

Cefamandole に関する臨床的研究

眞下啓明・国井乙彦・深谷一太・渡部迪男

東京大学医科学研究所内科

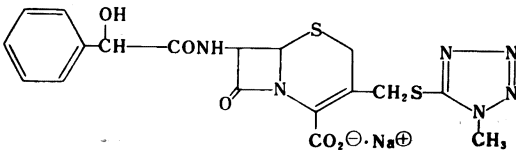
新しいセファロスポリン系抗生物質である Cefamandole について、基礎的・臨床的検討を行なった。当病院保存の臨床材料分離株のうち、グラム陰性桿菌 (*E. coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*) に対する本剤の抗菌力を CEZ と比較した。総じて CEZ よりすぐれた抗菌力を有することがみとめられた。臨床的に本剤を 3 例の呼吸器感染症に使用し、3 例とも有効とされた。副作用はみとめられなかった。なお、投与量は 3 例とも 1 回 1g を約 1 時間かけて点滴静注しており、1 日 2 回投与された。

緒 言

Cefamandole は米国で開発された新しいセファロスポリン系抗生物質である。米国では Cefamandole の O-formyl ester である Cefamandole nafate が使用されてきたが、体内で水解して Cefamandole となって効力を発揮するため、代謝過程を経ることが必要であった。その後、Cefamandole sodium が開発されてわが国へ導入され、わが国における使用薬剤は、代謝を要せずに抗菌力を発揮しうる Cefamandole sodium となった。

Cefamandole はインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter* にも抗菌力を有し、*Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* に対する抗菌力がすぐれていることが報ぜられている¹⁻⁴⁾。本物質の構造式は Fig. 1 のようである。本物質について行なった検討成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefamandole



1. 感受性検査

種々のグラム陰性桿菌の臨床材料分離株の本物質に対する感受性を、日本化学療法学会標準法により測定した。HI プイオン(栄研)一夜培養原液を接種したとき、そのプイオン 100 倍希釈液接種時の成績は、Table 1 に示されるようである。両者の差は 2 倍希釈平板 1~2 枚程度のものが多かったが、*Proteus* の原液接種時 >400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の耐性菌では、100 倍希釈液接種でかなり小さい MIC となった。

Cefamandole と CEZ との感受性相関をみた成績において、原液接種時のものを Fig. 2, 100 倍希釈液接種時のものを Fig. 3 に示す。CEZ に比較して感受性の鋭い菌株が多いことがみとめられる。また、少数の両者交差耐性の株の存在がみとめられる。

2. 臨床例

3 例に使用した。

1) A. M. 例: 30 才, 女性 (Fig. 4)

肺化膿症で喀痰から *Haemophilus* 属を分離した。52 年 12 月 28 日から Cefamandole を 1 日 1g ずつ 2 回生理食塩液 200 ml に溶解して、1 時間点滴を 14 日間施行した。X 線上の陰影は次第に消退し、臨床症状も軽快したので有効と判定した。投与終了時好酸球が 13%

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to cefamandole

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)		<0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	200	400	>400
<i>E. coli</i>	OX	2	3	8	6	1	2		2	1	4		2
	100X	6	6	8	3	1	3	1	1		1		1
<i>Klebsiella</i>	OX		4	2	5	4	3		1	3	1		
	100X	2	5	9	5	1					1		
<i>Proteus</i>	OX			2	1		2			1			5
	100X		3	1	1		1	2		1	1		1
<i>Enterobacter</i>	OX							2		1	1		1
	100X				1	1	2						1
<i>Serratia</i>	OX												3
	100X										1		2

Fig. 2 Correllogram between cefamandole and cefazolin (0 x)

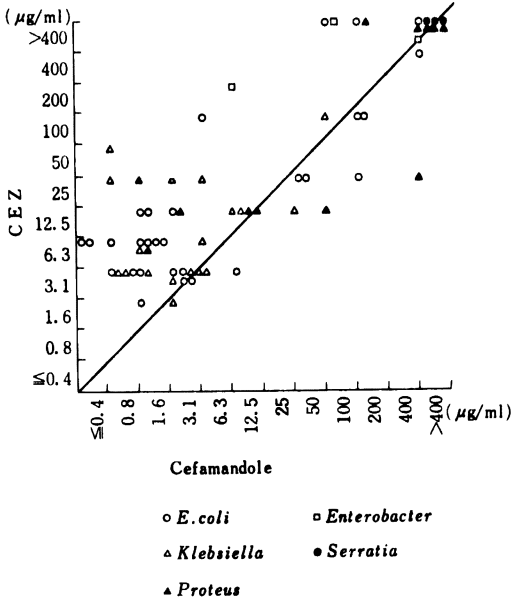


Fig. 3 Correllogram between cefamandole and cefazolin (100 x)

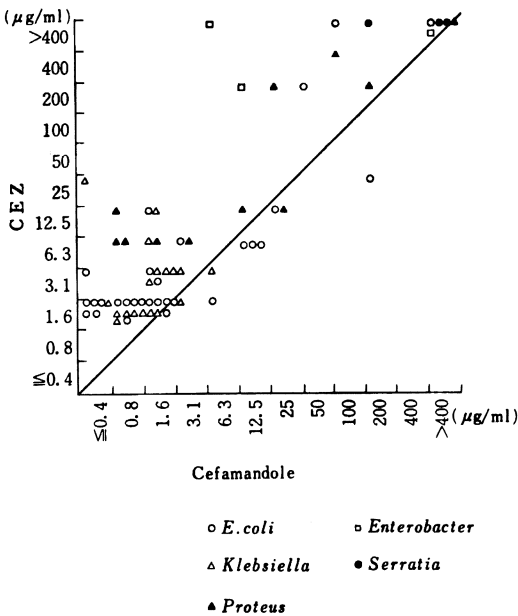


Fig. 4 A. M.: 30 yr., F. { Pulmonary suppuration
Bronchial asthma

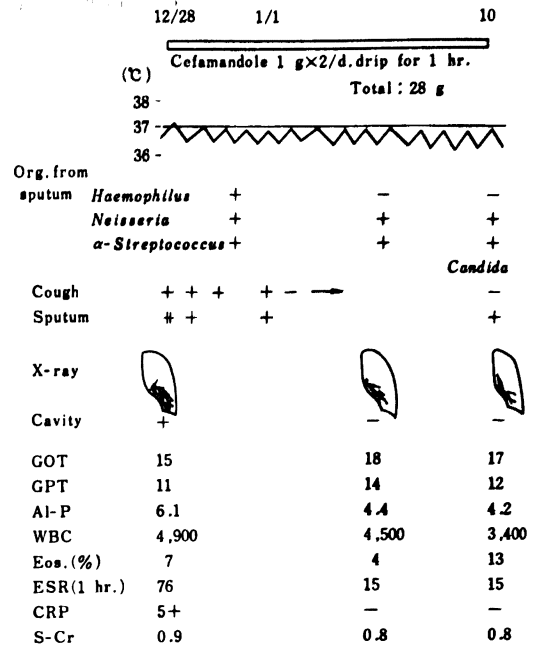
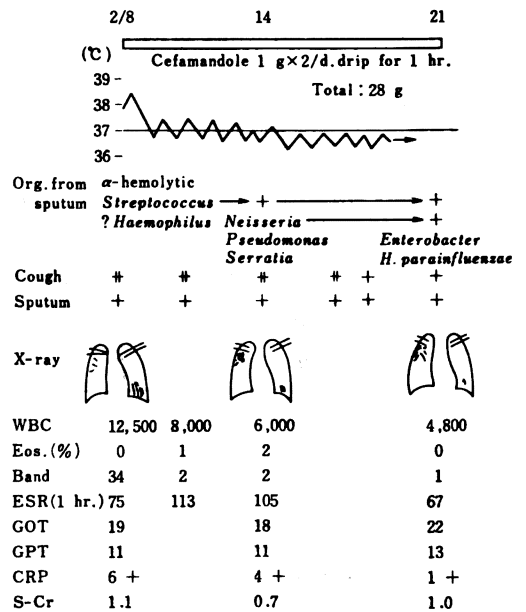


Fig. 5 U. T.: 81 yr., M. { Pneumonia, Influenza A
Pulmonary tuberculosis?

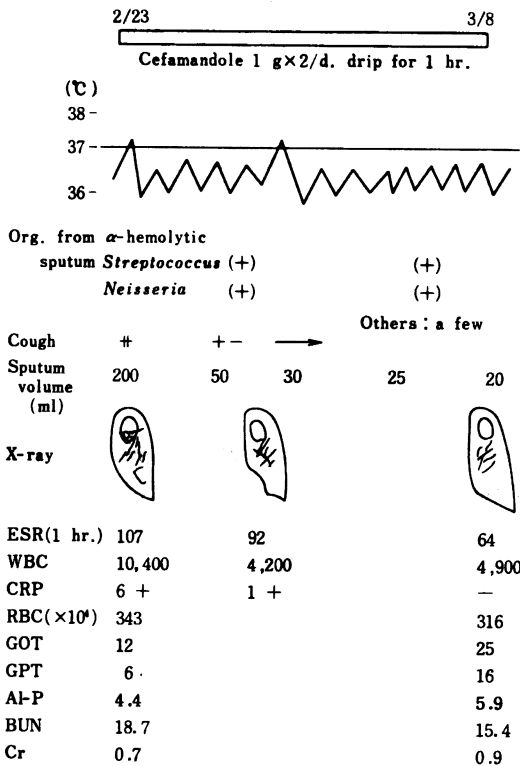


を示したが、白血球数 3,400 で実数は 500 に満たなかった。

2) U. T. 例: 81 才, 男性 (Fig. 5)

肺炎例で、喀痰から *Haemophilus* を疑わせる菌を証明した。53 年 2 月 8 日から Cefamandole 1 日 1 g ずつ 2 回、生理食塩液 200 ml に溶解して 1 時間点滴を 14 日間継続した。左下野の肺炎陰影は消退し、臨床症状も好転を示したので有効と判定したが、経過中右上野の陰影はむしろ増強し、肺結核の治療に切換えた。本例では、インフルエンザ A 補体結合反応抗体価の上昇をみとめた。副作用はみとめられなかった。

Fig. 6 J. Y.: 55 yr., M. { Pulmonary suppuration
Pulmonary tuberculosis



3) J. Y. 例: 55 才, 男性 (Fig. 6)

肺結核に合併した肺化膿症で、喀痰は常在菌のみを示した。53 年 2 月 23 日から本剤 1 日 1 g ずつ 2 回を、同様の方法で 14 日間投与した。空洞影縮小し、ニポー陰影も消退したので有効と判定した。副作用はみとめられなかった。

Table 2 に臨床例の一覧を示す。

考 察

Cefamandole がインドール陽性 *Proteus*, *Enterobacter*, *Haemophilus influenzae* などに抗菌作用がすぐれていることが報せられ、特色とされている。*E. coli*, *Klebsiella* など分離頻度の高い菌において CET と比べると、CET 耐性の *E. coli* には活性を有するが、*Klebsiella* ではそうではないといひ、一部の菌では交差耐性が存在するようである⁹⁾。また *E. coli* では CBPC または TIPC 耐性菌は Cefamandole に耐性という⁹⁾。さらに、*Enterobacter* には Cefamandole に対して CEZ や Cefoxitin に対してより感受性のよい菌もみられるが、MIC 値が寒天希釈法よりブイオン希釈法によると大きくなることが報せられ、耐性変異菌が高頻度に存在するためであろうとされている。*Enterobacter* に対しては従来のセファロスポリン剤中もっともよい抗菌力があると、寒天平板法における MIC 値からはいえそうであるが、なお検討する余地があるようである。

わが国における臨床例の本剤投与回数 は 1 日 2 回が多く、ついで 3 回投与であったが、半減期は 34 分という成績⁹⁾ もあり、CET に類似し、少なくとも 1 日 3 回投与が適正と思われる。私共の症例もすべて 2 回投与であったが、全例有効と判定された。免疫能低下の症例もなく、自然治癒力も十分働いたためと解せられる。2 回投与のさいには、点滴静注を行なうことにより持続を長く保つように留意されているが、これで十分かは検討の余地がある。また、血中濃度の高さの比較でも、CEZ には及ばないことが知られた⁹⁾。私共の行なった 1 回 1 g 1 時間点滴 1 日 2 回という治療で、グラム陰性桿菌による感染症にどの程度奏効するかを集積検討する

Table 2 Clinical results with cefamandole

Cases	Diagnosis	Organism isolated	Daily doses Duration	Clinical effects	Side effects
A.M. 30 yr., F	Pulmonary suppuration	<i>Haemophilus</i> (+) <i>Neisseria</i> (+) <i>α-Streptococcus</i> (+)	1 g x 2 drip 14 days	Good	None
U.T. 81 yr., M.	Pneumonia Influenza A Pulm. tbc.?	? <i>Haemophilus</i> (+) <i>α-Streptococcus</i> (+)	1 g x 2 drip 14 days	Good	None
J.Y. 55 yr., M.	Pulmonary suppuration Pulm. tbc.	<i>α-Streptococcus</i> (++) <i>Neisseria</i> (++)	1 g x 2 drip 14 days	Good	None

ことが望まれる。

Cefamandole は細菌性髄膜炎を起こしやすい諸種細菌にひろく抗菌力がすぐれているし、髄液中への移行も良好であることが報ぜられ¹⁰⁾、従来 CER, CET で必ずしも十分でなかったこの種感染症への第一選択となるという人もある。

文 献

- 1) NEU, H. C. : Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(2) : 177~182, 1974
- 2) ERNST, E. C. ; S. BERGER, M. BARZA, N. V. JACOBUS & F. P. TALLY : Activity of cefamandole and other cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. *Ibid.* 9(5) : 852~855, 1976
- 3) EICKHOFF, T. & J. M. EHRET : *In vitro* comparison of cefoxitin, cefamandole, cephalexin and cephalothin. *Ibid.* 9(6) : 994~999, 1976
- 4) MOELLERLING JR., R. C. : Cefamandole—a new member of the cephalosporin family. *J. Infect. Dis.* 137(Suppl.) : S2~S9, 1978
- 5) BODEY, G. P. & S. WEAVER : *In vitro* studies of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(3) : 452~457, 1967
- 6) ADAMS, H. G. ; G. A. STILWELL & M. TURCK : *In vitro* evaluation of cefoxitin and cefamandole. *Ibid.* 9(6) : 1019~1024, 1976
- 7) FINDELL, C. M. & J. C. SHERRIS : Susceptibility of *Enterobacter* to cefamandole : Evidence for a high mutation rate to resistance. *Ibid.* 9(6) : 970~974, 1976
- 8) FONG, I. W. ; E. D. RALPH & E. R. ENGELKING : Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Ibid.* 9(1) : 65~69, 1976
- 9) MEYERS, B. R. ; B. RIBNER, S. YANCOVITZ & S. Z. HIRSCHMAN : Pharmacological studies with cefamandole in human volunteers. *Ibid.* 9(1) : 140~144, 1976
- 10) STEINBERG, E. A. ; G. D. OVERTARF, L. J. BARAFF & J. WILKINS : Penetration of cefamandole into spinal fluid. *Ibid.* 11(6) : 933~935, 1977

CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

KEIMEI MASHIMO, OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA and MICHIO WATANABE
Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

On a new cephalosporin antibiotic, cefamandole, clinical studies were performed and the following results were obtained.

1. The sensitivity of a variety of gram-negative bacilli clinical isolates against cefamandole was compared with that of cefazolin. In general the activity of cefamandole exceeded that of cefazolin.
2. Clinically three patients with respiratory tract infection were treated with cefamandole, achieving good effect in all. No side effect was observed.