

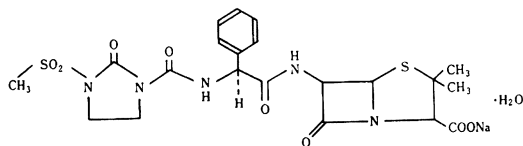
## Mezlocillin の基礎的, 臨床的検討

宮本慎一・酒井 茂・西尾 彰・熊本悦明  
札幌医科大学泌尿器科

## I. はじめに

近年, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* などのグラム陰性桿菌を起炎菌とする複雑性尿路感染症は, その頻度が増加しているにもかかわらずそれらに対する有効薬剤が少ないため, 臨床上治療困難なことがしばしば経験される。最近これらのグラム陰性桿菌に対し, Gentamicin 以外に Tobramycin, Amikacin, Dibekacin などの Aminoglycoside 系抗生物質とともに, 毒性のより低い合成ペニシリンの開発がすすんでいる。

Fig. 1 Chemical structure of Mezlocillin



Mezlocillin はドイツ・バイエル社で開発された新しい半合成ペニシリンであり, Fig. 1 に示す構造式である。抗菌スペクトラムはグラム陽性菌では Carbenicillin (CBPC) とほぼ同様であり, またグラム陰性菌においても, *Proteus vulgaris* にすぐれた抗菌力示すとともに, *Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力を有すると報告されている<sup>1)</sup>。

今回われわれは, バイエル社より本剤の提供をうけて, 吸収, 排泄の検討, 臨床分離菌に対する抗菌力を検討するとともに複雑性尿路感染症に本剤を投与し, その治療効果を検討したので, その成績を報告する。

## II. 抗菌力

## (1) 対象および方法

当教室保存の尿路感染症患者から分離した菌株に対する抗菌力を測定した。測定に供した菌種は, 1975年度に当科尿路感染症患者から分離した *Pseudomonas aeruginosa* 53株, *E. coli* 50株, *Klebsiella pneumoniae* 50株, indole 陽性 *Proteus* 19株, *Proteus mirabilis* 22株, *Serratia marcescens* 15株である。なお同時に CBPC, T-1220 の抗菌力も測定した。

最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法によった<sup>2)</sup>。接種法は点状接種法を用いた。

## (2) 結果

*Pseudomonas aeruginosa* 53株に対する抗菌力は Fig. 2 に示すように,  $10^8$ /ml 接種では T-1220 は  $25 \mu\text{g/ml}$  にピークがあるのに対し, Mezlocillin は  $100 \mu\text{g/ml}$  にピークがみられ,  $1,600 \mu\text{g/ml}$  にても発育阻止されない株は4株 (7.5%) にみられた。CBPC もほぼ同様の成績であった。

$10^6$ /ml 接種では T-1220 が  $6.25\sim 25 \mu\text{g/ml}$  に多く

Fig. 2 Antibacterial activity against clinical isolates  
(A) *Pseudomonas aeruginosa* 53 strains

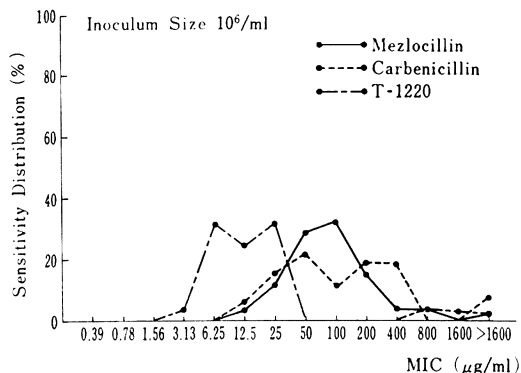
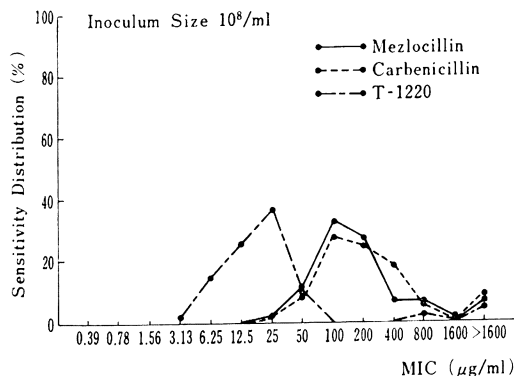


Fig. 3 Antibacterial activity against clinical isolates  
(A) *Pseudomonas aeruginosa* 53 strains

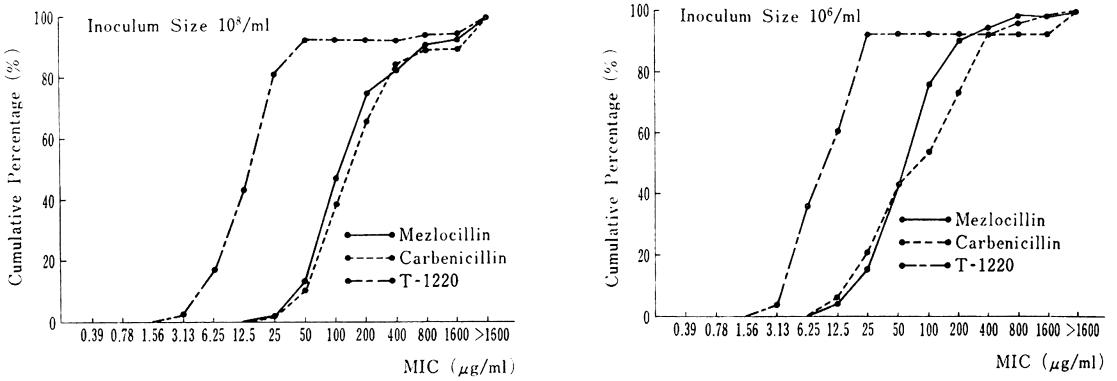


Fig. 4 Antibacterial activity against clinical isolates  
(B) *Escherichia coli* 50 strains

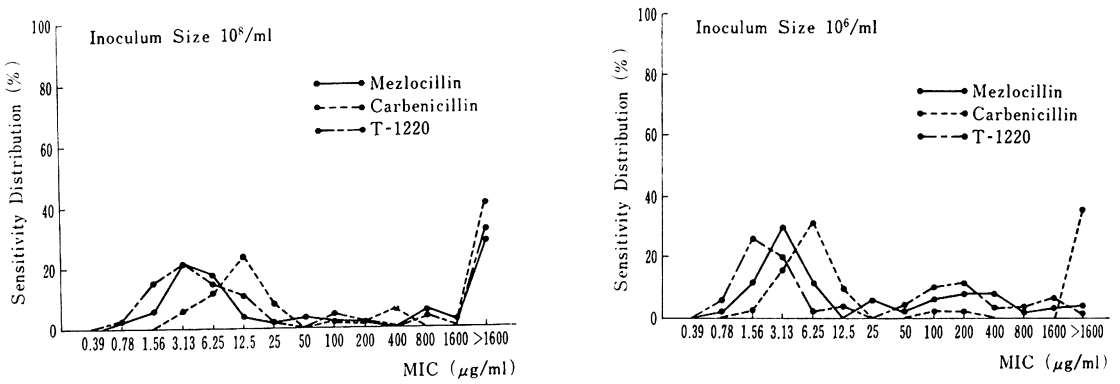


Fig. 5 Antibacterial activity against clinical isolates  
(B) *Escherichia coli* 50 strains

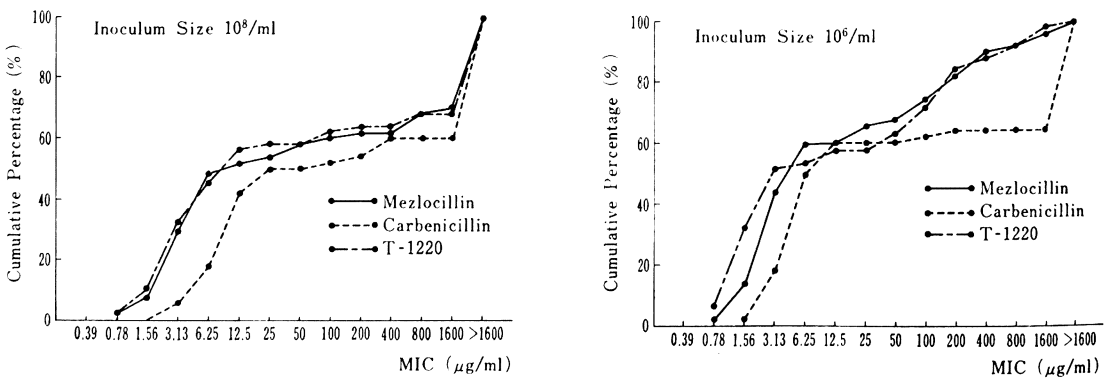


Fig. 6 Antibacterial activity against clinical isolates  
(C) *Klebsiella pneumoniae* 50 strains

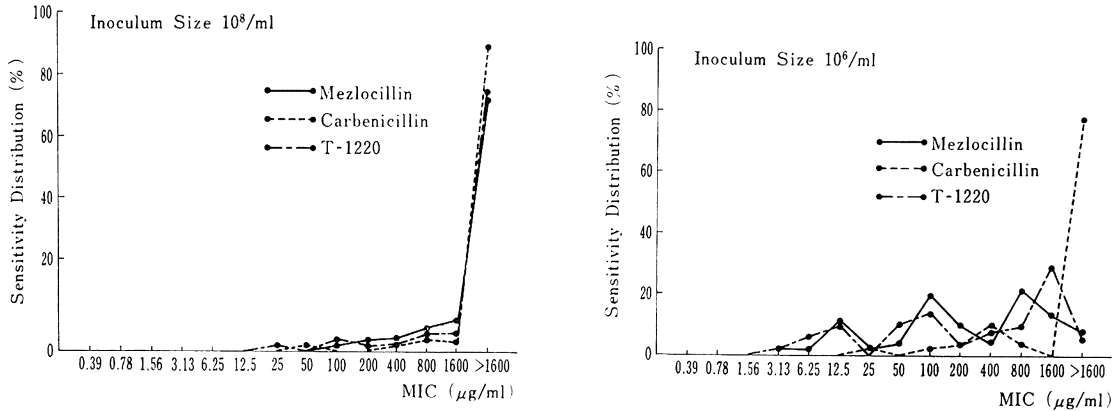
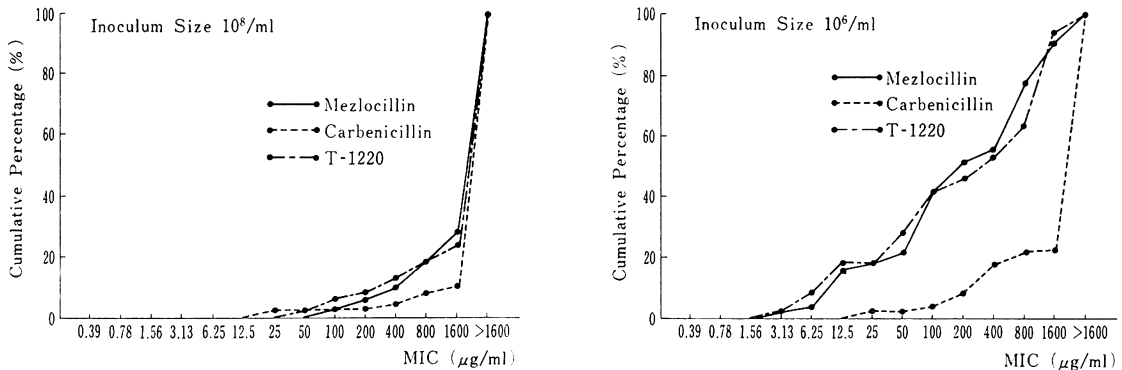


Fig. 7 Antibacterial activity against clinical isolates  
(C) *Klebsiella pneumoniae* 50 strains



分布するが、Mezlocillin は 50~100  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。CBPC は 50~400  $\mu\text{g/ml}$  に広く分布した。Fig. 3 は各々の薬剤を累積率で比較したものであるが、Mezlocillin は *Pseudomonas aeruginosa* に対しては CBPC とほぼ同じ抗菌力であった。

*E. coli* 50株に対する抗菌力は Fig. 4 に示すように 10<sup>8</sup>/ml では 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークを有し、Mezlocillin と T-1220 とはほぼ同じ抗菌力があり、12.5  $\mu\text{g/ml}$  にピークのある CBPC より 2段階程度すぐれた抗菌力であった。1,600  $\mu\text{g/ml}$  にも発育阻止不可能な菌は 3 剤とも 30~40% にみられた。

10<sup>6</sup>/ml 接種では、T-1220 は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に、Mezlocillin は 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に、CBPC は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  にピークがみられた。また 1,600  $\mu\text{g/ml}$  にも発育阻止されない株は Mezlocillin で 2 株 (4%) T-1220 で 1 株 (2

%) であるのに対し、CBPC では 18 株 (36%) にみられた。

Fig. 5 はそれらを累積率でみたものである。

次に *Klebsiella pneumoniae* 50株に対する抗菌力では、Fig. 6 に示すように最小発育阻止濃度が 10<sup>8</sup>/ml 接種では Mezlocillin で 36 株 (72%) T-1220 で 38 株 (76%) CBPC で 45 株 (90%) が 1,600  $\mu\text{g/ml}$  以上であったが、10<sup>6</sup>/ml 接種では、CBPC で 39 株 (78%) が依然として 1,600  $\mu\text{g/ml}$  でも阻止不能であるのに対し、Mezlocillin は 12.5  $\mu\text{g/ml}$  で 6 株 (12%)、100  $\mu\text{g/ml}$  で 10 株 (20%) と、CBPC に比し、低い濃度で発育阻止が可能であった。T-1220 も Mezlocillin とほぼ同様の成績であった。

Fig. 7 はそれらを累積率でみたものである。

Indole 陽性 *Proteus* 群 19 株についての検討では Fig.

Fig. 8 Antibacterial activity against clinical isolates  
(D) Indol Positive *Proteus* spp. 19 strains

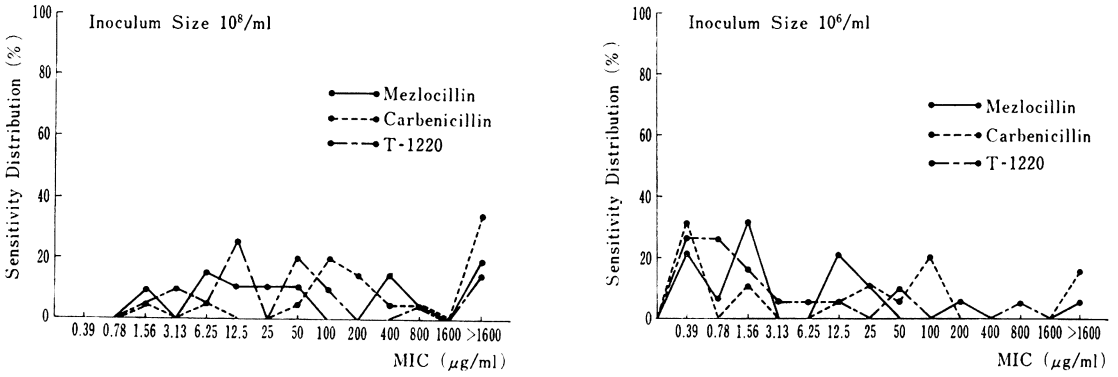


Fig. 9 Antibacterial activity against clinical isolates  
(D) Indol Positive *Proteus* spp. 19 strains

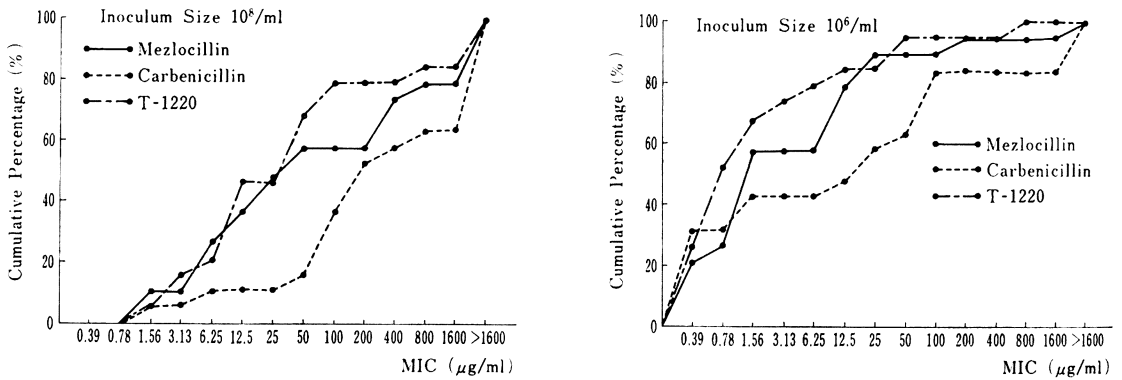


Fig. 10 Antibacterial activity against clinical isolates  
(E) *Proteus mirabilis* 22 strains

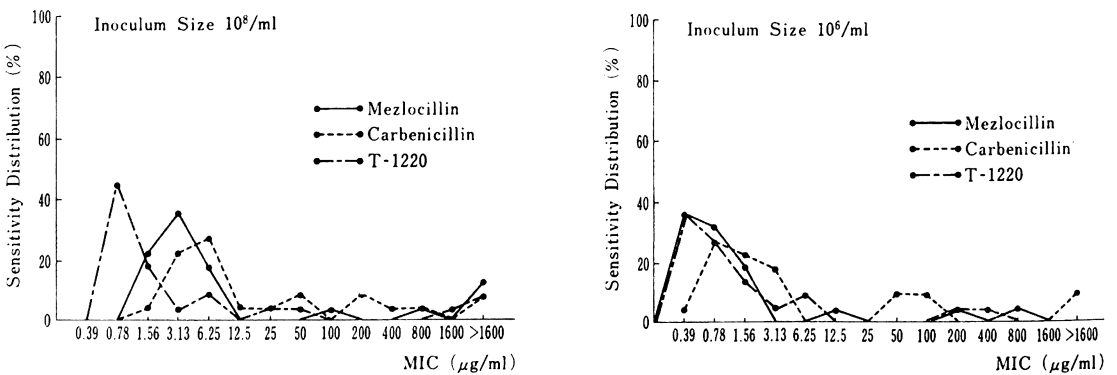


Fig. 11 Antibacterial activity against clinical isolates  
(E) *Proteus mirabilis* 22 strains

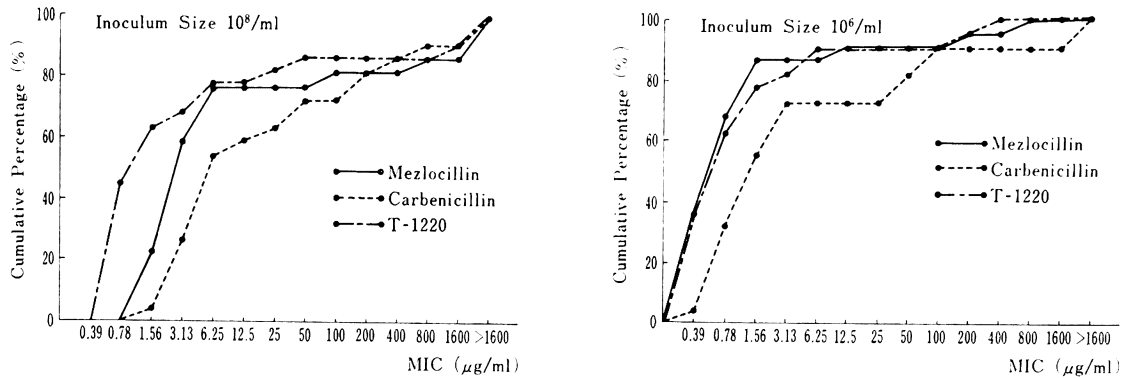
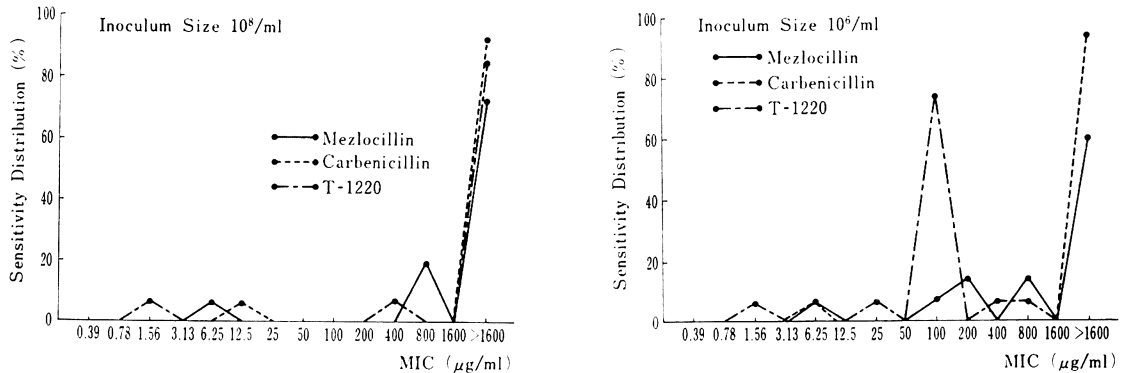


Fig. 12 Antibacterial activity against clinical isolates  
(F) *Serratia marcescens* 15 strains



8に示すように、 $10^8$ /ml接種では Mezlocillin は 6.25 ~50 µg/ml, 400 µg/ml および 1,600 µg/ml 以上とひろく分布していた。CBPC は 100~400 µg/ml と、1,600 µg/ml 以上に大部分が分布していた。T-1220 では 12.5 µg/ml と 50 µg/ml にピークがみられた。 $10^6$ /ml 接種では Mezlocillin は 0.39 µg/ml に 4 株 (21.1%)、1.56 µg/ml に 6 株 (31.6%)、12.5 µg/ml に 4 株 (21.1%) と 3 つのピークがみられた。CBPC では 0.39 µg/ml に 6 株 (31.6%)、100 µg/ml に 4 株 (21.1%) と 2 つのピークがあった。T-1220 は 0.39~1.56 µg/ml に 13 株 (68.4%) が分布していた。

Fig. 9 はそれらを累積率でみたものである。

*Proteus mirabilis* 22株に対する抗菌力は、Fig. 10に示すように  $10^8$ /ml 接種では Mezlocillin は 3.13 µg/ml にピークがあり、CBPC では 6.25 µg/ml に、T-1220

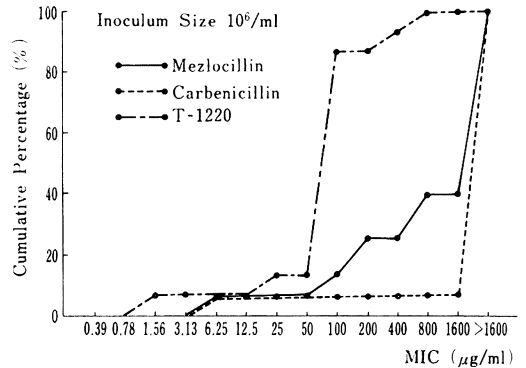
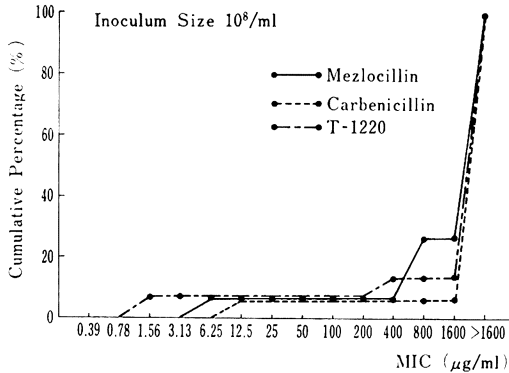
では 0.78 µg/ml にピークがあった。 $10^6$ /ml 接種では Mezlocillin, T-1220 ともに多くの株が (Mezlocillin で 86.4%, T-1220 で 77.3%) 1.56 µg/ml 以下で発育阻止可能であった。CBPC では、1~2段階程度高い MIC を示した。

Fig. 11 はそれらを累積率でみたものである。

$10^8$ /ml 接種では T-1220>Mezlocillin>CBPC の順であった。 $10^6$ /ml 接種では Mezlocillin と T-1220 に差はみられなかった。

*Serratia marcescens* 15株での検討では、Fig. 12に示すように  $10^8$ /ml 接種では Mezlocillin, T-1220, CBPC の3剤とも大部分が 1,600 µg/ml 以上の MIC であった。また  $10^6$ /ml 接種では T-1220 のみが 100 µg/ml に 11 株 (73.3%) が分布したが、Mezlocillin では 9 株 (60%)、CBPC は 14 株 (93.3%) が、1,600 µg/ml 以

Fig. 13 Antibacterial activity against clinical isolates (F) *Serratia marcescens* 15 strains



上の MIC であった。

Fig. 13 はそれらを累積率でみたものである。

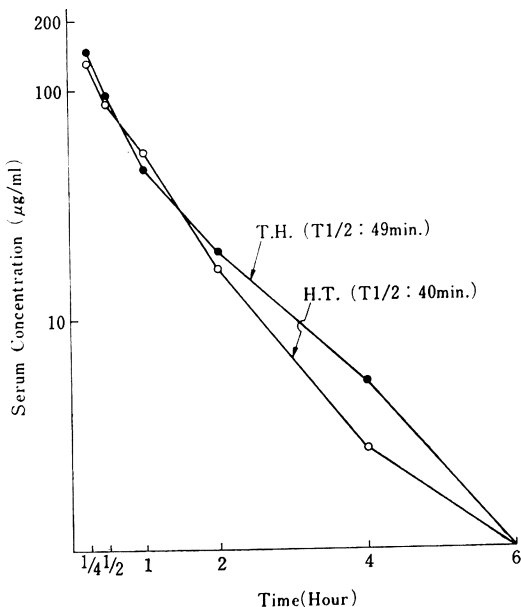
III. 吸収・排泄

(1) 対象および投与方法

健康成人男子 2 名 (Volunteer T. H. 体重 51 kg, Volunteer H. T. 体重 64 kg) に Mezlocillin 2g を静脈内投与し、血中濃度および尿中排泄量を測定した。Mezlocillin 2g を 5% ブドウ糖 40 ml に溶解し、約 3 分かけて緩徐に投与した。

(2) 測定方法

Fig. 14 Serum concentrations after intravenous administration of Mezlocillin 2g



Mezlocillin の測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層平板カッパ法によった。標準曲線は、血中濃度の測定には血清希釈で、尿中濃度の測定には 0.1 MPBS pH 7.0 の希釈系列を用いた。また測定に供する血清は適時ヒト血清で、尿は 0.1 MPBS pH 7.0 で希釈して、測定に供した。

(3) 結果

Mezlocillin 2g 静脈内投与後の血中濃度は Fig. 14 に示すごとく、投与15分後で 150~148 μg/ml となり、以後直線的に減少し、30分後では 94~88 μg/ml、1時間後で 48~54 μg/ml、2時間後で 20~17.6 μg/ml、4時間後で 5.8~2.7 μg/ml、6時間後には測定不能であった。

血中濃度半減期 (T<sub>1/2</sub>) は 40~49分と短い半減期であった。

Fig. 15 に示した尿中排泄は、Volunteer T. H. については、投与後2時間までの尿中濃度は 1,960 μg/ml、2~4時間では 480 μg/ml、4~6時間では 280 μg/ml となり、投与後6時間までの尿中回収率は49.4%であった。また Volunteer H. T. では投与後2時間までの尿中濃度は 4,000 μg/ml に達し、2~4時間で 1,300 μg/ml、4~6時間で 400 μg/ml と減少した。投与後6時間までの尿中回収率は48%であった。

Mezlocillin の腎クリアランスは、Volunteer T. H. で 115 ml/min. Volunteer H. T. で 111.1 ml/min. であった。

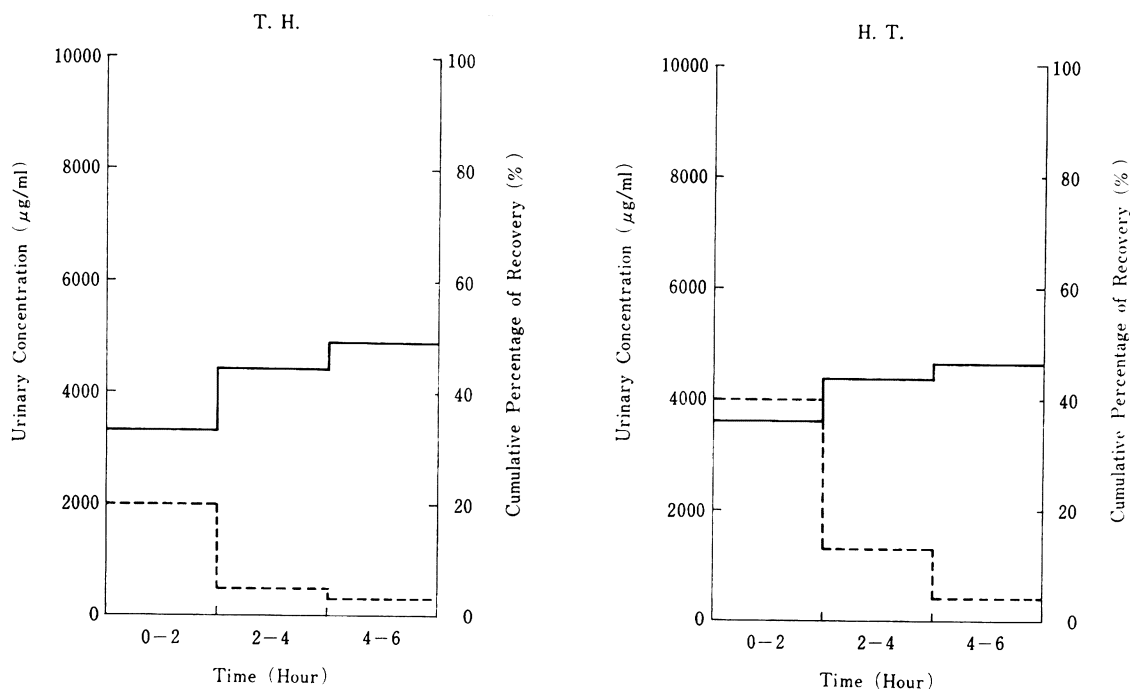
IV. 臨床成績

上記の基礎的検討にふまえて、複雑性尿路感染症患者に Mezlocillin を投与し、その臨床的効果を検討した。

(1) 対象および投与方法

当科に入院した患者で、尿路に基礎疾患を有し、起炎

Fig. 15 Urinary excretions after intravenous administration of Mezlocillin 2g



菌が  $10^4$ /ml 以上、尿中白血球が400倍視野にて毎視野10ヶ以上みとめられる複雑性尿路感染症患者に Mezlocillin を投与した。投与方法は Mezlocillin 2g を5%ブドウ糖液 40 ml に溶解し、2~3分かけてゆっくりと静脈内投与した。投与量は1回 2g、1日の投与回数は2~3回、投与期間は5日間とした。併せて Mezlocillin の投与前後において検血一般、血清トランスアミナーゼ、アルカリフォスファターゼ、血清尿素窒素、クレアチンを測定し、Mezlocillin の全身的影響を検討した。

### (2) 効果判定

Mezlocillin の効果判定は UTI 研究会の複雑性尿路感染症の効果判定基準<sup>3)</sup>を用いて行った。

### (3) 結果

複雑性尿路感染症患者20名に Mezlocillin を投与した。年齢は24~85才、すべて男性である。投与量別には 2g×2/日、5日間投与群10名、2g×3/日、5日間投与群10名であり、各々の症例を一括して Table 1, Table 2 に示す。

起炎菌は *E. coli* 4例、*Klebsiella pneumoniae* 3例、*Pseudomonas aeruginosa* 3例、*Serratia marcescens* 7例、*Proteus mirabilis*、*Enterobacter aerogenes*、*Strept. faecalis* 各1例である。

Mezlocillin による複雑性尿路感染症の総合効果は、

著効5例、有効5例、無効10例であり、有効率は50%である (Table 3)。これを更に 2g×2/日投与群と 2g×3/日投与群とに分けて総合効果をみたが、両群に差はみとめられなかった。

次にカテーテル留置の有無による Mezlocillin の 2g×2/日投与群と 2g×3/日投与群での総合効果を検討した。カテーテル留置群ではカテーテル非留置群と比較して、従来の報告と同じように、カテーテル留置群の有効率(40%)がカテーテル非留置群の有効率(60%)より低いが、各群での 2g×2/日投与群と 2g×3/日投与群の比較では、カテーテル留置群で、2g×3/日投与で著効が1例であるが、有効率で見ると差はない。またカテーテル非留置群では逆に 2g×2/日投与で著効が3例と 2g×3/日投与での著効1例をうまわり、投与回数を増しても総合効果に差はみられなかった (Table 4)。

Mezlocillin の細菌学的効果について、菌種別に検討した (Table 5)。

原因菌の消失が5、減少が2、菌交代が5、存続が8となり20例中12例に、原因菌に対する効果のみとめた。これを更に 2g×2/日投与群と 2g×3/日投与群に分けてみると、2g×3/日投与群に菌交代がやや多いが、2g×2/日投与群と 2g×3/日投与群との間に著明な差はみとめなかった (Table 6)。

次に各症例の原因菌に対する Mezlocillin の最小発育

Table 1 Mezlocillin treatment for complicated urinary tract infections (1)

No.	Name & Age	Diagnosis	Catheter	Dose	Before administration Isolated organism	WBC	After administration Isolated organism	WBC	Response	Side effects
1	Y. T. 79 y male	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	free	2 g × 2/day 5 days	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>9</sup> /ml (400 µg/ml)*	30/HPF	<i>Serratia</i> 10 <sup>4</sup> /ml	4/HPF	good	free
2	O. H. 74 y male	Acute pyelonephritis hypertrophy of prostate	urethra	2 g × 2/day 5 days	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>7</sup> /ml (25 µg/ml)	++	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>2</sup> /ml	10/HPF	good	free
3	Y. Y. 72 y male	Chronic cystitis cancer of prostate	urethra	2 g × 2/day 5 days	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml (400 µg/ml)	++	<i>E. coli</i> 10 <sup>2</sup> /ml	30/HPF	good	free
4	M. A. 41 y male	Acute pyelonephritis urethral stricture	free	2 g × 2/day 5 days	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup> /ml (25 µg/ml)	++	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>2</sup> /ml	2/HPF	excellent	eosinophil increased, bittertaste free
5	K. S. 72 y male	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	free	2 g × 2/day 5 days	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup> /ml (800 µg/ml)	++	sterile	4/HPF	excellent	free
6	A. N. 77 y male	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	urethra	2 g × 2/day 5 days	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup> /ml (400 µg/ml)	++	<i>Serratia</i> 10 <sup>4</sup> /ml	10/HPF	poor	free
7	B. K. 72 y male	Chronic cystitis cancer of prostate	free	2 g × 2/day 5 days	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> /ml (6.25 µg/ml)	++	sterile	2/HPF	excellent	free
8	H. U. 59 y male	Chronic cystitis bladder cancer	free	2 g × 2/day 5 days	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup> /ml (100 µg/ml)	15/HPF	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> /ml	8/HPF	poor	free
9	T. T. 72 y male	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	urethra	2 g × 2/day 5 days	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>6</sup> /ml (200 µg/ml)	20/HPF	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>5</sup> /ml	6/HPF	poor	free
10	S. T. 70 y male	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	urethra	2 g × 2/day 5 days	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup> /ml (>1,600 µg/ml)	20/HPF	<i>Serratia</i> 10 <sup>4</sup> /ml	10/HPF	poor	free

\* Values in parentheses refer to MIC values of pathogens



Table 2 Mezlocillin treatment for complicated urinary tract infections (2)

No.	Name & Age	Diagnosis	Catheter	Dose	Before administration Isolated organism	WBC	After administration Isolated organism	WBC	Response	Side effects
11	S. F. male 85 y	Chronic cystitis urethrocutaneous fistel	cystostomy	2 g × 3/day 5 days	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml (50 µg/ml)*	++	<i>Serratia</i> 10 <sup>4</sup> /ml	4/HPF	good	free
12	Y. K. male 24 y	Chronic pyelonephritis renal stone	free	2 g × 3/day 5 days	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> /ml (>1,600 µg/ml)	++	<i>Proteus vulgaris</i> 10 <sup>4</sup> /ml 25/HPF		poor	BUN slightly increased
13	N. T. male 79 y	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	urethra	2 g × 3/day 5 days	<i>Serratia</i> 10 <sup>4</sup> /ml (>1,600 µg/ml)	15/HPF	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup> /ml 20/HPF		poor	free
14	I. Y. male 63 y	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	free	2 g × 3/day 5 days	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>7</sup> /ml (>1,600 µg/ml)	15/HPF	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> /ml ++		poor	free
15	Y. T. male 83 y	Chronic cystitis bladder stone	free	2 g × 3/day 5 days	<i>Enterobacter</i> 10 <sup>7</sup> /ml (>1,600 µg/ml)	++	sterile	4/HPF	excellent	free
16	M. J. male 67 y	Chronic cystitis bladder cancer	free	2 g × 3/day 5 days	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup> /ml (800 µg/ml)	++	<i>Serratia</i> 10 <sup>7</sup> /ml ++		poor	free
17	I. H. male 53 y	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	urethra	2 g × 3/day 5 days	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>8</sup> /ml (>1,600 µg/ml)	++	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>4</sup> /ml ++ <i>Serratia</i> 10 <sup>4</sup> /ml		poor	free
18	G. K. male 72 y	Acute pyelonephritis hypertrophy of prostate	urethra	2 g × 3/day 5 days	<i>Serratia</i> 10 <sup>8</sup> /ml (800 µg/ml)	++	<i>Serratia</i> 10 <sup>8</sup> /ml ++		poor	free
19	N. A. male 69 y	Chronic cystitis bladder cancer	free	2 g × 3/day 5 days	<i>Strept. faecalis</i> 10 <sup>7</sup> /ml (25 µg/ml)	20/HPF	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml	3/HPF	good	free
20	T. R. male 72 y	Chronic cystitis hypertrophy of prostate	urethra	2 g × 3/day 5 days	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>7</sup> /ml (6.25 µg/ml)	++	sterile	2/HPF	excellent	free

\* Values in parentheses refer to MIC values of pathogens

阻止濃度 (MIC) と効果の関係を検討した。測定方法は日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>にて測定した。接種菌量は  $10^6$ /ml で測定した。

MIC を  $100 \mu\text{g/ml}$  以上と  $100 \mu\text{g/ml}$  未満に分けて総合効果との関係を検討した。原因菌の MIC が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上であった症例は14例で、著効2例、有効2例、無効10例、有効率28.6%であるのに対し、MIC  $100 \mu\text{g/ml}$  未満の症例6例では、著効3例、有効3例、有効率100%であった (Table 7)。

次に MIC と細菌学的効果について検討した。原因菌の MIC が  $100 \mu\text{g/ml}$  以上の14例では、消失2例 (14.3

%), 減少1例 (7.1%), 菌交代3例 (21.4%), 存続8例 (57.1%) であったのに対し、 $100 \mu\text{g/ml}$  未満の6例

Table 4 Clinical response of complicated urinary tract infections by Mezlocillin-treatment

(A) Catheter-indwelled cases

	Excellent	Good	Poor
2 g×2/day 5 days		2	3
2 g×3/day 5 days	1	1	3
Total	1	3	6

(B) Catheter-free cases

	Excellent	Good	Poor
2 g×2/day 5 days	3	1	1
2 g×3/day 5 days	1	1	3
Total	4	2	4

Table 3 Clinical response of complicated urinary tract infections by Mezlocillin-treatment

	Excellent	Good	Poor	Total
2 g×2/day 5 days	3	3	4	10
2 g×3/day 5 days	2	2	6	10
Total	5	5	10	20

Table 5 Bacteriological response by Mezlocillin-treatment

Pathogens	Eradicated	Decreased	Changed	Persisted	Total
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			2	1	3
<i>E. coli</i>	1	1	2		4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		1		2	3
<i>Serratia marcescens</i>	2			5	7
<i>Proteus mirabilis</i>	1				1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1				1
<i>Strept. faecalis</i>			1		1
Total	5	2	5	8	20

Table 6 Bacteriological response by Mezlocillin-treatment

	Eradicated	Decreased	Changed	Persisted	Total
2 g×2/day 5 days	3	2	1	4	10
2 g×3/day 5 days	2		4	4	10
Total	5	2	5	8	20

Table 7 Clinical response by Mezlocillin-treatment

MIC of pathogens* ( $\mu\text{g/ml}$ )	Excellent	Good	Poor	Total
$\geq 100$	2	2	10	14
$< 100$	3	3		6
Total	5	5	10	20

\* Inoculum size  $10^6/\text{ml}$ 

Table 8 Bacteriological response by Mezlocillin-treatment

MIC of pathogens* ( $\mu\text{g/ml}$ )	Eradicated	Decreased	Changed	Persisted	Total
$\geq 100$	2	1	3	8	14
$< 100$	3	1	2		6
Total	5	2	5	8	20

\* Inoculum size  $10^6/\text{ml}$ 

Table 9 Clinical response by Mezlocillin-treatment

	Excellent	Good	Poor
$2\text{g} \times 2/\text{day}$	*++	○●*	○○○*
$2\text{g} \times 3/\text{day}$	●*	●+	○○○ ***

## Annotations to Table 9 and Table 10

○...Catheter-indwelled, MIC more than  $100\ \mu\text{g/ml}$ ●...Catheter-indwelled, MIC less than  $100\ \mu\text{g/ml}$ \*...Catheter-free, MIC more than  $100\ \mu\text{g/ml}$ +...Catheter-free, MIC less than  $100\ \mu\text{g/ml}$ 

Table 10 Bacteriological response by Mezlocillin-treatment

	Eradicated	Decreased	Changed	Persisted
$2\text{g} \times 2/\text{day}$	*++	○●	*	○○○*
$2\text{g} \times 3/\text{day}$	●*		●***+	○○○*

See the annotations of Table 9

では、消失3例(50%)減少1例(16.7%),菌交代2例(33.3%)で、原因菌が存続した症例はなかった(Table 8)。

更にカテーテル留置の有無と原因菌のMIC( $100\ \mu\text{g/ml}$ 以上と $100\ \mu\text{g/ml}$ 未満)からみた4群について、 $2\text{g} \times 2/\text{day}$ 投与群と $2\text{g} \times 3/\text{day}$ 投与群との総合効果および細菌学的効果の違いを検討したが、今回の治験では1日の投与回数を増しても総合効果、細菌学的効果をあげることはできなかった(Table 9, 10)。

## (4) 副作用

症例4で、Mezlocillin 静注後毎回口の中が苦いと訴えたが、投与の継続は可能であった。なお、本症例はCBPC 投与時にも全く同じ症状を呈したが、投与の継続は可能であった。

血液検査所見では、症例4で好酸球が2%から8%へと軽度の上昇をみた。また症例12でBUNが $15\ \text{mg/dl}$ から $24\ \text{mg/dl}$ へと上昇した。この症例は投与終了後7日目のBUNは $13\ \text{mg/dl}$ となっており、Mezlocillin 投与による一過性の上昇と考えられる。これら以外の症例では検査所見の悪化をみたものではなく、大部分は正常範囲内での変動であった(Fig. 16, 17, 18)。

症例13は術後の貧血のため、本剤投与中に $1,000\ \text{ml}$ の輸血をしたために、赤血球数が $309 \times 10^4/\text{ml} \rightarrow 400 \times 10^4/\text{ml}$ 、ヘマトクリットが27% $\rightarrow$ 39%へと変動した。

Fig. 16 Changes of blood cell count by Mezlocillin-treatment

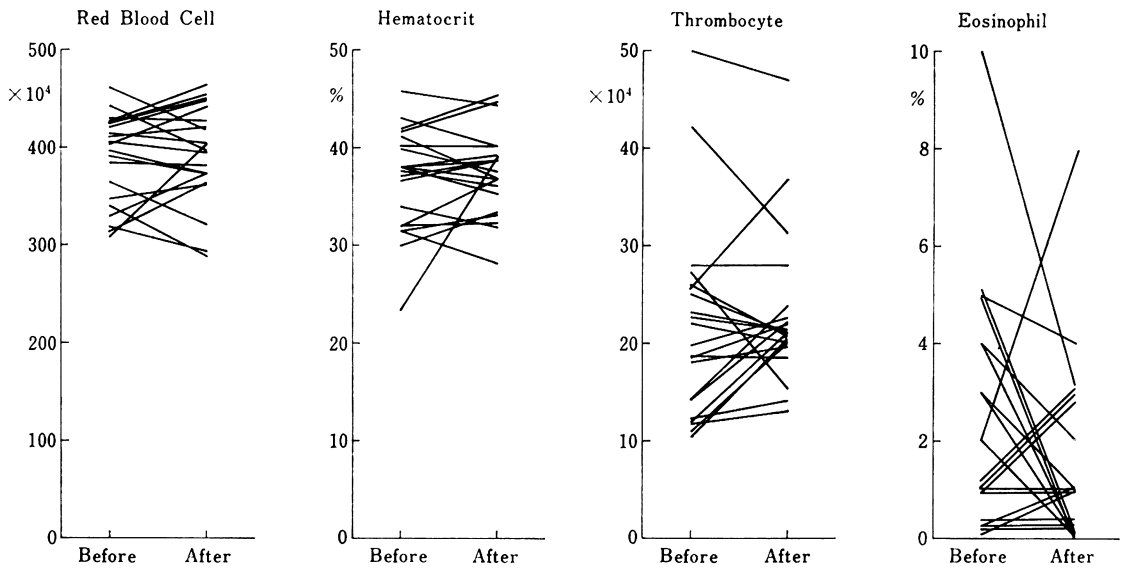
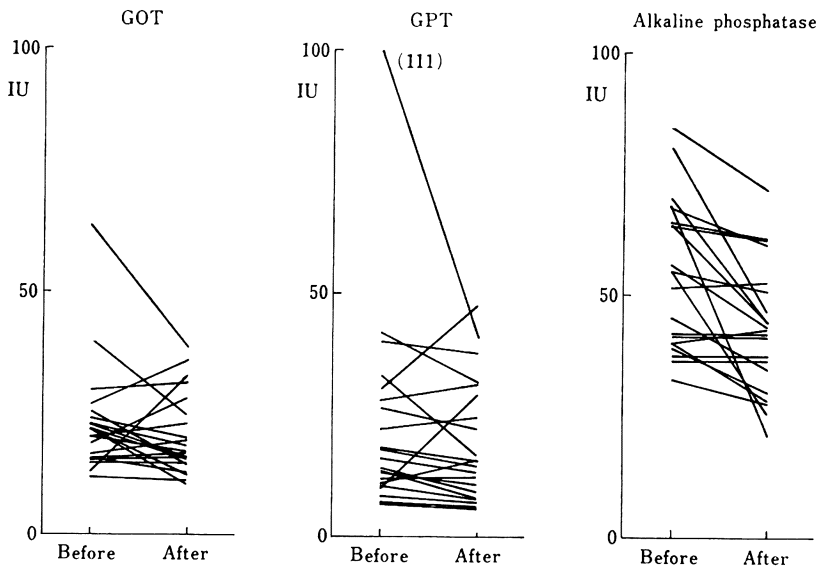


Fig. 17 Changes of liver functions by Mezlocillin-treatment

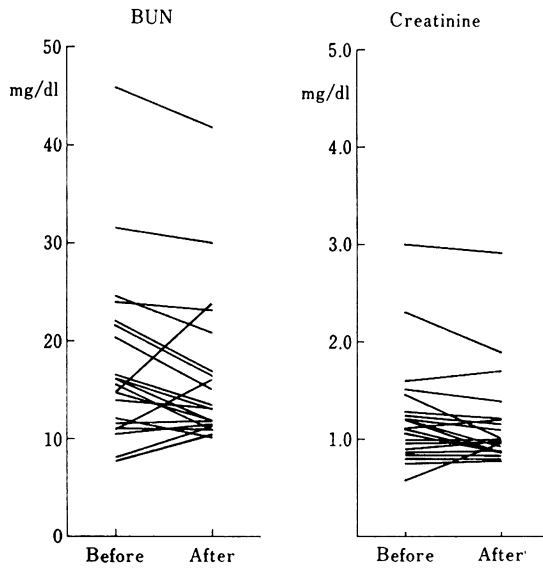


#### V. 考 察

複雑性尿路感染症は、基礎疾患の存在、尿路形態の異常、カテーテル留置などのために一般的には難治性であることが多い。起炎菌もグラム陰性桿菌、特に *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* が多く、最近は特に opportunistic pathogens として *Serratia*, *Pseudomonas* の増加が注目されている<sup>4,5)</sup> これらグラム陰性桿菌感染症治療薬としての最近の抗生物質の開発は著しいものがある<sup>6,7)</sup>。

Mezlocillin はドイツ・バイエル社で開発された新合成ペニシリンであり、グラム陰性桿菌の中でもその治療に困難する *Pseudomonas aeruginosa* に対しても有効な抗生物質として、その臨床的応用が期待される一つである。本剤の抗菌スペクトラムは、グラム陽性菌では CBPC とほぼ同程度、グラム陰性菌でも *Proteus vulgaris* にすぐれた感受性を示し、*Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力を示すことが報告されている<sup>1)</sup>。

Fig. 18 Changes of renal functions by Mezlocillin-treatment



著者らは、当教室保存の臨床分離菌のうち、*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* spp., *Serratia marcescens* について本剤の感受性を検討して次のような結果を得た。つまり *Pseudomonas aeruginosa* では  $10^8$ /ml 接種では Mezlocillin, CBPC は同程度の感受性分布であるが  $10^6$ /ml 接種では 1 管程度、Mezlocillin が優れている。T-1220 はいずれの場合も Mezlocillin, CBPC よりも試験管内抗菌力はすぐれている。

*E. coli* では  $10^8$ /ml 接種では Mezlocillin は T-1220 とともに CBPC よりも 2 管程度抗菌力が強く、 $10^6$ /ml 接種では Mezlocillin = T-1220 > CBPC であった。

*Klebsiella pneumoniae* に対しては CBPC, Sulbenicillin (SBPC) とともに抗菌力は弱く、MIC が  $200 \mu\text{g}/\text{ml}$  以上の株は、CBPC, SBPC とともに 87% である<sup>8)</sup>。Mezlocillin, T-1220 とともに  $10^8$ /ml 接種では大部分の株がやはり高度耐性であるが、接種菌量を減じると高濃度ではあるが、感受性を示す株がみられる。これと同じ現象は、同じ合成ペニシリンの PC-904 でもみられ<sup>9)</sup>、試験管内抗菌力からみると、*Klebsiella* 感染症の一部にも有効性を示しうることを示唆する成績といえよう。

インドール陽性 *Proteus* spp. では  $10^8$ /ml,  $10^6$ /ml 接種のいずれも Mezlocillin が CBPC よりもすぐれている。

*Proteus mirabilis* では 3 剤ともすぐれた抗菌力を示すが、 $10^8$ /ml 接種では T-1220 > Mezlocillin > CBPC となり、 $10^6$ /ml 接種では、Mezlocillin = T-1220 > CBPC

となり、*Proteus* 感染症に対する Mezlocillin の効果が期待される。

*Serratia marcescens* については接種菌量を少なくすると高濃度ながらも発育阻止される株がみられたが、Aminoglycoside 系抗生物質の抗菌力とはかなりの差があり<sup>10)</sup>。また少数例の検討であるので臨床的效果を得ることができるかどうかは結論は出せない。

一方、Mezlocillin の血中濃度については、Mezlocillin 2 g 静注時の血中濃度は 15 分値で約  $150 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。CBPC, SBPC の 2 g 静注時のピークはともに 15 分で、その濃度は CBPC で  $147.9 \mu\text{g}/\text{ml}$ , SBPC で  $102.5 \mu\text{g}/\text{ml}$  であり<sup>11)</sup>。Mezlocillin は CBPC とほぼ同じ濃度であった。また血中半減期は CBPC 2 g 静注で  $42 \pm 3$  分 SBPC 2 g 静注で  $43 \pm 2$  分と報告されており<sup>11)</sup>、Mezlocillin もこれとほぼ同じ半減期であった。

尿中排泄については、渡辺らが<sup>11)</sup> 検討した CBPC 2 g SBPC 2 g 静注時の 6 時間までの尿中回収率は前者で 83%、後者で 63% であり、今回、著者らの検討した Mezlocillin 2 g 静注の 6 時間までの回収率は 46.2 ~ 49.6% で CBPC, SBPC よりも低い回収率であった。

さて複雑性尿路感染症は単純性尿路感染症と比較し、その尿路形態の異常、カテーテル留置などの条件によって一般に難治性であることが多い。従って抗生物質の投与量も、有効濃度を確実に得るために増量する傾向にある。抗生物質は投与量を増せばそれだけ治療効果があるはずであるが、毒性の問題があり、無制限に増量できない。それゆえ治療効果を最大限あげるために投与方法

(投与回数, 投与間隔, 投与ルートなど)と治療効果との関係を検討することは臨床上重要な問題である。

五島らは<sup>12)</sup>, 実験感染における SBPC の分割投与と治療効果を検討し, 1回投与よりも分割投与が優れており, 有効濃度の持続期間が重要であることを報告している。有効濃度を長く保持するためには投与ルートとして点滴静注が有効であると思われるが, 尿路感染症患者では, 無症候性細菌尿の患者が比較的多い。そのためこのような無症候性細菌尿の患者に点滴静注を行い患者を長時間拘束することが困難であることも事実である。そこで著者は, 本剤の血中半減期が40~49分と比較的短いことも考え合わせて, 複雑性尿路感染症患者に本剤の2gを1日3回投与して有効濃度の持続をはかり, 1日2回投与群における臨床効果と少数例ではあるが比較検討した。効果判定は UTI 研究会の判定基準によったが, 総合効果において, 1日2g×3回投与群と1日2g×2回投与群とは差はみられなかった。これをカテーテル留置の有無によって検討したが, いずれもその効果の上では差はなかった。前述のように, 抗生物質はその投与量を増すか, 投与回数を増せばその効果が高くなるはずであるが, 今回の著者らの成績では, 臨床効果に差が出なかった理由として症例数が少ないことのみではなく, 複雑性尿路感染症という疾患にすべてを一括して効果判定に供したためと考えられる。臨床試験上も背景因子を可及的に揃えて投与量ないし, 投与回数と効果の関係を検討すべきと考える。

次に投与群別に細菌学的に検討したが, 原因菌に対する効果として, 2回投与群では, 原因菌の消失4例(完全消失3例, 菌交代1例), 3回投与群では原因菌の消失6例(完全消失2例, 菌交代4例)と3回投与群がやや良い成績であったが, 菌種別では各群が更に少数例となるため結論は出せない。

さて細菌性尿路感染症においては, 基礎疾患, 罹患臓器, カテーテル留置などの各種の宿主条件, 起炎菌の種類および薬剤感受性などから総合的に抗生物質を選択しなければならないことは言うまでもない。

同一疾患においても, 起炎菌が異なるか, あるいは同種起炎菌であっても薬剤感受性に大きな差がある場合には, 臨床の効果もおおのずと違うことは容易に推察できる。

一般に抗生物質の感染治療効果を望む場合は抗菌スペクトラムと, その菌種の感受性分布をみて抗生物質を選択するわけであるが, 感受性を示すであろう菌種でも無効であることや, 逆の事例も臨床的にはしばしば遭遇する。これはカテーテルなどの諸要因のみではなく, 各症例毎の起炎菌の感受性がどうなのかということが問題に

なると思われる。

石神<sup>13)</sup>は, 大量療法としてではあるが, MIC さらには MBC を検索して非適応例を除外することが必要であり, 複雑性尿路感染症にあっては CBPC では MIC が12.5~100 µg/ml までの起炎菌は適応と考えられるとしている。

大越<sup>14)</sup>は SBPC の成績を集計し, 起炎菌の MIC が100 µg/ml 以下の場合には有効率が70%であるのに対し, 200 µg/ml 以上の症例ではすべて無効であったとしている。

Mezlocillin においては起炎菌の MIC が100 µg/ml 以上の14例では有効率が28.6%であるのに対し, 100 µg/ml 未満の6例では有効率100%となっており, 細菌学的効果においても MIC が100 µg/ml 以上の14例中起炎菌が存続したものは8例(57.1%)であるのに対し, 100 µg/ml 未満の6例では起炎菌はすべて消失した。以上の成績から起炎菌の MIC が100 µg/ml 以上の症例の有効率をあげるためには, さらに本剤の大量投与, 投与方法としての点滴静注の考慮などが必要になると考える。

副作用については, 著者らの検討した20例のうち, Mezlocillin によるものとして静注後毎回口の中が苦いと訴えたものが1例, 検査値の異常変化は, 好酸球が2%→8%へと上昇した1例, BUN が15 mg/dl から24 mg/dl へと一過性上昇した1例の合計3例にみられた。

他の重篤なアナフィラキシーショック, 発疹, 血管痛などは経験しなかったが, 他のペニシリン剤と同様にアナフィラキシーなどに留意しなければならないことは言を待たない。

## VI. 結 語

新合成ペニシリンである Mezlocillin について, 基礎的, 臨床的検討を行い, 次のような結果を得た。

1. 臨床分離株に対する Mezlocillin の抗菌力は *Pseudomonas aeruginosa* では CBPC とほぼ同程度であり, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, インドール陽性 *Proteus* spp. では CBPC よりも1~3管程度優れた成績であった。*Klebsiella pneumoniae* では接種菌量を減ざると, 高濃度ではあるが発育が阻止される株がみられた。

2. 健康成人に Mezlocillin 2g を静脈内投与した時の血中濃度のピークは15分で, 約150 µg/ml に達し, 血中半減期は40~49分であった。

尿中排泄は投与0~2時間で2,000~4,000 µg/ml に達し, 6時間までの尿中回収率は48~49%である。

3. 複雑性尿路感染症患者20名に Mezlocillin 1日2g×2回ないし, 2g×3回を5日間静脈内投与してその効果を検討した。

総合効果は著効5, 有効5, 無効10, 有効率50%であった。2g×2/日投与群と2g×3/日投与群の間に総合効果の上で差はみとめなかった。

4. 細菌学的には起炎菌の消失が5, 減少2, 菌交代5, 存続8であり, 20例中12例において起炎菌に対する効果がみられた。

5. 起炎菌のMICと総合効果の関係をみると Mezlocillin のMICが100 µg/ml未満の6例はすべて著効ないし有効であり, MICが100 µg/ml以上の14例では, 著効2, 有効2, 無効10, 有効率28.6%であった。

6. 副作用は, 静注後毎回口の中が苦いと訴えたものが1例, 好酸球の増多が1例, BUNの軽度一過性上昇が1例にみられた。他には, アナフィラキシーショック, 発疹, 血管痛などはみとめなかった。

#### 文 献

- 1) BAY f 1353 (Mezlocillin) 第1回研究会記録。1976 (personal communication)
- 2) 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
- 3) UTI 研究会: 複雑性尿路感染症の効果判定基準。1977
- 4) 国井乙彦: Opportunistic infection とグラム陰性桿菌。日本臨床 35: 14~20, 1977
- 5) 清水喜八郎: 感染症原因菌としてのグラム陰性桿菌。日本臨床 35: 21~25, 1977
- 6) 真下啓明: 最近の感染症とその治療の問題点。最新医学 31, 1253~1257, 1976
- 7) 上田 泰, 斉藤 篤, 山路武久, 大森雅久, 柴 孝也, 井原裕宣: グラム陰性桿菌感染症の化学療法, 日本臨床 35: 61~69, 1977
- 8) 小酒井望, 猪狩 淳, 小栗豊子: 試験管内抗菌力からみた抗生剤大量療法の検討。最新医学 29: 818~823, 1974
- 9) 宮本慎一: PC-904の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26: 425~435, 1978
- 10) 清水喜八郎, 奥住捷子, 人見照子, 長野百合子, 千葉房子, 千葉純江, 大塚正和, 坂上ノリ子: 感染症の変遷 セラチア感染症。App. Microbiology 19: 345~352, 1970
- 11) 渡辺健太郎, 中川圭一, 横沢光博: CBPC, SBPCの吸収排泄臓器内濃度について。最新医学 29: 830~837, 1974
- 12) 五島瑳智子, 小川正俊, 桑原章吾: *in vivo* 感染治療実験における分割投与と治療効果。第25回日本化学療法学会抄録集, 1977
- 13) 石神襄次: 抗生剤大量療法の適応と限界 Carbenicillin。最新医学 29: 850~858, 1974
- 14) 大越正秋, 池田直昭, 嶋 亮, 小川由英, 勝岡洋司: 抗生剤大量療法の適応と限界 スルペニシリン。最新医学 29: 859~866, 1974

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN

SHIN-ICHI MIYAMOTO, AKIRA NISIO, SHIGERU SAKAI and YOSHIAKI KUMAMOTO  
Department of Urology, Sapporo Medical College

Mezlocillin, a new semisynthetic penicillin, has a wide spectrum of activity against gram-positive and gram-negative bacteria.

Antimicrobial activity, concentration in blood and urinary excretion were studied.

The values of minimal inhibitory concentration (MIC) obtained with mezlocillin against clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* range between 12.5 and 200  $\mu\text{g/ml}$ .

Antimicrobial activity of Mezlocillin against *E. coli*, *Proteus mirabilis* and indole-positive *Proteus sp.* is superior to carbenicillin by 1~3 dilution steps.

After intravenous administration of 2 g of mezlocillin serum concentrations of about 150  $\mu\text{g/ml}$  were found after 15 minutes, and its half life is 40 to 49 minutes.

Following the intravenous administration of 2 g of mezlocillin, the urinary levels are 2000 to 4000  $\mu\text{g/ml}$  in the 0 to 2 hour specimen, and urinary recovery rate in the 0 to 6 hour specimen is about 49%.

Twenty patients with complicated urinary tract infections received mezlocillin intravenously for five days, ten of them 2 g of mezlocillin twice a day, and the other ten three times a day.

Clinical response was found to be excellent in five cases, good in six and failure in nine. No significant difference of overall response between the two groups was observed.

The original bacteria with MIC more than 100  $\mu\text{g/ml}$  eliminated during therapy in two of the fourteen patients. On the contrary, all of those with MIC less than 100  $\mu\text{g/ml}$  eliminated following administration of mezlocillin.

None of the patients experienced any adverse reactions as a result of intravenous administration of mezlocillin during the present study, except increasing eosinophils in one case, bitter taste in one case and elevation of BUN value in another case.