

敗血症に対する Mezlocillin の効果

栗村 統・佐々木英夫・玉木和江

国立呉病院内科

村井知也・野崎公敏

国立呉病院放射線科

土井秀之・矢口博美・末田和子

国立呉病院検査科細菌部

森岡祐介

国立呉病院薬剤科

我々はバイエル研究所で開発された, Penicillin 系抗生物質の BAY f 1353 (Mezlocillin)^{1,2)} の臨床効果を検討する機会を得た。

対象疾患は, 原因菌の判然とした敗血症を選んだ。 α -Streptococcus による subacute bacterial endocarditis (SBE) 2 例, *Pasteurella gallinarum* による SBE 1 例, 及び腸チフス 2 例の計 5 例である。 α -Streptococcus による SBE は, 1 例は眼窩蜂窩織炎を合併した糖尿病患者である。

又併せて, この期間中に行われた臨床分離株に対する disc 法による Mezlocillin の感受性についても報告す

る。

Mezlocillin の使用量は 1 日量 4g 又は 12g で, 点滴静注により 2 乃至 3 回にわけて投与された。

A) 症例

症例 1

54才, 女, SBE

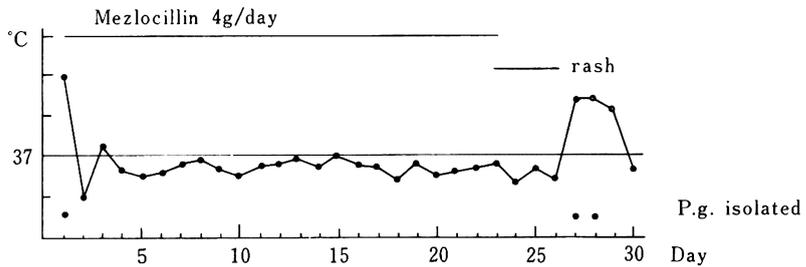
主訴: 発熱

既往歴: 昭和37年, 胃潰瘍手術。血清梅毒反応陽性。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和49年より家庭医で大動脈弁狭窄の治療を受けていた。昭和51年7月10日頃より風邪気味で, 7月

Fig. 1 Case 1; Female 54 S. B. E. (*P. gallinarum*)



WBC	6500	6800	6000	3800	3800
RBC	350	353	353	340	315
CRP	3+	0.5+	0.5+	—	4+
GOT	18	28	38	36	36
GPT	14	26	29	29	23
ALP	2.2	2.3	2.1	2.3	3.3
Creatinine	2.5	1.5	1.25	1.25	1.0
Coomb's test D.	—				—
I.	—				—

3, 淋巴球96/3, 蛋白 16 mg/dl, 糖 46 mg/dl, S-GOT 26, S-GPT 20, ALP 3.1 Bod. u. 血清蛋白分画, 総蛋白 7.5 g/dl, Alb 51.3%, Glob α_1 4.1%, α_2 8.3%, β 11.0%, γ 25.0%, A/G 1.05, CRP 2.5+, 血清クレアチニン 1.00 mg/dl, TPHA \equiv , ECG 左室肥大, 胸部 X 線: 肺部に異常をみとめず,

静脈血培養: α -Streptococcus

治療: 昭和52年1月1日(第3病日)より Mezlocillin 12 g/日を3回の点滴静注により投与した。同年3月24

日に終了, 83日間投与したことになる。総投与量は 996 g である。

経過: 体温は使用3日後より平熱となった。入院翌日より強い頭痛及び腰痛をうったえた。頭痛及び腰痛は漸次軽快しつつ, 第23病日迄つづき, それ以後は頭痛, 腰痛を訴えることはなかった。第70病日頃に左側女性乳房をみとめた。第85病日で Mezlocillin 投与を中止したが以後発熱等もなく, 諸検査も悪化することなく第104日目に退院した。経過は Fig. 2 に示し, Fig. 3a より

Sequential brain scintigrams of anterior and right lateral view on each hospital day

a: anterior view
3: 12 hospital day
5: 60 hospital day

b: right lateral view
4: 31 hospital day
6: 85 hospital day

Fig 3a

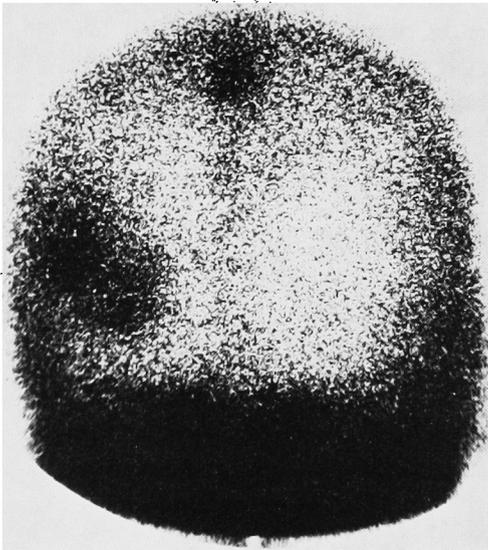


Fig 3b

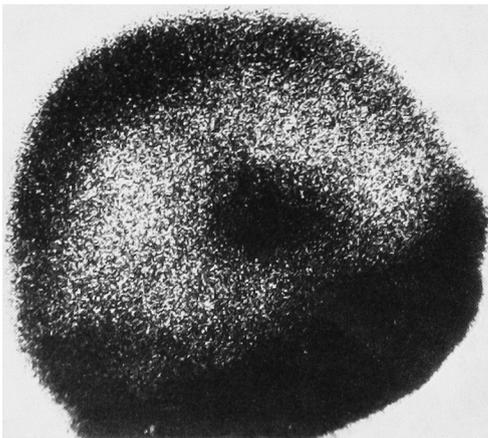


Fig 4a

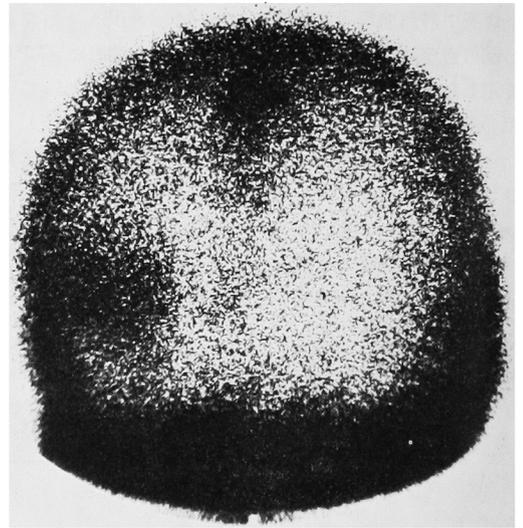


Fig 4b

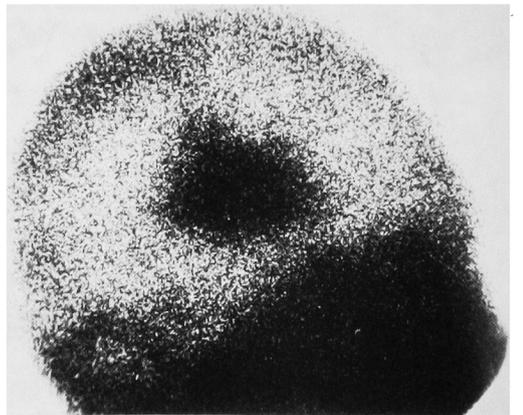


Fig 5a

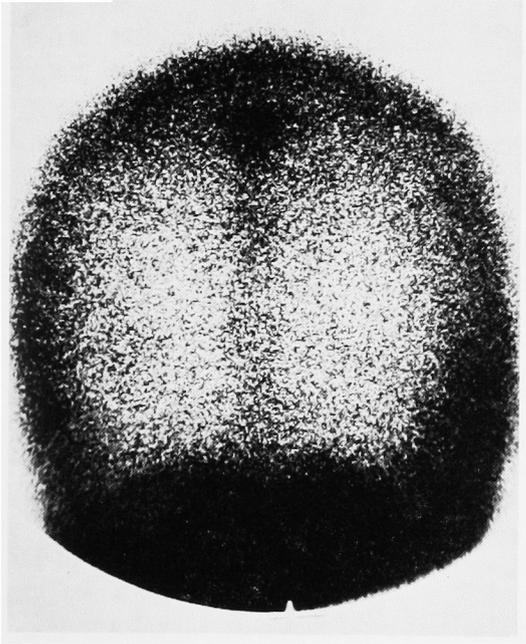


Fig 6a

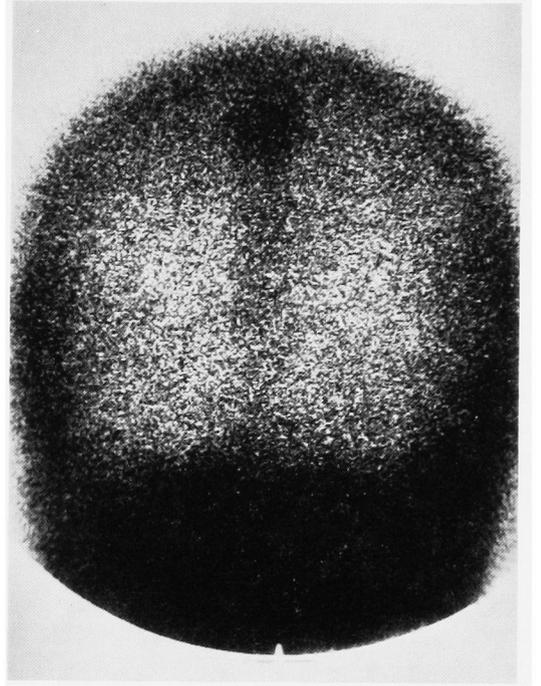


Fig 5b

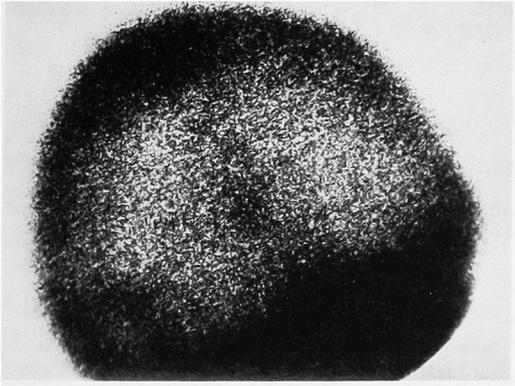


Fig 6b

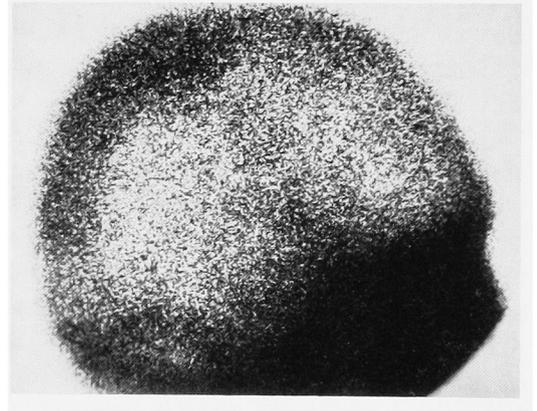


Fig. 6 b 迄脳シンチグラムの経過を示す。

Fig. 3 a, 3 b は第12病日目の脳シンチグラムの正面像及び右側面像であるが、右 Frontoparietal 部に RI の集積が見られる。Fig. 4 a 以下 Fig. 6 b 迄、各病日目の RI 集積を正面像及び右側面像を示す。第85病日目の像では殆んど正常の Pattern を示している。

髄液は第55病日目には細胞数は 1 mm^3 31/3 とほぼ正常となっている。Mezlocillin 投与中止後約2カ月になるが、現在のところ発熱等再発したと思われる症状は見られず、治癒したものと考えている。副作用としては投与を中止しなければならない様な重いものは見られず、

1 時期好酸球が7%迄上昇したが、投与をつづけ以後は漸次減少しその2週後には2%と正常に復した。第89病日目に行った Coombs' test も陰性であった。

症例 3

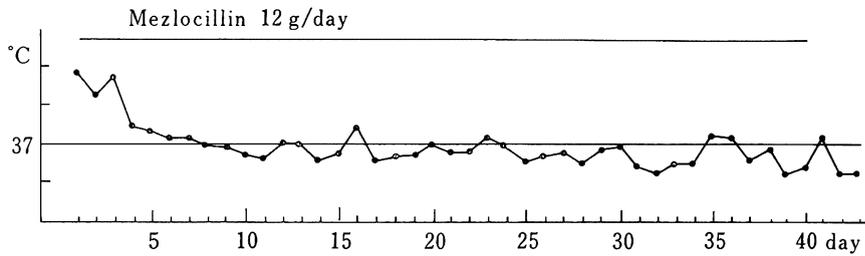
71才、女、SBE

主訴：発熱

既往歴：糖尿病

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和51年9月27日悪寒戦慄を伴って発熱し、同時に強い両眼痛と頭痛をうったえたため9月28日入院した (Fig. 7)。

Fig. 7 Case 3; 71 Female Sepsis (*α-streptococcus*)

WBC	18300	10200	6500	5100	6300	5400
RBC	448	411	440	452	431	407
CRP	45+	3+	—	—	2+	—
GOT	48	28	26	27	34	36
GPT	58	46	23	25	17	19
ALP	3.4	3.8	3.2	3.5	3.4	2.8
Creatinine	1.25	1.00	1.25	1.25	1.00	1.00
Coomb's test	D	—	—	—	—	—
	I	—	—	—	—	—

入院時現症：体温 38.9°C，脈博121/分整，血圧 140/64 mmHg，意識清明であるが，軽度の頸部強直と，ケルニヒ徴候がある。眼球結膜及び眼瞼結膜に異常は認めないが，右眼球がやや突出気味である。胸部打聴診では異常はない。腹部でも肝，脾はふれぬ。四肢に異常なく，淋巴節腫脹はみとめられない。

入院時検査成績：尿：蛋白一，糖卅，沈渣異常なし，末梢血：RBC 448×10⁴，Hb 12.8 g/dl，Ht 37.5%，WBC 18,300，好酸球0%，好塩基球0%，桿核球8%，多核球72%，淋巴球20%，単球0%，髄液：初圧 130 mmH₂O，好中球24/3，淋巴球18/3，蛋白 13 mg/dl，糖 100 mg/dl，FBS 165 mg/dl，S-GOT 48，S-GPT 58，ALP 3.4 Bod. u，CRP 4.5+，血清クレアチニン 1.25 mg/dl，BSR 60/95mm，静脈血培養：*α-Streptococcus*，動脈血培養：*α-Streptococcus*，髄液培養：陰性。

経過：動静脈血培養後直ちに Mezlocillin 12 g/日を1日3回点滴静注で投与すると同時にレンテ・インスリンを併用した。体温は経日的に降下し，第7病日目には37.0°C となった。頭痛，眼痛もこの頃より軽快し，第14病日になると全く訴えなくなった。以後 37°C を越えたのは4日であるが，Mezlocillin の投与を39日間使用して終了した。その後敗血症の原因となったと考えられる歯8本を抜去し，第79病日目に退院した。この例は眼窩蜂窩織炎を併発していた重症の敗血症で高令の糖尿病患者である。Mezlocillin の大量長期投与によっても見るべき副作用もなく，極めて有効であったと考えられ

る。

症例 4

53才，男，腸チフス

主訴：発熱

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：同上

現病歴：昭和51年12月末頃より 40°C の発熱があり，1日10回程度の下痢があった。昭和52年1月5日家庭医で風邪と云われた。1月15日に解熱しないので某病院に入院，骨髓血より腸チフス菌が検出され，当院に転院となった。

入院時現症：体温 39.6°C，脈博90/分整，血圧 122/90 mmHg，眼瞼結膜やや貧血状，胸部聴診で異常なし，肝をふれず，脾1横指触知す。淋巴節腫脹なし。前胸部及び腹部にバラ疹をみる。

入院時検査成績：尿：定性，沈渣共に異常なし，血液：RBC 381×10⁴，Hb 13.4 g/dl，Ht 38.5%，WBC 5,700，好塩基球0%，好酸球0%，桿核球5%，多核球25%，リンパ球67%，単球3%，CRP 3+，血清クレアチニン 1.00 mg/dl，S-GOT 132 u，S-GPT 94 u，ALP 3.3 u，BSR 30/62 mm。

経過：入院後直ちに Mezlocillin 1日 12 g を3回に分け，点滴注射を行った。第5病日迄に解熱傾向が見られず，無効と判定し，第5病日より CP を用いたところ漸次解熱し第10病日目より全くの平熱となった。

症例 5

59才, 男, 腸チフス

主訴: 発熱

既往歴: 特記すべきものなし。

家族歴: 特記すべきものなし。

現病歴: 昭和51年9月5日より38°C程度の発熱がつづき, 解熱せず四肢関節痛があった。9月8日静脈血培養を行い, 腸チフス菌を検出したため9月11日に入院した。

入院時現症: 体温38°C, 脈博84/分整, 血圧120/74 mmHg, 意識清明, 結膜異常なし。口腔, 咽頭, 頸部に異常なし。胸部に打聴診で異常をみとめない。肝, 脾をふれない。四肢に異常なし。淋巴節腫脹なし。胸腹壁にバラ疹を認める。

入院時検査成績: 尿に異常をみとめない。末梢血: RBC 398×10⁴, Hb 13.7 g/dl, Ht 42%, WBC 6,000, 好塩基球0%, 好酸球0%, 桿核球25%, 多核球55%, リンパ球18%, 単球2%, S-GOT 144u, S-GPT 66 u, ALP 3.8 Bod. u., CRP 4+, クレアチニン 1.00 mg/dl, BSR 37/67 mm。

経過: 入院後直ちに Mezlocillin を, 2g ずつ2回点滴静注で投与した。5日間投与をつづけたが全く解熱傾向なく, ABPC に切りかえて1日4gを4日間投与したが全く効果なく CP を1日3g投与した。翌日より

解熱し, 3日目より平熱となった。12日間投与をつづけて全治した。

B) Disc 法による臨床分離株の感受性について。

Mezlocillin を各 disc に 2 μg, 5 μg, 20 μg それぞれ含まれる様に作製した。2 μg まで感受性を示すものを++, 5 μg 迄を+, 20 μg にのみ感受性を示すものを+と表現した。Table 1 でその結果を示す。++以上を臨床的に使用し得る感受性と考えると, *Staphylococcus epidermidis* は感受性があるが, *Staph. aureus* での感受性は50%とあまりよくない。*Pneumococcus* を含めて *Streptococcus* では感受性は極めてよい。*Enterococcus* でも30株中25株が感受性を示し, 我々の検査したグラム陽性菌に関しては *Staph. aureus* 以外にはよい感受性を示した。グラム陰性菌に関しては *Pseudomonas* にはほとんど感受性はないが, *Haemophilus* 15株中13株が感受性を示した。*E. coli*, *Klebsiella* ではそれぞれ半数近くの株が感受性を示した。

考 按

我々は腸チフス2例, *α-Streptococcus* 敗血症2例, *P. gallinarum* 敗血症1例の5例の敗血症に対して Mezlocillin の投与を行った。腸チフスの2例には全く無効であった。他の3例では1日量として12gを使用した *α-Streptococcus* による敗血症は, 2例とも重症であったにもかかわらず全治した。脳膿瘍を伴った第2症例では投与中に好酸球が7%程度に上昇したが, そのまま使用をつづけ, 好酸球数も正常化した。*P. gallinarum* による敗血症例には4g ずつの投与であったが, 発疹のため投与を中止せざるを得なかった。しかし23日間使用したのに再発したことは, 1日量として4gを使用したのが少なかった様に思われる。やはり敗血症の治療には, 大量の投与が必要であると感じた。腸チフスに対しては全く効果は見られず, 使用すべきではない。

臨床分離株の感受性については disc 法ではあるが, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* 以外には感受性を示し *Haemophilus*, *Proteus*, *Enterobacter* による感染症にはその効果が期待出来ると考えられる。但し *Staph. aureus* 及び *E. coli* では約半数が非感受性であったことは, 使用にあたっては留意しなければならないだろう。

ま と め

α-Streptococcus による敗血症2例, *P. gallinarum* による敗血症1例, 腸チフス2例, 計5例の敗血症に Mezlocillin を投与した。*α-Streptococcus* による敗血症(SBE)にはそれぞれ1日量12gを点滴静注を用いて投与し全治した。投与日数は83日と39日である。*P. gallinarum* による敗血症は, 1日4gの点滴静注による投

Table 1 Sensitivity test of Mezlocillin by the disc method

(2, 5, 20 μg/disc)

	++	+	-	Total	
<i>Staph. aureus</i>	4	1	2	3	10
<i>Staph. epidermidis</i>	11	6	2	3	22
<i>α-Streptococcus</i>	7	0	0	0	7
<i>β-Streptococcus</i>	2	0	0	1	3
<i>Str. pneumoniae</i>	3	0	0	0	3
<i>Enterococcus</i>	14	11	5	0	30
<i>Corynebacterium</i>	7	3	0	1	11
<i>Pseudomonas</i>	2	1	5	12	20
<i>Haemophilus</i>	9	4	2	0	15
<i>Klebsiella</i>	2	6	6	3	17
<i>E. coli</i>	4	5	6	5	20
<i>Proteus</i>	2	2	0	1	5
<i>Enterobacter</i>	6	7	0	1	14
<i>A. anitratus</i>	0	1	4	3	8
<i>Sal. typhimurium</i>	1	1	0	0	2
<i>Sal. typhi</i>	2	0	0	0	2
<i>V. parahaemolyticus</i>	0	1	0	1	2
<i>Morganella</i>	4	0	0	2	6
<i>P. gallinarum</i>	1	0	0	0	1

与であったが、第23病日に発疹が出たため投与を中止した。この患者は4日後には再び発熱し、静脈血より再度 *P. gallinarum* が分離された。腸チフスに対しては、4 g 投与例も、12 g 投与例も効果は見られなかった。

Disc 法による臨床分離株の感受性から、*Haemophilus*, *Enterobacter*, *Proteus* 等のグラム陰性桿菌感染症

にも効果が期待出来る。

文 献

- 1) BAY f 1353 の概要：バイエル薬品㈱，1977
(personal communication)
- 2) BAY f 1353 資料集：バイエル薬品㈱，1976
(personal communication)

EFFICACY OF MEZLOCILLIN IN CASES OF SEPTICEMIA

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI and KAZUE TAMAKI

Department of Internal Medicine, National Kure Hospital

TOMOYA MURAI and TADAHARU NOZAKI

Department of Radiology, National Kure Hospital

HIDEYUKI DOI, HIROMI YAGUCHI and KAZUKO SUEDA

Department of Bacteriology, National Kure Hospital

YUSUKE MORIOKA

Department of Pharmacy, National Kure Hospital

Five cases of septicemia were treated with mezlocillin.

Two patients had subacute bacterial endocarditis (SBE) caused by *α-Streptococcus*, one case had SBE caused by *Pasteurella gallinarum* and the two remaining cases had typhoid fever. Streptococcal septicemias were completely cured with mezlocillin in doses of 12 g per day by drip infusion for 85 and 39 days respectively. The septicemia caused by *P. gallinarum* was medicated with a dose of 4 g per day, but treatment had to be stopped due to rashes appearing after 23 days.

The patient had fever again 4 days after, and *P. gallinarum* was isolated again from her venous blood. No efficacy was found in the patients with typhoid fever

Results of the sensitivity test with freshly isolated strains by using the disc method show that mezlocillin is effective against infections by gram positive microbes and gram negative bacilli such as *Enterobacter*, *Haemophilus* and *Proteus* species.