

外科領域における Mezlocillin の基礎的、臨床的検討

柴田清人・由良二郎・品川長夫・鈴木一也・鈴木芳太郎・土井孝司

恵美奈 実・石川 周・高岡哲郎・水野 章

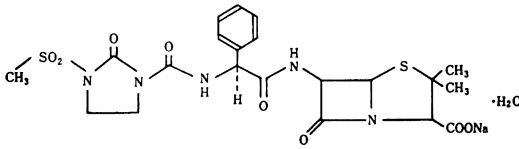
名古屋市立大学第一外科学教室

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る。

本剤はグラム陽性菌に対して典型的なペニシリン様活性を示し、グラム陰性菌に対しては、一般に Carbenicillin とほぼ同様で、*E. coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* 等に優れた抗菌力を示す。毒性も極めて軽度であり、動物実験において催奇形性作用は認められていない¹⁾。

今回、我々は本剤の提供を受けたので、若干の基礎的検討を行なうと共に、外科的感染症に使用したので、その成績を以下に報告する。

Chemical structure of Mezlocillin



I. 抗 菌 力

本剤は、グラム陽性およびグラム陰性菌に対して広範

囲の抗菌スペクトラムを有している。そこで今回、外科病巣分離の *Staph. aureus* 24 株, *E. coli* 26 株, *Ps. aeruginosa* 39 株について、Mezlocillin の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) を日本化学療法学会標準法に従って測定し、Carbenicillin (以下 CBPC と略) の MIC と比較検討した (Table 1)。

Staph. aureus については、 10^8 個/ml および 10^6 個/ml 接種において、本剤と CBPC とはほとんど同様な MIC の分布を示し、 ≤ 0.2 から ≥ 200 $\mu\text{g/ml}$ と幅広い MIC であった。

E. coli については、 10^8 個/ml, 10^6 個/ml 接種とも本剤は CBPC と比べて 1 段階の差をもって優れた MIC を示し、その分布は 0.8 から ≥ 200 $\mu\text{g/ml}$ と巾広く認められた。

Ps. aeruginosa については、 10^8 個/ml, 10^6 個/ml とも CBPC と比べて、わずかながら優れた MIC の分布を示したが、そのピークは両剤とも 100 $\mu\text{g/ml}$ にあった。

以上の成績より本剤は CBPC と比べて *Staph. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa* に対して同等もしくは 1 段階の差をもって優れた抗菌力を示すことが認められた。

Table 1 *In vitro* activity of Mezlocillin and CBPC

Organisms	Drugs	Inoculum size (cells/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
			≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	≥ 200
<i>St. aureus</i> 24 strains	CBPC	10^8 10^6	4 4	1	2 1	1	2 4	3 2	2 2	2 2	3 4	4 1	2 2
	Mezlocillin	10^8 10^6	4 4	1	3 1	2 2	3 4	2 1	1 3	2 3	3 2	2 1	2 2
<i>E. coli</i> 26 strains	CBPC	10^8 10^6				4	6 2	2 2	2 3	4 3	1 3	4 3	7 6
	Mezlocillin	10^8 10^6			1 4	5 3	2 1	2 4	4 2	2 3	3 2	2 2	5 5
<i>Ps. aeruginosa</i> 39 strains	CBPC	10^8 10^6							2	4 2	8 12	17 15	10 8
	Mezlocillin	10^8 10^6							1 2	5 6	13 9	13 16	7 6

II. 吸収・排泄

本剤の胆汁中移行を、家兎および臨床例で検討した。測定方法は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法にて行なった。標準曲線には、血清用には Moni-Trol I を、家兎胆汁用には本剤投与前に総胆管ドレナージを施行した家兎より採取した家兎胆汁を、ヒト胆汁用には、pH 8.0 の phosphate buffer を用いた。

Fig. 1 に Moni-Trol I と phosphate buffer の標準曲線を示した。

家兎胆汁中移行：総胆管ドレナージを施行した家兎3羽について本剤の胆汁中移行を検討した。本剤 20 mg/kg を筋注し、血中濃度は投与後30分、1、2、4、6時間のもの測定し、胆汁は投与後6時間までを各1時間ごとに全量を採取し検体とした。

その成績を Table 2, Fig. 2 に示した。

血中濃度は投与30分後にピーク値を示し、36~45 µg/ml (平均 39.7 µg/ml) で以後速やかに減少した。

胆汁中濃度は、2羽で0~1時間に 337.5, 322.5 µg/ml とピーク値を示し、1羽で1~2時間に 255.0 µg/ml とピーク値を示し、血中濃度の約7~9倍の濃度であった。また6時間後にも相当高い濃度を示していた。投与後6時間までの胆汁中排泄率は、9.9~15.8% (平

均12.5%) であり、家兎における本剤の胆汁中移行は極めて良好であると思われた。

ヒト胆汁中移行：胆道系疾患を有した臨床例5例において本剤の胆汁中移行を測定した。本剤 2g を 200 ml の5%糖液又は電解質液に溶解し、1時間にて点滴静注した。

Fig. 1 Standard curve of Mezlocillin

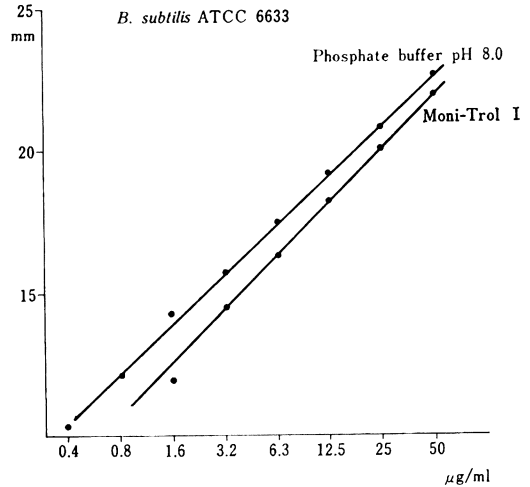


Table 2 Serum and bile levels of Mezlocillin in rabbits (20 mg/kg, I. M.)

Serum levels

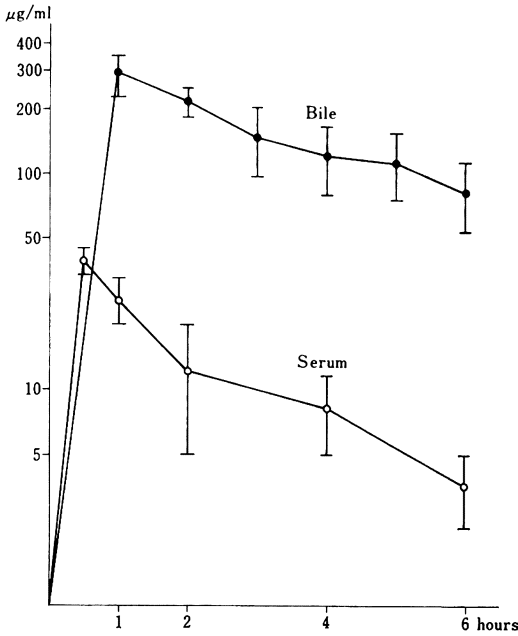
Case	Hours				
	1/2	1	2	4	6
1	38	30	19	10.5	9.5
2	45	30	15	4.7	2.3
3	36	18.5	4.1	10	4.9
Mean ± S. D.	39.7±4.7	26.2±6.6	12.7±7.7	8.4±3.2	3.6±1.3

(µg/ml)

Bile levels

Hours	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	0-6
No. 1 µg/ml	221.5	255.0	209.7	175.0	159	118.3	5.53 mg
mg	1.15	1.58	1.05	0.75	0.57	0.43	11.8%
No. 2 µg/ml	337.5	192.0	119.8	99.5	94.5	64.8	8.53 mg
mg	3.51	1.90	1.10	0.83	0.72	0.47	15.8%
No. 3 µg/ml	322.5	203.8	119.3	97.0	89.8	69.0	4.65 mg
mg	1.94	1.14	0.64	0.40	0.31	0.22	9.9%

Fig. 2 Serum and bile levels of Mezlocillin in rabbits (20 mg/kg, I. M.)



血中濃度を Table 3, Fig. 3, 胆汁中濃度を Table 4 に示した。

Case 1 は60才 男, 膵頭部癌にてPTCドレナージが施行してあり, MG 42, GOT 57, AIP 33.3 K. A. 単位, 総ビリルビン 4.9 mg/dl とやや肝機能障害を認めた。Case 2 は74才 男, Case 4 は54才 女, Case 5 は40才 女でいずれも胆石症の症例でTチューブドレナージが施行してあり, 肝機能検査値はほぼ正常であった。Case 3 は47才男, 慢性膵炎の症例でTチューブドレナージが施行してあり, GOT 68, GPT 151 と肝機能障害を示していた。

いずれの症例も術後胆汁排泄量が一定になった時点にて, 全ての抗生剤の投与を中止して, 少なくとも48時間以後に本剤の胆汁中移行を測定した。

血中濃度は, Case 1 から4 まではいずれも点滴終了時にそのピーク値を示し, 83~164 µg/ml であった。Case 5 は1時間値よりも30分値の方がやや高い結果となっているが, これは点滴の速度が当初速く入りすぎたためと考えられ, 点滴終了時にはかえってやや低い値となっていた。血中濃度は時間の経過と共に低下しているが, Case 1 と2は6時間後にも比較的高い値を示していた。平均血中濃度は点滴開始より30分値 85.8 µg/ml, 1時間値 128.5 µg/ml, 2時間値 57.3 µg/ml, 4時間値 32.3 µg/ml, 6時間値 17.4 µg/ml であった。

胆汁中濃度は, 肝機能, 胆汁量, ドレナージ方法等によってかなり変化する場合が多く, 各症例ともそのピーク時間は一定していないが, 1~2時間又は2~3時間にそのピーク値があると考えられた。各々のピーク値は, Case 1 は 248 µg/ml, Case 2 は 500 µg/ml, Case 3

Fig. 3 Serum levels of Mezlocillin in humans (2 g, D. I., 1 hour)

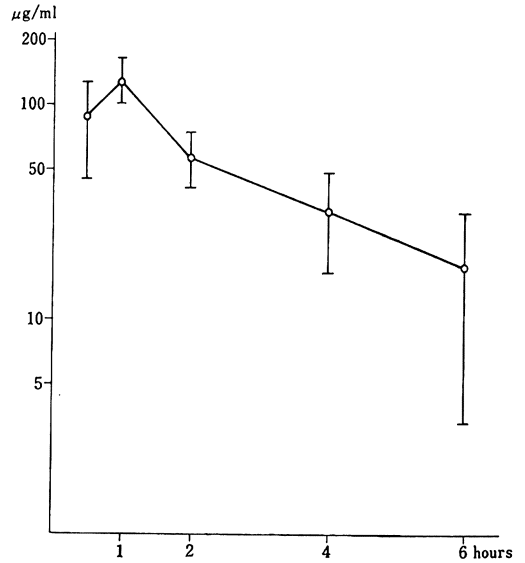


Table 3 Serum levels of Mezlocillin in human (2 g, D. I., 1 hour)

Case	1/2	1	2	4	6 hours
1	121	164	67.5	51.0	40.0
2	54.5	128.5	66.5	45.5	22.5
3	46.5	159	71	31.5	8.8
4	—	83	32.5	18.2	9.3
5	121	108	49	15.3	6.3
Mean ± S. D.	85.8 ± 40.8	128.5 ± 34.2	57.3 ± 16.3	32.3 ± 15.9	17.4 ± 14.1

(µg/ml)

Table 4 Bile levels of Mezlocillin in human (2 g, D. I., 1 hour)

Case	Age	Sex	Hours	0—1	1—2	2—3	3—4	4—5	5—6	0—6
1	60	M	$\mu\text{g/ml}$	21.3	158	248	186	120	63.5	2.67% 53.4 mg
			ml	65	125	40	58	63		
			mg	1.38	19.75	9.92	10.79	7.56	4.00	
2	74	M	$\mu\text{g/ml}$	45.5	490	420	415	500	305	2.70% 54.0 mg
			ml	5.5	10	47	29	28	10	
			mg	0.25	4.90	19.74	12.04	14.00	3.05	
3	47	M	$\mu\text{g/ml}$	58	44	520	320	233	66	1.65% 32.9 mg
			ml	25	6	20	41	25	28	
			mg	1.45	0.26	10.40	13.12	5.83	1.85	
4	54	F	$\mu\text{g/ml}$	460	715	675	700	485	70	4.54% 90.7 mg
			ml	34	30	20	36	25	40	
			mg	15.64	21.45	13.50	25.20	12.13	2.80	
5	40	F	$\mu\text{g/ml}$	410	715	550	345	255	89	—
			ml	—	—	—	—	—	—	
			mg	—	—	—	—	—	—	

は 520 $\mu\text{g/ml}$, Case 4, 5 は 715 $\mu\text{g/ml}$ であった。いずれの症例も 6 時間後においても比較的高い濃度を示していた。投与開始後 6 時間までの胆汁中回収率は、1.65～4.54% で平均 2.89% であった。

抗生剤の胆汁中移行は肝機能障害の有無により差異を認める場合が多く、またドレナージの方法によっても胆汁量は一定しない。従って抗生剤の胆汁中移行は一概に述べることはできないが、5 症例について検討した結果では、本剤は良好な胆汁中移行を示すものと推測された²⁾。

III. 臨床使用成績

外科的感染症 7 例に本剤を使用した (Table 5)。

疾患の内訳は、肛門膿瘍 3 例、創感染 2 例、虫垂穿孔性腹膜炎、肺炎各 1 例であった。それぞれの症例から検出された分離菌は全部で 10 株であり、*E. coli* 5 株、*Klebsiella*, *Staph. aureus* 各 2 株、*Prot. mirabilis* 1 株であった。患者の年齢分布は、20～71 才で、性別は男性 6 例、女性 1 例であった。

投与方法は、本剤 1 回 2 g, 1 日 1～2 回の one shot 静注または点滴静注であった。投与期間は 6～8 日間で、総投与量は 12～32 g であった。

効果判定は当教室の判定基準によった。すなわち、〔1〕著効とは 3 日以内に主要症状の大部分が消退したものの、〔2〕有効とは 5 日以内に主要症状の 1 つ以上が消退しないし軽快したもの、〔3〕やや有効とは 6 日以後に主要症状の 1 つ以上が軽快したもの、〔4〕無効とは、6 日以後も症状不変、もしくは悪化したものとした。

その結果は、著効 1 例、有効 4 例、やや有効 1 例、無効 1 例であり、有効率は 71.4% であった。

全例で、本剤投与による悪心、嘔吐、下痢などの消化器系の副作用、ならびに発疹、アレルギー等の副作用は

認められなかった。また本剤投与前後に臨床検査 (検血、肝機能、BUN) を行なって検討したが、特に異常は認めなかった (Fig. 4)。

IV. 考察および結語

Mezlocillin について基礎的、臨床的検討を行なった結果、次の結論を得た。

1. グラム陽性菌である *Staph. aureus*, またグラム陰性菌である *E. coli*, *Ps. aeruginosa* に対して優れた抗菌力を示し、その MIC の分布は CBPC と同等もしくは 1 段階の差をもって優れていた。

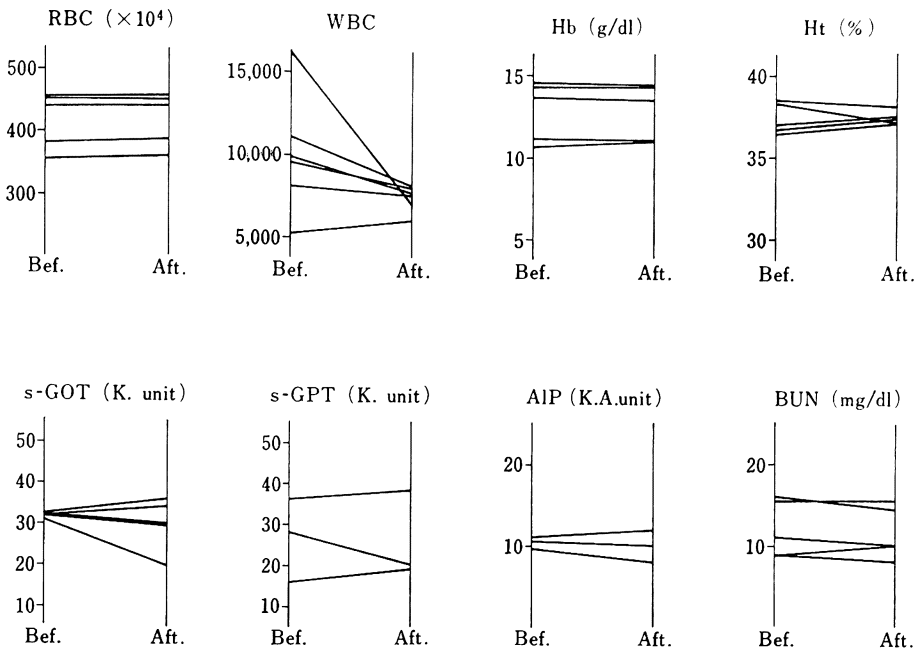
2. 本剤の胆汁中移行を家兎およびヒトにおいて検討した結果、本剤は良好な移行を示した。すなわちヒトにおいて 2 g 点滴静注 (1 時間投与) では、胆汁量にもよるが、そのピーク値は本剤投与後 1～3 時間に認め、248 $\mu\text{g/ml}$ から最高 715 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であり、6 時間までの平均の胆汁中回収率は 2.89% であった。また家兎における 6 時間までの平均胆汁中回収率も 12.5% と高値であった。この成績は教室で検討した他のペニシリン系薬剤と比較すると CBPC³⁾ や Sulbenicillin⁴⁾ と同等ないしはこれよりも優れた成績であり、また最近開発検討されたペニシリン系薬剤としての Piperacillin⁵⁾ と比較すると家兎においてはほぼ同等、ヒトにおいてはこれよりも優れており、また Ticarcillin⁶⁾ や Apalcillin⁷⁾ ではヒトにおいて本剤の方が優れた胆汁中移行を示していた。従って Mezlocillin の胆汁中移行は、胆汁量や肝機能障害⁸⁾ の有無等の問題は残るが、他のペニシリン系薬剤と比べて明らかに優れており、高濃度移行群²⁾ に属すると考えられた。

本剤の抗菌力を合わせて検討すると、胆道系感染の主たる起炎菌である *E. coli*, *Klebsiella* に対して本剤が優れた MIC を示すことより、化学療法実施の原則を考慮

Table 5 Clinical results with Mezlocillin

Case	Age	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Organisms	Sensitivity	Mezlocillin			Side effects	Effectiveness	Remarks
						Route	Daily dose	Days			
1	27	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	KM(+), GM(+), ABPC(+), CBPC(+), CER(+), TC(+)	I. V.	2 g x 1	7	—	Excellent	Incision
2	20	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	KM(-), GM(+), ABPC(+), CBPC(+), CER(+), TC(-)	I. V.	2 g x 1	7	—	Good	Incision
3	35	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i> <i>Staph. aureus</i>	GM(+), ABPC(+), CBPC(+), CER(+), GM(+), ABPC(+), CBPC(+), CER(+)	I. V.	2 g x 1	6	—	Good	Incision
4	71	M	Wound infection (Cancer of colon)	<i>Klebsiella</i>	GM(+), ABPC(+), CBPC(+), CEZ(+)	D. I.	2 g x 2	6	—	Good	Incision
5	26	M	Perforated peritonitis (Acute appendicitis)	<i>E. coli</i>	GM(+), ABPC(+), CBPC(+), CEZ(+)	D. I.	2 g x 2	7	—	Good	Appendecto- my, Drainage
6	62	F	Pneumonia (Cancer of lung)	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Staph. aureus</i>	—	D. I.	2 g x 2	6	—	Poor	
7	65	M	Wound infection (Cholelithiasis)	<i>Prot. mirabilis</i>	GM(+), ABPC(+), CBPC(+), CER(+)	I. V.	2 g x 2	8	—	Fair	

Fig. 4 Laboratory findings in patients treated with Mezlocillin



すると、本剤は胆道系感染症に優れた効果が期待できると考えられた。

3. 外科的感染症7例に本剤を使用し、著効1例、有効4例、やや有効1例、無効1例、有効率71.4%の成績を得た。また本剤投与によると思われる何らかの副作用および臨床検査値の異常は認めなかった。

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II BAY f 1353 (Mezlocillin), 1977
- 2) 由良二郎, 土井孝司, 水野 彰, 鈴木一也, 品川長夫, 柴田清人: 肝・胆道外科とその感染症。日本医事新報 No. 2,782: 8~14, 1977
- 3) 柴田清人, 児玉幸昌, 藤井修照, 品川長夫, 村松泰, 鈴木芳太郎: グラム陰性桿菌症とその対策。外科治療 29 (1): 32~40, 1973
- 4) 柴田清人, 伊藤忠夫, 藤井修照, 品川長夫, 高橋英城: Sulfobenzylpenicillin の外科領域における基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 19 (8): 999~1004, 1971
- 5) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 西 秀樹, 鈴木一也, 鈴木芳太郎, 恵美奈実, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における T-1220 の基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 25 (5), 1271~1274, 1977
- 6) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I Ticarcillin, 1977
- 7) 第25回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム II PC-904, 1977
- 8) 鈴木芳太郎: 胆道感染の化学療法に関する研究。名市大医誌 28 (3): 875~898, 1977

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN IN SURGERY

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, YOSHITARO SUZUKI,
TAKASHI DOI, MINORU EMINA, SYU ISHIKAWA, TETSUO TAKAOKA
and AKIRA MIZUNO

First Department of Surgery, Nagoya City University, School of Medicine
(Director : Prof. KIYOHITO SHIBATA)

The laboratory and clinical studies on mezlocillin were carried out

1. The antibacterial activity of mezlocillin was equal or slightly superior to that of carbenicillin against *Staph. aureus*, *E. coli* and *Ps. aeruginosa*.

2. After a single intramuscular administration of 20 mg/kg mezlocillin to three rabbits, serum levels and biliary levels were measured.

Average of peak serum levels was 39.7 $\mu\text{g/ml}$ after 30 minutes and average of total biliary recoveries was 12.5% within 6 hours.

3. After a single administration of 2 g mezlocillin by drip infusion to five clinical cases with biliary tract disease, serum levels and biliary levels were measured.

Average of peak serum levels was 128.5 $\mu\text{g/ml}$ at the end of drip infusion and average of total biliary recoveries was 2.89% within 6 hours after the start of administration.

4. By 7 patients with surgical infections the clinical response was excellent in 1 case, good in 4 cases, fair in 1 case and poor in 1 case.

No particular side effects were observed.