

Mezlocillin の基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討

渡辺 彰・佐々木昌子・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

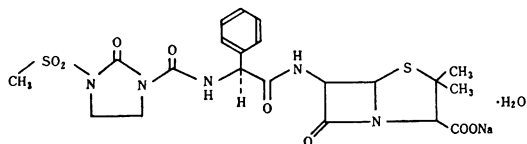
林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

I. はじめに

感染症における起炎菌はグラム陽性菌が優位であった時代から、次第に有効抗生物質の少ないグラム陰性桿菌優位へと移っている¹⁾。特に呼吸器感染症の領域では、肺炎桿菌や緑膿菌感染の治療に難渋しているのが現状で

Fig. 1 Chemical structure of Mezlocillin



ある。

西ドイツ、バイエル社で開発された新半合成ペニシリンである Mezlocillin は、Fig. 1 に示すように Ampicillin (ABPC) の誘導体であり、グラム陰性桿菌に対してかなりの抗菌作用を示すとされる²⁾。

われわれは、グラム陰性桿菌の臨床分離株に対する Mezlocillin の試験管内抗菌力を観察し、同時に同一株に対して測定した Carbenicillin (CBPC), Sulbenicillin (SBPC) および Cefazolin (CEZ) の試験管内抗菌力と比較検討した。さらに呼吸器感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

Fig. 2 Sensitivity distribution and Cumulative curve of clinically isolated *Klebsiella pneumoniae* (17 strains) to Mezlocillin, CBPC, SBPC, CEZ

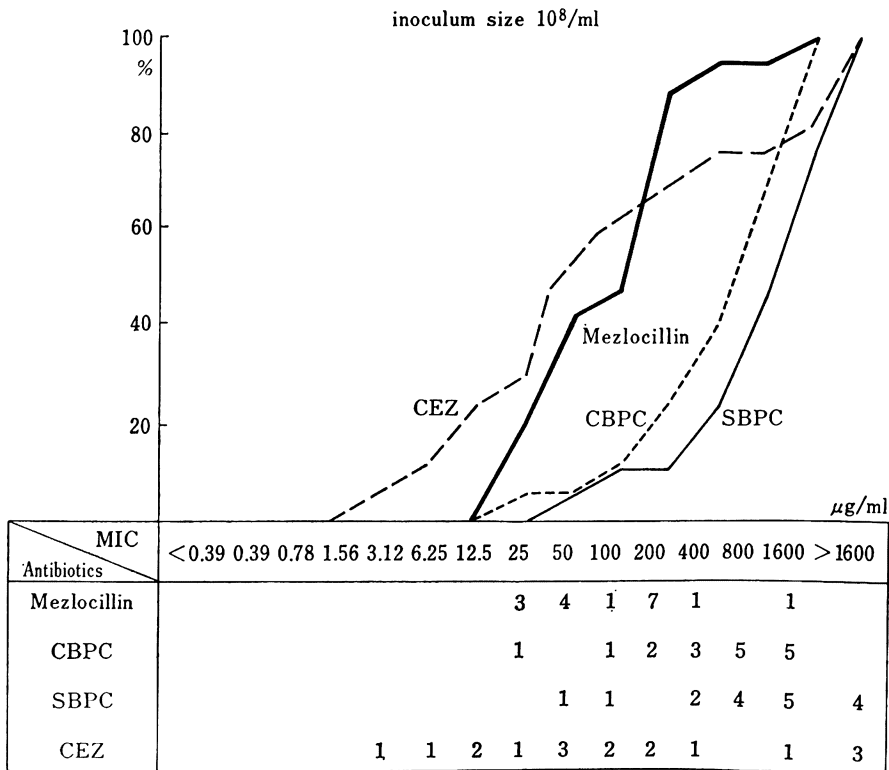
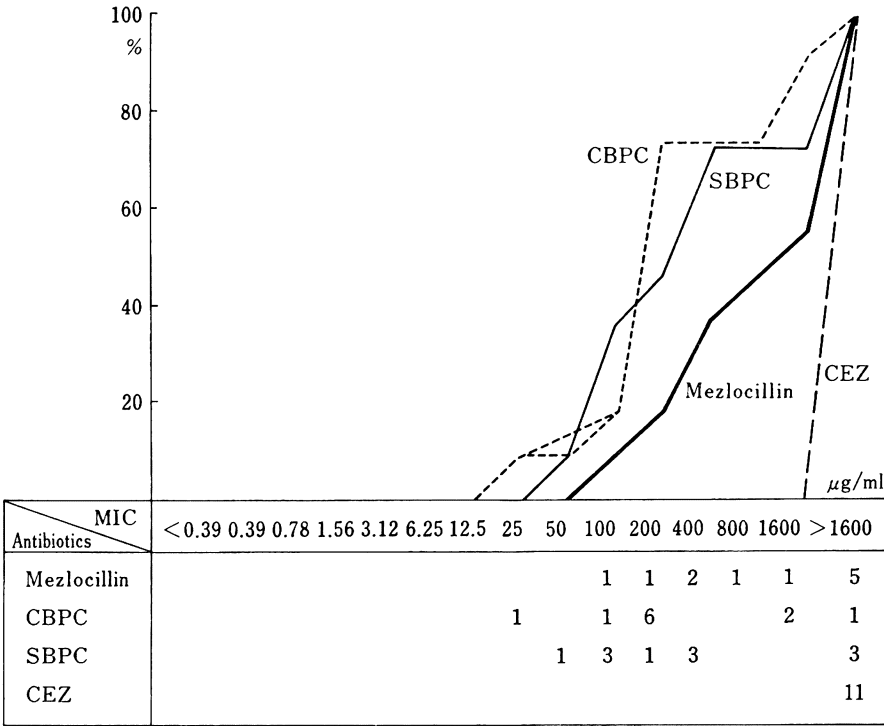


Fig. 3 Sensitivity distribution and Cumulative curve of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* (11 strains) to Mezlocillin, CBPC, SBPC, CEZ



II. 抗 菌 力

1) 方法

各種呼吸器疾患患者より分離された *Klebsiella pneumoniae* 17株, *Pseudomonas aeruginosa* 11株, *Serratia* 4株に対する Mezlocillin, CBPC, SBPC, CEZ の MIC を, 日本化学療法学会標準法³⁾に従い接種菌量を 10^8 /ml として寒天平板希釈法により測定し, 比較を行なった。増菌には, Trypticase Soy Broth (Difco) を, 感受性測定には Heart Infusion Agar (ニッサン) を用いた。

2) 成績

① *Klebsiella pneumoniae* に対する MIC の分布を Fig. 2 に示した。Mezlocillin の MIC は, CBPC, SBPC より 3~4 段階優れ, CEZ に近い抗菌力を示した。本剤と CBPC, SBPC, および CEZ との感受性相関の分布を Fig. 4, Fig. 5, および Fig. 6 に示す。

② *Pseudomonas aeruginosa* に対する MIC の分布を Fig. 3 に示した。Mezlocillin の MIC は, CBPC, SBPC より 2~3 段階大きい値を示している。本剤と CBPC, SBPC との感受性相関の分布を Fig. 7 および Fig. 8 に示す。

③ *Serratia* に対する MIC の分布を Table 1 に示

す。被検株数が少数なので感受性の傾向を把握することは困難だが, この 4 株でみる限り, CBPC, SBPC とほぼ同等か或いはやや優れているものと思われる。

Fig. 4 Correlation between Mezlocillin and CBPC *Klebsiella pneumoniae* 17 strains

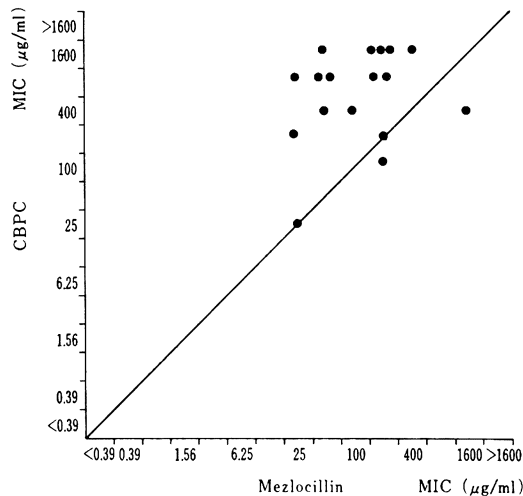


Fig. 5 Correlation between Mezlocillin and SBPC
Klebsiella pneumoniae 17 strains

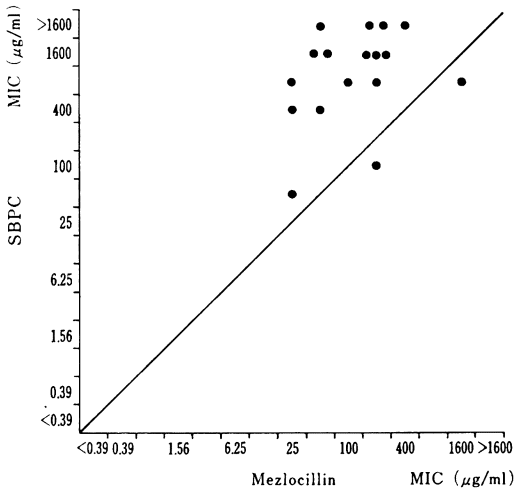


Fig. 6 Correlation between Mezlocillin and CEZ
Klebsiella pneumoniae 17 strains

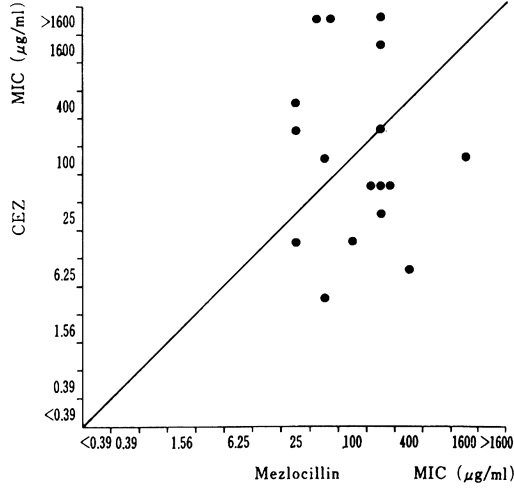


Fig. 7 Correlation between Mezlocillin and CBPC
Pseudomonas aeruginosa 11 strains

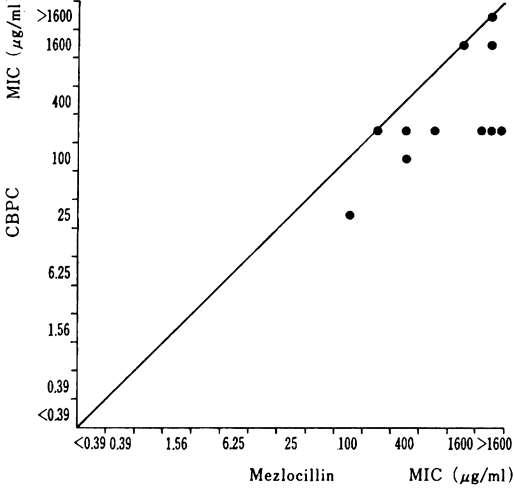


Fig. 8 Correlation between Mezlocillin and SBPC
Pseudomonas aeruginosa 11 strains

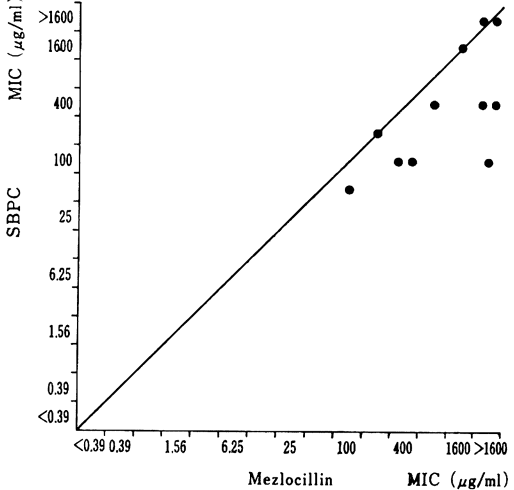


Table 1 Sensitivity distribution of *Serratia* (4 strains)

Drugs	MIC (μg/ml)														
	<0.39	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600
Mezlocillin							1	1	1		1				
CBPC						1				3					
SBPC						1				1	1	1			
CEZ												1			3

III. 臨床成績

1) 対象と薬剤投与方法
呼吸器感染症13例に Mezlocillin を投与した。症状の

程度は軽症から重症まで様々である。内訳は肺炎8例、
肺化膿症1例、膿胸1例、びまん性細気管支炎1例、
肺結核の混合感染1例、肺癌の2次感染1例である。

年令分布は19才から71才、平均50.8才であり比較的若年層が多い。性別は男8例、女5例である。投与方法は全例、1日2回の分割点滴静注を行ない、1日量4gが10例、6gが1例、8gが1例、残る1例では4gで開始したが改善せず、8gに増量して改善を得ている。投与日数は8日から21日、平均13.8日、総投与量は32gから168g、平均66.9gであった。

2) 有効性判定の基準

臨床効果の判定には、臨床症状（咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、胸部ラ音等）および検査成績（細菌学的所見、赤沈値、白血球数、胸部レ線写真所見等）の改善を目標としたが、われわれは判定の基準を次のように設定している。

著効：喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、臨床効果の改善が速やかでかつ著しく、投薬72時間以内に改善傾向が認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

有効：喀痰中から病原菌が消失あるいは著明に減少し、臨床効果の改善が投薬1週間以内に認められたもの、およびほぼこれに準ずるもの。

やや有効：細菌学的な効果を認めるが臨床症状の改善が少なかったもの、または、細菌学的な効果はなかったが、投薬1週間以内に臨床症状の改善が得られたもの。

無効：細菌学的にも臨床的にも改善の認められないもの、あるいは悪化したもの。

3) 成績

成績の概要を Table 2 に示した。

Mezlocillin を投与した13例中、著効5例、有効6例、やや有効1例、無効1例であった。著効と有効をふくめて、その有効率は13例中11例、84.6%と優れた成績を示した。

病原性菌を検出し得たものは13例中10例であり、内訳は *Streptococcus pneumoniae* 3株、*Staphylococcus aureus* 2株、*β-streptococcus-haemolyticus* 1株、*Klebsiella pneumoniae* 1株、*Proteus vulgaris* 1株、*Serratia* 1株、嫌気性菌の *Fusobacterium* 1株（膿胸例）である。基礎疾患のない原発性肺炎が多いためグラム陽性菌がやや優位である。

これらの起炎菌と考えられる菌10株のうち、肺癌2次感染例の *Serratia* 1例を除いて9株を消失させ得るという優れた細菌学的効果を示した。

以下に代表的な症例について簡単に述べる。

症例3 19才 女 急性肺炎

5日前より発熱、咳嗽、喀痰が出現、急性肺炎として当科へ入院した。入院時の喀痰より *Staphylococcus aureus* を分離した。

Mezlocillin を2g ずつ朝夕2回点滴静注したが投与3日目には平熱化し、咳嗽、喀痰、胸部レ線陰影の著明な改善をみた。細菌学的にも *Staphylococcus aureus* の消失をみて著効と判定した。

なお全経過中、マイコプラズマ抗体価および寒冷凝集反応の上昇はみられなかった。

症例7 68才 女 急性肺炎、糖尿病

3週間前より感冒感あり放置していたが、次第に咳嗽、喀痰、血痰、呼吸困難が増強し当科に入院した。入院時の喀痰より *β-hemolytic streptococcus* を分離した。

本剤投与後翌日には平熱化し血痰、呼吸困難も3日目には消失した。胸部レ線陰影も著明に改善し、細菌学的にも起炎菌の消失をみて著効と判定した。

症例10 50才 男 膿胸

3週間前より左前胸痛、咳嗽、喀痰が出現、その後発熱が出現し、これが増強してきたため当科に入院した。

入院当初より1週間ペニシリンの合剤〔ABPC+cloxacillin (MCIPC)〕の点滴静注を行ない、途中で胸腔穿刺液（黄色膿様）より嫌気性の *Fusobacterium* を分離したため、入院5日目の時点より Lincomycin 1200 mg/日の併用を開始した。

しかし改善せず、40°C におよぶ弛張熱となってきたため、入院7日目の時点で胸腔ドレナージを施行、翌8日目からペニシリン合剤を中止して代りに本剤1日量6gの点滴を開始して Lincomycin と併用投与した。

本剤投与2日目には平熱化し、ドレナージ排水量も著明に減少、胸痛、悪寒等も消失した。

本例では本剤投与と前後してドレナージを施行しているため効果判定がやや困難だが、ドレナージ施行後にも38°C 以上の発熱が出現し、これが本剤の投与後に平熱化するという順序をとったので、本剤は有効であったものと判断した。

症例11 62才 男 びまん性汎細気管支炎

1年3ヶ月前より咳嗽、喀痰、発熱をくり返し、各種抗生剤を投与されたが改善せず、当科に紹介された。入院後、ペニシリンの合剤（ABPC+MCIPC）を投与して著明改善を示したが、再度臨床症状の増悪があり、喀痰分離菌は *Proteus vulgaris* に交代しており菌交代症と判断した。

本剤投与後3日目には平熱化し、咳嗽、喀痰も著明に改善した。

細菌学的にも *Proteus vulgaris* の消失をみて著効と判定した。

症例13 71才 男 肺癌2次感染

Table 2 Therapeutic effect of Mezlocillin on Respiratory Tract Infection

Case No.	Age and Sex	Diagnosis	Daily dose (g) × days	Organism isolated		Clinical symptoms	Clinical responses			Side effect	Clinical effect
				before	after		Fever (°C)	ESR (mm/h)	WBC (/mm ³)		
1	68 ♂	Pneumonia	4 × 10	<i>Strept. pn.</i> ‡‡‡	N. F.*	cough sputum (+)→(-) (+)→(-)	36.9 ↓ 36.6	83 ↓ 18	11,900 ↓ 6,700	(-)	Good
2	43 ♂	Pneumonia	4 × 10	N. F.*	N. F.*	cough sputum (+)→(-) (+)→(-)	37.4 ↓ subsided	42 ↓ 14	8,600 ↓ 6,700	(-)	Good
3	19 ♀	Pneumonia	4 × 8	<i>Staph. aureus</i> ‡‡‡	N. F.*	cough sputum (+)→(-) (+)→(-)	37.6 ↓ subsided	37 ↓ 20	7,200 ↓ 5,000	(-)	Excellent
4	34 ♀	Pneumonia	4 × 9	<i>Strept. pn.</i>	N. F.*	cough sputum chest pain (+)→(-) (+)→(-) (+)→(-)	38.9 ↓ subsided	61 ↓ 40	13,300 ↓ 4,800	rash drug fever	Excellent
5	52 ♀	Pneumonia	4 × 20	<i>Staph. aureus</i>	<i>Kleb. pn.</i>	cough sputum (+)→(-) (+)→(-)	38.4 ↓ subsided	76 ↓ 25	10,500 ↓ 5,000	(-)	Good
6	27 ♂	Pneumonia Secondary pleuritis	8 × 21	N. F.*	N. F.*	cough sputum chest pain (+)→(-) (+)→(-) (+)→(-)	38.0 ↓ subsided	102 ↓ 30	11,400 ↓ 7,300	(-)	Good
7	68 ♀	Pneumonia DM	4 × 14	<i>β-hemolyt. str.</i>	N. F.*	dyspnea bloody sputum (+)→(-) (+)→(-) (+)→(-)	38.0 ↓ subsided	54 ↓ 10	4,000 ↓ 7,100	(-)	Excellent
8	65 ♀	Pneumonia Bronchial asthma	4 × 9	<i>Strept. pn.</i>	N. F.*	cough sputum stridor (+)→(-) (+)→(-) (+)→(-)	38.5 ↓ subsided	56 ↓ 32	14,500 ↓ 5,000	(-)	Excellent
9	57 ♂	Lung abscess Secondary pleuritis	4 × 3 ↓ 8 × 12 ↓ 4 × 4	N. F.*	N. F.*	cough sputum chest pain (+)→(-) (+)→(-) (+)→(-)	38.9 ↓ subsided	49 ↓ 9	6,800 ↓ 8,500	(-)	Good
10	50 ♂	Pyothorax**	6 × 17	<i>Fusobacterium</i> ‡‡‡	(-)	cough sputum chest pain (+)→(-) (+)→(-) (+)→(-)	39.3 ↓ subsided	107 ↓ 44	20,500 ↓ 5,200	(-)	Good

	Excellent	Fair	No response
	(-)	(-)	(-)
	12,600 ↓ 4,500	9,900 ↓ 7,500	15,500 ↓ 8,300
	41 ↓ 12	56 ↓ 87	131 ↓ 110
	38.3 ↓ subsided	37.2 ↓ 37.0	38.0 ↓ 37.4
	(+) (+) → (-)	(+) (+) → (-)	(+) (+) → (-)
	cough sputum	cough sputum	cough sputum dyspnea
	N. F.*	<i>Enterobacter aerogenes</i> ###	<i>Serratia</i> ###
	<i>Proteus vulg.</i>	<i>Kleb. pn.</i> ##	<i>Serratia</i> ###
	4×14	4×20	4×9
	Diffuse panbronchiolitis	Pulm. tbc. Secondary infection	Lung cancer Secondary infection
	62 %	44 %	71 %
	11	12	13

* N. F.=normal flora

** administered in combination with Lincomycin (600 mg × 2/day)

1年4ヶ月前より度々肺炎をくり返し、当科における精査により肺癌と診断された。1ヶ月前より発熱、咳嗽、喀痰が出現、胸部レ線写真ではほぼ左肺全野にわたる炎症陰影と無気肺様陰影を認めた。

Dibekacin (DKB)+CEZ, 次いで DKB+Cephalthin (CET) を投与したが改善はみられず、喀痰より *Serratia* を連続して分離した。

本剤の単独投与に切替えて9日間投与したが改善はみられず、むしろ喀痰量増加と呼吸困難の出現があり、胸部レ線上、対側にも陰影が出現し、*Serratia* も消失せず、効果判定の困難な例であるが無効と判定した。

4) 副作用

症例4(著効例)において、本剤投与開始9日目に上半身を主とする点状発疹、発赤、顔面紅潮、発熱、頻脈などが出現、本剤に対するアレルギーと考え投与を中止した。投与中止翌日には上記症状は全て消失した。事前の皮内反応は陰性であった。

本剤投与前後における肝機能、腎機能、尿蛋白などの検査成績を Table 3 に示した。

症例1における BUN 値の軽度上昇はその後改善しており、クレアチニン値は正常レベルを保っていた。本剤による副作用である可能性はない。

症例13におけるアルカリフォスファターゼ値の上昇は本剤投与前よりみられ、本剤投与による増悪は認められない。

他には本剤によると思われる副作用は認められなかった。

IV. 考 察

近年の呼吸器感染症における起炎菌の中でグラム陰性桿菌が以前より増加していることは先に述べた通りであるが、肺炎に伴う症状を初発症状として入院するいわゆる「肺炎入院」例について分析を加えたわれわれの成績⁴⁾においても、原発性肺炎(肺化膿症を含み、肺癌2次感染を除外)104例における「一次起炎菌」すなわち抗生物質投与前の起炎菌のうち、グラム陰性桿菌はほぼ半数を占め、*Haemophilus influenzae* が約30%、*Klebsiella pneumoniae* が約20%を占める。

この「肺炎入院」例に対し、他疾患特に慢性呼吸器疾患や肺癌を始めとする悪性腫瘍の治療経過中に発症するいわゆる「院内肺炎」例においては、グラム陰性桿菌の検出頻度は更に高くなり、*Klebsiella* はもちろん、その他 *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus* 等が、その治療を困難なものとする^{5,6)}。

このようなグラム陰性桿菌による難治性呼吸器感染症に対する治療法としてわれわれは CBPC や SBPC の大量投与⁷⁾、アミノ配糖体系抗生物質の比較的大量投

Table 3 Laboratory findings before and after administration of Mezlocillin

Case No.	Total dose (g)	Laboratory findings						Normal range of AL-P
		GOT (7-40)	GPT (4-35)	AL-P	BUN (8-20)	s-Creatinine (0.8-1.7)	Urine albumin	
1	38	13→22	13→19	44→45	17.9→23.0*	0.9→0.8	(+)→(-)	20~80
2	38	31→25	33→31	77→65	13.0→15.4	1.1→0.8	(-)→(-)	20~80
3	32	9→16	6→8	47→30	10.8→13.5	1.0→0.9	(++)→(-)	20~80
4	32	12→21	8→8	7.0→6.8	11.0→13.0	0.9→0.6	(+)→(-)	2.7~10.0
5	78	12→10	8→8	7.4→7.6	10.0→9.0	0.8→0.9	(-)→(-)	2.7~10.0
6	168	20→14	36→18	87→48	16.5→16.1	1.2→1.1	(-)→(±)	20~80
7	54	27→20	41→20	12.4→8.0	16.0→15.0	0.9→1.0	(-)→(-)	2.7~10.0
8	36	14→20	8→13	7.1→7.5	12.0→17.0	1.2→0.9	(-)→(-)	2.7~10.0
9	122	28→19	25→14	5.5→5.5	23.0→12.0	1.2→0.8	(+)→(-)	2.7~10.0
10	102	19→20	76→23	351→74	19.5→15.2	N.D.→1.2**	(++)→(-)	20~80
11	54	32→34	22→33	8.4→6.8	14.0→14.0	0.9→0.9	(-)→(-)	2.7~10.0
12	80	11→12	5→7	51→54	15.9→12.8	1.2→0.9	(-)→(-)	20~80
13	36	26→21	30→19	221→191	18.0→12.4	1.0→1.0	(+)→N.D.***	20~80

* normalized immediately after the withdrawal

** N. D.; not determined

与⁹⁾、さらにアミノ配糖体系抗生物質と SBPC あるいは CEZ の併用投与^{9),10)}を行ない良い成績を得ている。

しかし CBPC や SBPC 自体の抗菌力は弱く大量投与が必要とされるため、肝機能検査値をはじめ副作用の発生頻度がやや高い傾向が認められる¹⁰⁾。

このような観点より、その優れた抗菌作用機序を生かしながらより少量投与で済む新しいペニシリン系薬剤の開発が期待されているが、Mezlocillin の各種グラム陰性桿菌に対する抗菌力は、CBPC や SBPC のそれを大体上回っており¹¹⁾、その臨床応用を期待しても良いものと思われる。

われわれの成績では特に *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力が優れ、より優れた臨床効果を期待できると思われる。

今回の臨床使用例は基礎疾患を持たない原発性肺炎が多いため、グラム陰性桿菌の分離は10株中3株にとどまったが、そのうち *Klebsiella*, *Proteus* の各1株ずつを消失させ得た。グラム陽性菌は6株とも消失させ得ており、全体では10株中9株の消失を得ている。

われわれの臨床例はその投与量を1日量4gを中心としたが、その結果有効以上の改善率は13例中11例、84.6%と優れた成績を示した。更に全国集計の報告¹¹⁾でもみ

られるように、本剤の副作用例は少なく3.7%に認められただけであった。このことから本剤の比較的大量投与の可能性も考えられるが、われわれも1日量8gの投与を2例に行なっており、副作用はいずれの例でも認められなかった。したがって、その優れた抗菌力と相まってより優れた臨床効果を期待し得るものと思われる。

V. 結 語

Mezlocillin について基礎的、臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 抗菌力

Mezlocillin の *Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は CBPC, SBPC より3~4段階優れ、高度耐性菌の頻度も少なかった。CEZ と比較して、一段階ほど劣るが、CEZ にみられた高度耐性菌については良好な抗菌力を示した。

Pseudomonas aeruginosa に対する抗菌力は CBPC, SBPC より2~3段階劣っていた。

2. 臨床成績

呼吸器感染症13例(肺炎8例、肺化膿症1例、膿胸1例、びまん性汎細気管支炎1例、肺結核の混合感染1例、肺癌の2次感染1例)に対する1日量4gを主とする Mezlocillin の臨床効果は、著効5例、有効6例、や

や有効1例, 無効1例であった。

細菌学的効果では, 分離菌10株 (うちグラム陰性桿菌は3株) に対し, 消失9株, 不変1株, という結果を得た。

13例中1例において副作用 (発疹および発熱) の発現をみたが, 投与中止により速やかに消退した。

最後に, この研究において使用した Mezlocillin は, バイエル薬品株式会社より提供を受けたものであることを附記する。

文 献

- 1) 清水喜八郎: 感染症原因菌としてのグラム陰性桿菌。日本臨床35: 1373~1377, 1977
- 2) BODEY, G. P. & T. PAN: Mezlocillin: *In vitro* studies of a new broad-spectrum penicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 74-79, 1977
- 3) 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
- 4) 今野 淳, 大泉耕太郎, 斉藤園子, 渡辺 彰, 米本行範: 最近の老人肺炎—肺化膿症を含む—。肺と心 24: 29~34, 1978
- 5) MCHENRY, M. C.; R. J. ALFIDI, S. D. DEODHAR,

W. E. BRAUN & K. L. POPOWNIK: Hospital-acquired pneumonia. Med. Clin. North Amer. 58: 565~580, 1974

- 6) 国井乙彦: Opportunistic infection とグラム陰性桿菌。日本臨床35: 1366~1372, 1977
- 7) 佐々木昌子, 今野 淳: 難治呼吸器感染症に対するSBPC (リラシリン) 大量療法について (1日20g点滴静注による)。日本臨床34: 180~188, 1976
- 8) 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 今野 淳, 岡 捨己: 緑膿菌, 肺炎桿菌による続発性呼吸器感染症に対するPanimycin (DKB) の大量療法。Chemotherapy 24: 524~528, 1976
- 9) 佐々木昌子, 今野 淳: 新鮮患者分離菌に対するSulbenicillin, Cefazolin と Aminoglycoside の併用効果について。日本臨床34: 20~26, 1976
- 10) 佐々木昌子, 渡辺 彰, 今野 淳: Beta-lactam 系抗生物質と Aminoglycoside の併用効果—難治呼吸器感染症における Sulfobenzyl-Pc (SBPC) と 3', 4'-dideoxykanamycin B (DKB) の使用経験—。第25回日本化学療法学会総会抄録集: 91, 1977
- 11) 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

IN VITRO ACTIVITY OF MEZLOCILLIN AND ITS THERAPEUTIC EFFECT ON RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer,
Tohoku University

AKIRA WATANABE, MASAKO SASAKI, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Iwaki Municipal Hospital

IZUMI HAYASHI

Antimicrobial activity of mezlocillin was tested and compared to those of Carbenicillin (CBPC) and Sulbenicillin (SBPC).

Mezlocillin was more active against clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* than the two other penicillins tested. On the contrary, the drug revealed to be less active against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* as compared to CBPC and SBPC.

Clinical evaluation of mezlocillin was made in 13 cases of respiratory tract infections. With drip intravenous infusion of 4 g a day of the drug, an excellent therapeutic effect was obtained in 5 cases.

Good and fairly good response was observed in 6 cases and in 1 case respectively. In 1 case with secondary infection to lung cancer, the response was poor.

Nine of 10 pathogenic organisms isolated, including 3 strains of gram-negative bacilli, were eliminated from the sputum during the treatment with the drug.

In 1 case treated with the drug, eruption and fever developed on the 9th day of treatment, but the symptoms and signs disappeared promptly after withdrawal of the drug. No other serious adverse effect was observed during and after administration of the drug.