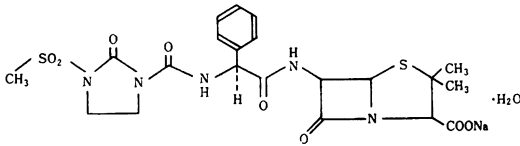


産婦人科領域における Mezlocillin の基礎的、臨床的研究

本村龍太郎・牛丸敬祥・黄 宏駿・谷口忠臣・山辺 徹
長崎大学産婦人科

BAY f 1353 (Mezlocillin)¹⁾ はドイツ・バイエル社で開発された新しい半合成 Penicillin 剤で Fig. 1 のような化学構造式を有している。私どもは Mezlocillin について基礎的および臨床的検討を試みたので、得られた知見を報告する。

Fig. 1 Chemical structure of Mezlocillin



I. 基礎的検討

1. 抗菌力

最近の臨床材料より分離した教室の保存株のうち、

Gram 陽性球菌 (*Staphylococcus epidermidis* 15株, *Streptococcus faecalis* 20株) および Gram 陰性桿菌 (*Escherichia coli* 30株, *Proteus mirabilis* 20株, *Citrobacter freundii* 15株, *Serratia marcescens* 15株) 計115株を被検菌株とした。この Gram 陰性桿菌群は子宮癌根治術後の尿路感染および尿路感染症尿中より分離された多剤耐性菌が主である。

抗菌力測定は日本化学療法学会標準法²⁾に従い Mezlocillin, Sulbencillin (SBPC) および Ampicillin (ABPC) の3剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を寒天平板希釈法で測定し、それぞれの抗菌力を比較検討した。なお、接種菌量は 10^6 cells/ml で行なった。

1) Mezlocillin の感受性分布

Table 1 のように、*Staphylococcus epidermidis* (*Staphy. epidermidis*) 0.39~1.56 μ g/ml および 6.25~

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates to Mezlocillin, SBPC and ABPC

Organism	Drugs	MIC (μ g/ml)													
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 15 strains	Mezlocillin		3	1	3	1	2	2	2	1					
	SBPC		1	1	3	1		1	4	2	1	1			
	ABPC		2	1		2	1	3	3	2		1			
<i>Streptococcus faecalis</i> 20 strains	Mezlocillin			3	4	3	3	1	3	1	1	1			
	SBPC					1	3	1	4	6	2	2	1		
	ABPC					3	5	4	3	1	2	2			
<i>Escherichia coli</i> 30 strains	Mezlocillin				5	2	1		9	5	5	2	1		
	SBPC					1	1	1	3	4			13	7	
	ABPC					2	3			1	4		15	5	
<i>Proteus mirabilis</i> 20 strains	Mezlocillin				2	5	3	4	2	1	2		1		
	SBPC				2		3	1	3	5	3	1	1	1	
	ABPC						2	1	3	1	3	2	5	3	
<i>Citrobacter freundii</i> 15 strains	Mezlocillin				2	1	1	2	1	3		3	2		
	SBPC					1	1	2		2	6	1	2		
	ABPC					1	1	2		2	1	1	4	3	
<i>Serratia marcescens</i> 15 strains	Mezlocillin			2		2	1	2	1	2		2	3		
	SBPC						1	1	1	1	3	4	2	1	1
	ABPC						2	1	2	1	3	3	1	1	1

Fig. 2 Comparative activity of antibiotics against *Staphylococcus epidermidis* (10^6 cells/ml)

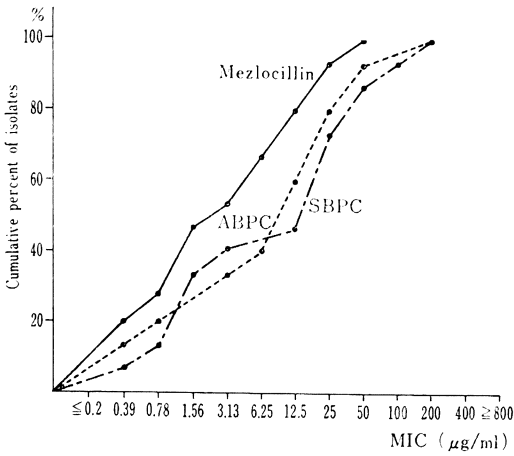


Fig. 3 Comparative activity of antibiotics against *Strept. faecalis* (10^5 cells/ml)

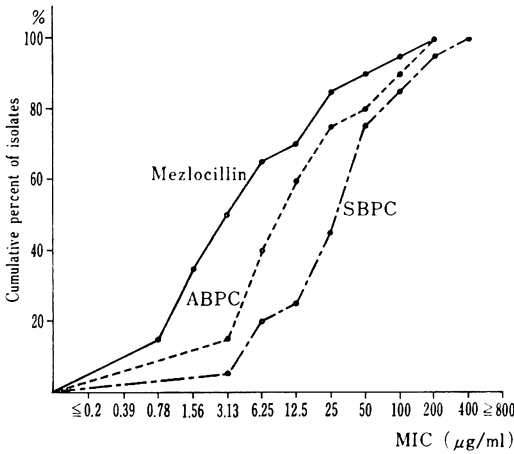


Fig. 4 Comparative activity of antibiotics against *Escherichia coli* (10^6 cells/ml)

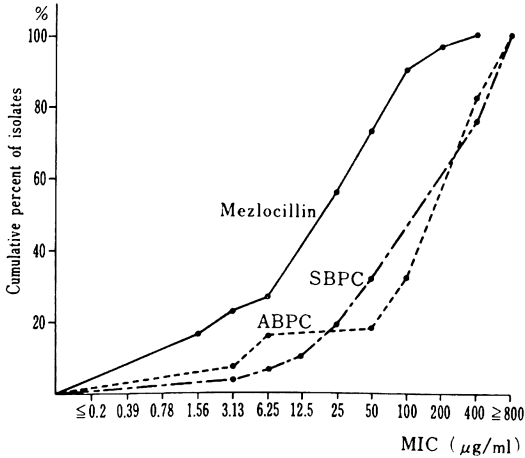


Fig. 5 Comparative activity of antibiotics against *Proteus mirabilis* (10^6 cells/ml)

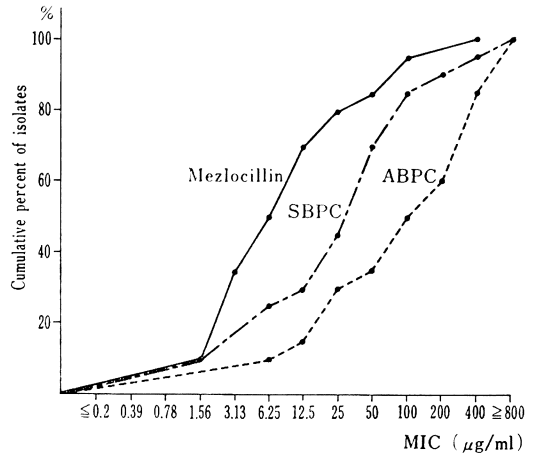


Fig. 6 Comparative activity of antibiotics against *Citrobacter freundii* (10^6 cells/ml)

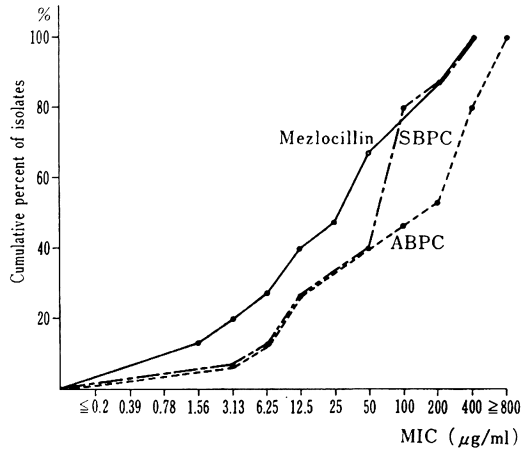
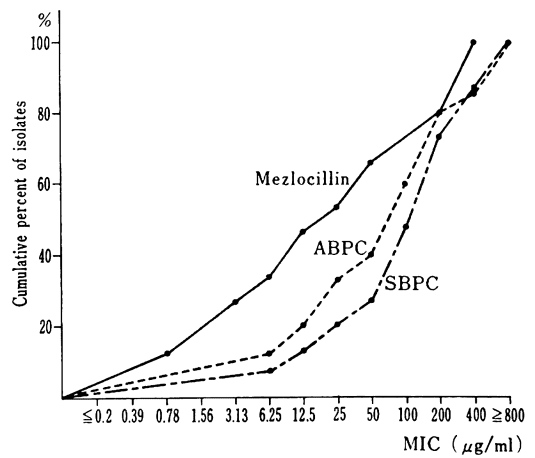


Fig. 7 Comparative activity of antibiotics against *Serratia marcescens* (10^6 cells/ml)



25 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus faecalis* (*Str. faecalis*) 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$, *Escherichia coli* (*E. coli*) 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ および 25~100 $\mu\text{g/ml}$, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$, *Citrobacter freundii* (*C. freundii*) 1.56~400 $\mu\text{g/ml}$, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 0.78~400 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ多く分布していたが、とくに *C. freundii* と *S. marcescens* は広く散在性に分布していた。

また、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示すものは、*Str. faecalis*, *E. coli*, *P. mirabilis* など10%以下、*C. freundii*, *S. marcescens* など33.3%であった。

2) Mezlocillin, SBPC および ABPC における抗菌力の比較

Fig. 2~7 のように、*P. mirabilis*, *C. freundii* には Mezlocillin>SBPC>ABPC, *S. marcescens*, *Str. faecalis* には Mezlocillin>ABPC>SBPC および *E. coli*, *Staphy. epidermidis* には Mezlocillin>ABPC=SBPC の順で抗菌力がすぐれていた (Fig. 2~Fig. 7)。

2. 母体血中、臍帯血中および羊水中濃度

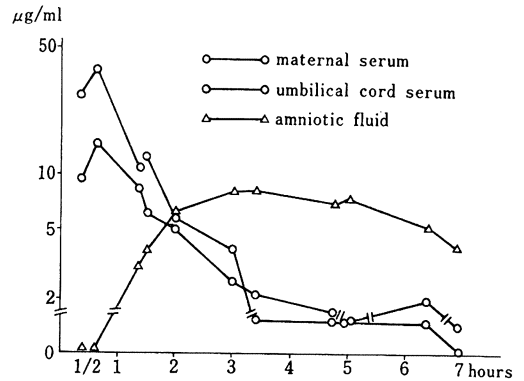
Mezlocillin 1g を one shot 静注 (3~5分) した妊婦11例 (了承者) を対象として、児娩出時に母体血、臍帯血および羊水を採取した。

これらの濃度測定は *Bacillus Subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層 cup 法で行ない、標準曲線は血液および羊水とも $\frac{1}{15}$ M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した (Fig. 8, Table 2)。

1) 母体血中濃度

Mezlocillin の母体血中濃度は20分後で 28 $\mu\text{g/ml}$, 40分後には 38 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し、3時間20分後以降は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下と急速な低下を示した。

Fig. 8 Mezlocillin levels in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration (1g)



2) 臍帯血中濃度

臍帯血中濃度も母体血と同様に40分後には 15 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し、3時間20分後以降は母体血中濃度を上まわった。また臍帯血中への移行濃度は母体血中濃度のおよそ $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{4}$ 程度であった。

3) 羊水中濃度

羊水中には投与1時間20分後頃より移行が認められ、2時間後には母体および臍帯血中濃度を上まわり、3時間~3時間20分後には、8.0~8.1 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、その後ゆるやかな排泄 pattern がみられた。

II. 臨床的検討

長崎大学産婦人科に入院中の21例 (子宮内感染症4例, 骨盤内感染症4例, 敗血症2例および尿路感染症11例) を対象とした Mezlocillin 2g を点滴静注 (2~3

Table 2 Concentration of Mezlocillin in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration (1g)

No.	Name	Age	Body weight (kg)	Time after injection	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)
1	N. K.	29	53	20 min.	28.0	9.4	0.0
2	U. M.	35	59	40 min.	38.0	15.0	0.0
3	Y. H.	27	54.5	1 hr. 20 min.	11.0	8.3	3.0
4	T. K.	32	53	1 hr. 30 min.	12.5	6.0	3.8
5	M. S.	23	70	2 hr.	5.7	5.0	6.2
6	K. A.	29	70.5	3 hr.	3.8	2.5	8.0
7	K. S.	26	64.5	3 hr. 20 min.	<1.56	2.1	8.1
8	S. M.	30	59	4 hr. 45 min.	<1.56	1.7	7.0
9	K. K.	27	58	5 hr.	<1.56	<1.56	7.2
10	M. M.	34	67	6 hr. 20 min.	<1.56	2.0	5.2
11	S. M.	33	56	6 hr. 55 min.	0.0	<1.56	4.0

Table 3 Summary of therapeutic results with Mezlocillin

No.	Name	Age (yr)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism, Before After	MIC of Mezlocillin ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Mezlocillin			Effect	Side effect
							Daily dose (g \times time)	Duration (days)	Total dosage (g)		
1	M. T.	27	Intrauterine infection	3rd trimester of pregnancy, Premature rupture of the membranes	<i>E. coli</i>	12.5	2 \times 1	1	2	Good	None
2	K. K.	22					2 \times 1	1	2	Good	None
3	H. M.	28					2 \times 1	2	4	Good	None
4	S. K.	27					2 \times 1	3	6	Good	None
5	T. K.	70	Pyometra	Cancer of uterine body	<i>S. epidermidis</i>	3.13	2 \times 2	4	16	Good	None
6	Y. T.	30					2 \times 2	5	20	Excellent	None
7	M. I.	62	Pelveoperitonitis	Ovarian cancer	<i>S. epidermidis</i>	0.78	2 \times 2	4	16	Good	None
8	Y. Y.	34					2 \times 2	4	16	Good	None
9	S. K.	30	Septic abortion	2nd trimester of pregnancy, Threatened abortion	<i>S. epidermidis</i> <i>Strept. faecalis</i> <i>Bacteroides</i>	12.5 12.5	6 \times 1 2 \times 3 4 \times 3 2 \times 4	1 2 2	52	Good	None
10	M. M.	55	Sepsis	Cancer of uterine body, Postoperative pelvic abscess	<i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Strept. faecalis</i>		4 \times 1 2 \times 2 4 \times 1 6 \times 1	5 2	60	Poor	None
11	H. S.	27	Acute pyelonephritis	3rd trimester of pregnancy	<i>E. coli</i> $>10^5 \rightarrow 0$	12.5	2 \times 1	7	14	Excellent	None
12	T. H.	28					2 \times 2	5	20	Excellent	None
13	T. W.	54	Urinary tract infection	Cancer of uterine body	<i>Enterobacter cloacae</i> $4.1 \times 10^7 \rightarrow 0$ <i>E. coli</i> $3.8 \times 10^8 \rightarrow 0$ <i>P. mirabilis</i> $4 \times 10^8 \rightarrow 0$ <i>E. coli</i> $1.2 \times 10^8 \rightarrow 0$ <i>E. coli</i> $5.5 \times 10^8 \rightarrow 0$ <i>E. coli</i> $5 \times 10^7 \rightarrow 0$ <i>C. freundii</i> $3 \times 10^8 \rightarrow 0$ <i>P. mirabilis</i> $4.8 \times 10^8 \rightarrow 0$	>100 >100 >100 >100 >100 >100 >100 >100	2 \times 2	4	16	Excellent	None
14	T. H.	49					2 \times 2	3	12	Excellent	None
15	K. K.	52					2 \times 2	3	12	Excellent	None
16	N. S.	58					2 \times 2	4	16	Excellent	None
17	M. Y.	44					2 \times 2	4	16	Excellent	None
18	R. N.	56					2 \times 2	3	12	Excellent	None
19	S. H.	40					2 \times 2	4	16	Excellent	None
20	J. U.	38					2 \times 2	3	12	Excellent	None
21	Y. N.	51		Cancer of uterine cervix, Vesicovaginal fistula	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Strept. faecalis</i> $>10^8 \rightarrow >10^5$	>100 >100 >100 >100	2 \times 2	14	56	Poor	None

時間)した。

1. 臨床成績 (Table 9)

1) 子宮内感染症

周産期感染症のうちで最も注意を要するものに、前、早期破水に続発する子宮内感染症が挙げられる。

発熱、羊水混濁および羊水中の細菌証明などにより、子宮内感染症(羊水感染)と診断された症例1~4に対して、Mezlocillin 2gを1~3日投与し、全例とも発熱の低下ならびに産褥期における母、児の順調な経過がみられ、有効であった。なお症例1~2は分娩後に Mezlocillin の投与から他の Penicillin 剤の経口投与に切り替えた。

私どもの症例では、母、児感染予防および治療剤としての Mezlocillin の first choice の有効性が示された。

2) 骨盤内感染症

症例5の子宮体癌に併発した子宮溜膿腫に対して、子宮頸管拡張による排膿と Mezlocillin 4gを4日間投与し、有効であった。

症例6の子宮癌根治術後の骨盤死腔炎に対しては消毒剤での骨盤死腔部洗滌を行わず、Mezlocillin 4gの5日間投与を試みたところ、著効であった。

症例7の卵巣腫瘍の自然破裂ならびに症例8の卵巣腫瘍の摘出術中において膿汁の腹腔内への多量流出による骨盤腹膜炎に対して、Mezlocillin 4gを4日間投与し、有効であった。

3) 敗血症

産婦人科領域でみられる敗血症は妊娠が base となっている場合が圧倒的に多い³⁾。症例9も妊娠5ヶ月切迫流産の経過中に敗血症を併発した例で、血中および子宮内容物より *Bacteroides* が検出された。感染巣の除去(子宮内容物除去)術と同時に Mezlocillin 8~12gを5日間投与し、有効であった。

症例10の子宮癌根治術後の骨盤死腔炎から進展した *Klebsiella aerogenes* および *Str. faecalis* を原因菌とする敗血症に対して、Mezlocillin 8~10gを7日間投与したが、臨床症状の十分な改善はみられず、一応無効とした。

4) 尿路感染症

周知のように子宮癌根治術後における尿路感染症は術式の性質上排尿障害を招くため、まず必発すると考えてよい。しかも起因菌には多剤耐性菌が多く、化学療法に際してしばしば苦慮する⁴⁾。

私どもの症例13~21の子宮癌根治術後の尿路感染および尿路感染症の尿中細菌数は $10^5 \sim 10^8$ cells/ml で、MIC は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示すものが多かった。しかし Mezlocillin 4gを3~4日間投与することにより、投

与開始1~3日後には尿中の細菌は消失し、細菌陰性化の1週間後の尿にも細菌は検出されず、尿沈渣所見も正常であった。

以上より、本症に対しても Mezlocillin は有用であることが確かめられた。

2. 効果判定基準と治療効果

効果判定基準としては、自覚症状の改善および細菌学的効果をとともにみたものは著効、いずれかに効果のみたものを有効、それ以外を無効とした。なお、著効のもので、手術的操作の加えられた場合には有効と判定した。

その結果、著効は尿路感染および尿路感染症系に多く、全体として著効11例(52.4%)、有効8例(38.1%)および無効2例(9.5%)であった。

3. 副作用

自覚的あるいは他覚的に特記するようなものは認められなかった。なお Mezlocillin 投与前後における血液所見(RBC, Hb, Ht, WBC, WBC分画, 血小板)および血液化学所見(S-GOT, S-GPT, Alkaline phosphatase, Bilirubin-total, BUN, Creatinine, Na, K)の検討を行なった。

白血球および血小板の変動がみられた症例8は抗癌剤療法、ならびに症例13, 16, 18は放射線療法の影響によるものと思われた。また、赤血球および血色素の変動がみられた症例4, 6, 8, 9, 15, 21はいずれも出血あるいは輸血による影響であった。症例21の BUN および Creatinine の上昇は尿路系への癌浸潤による腎機能低下を来したためであった。とくに本剤にもとづくと思われる変化はみられなかった(Table 4)。

ま と め

私ども産婦人科領域において Mezlocillin に関する基礎的ならびに臨床的検討を行ない、次のような結果を得た。

1) 抗菌力：臨床分離115株の Mezlocillin に対する感受性分布は次のとおりであった。*Staphylococcus epidermidis* と *Str. faecalis* は 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Escherichia coli* は 1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ と 25~100 $\mu\text{g/ml}$ および *Proteus mirabilis* は 3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれ多く分布していた。*Citrobacter freundii* および *Serratia marcescens* は 0.78~400 $\mu\text{g/ml}$ に広く散在性に分布していた。また、どの菌種に対しても Mezlocillin の抗菌力が SBPC および ABPC よりすぐれていた。

2) 母体血中、臍帯血中および羊水中濃度：妊婦に Mezlocillin 1g one shot 静注をした40分後に母体血中濃度は 38 $\mu\text{g/ml}$ および臍帯血中濃度は 15 $\mu\text{g/ml}$ とともに peak に達したあと急速に消失し、臍帯血への移行

Table 4 Clinical laboratory tests before and after the administration of Mezlocillin

Case No.	Case Name	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	WBC differential (%)						Platelets ($\times 10^4$)	S-GOT (Reitman-Frankel Method)	S-GPT (S-GPT)	Alk. Phosphatase (Kind-King Method)	Bilirubin total (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Serum electrolyte (mEq/l)	
						Seg	Noneg	Lyp	Mono	Eos	Baso								Na	K
2	K. K.	451	13.1	39.2	8,500	57	0	36	3	1	46	16	12	18.9	0.3	12	0.7	138	4.4	
4	S. K.	456 391	13.8 11.9	40.2 35.0	9,900 8,200	60 50	10 5	29 39	1 5	3	21 30	50 45	16 18	9.4 5.2	0.3 0.5	16 18	1.2 1.2	145 137	5.0 4.2	
5	T. K.	355 314	10.6 9.4	31.6 29.1	8,500 5,200	85 38	2 2	13 58	0 2	2	22	47 40	10 11	46.3 50.5	0.6 0.5	10 11	0.8 0.9	141 142	4.0 3.8	
6	Y. T.	437 363	13.3 10.7	38.9 32.6	12,200 7,200	61 76	21 2	17 15	2 2	1 3	47	29 12	7 7	0.7 0.7	0.7 0.7	134 141	0.7 0.7	134 141	3.8 4.4	
8	Y. Y.	312 415	9.5 12.9	30.7 37.6	15,000 5,000	50	4	43	0	3	30	28 22	14 18	2.0 0.5	2.0 0.5	14 18	0.9 0.9	141	4.3	
9	S. K.	290 407	8.0 11.5	24.6 35	9,500 9,600	56 53	17 6	17 24	8 2	2 1	6.4 40	22 17	11 11	0.8 0.4	0.8 0.4	11 11	0.9 0.7	141	4.3	
10	M. M.	358 355	11.3 11.0	33.3 33.3	2,700 2,900	35 31	15 4	49 55	0 1	1 2	24	27 23	8	10.2 12.0	0.4 0.4	8	0.8	144 139	4.1 4.1	
11	H. S.	364	10.0	31.7	5,000	57	18	23	1	1	19	14 24	7 7	1.0 0.7	1.0 0.7	7 7	0.8 0.7	138 142	3.4 3.7	
12	T. H.	357 349	11.5 11.1	33.9 32.7	10,600 10,500	68 64	15 8	17 22	0	4	14 17	18 19	6 10	4.3 6.4	1.4 0.2	6 10	0.6 0.8	140 138	3.6 4.2	
13	T. W.	343 375	10.8 11.7	32.2 35.5	4,800 4,000	67 56	2 3	27 32	1	2	52 37	22 19	7 11	6.1 6.2	0.4 0.4	7 11	0.4 0.6	139 144	4.5 4.1	
14	T. H.	367 400	10.7 11.7	31.8 34.5	5,300 4,700	57 45	7 0	34 51	0	2	15 22	21 14	9 8	6.3 6.6	0.6 0.6	9 8	0.8 0.8	140 140	3.8 3.5	
15	K. K.	376 438	11.5 13.5	34.2 39.3	4,800 5,800	46 72	7 0	43 21	2 1	1	20 13	15 21	10 14	6.8 8.1	0.6 0.7	10 14	0.8 0.7	143 142	3.3 4.3	
16	N. S.	327 328	10.7 10.7	31.7 30.0	3,500 8,100	58 74	9	8	0	8	12 13	17 19	4 6	5.2	0.8 0.8	4 6	1.0 1.0	140 145	4.8 4.2	
18	R. N.	372 377	12.0 11.9	35.8 35.9	8,500 4,800	57 33	6 6	36 4	0 7	1 5	23	116 66	6 5	8.7 8.7	0.7 0.9	6 5	0.7 0.3	145 147	3.7 3.6	
21	Y. N.	266 317	8.2 10.1	25.4 30.7	17,000 27,300	88 82	9 10	3	0	3	22	20 15	16 45	10.3 11.1	0.5	16 45	0.8 1.8	135 137	3.4 3.0	

Figures in the upper row: before administration Figures in the lower row: after administration

濃度は母体血の約 $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{3}{4}$ 程度であった。羊水中への移行濃度は3時間~3時間20分後には8.0~8.1 $\mu\text{g/ml}$ と peak を示し、その後ゆるやかな排泄 pattern がみられた。

3) 臨床成績：子宮内感染症4例、骨盤内感染症4例、敗血症2例および尿路感染症11例計21例のうち著効11例(52.4%)、有効8例(38.1%)、無効2例(9.5%)であった。

なお、著効例のほとんどは尿路感染症であった。

4) 副作用：著しい副作用は認められなかった。

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) 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) 本村龍太郎: 妊産婦における敗血症 —最近12年間の教室における症例について。産婦人科治療 35: 199~204, 1977
- 4) 本村龍太郎, 三浦清樹, 山辺 徹: 広汎性子宮頸癌根治術後における尿路感染症 (第1報) —細菌学的現況について。産科と婦人科 44: 571~576, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN IN THE FIELD OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS

RYUTARO MOTOMURA, KEISHOU USHIMARU, KOUSHUN KO,
TADAOMI TANIGUCHI and TORU YAMABE

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University, School of Medicine

Laboratory and clinical studies of mezlocillin in gynecology and obstetrics showed the following results:

1. Antibacterial activity:

Minimal inhibitory concentration of mezlocillin against 115 strains recently isolated from patients ranged mostly from 0.39 to 25 $\mu\text{g/ml}$ in *Staphylococcus epidermidis* and *Strept. faecalis*, 1.56 to 3.13 $\mu\text{g/ml}$ and 25 to 100 $\mu\text{g/ml}$ in *Escherichia coli*, 3.13 to 12.5 $\mu\text{g/ml}$ in *Proteus mirabilis*, 0.78 to 400 $\mu\text{g/ml}$ in *Citrobacter freundii* and *Serratia marcescens*.

2. Concentration of mezlocillin in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid:

40 minutes after administration of 1 g of mezlocillin i. v. levels in maternal and umbilical cord serum were 38 $\mu\text{g/ml}$ and 15 $\mu\text{g/ml}$ respectively.

In umbilical cord blood concentration was about $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{3}{4}$ times as high as in mothers blood.

The peak level obtained in amniotic fluid was 8.0 to 8.1 $\mu\text{g/ml}$ at 3 to 3.3 hours after administration, and then excretion pattern was gradually observed.

3. Clinical results:

Mezlocillin was applied clinically in 21 cases (intrauterine infection in 4 cases, pelvic infection in 4 cases, sepsis in 2 cases and urinary tract infection in 11 cases) and results obtained were excellent in 11 cases (52.4%), good in 8 cases (38.1%) and poor in 2 cases (9.5%). The results classified as excellent were obtained almost exclusively in urinary tract infections.

4. Side effects:

No side effects were observed