

耳鼻咽喉科領域における Mezlocillin に関する基礎的および臨床的研究

岩沢武彦

札幌通信病院耳鼻咽喉科

結 言

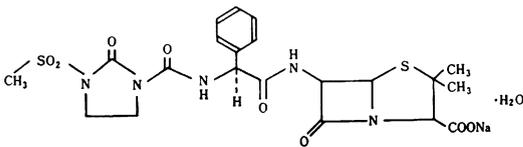
近年、新規開発の抗生物質は、ようやく β -lactam 系の Penicillin 剤、Cephalosporin 剤や、Aminoglycoside 系およびその他の抗生物質に絞られて研究開発される傾向が強いように思われる。

とりわけ、半合成 Penicillin 剤は、ほとんどが Ampicillin の側鎖転換によるものが多く、経口投与で腸管吸収が良好で血中の活性値を高めるもの、あるいはグラム陽性菌および、*Proteus*、*Pseudomonas* あるいは *Serratia* などのグラム陰性桿菌群にも強力な抗菌力を有する broad spectrum の Penicillin 剤などが相ついで出現するようになってきた。

Mezlocillin は、西ドイツ・バイエル社で、Ampicillin の誘導体として新たに開発され broad spectrum の半合成 Penicillin 剤として登場をみたものである。

Mezlocillin の物理化学的性状は、外観は白色あるいは微黄色の結晶性粉末で水、メタノールまたはジメチルホルムアミドに易溶、エタノールに難溶、アセトンにきわめて難溶、イソプロパノール、エーテル、クロロホルムまたは酢酸エチルにはほとんど不溶であり、溶液の pH は 5.0~7.0 (10 w/v 水溶液) とされている。Mezlocillin の化学構造式は、Fig. 1 に示したとおりであり、その分子式は、 $C_{21}H_{24}N_2NaO_8S_2 \cdot H_2O$ で表わされ、また分子量は 579.57 と算出されている。

Fig. 1 Chemical structure of Mezlocillin



Mezlocillin の毒性、動物実験で急性、長期毒性試験でほとんど異状なく、また胎仔致死作用および催奇形作用も認められていない。

著者は、今回新半合成 Penicillin 剤 Mezlocillin に関して、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内移行濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉

科領域における代表的な数種の感染症に対して、臨床的応用を行ない、すぐれた結果がえられたので、その成績の概要を報告する。

I. 基礎的検討

新半合成 Penicillin 剤 Mezlocillin について、その試験管内抗菌力、血中濃度ならびに臓器組織内移行濃度などの基礎的検討を行なった結果、つぎのような成績がえられた。

1. 試験管内抗菌力

i) 実験方法：

Mezlocillin の試験管内抗菌力の測定方法は、日本化学療法学会 MIC 小委員会の指示基準による寒天平板希釈法により検定菌の最小発育阻止濃度 Minimal Inhibitory Concentration (MIC) を測定した。抗菌力試験培地は、Heart infusion agar (栄研) を使用し、培地接種菌は、Trypto-soy broth (栄研) で 37°C で 18 時間増菌培養を行ない、37°C、24 時間、孵卵器内で培養後、培地上の菌集落発生の有無を肉眼的観察により接種検定菌の MIC 値を測定した。

被検薬剤は、Mezlocillin を初めとして最高濃度を 100 μ g/ml として薬剤の希釈系列を作製した。培地接種菌量は、グラム陽性菌では 10⁶ cells/ml、グラム陰性菌では 10⁸ cells/ml として、培地に接種した。

抗菌力試験に使用した被検菌は、各研究機関から分与をうけた標準菌 13 株と化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60 株、病巣から分離同定した *Escherichia coli* 28 株、*Proteus mirabilis* 26 株、*Klebsiella pneumoniae* 18 株および *Pseudomonas aeruginosa* 60 株を MIC の測定対象菌株とした。

Mezlocillin の抗菌力試験の比較抗生物質は、Penicillin G (PCG)、Ampicillin (ABPC)、Carbenicillin (CBPC)、Sulbenicillin (SBPC)、Cyclacillin (ACPC)、Cloxacillin (MCIPC)、Dicloxacillin (MDIPC)、Flucloxacillin (MFIPC)、T-1220 (Piperacilin) および PC-904 などの Penicillin 系 10 剤と Streptomycin (SM)、Kanamycin (KM)、Gentamicin (GM)、Lividomycin (LVDM)、Dibekacin (DKB)、Tobramycin (TOB)、Erythromycin (EM)、Oleandomycin (OL)、Leucomycin (LM)、Lincomycin (LCM)、Chloramphenicol

Table 1 Antibacterial spectrum of Mezlocillin

($\mu\text{g/ml}$)

Test organisms	Mezlocillin	ABPC	SBPC	T-1220	PC-904
<i>Staphylococcus aureus</i> FAD 209 P JC-1	0.39	0.05	3.13	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	1.56	0.1	3.13	3.13	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.78	0.1	3.13	25	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> Type 12	0.78	0.39	0.78	0.78	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.2	0.78	0.78	0.39	0.2
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1.56		0.2	3.13	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	1.56	3.13	>100	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	1.56	12.5	12.5	0.2	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1025	0.78	25	12.5	1.56	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC-10490	50	>100	12.5	0.39	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM-1007	50	>100		3.13	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2 a	1.56		6.25	1.56	0.2
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.78		3.13	1.56	0.78

Table 2 Comparison of antibacterial activity of Mezlocillin with that of other penicillins against 60 strains of coagulase-positive *staphylococcal*

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Mezlocillin		2	8	20	14	7	5	2	2	
PCG	4	6	3	4	4	10	2	6	7	14
ABPC	4	5	5	6	11	8	5	8	5	3
MCIPC	24	10	8	7		7	1			3
MDIPC	45	2	3	1	2	3				4
MFIPC	10	25	12	3	1	4			2	3
ACPC		1	2	6	9	20	5	7	2	8
CBPC	2	3	3	5	5	21	10	7	4	
SBPC			3	5	5	17	3		4	
T-1220			4	16	19	10	6	2	3	
PC-904			6	18	19	8	4	2	3	

SBPC: 37 strains

(CP), Tetracycline (TC), Oxytetracycline (OTC), Cephalexin (CEX), Cephaloridine (CER), Colistin (CL), および Polymyxin B (PLB) などの17種の既知抗生物質について MIC を測定し, Mezlocillin との抗菌力を比較検討した。

ii) 実験成績:

各被検菌株の抗菌力試験は, 前述の実験方法にしたがい MIC を測定した結果, Table 1 に示したとおり, Mezlocillin は各標準菌株の *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* group および *Bacillus subtilis* などのグラム陽性菌では 0.2~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した。

Klebsiella pneumoniae, *Escherichia coli* および *Proteus vulgaris* などのグラム陰性桿菌群は 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を測定し, *Pseudomonas aeruginosa* は 50 $\mu\text{g/ml}$ で菌の発育阻止が可能であった。

また, *Shigella flexneri* および *Salmonella typhi* などは 0.78~1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であり, Mezlocillin ABPC, SBPC と同様グラム陽性菌, 陰性菌のいずれにも抗菌力を有する broad spectrum の Penicillin 剤といえる。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定した。Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60株に対する Mezlocillin の抗菌力は, Table 2 に示したとおり, 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ の広範

囲にわたり感受性が分布しており、とくに 0.78~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が集中し、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak がみられ、100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性株は認められなかった。

Mezlocillin と他 Penicillin 剤との抗菌力の比較では、MCIPC, MDIPC および MFIPC などの IsoxazolyI 系 Penicillin 剤よりブドウ球菌に対しては抗菌力は劣っていたが、T-1220 および、PC-904 の MIC のパターンとほとんど類似していた。Mezlocillin と Penicillin 以外の他既知抗生物質との抗菌力の比較では、Table 3 に示したとおり、CER の感受性がブドウ球菌に対してもっともすぐれ、CER を除く他薬剤との比較では同等も

しくは抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *Proteus mirabilis* 26株に対する Mezlocillin の抗菌力は、Table 4 に示したとおり、0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ にわたる感受性分布がみられ、とくに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak があり、CBPC, SBPC, T-1220 および PC-904 などとの比較ではほぼ同程度の抗菌力を有していた。

Aminoglycoside 剤との抗菌力の比較では、GM, TOB とは同程度であり、LVDM よりは3段階程度まさり、DKB より1段階程度劣っていた。また CEX との抗菌力の比較では3段階程度まさっていた。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* 18株に対する

Table 3 Comparison of antibacterial activity of Mezlocillin with that of other antibiotics against 60 strains of coagulase-positive *staphylococcal*

Drugs	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Mezlocillin		2	8	20	14	7	5	2	2	
SM	1		3	2	15	3	1	2		33
KM			3	11	12	9	1	2		22
ME	17		3				1		2	37
LM	1			22	11					26
OL		2	10	7	3	2	2	2	3	29
LCM	2	2	13	11	1	4	2		1	24
TC		3	1	6	3	3	4	1		39
OTC	4	5	2	2	9		1			37
CP					1	8	13	8	9	21
CER	27	5	5	5	2	8	1	2	1	4

Table 4 Comparison of antibacterial activity of Mezlocillin with that of other antibiotics against *Proteus mirabilis*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Mezlocillin	26			2	6	9	4	3	2		
ABPC	18				1	2	9	2	1		3
CBPC	27				12	8	3		4		
SBPC	26				3	7	12		4		
ACPC	14									4	10
T-1220	26				11	9	4	2			
PC-904	26				2	4	10	8	2		
GM	22			7	7	4	2		1		1
LVDM	20						1	7	4		8
DKB	22		3	1	6	10	1		1		
TOB	27			5	13	8	1				
CEX	18						2	3	6	2	5

Mezlocillin の抗菌力は、Table 5 に示したとおり、6.25~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布がみられ、とくに 25 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められており、ABPC, CBPC, SBPC などよりやや抗菌力がまさっていた。

病巣分離の *Escherichia coli* 28株に対する、Mezlocillin の抗菌力は、Table 6 に示したとおり、0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布しており、とくに 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められ、ABPC, CBPC, SBPC より抗菌力がすぐれていた。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* 60株に対する Mezlocillin の抗菌力は、Table 7 に示したとおり、6.25 ~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ にわたり感受性が分布し、とくに 25~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が集中しており、50 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。

Mezlocillin は、CBPC, SBPC と同程度の感受性であったが、他の一連の抗緑膿菌性抗生物質、Aminoglycoside 系薬剤と T-1220 および PC-904 よりやや劣っていた。

Table 5 Comparison of antibacterial activity of Mezlocillin with that of other antibiotics against *Klebsiella pneumoniae*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Mezlocillin	18						2	2	8	3	3
ABPC	7					1			1		5
CBPC	15						1	1			13
SBPC	16						2				14
ACPC	7										7
T-1220	16					2	10	2			2
PC-904	16						4	7	2	2	1
GM	17	6		7	4						
LVDM	29				2	2	15	6			4
DKB	10			1	9						
TOB	13		4	5	2	2					
CEX	8			1		2	1	4			

Table 6 Comparison of antibacterial activity of Mezlocillin with that of other antibiotics against *Escherichia coli*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Mezlocillin	28			2	4	14	6	2			
ABPC	46				8	2	8	9	5		14
CBPC	46			2		2	6	9	4	14	9
SBPC	26					3	5	5	6	4	3
ACPC	14									2	12
T-1220	28				12	8	6	2			
PC-904	28			4	13	8	2	1			
GM	43		9	15	14	5					
LVDM	47				4	7	20	7	7		2
DKB	22		3	1	6	10	1		1		
TOB	27			5	13	8	1				
CEX	14				1			6	6	1	

Table 7 Comparison of antibacterial activity of Mezlocillin with that of other antibiotics against 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa*

Drugs	No. of strains	Minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
Mezlocillin	60						2	4	12	24	18
ABPC	60										60
CBPC	60						2		3	21	34
SBPC	37						1	2	12	15	7
T-1220	60				4	9	26	10	6	3	2
PC-904	60			6	19	21	6	5	2	1	
GM	60	2	5	2	14	17	6	6	6	1	1
PL B	60			2	9	23	14	2		3	7
CL	60						5	17	18	7	13
LVDM	60						2	1	8	17	32
DKB	60		8	12	22	8	10				
TOB	60		4	19	16	12	6	2	1		

SBPC: 37 strains

2. 血中濃度

i) 実験方法:

Mezlocillin の血中濃度の測定対象は、健康成人（肝、腎機能正常）とヒト慢性副鼻腔炎の手術例について組織移行濃度測定と平行して調べた。

血中濃度の測定方法は、健康成人の Volunteers に 250 mg または 500 mg（5% グルコース 10 ml 溶解）を緩徐静注後、15分、30分、1時間、2時間、4時間および6時間目に経時的に肘静脈から採血し、その分離血清について、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を標示菌とし、Mycin assay agar を double layer とした薄層カップ法で血中活性値を測定した。

Mezlocillin の標準曲線は、本剤の標準品を、phosphate buffer (pH 7.2) で希釈して薬剤の希釈系列を作製し、100 $\mu\text{g/ml}$ を最高濃度として以下順次 2 倍段階希釈を行ない、Mezlocillin の各濃度の菌発育阻止帯長を測定して標準曲線をえた。

Mezlocillin 250 mg および 500 mg 静注後の血中濃

度は、T-1220 500 mg と共に静注後15分から6時間に関わり同条件で測定し、両剤の血中濃度の時間的消長を比較した。

ii) 実験成績:

Mezlocillin 静注後の血中濃度の時間的推移は、前述の実験方法により測定した結果、Mezlocillin 250 mg 静注15分後の3例平均値は、Table 8 に示したとおり、10.4 $\mu\text{g/ml}$ と急激な上昇がみられ血中濃度の peak に達し、静注30分後に 3.3 $\mu\text{g/ml}$ と血中からの減少傾向が著しく、1時間後に 2.4 $\mu\text{g/ml}$ と低くなり、さらに静注2時間後には 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と消失がめだち、4時間後には痕跡程度となり、静注6時間後には測定不能となった。

Mezlocillin 500 mg 静注後の血中濃度は、Table 9 に示したとおり、静注15分後に 20 $\mu\text{g/ml}$ と高い血中活性値がえられ peak に達し、30分後に 6.9 $\mu\text{g/ml}$ と著しく減少し始め、静注1時間後に 4.7 $\mu\text{g/ml}$ となり、2時間後に 1.7 $\mu\text{g/ml}$ と低く、さらに静注4時間後には 0.5

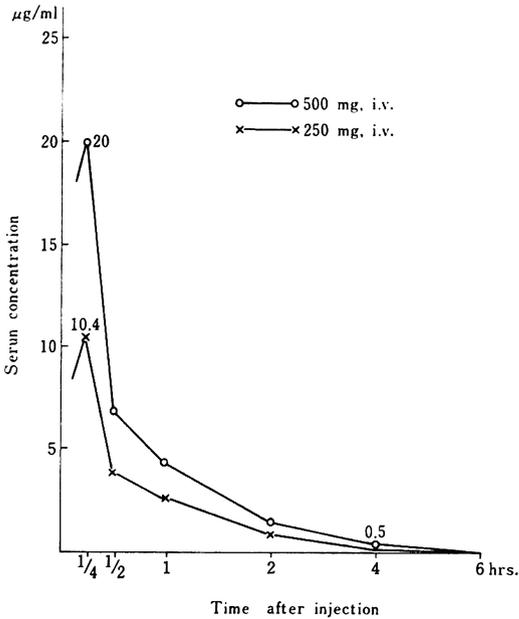
Table 8 Serum concentration of Mezlocillin normal adults (250 mg, i. v.)... cross over

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hrs.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. Y.	22	M	64	9.6	3.2	2.9	0.8	trace	—
2	S. Y.	23	M	61	11.4	3.4	1.6	0.6	—	—
3	E. A.	50	M	60	10.2	3.4	2.6	0.9	trace	—
Average					10.4	3.3	2.4	0.8	trace	—

Table 9 Serum concentration of Mezlocillin normal adults (500 mg, i. v.)... cross over

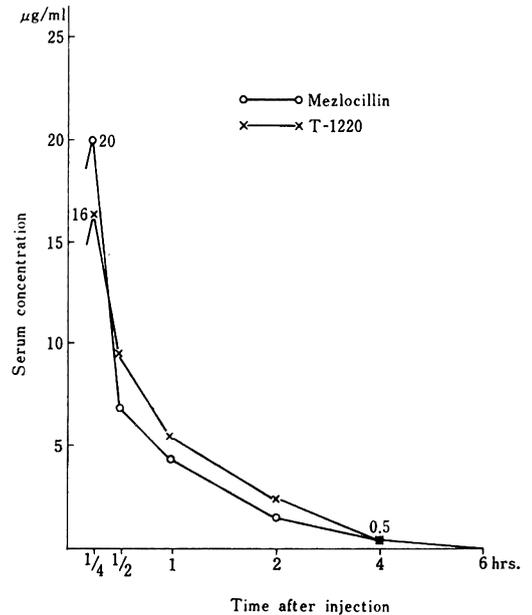
No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hrs.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	K. I.	55	M	61.5	23	6.8	4.5	1.8	0.6	—
2	S. S.	30	F	48	19	6.5	3.2	1.7	0.4	—
3	M. N.	30	M	65	18	7.5	6.5	1.7	0.4	—
Average					20	6.9	4.7	1.7	0.5	—

Fig. 2 Comparison of serum concentration of Mezlocillin in normal adults (cross over)



16 $\mu\text{g/ml}$ と上昇し peak となり、30分後に 9.3 $\mu\text{g/ml}$ と減少傾向がみられ、静注1時間後に 5.5 $\mu\text{g/ml}$ と低く、2時間後に 2.1 $\mu\text{g/ml}$ と消失し、静注4時間後には 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と低値を示し、静注6時間後には測定不能となった。

Fig. 3 Comparison of concentration of Mezlocillin with that of T-1220 in normal adults (500 mg. i. v.)



$\mu\text{g/ml}$ と消失し、6時間後には測定不能となった。

Mezlocillin の血中濃度は Fig. 2 に示したとおり健康成人で 250 mg および 500 mg 静注後で、明らかな dose response がみられ、その血中濃度の時間的消長は同傾向を示した。

比較薬剤の T-1220 500 mg 静注後の血中濃度は Table 10 に示したとおり、3例平均値が静注15分後に

Table 10 Serum concentration of T-1220 in normal adults (500 mg, i. v.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
					1/4 hr.	1/2 hr.	1 hrs.	2 hrs.	4 hrs.	6 hrs.
1	S. S.	38	F	49.5	16	9.2	4.8	2.4	0.06	—
2	S. T.	19	M	58.5	15	10	6.2	2.2	0.4	—
3	K. S.	40	M	62	17	8.8	5.4	1.7	0.5	—
Average					16	9.3	5.5	2.1	0.5	—

Mezlocillin と T-1220 500 mg 静注後の血中濃度の比較では、Fig. 3 に示したとおり、両者とも peak 値は静注15分後にみられ Mezlocillin の方が T-1220 より血中濃度は高く、30分後から減少し始め、静注6時間後には血中からまったく消失し時間的消長は両剤共ほぼ同じ様な傾向を示した。

3. 臓器組織内濃度

i) 実験方法：

Mezlocillin の臓器組織内移行濃度の測定方法は、Mezlocillin 500 mg (5% グルコース 10 ml 溶解) 静注1時間後に実施した手術時に摘出したヒト上顎洞粘膜7例の切除組織片の1gを磨砕乳化させ、この組織乳化液を phosphate buffer (pH 7.2) で5倍希釈を行ない、氷庫保存により18時間浸漬させ、その遠沈上清液を前述の血中濃度測定の場合に準じ、薄層カップ法による生物学的検定法で組織内活性値を測定した。

ii) 実験成績：

Mezlocillin 500 mg 静注後の臓器組織内移行濃度は Table 11 に示したとおり、ヒト上顎洞粘膜7例の組織内活性値は 1.7~3.2 $\mu\text{g/g}$ となり、平均 2.3 $\mu\text{g/g}$ の上顎洞粘膜組織への移行がみられ、その時点における血清濃度は 3.2~6.5 $\mu\text{g/ml}$ 、平均 5.0 $\mu\text{g/ml}$ の血中活性値を測定した。

II. 臨床的検討

新半合成 Penicillin 剤 Mezlocillin を耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して静注療法を行ない臨床治療効果を検討した。

1. 使用対象および方法：

耳鼻咽喉科領域における感染症、すなわち Table 12 に示したとおり、急性化膿性中耳炎1例、慢性化膿性中耳炎2例、耳癬6例、急性腺窩性扁桃炎8例、急性副鼻腔炎1例および急性耳下腺炎2例、計20例(男19例、女

Table 11 Comparison of concentrations of Mezlocillin in serum and tissue concentrations
(One hour after a single injection of Mezlocillin 500 mg)

No.	Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Tissue removed	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue level ($\mu\text{g/g}$)
1	S. Y.	24	M	62	mucous membrane of maxillary sinus (R)	4.2	2.0
2	M. W.	30	M	64	mucous membrane of maxillary sinus (L)	6.5	2.3
3	K. I.	56	M	62	mucous membrane of maxillary sinus (R)	3.2	2.0
4	K. I.	56	M	62	mucous membrane of maxillary sinus (L)	4.5	3.2
5	M. S.	47	M	74	mucous membrane of maxillary sinus (L)	4.4	1.7
6	K. K.	40	M	62	mucous membrane of maxillary sinus (R)	6.2	2.3
7	K. K.	40	M	62	mucous membrane of maxillary sinus (L)	6.2	2.3
Average						5.0	2.3

Table 12 Efficacy of Mezlocillin by species classified by diseases

Diagnosis	Efficacy	Excellent (卅)	Good (卍)	Fair (+)	Poor (-)	Total
Acute purulent otitis media		1				1
Chronic purulent otitis media			1		1	2
Furuncle of the ear		5	1			6
Acute lacunal tonsillitis		6	2			8
Acute maxillary sinusitis				1		1
Acute parotitis		2				2
No. of cases		14	4	1	1	20
		18 (90%)				

Table 13 Therapeutic results of Mezlocillin

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Bacterial isolates	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Mezlocillin therapy			Disappearance of main symptoms (day)	Days for cure	Side effect	Effect
							Daily dose (g)	Term (day)	Total dose (g)				
1	Y. A.	28	F	Acute purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	6.25	2	5	10	3	5	—	##
2	S. H.	33	M	chronic purulent otitis media	<i>Staph. aureus</i>	25	2	9	18	5	9	—	++
3	Z. K.	36	M	chronic purulent otitis media	<i>Pseud. aerugi.</i>	50	2	18	36	?	?	—	—
4	M. K.	36	M	Furuncle of the ear	<i>Pseud. aerugi.</i>	12.5	2	4	8	2	4	—	##
5	H. I.	47	M	Furuncle of the ear	<i>Pseud. aerugi.</i> <i>Corynebacterium</i>	25	2	5	10	2	5	—	##
6	T. S.	28	M	Furuncle of the ear	<i>Pseud. aerugi.</i> <i>Serratia</i>	25 >100	2	4	8	2	4	—	##
7	S. S.	54	M	Furuncle of the ear	no growth		2	7	14	4	7	—	++
8	S. K.	50	M	Furuncle of the ear	no culture		2	5	10	3	5	—	##
9	T. K.	25	M	Furuncle of the ear	no culture		2	4	8	2	4	—	##
10	S. N.	33	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. hemol.</i> <i>Neisseria</i>	0.2	2	5	10	3	5	—	##
11	K. I.	38	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	6.25	2	6	12	3	6	—	++
12	T. K.	23	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemol.</i>	3.13 0.2	2	4	8	2	4	—	##
13	Y. I.	25	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemol.</i>	12.5 0.39	2	7	14	3	7	—	++
14	R. I.	40	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemol.</i>	25 0.2	2	4	8	2	4	—	##
15	T. K.	18	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemol.</i>	6.25 0.2	2	4	8	2	4	—	##
16	T. S.	27	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemol.</i>	6.25 0.1	2	4	8	2	4	—	##
17	A. T.	41	M	Acute lacunar tonsillitis	<i>Strept. hemol.</i> <i>Haemophilus</i>	0.1 0.2	2	4	8	2	4	—	##
18	T. M.	23	M	Acute maxillary sinusitis	<i>Strept. hemol.</i>	0.2	2	14	28	6	14	—	+
19	M. F.	27	M	Acute parotitis	no culture		2	5	10	3	5	—	##
20	M. N.	37	M	Acute parotitis	no culture		2	4	8	2	4	—	##

1例)をMezlocillinの治療対象とした。

Mezlocillinの使用方法は、Penicillin皮内反応陰性者に対して1日1回2g(5gグルコース20ml溶解)をOne shotで緩徐静注を行なった。なおMezlocillin静注療法にさいして感染病巣局所の膿汁または分泌物中から病原菌の分離同定を行ない、その分離細菌のMICを測定して臨床治療効果を検討する場合の参考資料とした。

またMezlocillin静注療法時の臨床的副作用の発現の有無を観察するとともにMezlocillin静注前後の肝機能(ZTT, TTT, GOT, GPT), 血清電解質(Na, Ca, Cl, K.)およびAudiogramにおよぼす影響について検討を行なった。

Mezlocillin静注療法の治療効果を検討する関係上、本剤使用中は他の化学療法剤の使用は一切行なわなかった。

2. 治療効果の判定基準:

Mezlocillin静注による臨床治療効果の判定基準は、一応便宜的に著効、有効、やや有効および無効の4段階に区分判定した。

すなわち、Mezlocillin静注5日以内に全身状態が回復し、感染病巣の菌培養が陰性化、局所の発赤、浮腫、疼痛あるいは排膿などが消失治癒したものを著効Excellent(++)、同様状態が10日以内に消失治癒したものを有効Good(+), Mezlocillin静注開始後治癒までに10日以上の日数を要したものをやや有効Fair(+), Mezlocillin静注療法開始後まったく症状の改善治癒傾向の認められなかったものをpoor(-)と判定した。

3. 治療成績:

耳鼻咽喉科領域における代表的な6種類の感染症20例に対して、前述の使用条件にしたがってMezlocillinの静注療法を行ない、本剤の臨床治療効果を検討した結果、その治療成績は、Table 13に示したとおりとなったが、以下Mezlocillin静注療法の各疾患別について詳述する。

i) 急性化膿性中耳炎:

本症1症例に対してMezlocillinを1日1回2gのOne shot静注療法を5日間行なった結果、Table 13に示したとおり、静注3日間で耳痛軽快、耳漏停止し、外耳道乾燥、鼓膜膨隆消失、菌培養陰転化した。治療5日後に耳内閉塞感、難聴、鼓膜発赤、穿孔などが消退治癒した。本症例の耳漏中から*Staphylococcus aureus*が分離同定され、そのMICは6.25 μg/mlを示し、臨床的に著効となった。

ii) 慢性化膿性中耳炎:

本疾患2例に対してMezlocillinを1日1回2gの

One shot静注療法を行なった結果、Table 13に示したとおり、有効例で静注5日で耳漏消失、耳内閉塞感軽快、外耳道、鼓室内乾燥し、菌培養陰転化した。静注14日後に鼓室粘膜の浮腫、腫脹などが消し耳内の改善をみた。本疾患2例の耳漏中から*Staphylococcus aureus*と*Pseudomonas aeruginosa*を分離同定し、前者が25 μg/ml、後者が50 μg/mlのMICを測定した。臨床治療効果は、有効1例および無効1例となった。

iii) 耳癬:

本疾患6例に対してMezlocillinを1日1回2gのOne shot静注療法を行なった結果、Table 13に示したとおり、平均静注3日で耳痛軽快、排膿停止、菌培養陰転化、治療5日で外耳道内乾燥し、発赤、腫脹が消退治癒した。

外耳道内の耳漏中から*Pseudomonas aeruginosa*(1例)、*Pseudomonas aeruginosa*+*Corynebacterium*(1例)、*Pseudomonas aeruginosa*+*Serratia*(1例)を分離同定したが、3例では未培養または分離できなかった。分離した*Pseudomonas aeruginosa*は12.5~25 μg/ml、*Serratia*は100 μg/mlのMICを示したがいずれも本剤投与4日後および5日後に陰転化がみられ、本疾患の治療効果は著効5例および有効1例の結果をえた。

iv) 急性腺窩性扁桃炎:

本疾患8例に対してMezlocillinを1日1回2gのOne shot静注療法を行なった結果、Table 13に示したとおり、解熱、咽頭痛、燕下痛、扁桃膿栓子などは平均静注2.4日で軽快消失し、扁桃の発赤、浮腫、腫脹などは4.8日で消失治癒した。扁桃の膿栓子から*Staphylococcus aureus*(1例)、*Streptococcus hemolyticus*+*Neisseria*(1例)、*Staphylococcus aureus*+*Streptococcus hemolyticus*(5例)、*Streptococcus hemolyticus*+*Haemophilus*(1例)を分離同定し、*Staphylococcus aureus*は3.13~25 μg/ml、*Streptococcus hemolyticus*は0.1~0.39 μg/ml、*Haemophilus*は0.2 μg/mlのMICを測定した。

これら検出菌は投与7日目までにすべて消失した。

本疾患の治療効果は、著効6例および有効2例の成績をえた。

v) 急性上顎洞炎:

本疾患1例に対してMezlocillinを1日1回2gのOne shot静注療法を行なった結果、Table 13に示したとおり、静注6日で頭痛、頬部疼痛軽快し、膿性鼻漏過多、鼻閉塞感、後鼻孔漏などの自覚症状が軽減し、中鼻道よりの排膿は認められなかった。静注14日後に固有鼻腔内は清浄となり、鼻腔粘膜の発赤、浮腫、腫脹は消失し、X線所見で上顎洞の陰影は消退し改善した。本症例

Fig. 4 Influence of Mezlocillin on liver function

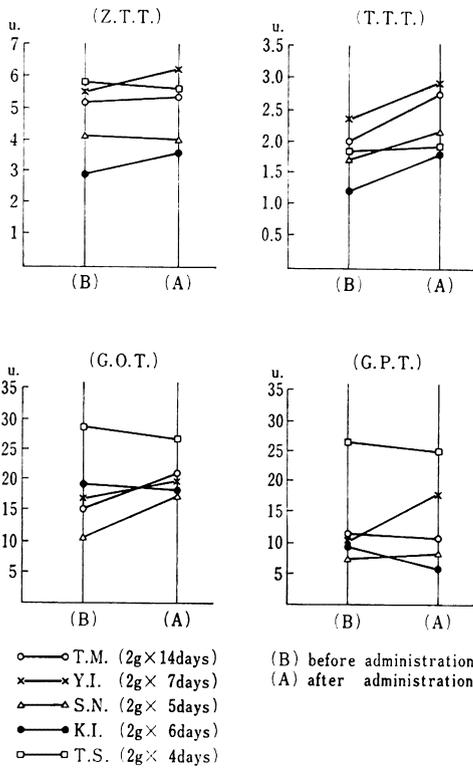


Fig. 5 Influence of Mezlocillin on serum electrolyte

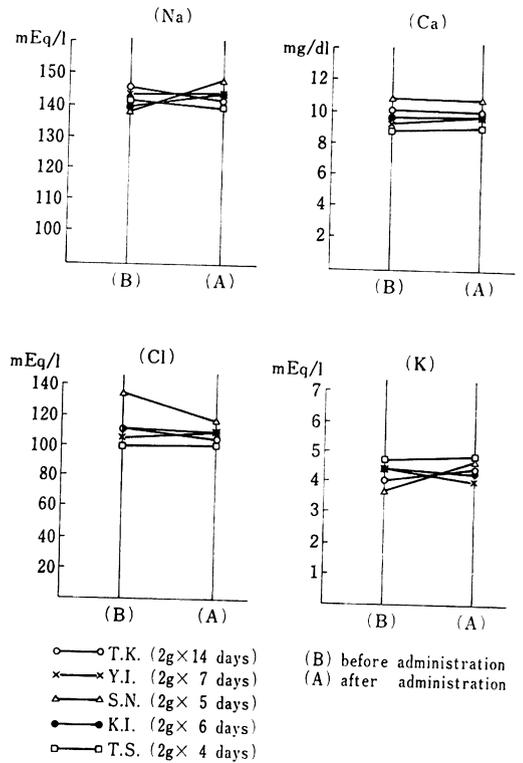
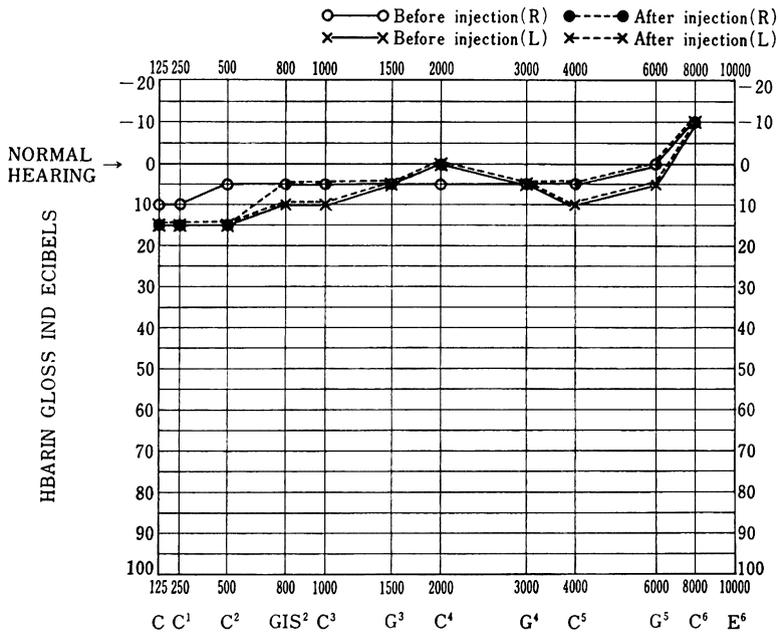
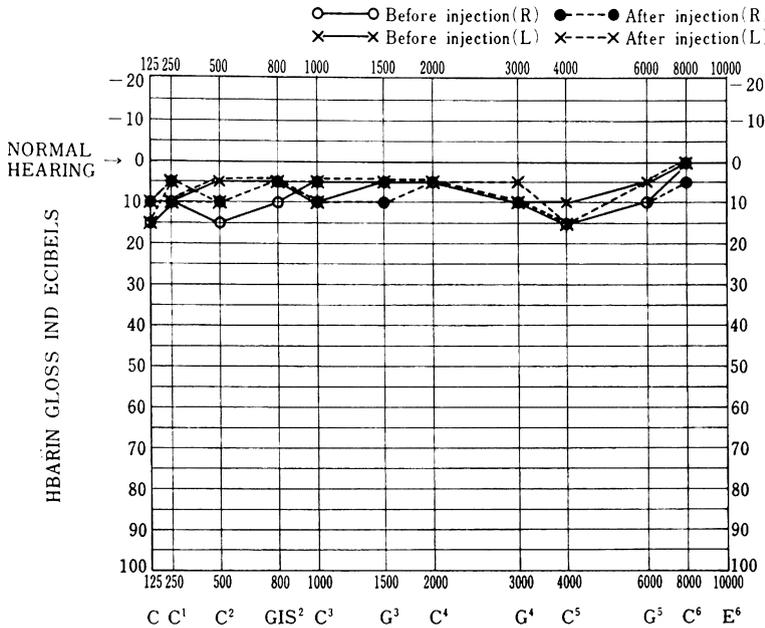


Fig. 6 Audiogram of K. I. 38 y. M.



*Mezlocillin 2g × 6 days, i.v.

Fig. 7 Audiogram of T. H. 28 y, M.



*Mezlocillin 2g×14 days, i.v.

の中鼻道の膿汁中から *Streptococcus hemolyticus* を分離同定し、その MIC は 0.2 μg/ml であり、菌は投与14日目までに消失し、臨床的にやや有効となった。

vi) 急性耳下腺炎:

本疾患2例に対して Mezlocillin を1日1回2gのOne shot 静注を行なった結果、Table 13に示したとおり、静注3日後に解熱、耳下腺部の疼痛が軽快、5日後に耳下腺部の発赤、腫脹は消失治癒し、臨床的に2例とも著効となった。

4. 副作用:

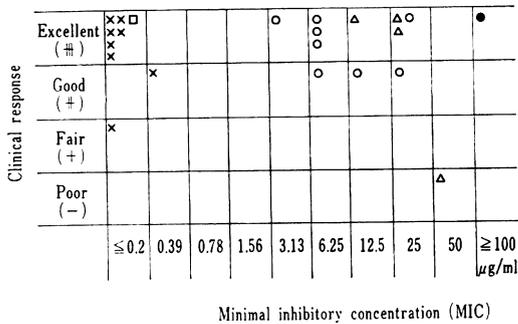
耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症20例に対して Mezlocillin を1日2g One shot で4~18日間におたり静注療法を行ない臨床治療効果を検討したが、とくに臨床的に副作用の発現は認められなかった。

Mezlocillin 治療対象5症例の静注4~14日投与前後の肝機能 (ZTT, TTT, GOT, GPT), 血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) および2例の聴力検査成績の比較では Fig. 4, 5, 6, 7 に示したとおり、とくに病的変動値は認めら

Table 14 Efficacy of Mezlocillin classified by species of bacterial isolates

Bacterial isolates	Efficacy	Excellent (##)	Good (++)	Fair (+)	Poor (-)	Total
<i>Staphylococcus aureus</i>		1	2			3
<i>Streptococcus hemolyticus</i>		4	1			5
<i>Streptococcus hemolyticus</i>				1		1
<i>Streptococcus hemolyticus</i>		1				1
<i>Neisseria</i>		1				1
<i>Streptococcus hemolyticus</i>		1				1
<i>Haemophilus</i>		1				1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1			1	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1				1
<i>Corynebacterium</i>		1				1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1				1
<i>Serratia</i>		1				1
no growth or culture		4	1			5
Total		14	4	1	1	20 cases

Fig. 8 Interrelation between MIC and the clinical response of Mezlocillin



- *Staphylococcus aureus* (8 strains)
- × *Streptococcus hemolyticus* (8 strains)
- △ *Pseudomonas aeruginosa* (4 strains)
- *Serratia* (1 strain)
- *Haemophilus* (1 strain)

れなかった。

以上、新半合成 Penicillin 剤 Mezlocillin を耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症20例に対して静注療法を行なった結果、その疾患別治療効果は、Table 12 に示したとおり、Mezlocillin 静注20例のうち著効14例、有効4例、やや有効1例および無効1例の結果がえられ、その有効率は著効、有効例を合算すると18例、90%の成績がえられた。

また、Mezlocillin 静注療法の分離菌別治療効果は、Table 14 に示したとおり、感染病巣から *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus* および *Pseudomonas aeruginosa* などの分離例に有効例が認められた。

また Mezlocillin 静注例の臨床治療効果と病巣分離菌の薬剤感受性 (MIC) との関係は、Fig. 8 に示した。菌種によっては MIC の高いものも認められたが、臨床効果は全般的に良好であった。

III. 総括ならびに考按

上気道感染症の抗生物質療法は、ほとんどの部位が常存菌叢である関係上、起炎菌の確認が容易でないが、主として *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus* などのグラム陽性球菌や *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa* などが多く見出され、さらに菌交代現象、あるいは Opportunistic infection などにより病原菌の種類にもかなり変遷がみられるようになってきた。

重症もしくは難治性感染症の場合、前述の病原菌に対してとうぜん強力な抗菌作用を有する β -lactam 系の Penicillin 剤、Cephalosporin 剤などが first choice として選択投与され、腎、肝機能低下などがみられないさ

いには MIC 値を数十倍上回る大量投与なども試みられる。

新半合成 Penicillin 剤 Mezlocillin の試験管内抗菌力に関しては、標準菌株に対して、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性菌に低い MIC を示し、*Escherichia coli*, *Klebsiella* および *Proteus* group などのグラム陰性桿菌にも比較的低い濃度で菌の発育抑制が可能であり、とくに *Pseudomonas aeruginosa* には 50 μ g/ml の MIC であり、Mezlocillin はグラム陽性、陰性菌のいずれにも抗菌力を有する、broad spectrum の抗生物質といえる。

化膿性中耳炎の耳漏から分離同定された、Coagulase 陽性ブドウ球菌60株に対して、Mezlocillin は、0.39~50 μ g/ml の比較的広範囲に、MIC が分布し、とくに 1.56 μ g/ml に MIC の peak がみられ、Isoxazolyl 系 Penicillin 剤よりやや劣るが、ABPC, CBPC, SBPC などより抗菌力が上回り^{2,3)}、T-1220, PC-904 より1段階程度まさり^{4,5)}、100 μ g/ml 以上の高度耐性株がみられなかったことは注目に値する。

病巣分離の *Proteus mirabilis* に対して Mezlocillin は、0.78~25 μ g/ml に感受性が分布し、とくに 3.13 μ g/ml に MIC の peak が認められ、CBPC, SBPC, T-1220 および PC-904 などほとんど同程度の抗菌力を有していた。

病巣分離の *Klebsiella pneumoniae* に対する Mezlocillin の抗菌力は、6.25~ \geq 100 μ g/ml に感受性が分布し 25 μ g/ml に MIC の peak が認められ、aminoglycoside 系薬剤より抗菌力が劣っていた。

病巣分離の *Escherichia coli* に対する Mezlocillin の抗菌力は、0.78~12.5 μ g/ml の MIC 分布がみられ、3.13 μ g/ml に MIC の peak が認められ、CBPC, SBPC より抗菌力がまさり、T-1220 よりややまさり、PC-904, aminoglycoside 系よりやや抗菌力が低かった。

病巣分離の *Pseudomonas aeruginosa* に対する Mezlocillin の抗菌力は、6.25~ \geq 100 μ g/ml に感受性分布が集中し、とくに 50 μ g/ml に MIC の peak が認められ、T-1220, PC-904 および aminoglycoside 系より数段階 MIC が高かったが、CBPC, SBPC と同程度の抗菌力を有しており、抗緑膿菌性 Penicillin 剤として臨床的にも活用されることは本剤の大きな特徴であろう。

Mezlocillin の血中濃度に関しては、薄層カップ法で 250 mg 静注15分後に3例平均値が 10.4 μ g/ml と急上昇し peak に達し、30分後に 3.3 μ g/ml と血中より消失がみられ、1時間後に 2.4 μ g/ml と減少し、静注2時間後に 0.8 μ g/ml と著しく低く、4時間後以降にはほとんど測定不能となった。

Mezlocillin 静注の血中濃度は One shot 250 mg 静注の場合、2時間程度しか有効血中濃度は維持されなかったが、500 mg 静注の場合は dose response が認められ、静注15分後に 20 $\mu\text{g/ml}$ と peak に達し、4時間後に 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 程度の活性値の残存は認められたが、臨床的応用では1日数回の静注療法が良策であると考えられる。

Mezlocillin の臓器組織内移行濃度に関しては、動物実験(ラットに 50 mg/kg 静注)で、腎、肝、筋、肺の順序で移行するといわれ¹⁾、Mezlocillin 500 mg 静注1時間後に摘出したヒト上顎洞粘膜には 2.3 $\mu\text{g/g}$ の良好な組織内移行がみられ、そのさいの血清濃度は 5.0 $\mu\text{g/ml}$ となったが、血中濃度の peak 値よりずれて組織採取を行なっているので実際はさらに高い組織内移行がえられるものと推測しえる。

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症20例に対して Mezlocillin を1日 2 g One shot 静注を4~18日間行なった結果、有効例では静注3日で主要症状が軽快消失し、7日前後でほとんどの症例で自他覚的所見が改善し治癒させた。

Mezlocillin 静注療法の臨床治療効果は、著効14例、有効4例、やや有効1例および無効1例となり、その有効率は著効、有効例を合算すると18例、90%の良好な治療成績がえられた。このことから本剤は当科領域における感染症に対し有用な治療薬剤として導入しえよう。

Mezlocillin は、*Staphylococcus aureus* を含めたグラム陽性球菌以外に *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性桿菌の検出症例にもかなり高い治療効果が期待しえるようである。

Mezlocillin の副作用に関しては、今回の20症例では、臨床的に副作用と考えられる症状の発現はなく、また静注前後の肝機能、血清電解質および Audiogram には異常は認められなかったが、本剤が Penicillin 剤である関係上、多かれ少なかれ抗原性を有するのでアレルギー症状の発現には十分留意して使用すべきであろう。

結 論

新半合成 Penicillin 剤 Mezlocillin について、その試験管内抗菌力、血中濃度および臓器組織内濃度などの基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に臨床応用した結果、つぎのような結論がえられた。

1) 試験管内抗菌力：

Mezlocillin の各標準菌株に対する抗菌力は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に低い MIC を示し、broad spectrum であった。

耳漏分離の Coagulase 陽性 *Staphylococci* 60株に対

して、0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ に感受性分布がみられ、1.56 $\mu\text{g/ml}$ に MIC の peak が認められた。

病巣分離の *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* などは 0.78~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ にわたり MIC が分布し、*Pseudomonas aeruginosa* 60株は 6.25~ ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ に MIC が分布し、50 $\mu\text{g/ml}$ にその peak が認められた。

2) 血中濃度：

Mezlocillin の血中濃度は、250 mg 静注15分後に 10.4 $\mu\text{g/ml}$ と急激に上昇し、30分後に 3.3 $\mu\text{g/ml}$ と減少し始め、静注2時間後には 0.8 $\mu\text{g/ml}$ と低く、4時間以降は測定不能となり、500 mg 静注との間に dose response が認められた。

3) 臓器組織内濃度：

Mezlocillin 500 mg 静注1時間後に摘出したヒト上顎洞粘膜7例の組織内濃度が 2.3 $\mu\text{g/g}$ となり、その時点の血清濃度は 5 $\mu\text{g/ml}$ を測定した。

4) 臨床治療成績：

耳鼻咽喉科領域における感染症20例に対して Mezlocillin を1日 2 g 4~18日間にわたり静注した結果、著効14例、有効4例、やや有効1例および無効1例となり、著効、有効例を合算すると18例、90%の好成績がえられた。

5) 副作用：

Mezlocillin 静注20症例では、とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発生はなく、静注前後の肝機能、血清電解質および Audiogram にも異常値は認められなかった。

なお本稿の要旨は、第24回日本化学療法学会東日本支部総会(札幌)で発表した。

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。Mezlocillin 抄録集、1977(札幌)
- 2) 岩沢武彦、木戸 勉：Carbencillin に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 17 (7)：1276~1286, 1969
- 3) 岩沢武彦：Sulfobenzylpenicillin の試験管内抗菌力、血中濃度および組織内移行に関する研究。耳鼻と臨床 20 (4)：562~573, 1974
- 4) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における T-1220 に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 25 (5)：1487~1500, 1977
- 5) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における PC-904 に関する基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 26 (S-2)：492~504, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN IN THE OTORHINOLARYNGOLOGIC FIELD

TAKEHIKO IWASAWA

Clinic of otorhinolaryngology, Sapporo Teishin Hospital

1. *In-vitro* antibacterial activity :

The minimal inhibitory concentration of mezlocillin was tested by an agar plate dilution method. The MIC of mezlocillin against 60 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from otorrhoea was between 0.39 to 50 $\mu\text{g/ml}$, with a peak at 3.13 $\mu\text{g/ml}$. The MIC against 60 strains of *Pseudomonas aeruginosa* was 6.25 to ≥ 100 $\mu\text{g/ml}$ of mezlocillin, showing its peak at 50 $\mu\text{g/ml}$.

2. Blood concentration :

The average blood concentration of mezlocillin in healthy adults after i. v. administration of 500 mg was 20 $\mu\text{g/ml}$ 15 minutes after injection. Even after 4 hours, clinically effective serum concentration of 0.5 $\mu\text{g/ml}$ was still demonstrable.

3. Tissue concentration :

Mezlocillin activity was demonstrable at the concentration of 1.7 to 3.2 $\mu\text{g/ml}$ in tissues of human maxillary sinus mucous membrane after one hour of intravenous injection of 500 mg.

At the same time, the serum concentration of mezlocillin was 3.2 to 6.5 $\mu\text{g/ml}$.

4. Results of clinical treatment :

Mezlocillin was injected intravenously to 20 cases of representative infections in the otorhinolaryngologic field.

Results were excellent in 14 cases, good in 4 cases, fair in 1 case and poor in 1 case. When the case in which it was excellent and good were considered together, the ratio of effectiveness was 90 per cent.

5. Side effects :

No side effects were observed in these 20 cases.

The comparison of findings on liver function tests, electrolytes and audiogram carried out before and after treatment showed no significant differences.