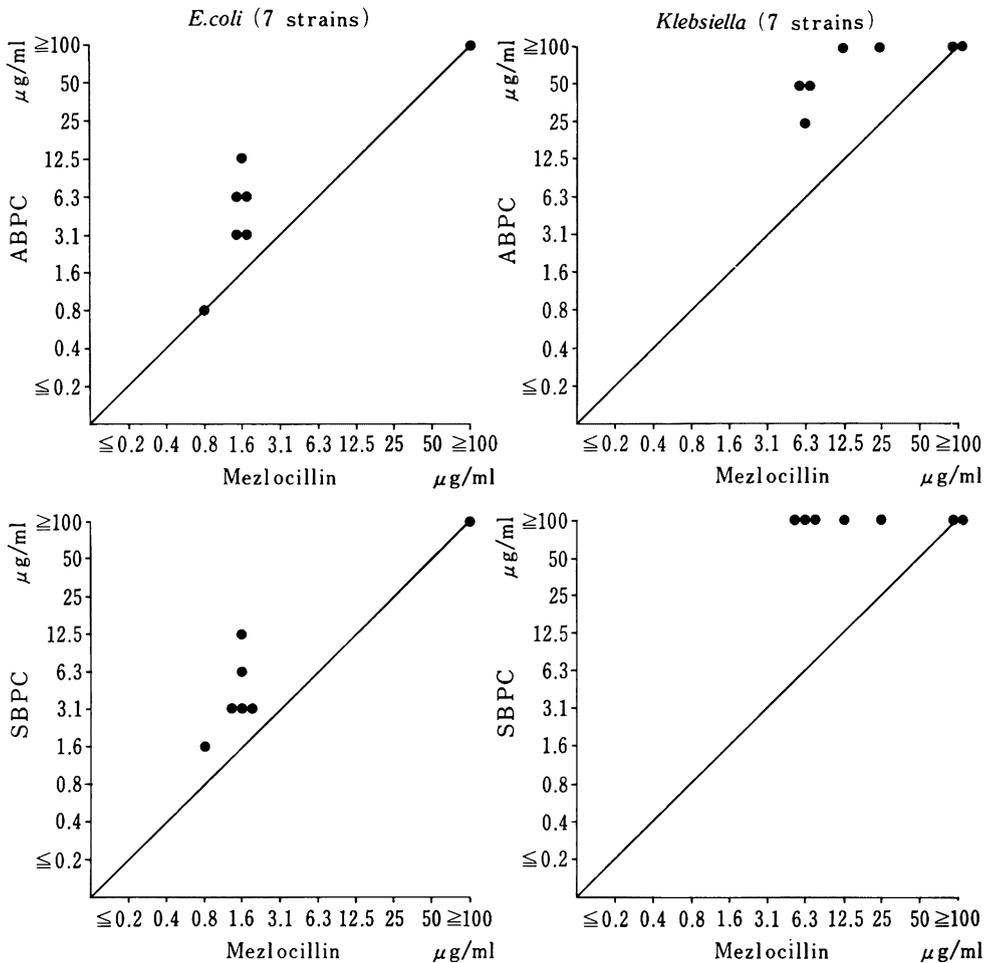
原因菌としては急性肺炎と慢性気管支炎の各1例で *Haemophilus*, 慢性膀胱炎2例の中、1例に *Proteus mirabilis*, 他の1例では *Klebsiella*, 慢性腎盂腎炎では *E. coli* が検出された。

他の4例は不明であった。

投与方法：1回 2.0g を 20ml の生理食塩液に溶解し、One shot で8時間毎、1日3回計 6.0g を静注法により投与した、投与日数は4日から18日であった。

効果判定：原則的には原因菌が検出した症例については、本剤投与開始後2日ないし3日で菌が消失し、かつ、また、3日以内に臨床効果 (臨床所見、臨床検査所見の改善) が確実に認められたものを著効、7日以内に

Fig. 2 Cross Resistance



認められたものを有効とし、菌は消失したが、臨床効果が一般的に認められなかったものをやや有効、菌が消失しなかったものを無効と判定した。以上総合評価として、著効、有効、やや有効、無効の四段階に分けて評価、判定した。

なお、今回の臨床効果については急性（慢性）肺炎では発熱、胸痛、咳嗽、喀痰などの消失、改善、並びにレントゲン所見の改善を、また尿路感染症では発熱、頻尿などの症状の改善を勘案して総合評価を行った。

成績：9例の臨床成績を Table 2 に示した、上記判定基準により評価すると9例中、著効1例、有効5例、やや有効2例、無効1例であった。

次に肺炎の2例と腎盂腎炎の1例を呈示する。

〔症例1〕 18才、女性、急性肺炎 (Fig. 3) 発熱と咳嗽、喀痰を主訴に発病、近医より ABPC を投与され

ていたが解熱せず、第3病日より Cephalexin (CEX) に変更して1日1gを投与、やや解熱傾向を示したかと思われたが再び上昇し、次に肺野にラ音を聴取するようになったためマイコプラズマ肺炎を疑われ Erythromycin を投与された。しかし、症状は悪化し、体温が40°C 近く迄上昇したため第12病日に当内科に入院した。入院時連続喀痰培養によりすべてに *Haemophilus parainfluenzae* が++以上検出されたため、同菌による肺炎と診断し直ちに Mezlocillin 2.0g 1日3回 One shot 静脈内投与を開始し翌晩には解熱した。以後経過は非常に良好で、13日間の投与で完治退院した。

投与前、胸部レントゲンで左上葉に陰影を認めたことより肺結核も疑ったが、連続喀痰培養にていずれも結核菌は証明されず、Mezlocillin 投与により速やかに陰影は消失したため、著効と判定した。

Table 2 Studies on clinical effect of Mezlocillin

| Case No. | Patient | Sex | Age | Clinical diagnosis | Causative organism | Mezlocillin | | Effect | | Overall assessment | Side effect |
|----------|---------|-----|-----|-------------------------|---|-------------------------------------|-----------------|---------------------|---|--------------------|------------------------------|
| | | | | | | Daily Dose | Duration (days) | Clinical effect | Bacteriological effect | | |
| 1 | H. M. | ♀ | 18 | Acute pneumonia | <i>Haemoph. parainfluenzae</i> (type III) | 2.0 g × 3 | 13 | Remarkably improved | Eradicated | Excellent | None |
| 2 | M. I. | ♂ | 27 | Acute broncho-pneumonia | Unknown | 2.0 g × 1 2.0 g × 3 2.0 g × 2 | 1 6 1 | Slightly improved | Unclear | Fair | None |
| 3 | F. S. | ♀ | 64 | Acute pneumonia | Unknown | 2.0 g × 3 | 14 | Remarkably improved | Unclear | Good | None |
| 4 | H. S. | ♂ | 63 | Acute pneumonia | Unknown | 2.0 g × 3 | 12 | Improved | Unclear | Good | Skin eruption on the 9th day |
| 5 | Y. K. | ♀ | 59 | Chronic bronchitis | <i>Haemoph. influenzae</i> | 2.0 g × 3 | 16 | Slightly improved | Eradicated | Fair | None |
| 6 | Y. Y. | ♀ | 94 | Chronic pyelonephritis | <i>E. coli</i> | 2.0 g × 2 | 4 | Aggravation | Replaced gram pos. >10 ⁸ /ml | Poor | None |
| 7 | M. I. | ♂ | 47 | Chronic cystitis | <i>Proteus mirabilis</i> | 2.0 g × 3 | 18 | Improved | Eradicated | Good | None |
| 8 | K. K. | ♀ | 72 | Chronic cystitis | <i>Klebsiella</i> | 2.0 g × 2 2.0 g × 3 | 1 8 | Improved | Eradicated | Good | None |
| 9 | M. K. | ♂ | 25 | Acute prostatitis | Unknown | 2.0 g × 3 | 14 | Improved | Unclear | Good | None |

Fig. 3 Case No. 1 H. M.; 18 Y. F. Acute pneumonia

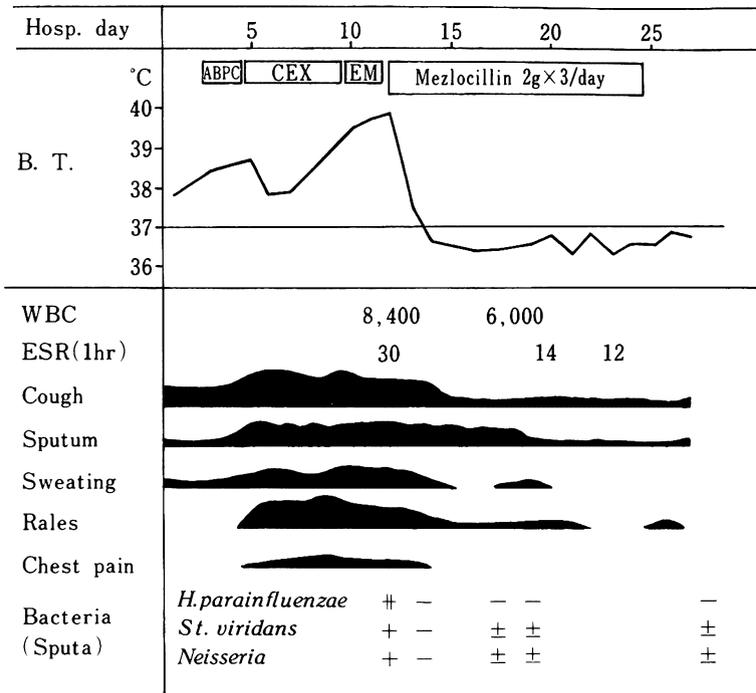
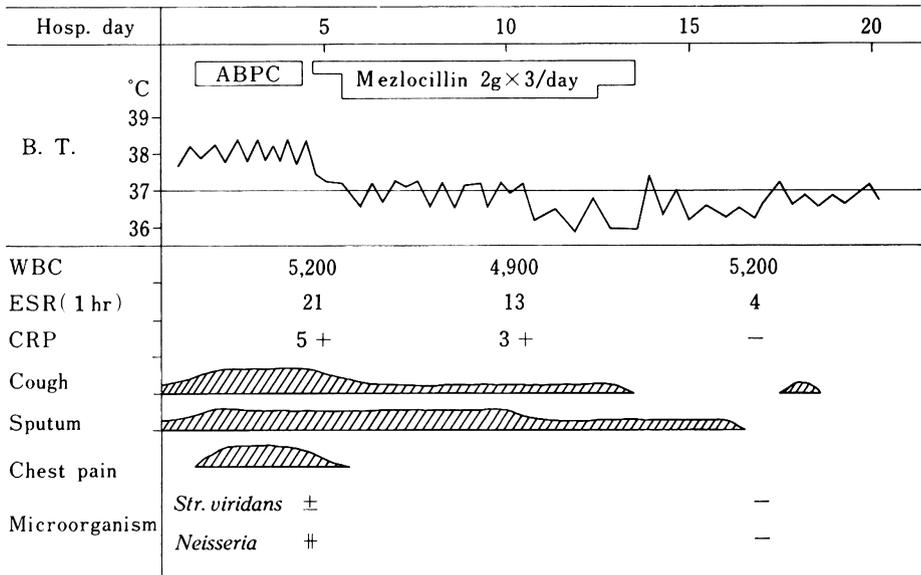


Fig. 4 Case No. 2 M. I.; 27 Y. M. Acute bronchopneumonia



〔症例2〕 27才，男性，急性気管支肺炎（Fig. 4）気管支喘息を有する患者で発熱を来して近医で受診しABPCを投与されたが解熱せず当院に来院，咳嗽，咯痰，胸痛あり，胸部レントゲンにて陰影を認め肺炎と診

断され入院した。入院日夕方点滴にて Mezlocillin 2.0gを投与し，翌日より1回 2.0g One shot 静注で1日3回計 6.0gを7日間投与，入院2日目より解熱した。咳嗽，咯痰はしばらく続いたが，赤沈値，CRP共に改善

し、7日間の投与にて治癒退院した。原因菌の検索では *Streptococcus viridans* および *Neisseria* と常在菌を検出したのみで、マイコプラズマ抗体も寒冷凝集反応も上昇せず、原因菌は不明であった。入院当日夕方1回の静注で翌朝速やかに解熱しているが、本剤の効果なのか、

Photo. 1 Chest X-Ray findings (Case 2)
Before Mezlocillin treatment

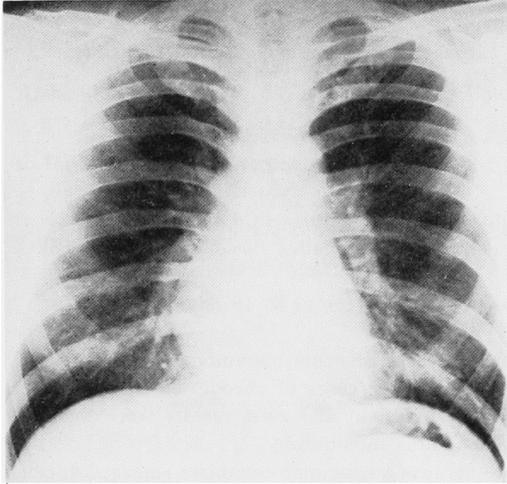
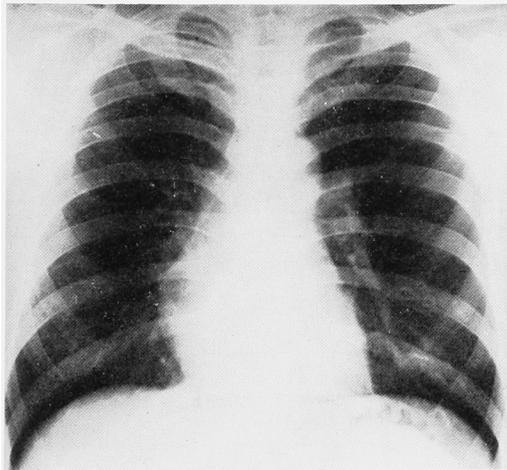


Photo. 2 Chest X-Ray findings (Case 2)
After Mezlocillin treatment



入院前投与された ABPC のためかは明らかでないが本剤投与後経過良好であるので、本剤の効果と考えたいが、咳嗽や喀痰の改善がやや遅延したので判定はやや有効とした。

Photo 1, Photo 2 は本剤投与前及び退院前の胸部レントゲン写真である。

〔症例6〕 94才、女性、慢性腎盂腎炎 Mezlocillin 投与2日目より発熱があり、検出菌が *E. coli* より *Streptococcus pneumoniae* が 10^5 以上検出されるように

なり、菌交代現象のような状態を起したため無効と判定して4日で投与を中止した。他の8例はすべて臨床症状、検査成績に改善が認められた。

副作用：症例1で4日目にじんま疹様の発疹が出現し、抗ヒスタミン剤投与で経過を観察したところ1日で消失した。これが副作用かどうか不明であったので、そのまま中止することなく13日間投与を行ったが、その後は発疹の出現はなかった。また症例4で9日目に全身に発疹が出現したため直ちに投与を中止し、抗ヒスタミン剤経口投与およびグリチルリチンの静注を行い4日間で軽快した。副作用により投与中止に至ったのはこの1例のみであり、症例1, 4を除く他の7例では全く副作用を認めなかった。

臨床検査所見では発疹の出現した症例4で好酸球の増加(8%)とアルカリフォスファターゼの正常範囲内での上昇を認めたが、投与中止後速やかに正常に復した。

考案ならびに結語

Mezlocillin の抗菌力は ABPC, CBPC, SBPC 三薬剤との比較で *E. coli*, *Klebsiella* に対しては、他三薬剤より本剤がすぐれ、*Pseudomonas* に対しては ABPC よりすぐれていた。しかし、SBPC, CBPC とは差を認めなかった。*Serratia* に対しては三薬剤共にすべて MIC は $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ であったが、その中1株は Mezlocillin に対し MIC $1.6 \mu\text{g/ml}$ を示した。*Staphylococcus aureus* では三薬剤と差がなかった。

臨床成績では菌交代現象様の尿所見を示し無効と判定した1例を除き、著効1例、有効5例、やや有効2例であった。とくに *Haemophilus* による肺炎2例には著効1、やや有効1であった、また ABPC 投与が無効で Mezlocillin が有効であった例が3例(中2例 *Haemophilus*, 1例は *Klebsiella* 感染症)、CEX が無効で Mezlocillin 有効例が1例(*Haemophilus* 感染症)あった。

副作用は9日目に全身に発疹が出現し、投与を中止した1例を除き、特記すべき副作用は認めなかった。

以上より Mezlocillin は ABPC, CEX 無効の上気道感染症、尿路感染症にも有効であり、とくに *Haemophilus* 感染症に対してはすぐれた効果があると判定された。また発疹の1例を除き重篤な副作用は認めなかった。

文 献

- 1) 藤井良知：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) 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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN

SHOICHIRO IRIMAJIRI, SEIJI MITA, YASUO MATSUOKA, FUYUHIKO HIGASHI,
SACHU SHIMADA and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Kawasaki Hospital

1. *In vitro* antibacterial activity

Comparative *in vitro* studies with mezlocillin, ampicillin, carbenicillin and sulbenicillin were performed in 33 strains (*E. coli* 7, *Klebsiella* 7, *Serratia* 6, *Pseudomonas* 8 and *S. aureus* 5).

Results:

- 1) Mezlocillin was more active than the other three PCs against *E. coli* and *Klebsiella*.
- 2) MIC of all PCs against 6 strains of *Serratia* was $\geq 100 \mu\text{g/ml}$, but one strain showed 1.6 $\mu\text{g/ml}$ of MIC to mezlocillin.
- 3) There were no significant differences between mezlocillin and the other PCs against *Pseudomonas* and *S. aureus*, but in cross resistance test mezlocillin was more effective against *Pseudomonas* than ABPC.

2. Clinical studies

2.0 g of mezlocillin were administered by i. v. inj. three times a day for 12 to 18 days.

Results:

1) Nine cases of various infectious diseases were studied (4 cases of acute pneumonia, 1 each case of chronic bronchitis, chronic pyelonephritis and chronic prostatitis, and 2 cases of chronic cystitis).

Favourable responses were obtained in 8 cases. Especially, excellent and good results were obtained against acute pneumonia and chronic bronchitis due to *Haemophilus* infection.

One case with chronic pyelonephritis was judged ineffective because a new microorganism emerged during the course of mezlocillin administration.

2) Skin eruptions were found in one case on the 9th day of treatment with mezlocillin. In the other 8 cases, no side effects were observed during the course of the administration.