

外科領域における Mezlocillin の基礎的ならびに臨床的検討

石井哲也・横山 隆・岸 明宏・岸大三郎・竹田真圓・市川 徹
 広島大学医学部第1外科

近年、外科領域においても、手術・免疫抑制剤・抗癌剤等の使用に伴い、いわゆる opportunistic infection の増加が認められる^{1,2,3)}。このような症例では安全性の高い薬剤として Penicillin 系薬剤が第一次選択薬として、しばしば用いられる。

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、Gram 陰性桿菌、Gram 陽性球菌に広い抗菌スペクトルを有する薬剤である。我々は今回この Mezlocillin について各種外科的感染症に使用すると同時に、若干の基礎的検討を行なったので報告する。

成 績

(A) Mezlocillin の試験管内抗菌力 (Table 1)

臨床分離菌 *Staphylococcus aureus* 10株, *E. coli* 27株, *Enterobacter* 7株, *Klebsiella* 8株, *Serratia* 3株, *Pseudomonas aeruginosa* 7株合計62株について抗菌力を測定した。感受性測定の方法は日本化学療法学会の MIC 小委員会⁴⁾の定めた方法に従い、寒天平板希釈法によって行なった。すなわち、0.20~100 µg/ml の各濃度薬剤の抗生剤を加えた Heart infusion 寒天培地(栄研)を作成し、これに 10⁸ cells/ml の菌数の培養液を画線塗抹し、37°C 20時間培養後判定した。

Staphylococcus aureus 10株に対する感受性分布をみ

ると、0.78 µg/ml から 100 µg/ml 以上にわたって広範に分布しており、Carbenicillin (CBPC) とほぼ同様の分布状態であった。*E. coli* 27株に対する感受性分布をみると、6.25 µg/ml, 100 µg/ml 以上にそれぞれ peak を認める2峰性の分布で、12.5 µg/ml 以下に12株、44%と約半数の菌株が分布していた。CBPC と比較するとやや感受性が高い傾向を認めた。*Enterobacter* 7株についてみると 12.5 µg/ml 2株, 25 µg/ml 1株と本剤が大量療法の可能な薬剤であることを考えれば、臨床的な効果が期待される。CBPC と比較してやや良好な感受性を示した。*Klebsiella* 8株, *Serratia* 3株に対する感受性分布をみると、10⁸ cells/ml の菌数の為か、共に全株が 100 µg/ml 以上に分布していた。*Pseudomonas aeruginosa* 7株に対する感受性分布をみると、3株が 50 µg/ml 以下に分布しており、CBPC とほぼ同等の抗菌力を示した。

(B) Mezlocillin の吸収排泄

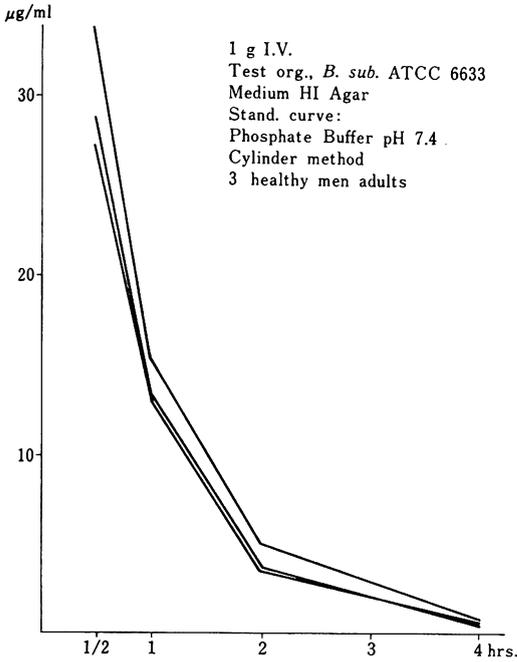
1. 血中濃度・尿中排泄 (Fig. 1, 2)

検定菌として、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、薄層カップ法を用いて測定した。なお、標準曲線としては、pH 7.4 のリン酸緩衝液に溶解したものをを用いた。血中濃度は Mezlocillin を 1g, 20%ブドウ糖 20ml に溶解して、健康成人男子 3名にゆっくり静注し、静注後

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates (10⁸/ml)

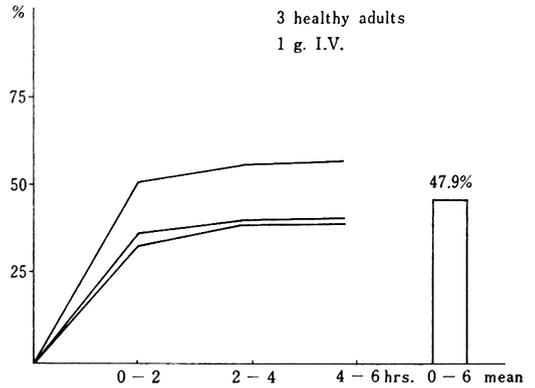
Organisms	Antibiotics	MIC (µg/ml)											
		0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staph. aureus</i> (10 st)	Mezlocillin			1	1				3		2		3
	CBPC			1	1	2	1			2	1	2	
<i>E. coli</i> (27 st)	Mezlocillin					3	5	4		1	2	12	
	CBPC					1	6	3	2	1		14	
<i>Enterobacter</i> (7 st)	Mezlocillin							2	1			4	
	CBPC								2		2	3	
<i>Klebsiella</i> (8 st)	Mezlocillin											8	
	CBPC											8	
<i>Serratia</i> (3 st)	Mezlocillin											3	
	CBPC											3	
<i>Ps. aeruginosa</i> (7 st)	Mezlocillin							1	1	1	2	2	
	CBPC							1	2	1		3	

Fig. 1 Serum levels of Mezlocillin



30分, 1時間, 2時間, 4時間後に採血し測定した。結果は Fig. 1 に示す如く, 30分値はそれぞれ 34.0, 28.9, 27.5 µg/ml 平均 30.1 µg/ml であった。以後急速に減少し, 1時間後平均 14.1 µg/ml, 2時間後 3.8 µg/ml であった。

Fig. 2 Urinary recovery rates of Mezlocillin



尿中排泄は同一症例において6時間後まで測定した。6時間以内の総排泄量の平均は, 47.9%と約半量であり, 時間的には2時間以内が41.4%, 2~4時間は5.5%と大半が2時間以内に排泄されている (Fig. 2)。

2. 胆汁中排泄

胆のう十二指腸瘻, 総胆管結石症の67才の女性患者に, 総胆管切開後 T チューブを挿入し, 胆汁中の濃度を測定した。測定は薄層カップ法で行ない, *E. coli* 14 を検定菌として使用した。なお, 標準曲線は pH 7.4 のリン酸緩衝液に溶解したものをを用いた。

抗生剤の投与は Mezlocillin 2 g を 5% TZ 250 ml に溶解し, 1時間で点滴静注した。胆汁の採液は1時間毎に行なった。結果は点滴静注開始後2時間で 1,070 µg/

Fig. 3 Bile concentration of Mezlocillin

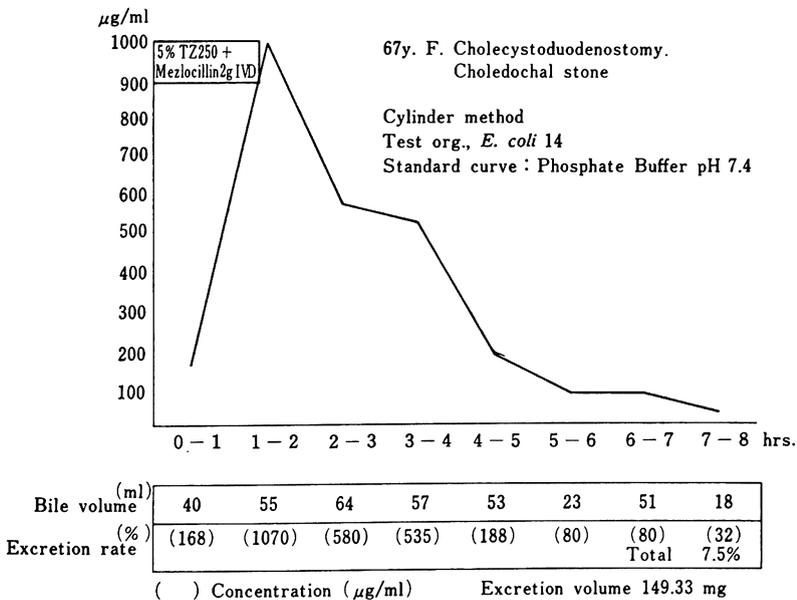


Table 2 Clinical effects of Mezlocillin

No.	Age Sex	Primary disease (Infection)	Op. procedure	Organisms sensitivity	Mezlocillin administration		Course of therapy	Effect	Side effect
					Daily dose	Times Durati- on (day)			
1	9 M	Cholechochal cyst post op. (Periduodenal abscess)	Cystectomy and hepatic duct- jejunostomia	<i>Prot. mirabilis</i> <i>E. coli</i> ABPC(+), SBPC(##)	4 g	2	14	Defervescence after administra- tion. CRP resolved. Purulent discharge reduced.	Good (-)
2	49 F	Peritonitis due to perforation of appendix	Appendectomy and drainage	<i>E. coli</i> CER(##), ABPC(##), GM(##)	4 g	2	8	Fever dropped next day. Purulent discharge reduced.	Excellent (-)
3	63 M	Peritonitis due to perforation of appendix	Appendectomy and drainage	<i>E. coli</i> CER(+), ABPC(##), KM(##), GM(##)	4 g	2	11	Defervescence after administra- tion. Purulent discharge reduced.	Good (-)
4	12 M	Peritonitis due to perforation of appendix	Appendectomy and drainage	<i>E. coli</i> ABPC(##), SBPC(##), CER(-), GM(##)	2 g	1	5	WBC count improved. Purulent discharge reduced.	Good (-)
5	7 F	Peritonitis due to perforation of appendix	Appendectomy and drainage	<i>Prot. mirabilis</i> <i>E. coli</i> ABPC(+), GM(##)	2 g	1	6	Defervescence after administra- tion. General symptoms improved.	Good (-)
6	68 M	Gastric cancer (Intraperitoneal abscess)	Subtotal Gastrectomy	<i>Prot. mirabilis</i> ABPC(-), CER(-), KM(##), SM(##)	4 g	2	17	Discharge continued. (Antibiotics combined)	Not to judge (-)
7	56 M	Chronic pancreatitis Stenosis of common bile duct (Cholangitis)	(-)	Unknown	4 g	2	4	Defervescence after administra- tion.	Good (-)
8	54 F	Gastric cancer (Intraperitoneal abscess)	Subtotal Gastrectomy	<i>Streptococcus</i> ABPC(##), SBPC(##), CER(##)	4 g	2	4	Defervescence observed slightly. Purulent discharge continued.	Fair (-)
9	4 M F	Congenital bile duct atresia (Ascending cholangitis)	Portoenterostomy by Kasai	Unknown	2 g (drip infusion)	1	8	Fever persisted. General condition did not improved.	Poor (-)

ml と最高値を示し、以後は比較的緩徐に減少し、8時間後にもなお 32 µg/ml の胆汁中濃度を有していた (Fig. 3)。胆汁中への同抗生剤の排泄率は、Tチューブから腸管へ流出する胆汁が相当量あり、採取出来た胆汁は分泌胆汁の全量ではないこともあり、7.5%にとどまっていたが、この成績は極めて良好であると考えられた。

なお、本患者は投与前の肝機能検査が正常に復していることを確認して使用した。

(C) 臨床成績

臨床投与例は外科的感染症の患者を対象とし、9例に行なった (Table 2)。

1. 投与方法及び投与量

4ヶ月女児の先天性胆道閉鎖症の患者に、点滴静注した以外は、全て20%ブドウ糖 20 ml に本剤 2 g を溶解して緩徐に静注した。

1日投与回数は成人例で2回、幼小児例は1回とし、投与期間は最短4日、最長17日間の投与を行なっている。総投与量は最低 10 g から最高 68 g に及んでいる。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は当教室の基準に従い、次のように定めた。

著効：投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの。

有効：投与後次第に主症状の改善をみたもの。

やや有効：症状は改善したが、他の因子が大きく影響したと考えられるもの。

無効：症状の不変もしくは増悪したもの。

副作用に関しては、投与前後の血液検査所見、肝機能

検査、腎機能検査を中心に検討し、更に自覚症状、皮膚症状等を検討した。

3. 臨床投与例の検討

結果は著効1例、有効5例、やや有効1例で、無効例は1例のみであった。なお、症例6は本剤投与中に他の抗生剤を併用した期間があり、効果の判定は不能とした。本剤によると思われる副作用の発現は認めていない (Fig. 4)。

以下臨床例について簡単に述べる。

症例1は総胆管のう腫、十二指腸周囲膿瘍の患者で、術後発熱したが、Mezlocillin 使用により、投与後3日目には解熱し、全身状態の改善を認めた。術後13日目には CRP、白血球数も回復し有効と判定した。

症例2は虫垂穿孔性腹膜炎で投与後2日目には解熱し、ドレーンからの排液も減少した。5日目には、白血球数が正常範囲内に回復し、著効と判定した。

症例9は、先天性胆道閉鎖症の患者で術後に逆行性胆道感染を併発し、本剤を8日間点滴静注したが解熱傾向なく、無効と判定した。

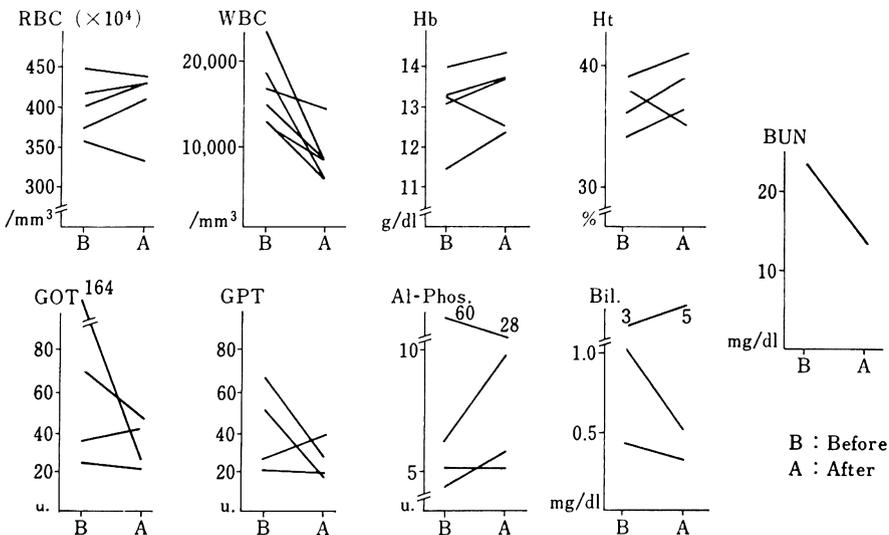
総括

Penicillin 系新抗生物質 Mezlocillin について基礎的、臨床的に若干の検討を行なったので報告する。

1. Mezlocillin の臨床分離株に対する感受性分布を CBPC と比較し検討した結果、*E. coli*, *Enterobacter* については Mezlocillin がやや良好な感受性を示したが、その他の菌株については、ほぼ同等の感受性分布を認めた。

2. 吸収、排泄を検討した結果、血清中濃度は 1 g 静注後ではほぼ 30 µg/ml、1時間後に約 14 µg/ml であっ

Fig. 4 Laboratory findings before and after Mezlocillin therapy



B : Before
A : After

た。尿中排泄は6時間で約48% (40~58%) を認めた。胆汁中濃度をみると2g点滴静注を1時間で行なった場合、2時間後には1,070 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を呈し、極めて高濃度の移行を認めた。

3. 臨床投与例では著効1例、有効5例、やや有効1例、無効1例、判定不能1例で、有効以上の効果を示すものが75%に認められた。

4. 副作用に関しては本剤によると思われる異常は認めなかった。

文 献

- 1) 石井哲也, 横山吉宏, 横山 隆, 坪倉篤雄: 外科手術に関連する抗菌性化学療法。麻酔と蘇生, 8: 59~76, 1972
- 2) 上村良一, 石井哲也, 横山 隆: 外科領域における変形菌感染症の治療。臨床と研究, 47: 822~828, 1970
- 3) 石井哲也, 横山 隆, 伊藤一郎: 緑膿菌感染症の治療方針。広島医学, 26: 658~661, 1972
- 4) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF MEZLOCILLIN IN THE FIELD OF SURGERY

TETSUYA ISHII, TAKASHI YOKOYAMA, AKIHIRO KISHI, DAIZABURO KISHI
MASAMARU TAKEDA and TORU ICHIKAWA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
(Director: Prof. KAZUMI TAGUCHI)

Fundamental and clinical investigations on mezlocillin, a new penicillin antibiotic, was carried out.

1. Antibacterial activity of mezlocillin was tested against various organisms isolated clinically in surgical field. Mezlocillin showed slightly better sensitivity against *E. coli* and *Enterobacter* than carbenicillin and it showed the same sensitivity against other organisms isolated.

2. The average serum level was about 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ after intravenous injection of 1 g, about 14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 hour.

The average excretion into urine was about 48% (40~58%) in 6 hours.

Mezlocillin attained the peak bile level of 1,070 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2 hours after drip infusion of 2 g.

3. Mezlocillin was administered to 9 cases, and clinical response was excellent in 1 case, good in 5 cases, moderate in 1 case and poor in 1 case, with effectiveness of 75%.

No side effects due to the drug was seen in any case.