

Mezlocillin の基礎的, 臨床的検討

大山 馨・金木美智子

富山県立中央病院内科

清水隆作・松田正毅

富山県立中央病院臨床検査部

Ampicillin (ABPC) の誘導体で oxo-imidazolidine 核を有する BAY f 1353 (Mezlocillin) は毒性が少なく, ABPC より broad spectrum な抗菌性を有することがドイツ・バイエル社で見出された¹⁾。

今回, 我々は本剤を臨床的に応用する機会を得たので若干の基礎的研究と共に報告する。

I. 抗 菌 力

1. 実験材料および方法

1) 供試菌株

被検菌株は富山県立中央病院中検にて臨床材料から分離された下記菌株を使用した。

<i>Staphylococcus aureus</i>	20 strains
<i>Streptococcus faecalis</i>	10 strains
<i>Escherichia coli</i>	22 strains
<i>Citrobacter</i>	7 strains
<i>Klebsiella</i>	20 strains
<i>Enterobacter</i>	13 strains
<i>Serratia</i>	5 strains
<i>Proteus</i>	28 strains
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21 strains 計146株

2) MIC の測定

日本化学療法学会標準法²⁾に準じて寒天平板希釈法により MIC の測定を行った。

培地は Heart infusion 寒天培地を用い, 被検薬剤は Mezlocillin, ABPC 及び Cephazolidine (CER) の 100 µg/ml からの 2 倍希釈とし, 0.2 µg/ml までの濃度調製を行った。接種菌量は 10⁸ cells/ml と 10⁶ cells/ml で行った。

2. 実験結果

1) グラム陽性菌

a) *Staphylococcus aureus*

Staph. aureus 20株の感受性は Table 1 に示すごとく接種菌量が 10⁶ では Mezlocillin の MIC が 0.39 µg/ml~12.5 µg/ml に分布, ABPC では ≤0.2 µg/ml~6.25 µg/ml また CER では ≤0.2 µg/ml~0.78 µg/ml の分布を示した。この成績の差異は接種菌量が 10⁸ でも認められ, Mezlocillin は ABPC 及び CER に劣る成績であった。

b) *Streptococcus faecalis*

10株についての Mezlocillin 及び ABPC の MIC は接種菌量が 10⁶ でも, また 10⁸ でも 0.78 µg/ml~3.13 µg/ml 及び 1.56 µg/ml~3.13 µg/ml の分布を示し, Mez-

Table 1 Sensitivity of clinical isolates

Species	Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC (µg/ml)										
			≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> 20 strains	Mezlocillin	10 ⁶ 10 ⁸		1 1		4 2	10 2	4	1 4	2	3	3	3
	ABPC	10 ⁶ 10 ⁸	2	2 3		8	7 6	1 2	2		4	1	2
	CER	10 ⁶ 10 ⁸	15 4	3 8	2 2	1	5						
<i>Strept. faecalis</i> 10 strains	Mezlocillin	10 ⁶ 10 ⁸			1 1	8 8	1 1						
	ABPC	10 ⁶ 10 ⁸				2 1	8 9						
	CER	10 ⁶ 10 ⁸						1	6	3 2	7	1	

菌量 10^8 で MIC が $3.13 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布したが、MIC $3.13 \mu\text{g/ml} \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ を示すものが12株あり、三剤の優劣はつけがたい成績をえた。

b) *Citrobacter*

7株の中、Mezlocillin に感受性を示したものは2株にすぎず、ABPC 及び CER には感受性を示さなかった。

c) *Klebsiella*

20株の感受性は接種菌量が 10^6 では Mezlocillin の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml} \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、また CER でも $0.78 \mu\text{g/ml} \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを示す優れた抗菌性が認められた。ABPC では MIC が $0.78 \mu\text{g/ml} \sim 100 \mu\text{g/ml}$ に分布、 $50 \mu\text{g/ml}$ にピークを示すにすぎなかった。

た。

接種菌量が 10^8 になると、抗菌力は、CER では、 10^6 より一段階劣るだけであったが、Mezlocillin では、 10^6 より三段階程度劣る MIC を示した。

d) *Enterobacter*

Enterobacter 13株について接種菌量が 10^6 では Mezlocillin の MIC が $1.56 \mu\text{g/ml} \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布するものが10株、2株の非感受性株の他1株の耐性菌が認められたが、ABPC では6株が、また CER では12株の耐性菌が認められ三剤中 Mezlocillin がもっとも抗菌性が優れており、このことは接種菌量 10^8 でも認められた。

e) *Serratia*

Serratia 5株では接種菌量が 10^6 及び 10^8 でも Mez-

Table 3 Clinical trials with Mezlocillin

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis	Daily dose & duration (days)	Isolated organism		Effect		Side effect
					Strain	Mezlocillin MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Clinical	Bacteriological	
1	M. S.	42, M	Pneumonia	4 g × 10	<i>St. pneumoniae</i>	0.39	Excellent	Good	(-)
2	N. F.	50, F	Pneumonia	4 g × 9	<i>St. pneumoniae</i>	1.56	Excellent	Good	(-)
3	U. T.	69, F	Pneumonia	4 g × 13	<i>Kleb. pneumoniae</i>	6.25	Excellent	Good	(-)
4	S. K.	57, F	Pneumonia	4 g × 7	<i>Ps. aeruginosa</i>	12.5	Poor	Unclear	Eosinophilia
5	K. K.	23, F	Pneumonia SLE	4 g × 10	<i>E. coli</i> <i>Kleb. pneumoniae</i>	1.56 100	Poor	Poor	(-)
6	K. Y.	50, M	Pneumonia CVA	4 g × 9	<i>Proteus</i> <i>Kleb. pneumoniae</i>	25 50	Poor	Poor	(-)
7	H. K.	37, F	Lung infection Lung cancer	8 g × 14	<i>Kleb. pneumoniae</i>	25	Good	Good	(-)
8	T. H.	59, M	Pneumonia	12 g × 15	<i>E. coli</i>	3.13	Good	Good	(-)
9	Y. S.	56, M	Bronchiectasis	12 g × 10	<i>Kleb. pneumoniae</i>	12.5	Good	Good	(-)
10	I. M.	59, M	Bronchiectasis	8 g × 10	<i>Enterobacter</i> <i>Kleb. pneumoniae</i>	12.5 25	Good	Good	(-)
11	G. K.	60, M	Pyelonephritis CVA	4 g × 11	<i>E. coli</i>	0.78	Excellent	Good	(-)
12	O. K.	23, F	Pyelonephritis	4 g × 8	<i>E. coli</i>	3.13	Excellent	Good	(-)
13	M. F.	72, F	Cystitis	4 g × 7	<i>E. coli</i>	3.13	Excellent	Good	(-)
14	S. T.	75, F	Cystitis	4 g × 8	<i>E. coli</i>	0.78	Good	Good	(-)
15	H. Y.	69, M	Pyelonephritis Renal dysfunction	8 g × 8	<i>Kleb. pneumoniae</i>	25	Poor	Poor	(-)

locillin では MIC が $1.56 \mu\text{g/ml} \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し強い抗菌性を示したが、ABPC では4株が非感受性を、また CER では5株が耐性を示す結果をえた。

f) *Proteus*

28株についての感受性は接種菌量が 10^6 で MIC $0.39 \mu\text{g/ml} \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布したものが Mezlocillin では24株、ABPC では11株、CER では9株であり、耐性株は、Mezlocillin では0株、ABPC では12株、CER で11株を認め、接種菌量が 10^8 でも Mezlocillin の抗菌力は著明に低下することが認められず、三剤中 Mezlocillin がもっとも優れた抗菌性を示した。

g) *Pseudomonas aeruginosa*

21株について接種菌量が 10^6 でも ABPC 及び CER では感受性株を認めなかったが、Mezlocillin では MIC $3.13 \mu\text{g/ml} \sim >100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、17株が MIC $25 \mu\text{g/ml}$ 以下で感受性を示すという興味ある成績をえた。

II. 臨床成績

1. 対象

当院へ入院した内科系感染症のうち、呼吸器感染症10例、尿路感染症5例の計15症例で、うち男性7例女性8例で年齢は23才から75才の間であった。感染症の程度としては主に軽症、中等症であった。

2. 投与方法および投与量

本剤の投与は原則として5%ブドウ糖液 250 ml に溶解して2時間かけて点滴静注で行ったが1日投与量は4g から 12g とし1日2回に分割投与した。使用期間は7日から15日におよび、総投与量の最高は180g であった。

3. 効果判定

1) 呼吸器感染症における臨床効果の判定は下記の基準に従った。

著効：投与7日以内に一般状態、胸部 X 線像、諸検査成績上著明な改善をみたもの。

有効：上記所見の改善に1週間以上を要したもの。

無効：1週間を経ても自覚症状の改善がみられず、X線上および諸検査成績の改善がほとんどみられなかったもの。

2) 尿路感染症については、4日以内に起炎菌が著減又は消失し、自覚症状の改善したものを著効とし、7日以内に上記所見の改善がみられたものを有効とし、その他を無効とした。

4. 成績

治療対象者、病巣分離菌、Mezlocillin 投与量と投与日数、治療効果および副作用については Table 3 に一括表示した。又呼吸器感染症10例については Mezlocillin の1日投与量を主にして Table 4 にまとめたが、10例

中7例に効果が認められた。

無効の3例についてみると、1例は(症例4) *Pseudomonas* の感染による肺炎であったが、1週間後に症状

Table 4 Relationship between clinical effect and daily dose in lung infections

Daily dose	Grade of disease	Clinical effect			Total
		Excellent	Good	Poor	
4 g	Light Moderate	3		2 1	6
8 g	Moderate		2		2
12 g	Moderate Severe		1 1		2
Total		3	4	3	10

の改善のみられないまま、エオジン細胞増多を来たしたため無効のまま中止、又他の2例は(症例5、症例6) *Klebsiella* の感染による肺炎であったが軽症のため1日4g を使用して効果がみられなかったが、他の *Klebsiella* 感染肺炎に1日8g (症例7)、又は12g (症例9) 投与で効果のみられたことから、*Klebsiella* 感染症にはかなりの量を投与する必要があることを示唆したものと考えられた。

又尿路感染症5例に対しては4例に効果がみられ、無効は1例であったが、無効の症例は腎機能障害を伴う腎盂腎炎で *Klebsiella* による感染であったが、1日8g の投与で効果なく、呼吸器感染症の場合と同じく Mezlocillin は *Klebsiella* の感染症にはやや弱いという印象をうけた。

5. 副作用

Mezlocillin 投与症例について一般状態、血液一般検査、肝機能、腎機能検査を経過と共に調べたが、その中の血液一般、肝・腎機能検査成績は Table 5 にまとめた。その結果はどの症例にも異常は認められなかったが、1例だけ(症例4)は表に示していない白血球分画中にエオジン細胞増多を認めた。しかしながら Mezlocillin 投与前に GOT, GPT の上昇がみられた症例においても経過中に肝機能検査上特別な変化はみられなかった。又 BUN 高値を示していた症例に対して、1日4又は8g の投与を行ったが、Mezlocillin 投与による変化はみられず、全般の成績を通してみると、投与量と副作用の間には関係がみられず、かなりの量を安全に使用できるものと考えられた。

III. 総括

1. 臨床分離株146株に対して Mezlocillin, ABPC お

Table 5 Clinical laboratory findings

Case No.	Name	Blood picture						Blood chemistry						Creatinine (mg/dl)		BUN (mg/dl)		Coombs' test					
		RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		Hb (g/dl)	Ht (%)		WBC (/mm ³)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		GOT (K. U.)		GPT (K. U.)								AIP (K. A. U.)			
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B					
1	M. S.	493	497	14.4	14.5	44.4	44.2	12,000	7,500	28.8	25.3	11	17	9	7	5.7	6.1	12.5	15.0	0.8	0.9	-	-
2	N. F.	429	424	13.0	12.9	41.5	41.0	11,500	8,400	13.7	23.7	24	38	21	18	10.6	6.3	16.5	18.0	0.9	0.8	-	-
3	U. T.	348	349	11.3	10.7	35.2	34.5	11,200	5,400	18.6	23.2	20	13	10	19	6.9	5.2	15.6	16.5	0.8	0.9	-	-
4	S. K.	426	448	12.6	12.5	38.1	39.5	9,600	6,800	16.6	25.4	12	17	9	12	6.7	5.7	20.5	14.5	0.8	0.7	-	-
5	K. K.	269	261	8.1	7.9	26.6	24.8	11,000	6,500	30.5	32.7	34	22	17	22	2.9	3.9	42.0	29.0	1.0	0.9	-	-
6	K. Y.	439	434	12.9	12.8	40.0	38.8	10,200	14,000	32.6	33.7	21	29	20	34	6.1	7.2	16.5	17.5	0.9	1.2	-	-
7	H. K.	409	379	13.6	13.0	40.7	38.4	11,800	10,100	9.1	6.0	15	11	5	5	6.2	3.4	21.0	21.0	0.9	1.1	-	-
8	T. H.	487	497	15.6	14.9	45.7	46.6	12,400	6,400	25.8	26.5	18	17	14	13	5.7	6.8	14.5	17.2	0.8	0.6	-	-
9	Y. S.	470	495	15.0	15.3	44.3	45.9	11,200	6,700	17.9	24.5	49	35	64	64	8.9	9.1	18.0	13.0	1.1	1.3	-	-
10	I. M.	423	415	14.1	12.9	41.2	40.3	11,200	4,800	32.4	25.8	18	16	15	16	4.8	6.6	20.0	19.0	0.8	0.7	-	-
11	G. K.	445	487	13.6	15.1	43.4	45.5	12,500	5,600	23.4	27.5	18	8	20	5	5.5	5.2	20.0	16.0	0.8	0.7	-	-
12	O. K.	396	352	11.5	12.2	37.0	34.5	16,200	5,100	19.7	20.5	55	36	46	32	6.8	7.0	21.0	15.0	0.9	0.8	-	-
13	M. F.	386	372	13.6	13.1	37.5	36.8	12,400	4,100	25.6	23.6	27	22	18	20	6.5	5.1	21.5	15.6	0.7	0.8	-	-
14	S. T.	469	501	14.0	15.1	41.6	43.5	12,100	5,400	24.7	27.2	11	12	5	8	5.4	6.2	20.0	18.5	1.1	0.8	-	-
15	H. Y.	478	496	15.1	15.6	46.0	47.0	15,200	6,400	37.5	33.8	41	32	32	28	5.5	3.8	34.0	32.5	1.3	1.2	+	+

B: before A: after

よび CER の最小発育阻止濃度を比較した結果, Mezlocillin は被検グラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌に広く作用することが認められ, *Strept. faecalis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* および *Ps. aeruginosa* に対して ABPC, CER よりやや強い抗菌力を示すことが認められたが, *Klebsiella* に対する Mezlocillin の抗菌力は接種菌量が 10^8 /ml では低下を示した。

2. 臨床的には呼吸器感染症は主に軽症, 中等症を対象として10例に投与し, 7例(70%)に効果がみられたが, 無効3例中2例は, *Klebsiella* 感染によるものであり, 他の1例は *Pseudomonas* 肺炎に投与中エオジン細胞増多のため投与を中止したものである。

尿路感染症5例に対しては4例に効果がみられ, 無効は1例であったがこの症例は *Klebsiella* の感染によるものであった。

3. 副作用としては1例にエオジン細胞の増多を認めただけで特記すべきものはなく, 特に大量投与によっても臨床検査値および一般状態に対しての影響はみられなかった。

文 献

- 1) 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), 1977
- 2) 石山俊次他: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について. *Chemotherapy* 16 : 98, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN

KAORU OYAMA and MICHIKO KANAKI

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

RYUSAKU SHIMIZU and MASAKI MATSUDA

Laboratories, Toyama Prefectural Central Hospital

Laboratory and clinical investigations on mezlocillin, a new semi-synthetic penicillin, showed the following results.

1. Mezlocillin showed an inhibitory action against gram-positive cocci and gram-negative bacilli, and a stronger antibacterial activity than ampicillin and cephaloridine against *Strept. faecalis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus* and *Pseudomonas aeruginosa*. The antibacterial activity of mezlocillin against *Klebsiella* was reduced by inoculum size of 10^8 cells/ml of bacteria.

2. Mezlocillin was injected intravenously by drip infusion singly as chemotherapeutic drug mainly for light and moderate respiratory tract infections and urinary tract infections.

Favorable results were obtained in 7 cases (70%) out of 10 respiratory tract infections, while excellent effect was obtained in 4 cases out of 5 urinary tract infections.

3. Side effects were observed only in one case, which showed eosinophilia one week after the start of mezlocillin administration.