

Mezlocillin に関する研究

青河寛次・皆川正雄

社会保険神戸中央病院産婦人科

山路邦彦・杉山陽子

近畿母児感染症センター

BAYER 社で近年開発した合成ペニシリン¹⁾である BAY f 1353 (Mezlocillin) の臨床意義を明らかにするため、その吸収・排泄、抗菌作用、臨床成績を検討したので報告する。

I. 吸収・排泄

B. subtilis ATCC 6633株を検定菌とする薄層カップ法により、本剤の人体内濃度を測定した。血液は Moni-Trol で、尿は phosphate buffer 液 (pH 7.0) で、用時希釈した。

a) 静注時体内濃度

健康婦人 4 例 (体重; 45~56 kg, Ccr; 91~116) に本剤 1.0 g, 2.0 g を生理食塩液 20 ml に溶解し、約 5 分間かけてゆっくり one shot 静注した。両投与量につき、cross over 法にて投与した。

Fig. 1 Blood levels of mezlocillin

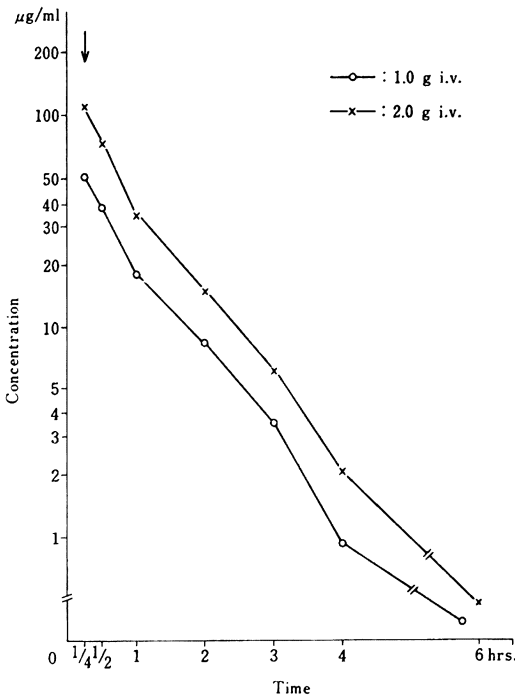
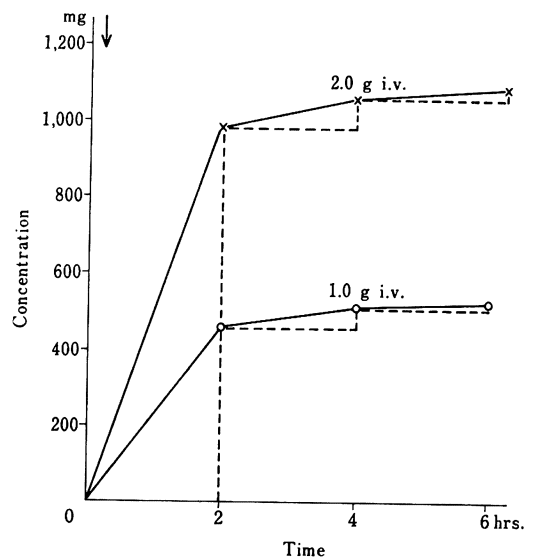


Fig. 2 Urinary excretion of mezlocillin



静注後15分の血中濃度は、1.0 g; 52 µg/ml, 2.0 g; 108 µg/ml であるが、30分値; 39.0, 75 µg/ml となり、1時間後には 18.4, 34.2 µg/ml である。血中濃度は dose response を示しながらこの後も推移し、2時間値; 8.3, 15.3 µg/ml であり、3及び4時間値は 3.4, 6.5 µg/ml 及び 0.9, 2.1 µg/ml である (Fig. 1)。

このさいの尿中排泄は、0~2時間分画尿が大部分であり、1又は2g 静注群でそれぞれ 474, 985 mg である。そして、2~4時間尿は 33, 78 mg, 4~6時間尿は 6, 19 mg となる。結局、0~6時間の尿中回収率は 51.3, 54.1%であった (Fig. 2)。

b) 投与方法による体内濃度

Mezlocillin 2.0 g を one shot 静注 (生食 20 ml に溶解, 5分), 点滴静注 (5%キシリトール 500 ml 溶解, 60分及び120分) の3群内で、cross over 法により比較した。投与対象は上記 one shot 静注例である。

このさいの血中濃度は、投与初期には peak の高さ、血中濃度の持続に投与経路のちがいをみとめるが、3時

Table 1 Urinary excretion of mezlocillin

Subjects	Administration method				Urinary excretion (mg)			Recovery rate (%)
	Ccr	Route	Dose	Time	0—2	2—4	4—6 hrs.	
Healthy Adults	91—116	i.v.	1.0 g	5 min.	474	33	6	51.3
				60 min.	985	78	19	54.1
			2.0 g	60 min.	920	72	16	50.4
				120 min.	843	109	14	48.3
Cases with Uterus Cancer	45	d.i.	2.0 g	60 min.	463	174	37	33.7
Toxemia of Pregnancy	32			60 min.	352	210	46	30.4

間以降は、ほぼ類似した血中濃度の推移を呈した。すなわち、60分点滴静注群では、投与開始30分後で $44 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、1時間後（投与終了時）には $68 \mu\text{g}/\text{ml}$ と最も高い値を示し、2時間後では $19.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、3、4時間後ではそれぞれ 9.2 、 $3.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。一方、120分点滴静注群では、投与開始30分後に $32 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、1時間後では $50 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2時間後（点滴終了時）には $56 \mu\text{g}/\text{ml}$ とピークを示し、3、4時間後ではそれぞれ 16.3 、 $5.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ となり、6時間後には $1.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった (Table 1, Fig. 3)。

これらのさいの尿中排泄は、0～2時間分画尿も尿中

Fig. 3 Blood levels of mezlocillin

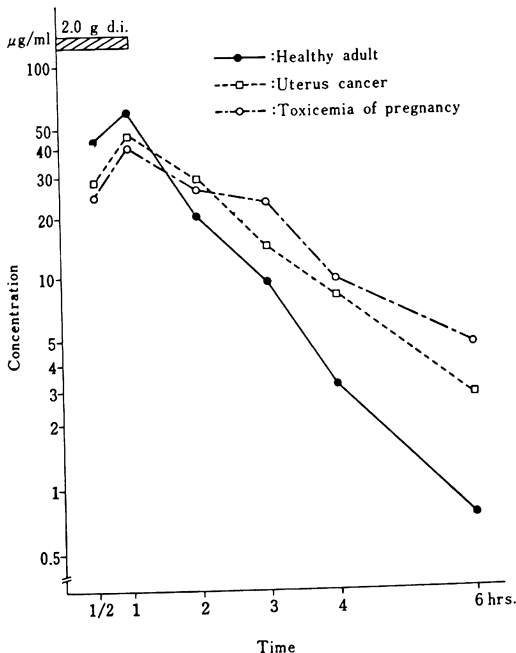
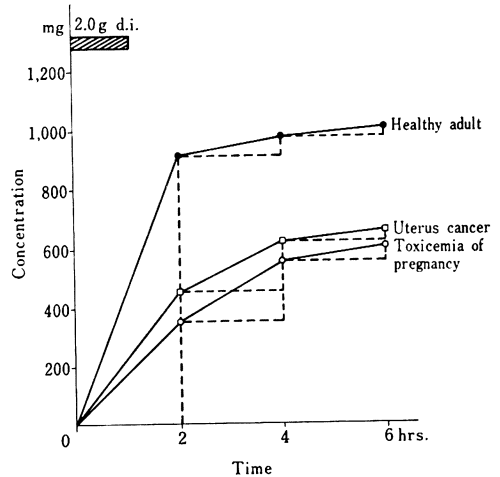


Fig. 4 Urinary excretion of mezlocillin



回収率も共に one shot > 60分点滴 > 120分点滴群の順である (Fig. 4)。

c) 腎機能低下時の体内濃度

子宮頸癌3期（年齢；46歳，体重；43 kg，Ccr；45），妊娠中毒症・妊娠10ヶ月（年齢；28歳，体重；54 kg，Ccr；32）に対し，本剤 2.0 g を60分で点滴静注した。

血中濃度は peak level が1時間値（点滴終了時）； 47 、 $42 \mu\text{g}/\text{ml}$ と健康人に比べ、やや低いが、4時間値； 7.4 、 $9.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間値； 3.3 、 $5.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ で prolongation の傾向をえた (Fig. 5)。

このさいの尿中排泄は、0～2時間分画尿が 463 、 352 mg と低く、逆に、2～4時間分画尿が 174 、 210 mg で比較的高値を占め、その尿中回収率は30%を若干上回った (Table 1, Fig. 6)。

d) 胎児側移行

経膈分娩の妊婦4例に，本剤 2 g を（点滴静注3例，

one shot 静注1例) 投与し, 95~245分後の娩出時に臍帯血を採取した。この条件下で臍帯血濃度は母体血濃度の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ 程度であり, 羊水への移行を1例にみとめた (Table 2)。

II. 抗 菌 作 用

最近われわれが臨床分離した細菌: 149株, 原虫: 5株の Mezlocillin 感受性を, 10^8 /ml 接種で化学療法学会標準法²⁾に準じ測定した。同時に, Carbenicillin (CBPC) 感受性をも併施した。

St. aureus; 34株, *St. epidermidis*; 12株は MIC; 0.78~>200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にひろく分布し, *St. aureus* の64.7%が 6.25~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に相当したが, >200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ も 17.6%存した。*E. coli* の35株も 1.56~>200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にひろく分布し, 68.6%が 3.12~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に存した。

これに反し, *Klebsiella* sp. 15株は 12.5~>200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間にあるが, このうちには耐性株が多かった。*Serratia* の13株は MIC; 6.25~>200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間にあり, 菌株間の差が目立った。*Proteus* は少数であったが, Indole (-) 株が Indole (+) 株よりも低い MIC を示した。*Pseudomonas* sp. 19株は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下が47.4%を占め, *Bacteroides* 5株では 3.12~12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の優れた MIC をえた。

Mezlocillin と CBPC との間には, 菌株により MIC に若干の差はあるが, しかし, 感受性累積分布をみても, その傾向に大差はないといえる (Table 3, Fig. 7)。

III. 臨 床 成 績

産婦人科感染症14例に対し, Mezlocillin 1回 1.0~2.0 g ずつを1日2回点滴静注又は静注し, 臨床効果並びに生体に及ぼす影響を追求した (Table 4)。

a) 臨床効果

骨盤腹膜炎 (Case 1, 2, 10, 11) には 4.0 g/day, 7~28日間点滴静注し, 4例中3例に有効であった。

Case 1 は, 最初, 外妊の疑いの診断下でえたダグラス窩穿刺膿から, *E. coli* (MIC; 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を検出,

Fig. 5 Blood levels of mezlocillin

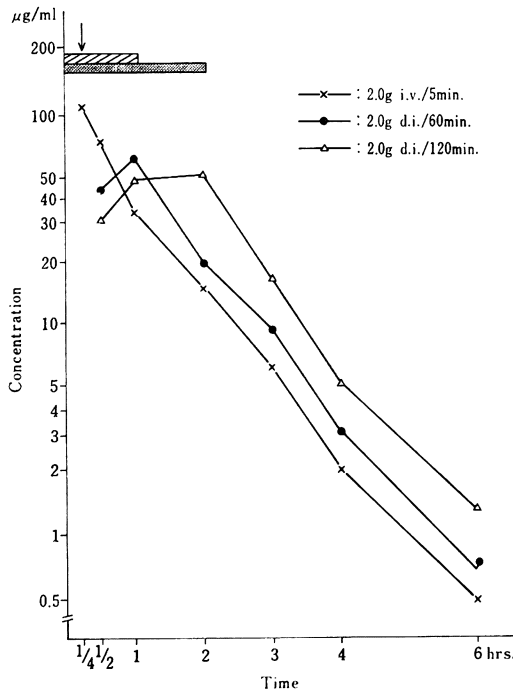


Fig. 6 Urinary excretion of mezlocillin

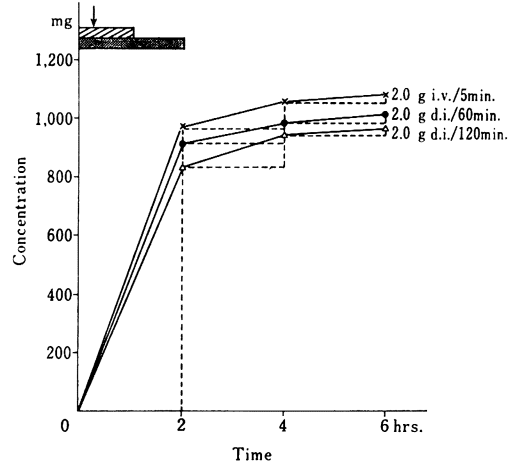


Table 2 Transfer of mezlocillin into feto-placental tissue

Subjects	Administration method	Time (min) after administration	Mezlocillin concentrations ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
			Maternal blood	Umbilical cord blood	Amniotic fluid
24 y. 57 kg Normal labor	2.0 g i.v./7 min.	95 min.	18.4	3.4	
27 y. 63 kg Normal labor	2.0 g d.i./80 min.	115 min.	15.6	4.2	
32 y. 58 kg Normal labor	2.0 g d.i./145 min.	170 min.	9.8	2.7	1.2
26 y. 57 kg Normal labor	2.0 g d.i./210 min.	245 min.	21.3	3.8	trace

Fig. 7 Antibacterial activity (cumulative %)

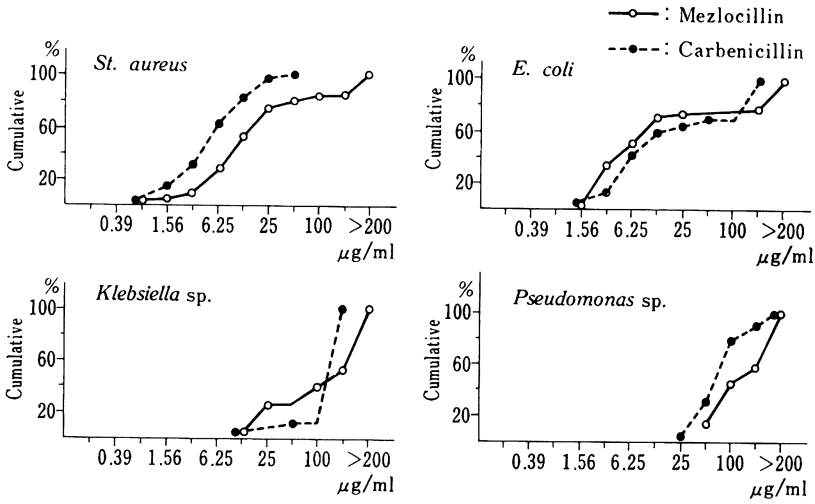


Fig. 8 Case 1 24 y. F. Ectopic pregnancy suspected Pelveoperitonitis

Date	6/12	14	17	29	
Therapy	Transfusion		Mezlocillin 4.0g d.i.		
Body temp. $^{\circ}\text{C}$					
Genital bleeding	+	+	\pm	\pm	-
Lower abdominal pain	+	+	\pm	-	-
Resistance on pressure	+	+	+	\pm	-
Isolates	Puncture of Douglas \rightarrow Pus <i>E.coli</i> ; 12.5 $\mu\text{g/ml}$				
WBC	9,700	12,400	8,600		
	Pregnancy test (+)	Endometrium Histology Decidua	Pregnancy test (-)		

Fig. 9 Case 2 28 y. F. Acute abdomen \rightarrow Pelveoperitonitis Anemia

Date	6/27	7/24	31	8/9	20	25
Therapy	Mezlocillin 4.0g d.i.					
Body temp. $^{\circ}\text{C}$						
Genital bleeding	#.....+		-	-	-	-
Lower abdominal pain	+.....+		\pm	\pm	-	-
Internal examination			Resistance on pressure decrease			
WBC	16,200	10,500	8,300	8,600	7,700	7,700
	Vaginal fungi (+) (+) (-)					

Table 4 Clinical results with mezlocillin

Case No.	Age (y)	Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Isolated strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	Dose of Mezlocillin (days)	Result	Side effect	Remarks
1	24	F	47	Ectopic pregnancy →Pelveoperitonitis	<i>E. coli</i>	12.5	4.0 g d.i.×15	+	None	
2	28	F	51	Acute abdomen→ Pelveoperitonitis, Sepsis			4.0 g d.i.×28	+	None	
3	36	F	56	Chronic tumor, Postoperative infection of vaginal metastasis (?)			4.0 g i.v.×5	+	None	
4	52	F	48	Post ope. of cancer of uterine body, Parametritis	<i>Kleb. sp</i>	200	4.0 g i.v.×5	-	None	
5	16	F	54	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> <i>St. aureus</i>	3.12 6.25	4.0 g i.v.×5	-	None	Altered (<i>Pseudo-</i> <i>monas</i>)
6	42	F	62	Postope. of uterine myoma, Acute cystitis	<i>E. coli</i>	3.12	2.0 g i.v.×3	+	None	
7	27	F	53	Puerperal cystitis	<i>E. coli</i>	6.25	2.0 g i.v.×3	+	None	
8	25	F	58	Puerperal cystitis	<i>E. coli</i>	25	2.0 g i.v.×3	+	None	
9	42	F	54	Post ope. of uterine myoma, Bronchopneumonia, Parametritis suspected			4.0 g d.i.×1 1.0 g i.v.×1	?	Fever 38°C	Fever with T-1220 & PC-904
10	47	F	54	Uterocervical cancer, Parametritis, Paralysis of bladder, Chronic urinary tract infection	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i> <i>E. coli</i>	3.12 12.5 6.25	4.0 g d.i.×8	+	None	
11	38	F	52	Inflammatory tumor in lower abdomen (Pelveoperitonitis suspected), Douglas abscess	? → <i>Bacteroides</i>	>100	4.0 g d.i.×7	-	None	
12	21	F	49	Subacute adnexitis uteri			4.0 g d.i.×7	+	None	
13	28	F	53	Post. ope. of cesarean section, Toxemia of pregnancy	<i>E. coli</i>	25	2.0 g i.v.×4	+	None	
14	62	F	43	Puerperal cystitis, Malignant ovarian tumor Chronic urinary tract infection	<i>Proteus</i> Indole(-)	200	2.0 g i.v.×4	-	None	

本剤投与により、先ず下熱し、次いで圧痛性抵抗も軽快したので有効とした (Fig. 8)。

Case 2 は、急性腹症の診断で入院精査した結果、骨盤腹膜炎と判明、Mezlocillin 療法により、長期にわたる性器出血と下腹痛も漸次好転していった。本例は有効とした (Fig. 9)。

Case 10 は、子宮頸癌 I 期の術後骨盤死腔炎と慢性尿路感染があり、腔断端の膿から *E. coli* (MIC; 3.12 $\mu\text{g/ml}$) と *Bacteroides* (MIC; 12.5 $\mu\text{g/ml}$)、尿から *E. coli* (MIC; 6.25 $\mu\text{g/ml}$) を検出し、発熱、膿尿を来してい

たが、本剤投与により数日間で好転し有効であった (Fig. 10)。

Case 11 は、炎症性下腹部腫瘤で、本剤 4.0 g 点滴静注 4 日間で好転しないまま、ダグラス窩膿瘍が明らかになり、切開排膿したが、腹膜刺激症状や膿性帯下、発熱なども変化せず無効であった (Fig. 11)。

外妊疑いを経て、子宮付属器炎の診断をえた Case 12 は、Mezlocillin 4.0 g 点滴静注 7 日間で下熱、腹膜刺激症状も好転し、有効とした (Fig. 12)。

術後感染 3 例 (Case 3, 4, 9) のうち、2 例には 4.0 g

Fig. 10 Case 10 47 y. F. 54 kg Parametritis after ope. of carcinoma coli Faralytic bladder, Chronic urinary tract infection Anemia

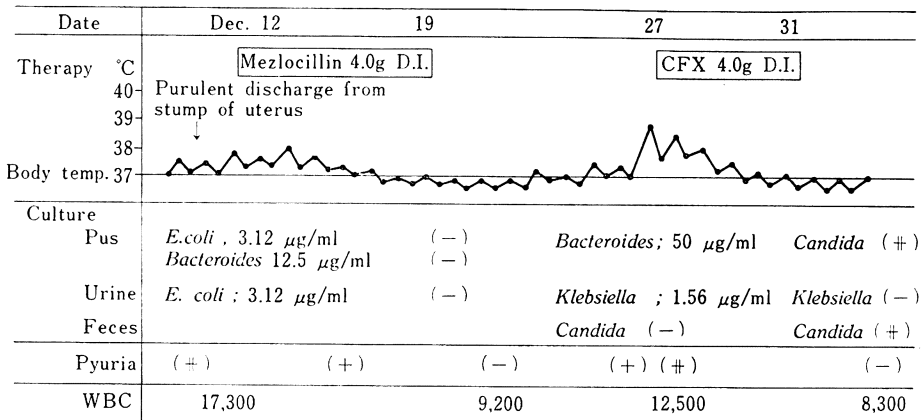


Fig. 11 Case 11 38 y. F. 52 kg Inflammatory tumor in lower abdomen (pelveoperitonitis suspected) Douglas abscess

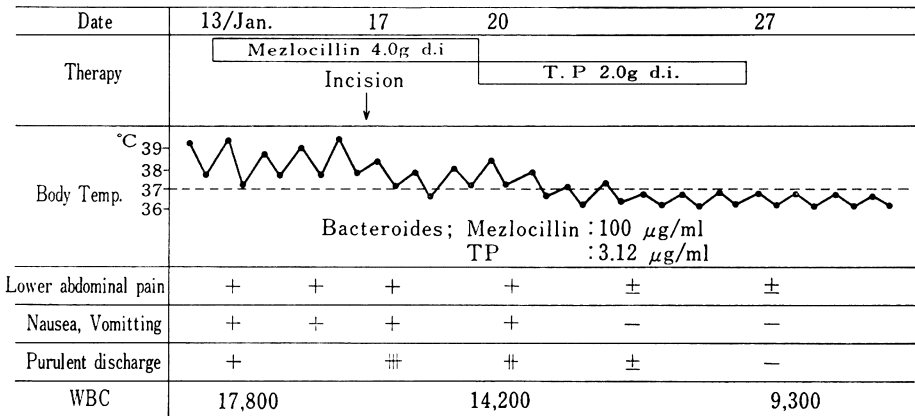


Fig. 12 Case 12 21 y. F. 49 kg Ectopic pregnancy suspected Adnexitis uteri subacuta

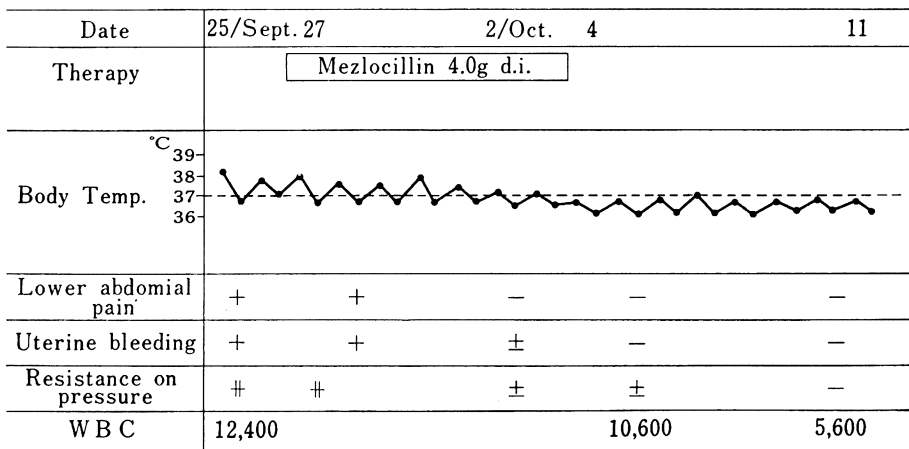


Fig. 13 Case 5 16 y. F. Acute pyelonephritis

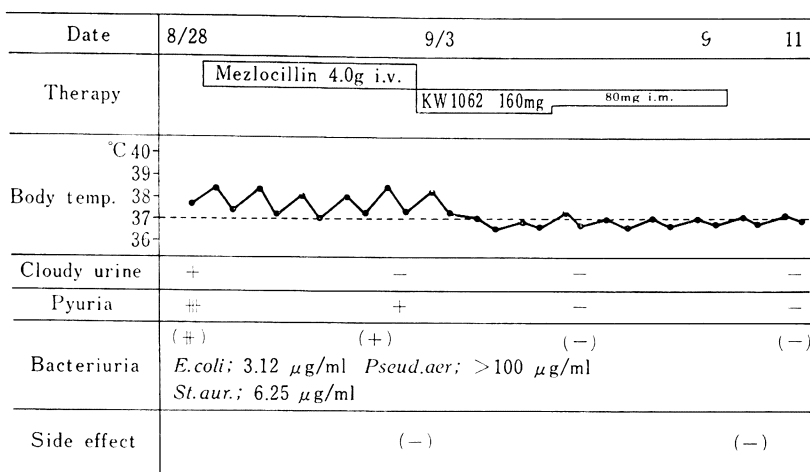
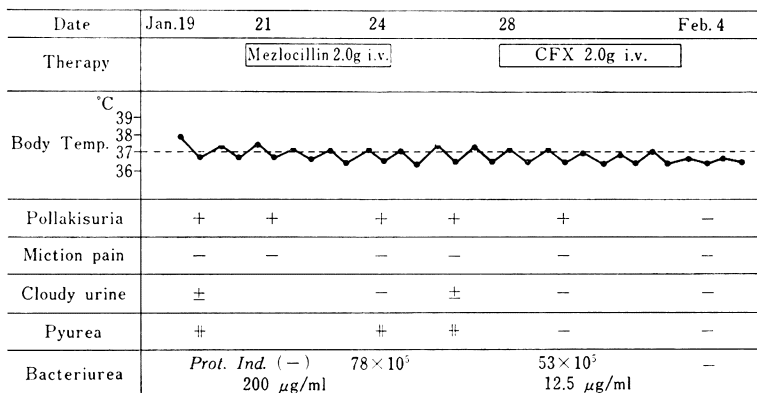


Fig. 14 Case 14 62 y. F. 43 kg Malignant ovarian tumor, Chronic urinary tract infection



を点滴静注で5日間投与し、1例は副作用のため中断した。絨毛性腫瘍の転移を疑った腔腫瘍術後感染(Case 3)は、化学療法により、膿性分泌も減少、有効であったが、子宮体癌術後の骨盤死腔炎(Case 4)では、下熱効果もなく無効に終わった。

Case 5 の急性腎盂腎炎は、*E. coli* (MIC; 3.12 µg/ml), *St. aureus* (MIC; 6.25 µg/ml) の混合感染であり、Mezlocillin 4.0g × 5日間静注で下熱せず、尿中細菌も *Pseudomonas* に菌交代を来した。本例は無効であった (Fig. 13)。

Table 5 Clinical Results with Mezlocillin

Diagnosis	Dose of Mezlocillin	No. of cases	Clinical results			
			+	±	-	?
Infection of uterus and adnexa uteri	4.0 g × 7 days	1	1			
Pelveoperitonitis	4.0 g × 4-28 days	4	3		1	
Post-operative infections	4.0 g × 5 days	3	1		1	1
U. T. I. upper	4.0 g × 5 days	1			1	
U. T. I. lower	2.0 g × 3-4 days	5	4		1	
Total		14	9	0	4	1

Table 6 Influence of Mezlocillin on Laboratory Results

	No. of cases tested	Laboratory findings (Before→After)			
		Normal→ Normal	Abnormal→ Normal	Abnormal→ Abnormal	Normal→ Abnormal
RBC	8	4		4	
Ht	8	4		4	
Hb	8	4		4	
Reticulocyte	8	5		3	
WBC	8	1	4	3	
Blood picture	8	2	3	3	
Platlet	8	8			
S-GOT	8	8			
S-GPT	8	8			
A1-P	8	6		2	
LDH	7	7			
Bilirubin	7	7			
BUN	8	6		2	
S-Creatinine	7	6		1	
Urine volume	6	6			
Urine protein	12	5	5	2	
Urine sugar	12	12			
Urobilinogen	12	12			
Urine sedimentation	12	5	5	2	
Coombs'test (Direct)	8	8			
(Indirect)	8	8			

下部尿路感染は、産褥膀胱炎3例、術後膀胱炎2例で、いずれも2.0g×3～4日間静注により、膿尿、細菌尿が消退し、いずれも有効であったが、慢性尿路感染(Case 14)で *Proteus* sp. (MIC; 200 µg/ml) 分離例には無効であった (Fig. 14)。

これら産婦人科領域感染14例に対する Mezlocillin の臨床効果をまとめると、Table 5の通りである。すなわち、本剤の4.0g/day 投与により、子宮付属器感染の1例に有効、骨盤腹膜炎では4例中3例に有効、1例に無効で、術後感染の3例では1例に有効、1例に無効で他の1例は効果不明であった。尿路感染では上部尿路感染の1例は菌交代のため無効におわり、下部尿路感染は、2.0g/day 投与で、5例中4例に有効、1例に無効であった。

結局、重症～中等症の産婦人科感染に対し本剤を1日2.0g～4.0g 投与し、有効9例、無効4例、不明1例の臨床効果を得た (Table 5)。

b) 副作用及び投与時随伴現象

気管支肺炎、骨盤死腔炎疑いの Case 9 に4.0g 点滴静注、1.0g one shot 静注で、それぞれ38°Cの発熱を

来したが、中止により直ちに下熱した。本例は、他の合成ペニシリンにも同様発熱を呈した。しかし、これ以外の他の13例には、何らの副作用もみとめなかった。

本剤投与中、尿中細菌が *Pseudomonas* に菌交代した例 (Case 5)、また、腔内真菌出現をみた例 (Case 2) もあるが、これ以外に、血液、血液生化学、尿などの諸種臨床検査は投与前後に何らの異常をみとめなかった (Table 5)。

IV. 考案ならびに総括

Mezlocillin の体内濃度については、Schacht, P. et al (1974) が健康ドイツ人において、*E. coli* 14株を被験菌とする寒天拡散法で測定している。これによると、本剤の125～2,000mg を one shot 静注した22例の血中濃度では明らかな dose response を示し、半減期は60分であった。又、1,000～2,000mg を one shot 静注した10例の尿中排泄率は0～6時間で55～60%と報告されている⁴⁾。

われわれは、先にCBPC 1.0g を腎機能の正常な患者に筋注し、30分後17.3 µg/ml の peak level を示し、12時間後も血中に証明されており、尿中排泄率は58.4%

であった⁵⁾。

Mezlocillin 1.0~2.0 g を健康人に静脈内投与した自験成績では投与量・投与時間によく相関した血中濃度推移を呈し、その尿中排泄は50%前後である。又、経膈分娩時の胎児側移行は CBPC と本剤とは、ほぼ同じ傾向をみとめた。

Mezlocillin の抗菌スペクトルは CBPC に類似しているが、*Klebsiella*, *Enterobacter* にみとむべき抗菌作用がとくに期待されるという^{3,6,7)}。しかし、臨床分離菌に対する 10^8 接種時のわれわれの感受性分布では、*Klebsiella* sp. についても CBPC と本剤との間に大差はないとの結果をえた。これは、自験の被験株が少数であり、又、MIC が接種菌量の影響を受け易いためと推定される。

TETTENBORN, D. によれば、産婦人科感染34例に対し本剤は94.0%の治療効果をえたという⁸⁾。又、われわれは以前に CBPC 4.0 g/day を用い抗療性尿路感染を主とする66.7%に効果を得ている⁴⁾。同様にMezlocillinを産婦人科感染14例に用い9例に有効であった。

V. む す び

新しい合成ペニシリンである Mezlocillin の臨床意義を明らかにするため、その吸収・排泄、抗菌作用、臨床成績を検討した。

1. Mezlocillin 静脈内投与で高い血中濃度を示したが、比較的早い濃度推移を呈した。血中濃度は、明らかな dose response をみとめたが、尿中排泄(0~6時間)は50%前後である。腎機能低下例では、血中濃度の prolongation と、尿中回収率の減少を来した。胎児側移行は、母体血の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ 前後である。

2. 臨床分離株の Mezlocillin 感受性分布は、CBPC に類似した傾向であり、*St. aureus* は 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ に64.7%、*E. coli* は 3.12~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に68.6%が相当した。

3. 産婦人科感染症14例に Mezlocillin 4.0~2.0 g/day 静脈内投与により、骨盤腹膜炎、子宮付属器炎、術後感染、尿路感染など9例に有効であった。投与中発熱を来した1例があるが、これ以外に特記する副作用に遭遇しなかった。

本論文の要旨は、第24回日本化学療法学会東日本支部総会(昭和52年10月、札幌市)で発表した。

文 献

- 1) BODEY, G. P. & T. PAN: Mezlocillin: *In vitro* studies of a new broad-spectrum penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 74~79, 1977
- 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) 西田 實, 松原忠雄, 峯 靖弘, 奥井正雄, 横田好子, 五島瑳智子, 桑原章吾: Carbenicillin に関する基礎的研究, *Chemotherapy*, 17; 7, 1095~1105, Aug. 1969
- 4) SCHACHT, P., K. METZGER & R. HULLMANN: BAY f 1353, Clinical pharmacological tolerance & pharmacokinetic study on test subject, Personal communication, July. 1974
- 5) 青河寛次, 奥村次郎: Carbenicillin に関する基礎的臨床的研究, *Chemotherapy*, 17; 7, 1264~1275, Aug. 1969
- 6) METZGER, K.: BAY f 1353 Antibacterial action, Personal communication, Sept. 1974
- 7) SCHACHT, P. & K. METZGER: *In vitro* investigations on the antibacterial activity of BAY f 1353 as compared with Ampicillin, Carbenicillin, & Ticarcillin, Personal communication, Sept. 1974
- 8) TETTENBORN D., P. SCHACHT & R. HULLMANN: Recent experimental & Clinical results with Mezlocillin, Personal communication, Jan. 1975 第2回メズロシリン研究会。

STUDIES ON MEZLOCILLIN

KANJI SEIGA and MASAO MINAGAWA

Clinic of Obstetrics & Gynecology, Kobe Central Hospital

KUNIIHIKO YAMAJI and YOKO SUGIYAMA

Kinki Mothers and Children Infection Center

For the purpose of clarifying the clinical value of mezlocillin, a new semisynthetic penicillin, the antibacterial activity, absorption and excretion, and therapeutic effect have been investigated. The results were as follows:

1. High blood level of mezlocillin was obtained after intravenous administration. Mezlocillin was eliminated from blood in relatively short period. The dose dependent blood level of mezlocillin was obtained. Approximately 50% of mezlocillin administered was excreted into urine during 6 hours period after injection.

In a patients with impaired renal function, prolonged half life period and decreased urinary recovery rate were observed. Concentration of mezlocillin in umbilical cord blood was about 1/3~1/5 as high as of those of in maternal blood.

2. Sensitivity distribution of clinical isolates to mezlocillin was equal to that of carbenicillin. The MIC values of mezlocillin against clinical isolates were 64.7% of strains distributed from 6.25 to 25 $\mu\text{g/ml}$ in *Staph. aureus* and 68.6% of *E. coli* distributed from 3.12 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$.

3. Mezlocillin was administered intravenously to 14 patients with pelveoperitonitis, adnexitis, post-operative infection or urinary tract infections at a daily dose of 2.0 to 4.0 g.

The results obtained was effective in 9 cases.

Except 1 case of pyrexia, no side effect was observed.