

小児科領域における Mezlocillin の基礎的、臨床的検討

小林 裕・森川嘉郎・春田恒和

神戸市立中央市民病院小児科

富澤貞造・中村凱次・長沖 武・丸山 繁・小西行郎・小西 薫・押田喜弘・本家一也

福井赤十字病院小児科

BAY f 1353 (Mezlocillin) は西独バイエル研究所において開発された広域 Penicillin (PC) で、グラム陰性、陽性の各種細菌に広い抗菌性を示し、特に *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas* などにすぐれた抗菌力を有する。各種動物試験の成績では毒性は低く、第一相試験および西独における臨床成績から、安全で見るべき効果を有すると考えられた。われわれはバイエル薬品㈱より本剤の提供をうけ、その基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

I. 対象および方法

1) 臨床分離株に対する抗菌力

E. coli 4 株, *Klebsiella pneumoniae* 2 株, *K. oxytoca* 13 株, *Enterobacter* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 3 株, *H. influenzae* 3 株について、化学療法学会法に準じて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。使用培地は *H. influenzae* はチョコレート寒天、他はトリプトイ寒天 pH 7.4 で、BHI over night growth 原液および 10^{-2} , 10^{-4} 希釈各 1 白金耳を接種、 37°C 24 時間培養後判定した。使用抗生剤は本剤の他 Piperacillin (PIPC), Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) の計 5 剤である。

2) 血中および髄液中濃度

a) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎

体重 2 kg 前後の白色健康家兎 7 羽を用いた。黄色ブドウ球菌 209 P 株を BHI に接種、その over night growth 5 ml を 100 ml の BHI に加え、3 時間振盪培養後遠沈、沈渣を生理食塩水にて 3 回遠沈洗滌後、Optical density 550 m μ で 0.7 に調整した菌液を作製した。その生菌数は 10^8 order である。この菌液 0.5 ml を家兎大槽内に接種 24 時間後、本剤 100 mg/kg を one shot 静注し、30 分、1 時間、2 時間後に、血液および髄液を連続採取し、2 時間目の採取後屠殺剖検した。

血液、髄液の Mezlocillin 濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Paper disc 法を用いた。Standard は pH 7.0 の $\frac{1}{15}$ M 磷酸緩衝液で作製した。

b) 臨床例

本剤を使用した臨床例から採取した一部の血液、髄液について、上記方法にて濃度を測定した。

3) 臨床検討

対象は 1976 年 5 月以降神戸市立中央市民病院および福井赤十字病院小児科において取扱った小児急性細菌感染症例のうち、本剤を投与するのが適当と考えられた 27 例である。各症例の年齢、性、体重、診断名、起炎菌、本剤の投与量、方法、日数、臨床経過、効果判定、副作用の有無を一覧表として Table 1 に示した。気管支炎 1, 肺炎 8, 尿路感染症 10, 化膿性髄膜炎 4, 敗血症 1, 腸炎 2, 化膿性リンパ節炎 1 例であった。なお表の主要症状所見消失日数は投与開始日を 1 日として計算してあるので、例えば熱 3 日とあるのは翌々日下熱したことを意味する。

効果判定基準は投与開始後 72 時間以内に起炎菌、主要症状所見が消失したものを著効、120 時間以内に消失したものを有効、他を無効とした。ただし肺炎の場合、咳嗽、胸部 XP 所見については必ずしもこの基準にこだわらず、末梢血白血球、CRP などの経過も参考として総合判定し、化膿性髄膜炎では 1 週間以内に臨床症状、髄液中菌消失、糖正常化、細胞数 100/cmm 以下となったものを著効とした。

対象の年齢は 2 カ月から 10 歳 9 カ月にわたり (Table 2)、性別では男児 11 例、女児 16 例、ただし尿路感染症 10 例では男児 3 例、女児 7 例であった。本剤 1 日投与量は最低 88.2 mg/kg、最高 540.5 mg/kg であったが、100 ~ 200 mg/kg がもっとも多く、1 日投与回数は 3 回 19 例、4 回 8 例で、one shot 静注 11 例、30 分点滴静注 12 例、1 時間点滴静注 4 例、投与日数は最短 4 日、最長 22 日で、5 ~ 10 日が 21 例と大部分、総投与量の最高は症例 No. 20 の 85 g であった (Table 3)。

効果判定と副作用の点検をかねて、できるだけ投与前、中、後の尿、末梢血、CRP、赤沈、血液化学の諸検査を行った。

II. 成 績

1) 臨床分離株の感受性

Table 1 A summary of the patients treated with Mezlocillin

Case No.	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Causative organism	Mezlocillin						Day of disappearance of cardinal signs and symptoms	Result	Adverse reactions
						Daily dose (mg)	mg/kg	Number of doses divided	Route	Duration (days)	Total amount (g)			
1	2 m	M	6.8	Pneumonia	Unknown	600	88.2	3	D. I. ** 1 hr.	6	3.6	3-Fever. 7-X-ray.	Excellent	None
2	1 y 9 m	F	11.0	Bronchitis	Unknown	1,200	109.1	4	I. V.	4	4.5	3-Fever. 5-Dyspnea. Cough diminished in 3 days.	Good	None
3	5 y 2 m	M	23.0	Pneumonia Aplastic anemia	Unknown	4,000	173.9	4	D. I. 1 hr.	10	37.9	4-Fever. 8-Cough. 12-X-ray.	Good	None
4	1 y 10 m	F	9.5	Pneumonia Pleurisy Cerebral palsy	Unknown	2,400	252.6	4	I. V.	7	15.6	Fever, dyspnea, cough unchanged. X-ray shadow enlarged.	Failure	None
5	1 y 2 m	F	9.45	Pneumonia Measles	Unknown	2,000	211.6	3	D. I. 1 hr.	12	22.0	3-Fever. 11-Dyspnea. 12-Cough. 14-X-ray.	Failure	None
6	4 y 1 m	M	14.0	Pneumonia	Unknown	1,500	107.1	3	I. V.	7	10.5	4-Fever. 8-X-ray.	Excellent	None
7	5 m	F	7.1	Pneumonia	Unknown	1,000	140.8	3	D. I. 30 min.	7	7.0	5-Fever. Cough and X-ray diminished less than 4 and 7 days, respectively.	Good	None
8	6 m	F	7.6	Pneumonia Empyema	<i>Staph. aureus</i>	1,000	131.6	3	D. I. 30 min.	8	8.0	5-Bacteria. 4-Dyspnea. 6-Fever. 10-Cough. 11-X-ray.	Good	None
9	2 y 6 m	M	12.6	Pneumonia Acute gastroenteritis	Unknown	1,500	119.0	3	D. I. 30 min.	5	7.5	2-Vomiting. 3-Fever. 5-Diarrhea. 9-Cough, X-ray.	Excellent	None
10	8 y 4 m	F	26.0	UTI *	<i>E. coli</i>	3,000	115.1	3	D. I. 30 min.	7	21.0	3-Fever. 4-Bacteriuria, pyuria, proteinuria. 5-Pollakisuria.	Excellent	None
11	10 y 9 m	F	24.5	UTI (recurrent) Atrophy of right kidney	<i>P. mirabilis</i>	4,000	163.3	3	I. V.	6	24.0	3-Proteinuria. 4-Bacteriuria, pyuria.	Excellent	None
12	7 y 4 m	F	23.0	UTI	<i>E. coli</i>	3,000	130.4	3	D. I. 30 min.	7	21.0	4-Bacteriuria, proteinuria. 6-Fever. 10-Pyuria.	Good	None

13	5 y 10 m	M	15.0	UTI (recurrent) Atrophy of right kidney Hydrourter, renal insufficiency	<i>Ps. aeruginosa</i>	2,000	133.3	3	D. I. 30 min.	6	12.0	4-Bacteriuria, pyuria. 10-proteinuria.	Excellent	None
14	5 y 10 m	M	17.5	UTI	<i>E. coli</i>	3,000	171.4	3	I. V.	6	18.0	3-Pollakisuria. 4-Bacteriuria, pyuria, proteinuria.	Excellent	None
15	9 y 4 m	F	26.0	UTI (recurrent)	<i>E. coli</i>	3,000	115.5	3	I. V.	7	21.0	4-Pyuria. 6-Bacteriuria. 7-Proteinuria.	Good	None
16	10 y 1 m	F	22.0	UTI	<i>Enterobacter</i>	3,000	136.4	3	D. I. 30 min.	6	18.0	2-Vomiting, pollakisuria, 4-Fever, bacteriuria, pyuria. 7-Proteinuria.	Excellent	None
17	3 y 7 m	F	15.0	UTI	<i>E. coli</i>	1,500	100.0	3	D. I. 30 min.	6	9.0	3-Fever. 4-Bacteriuria, pyuria, proteinuria.	Excellent	None
18	9 y 2 m	F	25.8	UTI (recurrent)	<i>P. vulgaris</i>	3,000	116.3	3	I. V.	7	21.0	4-Pollakisuria. 6-Bacteriuria, proteinuria. 8-Pyuria.	Good	None
19	2 m	M	5.6	UTI	<i>E. coli</i>	750	133.9	3	D. I. 30 min.	5	3.75	3-Fever. 4-Bacteriuria, proteinuria. 6-Pyuria.	Excellent	None
20	2 y 8 m	M	13.0	Purulent meningitis	<i>H. influenzae</i>	4,000	307.7	4	I. V.	22	85.0	See Fig. 3.	Excellent	Rash
21	2 y 5 m	F	12.0	Purulent meningitis	<i>H. influenzae</i>	3,600	300.0	4	I. V.	8	29.7	See Fig. 4.	Good	None
22	6 m	F	7.4	Purulent meningitis	<i>H. influenzae</i>	4,000	540.5	4	I. V.	13	47.0	See Fig. 5.	Good	Drug fever
23	1 y 6 m	F	10.0	Purulent meningitis	<i>H. influenzae</i>	4,000	400.0	4	I. V.	18	72.0	See Fig. 6.	Excellent	Drug fever Rash
24	4 y	M	20.0	Sepsis ALL	<i>Ps. aeruginosa</i>	3,000	150.0	3	D. I. 30 min.	7	21.0	4-Bacteria. 7-Fever. 8-Erythema.	Excellent	None
25	2 y 6 m	M	11.5	Enterocolitis Sepsis? Anemia	<i>Sal. typhimurium</i>	2,000	173.9	4	D. I. 30 min.	7	14.0	6-Fever. 7-Bacteria. 2-Vomiting. 14-Diarrhea.	Good	None
26	2 m	M	5.2	Acute enterocolitis	<i>Ps. aeruginosa</i>	750	144.2	3	D. I. 30 min.	10	7.5	3-Vomiting. 6-Bacteria. 7-Fever. 8-Diarrhea.	Good	None
27	3 y 8 m	F	13.0	Purulent lymphadenitis	Unknown	2,000	153.8	3	D. I. 1 hr.	14	27.3	3-Fever. 5-Redness. 6-Pain. 12-Swelling.	Good	Drug fever

* UTI: Urinary tract infection

** DI: Intravenous drip infusion

Table 2 The sex and age distribution of 27 patients

Sex	Age				Total
	<6 mo.	6~12 mo.	1~6 y.	6~12 y.	
Male	3	0	8	0	11
Female	1	2	7	6	16
Total	4	2	15	6	27

Remarks: UTI: Male 3, Female 7

疑似赤痢で送院されて来た患者の糞便から純培養状に分離された *Klebsiella pneumoniae* biovar. *oxytoca* の本剤, PIPC, CBPC, SBPC, ABPC 感受性を接種菌量別に各濃度で発育を抑制された菌株数で示した (Table 4)。原液はほぼ 10^8 に当るので, 10^{-2} 希釈は 10^6 , 10^{-4} 希釈は 10^4 となる。その 1 白金耳ずつを接種したのであ

るが, 便宜上これを 10^8 , 10^6 , 10^4 として表示した。 10^8 接種では, 本剤は $50 \mu\text{g/ml}$ 1 株, 残り 12 株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上, PIPC は $50 \mu\text{g/ml}$ 1 株, $100 \mu\text{g/ml}$ 2 株, $100 \mu\text{g/ml}$ 以上 10 株であったが, 他の 3 剤はすべて $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。接種菌量を減らすと, 各薬剤とも $100 \mu\text{g/ml}$ 以下で抑制される菌株が出現したが, この傾向は本剤および PIPC で抜群に顕著であった。本剤と PIPC とでは本剤の MIC の方が 1 段階程度高いものがやや多かった。

他の菌種の成績を Table 5 に MIC 値で示した。 10^8 における本剤の MIC は大腸菌, 肺炎桿菌, *Enterobacter*, 緑膿菌において ABPC, CBPC, SBPC と大差はなかったが, 10^6 , 10^4 では Table 4 同様, 本剤の方がすぐれているものが多かった。PIPC と比較すると, 本剤は緑膿菌では 10^8 , 10^4 接種でも 8 倍程度 MIC が高く, 他の菌種では同等か 2 倍程度であった。なお各薬剤すべてに完全に交叉耐性を示した大腸菌の 1 株が認められた。

Table 3 The daily dose and duration of mezlocillin administration

Dose (mg/kg)	50~	100~	150~	200~	250~	300~	350~	400~	450~	500~	550~
No. of patients	1	14	6	1	1	2	0	1	0	1	0
Duration (days)	4	5	6	7	8	10	12	13	14	18	22
No. of patients	1	2	6	9	2	2	1	1	1	1	1

Table 4 Sensitivity of *Klebsiella oxytoca* isolated from bloody stool

Drug	No. of strains	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)						
			3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100
Mezlocillin	13	10^8					1		12
		10^6		3	6				4
		10^4	1	8					4
PIPC	13	10^8					1	2	10
		10^6		5	4				4
		10^4	4	5					4
CBPC	13	10^8							13
		10^6							13
		10^4					5		8
SBPC	13	10^8							13
		10^6					1	2	10
		10^4					1	8	4
ABPC	13	10^8							13
		10^6					6	3	4
		10^4				4	5		4

Table 5 Sensitivity of the clinical isolates to penicillins

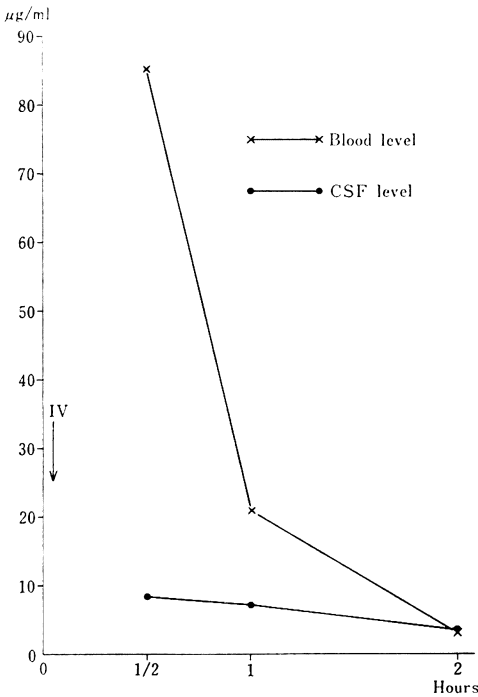
($\mu\text{g/ml}$)

Organism	Source	Drug														
		Mezlocillin			PIPC			ABPC			CBPC			SBPC		
		Inoculum size														
		10 ⁸	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁴	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁴			
<i>E. coli</i>	Urine	>100	6.3	3.1	6.3	3.1	3.1	12.5	12.5	12.5	>100	25	12.5	25	10 ⁶	10 ⁴
	Urine	3.1	3.1	1.6	1.6	1.6	1.6	6.3	6.3	6.3	25	12.5	6.3	25	12.5	6.3
	Urine	6.3	3.1	3.1	6.3	3.1	3.1	12.5	12.5	12.5	25	25	12.5	50	25	25
	CSF	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Blood	>100	12.5	6.3	>100	6.3	6.3	>100	100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	Urine	>100	12.5	6.3	>100	6.3	6.3	>100	100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Enterobacter</i>	Pharyngeal swab	>100	3.1	3.1	6.3	3.1	1.6	>100	>100	50	>100	25	3.1	>100	25	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pus	>100	50	12.5	100	6.3	3.1	>100	>100	>100	>100	100	50	>100	50	25
	Urine	>100	100	25	25	6.3	3.1	>100	>100	>100	100	100	100	100	100	25
	Blood	50	25	6.3	12.5	3.1	1.6	>100	>100	100	50	25	12.5	50	25	6.3
<i>H. influenzae</i>	CSF	0.1			0.025			0.2								
	CSF	0.1						0.2								
	CSF	0.025						0.2								

Table 6 The blood and cerebrospinal fluid levels of Mezlocillin after an intravenous administration of 100 mg/kg in the staphylococcal meningitis of rabbits

Rabbit No.	Serum (μg/ml)			CSF (μg/ml)			CSF/Serum (%)		
	1/2°	1°	2°	1/2°	1°	2°	1/2°	1°	2°
1	108	20.0	2	10.8	10.4	5.7	10.0	52.0	285
2	75	37.0	0	5.7	3.6	2.0	7.6	9.8	—
3	93	15.0	3.1	9.0	6.6	2.0	9.7	44.0	64.5
4	80	6.7	0	7.3	5.6	2.0	9.1	83.6	—
5	67	11.0	7.6	9.6	7.4	2.0	14.3	67.3	26.3
6	93	25.5	3.1	12.5	10.0	5.1	13.4	39.2	164.5
7	80	31.0	4.7	4.9	Failure	Failure	6.1	—	—
Mean	85.1	20.9	2.93	8.5	7.3	3.1	10.0	35.0	105.8

Fig. 1 The blood and CSF levels of Mezlocillin after an intravenous administration of 100 mg/kg in the staphylococcal meningitis of rabbits.



インフルエンザ菌3株では本剤の MIC はいずれも ABPC より低く、 $\frac{1}{2}$ 2 株、 $\frac{1}{8}$ 1 株であった。

2) 血中、髄液中濃度

a) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎

7 羽の家兎の時間別実測値および髄液血清比百分率とその平均値を Table 6 に、平均値の推移を Fig. 1 に示した。血中濃度、髄液中濃度ともに30分値がもっとも高

く、以後低下した。髄液中濃度の下降勾配はいずれも血中濃度のそれよりも緩やかで、したがって髄液血清比百分率は時間とともに上昇した。血中濃度および髄液中濃度推移にはそれぞれある程度の個体差はあったが、平均値でみると30分、1、2時間の順に、血中濃度 85.1、

Fig. 2 The blood level of Mezlocillin after an intravenous administration (5 minutes) of 76.9 mg/kg in a 2-year-old boy (Case No. 20).

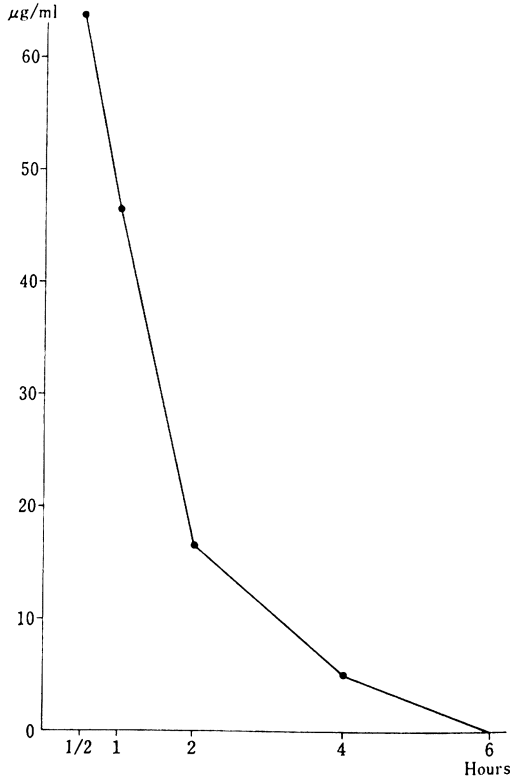


Fig. 3 Clinical course of a 2-year-old male with *H. influenzae* meningitis (Case No. 20), treated with intravenous mezlocillin from the 2nd day after onset.

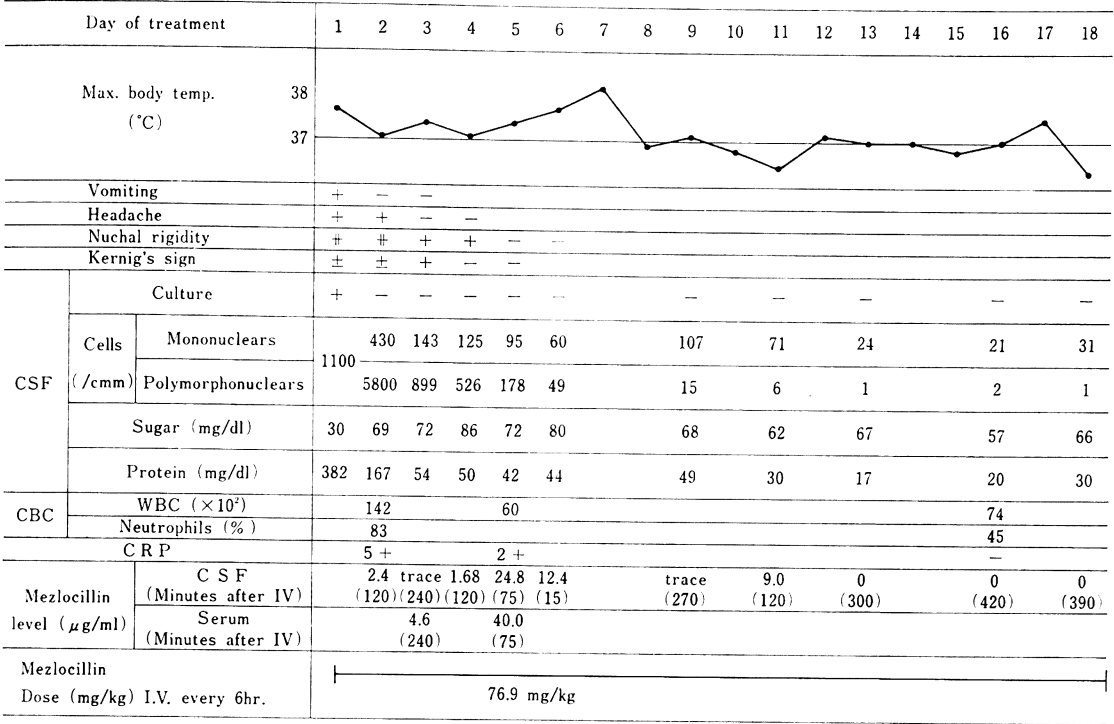
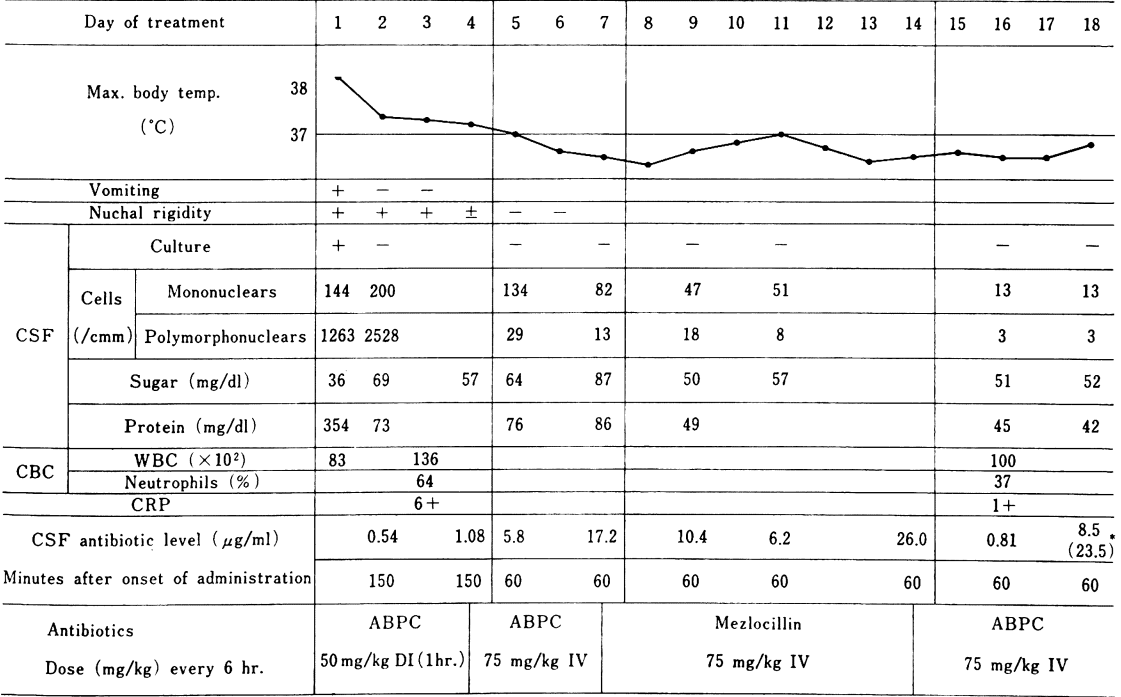


Fig. 4 Clinical course of a 2-year-old female with *H. influenzae* meningitis (Case No. 21), treated with intravenous ABPC and mezlocillin from the 2nd day after onset.



(*) : Concomitant serum level

20.9, 2.93 $\mu\text{g/ml}$, 髄液中濃度 8.5, 7.3, 3.1 $\mu\text{g/ml}$, 髄液血清比百分率10.0, 35.0, 105.8%であった。

b) 小児の血中, 髄液中濃度

症例 No. 20 において測定した本剤 76.9 mg/kg 1 回静注後の血中濃度は30分64.1, 1 時間46.7, 2 時間16.3, 4 時間5.0, 6 時間測定不能で, この低下勾配は家兎のそれよりかなり緩やかであった (Fig. 2)。

髄膜炎症例 No. 20~28 (Fig. 3~6) において, 検査のために髄液を採取した際, その一部について本剤の濃度を測定した。症例 No. 20 では静注後種々の時間に採取して測定しているが, 2 時間以内に採取した髄液において測定可能濃度が証明され, 4 時間以後では測定不能であった。1 時間15分に採取した1 検体では 24.8 $\mu\text{g/ml}$ が検出され, 同時血中濃度の約60%であった。症例 No. 21 では本剤投与前後に同量投与した ABPC の濃度も測定してある。静注後1 時間で採取したが, 髄液中濃度にかんがりの日差が認められる。しかし髄液中濃度が髄膜炎の軽快に伴って減少することを考慮すると, 本剤の髄液中移行は ABPC に勝るとも劣らぬものであると

はいえよう。症例 No. 22, 23 はいずれも静注後1 時間値を測定した。両例とも髄液所見の軽快とともに移行が減少する傾向が認められたが, 初期の濃度についてみると, 重症であった No. 22 では10 $\mu\text{g/ml}$ 以上, 比較的軽症であった No. 23 でも 3 $\mu\text{g/ml}$ 以上で, 同時血中濃度の10~15%であり, 起炎菌の MIC の100倍を越えていた。

3) 臨床成績

a) 臨床使用効果

27例に使用し, 著効13, 有効12, 無効2 例, 有効率92.6%であった (Table 7)。27例中18例に起炎菌を検出した。その耐性検査成績を示したのが Table 8 である。表の症例 No. は Table 1 と同じものを使用している。肺炎8 例では1 例に黄色ブドウ球菌を証明したのみであり, 気管支炎, 化膿性リンパ節炎の各1 例も起炎菌不明であったが, 尿路感染症10例では *E. coli* 6, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa* 各1 例, 化膿性髄膜炎4 例はすべて *H. influenzae*, 敗血症1 例 *Ps. aeruginosa*, 腸炎2 例は *Sal. typhimurium*, *Ps.*

Table 7 Sensitivity of the causative organisms to various antibiotics.
Disc method and agar dilution method ($\mu\text{g/ml}$).

Case No.	Causative organism	Result	Antibiotics							
			Mezlo-cillin	ABPC	CBPC	SBPC	CEZ	KM	GM	CP
8	<i>Staph. aureus</i>	Good	25 mm*	++	++		++	—	++	
10	<i>E. coli</i>	Excellent	3.1	12.5	12.5	25	6.3	+	3.1	
11	<i>P. mirabilis</i>	Excellent	3.1 (18 mm*)	1.6	1.6	1.6	—	++	3.1	
12	<i>E. coli</i>	Good	3.1	12.5	25	25	+	+	1.6	
13	<i>Ps. aeruginosa</i>	Excellent	25	>100	25	25	—	+	12.5	
14	<i>E. coli</i>	Excellent	100 (18 mm*)	>100	>100	>100	++	+	3.1	
15	<i>E. coli</i>	Good	>100 (17 mm*)	>100	>100	>100	+	+	3.1	
16	<i>Enterobacter</i>	Excellent	12.5 (18 mm*)	25	50	12.5	++	+	1.6	
17	<i>E. coli</i>	Excellent	25 mm*	++	++		++	++	++	
18	<i>P. vulgaris</i>	Good	24 mm*	—	+		—		+	
19	<i>E. coli</i>	Excellent	20 mm*	++	++		+	++	++	
20	<i>H. influenzae</i>	Excellent	0.1	0.2						++
21	<i>H. influenzae</i>	Good		++						++
22	<i>H. influenzae</i>	Excellent	0.1	0.2						++
23	<i>H. influenzae</i>	Excellent	0.025	0.2	0.2					
24	<i>Ps. aeruginosa</i>	Excellent	100 (15 mm*)	>100	100	50	>100	++	6.3	
25	<i>Sal. typhimurium</i>	Good		—	—		+	—	++	
26	<i>Ps. aeruginosa</i>	Good	50 (15 mm*)	>100	100	50	—	+	6.3	

*: Diameter of the inhibited zone in disc method.

Table 8 Results of clinical trial of mezlocillin

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Failure	Efficacy rate (%)
Bronchitis	1	0	1	0	100
Pneumonia	8	3	3	2	75.0
Purulent lymphadenitis	1	0	1	0	100
Urinary tract infection	10	7	3	0	100
Sepsis	1	1	0	0	100
Purulent meningitis	4	2	2	0	100
Enterocolitis	2	0	2	0	100
Total	27	13	12	2	92.6

aeruginosa 各1例であった。その本剤に対する耐性検査成績は、未施行の2株を除き、*E. coli* の100 µg/ml以上1株、100 µg/ml 1株以外の4株、*H. influenzae* 3株、*Staphylococcus aureus*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* 各1株はすべて感受性と考えられ、*Enterobacter* は12.5 µg/ml, *Ps. aeruginosa* 3株はそれぞれ25, 50, 100 µg/mlであった。検査を実施しなかった *H. influenzae* は ABPC (卅) で感受性と考えられ、*Sal. typhimurium* は ABPC, CBPC とともに (－) であった。MIC を測定できなかったものについては本剤 Disc を使用したのであるが、その判定基準はまだ分かっていない。しかし同時に MIC 測定を併用したものについてみると、阻止円径 15 mm のものは 50, 100 µg/ml, 17~18 mm のものは 3.1, 12.5, 100, >100 µg/ml に分散しており、菌種にもよるが、17~18 mm あたりに感受性、耐性の限界があり、20 mm 以上のものは一応感受性と考えてよいのではないと思われる。しかし臨床効果との比較では、耐性検査成績の如何に拘らず全例著効または有効であった。また著効と有効の間にも耐性検査成績に差がみられなかった。他剤との比較では、前述のように、*H. influenzae* では ABPC よりすぐれ、*P. mirabilis*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa* では ABPC, CBPC, SBPC とほぼ同等であったが、*E. coli* および他剤耐性の *P. vulgaris* で好感受性を示したのが注目された。

肺炎は8例中2例に無効例がみられた。症例 No. 4 は基礎疾患として脳性小児麻痺があり、症例 No. 5 は麻疹に引続いて起こった肺炎であった。いずれも治癒阻害因子をもっていたことが、両例が無効に判定される一因となったものと思われる。ただし症例 No. 4 は他剤に変更せざるを得なかったが、No. 5 は徐々に軽快し、症状消失が遅かったために判定は無効としたが、一応本剤のみで治癒した。症例 No. 3 は Pancytopenia の治療中発症した肺炎で、症状所見の消失がやや遅かったため著効とはしなかったが、このような反応に乏しい状態

を考慮すれば、むしろすぐれた効果があったものとみるべきで、本剤使用中血液所見もかなり改善された。

尿路感染症10例のうち、症例 No. 11, 13, 15, 18 の4例は尿流障害を有する患児であった。また症例 No. 13, 14, 15, 16 の4例は中等度ないし高度耐性株であった。これらの症例にいずれも著効、有効であったことは本剤の優秀性を示すものであると同時に、耐性菌であっても腎、尿中濃度がその MIC を越えていたことを示すものかと思われるが、本剤が接種菌量を減らすと MIC が下る点にもその理由を求められるかも知れない。同様なことは症例 No. 24 の *Ps. aeruginosa* による敗血症例においても考えられた。

症例 No. 25 は *Sal. typhimurium* による腸炎で粘膿血便、高熱が1カ月以上続き、敗血症も疑われた。しかし菌は糞便のみから証明され、血液からは検出できなかった。ウィダール反応はパラチフス B に160倍と上昇した。Chloramphenicol (CP), Kanamycin (KM), Nalidixic acid, Colistin を使用したが無効で、本剤投与開始後6日目に下熱、糞便中菌消失、下痢も軽快、14日目に普通便となった。疾患の性格上自然治癒を全く否定することはできない。症例 No. 26 は糞便中から *Ps. aeruginosa* が証明された腸炎で、KM 無効、本剤開始後翌々日嘔吐停止、5日目菌消失、6日目下熱、7日目下痢が停止した。

症例 No. 20~23 の化膿性髄膜炎はいずれもインフルエンザ菌性であった。

症例 No. 20 (Fig. 3) は発病翌日より本剤投与を開始、嘔吐2日目、頭痛3日目に停止、ケルニッヒ徴候は4日目、項部強直は5日目に消失した。下熱は8日目であった。髄液中菌は翌日より消失、糖も翌日より正常化、蛋白は4日目 50 mg/dl, 細胞数は7日目で約 100/cmm となった。著効と判定した。

症例 No. 21 (Fig. 4) は発病翌日より ABPC 1回 50 mg/kg 1時間点滴を1日4回3日間行い、嘔吐は停

止、髄液中菌は翌日消失、下熱傾向も認められたが、髄液細胞数は減少せず、末梢白血球数はむしろ増加したので、ABPC 75 mg/kg one shot 1日4回に増量、3日目に細胞数 95/cmm となった。ここで本剤に変更して1週間投与し、この間順調に軽快した。効果を判定するのに適当な症例とはいえないが、もし本剤が無効ならば、ABPC の1週間投与で打切ったことになり、当然再悪化がみられたと思われるので、本剤が有効に作用したことは間違いないと思われた。

症例 No. 22 (Fig. 5) は発病5日目重篤な状態で来院、ABPC を2日間投与し、髄液中の菌は消失したが、下熱せず、臨床症状、髄液所見もほとんど軽快せず、本剤に変更、2日後更に増量し、ABPC開始後から起算して8日目痙攣やっと停止、9日目髄液糖量正常化、10日目意識正常、髄液細胞数約 100/cmm となった。14日目髄液蛋白量も正常化した。発熱は13日目一旦ほぼ平熱となったが、翌日再発熱し、16日目本剤を中止、翌々日下熱した。右上肢の麻痺を残したが、その後徐々に回復している。脳波異常はなお残存している。経過が遷延し、後遺症を残したのは、感染が重篤であったためと考えられるが、治療開始が遅れたのも一因であろう。

症例 No. 23. (Fig. 6) は発病翌日より本剤を投与した例で、本剤投与開始翌日嘔吐停止、髄液中菌消失、翌々日意識障害消失、髄液糖量正常化、髄液細胞数は4日目に 66/cmm ときわめて順調に経過した。しかし発熱が持続し、11日目一旦下熱したが、14日目より再発熱し、本剤を19日目に打切って後3日目に完全に下熱した。発熱は恐らく薬剤熱と考えられるので、他の症状所見の経過から著効と判定した。

b) 副作用

27例中2例(症例 No. 20, 23)に発疹、3例(症例 No. 22, 23, 27)に薬剤熱と考えられる発熱を認めた。

症例 No. 20 の発疹は本剤投与開始後22日目(総量 84 g)から出現、粟粒大で、本剤静注毎に一時増強する傾向があった。発疹出現翌日本剤投与を打切り、その翌日消失した。末梢血の異常などは認められなかった。症例 No. 23 は本剤投与後18日目(総量 70 g)に頸背部、四肢に小丘疹を生じ、翌日投与を打切り消失したが、末梢血に好酸球増多を認めた。また本例では前述のように一旦下熱後再発熱し、本剤打切り3日後に下熱、薬剤熱と考えられた。症例 No. 22 の薬剤熱については前述した。症例 No. 27 は発熱、頸部痛にて AMPC、CEX を投与、一旦下熱、疼痛も消失したが、数日後再発熱、リンパ節腫脹を来したため本剤を投与した症例で、投与開始翌々日下熱、リンパ節腫脹も徐々に軽快して来たが、投与開始後13日目(総量 24 g)再発熱、翌日投与を中止

し、すぐ下熱した。末梢血には異常を認めなかった。

臨床検査値 (Table 9) の異常についてみると、本剤使用による尿所見異常の出現はみられず、貧血、白血球減少などもみられなかった。症例 No. 25 は使用前から貧血があったが、本剤使用により悪化はみられなかった。好酸球増多は2例(症例 No. 16: 0→12%, No. 23: 1→14%)にみられた。No. 23 は薬剤熱と関連しており、その後も高値が続いたが、No. 16 は他に異常は認められず、その後の追跡はできなかった。血小板数は症例 No. 2 で $57.7 \rightarrow 12.1 \rightarrow 7.5 \times 10^4$ と減少したが、出血などは認めず、1週間後には正常化していた。症例 No. 3 の Pancytopenia の患児では前述のように本剤投与により感染が軽快するにしたがって、血小板数が増加した。

GOT, GPT は症例 No. 1, 4 で軽度上昇、症例 No. 23, 24 では GPT のみ軽度上昇がみられた。No. 1 はその後の追跡ができなかったが、他の3例は一過性であった。ALP は小児では正常値が不明確で、年齢差もあるので、評価は困難であるが、投与後少なくとも著明に上昇したものはなかった。

BUN は症例 No. 27 で投与終了時17と僅かに上昇していた。本例は残念ながらその後の追跡ができなかった。逆に症例 No. 10 では使用前18.6と高値を示したが、本剤使用にも拘らず正常化し、No. 13 では投与前から高値であったが、本剤使用によってもほとんど変化しなかった。

以上を総合すると、27例中発疹2、薬剤熱3、好酸球増多2、血小板減少1、GOT 上昇2、GPT 上昇4、BUN 上昇1で、9例15件となる。件数は多いが、すべてが本剤使用と関連するかどうかには疑問もあり、いずれも軽度かつ一過性であった。

なお静注時の疼痛、異和感、血圧の変動、静脈炎などはみられなかった。

Ⅲ. 考 按

抗菌力に関するわれわれの成績では、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa* において、ABPC, CBPC, SBPC よりすぐれ、特に接種菌量を減らすと、その差は著明であった。ただし *Ps. aeruginosa* では CBPC, SBPC に比べてそれほど優位性は認められなかった。なお大腸菌株中にすべてに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の1株が認められ、広域 PC 間に部分的に交叉耐性が成立することをうかがわせた。第24回日本化学療法学会東日本支部総会シンポジウムの報告¹⁾によると、抗菌域は ABPC はもちろん CBPC や SBPC よりも広範囲であり、以上の諸点は PIPC においても認められた²⁾ ところであった。すなわち本剤の抗菌様式は PIPC と類似しており、CBPC, SBPC と異なる新しいグループを形

Table 9 Laboratory examination

Case No.		1			2			
Duration of treatment (days)		6			4			
Days after treatment		1	6	9	0	4	6	0
Urine	Protein (mg/dl)	—	—	—	100	—	—	—
	Sugar (mg/dl)	—	—	—	50	—	—	—
	Sediment RBC (/HPF)	0	0	0		0	0	8~10
	Sediment WBC (/HPF)	0	0~1	0		0	0	0
CBC	RBC ($\times 10^4$)	394	452	458	467	443	488	415
	Hb (g/dl)	11.1	12.5	12.4	11.9	10.9	11.9	13.7
	Ht (%)	32.8	36.5	37.0	35.6	33.8	36.7	41.2
	Reticulocyte (%)	12	12	13	8	4	6	5
	WBC ($\times 10^2$)	199	102	96	164	128	107	26
	Neutrophils (%)	46	23	14	87	26	35	37
	Eosinophils (%)	0	4	0	0	3	2	0
	Platelet ($\times 10^4$)	29.5	37.7	11.9	57.7	12.1	7.5*	1.9*
Blood chemistry	GOT (U)	39		59*		32	41	
	GPT (U)	21		54*		14	18	
	AL-P (K-A-U)	11.7		15.5		9.4	12.9	
	BUN (mg/dl)	8		13		15	12	
ESR (mm/hr.)								
CRP		4+	1+	—	4+	1+	—	1+
CHA								

Case No.		6	7		8			
Duration of treatment (days)		7	7		8			
Days after treatment		12	0	8	1	4	7	11
Urine	Protein (mg/dl)	—	—	—	+		+	+
	Sugar (mg/dl)	—	—	—	—		—	—
	Sediment RBC (/HPF)	0	0	0	0		0	0
	Sediment WBC (/HPF)	0	0	2~3	0		0	0
CBC	RBC ($\times 10^4$)	414	387	396	382	359	349	375
	Hb (g/dl)	10.4	10.2	10.4	10.4	9.2	9.6	11.0
	Ht (%)	35.0	30.6	31.0	30	32	32	
	Reticulocyte (%)							
	WBC ($\times 10^2$)	87	161	91	214	179	131	92
	Neutrophils (%)	48	58	45	71	54	61	24
	Eosinophils (%)	2	0	1	0	0	0	3
	Platelet ($\times 10^4$)		36.0	29.2	36.1	26.8	32.0	25.8
Blood chemistry	GOT (U)	25	20	31	28	30	44	25
	GPT (U)	13	9	13	14	16	27	10
	AL-P (K-A-U)	12.0	10.7	12.5	14.5	18.3	20.4	16.2
	BUN (mg/dl)	9.8	11.6	6.2	15.7	10.6	10.2	9.5
ESR (mm/hr.)					72			20
CRP		—	5+	1+	7+	4+	2+	—
CHA								

*: Abnormal value probably not due to the infection itself.

3			4			5				6	
10			7			12				7	
2	6	13	0	3	10	0	1	6	13	0	7
	15	30	30	15	—			—	—	—	—
	—	—	+	—				—	—	—	—
	1~2	0	0~1	0~1	0			0	0	0	0
	1~3	1~3	2~3	0	0~1			0~1	0~1	0	0
405	467	349	379	419	374	474	486	480	491	362	387
13.4	15.2	11.5	10.7	11.9	10.6	12.0	12.3	12.5	12.6	9.1	9.6
39.7	44.4	34.5	31.8	35.1	31.3	35.4	36.6	36.6	37.4	32.6	33.0
2	8	4	1	3		11	7	32	10		
24	40	32	137	269	155	101	126	118	82	152	123
33	15	12	74	37	55	59	42	64	31	85	63
0	3	0	0	1	0	2	0	0	0	1	1
1.2*	2.6*	4.4*	11.9	11.0		43.9	45.4	67.3	42.9		
	28	24	27	73*	32		37		28	17	
	15	17	14	46*	13		14		16	7	
	12.9	22.2	13.6		23.1		10.3		12.9	11.6	
	11	14	10	8	11		8		11	11.2	
6+	3+	—	>6+	5+	>6+		1+ ×16	—	—	6+	2+

9		10			11		12		13		14
5		7			6		7		6		6
0	8	0	4	9	0	7	0	8	0	9	0
—	—	≡	±	—	+	—	++	—	++	±	±
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	0	15	0	0	0	0	10~15	2~4	Many	0	5
0	0	200	2~3	10~15	70~80	0	Nume- rous	7~8	Many	0	40~50
431	435	424	374	397	425	439	370	408	386	424	429
12.2	12.3	13.6	11.0	11.7	12.1	13.0	11.4	12.8	11.6	12.1	12.0
39	39	38	32	37	39	41	33	41	34	38	33
139	84	168	64	77	78	58	119	67	84	73	77
85	30	75	38	58	33	40	80	49	64	61	49
0	2	0	1	0	15*	13*	0	6	0	4	0
					21.5	25.3	22.8	45.1	27.2	23.5	30.5
35	49	17	19	15	21	19	17	22	21	24	34
13	18	8	13	11	10	12	8	12	6	8	18
11.6	13.6	10.8	12.4	13.4	12.4	11.6	8.3	11.5	11.4	13.7	13.7
13.2	10.3	18.6*	15.2	9.8	11.5	9.2	9.4	8.2	21.6*	22.6*	10.2
4+	—	32 7+	29 2.5+	15 1.5+	2 —	5 —	85 4+	14 1+	55 6+		22 2+

Table 9 Laboratory examination

Case No.		14	15		16		17	
Duration of treatment (days)		6	7		6		6	
Days after treatment		8	0	10	0	9	0	5
Urine	Protein (mg/dl)	—	±	—	++	—	++	—
	Sugar (mg/dl)	—	—	—	—	—	—	—
	Sediment RBC (/HPF)	0	1~2	0	3~5	0	10	0
	Sediment WBC (/HPF)	2~3	80~100	3~5	150	0	100	0
CBC	RBC ($\times 10^4$)	445	465	457	362	371	431	444
	Hb (g/dl)	12.1	11.8	11.6	10.4	11.2	11.8	12.4
	Ht (%)	33	34	34	34	34	37.9	39.8
	Reticulocyte (%)							
	WBC ($\times 10^3$)	69	62	73	121	61	168	97
	Neutrophils (%)	59	59	55	78	35	58	39
	Eosinophils (%)	0	0	0	0	12*	0	3
	Platelet ($\times 10^4$)	24.6	18.8	25.5	20.7	23.6		
Blood chemistry	GOT (U)	28	24	26	13	21	28	
	GPT (U)	19	12	11	8	12	16	
	AL-P (K-A-U)	15.7	11.6	13.4	7.4	9.6	10.7	
	BUN (mg/dl)	9.5	12.2	12.3	10.1	11.2	12.5	
ESR (mm/hr.)		14	10	8	47	18		
CRP		—	—	—	7+	—	5+	2+
CHA								

Case No.		22			23		
Duration of treatment (days)		13			18		
Days after treatment		7	14	21	4	13	25
							0
Urine	Protein (mg/dl)	—	—	—	—	—	—
	Sugar (mg/dl)	—	—	—	—	—	—
	Sediment RBC (/HPF)	0	0	0			0
	Sediment WBC (/HPF)	0	0	0			0
CBC	RBC ($\times 10^4$)	354	349	417	402	459	422
	Hb (g/dl)	9.3	8.8	10.5	11.1	12.7	11.7
	Ht (%)	27.3	24.6	32.3	32.2	37.1	34.2
	Reticulocyte (%)	7	60	59	3	15	40
	WBC ($\times 10^3$)	136	88	88	159	79	102
	Neutrophils (%)	63	52	33	37	23	31
	Eosinophils (%)	1	0	5	1	1	14*
	Platelet ($\times 10^4$)	59.8	66.8	50.9	9.8	65.4	41.7
Blood chemistry	GOT (U)	43	44	28	51*	41	32
	GPT (U)	19	27	15	38	46*	32
	AL-P (K-A-U)				12.3		9.6
	BUN (mg/dl)	2	4	8	8	8	11
ESR (mm/hr.)							26
CRP		3+	2+	—	5+	1+	—
CHA							

*: Abnormal value probably not due to the infection itself.

	18		19			20			21		22
	7		5			22			8		13
8	0	8	0	4	8	2	16	24	0	10	0
—	+	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	10~20	0	5	0	0	0	0	0	0	0~1	1~2
0	200	2~3	Nume- rous	10	0	0	0	0	0	0	0
456	431	433	418	437		468	513	524	507	476	389
12.6	12.7	12.6	12.0	12.9		11.9	12.5	12.5	13.3	12.6	10.0
40	35	35	38	37.5		35.7	38.7	37.7	39.9	36.9	30.3
						3	3	0	4	11	1
77	96	83	145	102	85	142	74	51	136	100	110
40	66	58	50	31	27	83	45	31	64	37	61
5	0	0	1	2	5	0	3	5	2	1	1
	32.6	28.8				19.1	25.3	16.7	31.9	58.3	
35	13	15	31		38	26	31	29	23	22	43
19	8	9	17		19	13	13	14	16	11	29
12.5	9.2	8.7	13.6		12.7	10.8	11.4	10.2	15.4	16.4	
9.4	9.5	9.3	9.8		7.2	9	7	8	7	11	10
	18	—	4+	—	—	5+	—	1+	6+	1+	4+
	2+										

24			25			26			27		
7			7			10			14		
3	6	9	0	5	10	0	7	12	0	8	15
—	±	—	++	±	—	++	±	—	—	±	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	0	1~3	0	0	0	0	0	0	0~1	0	0
0	0	3~6	2	3~5	3~5	5	0	5	0~1	30~40	0~1
362	348	339	279*	272*	294*	481	406	320	416	493	399
10.6	10.4	10.0	8.0*	7.8*	8.6*	13.6	11.2	9.6	11.1	13.0	10.3
30	29	27	27	26	28				33.1	38.7	31.3
									7	5	14
37	35	46	42	56	73	142	183	105	58	59	49
51	54	47	65	61	58	38	48	39	65	22	31
0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	9	2
16.6	20.3	21.1	16.6	24.8	88.2	27.2			39.0	31.8	38.8
29	36	31	24	24	25	21	20.5	24	25	32	21
35	42*	40	11	14	14	15	12.8	13	8	13	11
9.8	9.8	11.2	14.4	15.6	17.4	16.4	14.2	15.8	11.0	8.1	14.0
11.1	9.3	10.1	8.5	9.2	8.2	14.0	10.7	12.6	9	10	17*
52			95	84	48						
5+	6+	4+	4.5+	3+	1+	5+	4+	2+	—	—	1+

成するものといえよう。試験管内殺菌作用も生菌数あるいは濁度を指標としてみる限り、CBPC より強いが、*Ps. aeruginosa* の電顕所見では、菌量が多いと本剤の方がフィラメント像形成が強いようである。

一方本剤の家兎血中濃度をみると、同量投与で PIPC より遙かに高い値を示しており、薬動力学的には異なる点があると想像されるので、家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎を用いて髄液中濃度を検討してみた。その結果髄液中濃度は 100 mg/kg 静注後30分、1、2 時間の順に、8.5, 7.3, 3.1 $\mu\text{g/ml}$ 、髄液血清比百分率それぞれ10.0, 35.0, 105.8%と、実測値、%いずれも ABPC および PIPC^{2,3)} よりすぐれていた。また臨床例での髄液中濃度も ABPC⁴⁾ よりおおむねすぐれており、今回の症例 No. 21 において ABPC に続いて本剤を投与した場合の成績 (Fig. 4) もそれを示唆するものといえよう。

27例の臨床成績では92.6%と高い有効率を示した。無効2例は肺炎例で、脳性小児麻痺や麻疹という治癒傾向阻害因子をもっていたこと、有効例中に髄膜炎や敗血症などの重症感染症や、*Ps. aeruginosa*, *Enterobacter*, *P. vulgaris*, 耐性 *E. coli* などを起炎菌とするものが、半数近く含まれていたことを考えれば、優秀な成績といつて差支えない。

化膿性髄膜炎の治療は化学療法的发展した現在においても難題を残している。本症化学療法の成否が有効髄液中濃度を得られるかどうかにかかっていることはまず間違いがなく⁵⁾、問題は血液髄液関門のため抗生剤が移行し難い点にある。この点で髄液中移行が ABPC よりすぐれていると考えられることは、本剤の一つの存在理由を示すものといえよう。最近 OVERTURF⁶⁾ は化膿性髄膜炎に対する ABPC と CBPC の比較試験を行い、効果に有意差を認めなかったとしている⁶⁾。また、STRAUSBAUGH⁷⁾ は家兎インフルエンザ菌性髄膜炎を用いて、ABPC と Cefamandole を比較している。これらの目的は耐性菌の増加を考慮し、ABPC 一辺倒からの脱却をねらったものであるが、その意味では CBPC よりも本剤により利点が考えられる。本剤の *H. influenzae* に対する MIC は ABPC の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{8}$ であり、同様に CBPC よりもすぐれ、しかも髄液によく移行するからである。われわれの4例の成績はそれを支持するものといえるが、例数が少ないので、更に症例を増して検討したい。なお欧米においては ABPC 耐性 *H. influenzae* 株が出現している⁸⁾。その耐性は ABPC に対して強い活性を持つ β -Lactamase の存在に一部起因するが、他の半合成 PC では影響が少ないといわれる^{9,10)}。しかし本剤に関する成績はまだ不十分なので、今後この点に対する検討は必要である。

現在までの成績からインフルエンザ菌性髄膜炎に対する本剤の投与量、方法を考察してみると、Fig. 3 の種々の時間で測定した成績では、75分で測定した場合に著明に高い値がみられ、15分値は却って低かった。家兎において30分値が1時間値よりもやや高かったこととあわせ考えると、髄液中濃度のピークは30分~1時間あたりにあると考えられ、4時間ではほぼ消失していた。また他の3例の約 70~130 mg/kg 投与1時間後の値は、比較的軽症と考えられた症例 No. 23 では一般に低値であったがそれでも 3 $\mu\text{g/ml}$ 以上、他の2例では 6 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり、起炎菌の MIC の約100倍の濃度であった。したがって1回の投与量を 60~75 mg/kg とすれば十分な効果が期待できると考えられ、1日 300~400 mg/kg を4~6回に分割静注すればよいと思われる。

副作用については GOT, GPT, BUN 上昇が5例延べ7件みられたが、いずれも軽度かつ一過性であり、他の PC にもよく認められる現象である。一方発疹を2例、薬剤熱を3例、好酸球増多を2例に認めた。ただし1例は3者を合併していたので、アレルギーに関連する可能性があるこれらの副作用は5例 (18.5%) に7件みられたことになる。この率はシンポジウム¹⁾での内科領域6.1、小児科領域4.8、全領域平均3.1%と比べると高い。これはわれわれの症例数が少ないための偏りによる相違である可能性が強いと思われるが、西独での副作用発現率も9~10%で、国内の成績より高かった¹⁾。この理由に関して、国内データの分析からは副作用発現率と投与量との関連は認められなかったが、西独での投与量がわが国より多い点は無視できないように思われる。われわれの副作用発現5例中2例は1日136および150 mg/kg であったが、他の3例は髄膜炎で 300 mg/kg を越えており、また症例 No. 16 の好酸球増多のみを除くと、他の4例はいずれも投与日数2週間以上で、投与終了間近に発現している。すなわち主として髄膜炎を中心とする重症例に発生しており、非常な大量投与特に長期投与はやはり副作用の可能性を高めるのではないかと考えられる。しかしこれらの副作用の発現中も患児の一般状態にあまり悪影響はなく、投与中止により簡単に消失した。以上の副作用の可能性を考慮すると、髄膜炎に対する上述の recommended dose を減量することができれば、もちろんそれに越したことはない。しかし本症が治療に失敗すれば重大な後遺症を招く疾患だけに、MIC および髄液中移行からは減量可能と考えられるが、この点は今後慎重に検討する必要がある。

他に軽度の血小板減少1例を認めたが、全く関連症状がなく、一過性で、投与前減少していて投与後正常化した症例があったこと、血小板数測定値はかなり動揺する

ことを考慮すると、副作用かどうかは疑問であった。

IV. 結 論

新広域 PC, Mezlocillin について検討し、以下の結論を得た。

1) 臨床材料由来の *E. coli* (4株), *K. pneumoniae* (2株), *K. oxytoca* (13株), *Enterobacter* (1株), *Ps. aeruginosa* (3株) について、本剤の MIC を他の広域 PC と比較したところ、ABPC, CBPC, SBPC よりすぐれ、PIPC よりはやや高かった。接種菌量を減らすと MIC 値が著明に低下する傾向は PIPC と同様であった。

2) 髄液より分離した ABPC の MIC が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ の *H. influenzae* 3株に対しては、本剤は1株0.025, 2株 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と、いずれに対しても ABPC よりすぐれていた。

3) 家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における本剤の髄液中移行はABPCよりすぐれており、臨床例においてもそれを支持すると考えられる成績が得られた。

4) 27例の小児急性細菌感染症に使用した。対象の年齢は2カ月から10歳9カ月、投与量は化膿性髄膜炎では1日 300~540 mg/kg, その他では 88~252 mg/kg を、3~4回に分割静注、投与日数は4~22日であった。成績は気管支炎1例有効、肺炎8例中著効3, 有効3, 無効2例、化膿性リンパ節炎1例有効、尿路感染症10例中著効7, 有効3例、緑膿菌性敗血症1例著効、インフルエンザ菌性髄膜炎4例中著効2, 有効2例、腸炎2例はいずれも有効で、計27例中著効13, 有効12, 無効2例、有効率92.6%であった。

5) 副作用は5例に発疹、薬剤熱、好酸球増多計7件を認めた。これらは主として非常に長期大量投与を行った髄膜炎の投与終了時期に発現し、投与打ち切りによって消失した。髄膜炎の経過に悪影響は与えなかった。他にきわめて軽微かつ一過性の GOT, GPT, BUN 上昇、血小板減少6例延べ8件を認めたが、本剤投与との因果関係は明瞭でなかった。

6) 以上の成績から、本剤は小児の中等症ないし重症細菌感染症に対して有用な新抗生剤と考えられた。特にインフルエンザ菌性髄膜炎に対しては第一選択となりうると考えられ、その際の投与量、方法としては、現時点では1日 300~400 mg/kg を4~6回に分割静注することがよいのではないかと考えているが、更に症例を増して検討したい。

本論文の要旨は昭和52年10月20日第24回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した。なお成績中家兎黄色ブドウ球菌性髄膜炎における本剤の血中、髄液中濃度に関する実験は著者の1人森川嘉郎が担当した。

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, BAY f 1353 (Mezlocillin) 抄録集, 1977
- 2) 小林 裕, 森川嘉郎, 春田恒和, 片桐 寿, 寺村文男, 上田 憲, 斎藤彰博, 服部愛子, 山本勇志, 南場一郎, 富田温子, 伊藤正利, 木谷 洋, 奥原賢二, 入道秀樹: 小児科領域における T-1220 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy*, 25 (5): 1207~1220, 1977
- 3) 森川嘉郎, 春田恒和, 小林 裕: 家兎ブドウ球菌性髄膜炎における各種合成ペニシリンの髄液中移行について. 第25回日本化学療法学会総会発表, 1977, 岐阜
- 4) 春田恒和, 森川嘉郎, 小林 裕: 小児化膿性髄膜炎における抗生剤の髄液中濃度と治療効果. 第24回日本化学療法学会西日本支部総会発表, 1976, 京都
- 5) 小林 裕: 小児の髄膜炎—化膿性髄膜炎化学療法の問題点. 感染症, 7 (2): 53~58, 1977
- 6) OVERTURF, G. D.; E. A. STEINBERG, A. E. UNDERMAN, J. WILKINS, J. M. LEEDOM, A. W. MATHIES, Jr. & P. F. WEHRLE: Comparative trial of carbenicillin and ampicillin therapy for purulent meningitis, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 11 (3): 420~426, 1977
- 7) STRAUSBAUGH, L. J.; C. D. MANDALERIS & M. A. SANDE: Cefamandole and ampicillin therapy in experimental *Haemophilus influenzae* meningitis, *J. Inf. Dis.*, 135 (2): 210~216, 1977
- 8) THOMAS, W. J.; J. W. MCREYNOLDS, C. R. MOCK & D. W. BAILEY: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* meningitis, *Lancet*, 1974-1: 313, 1974
- 9) FARRAR, E. W. & N. M. ODELL: Beta-lactamase activity in ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 6: 625~629, 1974
- 10) MEDEIROS, A. A. & T. F. O'BRIEN: Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type B possessing a TEM type beta-lactamase but little permeability barrier to ampicillin, *Lancet* 1: 716~719, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION OF MEZLOCILLIN IN CHILDREN

YUTAKA KOBAYASHI, YOSHIRO MORIKAWA and TSUNEKAZU HARUTA

Department of Pediatrics, Kobe Municipal Central Hospital, Kobe, Japan.

TEIZO TOMIZAWA, KATSUJI NAKAMURA, TAKESHI NAGAOKI,

SHIGERU MARUYAMA, IKURO KONISHI, KAORU KONISHI,

YOSHIHIRO OSHIDA and KAZUYA HONKE

Department of Pediatrics, Fukui Red Cross Hospital, Fukui, Japan.

Laboratory and clinical studies of mezlocillin, a new broad spectrum penicillin, showed the following results:

1. In several clinical isolates namely 4 strains of *E. coli*, 2 *K. pneumoniae*, 13 *K. oxytoca*, 1 *Enterobacter* and 3 *Ps. aeruginosa*, MIC of this antibiotic was compared with that of other broad spectrum penicillins and was found to be superior to those of ampicillin (ABPC), carbenicillin (CBPC), and sulbenicillin (SBPC) and slightly higher than that of piperacillin (PIPC).

A reduction of inoculum size was associated with a marked decrease in MIC value as was the case with PIPC.

2. In three strains of *H. influenzae* isolated from CSF, MIC of ABPC was 0.2 µg/ml for all three of them, while that of mezlocillin was 0.025 µg/ml, 0.1, 0.1, respectively.

3. Transfer of this antibiotic into CSF in experimental staphylococcal meningitis in rabbits was better than that of ABPC. Clinical results confirmed these findings.

4. Twenty-seven children, aged from 2 months to 10 years and 9 months, with acute bacterial infection were treated with this antibiotic.

The daily dose was 300~540 mg/kg in cases of bacterial meningitis and 88~252 mg/kg in other infections and was given intravenously in 3 to 4 divided doses for 4 to 22 days.

The overall efficacy rate was 92.6%, i. e., excellent in 13 cases, good in 12 and failure in 2: bronchitis (1 case), good; pneumonia (8), excellent in 3, good in 3 and failure in 2; suppurative lymphadenitis (1), good; urinary tract infection (10), excellent in 7, good in 3; *Pseudomonas* septicemia (1), excellent; *H. influenzae* meningitis (4), excellent in 2 and good in 2; enteritis (2), good.

5. Adverse reactions were noted on 7 occasions, i. e., rash, drug fever and eosinophilia in 5 cases.

They appeared mostly towards the end of a massive and long-term antibiotic treatment for bacterial meningitis and disappeared after withdrawal of injections. Clinical course of meningitis was not affected by the above adverse reactions. Furthermore, minimal and transient elevations of GOT, GPT, and BUN and thrombocytopenia were recognized on 8 occasions in 6 cases. Causal relationship with the drug administration was not apparent.

6. Based on the above results, it was concluded that mezlocillin is a potent new antibiotic in moderate to severe bacterial infections in children. Especially for *H. influenzae* meningitis this antibiotic appears to be the first choice. Its daily recommended dosage at present is 300~400 mg/kg in 4 to 6 divided intravenous injections. Further studies will be needed to delineate a more precise therapy protocol for this disease.