

口腔外科領域の各種急性感染症に対する Mezlocillin の臨床成績

天笠光雄・増尾勝巳・結城勝彦・佐藤建夫・西村公延・永井譲次・清水正嗣

東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任：塩田重利教授)

吉田 広・道 健一・上野 正

昭和大学歯学部第1口腔外科学教室

(主任：上野 正教授)

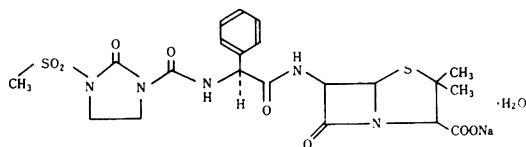
結 言

顎口腔領域の感染症は他科領域の感染症に比べ著しく高頻度で、起炎菌も好気性菌より嫌気性菌まで幅広く検出され、混合感染も少なくないとされている¹⁾。

これら感染症に対し抗生物質による化学療法は必須であり、特に広範囲のスペクトルを有し、MIC の低い合成 Penicillin 剤や合成 Cephalosporin 剤の必要性が高まっている。

近年、ドイツ・バイエル社で開発された Mezlocillin は広範囲抗菌力を有する N-置換 Ureidomethylpenicillin 系の半合成 Penicillin で Fig. 1 の如き構造を有する。

Fig. 1 Chemical structure of Mezlocillin



Chemical name:

Sodium 6-{D-2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxo-imidazolidine-1-carboxamido]-2-phenylacetamido}-penicillanate monohydrate

本剤は *in vitro* において、グラム陽性菌に対し典型的なペニシリン様活性を示し、グラム陰性菌に対する作用スペクトルは一般に Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC) と同様であるが、抗菌作用は同等か、より強い場合があるとされている²⁾。

臨床効果についての報告はまだまだ少なく、明らかではない。

今回、われわれは口腔外科領域の各種急性感染症患者に本剤を使用し、その効果について検討を加えたので報告する。

対象および投与方法

対象症例は昭和51年11月より昭和52年8月までの10ヶ月間に東京医科歯科大学歯学部第1口腔外科を受診し、入院治療を受けた顎口腔領域の急性感染症患者11例で、男性9例、女性2例、年齢は16才より71才までであった。対象疾患の内訳は Table 1, 2 に示したように、化膿性顎骨骨髓炎2例、口底蜂窩織炎4例、化膿性顎骨骨髓炎と口底蜂窩織炎の合併症2例、急性化膿性歯槽骨炎と軟口蓋膿瘍の合併症2例、および伝染性単核症1例であった。

投与量および投与方法は Mezlocillin 1日2g~10gを1~2回に分け、5%ブドウ糖液、100 ml に溶解し、30分~1時間かけて点滴静注した。投与期間は原則として3日間以上としたが、実際の投与期間は1.5~9日間で総投与量は6g~32gであった。

効果判定基準

効果の判定は採点法による客観判定に加えて、これとは別に臨床経過から主治医の主観による効果判定も合わせ行った。

採点法による客観判定は「歯科口腔外科領域における抗生物質の効果判定に関する委員会案」(日本口腔外科

Table 1 11 cases classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases
Acute purulent osteomyelitis	2
Phlegmon of the floor of mouth	4
Acute purulent osteomyelitis and phlegmon of the floor of mouth	2
Acute purulent otitis alveolaris and abscess of the soft palate	2
Infectious mononucleosis	1
Total	11

Table 2 Materials and clinical results

Case No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Point		Numerical rating	Efficacy	Side effect
								Initial	3 rd day			
1	S. K.	M	23	Osteomyelitis (1. mandible)	2×2	8	28	15	10	0.67	Good	—
2	Y. N.	F	12	Infectious mononucleosis	1×2	3	5	6	—	—	Not judgement	Rash
3	K. T.	M	45	Osteomyelitis and phlegmone of the floor of mouth	2×2	7	30	22	11	0.50	Good	—
4	N. A.	F	36	Phlegmone of the floor of mouth	2×2	4	12	14	2	0.14	Excellent	—
5	N. N.	M	71	Osteomyelitis (1. mandible)	6×1 4×1	6	30	18	9	0.50	Good	—
6	S. H.	M	20	Phlegmone of the floor of mouth	4×1	5	20	17	7	0.41	Good	—
7	W. M.	M	26	Phlegmone of the floor of mouth	2×1	9	18	17	4	0.24	Excellent	—
8	A. S.	M	57	Ostitis alveolaris (1. maxilla) and abscess of the soft palate	2×1	5	10	13	2	0.15	Excellent	—
9	Y. Y.	F	30	Phlegmone of the floor of mouth	4×2	1.5	12	19	—	—	Not judgement	—
10	Y. H.	M	16	Osteomyelitis and phlegmone of the floor of mouth	4×2	5	32	13	2	0.15	Excellent	—
11	S. T.	M	20	Ostitis alveolaris (1. maxilla) and abscess of the soft palate	5×2	4	30	21	2	0.10	Excellent	—

学会)³⁾に従って、局所の発赤・腫脹・疼痛・硬結、開口障害、リンパ節所見などの他に、全身所見として、発熱、全身倦怠、食欲不振を加えた13項目の臨床床状について評価採点した。

効果判定日は、投与後3日目とし、その時点の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値（評点比）が0.35未満を著効、0.35以上0.70未満を有効、0.70以上を無効とした。

なお、3日目までの投与がなかったものについては判定不能とした。

主治医の主観による判定は、自覚症状、他覚症状が共に著しく改善したものを著効、自覚症状、他覚症状のいずれかが改善したものを有効、自覚症状、他覚症状のいずれの改善もみられなかったものを無効とした。

治 療 成 績

対象患者11例の治療効果は Table 2 に示した如くである。客観判定法（採点法）による対象疾患別の治療効

果は顎骨骨髓炎の2例は有効1例で、1例は判定不能（投与期間が1.5日）であった。

顎骨骨髓炎と口底蜂窩織炎の合併症2例では、著効、有効各1例であり、急性化膿性歯槽骨炎と軟口蓋膿瘍を合併した2例は著効であり、伝染性単核症の1例は判定不能（副作用のため投与中止）であった。

主治医による効果判定は採点法による客観判定の結果と一致していた。

Table 3 Daily dose and clinical effect of Mezlocillin

Daily dose	Excellent	Good	Total
10 g	1		1
8 g	1		1
6 g		1	1
4 g	1	3	4
2 g	2		2

Table 4 Bacteriological examination

Case No.	Clinical effect	Organisms
1	Good	<i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i>
3	Good	<i>Strept. viridans</i>
5	Good	<i>Peptococcus</i>
8	Excellent	<i>Micrococcus</i> , <i>Corynebacterium</i>
10	Excellent	<i>Peptococcus</i> , <i>Neisseria</i>
11	Excellent	Gram negative bacillus

これら症例のうち、判定不能を除いた9例の1日投与量と治療効果との関連は Table 3 に示した。投与量による治療効果の差は明らかではなく、少量投与でも著効例が認められた。

以上全症例をまとめると、判定不能の2例を除き、全症例有効以上の成績であり、9例中5例(55.6%)は著効、4例(44.4%)は有効であった。

細菌学的検索では、11例中6例に膿汁より菌を検出し得たが、その内訳は Table 4 に示した如く、症例3では *Strept. viridans*, 症例5は *Peptococcus*, 症例11は Gram negative bacillus が検出された。

また、症例1は *Peptostreptococcus* と、 *Fusobacterium*, 症例8は *Micrococcus* と *Corynebacterium*, 症例10は *Peptococcus* と *Neisseria* がそれぞれ検出された。これら6例の治療成績は著効、有効各3例ずつであった。

副 作 用

副作用は11例中1例に認められた。
副作用の認められたものは症例2で、投与後2日目に全身に発疹を生じたため本剤の投与を中止し、他剤（ミノサイクリン）に変更した。

発疹は本剤投与中止後すみやかに消失した。なお本症例を含めた全例に本剤投与前に皮内テストを施行しており全例陰性であった。

本剤投与前後の一般血液検査、肝機能、腎機能を含む血清生化学的検査については、全例中検討可能例4例について Table 5 に示した。症例2、4、9については一般血液検査、症例10については一般血液検査、肝機能、腎機能を含む血清生化学的検査を施行したが、いずれも検査上の変動範囲内のものであり、異常所見は認められなかった。

総括および考察

Mezlocillin は Ampicillin (ABPC) の誘導体として開発された半合成 Penicillin でその抗菌スペクトルは *in vitro* において、グラム陽性菌に対しては典型的なペニシリン様活性を示し、グラム陽性菌に対しては、一般

Table 5 Fluctuation of laboratory values

Case No.	Sex	Age	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)		WBC (/mm ³)		Hb (g/dl)		Ht (%)		Platelets ($\times 10^3/\text{mm}^3$)		GOT		GPT		Al-Pase (I. U.)		BUN (mg/dl)		T-Protein	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
2	F	12 y	429	400	10,200	3,800	12.7	11.5	38	35	10.7	23.5	20	—	14	—	114	—	—	—	7.4	—
4	F	36 y	496	523	7,300	11,400	13.8	14.1	42	44	25.8	30.8	26	—	23	—	67	—	—	(±)	—	—
9	F	30 y	389	410	12,400	10,300	13.0	12.0	40	37	21.6	19.3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	M	16 y	572	523	10,200	6,300	16.1	15.1	49	46	22.9	39.7	26	31	44	44	70	67	11	7	7.4	7.0

B : Before Mezlocillin treatment
A : After Mezlocillin treatment
— : Not done

に ABPC や CBPC と同様であるが、抗菌作用はそのいずれか、または、Ticarcillin よりも強い場合があり、*in vivo* においても *in vitro* と近似の結果を得ている。特に *Klebsiella* に対しては抗菌活性は著しく、Cephalotin に匹敵し得るとされ^{2,4)}、また緑膿菌に対する抗菌力は CBPC と同等以上の効果があるといわれる^{2,4,9)}。

顎口腔領域の感染症では、口腔常在菌によって生ずる内因性感染症が多く、常在菌以外の菌によって生ずる外因性感染症は比較的少ない。なかでも、歯性感染症は、歯、顎骨、口腔粘膜および周囲軟組織という解剖学的、生理学的ならびに細菌学的な特有の環境と高率に発生する齶蝕とにより、その発症頻度は他の領域の感染症に比して著しく高く、骨組織の感染症頻度も人体中で最も高頻度とされている¹⁾。

細菌学的には、*Staph. aureus*, *Staph. albus* および *Strept. hemolyticus*, *Strept. viridans*, *Strept. anerobius* などの単独または混合感染が多い。

さらに、Gram positive micrococcus, *Coccoid bacillus*, *Diplococcus*, Gram positive bacillus, Gram negative bacillus などとも検出され、*E. coli*, *Pseudomonas* などの二次感染も希ではない¹⁾。

これら歯性感染症に対する薬剤の選択にさいしては感受性試験の結果を待たずに治療を開始せざるを得ない場合が多く、広範囲スペクトルを有し、MIC の低い抗生剤が要求される。この点で、顎口腔領域の感染症において合成 Penicillin や合成 Cephalosporin 系の抗生物質の選択の必要性が増加しており、Mezlocillin は前述した如く、その条件を満たすものと考えられる。

今回、われわれは本剤を口腔外科領域感染症11例に使用し、その臨床成績を検討したが、判定不能の2例を除き、9例中5例に著効、4例に有効という優れた結果を得ている。

なお投与量別の治療効果については少量投与(2g/日)でも好結果を得た症例もあり、明らかな差を認めていない。

細菌学的には11例中6例に膿汁より菌を検出しており、好気性菌、嫌気性菌がほぼ同頻度であったが、いずれもグラム陽性菌群が多く認められた。

これら細菌に対する本剤の感受性試験は行っていないが、臨床成績からはこれら菌群に有効であったといえる。

またこの結果は *in vivo* ならびに *in vitro* の実験結果と一致していたと考えられる^{2,4,5)}。

副作用については、実験例では11例中1例に発疹を認めたが投与中止後消失している。

本邦の集計では、511例中17例(3.3%)、19件(3.7%)

に副作用を認め、その内訳は発疹(10件)が主であり、そのほか発熱(4件)、嘔吐(2件)、口中苦味感(2件)および悪感、戦慄(1件)など軽症、一過性のものが多く、特に重篤な副作用は認められていない⁵⁾。

本剤の投与法は静注のみであるため、対象が入院患者のみに限られる欠点があるが、その反面、症例によっては投与量が少ないもの、1日一度の投与のものでも効果を認めている。

ヒト血中濃度は、通常投与量とされる1回2gの静注で、投与15分後の濃度は約200 $\mu\text{g/ml}$ で4時間後でも3~5 $\mu\text{g/ml}$ と比較的高く、ABPC および CBPC の同量静注と同様の推移曲線を示していた^{5,6)}。

また、動物実験における急性毒性⁷⁾、亜急性毒性⁸⁾、亜慢性毒性⁹⁾などは低く、催奇形性作用¹⁰⁾も認められていない。

このように本剤は広範囲抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、毒性も低く、副作用も少ないことなどより、大量投与も可能であり、重症感染症患者もその適応となり得ると考えられる。

結 論

口腔外科領域の急性感染症11例に対し、新しい Penicillin 系抗生物質 Mezlocillin を使用し、以下の結果を得た。

判定不能の2例を除いた9例の治療効果は著効5例、有効4例と優れた成績であった。

細菌学的には、膿汁より細菌の検出されたものは6例で、好気性菌、嫌気性菌が検出されたが、いずれもグラム陽性菌が多く、これらの治療効果は著効3例、有効3例であった。

なお副作用が1例(発疹)にみられたが、その他臨床検査値に異常は認められなかった。

以上より、本剤は口腔外科領域の急性感染症に対し、有用な抗生物質のひとつであると考えられた。

文 献

- 1) 中村平蔵・監修：最新口腔外科学，医歯薬出版，東京，1975，p. 25~34
- 2) METZGER, K.: BAY f 1353-Antibacterial action. BAYER AG, Institute for Medical Microbiology, 1974 (personal communication)
- 3) 日本口腔外科学会抗生物質効果判定基準検討委員会報告書。1973
- 4) SCHACHT, P. & K. METZGER: *In vitro* investigations on the antibacterial activity of BAY f 1353 as compared with ampicillin, carbenicillin, and ticarcillin. BAYER AG, Medical Department. 1974 (personal communication)
- 5) 第24回日本化学療法学会東日本支部総会，新薬シン

- ボジウム, BAY f 1353 (Mezlocillin), 1977
- 6) SCHACHT, P.; K. METZGER & R. HULLMANN: BAY f 1353 (Broad-Spectrum Penicillin) clinical-pharmacological tolerance and pharmacokinetic study on test subject, study 1 and 2, BAYER AG, Medical Department. 1974 (personal communication)
- 7) HOFFMANN, K.: BAY f 1353, Acute toxicity in mice, rats, rabbits, cats, and dogs. BAYER AG, Institute for Toxicology. 1972 (personal communication)
- 8) HOFFMANN, K.: Subacute toxicity in rats after intravenous administration. BAYER AG, Institute for Toxicology. 1972 (personal communication)
- 9) MACHEMER, L.: Subchronic toxicity test on dogs with intravenous injection. BAYER AG, Institute for toxicology. 1975 (personal communication)
- 10) MACHEMER, L.: BAY f 1353-Investigations for embryotoxic and teratogenic effects accompanying intravenous administration to the mouse. BAYER AG, Institute for Toxicology. 1975 (personal communication)

CLINICAL EVALUATION OF MEZLOCILLIN IN ACUTE INFECTIONS OF THE ORAL REGION

TERUO AMAGASA, KATSUMI MASUO, KATSUHIKO YUKI, TATEO SATO,
KIMINOBU NISHIMURA, JOJI NAGAI and MASATSUGU SHIMIZU

The First Department of Oral Surgery, School of Dentistry,
Tokyo Medical and Dental University
(Chief: Prof. SHIGETOSHI SHIODA)

HIROSHI YOSHIDA, KENICHI MICHI and TADASHI UENO
The First Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Showa University
(Chief: Prof. TADASHI UENO)

A new penicillin derivative, mezlocillin, was administered intravenously to 11 patients with acute infections in oral and maxillo-facial regions.

The results obtained were excellent in 5 cases, good in 4 cases and not to judge in 2 cases.

Side effect was observed in 1 case, who got a rash.

Pathogenic microorganisms, mostly of gram positive, were detected in 6 cases.

Mezlocillin may be considered an effective drug for infections of oral and maxillo-facial regions.