

Mezlocillin による尿路感染症の治療経験

熊沢 浄一・百瀬 俊郎

九州大学医学部泌尿器科

(主任：百瀬俊郎教授)

原 三信・原 孝彦・南里和成・山口秋人

三信会原病院泌尿器科

(院長：原三信)

半合成のペニシリン剤 BAY f 1353 (Mezlocillin) はドイツ・バイエル社により開発された新抗菌剤であり

Fig. 1 Chemical structure of Mezlocillin

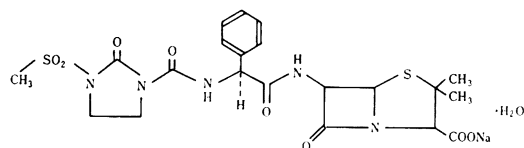


Fig. 1 のごとき化学構造を有している。基礎的研究の結果、静注により速やかに有効血中濃度に達し、肝、腎などによく移行し、尿中に高濃度に排泄されること、毒性が少ないこと、抗菌スペクトラムは Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC) と大差ないが、*Klebsiella* に対する抗菌活性は両剤よりすぐれていることが判明している¹⁾。

われわれも本剤の提供をうけ尿路感染症に対する臨床効果と副作用について検索したのでその成績を報告する。

I. 投与対象と投与方法

昭和51年5月より昭和52年3月までの九州大学泌尿器科及び三信会原病院泌尿器科外来、入院患者のうち、尿路感染症と診断された20例を対象とした。男性15例、女性5例であり年齢は28才から81才まで、投与期間は5～7日間であった。

1例のみは1回2g 1日2回(1日4g)の one-shot 静注投与を行ったが、他はすべて1回2g 1日2回(1日4g)の点滴静注投与を行った。

II. 観 察 項 目

下部尿路感染症では自覚症として頻尿、排尿痛、残尿の有無、程度、他覚症として尿混濁、尿中白血球の有無、程度、尿中細菌としては塗抹鏡顕と培養同定、定量培養の成績を観察項目とした。

上部尿路感染症では上記の他に自覚症として腰痛、他覚症として発熱の有無、程度を加えたものを観察項目とした。

参考として3濃度ディスク法による尿分離菌の ABPC, CBPC, Cefazolin (CEZ) に対する感受性検査と本剤投与前後の、末梢血の赤血球数、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Hct)、白血球数、血小板数、BUN、クレアチニン、Na、K、GOT、GPT についての検査も可能な限り施行した。

III. 臨床効果および副作用の判定

急性腎盂腎炎については尿中細菌、自覚症、尿所見すべてが正常化したものを著効、いずれか2つ以上の項目が改善あるいは消失したものを有効、その他を無効とした。慢性複雑性尿路感染症については UTI 薬効評価基準(第1版)⁶⁾に準じて判定した。すなわち、尿中細菌陰性化、尿中白血球正常化したものを著効、尿中細菌不変のものと尿中細菌菌交代し尿中白血球不変のものを無効、その他を有効と判定した。副作用については薬剤投与開始から終了までの間、その内容と程度を観察した。

IV. 成 績

投与20例の詳細は Table 1 に示すとおりであるが、総括すると単純性尿路感染症(急性腎盂腎炎)1例は著効、複雑性尿路感染症(慢性腎盂腎炎5例、慢性腎盂腎炎+慢性膀胱炎2例、慢性膀胱炎12例)19例中著効5例、有効2例、無効12例であり有効率7/19(37%)であった(Table 2)。

細菌学的効果を検討すると *E. coli* 3株のうち2株が消失し、1株が *Serratia* へ菌交代しており、*Klebsiella* 1株が *Serratia* へ菌交代していた。この菌交代例は *E. coli* と *Klebsiella* の混合感染が *Serratia* へ菌交代した(症例14)ものである。*Proteus mirabilis* 2株、*Enterobacter* 1株は消失したが *Proteus rettgeri* 1株、*Serratia* 3株、未同定グラム陰性桿菌1株は存続し、*Proteus vulgaris* 4株のうち2株は消失、2株は存続、

Table 1 Clinical results

No.	Name	Sex	Age	Body Weight (kg)	Diagnosis	Complication	Mezlocillin	
							Daily dose (g)	Days
1	M	♀	72	47	acute pyelonephritis	—	2×2 d. i.	5
2	N	♀	40	50	chronic pyelonephritis	rt. kidney stone	2×2 d. i.	5
3	K	♂	29	55	chronic pyelonephritis	bil. kidney stone	2×2 d. i.	5
4	U	♀	33	43	chronic pyelonephritis	bil. V. U. R.	2×2 d. i.	5
5	S	♀	28	42	chronic pyelonephritis	rt. V. U. R.	2×2 i. v.	5
6	I	♀	38	40	chronic pyelonephritis	Neurogenic bladder (indwelling urethral catheter)	2×2 d. i.	5
7	M	♂	37	72	chronic pyelonephritis chronic cystitis	Urethral stenosis (cystostomy)	2×2 d. i.	5
8	N	♂	81	52	chronic pyelonephritis chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	5
9	M	♂	74	38	chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	5
10	S	♂	64	59	chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	5
11	I	♂	69	64	chronic cystitis	Prostatic hypertrophy (indwelling urethral catheter)	2×2 d. i.	5
12	M	♂	69	56	chronic cystitis	Prostatic hypertrophy Neurogenic bladder	2×2 d. i.	5
13	S	♂	69	54	chronic cystitis	Post. op. Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	5
14	O	♂	63	50	chronic cystitis	Post. op. Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	7
15	T	♂	70	80	chronic cystitis	Post. op. Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	7
16	K	♂	78	51	chronic cystitis	Post. op. Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	5
17	S	♂	74	76	chronic cystitis	Post. op. Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	5
18	E	♂	57	65	chronic cystitis	Post. op. Prostatic hypertrophy	2×2 d. i.	5
19	T	♂	60	42	chronic cystitis	Neurogenic bladder	2×2 d. i.	5
20	H	♂	66	58	chronic cystitis	Post. op. bladder tumor	2×2 d. i.	5

of Mezlocillin

Pathogens (/ml)	Sensitivity (Disc)			Sub- jective Symp- toms	Urinary Find- ings	Effect	Side effect
	ABPC	CBPC	CEZ				
<i>E. coli</i> (10 ⁶) ↓ —	—	—	++	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>Prot. mirabilis</i> (10 ⁵) ↓ —	++	++	++	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁵) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁴) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Prot. mirabilis</i> (10 ⁵) ↓ —	—	+	+	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>E. coli</i> (10 ⁴) ↓ —	+	++	++	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>Prot. rettgeri</i> (10 ⁷) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Prot. rettgeri</i> (10 ³) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Prot. vulgaris</i> (10 ⁷) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Prot. vulgaris</i> (10 ⁷) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Prot. vulgaris</i> (10 ⁶) ↓ —	—	—	—	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>Enterobacter</i> (10 ⁵) ↓ —	+	++	—	++ ↓ —	++ ↓ —	Excellent	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁴) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁴) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁴) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁴) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Serratia</i> (10 ⁵) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Serratia</i> (10 ⁵) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Prot. vulgaris</i> (10 ⁴) ↓ —	—	—	—	++ ↓ +	++ ↓ +	Good	—
<i>Klebsiella</i> } (10 ⁷) <i>E. coli</i> }	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Serratia</i> (10 ³) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁵) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁵) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Prot. vulgaris</i> (10 ⁷) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Prot. vulgaris</i> (10 ⁵) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
Gram negative Rod (10 ⁴) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
Gram negative Rod (10 ⁴) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Serratia</i> (10 ⁷) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Serratia</i> (10 ⁷) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Serratia</i> (10 ⁶) ↓	—	—	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Serratia</i> (10 ⁵) ↓	—	+	—	++ ↓	++ ↓	Failure	—
<i>Pseud. aeruginosa</i> (10 ⁴) ↓ —	—	++	—	++ ↓ +	++ ↓ +	Good	—

Table 2 Clinical results toward urinary infection

	Excellent	Good	Failure	Total
Acute Pyelonephritis	1			1
Chronic Pyelonephritis	3		2	5
Chronic Pyelonephritis Chronic Cystitis	1		1	2
Chronic Cystitis	1	2	9	12
Total	6	2	12	20

Table 3 Bacteriological results

Organism	Disappearance	Persistence	Change to another Organism	Total
<i>E. coli</i>	2		1	3
<i>Klebsiella</i>			1	1
<i>Prot. mirabilis</i>	2			2
<i>Prot. rettgeri</i>		1		1
<i>Prot. vulgaris</i>	2	2		4
<i>Enterobacter</i>	1			1
<i>Serratia Pseud.</i>		3		3
<i>aeruginosa</i>	1	4		5
Not identified Gram negative Rod		1		1
Total	8	11	2	21

Pseudomonas aeruginosa 5株のうち1株消失, 4株存続していた。細菌学的有効率は8/21 (38%) となる (Table 3)。

自覚的副作用は全例に認めなかった。臨床検査値の推移をみると症例6と症例20を除くと他はすべて正常値範囲内の変動であった。症例6は本剤投与前に認められた貧血と軽度の腎障害が本剤投与によっても悪化しておらず, 症例20は本剤投与前に GOT, GPT が軽度上昇していたが投与後には正常値となっていた (Table 4)。

V. 考 察

広域性スペクトラムを有する合成ペニシリン製剤は, 作用機序より考えて人体に影響の少ないすぐれた抗菌剤としてよく知られており, われわれもすでに同様の報告を行ってきた^{2,3,4,5)}。

Mezlocillin は Fig. 1 のごとき化学構造を有しているが, 基本的には ABPC や CBPC と同様の広域性スペクトラムを有しており *Klebsiella* に対しては特異にすぐれた抗菌力を示すとされている。今回 *Klebsiella* 感染例は *E. coli* との混合感染1例のみ (症例14) であったが, *Serratia* へ菌交代していた。しかし本症例は自

覚症が改善し, *Serratia* の菌数が $10^3/\text{ml}$ であったので総合臨床効果は有効と判定している。

今回の臨床効果を判定すると急性単純性腎盂腎炎1例を除くと他はすべて尿路に何らかの基礎疾患を有する複雑性症例であった。われわれが実際に治療に困惑しているのはこのようないわゆる複雑性尿路感染症である。複雑性尿路感染症が難治性であることはよく知られているが今回の総合臨床効果は37%であった。基礎疾患の種類, 程度, 尿分離菌種を考えるとよい成績といえる。今回は1日4g (2g×2) 投与のみを行ったが複雑性症例にはもう少し投与量を増量, たとえば1日6g (2g×3) などにした方がよいのではないと思われる。複雑性尿路感染症の尿路系基礎疾患は可能ならばなるべく早期に除去すべきであるが除去困難なものも多い。このような折に使用する抗菌剤はできるだけ副作用が少なく, 腎集中性が高く, 尿排泄率がよいものが望ましい。本剤はこの目的にかなった薬剤であるが既存の広域性ペニシリン剤はすでに広く普及しているので耐性菌, アレルギーの問題については充分認識しておく必要がある。

尿分離菌の推移を検討すると菌交代したのは1例 (症例14) のみであった。膀胱腫瘍術後 (TUR-Bt), 尿道留置カテーテル抜去後の症例20では *Pseudomonas aeruginosa* が消失していたが, 存続したものが4株あり本剤は *Pseudomonas aeruginosa* 感染例にはあまり有用ではないと思われる。*Serratia* 3株もすべて存続しており *Serratia* の感染例も本剤投与対象には不適当と考えられる。

自覚的副作用は全例に認められなかった。臨床検査値は症例6と症例20を除くとすべて正常値範囲内の変動であった。症例6は神経因性膀胱を基礎疾患として有し発熱発作を再三起したために入院した症例であり, 貧血と軽度の腎機能障害を本剤投与前に認めていた。本剤投与後も同様の検査値を認めたが悪化はしていなかった。症例20は投与前に GOT, GPT が軽度高値を示していたが本剤投与後には正常値を示したものであり, 本剤投与開始5日前行った経尿道的膀胱腫瘍術が関係していたものと思われる。なお今回の投与期間は5~7日間であったので, 短期間投与の副作用の検討であることを付記しておく。

VI. ま と め

1) 九州大学泌尿器科, 三信会原病院泌尿器科外来, 入院患者で尿路感染症と診断された20症例に Mezlocillin を投与した。

2) 投与期間は5~7日であった。1例は1日2g 1日2回の one-shot 静注投与を行った。他の19例はすべて1回2g 1日2回の点滴静注を行った。

Table 4 Results of laboratory examinations

Case No.	Medication	Erythrocyte (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Hct (%)	Leukocyte (/mm ³)	Platelet (10 ⁴ /mm ³)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	GOT	GPT
1	Before	404	13.1	36	5,200	31.6	14	1.0	143	4.9	29	16
	After	363	12.0	33.5	4,900	18.2	13	0.9	147	4.3	26	10
2	Before	440	12.6	38.7	6,400	30.3	13	0.7	146	4.5	15	8
	After	421	11.8	35.2	6,700	31.6	11	0.6	142	4.3	15	5
3	Before	456	15.6	46.2	7,200	22.4	18	1.0			23	38
	After	471	16.0	45.8	6,700	20.9	14	0.9			15	25
4	Before	344	10.3	31.1	7,200	12.2	20	0.7	142	4.8	20	15
	After	365	11.1	32.3	4,400	12.5	20	0.7	142	4.8	15	15
5	Before	421	13.0	38.5	5,700		13	0.7			10	15
	After	399	12.5	36.8	4,300		13	0.6			10	15
6	Before	309	9.3	26.5	5,200	24.4	33	3.6	137	4.9	32	12
	After	276	8.3	25.5	6,300	28.8	22	3.0	141	4.5	19	10
7	Before	421	14.1	39.5	5,400	21.0	18	0.9	143	4.5	21	15
	After	423	13.5	39.0	3,600	24.8	28	1.4	145	4.0	26	16
8	Before	343	12.1	36.0	7,500	13.8	16	1.0	141	3.9	34	12
	After	364	12.2	37.5	6,400	21.4	24	1.7	145	4.1	42	19
9	Before	394	11.9	37.1	6,500	23.2	15	0.8	146	3.7	15	15
	After	403	12.1	37.6	5,500	27.4	10	0.8	143	3.7	20	15
10	Before	411	13.4	38.4	5,400		12	0.7	141	4.1	25	20
	After	404	12.8	36.3	7,100		15	0.7	143	4.5	25	25
11	Before	428	13.8	40.5	11,000	30.6	16	0.9	141	4.1	22	10
	After	400	12.9	37.0	5,800	25.8	17	1.2	147	4.8	16	10
12	Before	406	12.6	36.4	6,700		12	0.9			50	50
	After	396	11.8	34.2	9,600		12	0.8			45	50
13	Before	447	15.3	44.5	8,100	20.4	12	1.1	142	4.0	25	11
	After	410	16.2	43.5	7,100	20.6	17	1.1	143	4.2	20	14
14	Before	378	12.4	36.9	9,500	12.0	18	0.7	143	4.2	30	25
	After	366	12.0	35.4	7,000	16.2	12	0.7	143	4.3	25	25
15	Before	502	15.5	45.3	5,700		12	1.0	144	3.6	40	40
	After	415	13.0	37.3	9,700		15	0.6	142	3.7	25	20
16	Before	447	14.7	43.0	9,500	26.2	17	1.4	140	5.4	29	14
	After	428	14.0	42.0	7,200	28.4	18	1.0	144	5.0	29	12
17	Before	442	14.2	40.5	4,800	20.6	17	1.1	143	4.8	28	12
	After	441	14.0	36.0	7,100	21.4	13	1.2	143	4.8	23	14
18	Before	381	12.1	35.2	9,500		9	1.0	143	4.0	20	30
	After	392	12.3	36.7	7,700		12	1.0	144	4.2	17	25
19	Before	389	13.3	38.0	5,800	34.0	17	1.4	140	4.7	30	13
	After	399	12.4	36.0	5,800	28.6	15	1.6	141	4.3	21	13
20	Before	365	13.1	35.0	9,800	21.4	16	1.2	143	4.6	71	51
	After	353	11.2	32.0	6,200	27.8	18	1.5	142	4.1	37	19

3) 急性単純性腎盂腎炎1例は著効, 複雑性尿路感染症19例は著効5例, 有効2例, 無効12例であり有効率7/19 (37%) であった。

4) 細菌学的には21株中8株が消失しており消失率は38%であった。

5) 副作用は全例に認めなかった。

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), 1977
- 2) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 筋注用 Ampic-

illin (HI-63) の尿路感染症に対する使用経験。Jap. J. Antibiotics 26: 290~293, 1973

- 3) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎: 尿路感染症に対する Amoxycillin の使用経験。Chemotherapy 21: 1711~1715, 1973
- 4) 熊沢浄一, 中牟田誠一, 百瀬俊郎, 原 三信, 原孝彦, 南里和成, 王丸鴻一, 日高正昭, 永芳弘之, 喜田 浩, 清原宏彦: Pivampicillin による尿路感染症の治療経験。Chemotherapy 22: 629~634, 1974
- 5) 熊沢浄一, 稗田 定, 百瀬俊郎: 尿路感染症に対す

る Pivmecillinam の使用経験。Chemotherapy 25:
305~309, 1977

6) 河田幸道：尿路感染症における薬効評価について。
第25回日本化学療法学会総会（岐阜），1977

CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN IN URINARY TRACT INFECTIONS

JOICHI KUMAZAWA, SHUNRO MOMOSE

Department of Urology, Kyushu University of Medicine (Director: Prof. S. MOMOSE)

SANSHIN HARA, TAKAHIKO HARA, KAZUSHIGE NANRI and AKITO YAMAGUCHI

Department of Urology, Sanshin-kai Hara Hospital

1. Mezlocillin was administered in 20 cases (in-and out-patients) of various urinary tract infections diagnosed at Department of Urology of Kyushu University and Sanshin-kai Hara Hospital.

2. Mezlocillin was administered one-shot intravenously (1 case) 2 g one time 4 g per day, or by drip infusion (19 cases) 2 g one time 4 g per day for 5 to 7 days.

3. As to clinical results, one case of acute simple pyelonephritis was excellent. Among 19 cases of complicated urinary tract infections, it was excellent in 5 cases and good in 2 cases and poor in 12 cases, the effective ratio being 37%.

4. As to the bacteriological result, there were eradication of the organisms in 8 (38%) out of 21 strains.

5. No side effects were observed in all cases.