

Mezlocillin に関する基礎的, 臨床的研究

荒井澄夫・西岡きよ・本田一陽・滝島 任
東北大学医学部第一内科

Mezlocillin はドイツ, バイエル社で開発された半合成ペニシリンである。

本剤はグラム陽性球菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有することが知られている^{1,2)}。

今回, 我々は本剤の臨床分離株に対する抗菌力を検討すると共に慢性呼吸器感染症を中心に本剤を使用した臨床成績について報告する。

I. 抗 菌 力

1. 菌株及び方法

使用菌株: Mezlocillin の抗菌力を呼吸器由来の *H. influenzae* 47株, *Klebsiella* 25株, *E. coli* 26株, *Enterobacter* 16株, *Pseudomonas aeruginosa* 50株について検討した。

使用菌株はいずれも喀痰定量培養で有意 ($\geq 10^7$ /ml) に検出された病原的意義の明らかなものである³⁾。

測定方法: 日本化学療法学会標準法に従い平板希釈法により行った。

Trypticase Soy broth (BBL) で24時間培養したものを滅菌生食水にて 10^{-2} に希釈し, これをタイピングアパラートを用いて測定培地に接種した。

培地は感受性ディスク用培地 (栄研) を使用した。なお *H. influenzae* は Fildes enrichment (Difco) を5%に添加した Brain heart infusion broth で増菌したものを 10^{-2} に希釈し, 接種菌量 10^6 として各濃度薬剤加5% F-BHI-agar (Difco) に接種した。各菌とも 37°C , 24時間培養後に MIC を測定した。

2. 結果

H. influenzae の MIC 分布及び累積百分率を Table 1, Fig. 1 に示した。

Mezlocillin は使用した被験3薬剤のうちでは最も強い抗菌力を示し, 91.5%の株が $\leq 0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

特に Ampicillin (ABPC) に $3.13\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ と中等度の耐性を示す株に対しても $0.78 \mu\text{g/ml}$ 又はそれ以下の MIC を示したことは欧米において ABPC 耐性 *H. influenzae* による髄膜炎など重症感染症の増加の傾向にあるおりから注目に値する。

Klebsiella では, *K. pneumoniae* についてみると本剤では $3.13\sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に80%の株が集中し, ABPC, Sulbencillin (SBPC) より高い感受性を示している。

また *K. ozaenae* の菌株数は少ないが $\leq 0.39\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ と Cephalaridine (CER), Cephalothin (CET) より更に低い MIC を示した (Table 2)。

Fig. 1 Susceptibility of *Haemophilus influenzae*

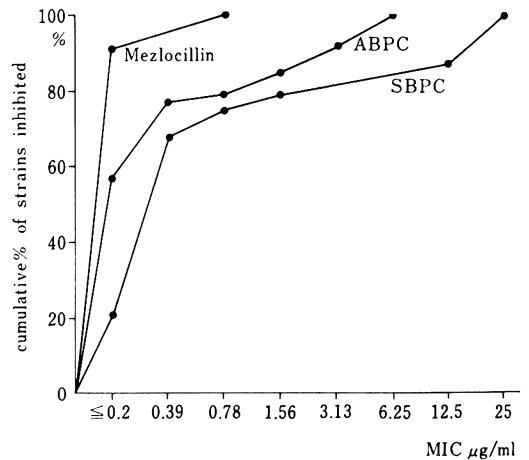


Table 1 Susceptibility of *Haemophilus influenzae*

(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
Mezlocillin	47	43		4						
ABPC	47	27	9	1	3	3	4			
SBPC	47	10	22	3	2			4	6	

Table 2 Susceptibility of *Klebsiella* sp.(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200
Mezlocillin	25*	(1)	(2)	(2)	2	7	7			2		2
ABPC	25					(2)	3(1)	3(2)	8	2		4
SBPC	25								2(2)	1(1)	4(1)	13(1)
CER	25		(1)	(1)	13(3)	4	2					1
CET	25	(1)		3	7(2)	4(1)	4(1)	1				

* *K. pneumoniae* 20 strains() *K. ozaenae* 5 strainsTable 3 Susceptibility of *E. coli*(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
Mezlocillin	26			5	12		2					7
ABPC	26			1	3	12	2	1				7
SBPC	26			1	9	3	3	1	1	1		7

Table 4 Susceptibility of *Enterobacter* sp.(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
Mezlocillin	16			1	3	7		1	2	1		1
ABPC	16							1	1	6		8
SBPC	16					3	5	1	1	1		5

Table 5 Susceptibility of *P. aeruginosa*(Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drugs	No. of strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	>800
Mezlocillin	50					2	7	13	11	3	3	2	3	6
SBPC	50	1	1	1	6	3	5	11	6	3	1	3	2	7

E. coli では、Mezlocillin は $3.13 \mu\text{g/ml}$ をピークとする $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の山と $>100 \mu\text{g/ml}$ の耐性菌群との二峰性を示した。またこの耐性菌は他の被験 PC 系薬剤にもすべて耐性を示し、その MIC は $>100 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。

Enterobacter では、本剤は ABPC, SBPC に比し低い MIC を示し約70%の株は $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ であった

(Table 4)。

P. aeruginosa の感受性をみると、Mezlocillin は $6.25 \sim >800 \mu\text{g/ml}$, SBPC は $\leq 0.39 \sim >800 \mu\text{g/ml}$ と巾広い MIC 分布を示し、累積百分率でみると本剤は $25 \mu\text{g/ml}$ で44%の株を阻止するのに対し、同濃度で SBPC は56%で SBPC に比してやや劣る結果であった (Table 5, Fig. 2)。

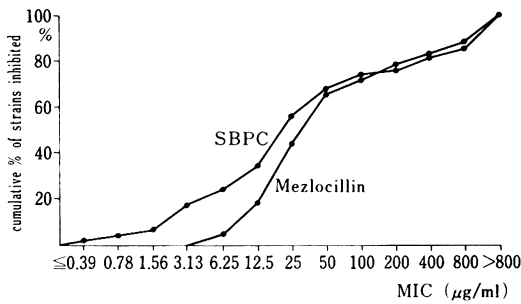
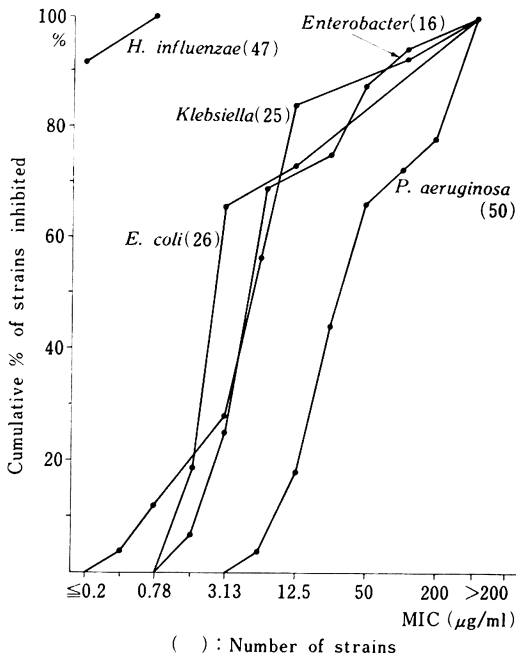
Fig. 2 Susceptibility of *P. aeruginosa*

Fig. 3 に被験 5 種グラム陰性桿菌に対する Mezlocillin の MIC の累積百分率をまとめて示した。

H. influenzae に特に高い感受性を示し, *Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter* に同程度, *P. aeruginosa* はこれより劣る結果であった。

Fig. 3 Susceptibility of GNR to Mezlocillin
Inoculum size: 10^6 cells/ml

() : Number of strains

II. 臨床成績

1. 対象

Table 6 に Mezlocillin を投与した15名の臨床診断成績を一括して示した。

疾患別では悪性腫瘍に合併した肺炎3例, 術後肺炎1例, 悪性腫瘍に合併した膿胸3例, 肺結核に合併した膿胸1例, 肺膿瘍1例, COLD の増悪期4例, 敗血症1例, 腎盂腎炎1例の合計15例である。

2. 投与方法

5%グルコース 500 ml に Mezlocillin 2~5 g を溶解し1日1~2回, 2時間で点滴静注を行った。また1例については1回2gを1日3回に分けて胸腔内投与をした。

3. 検討方法

投与前後において喀痰量, 白血球数, CRP, 赤沈, 胸部レ線を検査すると共に細菌学的検査を同時に施行した。

治療効果判定は投与開始後数日以内に下熱し, 自覚症状の改善と共に白血球数, 赤沈の改善を認め, 起炎菌の消失を来したものを著効とし, 自覚症状(喀痰, 呼吸困難)の改善及び菌減少を認めたものを有効, 起炎菌の消失又は減少は認められないが白血球数, 血沈の改善を認めたものをやや有効とした。

なお副作用の検索として肝機能(GOT, GPT アルカリフォスファターゼ), 腎機能(BUN, 血清クレアチニン), 尿検査を施行した。

4. 成績

Table 7 に示したごとく, Mezlocillin 投与により起炎菌の消失又は減少が認められたものは, 症例1, 4, 12, 13, 15の5例であり, その起炎菌は *Klebsiella* (1), *E. coli* (1), *E. aerogenes* (1), *P. aeruginosa* (3), *P. cepacia* (1) であった。

これらの症例では臨床症状の改善が同時に認められた。

症例15の *P. cepacia* による敗血症は, 心弁膜置換術施行後発症したものであり, 血液培養により頻回に本菌が分離されたものである。

本剤 10 g 投与により下熱, 菌の陰性化, CRP 陰性, 赤沈の改善が認められた。

悪性腫瘍を基礎疾患として有し比較的重症な肺感染症を合併し発熱, 白血球増加, CRP の亢進が認められた7例中(症例2, 3, 7, 8, 9, 10, 11)3例で(症例3, 8, 9)下熱, 白血球数, CRP の改善が認められた。

症例3では, 下熱, 咳, 胸痛等の臨床症状の改善が認められたが, 胸水中の菌は消失しなかった。

慢性閉塞性肺疾患4例は(症例4, 5, 13, 14)いずれも経過中発熱, 呼吸困難, 血液ガスの同時あるいはいずれかの増悪を来した症例でそのうちの2例(症例5, 13)では胸部理学所見の改善, 喀痰量の減少, 血液ガスの改善を認めた。

無効6例(症例2, 6, 7, 10, 11, 14)は原疾患が極めて進行した状態であり, いわゆる, terminal infection の状態であった。

Table 6 Clinical and laboratory findings in 15 cases

Case	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease	Chief clinical symptom	Bacteriological examination			Sensitivity of the drug Disc (MIC $\mu\text{g/ml}$)
					Materials	Isolated organisms		
1	58 F	Pneumonia	Esophagus hernia plastic operation	Dyspnea Fever	Aspirated bronchial Secretion pus	<i>E. aerogenes</i> ++ <i>E. coli</i> +	+ -	(50)
2	68 M	Lung abscess	Esophagus cancer	Fever	Aspirated Secretion	<i>E. aerogenes</i> ++ <i>E. coli</i> ++ <i>K. pneumoniae</i> ++ <i>A. anitratus</i> ++ <i>P. maltophillicia</i>	+ + +	
3	34 M	Pyothorax	Reticulosarcom	Fever chest pain	Pleural effusion	<i>A. xylosoxidans</i> 2×10^8 <i>F. meningosepticum</i> 2×10^7	+ +	(6.25) (12.5)
4	34 M	Pyothorax	Pulmonary tuberculosis	Dyspnea	Sputum	<i>P. aeruginosa</i> 2×10^8	+	(12.5)
5	77 M	COLD type B	(-)	Dyspnea	Sputum	Unknown		
6	66 M	COLD type B	(-)	Dyspnea	Sputum	Unknown		
7	64 M	Pneumonia	Pancreas cancer	Fever	Sputum	<i>Klebsiella</i> 1.5×10^8	+	
8	19 F	Pneumonia	Osteosarcoma	Fever Dyspnea		Unknown		
9	53 F	Pyothorax	Lung cancer	Fever	Pleural effusion	Unknown		
10	55 M	Pneumonia	Malignant lymphoma	Fever	Sputum	Unknown		
11	71 F	Pyothorax	Pancreas cancer	Fever	Pleural effusion	Unknown		
12	71 M	Pyelonephritis	DM	Fever	Urine	<i>P. aeruginosa</i> 2×10^8	+	
13	35 M	Chr. bronchiolitis	(-)	Fever	Sputum	<i>P. aeruginosa</i> 2×10^8	+	
14	61 M	Chr. bronchiolitis	(-)	Dyspnea	Sputum	<i>P. aeruginosa</i> 5×10^7	+	
15	18 F	Sepsis	SBE	Fever	Blood	<i>P. cepacia</i>	+	(6.25)

以上本剤による臨床効果は著効3例，有効6例，無効6例であった。

5. 症例

症例1 S. C. 58才 女性

主訴：発熱，呼吸困難，全身倦怠感

診断：急性肺炎

臨床経過：本例は外科にて総胆管癌手術，食道裂孔ヘルニア根治手術後，縫合部を中心として化膿し， 39°C ～ 40°C の発熱を認め静脈血培養でグラム陰性桿菌を認めたが，菌種の同定は行っていない。当科に転科後，気管吸引物より *E. aerogenes*, *E. coli*, 膿より *E. aerogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae* が分離された。

また同時期に胸部レ線上で両肺野陰影出現しドレーナ

ジ及び抗生物質として Gentamicin 80 mg, CET 4 g, SBPC 15 g を投与するも，臨床症状は改善されず，本剤を投与した。

本剤 4 g を1日2回の分割投与により全身状態はやや改善を認めるも下熱までは至らなかったため 6g/日に増量，4日後には下熱を来すと共に食欲増加，血液ガスの改善，末梢白血球，血沈の改善，CRPの正常化と共に胸部陰影の消失を認め細菌学的には起炎菌の消失を認め，約2ヶ月後には退院した。なお肝機能，腎機能には特別な変化は認められなかった (Fig. 4, Photo 1, 2)。

症例8 N. N. 19才 女性

主訴：発熱，呼吸困難，咳

診断：肺炎

Table 7 Clinical and laboratory effects in treatment of Mezlocillin

Case No.	Daily dose (g × times)	Duration (days)	Method of admnist.	Clinical Symptom		Bacteriological examination		Response	Side effect
				Before	After	Before	After		
1	2×2 3×2	3 13	D. I. D. I.	Dyspnea Fever	Disappeared	<i>E. aerogenes</i> ++ <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> ##	Negative	Excellent	-
2	2×2	5	D. I.	Fever	Unchanged	<i>A. anitratus</i> <i>P. maltophillicia</i>	<i>A. anitratus</i> <i>P. maltophillicia</i>	Poor	-
3	2×3	19	Pleural cavity	Fever chest pain	Disappeared	<i>A. xylosoxidans</i> 2×10 ⁶ <i>F. meningosepticum</i> 2×10 ⁷	<i>A. xylosoxidans</i> 2×10 ⁶ <i>F. meningosepticum</i> 5×10 ⁶	Good	-
4	4×1	6	D. I.	Fever Dyspnea	Disappeared	<i>P. aeruginosa</i> 2×10 ⁸	<i>P. aeruginosa</i> 1×10 ⁷	Good	+
5	4×1	26	D. I.	Dyspnea	Disappeared	Unknown	Unknown	Good	-
6	4×1	14	D. I.	Dyspnea	Unchanged	Unknown	Unknown	Poor	-
7	3×2	8	D. I.	Fever	Unchanged	<i>Klebsiella</i> 1.5×10 ⁸	<i>Klebsiella</i> 1×10 ⁷	Poor	-
8	4×1	36	D. I.	Fever	Disappeared	Unknown	Unknown	Good	-
9	4×1	14	D. I.	Fever	Disappeared	Unknown	Unknown	Good	-
10	4×1	8	D. I.	Fever	Unchanged	Unknown	Unknown	Poor	-
11	4×2	12	D. I.	Fever	Unchanged	Unknown	Unknown	Poor	-
12	2×1	20	D. I.	Fever	Disappeared	<i>P. aeruginosa</i> 2×10 ⁶	Negative	Good	-
13	2×2	21	D. I.	Fever	Disappeared	<i>P. aeruginosa</i> 2×10 ⁸	<i>P. aeruginosa</i> ≤10 ²	Excellent	-
14	3×2	28	D. I.	Dyspnea	Unchanged	<i>P. aeruginosa</i> 5×10 ⁷	<i>P. aeruginosa</i> 5×10 ⁶	Poor	-
15	5×2	40	D. I.	Fever	Disappeared	<i>P. cepacia</i>	Negative	Excellent	-

臨床経過：3年前 Osteosarcoma にて右側大腿部より切断、以後経過良好であったが本年（1976年）8月頃より右側胸部圧迫感を認め同時に咳、呼吸困難出現し発熱、レ線右側肋膜腔内に貯留液を認め入院。OK 482による免疫療法を施行するも効果を認めず滲出液の貯留が著明となり、11月初めより 38°C 台の発熱を認め、CET 4g 点滴静注にても下熱せず本剤を投与した。

本剤投与後4日目には平熱となり咳、呼吸困難等の臨床症状は著明に改善された。

全経過を通じて喀痰の排出は認めず菌の検出は不可能であった。

また熱発直前及び熱発中の血液培養では常に陰性であった。胸水は血性であったが菌は証明し得なかった。

しかし本剤投与により下熱し、また白血球の正常化、CRP の正常化傾向を認めた。

なお本剤投与中、肝機能 (GOT, GPT)、腎機能

(BUN, Creatinin) の値に異常を認めなかった (Fig. 5)。

6. 副作用

原疾患の進行により肝機能に明らかに影響をおよぼす症例 (症例7, 8, 11) は、いずれも重篤な癌疾患を有しており、本剤投与前よりすでに肝機能の低下または障害がみられ、本剤投与による肝機能への影響を明らかにできなかった。

本剤投与による明らかな副作用は症例4に認められた肝機能障害である。

本症例では投与3日目頃より食思不振を訴え、次第に増強すると共に投与7日目の肝機能検査では GOT 42, GPT 13, Al-Pase 5.4 (投与前 GOT 6, GPT 3, Al-Pase 6.1) とやや上昇し投与を中止した。

中止5日後では GOT 82, GPT 242, Al-Pase 8.3 に達したが7日後には GOT 13, GPT 31, Al-Pase 7.2 とは

Fig. 4 Case No. 1: Pneumonia 58 y. o. Female

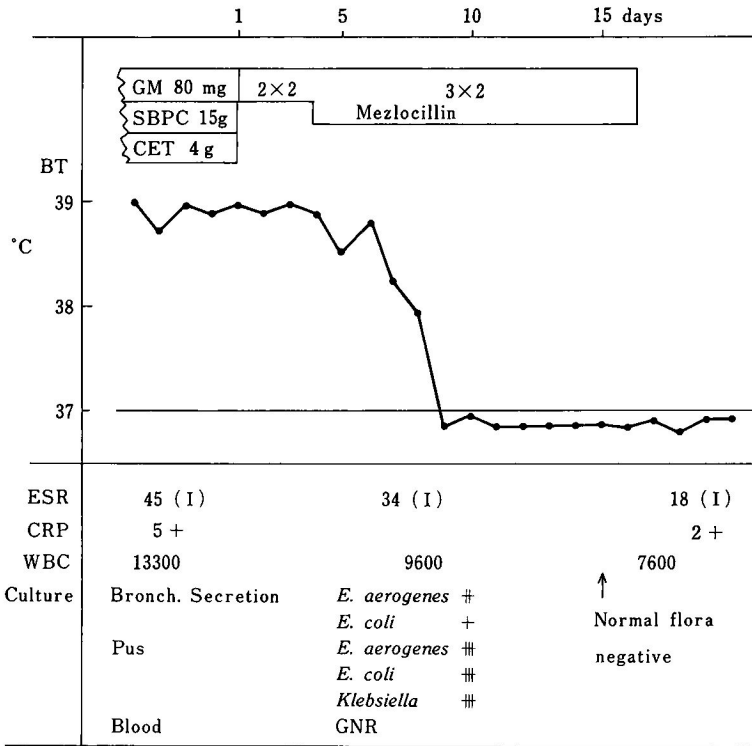


Photo. 1 X-P findings of Case No. 1 before Mezlocillin therapy.

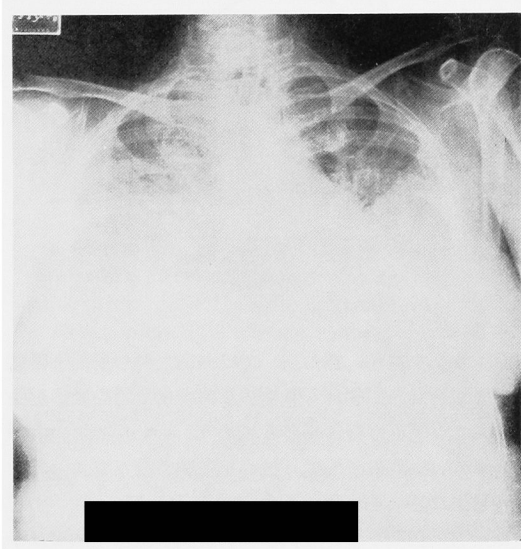
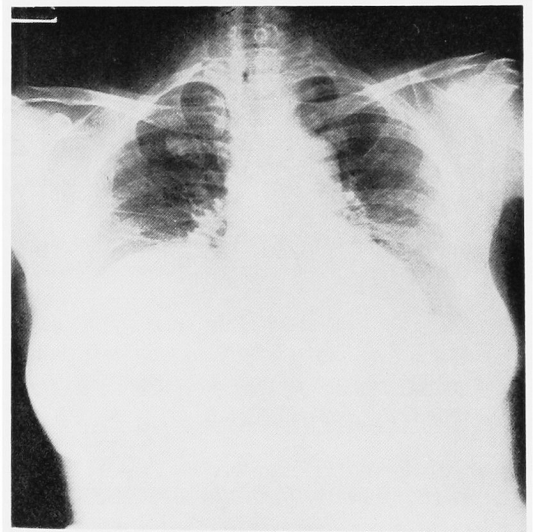


Photo. 2 X-P findings of Case No. 1. 16 days after beginning of Mezlocillin therapy.



ば正常に回復した。

なおその他の症例では肝機能, 腎機能, 自覚症状には異常を認めなかった。

Ⅲ. 考 按

喀痰培養で 10^7 /ml 以上分離された菌につき, 本剤の MIC を検討した。

慢性呼吸器感染症の起炎菌として重要な位置を占める⁴⁾ *H. influenzae* に対し特に高い抗菌力を示すことは

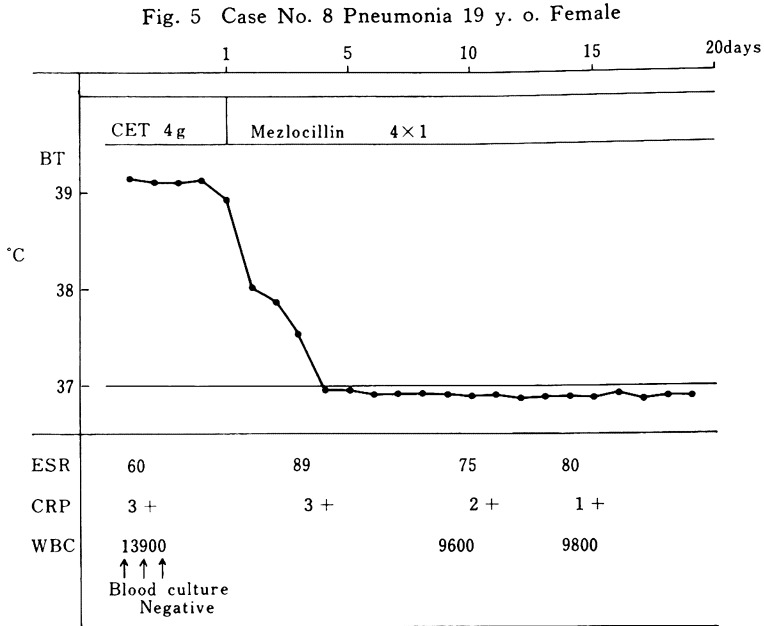
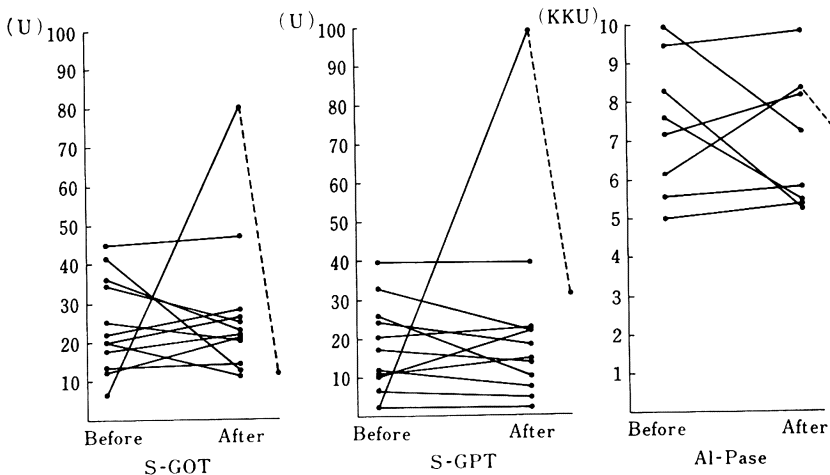


Fig. 6 GOT, GPT and Al-Pase before and after Mezlocillin treatment



注目に値する。

また *Klebsiella* に対してもセファロsporin系抗生物質と同等またはそれ以上の抗菌力を有することが特色である。

これら *H. influenzae*, *Klebsiella* は共に肺感染症では重要な位置を占めるため肺感染症に対する薬剤として有用であると考えられる。

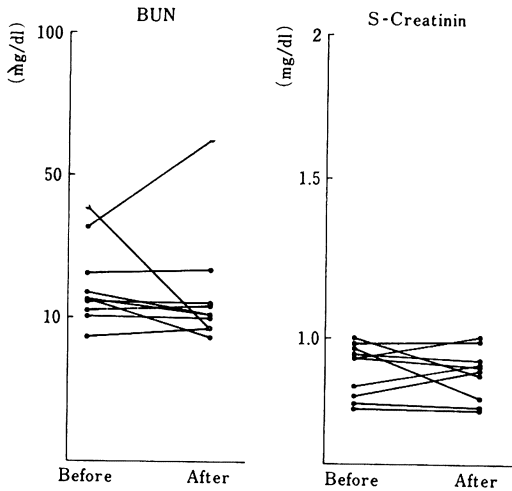
本剤の臨床例での成績では主として悪性腫瘍に合併した症例に投与されたが、他剤無効例でも下熱等の臨床症状の改善が認められたことは本剤の有用性を検討する場合同重要である。(症例1, 3, 5, 8), 本剤無効例(症

例2, 6, 7, 10, 11, 14)では、宿主側の要因も考慮すべきであり、いずれも悪性腫瘍に合併した呼吸器感染症、および重症呼吸器感染症であり、いわゆるterminal infection の状態であり、他の抗生物質投与によってもその効果は認められなかった。

本剤有効例のうち、症例3は胸腔内に直接本剤を投与したものであるが、その効果は極めて著明であった。すなわち投与後2日目には下熱し、同時に感染症状の改善を認めたが胸水の菌は消失しなかった。

しかしながら多核白血球、リンパ球の混在は著明に減少し炎症の終焉を示唆した。

Fig. 7 BUN and S-Creatinin before and after Mezlocillin treatment



本剤使用による副作用は肝機能障害1例(症例4)のみである。本症例は他の薬剤の変更がなかったこと、またウイルス性肝炎も否定されたため本剤によるものと考えられた。

なお投与前施行した皮内反応は全例陰性であった。

結 論

新しく開発されたペニシリン系抗生物質, Mezlocillin についてその基礎的, 臨床的検討を行い下記の結論を得

た。

1) 病原性の明らかな呼吸器由来の *H. influenzae* (47株), *Klebsiella* (25株) に対する Mezlocillin の感受性分布は ABPC, SBPC より優れ, 特に *Klebsiella* では CER, CET とほぼ同程度の抗菌力を示した。

2) 呼吸器感染症13例に本剤を使用し著効2例, 有効5例, 無効6例の成績を得た。

また緑膿菌による尿路感染症1例では有効, *P. cepacia* による敗血症1例では著効であった。

3) 本剤投与により肝機能障害1例の副作用を認めた。

文 献

- 1) HULLMANN, R & P. SCHACHT: *In vitro* aktivitat von Mezlocillin/BAY f 1353 gegen verschiedene gramnegative Keime (1028 stämme) BAY f 1353 資料集 II, 1976 (personal communication)
- 2) SCHACHT, P & K. MEZGER: *In vitro* investigations on the antibacterial activity of BAY f 1353 as compared with ampicillin, carbenicillin and ticarcillin. BAY f 1353資料集 I, 1976 (personal communication)
- 3) 松本慶蔵: 気管支局所採痰法, 喀痰内細菌叢の定量培養法. 臨床と細菌, 2: 311, 1975
- 4) 松本慶蔵: インフルエンザ菌性慢性呼吸器感染症の基礎的臨床的研究. 感染症学雑誌 48: 117, 1974

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN

SUMIO ARAI, KIYO NISHIOKA, ICHIYO HONDA and TAMOTSU TAKISHIMA

The first Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

1. Sensitivity of microorganisms to mezlocillin which were isolated from sputa of patients with chronic respiratory diseases was tested by agar plate dilution method, and compared with that to ampicillin (ABPC), sulbenicillin (SBPC), and cephalosporins.

The minimum inhibitory concentrations of mezlocillin against 47 strains of *H. influenzae*, 25 strains of *Klebsiella*, 26 strains of *E. coli*, 16 strains of *Enterobacter* and 50 strains of *P. aeruginosa* were 0.2 or less to 0.78 $\mu\text{g/ml}$, ≤ 0.39 to 200 $\mu\text{g/ml}$ or higher, 1.56 to 100 $\mu\text{g/ml}$ or higher, 1.56 to 100 $\mu\text{g/ml}$ or higher, 6.25 or less to 800 $\mu\text{g/ml}$ or higher, respectively. The antibacterial activity of mezlocillin was found superior to that of ABPC against *H. influenzae* and to that of SBPC against *Klebsiella*.

2. One case out of 11 patients with respiratory infections treated with mezlocillin showed excellent results, 5 cases showed clinically favourably results. One case of urinary infection with *P. aeruginosa* showed excellent result. Side effects were observed in one patient.