

## Mezlocillin の内科的感染症への応用

辻本兵博・山口防人・丸山博司

星ヶ丘厚生年金病院内科

新しく開発された BAY f 1353 (Mezlocillin) は N-置換 ureidomethylpenicillin 系の半合成 Penicillin である。本剤は Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Cephalothin (CET) よりも強い抗菌力を有しているといわれ、また広範囲の抗菌スペクトラムを有し、*H. influenzae*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* などに対しても抗菌力をもつといわれている事は注目に値する<sup>1)</sup>。他方、胆汁への排泄も良好であり、胆道感染症にも有利に作用すると考えられる<sup>2)</sup>。今回、このような特性のある抗生剤を使用する機会を得、呼吸器感染症を中心に臨床的検討を行ったので、その概要を報告する。

### I. 研究方法

治療対象：当院に入院した呼吸器感染症 7 例、リンパ節炎 1 例、胆嚢炎 1 例、不明熱 1 例、合計 10 例を治療の対象とした。

投与方法：投与前に皮内テストを施行し、陰性であることを確認した上投与を決定した。Mezlocillin 2g を電解質溶液 200 ml に溶解し、約 1 時間をかけて点滴静

注した。朝夕 2 回、1 日 4g の計算となる。ただし、症例 No. 10 の重症の肺炎には 1 回 4g、1 日 8g を投与した。投与期間は症例により異なるが、4～23 日間である。他の抗菌製剤は併用しなかった。

副作用：患者の訴えと臨床的観察、血液・生化学的検査所見から、血液、肝、腎などに対する副作用の検討を行った。

効果判定：治療前後の臨床症状、血液ならびに血清検査、細菌学的検査及び胸部 X 線像から、総合的に著効(++)、有効(+)、無効(-)と判定した。

### II. 治療成績

臨床効果：症例とその治療成績の概要を Table 1 に示した。著効 4 例、有効 5 例、無効 1 例で、有効率は 90% という好成績を得た。症例 No. 8 は原疾患不明であり、客観性に乏しいので判定保留すると、9 例中 8 例に有効、有効率 89% となる。この成績に関する限り、症例数は少ないので決定的なことは言えないが、本剤の有効性は他の抗菌製剤と較べるとも劣らないと考えられ

Table 1 Clinical evaluation of Mezlocillin treatment against respiratory and other infectious diseases

Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Daily dose	Duration of treatment	Effect	Side effect	Previous chemothe- rapy
1. K. M.	37	M	Lung abscess	2 g×2	14 days	+	-	-
2. Z. T.	64	M	Pneumonia	2 g×2	14	+	-	-
3. M. Y.	63	M	Pneumonia (Emphysema)	2 g×2	14	+	-	-
4. H. K.	33	M	Pneumonia	2 g×2	22	++	+*	+
5. S. Y.	41	M	Lung abscess	2 g×2	14	+	-	-
6. T. U.	65	M	Bronchiectasis (Diabetes mellitus)	2 g×2	23	++	-	+
7. S. N.	27	M	Lymphadenitis	2 g×2	5	++	-	+?
8. M. H.	15	F	Unknown fever	2 g×2	4	+	-	+?
9. H. K.	76	M	Cholecystitis (Diabetes mellitus, cerebral infarct)	2 g×2	14	++	-	+?
10. T. K.	51	M	Pneumonia (Malignant mediastinal tumor)	4 g×2	5	-	Eosino- philia	- with steroid hormone

\*: fever, eruption, granulocytopenia, thrombocytopenia, GOT, GPT elevation (See table 2)

る。

細菌学的にも検討したが、起炎菌と考えられる細菌を分離し得たのは3例に止まった。したがって、細菌学的効果についての総括的な判定は不可能であった。

症例 No. 10 では、治療前後とも喀痰中より *S. aureus* が、それぞれ  $1 \times 10^8$ /ml,  $7 \times 10^8$ /ml 検出された。ABPC

に感性を示していたが、臨床的には無効であった。本症例では基礎疾患として縦隔洞腫瘍があり、既に副腎ステロイドを使用中に肺炎を併発したもので、重篤な状態に悪条件が重なったために無効であったと考えられる。

症例：著効を得た肺炎、気管支拡張症、胆嚢炎の各症例について詳述する。

Fig. 1-(1) Case No. 4 Roentgraphic picture before Mezlocillin treatment.

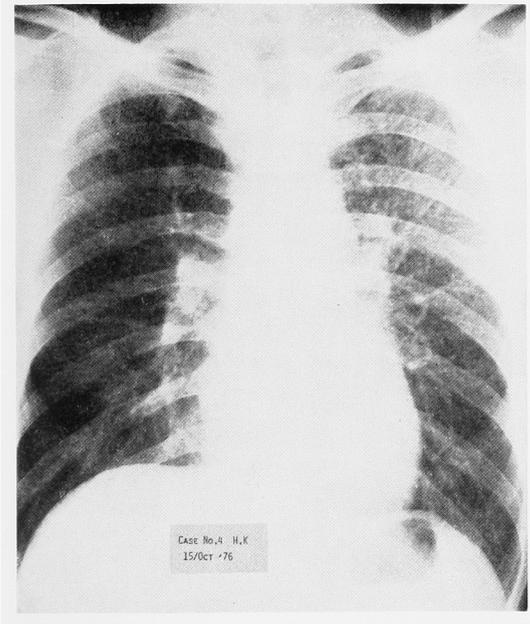


Fig. 1-(2) Case No. 4 Its right lateral view.

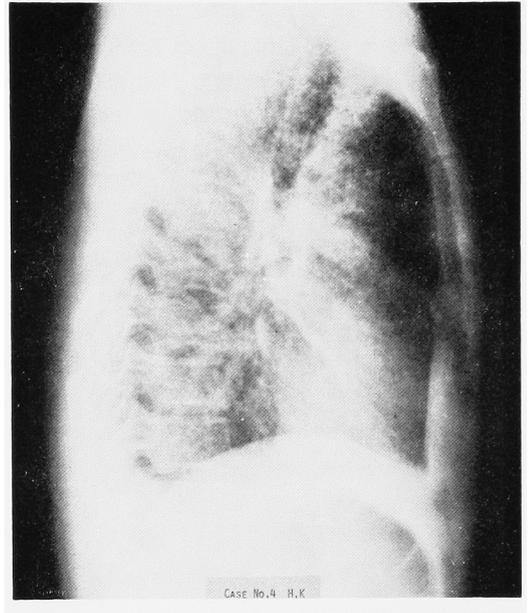


Fig. 1-(3) Case No. 4 Its tomographic picture.

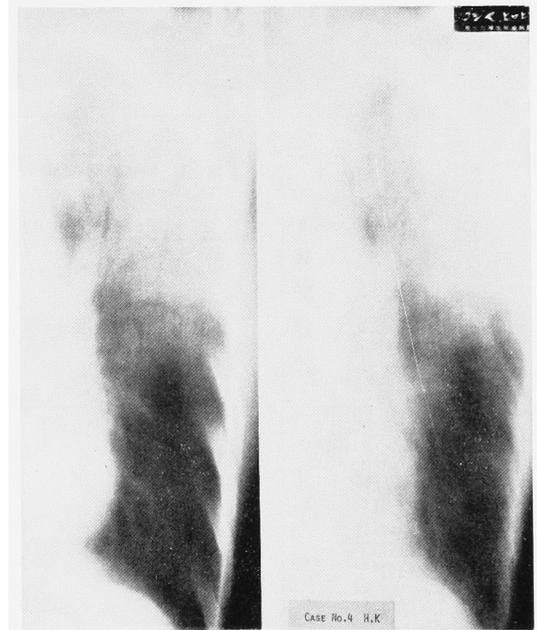
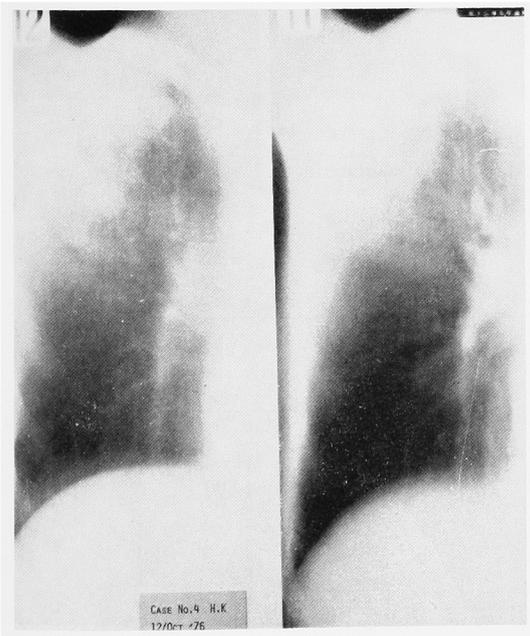




Table 2 Alteration of blood picture due to Mezlocillin treatment in Case No. 4

	12/Oct.	29/Oct.	5/Nov.*	10/Nov.	15/Nov.
RBC (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	483	453	425	423	431
Hb (g/dl)	14.7	14.4	12.8	13.4	13.9
Ht (%)	43	41	36	37	40
WBC (/mm <sup>3</sup> )	15,800	5,100	2,200	6,300	4,500
St	10	4	11	8	13
Seg	67	50	6	40	34
Eo	3	11	5	10	7
Ba	0	5	0	0	0
Ly	16	27	71	37	40
Mo	3	4	6	4	6
Platelets (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	—	14.2	7.6	10.6	35.8

\* High fever with eruption appeared, the administration was interrupted.

り、血小板と顆粒白血球の減少が認められた。直ちに本剤の投与を中止した所、翌日に解熱、1週後には血液像の正常化と発疹の消失をみた。この間、特に治療を加える必要はなかった。

〔症例 No. 6〕 65才，男，無職

50年2月から気管支拡張症で当院に受診，入退院を繰り返している。52年8月19日から喀痰量1日約200mlと増量，発熱をみるようになった。9月10日には呼吸困難出現14日に入院した。

入院時，体温36.6°C，脈拍84/分，呼吸数26/分，聴診上背面に湿性ラ音を聴取した。それ以外に異常所見を認めない。検査上貧血なく，白血球数7,300/mm<sup>3</sup>と正常だが，CRP 9mm，α<sub>2</sub>-グロブリン11.0%，血沈1時間値

93mmである。胸部X線像には新しい異常影を認めない。

入院後の経過は Fig. 5 に示すように、当初ホスホマイシン（以前に既使用）1日4g点滴静注した。一時、解熱傾向を示したが、再び38°C以上の弛張熱が続き、喀痰量も350mlと著明に増加した。9月22日からKM1日2g筋注に変更したが病状改善をみなかった。28日からMezlocillin投与開始したところ、3日目には解熱，呼吸困難消失，投与1週間目には喀痰量75mlに減量，全身状態は著しく改善，著効を得た。

〔症例 No. 9〕 76才，男，無職

51年10月13日から発熱と右季肋部痛あり，近医受診したが軽快せず，黄疸出現，疼痛増強のため，10月20日入

Fig. 5 Case No. 6 65 M Bronchiectasis

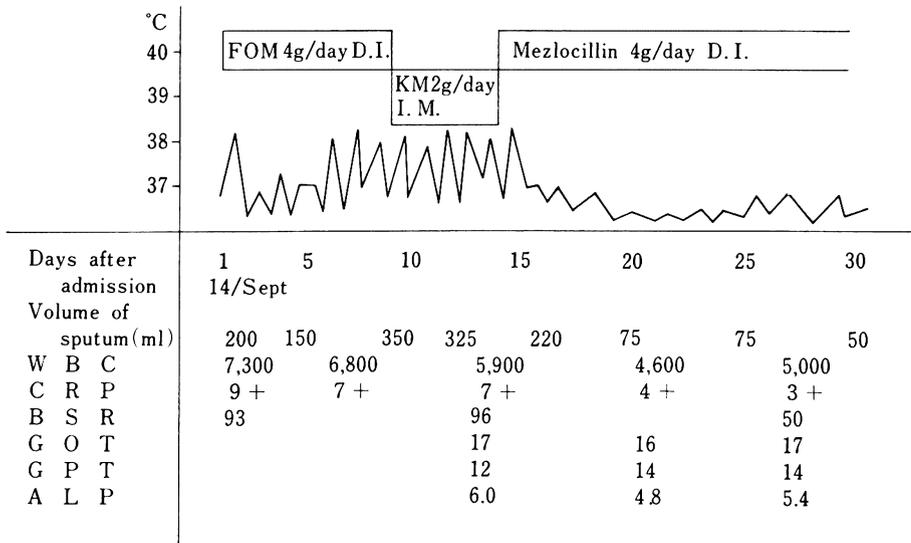
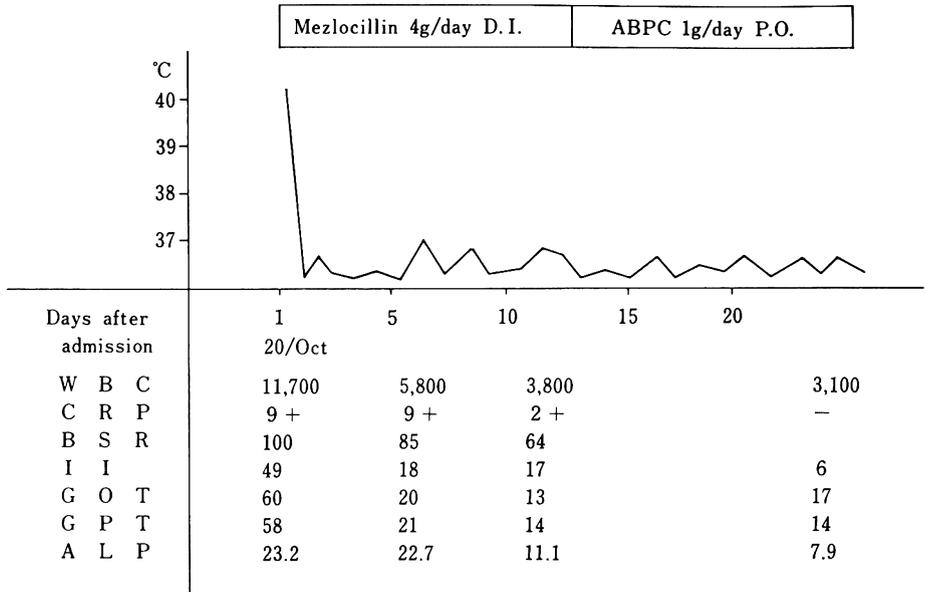


Fig. 6 Case No. 9 H. K. 76 M Cholecystitis



院した。

入院時、体温 40.2°C、脈拍120/分、皮膚の黄染著明であった。肝1横指触知、胆嚢は腫脹し、激しい有痛性の腫瘤として触知した。検査で、赤血球  $411 \times 10^4/mm^3$ 、Hb 13.3 g/dl、白血球11,700、肝機能はII 49、GOT 60、GPT 58 u、ALP 23.2 u、LAP 712 といずれも上昇し、Choline E 0.55 ΔpH、CRP 9 mm、α2-グロブリン14.7%、血沈1時間値 100 mm と重態であった。

胆嚢炎と診断、Mezlocillin を投与開始したところ、Fig. 6 に示すように、投与2日目に解熱、全身状態は徐々に回復した。6日目はII 18となり、GOT、GPT、

ALP が正常化、胆嚢腫瘍も消失し、著効を得た。本例では激症のため治療前に十二指腸液の採取不能であった。治療3日目に採取し得た B 胆汁では細菌を検出し得なかった。

副作用：上述したように、症例 No. 4 では本剤投与21日目から発熱、発疹が出現、翌日に軽度の顆粒球減少、血小板減少をみたが、投与中止により約1週間で正常に回復した。同時に GOT、GPT の軽度の上昇も投与中止により正常化した。この間全く治療なしで回復している。

その他の症例についても、検査値を表3、4に一覧し

Table 3 Hematological findings before and after treatment

Case No.	RBC ( $\times 10^4/mm^3$ )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Neutro (%)		Lymph (%)		Mono (%)		Eosin (%)		Baso (%)		Platelets ( $\times 10^4/mm^3$ )	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	403	—	12.8	—	38	—	7,200	—	45	—	45	—	3	—	3	—	4	—	26.0	—
2	414	395	12.9	12.0	38	36	6,700	7,300	49	58	40	32	4	2	1	6	1	2	33.2	18.8
3	443	428	15.5	15.4	43	42	7,300	4,500	72	49	22	40	4	4	2	6	0	1	—	22.2
4	483	425	14.7	12.8	43	36	15,800	2,200	77	17	16	71	3	6	3	5	0	0	14.2	7.6
5	508	489	16.0	15.2	45	45	6,600	5,400	—	51	—	38	—	2	—	8	—	1	—	—
6	364	404	12.0	13.8	36	39	5,900	5,700	61	58	23	37	14	5	2	0	0	0	15.8	15.0
7	466	445	14.8	14.6	42	40	3,000	4,100	36	54	58	33	5	9	0	4	0	0	—	14.2
8	357	366	10.3	10.6	31	30	3,700	4,400	45	42	42	49	4	6	5	1	1	0	18.2	24.8
9	371	291	11.8	8.8	37	27	11,700	3,800	71	58	22	30	7	10	0	2	0	0	16.4	21.8
10	447	338	14.4	11.4	43	34	12,000	5,600	38	58	54	30	4	1	4	11	0	0	—	—

B: before treatment

A: after treatment

Table 4 Biochemical finding before and after treatment

Case No.	GOT (K.U.)		GPT (K.U.)		Al-P (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	26	—	21	—	6.2	—	13.2	—	1.1	—	137	—	4.6	—
2	14	20	11	14	7.8	7.0	14.4	8.8	0.9	1.0	140	—	4.1	—
3	17	21	15	22	6.0	5.4	19.0	14.6	1.2	1.1	141	137	4.8	3.7
4	21	43	23	61	4.6	6.8	14.2	10.5	0.8	0.58	138	140	4.8	4.1
5	16	19	15	21	6.6	5.7	13.9	13.5	1.0	1.1	141	—	4.0	—
6	17	18	12	15	6.0	5.6	11.9	9.3	0.8	0.9	135	—	3.9	—
7	32	—	35	—	5.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	41	27	35	27	5.4	7.3	11.5	—	0.7	—	140	140	4.1	3.7
9	60	13	58	14	23.2	11.1	34.3	11.8	1.7	1.7	137	141	3.7	4.0
10	32	40	34	34	—	—	10.1	12.0	0.9	1.0	—	—	—	—

B: before treatment

A: after treatment

た。症例 No. 9, 10 で貧血が発生したようにみうけられるが、食事を全く摂取しえない飢餓状態の経過をたどり、輸液のみに頼った症例なので、薬剤による赤血球の減少とは考え難い。No. 9 における BUN 34.3 mg/dl という投与前の値も同様の理由によると考えられる。

症例 No. 10 で好酸球の軽度上昇を認めている。

逆に、治療前 GOT, GPT の軽度上昇を認めた症例 No. 8, さらに胆嚢炎の為肝機能障害を併発した No. 9 は、治療後に正常値に回復している。

### Ⅲ. 考 察

その半数が重症である臨床例10例に、Mezlocillin を点滴静注により投与し、効果判定しうる9例中8例に明瞭な効果を得た。特に、症例 No. 4, 5, 6, 9, 10 は重症に属する症例であった。No. 4 は全肺野に及ぶ肺炎で呼吸困難を伴っていた。No. 6 は喀痰量 350 ml/日で他剤無効という重態であり、No. 9 は高令、高熱、黄疸と全身衰弱という不利な条件が重なっていた。無効であったが No. 10 ではステロイド投与の必要な悪性腫瘍に伴った肺炎であった。この重症例中4例80%に著効及至有効例がみられたことは、本剤の有効性を示すものといえよう。

No. 9 のこの悪条件と重症な状態の胆嚢炎に著効を得たことは、本剤の胆汁中への移行が良好であるという実験成績<sup>2)</sup>との関連性のあることが推察される。

副作用として、1例に発熱、発疹、顆粒球減少、血小板の減少をみた。骨髓検査を実施していないので、骨髓機能抑制があったかどうか、さらにはアレルギー性のも

のかどうかは不明であるが、好酸球の増加や発疹を伴っていることから、アレルギー性のものと推定したい。これらの所見は一過性のもので投与中止により、無治療に拘らず、速かに正常に回復した。

Mezlocillin について臨床的応用を試みた結果、重症例に著効をうることに、有効例では翌日に解熱や病状の改善をうる人が多いことから、本剤は切れ味のよい効果を示す抗生物質と考えられる。すなわち、他抗生物質に勝るとも劣らない効果が期待できると考えられる。間もなく、double blind 試験も開始され、本剤の正しい評価も下されるであろう。

### Ⅳ. ま と め

新しい半合成ペニシリン製剤である Mezlocillin を呼吸器感染症を中心とする内科的感染症に応用し、10例中4例に著効を、5例に有効という良好な結果を得た。

副作用として、1例に発熱、発疹、GOT, GPT の上昇を含む顆粒球と血小板の減少をみたが、投与中止により、無治療で速かに回復した。

〔本論文の要旨は52年10月20日、日本化学療法学会東日本支部総会、於札幌、で発表した。〕

### 文 献

- 1) BODEY, G. P. & T. PAN: Mezlocillin: *In vitro* studies of a new broad-spectrum penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11 (1): 74~79, 1977
- 2) 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 (札幌)

## CLINICAL EVALUATION OF MEZLOCILLIN ON THE INFECTIOUS DISEASES

TAKEHIRO TSUJIMOTO, SAKIMORI YAMAGUCHI and HIROSHI MARUYAMA

Department of Internal Medicine Hoshigaoka Koseinenkin Hospital

In clinical studies with mezlocillin, a new semisynthetic penicillin derivative, the following results were obtained:

Seven patients with respiratory tract infections (lung abscess 2, pneumonia 4, advanced bronchiectasis 1) were treated.

Excellent response was obtained in 2 and good results in 4 patients.

Response to mezlocillin treatment was excellent in one case of severe lymphadenitis and one patient with cholecystitis, good results were achieved in one patient with fever of unknown origin.

Side effects were observed in a patient with severe pneumonia on 21th day after intravenous drip infusion of this antibiotic. The symptoms, high fever with eruption, slight thrombocytopenia and granulocytopenia, and slight elevation of GOT and GPT, disappeared without specific treatment after the administration of this antibiotic was discontinued.