

Mezlocillin に関する基礎的検討と呼吸器感染症に対する効果

鈴木 寛・松本慶蔵・野口行雄・羅 士易・宇塚良夫

玉置公俊・穴戸春美・井手政利・永武 毅

長崎大学熱研内科

I. はじめに

半合成ペニシリン Mezlocillin Sodium 6-(D-2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxo-imidazolidine-1-carboxamido]-2-phenylacetamido)-penicillanate monohydrate は抗菌スペクトラムでは Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC) 又は Cephalothin (CET) より広く、その抗菌活性においてはインフルエンザ菌および肺炎桿菌を含むグラム陰性菌に対して ABPC, CBPC よりすぐれており、PC 系薬剤でありながら、特に肺炎桿菌に対しては CET に匹敵する抗菌活性を有していることが、特異性とされている¹⁾。

従来私どもは慢性呼吸器感染症の解析とその化学療法を研究の主題としてきたが、今回はこの感染症の3大起炎菌²⁾の一つであるインフルエンザ菌性呼吸器感染症を中心として、Mezlocillin の基礎的、臨床的検討を試みたので、その成績について報告したい。

II. 方 法

1. インフルエンザ菌に対する抗菌力

呼吸器感染症の患者の喀痰より $\geq 10^7$ /ml に分離された病原性の明確な65~83株と英国において髄膜炎の患者の髄液より分離された β -lactamase 産生、ABPC 耐性のインフルエンザ菌5株とパラインフルエンザ菌1株の計6株を抗菌力測定の対象菌株とした。

対象薬剤は Mezlocillin を含む ABPC, CBPC, Sulbenicillin (SBPC), Methylfluorophenylisoxazolylpenicillin (MFIPC), Cefazolin (CEZ), Cephalexin (CEX), Cefatrizine (CFT), Chloramphenicol (CP), Tetracycline (TC), Doxycycline (DOTC), Erythromycin (EM), Clindamycin (CLDM), Gentamicin (GM), Nalidixic acid (NA) の15薬剤である。

感受性測定法としては日本化学療法学会標準法に準じて行ったが³⁾、測定用培地としては私どもの本菌に対する常用培地である Fildes 培地 (Brain Heart Infusion Agar 又は Brain Heart Infusion Broth に消化血液を5%加えたもの) を用いた。菌接種法としては Fildes Broth で18時間培養後に同培地で 10^{-2} に希釈した菌液を一金耳接種した。抗菌力測定における接種菌量の影

響を検討するため、18時間培養菌液を原液とし、 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} に希釈したものをを用いて検討を行った。

2. ラットにおける臓器内濃度

Wistar 系ラット、雌、体重約 100 g を1群3匹とし、本剤 100 mg/kg を大腿部に筋注し、経時的に脱血屠殺し、血清、肝、腎、肺を摘出して濃度を測定した。

臓器処理法：血液は 4°C で凝固後血清を分離して検体とした。肝、腎、肺は2倍量の 1/15 M PBS pH 7.2 を加え、universal homogenizer にてホモジナイズしたものを検体とした。検体はいずれも測定時まで -20°C にて凍結保存した。

測定法：Bacillus subtilis ATCC 6633 株を検定菌とし、Trypticase Soy Agar (BBL) を培地とした薄層カップ法で測定し、標準曲線は 1/15 M PBS pH 7.2 希釈系で作製した。

3. 臨床例における血中濃度および喀痰中濃度の測定法

慢性呼吸器感染症患者に本剤を点滴静注し、血中濃度推移と喀痰中移行濃度を測定した。喀痰中濃度の測定にあたっては、喀痰に 1/4 量の 20% N-acetyl cysteine 溶液を加えて 37°C 30分静置後ホモジナイズしたものを検体とした。

測定は2と同様 B. subtilis ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法で行い、標準曲線は 1/15 M PBS pH 7.2 で作製した。

4. 臨床症例における検討

慢性呼吸器感染症6症例の8感染症に本剤を投与し、その有効性と副作用につき検討を試みた。臨床効果の表現は著効、有効、やや有効、無効の四段階とした⁴⁾。

III. 成 績

1. 呼吸器病原インフルエンザ菌の薬剤感受性

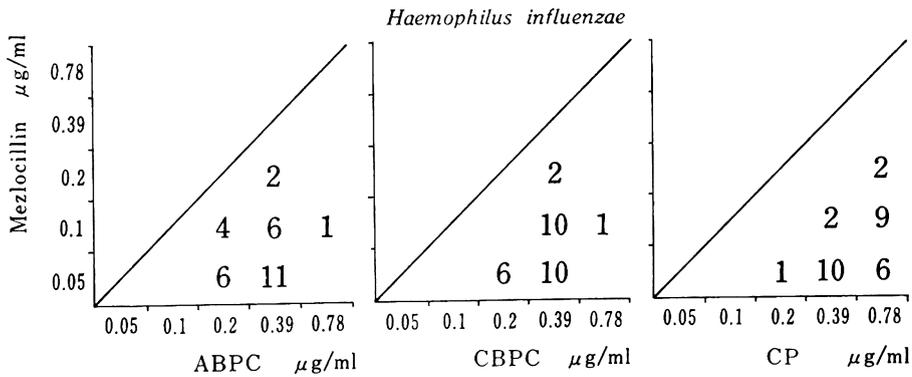
1) 薬剤感受性分布

Table 1 は臨床分離株について15薬剤の MIC 分布成績を示したものである。本剤は15薬剤中最も高い抗菌力を示し、その感受性は MIC 0.025~0.2 μ g/ml に分布している。これまで本菌に対して最も抗菌力が強かった ABPC の分布のピークは 0.2 μ g/ml にあり、本剤は

Table 1 MICs against *Haemophilus influenzae*

Antibiotics	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
Mezlocillin	79	1	25	34	19									
ABPC	79		2	7	66	4								
CBPC	82				34	48								
SBPC	82					64	17	1						
MFIPC	81									1	43	36	1	
CEZ	83								4	3	31	42	3	
CEX	81										31	23	27	
CFT	65							2	46	11	3	3		
CP	83				3	33	47							
TP	82					15	45	22						
DOTC	83					13	56	6	5	3				
EM	83						2	24	46	11				
CLDM	83						1	11	29	21	13	4	4	
GM	81					1		48	31	1				
NA	83						14	48	19	2				

Fig. 1 Correllogram of Mezlocillin and Other Antibiotics



ABPC に比し2~4倍すぐれた抗菌力を示している。

2) ABPC, CBPC, CP との感受性相関

Fig. 1 に ABPC, CBPC, CP との感受性相関を示した。図示のごとく、各4剤に対する耐性菌がないので感受性相関は確言できないが、ABPC, CBPC, CP の3剤の感受性分布より全菌高度の本剤感受性が確認された。

3) ABPC 耐性菌の接種菌量による Mezlocillin 感受性に対する影響

ABPC の耐性増加は $10^7/\text{ml}$ をこえた接種菌量で明確な感受性の低下を示すことが Fig. 2 と Fig. 3 に示されている。同一耐性菌を場とし、本剤に対する耐性の増加は $10^7/\text{ml}$ をこえた接種菌量で明確になった。したがって本剤は ABPC 耐性菌の産生する β -lactamase に

よって失活することが示された。

Fig. 2 MICs of ABPC & No. of inoculated organism

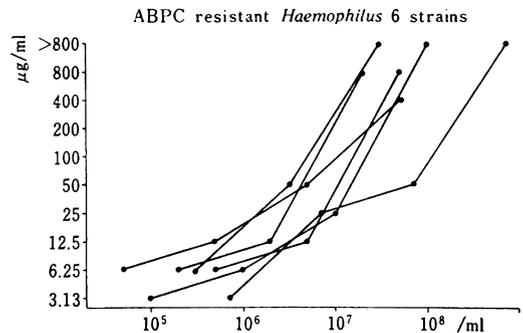
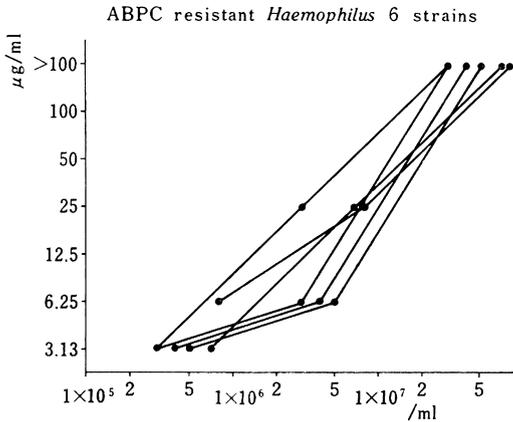


Fig. 3 MICs of Mezlocillin & No. of inoculated organism



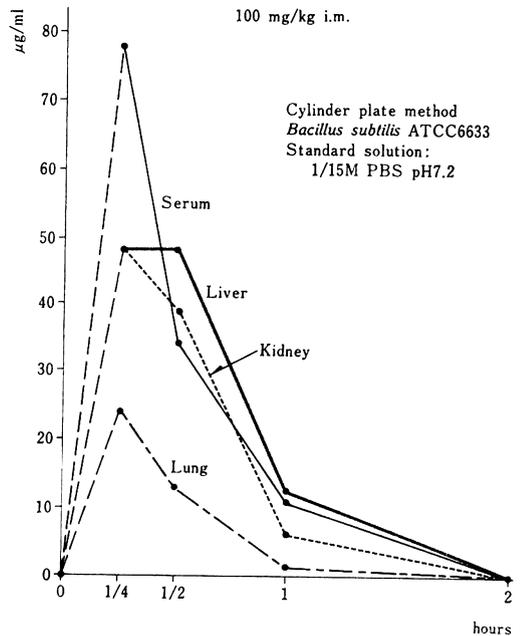
2. ラット臓器内濃度

Fig. 4 に本剤を 100 mg/ml 筋注時の臓器内濃度推移を示す。ピーク値は各臓器共に15分後にあり血清、肝および腎、肺の順でそのピーク濃度は、おのおの 78.5 µg/ml, 48.8 µg/ml, 24.2 µg/ml であったが、肝では30分後にも15分後と同じ濃度で、本剤の肝への移行性がよいことを示している。2時間後にはいずれの臓器中にも抗菌活性は認められず、血清中の半減期は約14分と速やかなものであった。

3. 臨床検討成績と血中・喀痰内濃度

1) 慢性呼吸器感染症 6 症例 (慢性気管支炎 4, 気管支拡張症 2 のうち、慢性気管支炎の 1 症例において 3 回の急性増悪がみられたので、延べ 8 感染症) に対する本剤の臨床効果検討成績を一括して Table 2 に示す。投与

Fig. 4 Tissue Levels of Mezlocillin in Rats



法は全症例において点滴静注により、投与量および回数 は 1 日 1 g 2 回投与が 3 例、1 日 2 g 1 回投与が 5 例で、1 日投与量としてはいずれも 2 g であり、投与日数は 5~10 日間、総投与量は 10~20 g となっている。

臨床効果は 8 症例中全例が有効であった。起炎菌別にみると、有効例ではインフルエンザ菌が 5 例、肺炎球菌 1 例、混合感染 2 例であった。

以下に主要症例における本剤の効果について概説する。

Table 2 Clinical Effects of Mezlocillin

Case	Patients	Diagnosis	Bacteriological Examination	Dosage	Clinical Effect	Side Effect
1	H. O., F, 65 yr., 65 kg	chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> → <i>H. influenzae</i> 10 ⁸ /ml 10 ⁵ /ml	2 g×1, 5 days	good	—
2	H. O., F, 65 yr., 65 kg	chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> → (—)	2 g×1, 5 days	good	—
3	H. O., F, 65 yr., 65 kg	chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> → (—)	2 g×1, 6 days	good	—
4	S. N., F, 81 yr., 29 kg	chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> → (—)	1 g×2, 7 days	good	—
5	T. K., F, 47 yr., 49 kg	chr. bronchitis	<i>H. influenzae</i> → (—)	1 g×2, 10 days	good	—
6	S. M., M, 76 yr., 40 kg	chr. bronchitis	<i>S. pneumoniae</i> → (—)	1 g×2, 10 days	good	—
7	M. I., F, 22 yr., 48 kg	bronchiectasis collapse of RML	mixed infection purulent→ mucous	2 g×1, 5 days	good	—
8	A. T., F, 36 yr., 43 kg	bronchiectasis collapse of RML	mixed infection purulent→ mucous	2 g×1, 5 days	good	—

症例1～3 H. O. 女性, 65才, 65 kg 無職 慢性気管支炎。

症例1～3は同一患者で, 慢性気管支炎のインフルエンザ菌による急性増悪を3回惹き起したものである。

55才頃から咳嗽・喀痰があり, 増悪時には喀痰が膿性となり, 呼吸困難を伴っていた。第1回は51年11月15日頃より咳嗽・喀痰が増強し, 呼吸困難を訴えて, 11月30日に受診し, 喀痰中にはインフルエンザ菌が 10^8 /mlに検出された。本剤2gを5% glucose 500mlに溶解し, 2.5時間で点滴静注したところ, 咳嗽・喀痰は速やかに軽減し, 呼吸困難は本剤投与5日目に消失し, 白血球数も16,900から6,000へと正常化した。細菌学的検査では喀痰中インフルエンザ菌は 10^8 /mlから 10^5 /mlへと減少し, 完全には消失しなかった。第2回急性増悪は, 12月18日より再び咳嗽が増強し, 喀痰も粘液性より膿性へと変化し, 呼吸困難が出現し, 喀痰中よりインフルエンザ菌が 10^7 /mlに分離されたために12月21日より本剤を前回と同じ投与量, 投与方法で投与したところ, 症状と喀痰性状の改善がみられると共にインフルエンザ菌が消失した。第3回急性増悪は52年2月中旬より再び咳嗽・喀痰の増強と呼吸困難がみられ, 喀痰の膿性化が生

Fig. 5 Serum Concentrations of Mezlocillin H. O. Female 65 y. o. 60 kg Chronic Bronchitis

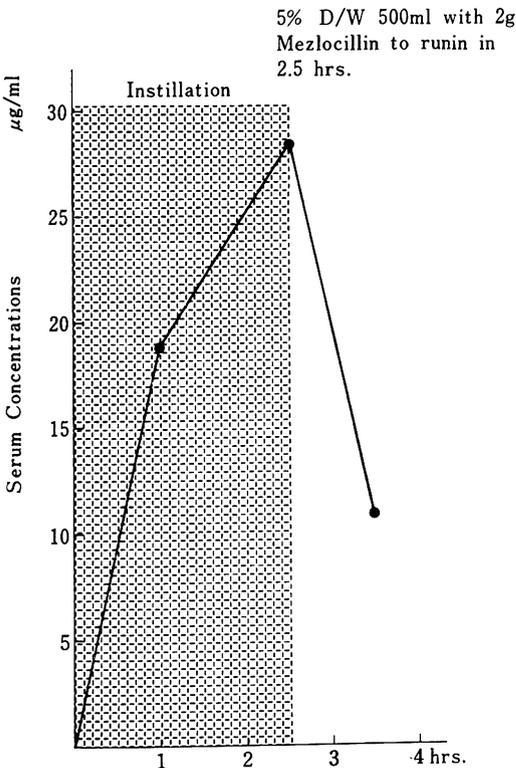
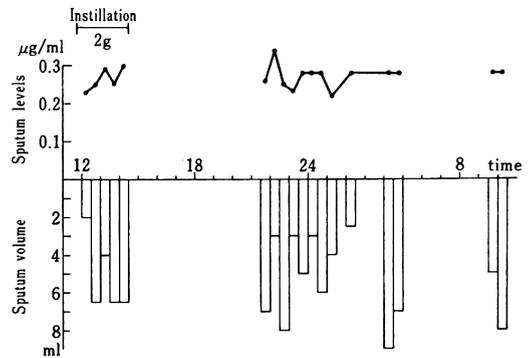


Fig. 6 Sputum Concentrations of Mezlocillin H. O. Female 65 y. o. Chronic Bronchitis



じたため, 3月1日より, 本剤を前回と同じ投与方法で用いたところ, 症状の改善と共に起炎菌であるインフルエンザ菌の消失がみられた為有効と判定した。

本症例において, 本剤の第1回投与時に血中濃度と喀痰移行濃度の測定を行った。血中濃度推移を Fig. 5に示す。本剤2gの2.5時間の点滴静注の場合に, 本症例では点滴1時間で $18.8 \mu\text{g/ml}$, 点滴終了時に $28.2 \mu\text{g/ml}$ の最高値に達し, 点滴終了1時間後に $10.8 \mu\text{g/ml}$ と下降した。Fig. 6は本剤投与時の24時間内の喀痰量と喀痰中移行濃度の推移を経時的に示したものである。24時間の喀痰量は107mlであるが, 時間的には午後12時より2時, 午後9時より午前2時と午前4時に集中的に喀出されている。喀痰中の移行濃度は点滴終了時に $0.3 \mu\text{g/ml}$, 移行濃度の最高値は点滴終了後8時間で $0.34 \mu\text{g/ml}$, 点滴終了20時間後にも $0.28 \mu\text{g/ml}$ の移行がみられ, 本剤の喀痰中移行は血清比で1.2%であった。

症例7 女性, 22才, 48 g 気管支拡張症。

16才頃より膿性痰あり, 時々 $38\sim 39^\circ\text{C}$ の発熱をみとめていた。咳嗽・喀痰の増強のために, 51年10月当科を受診した。気管支造影にて両側下葉と右中葉に気管支拡張がみとめられた。10月26日の喀痰細菌培養では α -Streptococcus 10^7 /ml, Neisseria 10^4 /mlが分離され, 同日の気管支局所採痰では右B₄からは α -Streptococcus 10^8 /ml, γ -Streptococcus 10^8 /ml, Neisseria 10^8 /ml, 右B₁₀からは α -Streptococcus 10^7 /ml, γ -Streptococcus 10^8 /ml, Neisseria 10^8 /ml, 左B₁₀は細菌培養陰性であった。これらの成績より, 本症例の起炎菌をこれらの細菌による混合感染と判定した。本剤2gを5% glucose 500mlに溶解し, 1日1回約2時間で点滴静注することにより咳嗽・喀痰量の減少と喀痰性状が膿性より粘液性へと変化し, 血液ガス, 胸写陰影の改善と喀痰中菌数の減少が認められ有効と判定した。

2) 副作用

Table 3 に本剤投与前後における諸検査成績を示しているが、血液、肝機能、腎機能において異常を認めず、発疹も認めなかった。

IV. 考 察

近年における抗生物質の開発方向は PC 系, Cephalosporin C 系抗生物質のいわゆる β -lactam 系抗生物質と Aminoglycoside 系抗生物質に向けられ、特に前者で著しいものがある。その理由として抗菌領域の拡大と抗菌力の増強の 2 点が副作用の増加を見ずに開発されていることによるものと推察される。

Mezlocillin も抗菌域の拡大として、現在市販されている PC 剤の弱点である肺炎桿菌への抗菌力がつよまり、かつ PC 剤のもつヘモフィルスに対する抗菌力の増加がその特徴としてあげられている¹⁾。今回私共は肺炎桿菌については検討しなかったが、インフルエンザ菌については ABPC よりも 2~4 倍すぐれていることを示し得た。インフルエンザ菌が呼吸器感染症の起炎菌として約 30% を占める²⁾ ことから考えて本剤の大きな利点といえよう。しかしながら最近 ABPC 耐性インフルエンザ菌性髄膜炎が欧米において注目されているので³⁾、英国より供与された本耐性菌の産生する β -lactamase 抵抗性について検討したところ、本剤もこの β -lactamase によって容易に失活することが明らかとなり、この点についての利点をもっていないことが判明した。

ラットを用いた PC 系薬剤の組織内分布と人における共通点は、これ迄の経験からみてラットで肝に高くみられた時、胆汁中への移行が良いことであったが、本剤でもラットに関する限り肝に高く、人での胆汁中高濃度移行が推測された。しかし私共はこの点について検討しておらず、今後の興味ある点と考えている。

臨床応用は呼吸器感染症 6 症例 8 感染症に対し行ったがすべて有効の成績を得た。起炎菌としてインフルエンザ菌、肺炎球菌が含まれていたが、両菌共に菌の消失ないし減少に一致し、明確な臨床症状の改善が認められた。しかし仔細に観察するに上記記載例からも明らかのように、インフルエンザ菌の消失減少は一気なものではなかった。この症例はインフルエンザ菌感染症第 I 型に属するものであるが⁴⁾、投与回数を増し 2 回にした場合や一回投与量の増加を試みた場合本剤のもつ抗菌力の強さをそのまま反映しうる可能性がある。この症例での喀痰中濃度は 0.34 $\mu\text{g/ml}$ が最高であったが、この濃度は起炎菌の MIC を越えるとしても 2 MIC には達していない。又本剤の特徴とされる肺炎桿菌に対する抗菌力は MIC で 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であることを考えると、急性肺炎桿菌性肺炎ではこの投与方法で有効性が期待出来ても、こ

Table 3 Laboratory Findings

Case No.	ESR (mm/h)		WBC (/mm ³)		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		Hgb (g/dl)		GOT (U)		GPT (U)		Al-pase (K. A. U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	7	10	16,900	6,000	432	454	12.8	13.2	18	17	16	10	8.0	7.8	12	10	N. T.	N. T.
2	20	15	6,000	6,500	454	476	13.2	13.4	17	20	10	16	7.8	8.0	10	13	N. T.	N. T.
3	22	16	4,300	6,200	457	455	12.6	13.3	16	19	9	11	5.1	7.1	15	13	0.8	0.7
4	38	13	3,900	6,200	287	346	8.2	11.0	23	18	21	17	9.8	10.2	10	9.4	0.8	0.9
5	8	5	5,200	5,000	368	368	13.6	13.6	18	21	11	14	7.4	5.4	14	15	0.8	0.8
6	8	2	4,200	4,000	476	468	15.4	15.4	18	19	12	13	11.7	10.3	24.1	19.1	1.2	1.2
7	25	14	10,900	4,400	455	422	12.9	12.3	18	28	17	25	2.6	6.9	8.2	10	0.7	0.9
8	2	2	5,400	6,900	500	458	13.9	13.1	12	24	7	19	4.6	7.8	11.2	10	0.8	0.6

B: Before A: After N. T.: Not tested

の菌による慢性呼吸器感染症では期待出来ないと考えられる。既に報告しているように慢性呼吸器感染症においてみられる PC 剤の血中濃度と喀痰中濃度のピーク値の比は 1~5% であり⁷⁾、本剤もこれらと異なることはない。したがって感染気管支において MIC 以上の濃度を必要な時間送る方策が重要であり、上記の考慮が重要な意味をもっている。

投与症例が 8 感染症例であるが、私共の自験成績の自他覚所見では副作用を認めなかった。

以上の成績から本剤は呼吸器感染症の面から見ても有用な薬剤であることは論をまたないが、慢性難治性呼吸器感染症に対しては、今後共一回投与量、方法、回数についてのきめこまかい検討が必要であり、最近開発された Piperacillin⁸⁾ や Aparcillin と比較して如何なる利点と欠点をもつかを症例を重ね明らかにしてゆきたいと考えている。

V. 結 論

1. 呼吸器由来病原菌の本剤に対する感受性を測定し、次の成績を得た。

1) インフルエンザ菌 79 株に対する MIC は 0.025 $\mu\text{g/ml}$ (1 株), 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (25 株), 0.1 $\mu\text{g/ml}$ (34 株), 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (19 株) に分布しており、被検 15 薬剤中で最もすぐれた抗菌力を示していた。本剤の MIC は ABPC, CBPC, SBPC に比して 2~4 倍すぐれたものである。

2) β -lactamase 産生, ABPC 耐性のインフルエンザ菌 5 株とパラインフルエンザ菌 1 株について接種菌量と MIC の関連性を検討した結果、本剤も ABPC と同様に β -lactamase の作用を受けることが認められた。

2. ラットに本剤 100 mg/kg 筋注時の臓器内濃度のピークは 15 分後で、血清、肝と腎、肺の順であり、2 時間後には各臓器から検出不能で、排泄が速やかであることを示した。

3. 慢性呼吸器感染症 6 症例における 8 感染症 (慢性気管支炎 6, 気管支拡張症 2) に本剤を点滴静注し、次の成績を得た。

1) 本剤の臨床効果は 8 例中全例が有効であった。起炎菌別の効果は、インフルエンザ菌は 5 例中 5 例が有効で、肺炎球菌は 1 例中 1 例有効、混合感染 2 例中 2 例が有効であった。

2) 本剤投与による血液、肝、腎、皮疹等の副作用は認められなかった。

文 献

- 1) BODEY, G. P. & T. PAN: Mezlocillin; *in vitro* studies of a new broad-spectrum penicillin. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 11 (1): 74~79, 1977
- 2) 松本慶蔵, 鈴木 寛, 宇塚良夫: 肺炎の治療。臨床と研究 53: 95~101, 1976
- 3) 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
- 4) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一陽: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究—インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌性呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 5) MEDEIROS, A. A., O' BRIEN, T. F.: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type B possessing a TEM-type β -lactamase but little permeability barrier to ampicillin. *Lancet* I: 716~719, 1975
- 6) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究。感染症学雑誌 48 (4): 117~125, 1974
- 7) MATSUMOTO, K. & K. UZUKA: Concentration of antibiotics in bronchiolar secretions of the patients with chronic respiratory infections. *Chemotherapy* 4: 73~78, Plenam Publishing Co., New York, 1976
- 8) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄, 野口行雄, 今岡 誠, 玉置公俊, 羅 士易, 岩崎温子, 井手政利, 木村久男: T-1220 の基礎的・臨床的研究—緑膿菌性慢性呼吸器感染症を中心に—。Chemotherapy 25: 1105~1112, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN

HIROSHI SUZUKI, KEIZO MATSUMOTO, YUKIO NOGUCHI, SHIEKI RAH,
YOSHIO UZUKA, KIMITOSHI TAMAKI, HARUMI SHISHIDO,
MASATOSHI IDE and TSUYOSHI NAGATAKE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

The laboratory and clinical studies on mezlocillin, a new semisynthetic penicillin, were performed with following results.

1. Minimal Inhibitory Concentration (MIC) of mezlocillin against 79 strains of *H. influenzae*, isolated from patients with respiratory tract infections, were 0.025 $\mu\text{g/ml}$ (1 strain), 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (25 strains), 0.1 $\mu\text{g/ml}$ (34 strains) and 0.2 $\mu\text{g/ml}$ (19 strains).

The antibacterial activity of mezlocillin was from 2 to 4 times stronger than that of ampicillin (ABPC), carbenicillin, or sulbenicillin.

2. Influence of inoculum size of bacteria were studied on the β -lactamase producing, ABPC resistant strains of *H. influenzae* (5 strains) and *H. parainfluenzae* (1 strain).

Mezlocillin was inactivated as well as ABPC with β -lactamase.

3. Tissue concentrations in rats reached peak values at 15 minutes and they were the following order of serum, liver, kidney and lung. 2 hours later, mezlocillin was not detectable in all organs.

4. Eight infections (chronic bronchitis 6, bronchoectasis 2) of 6 patients were treated with mezlocillin, which was effective in all cases.

The causal organisms of the respiratory tract infections were *H. influenzae* in 5 cases, *Streptococcus pneumoniae* in 1 case and mixed infection in 2 cases.

5. No side effects due to administration of this drug were noted in any of the cases.