

Cefamandole の基礎的・臨床的検討

富岡 一・小林 芳夫・小沢 幸雄・山上 恵一

慶応義塾大学内科

新しく米国 Eli Lilly 社にて開発された Cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole の基礎的、臨床的検討を行った。

その結果、*E. coli*, *K. pneumoniae* に対し、Cefamandole は、Cephaloridine, Cephalothin, Cefazolin より優れた抗菌力を示した。また、非血中由来 *E. cloacae* に対し、Cefamandole は優れた抗菌力を示したが、血中由来 *E. cloacae* では Cefamandole 耐性株が多かった。Cefamandole に感受性の高かった *E. cloacae* は Cephalothin 不活化能も低かった。

1977 年 7 月から 1978 年 2 月までの間に、慶応義塾大学病院内科に急性腎盂腎炎および慢性腎盂腎炎の急性増悪にて入院した 4 名の患者と、その間に原疾患で入院中に感染の合併（急性気管支炎 1 例、不明熱 1 例）がみられた患者 2 名に Cefamandole を 1 日 2~4 g を 2 回に分割し、点滴静注あるいは one shot 静注にて投与したところ、尿路感染症 4 例中 2 例有効、2 例やや有効、急性気管支炎 1 例有効で、不明熱 1 例が無効と判定された。

副作用は全く認められなかった。

結 言

Cephaloridine (CER) が開発されていらい Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ) をはじめとして、数多くの Cephalosporin 系抗生剤が開発されてきたが、今回新しく Cefamandole (CMD) が開発された。本剤は *Escherichia coli* (*E. coli*) あるいは *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) に対しては CEZ, CET よりすぐれた抗菌力を示し、また従来の Cephalosporin 系抗生剤では効果の期待できなかった *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) に対しても抗菌力が認められている^{1,2)}。そこでわれわれは、CMD のこれらグラム陰性桿菌に対する抗菌力を *in vitro* において検討し、さらに臨床治験をおこなった。

I. 基礎的検討

1) 実験材料ならびに方法

供試薬物：CMD, CER, CET（以上塩野義製薬）および CEZ（藤沢薬品工業）の標準品を各社から提供をうけて使用した。

被検菌株：1973 年から 1977 年の間に、慶応義塾大学病院中央臨床検査部微生物室細菌において血液培養検体から分離、同定した *E. coli* 37 株、*K. pneumoniae* 20 株、*E. cloacae* 14 株と、1977 年以降に血液以外の各種臨床材料から分離、同定した *E. cloacae* 7 株を使用した。

最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法：化学療法学会の標準法³⁾に従った。各薬剤の各濃度液の調製には、Phosphate buffered saline solution (PBS: pH 7.2) Dulbecco (-)を使用した。平板培地の作製には Bacto-

heart infusion agar を使用した。接種菌液は、Bacto-heart infusion broth による 1 昼夜培養菌液の PBS による 100 倍稀釈菌液を用いた。

E. cloacae の産生する β -lactamase の CET 不活化能の測定法：すでに報告した double disc method⁴⁾でおこなった。検定菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、 10^6 /ml になるように Bacto-heart infusion agar に混釈した培地を使用した。

2) 結果

Table 1 に *E. coli* 37 株に対する CMD, CER, CET および CEZ の MIC を示した。CMD では 5 株に対し 6.25 μ g/ml~50 μ g/ml の MIC であったが、残る 32 株に対しては 0.12 μ g/ml 以下~3.13 μ g/ml, そのうち 23 株に対しては 0.78 μ g/ml 以下の MIC であった。CER では 37 株全株に 0.78 μ g/ml~100 μ g/ml の MIC で、そのうちの 17 株に対する MIC は 3.13 μ g/ml の MIC であった。CET では 2 株に対し 0.2 μ g/ml~0.39 μ g/ml, 1 株に対し 100 μ g/ml の MIC であったが、残る 34 株に対する MIC は 3.13 μ g/ml~25 μ g/ml であり、このうち CET の MIC が 6.25 μ g/ml である株が 17 株と最も多くを占めていた。これに対して、CEZ では MIC 12.5 μ g/ml 以上の株を 3 株認めたが、残る 34 株に対する MIC は 0.78 μ g/ml~6.25 μ g/ml であり、CEZ の MIC が 1.56 μ g/ml である株が 19 株で最も多かった。すなわち、*E. coli* に対する抗菌力は、CMD>CEZ>CER>CET の順であった。

K. pneumoniae 20 株に対する CMD, CER, CET, CEZ の MIC を Table 2 に示した。この Table に示したよ

Table 1 Comparative minimum inhibitory concentrations of cephalosporins against *Escherichia coli*

	No. of strains with indicated MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
	0.12	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
Cefamandole	5	2	7	9	2	7	1	2	1	1	
Cephaloridine				2	5	17	6	3	2	1	1
Cephalothin		1	1			3	17	9	5		1
Cefazolin				4	19	8	3	1	1	1	

An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

Table 2 Comparative minimum inhibitory concentrations of cephalosporins against *Klebsiella pneumoniae*

	No. of strains with indicated MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	≥ 400
Cefamandole	1	2	5	5	4		1	1				1
Cephaloridine				3	7	5	1	2	1		1	
Cephalothin			1	3	6	7		2				1
Cefazolin				10	4	2	2	1		1		

An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

Table 3 Comparative minimum inhibitory concentrations of cephalosporins against *Enterobacter cloacae*

	No. of strains with indicated MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	> 400
Cefamandole	3	5	2			1	1	2	5	2
Cephaloridine									7	14
Cephalothin									5	16
Cefazolin								1	3	17

An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

うに、CMD では 3 株に対し 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であったが、残る 17 株に対する MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ ~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。CMD の MIC が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ および 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった株が、各 5 株ずつで最も多かった。CER の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は 5 株認められたが、残る 15 株に対する MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、そのうち 7 株に対しては 3.13 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であった。CET の MIC は 17 株に対し 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ で、このうち 6 株では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、7 株では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。残る 2 株では 25 $\mu\text{g/ml}$ 、1 株では 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。CEZ は 20 株中 50% にあたる 10 株に対し 1.56 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、残る 10 株中 4 株でも 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。この他、各 2 株に対しては 6.25 $\mu\text{g/ml}$ ~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。残る 2 株に対する MIC は 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

E. cloacae に対する CER, CET の MIC は、Table

3 に示したように、21 株全株に対し 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。CEZ でも、1 株に 200 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったが、残る 20 株に対しては 400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であった。しかし、CMD では 21 株中 11 株に対しては 50 $\mu\text{g/ml}$ ~400 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC であったが、残る 10 株に対しては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示し、二相性分布を示した。これら二相性分布をした *E. cloacae* を、血中由来株と非血中由来株とに分けて CMD の MIC を検討し、Table 4 に示した。

Table 4 に示したとおり、血中由来株では 14 株中 10 株までが CMD の MIC 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株で、わずか 4 株に対して 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示したにすぎなかった。いっぽう、非血中由来株では、1 株に対して 50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC であったが、残る 6 株には 1.56 $\mu\text{g/ml}$ ~6.25 $\mu\text{g/ml}$ の MIC で、比較的良好な抗菌力を示した。

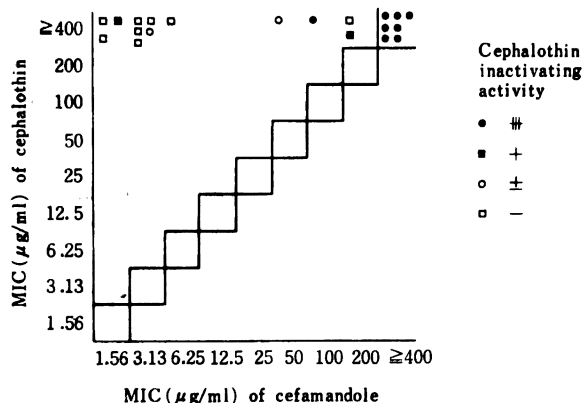
次に、*E. cloacae* 21 株の CET 不活化能を測定し、

Table 4 Minimum inhibitory concentrations of cefamandole against *Enterobacter cloacae*

	No. of strains with indicated MIC ($\mu\text{g/ml}$)									
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
Blood isolates		3	1				1	2	5	2
Others	3	2	1			1				

An inoculum was a 100 fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

Fig. 1 Cephalothin inactivating activity of *Enterobacter cloacae* and minimum inhibitory concentrations of cephalothin and cefamandole against these strains



CET 不活化能とこれら菌株に対する CMD の MIC を検討し、Fig. 1 に示した。Fig. 1 に示すように、CMD の MIC が $1.56 \mu\text{g/ml}$ ~ $6.25 \mu\text{g/ml}$ である 10 株中 8 株までが CET 不活化能は (-) であり、残る 2 株中 1 株が (+), 1 株は (±) であった。これに対し、CMD の MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった 10 株中 8 株までが CET 不活化能は (++)、残る 2 株中 1 株 (+), 1 株 (-) であった。CMD の MIC が $50 \mu\text{g/ml}$ の 1 株は CET 不活化能は (±) であった。すなわち、一部に例外はあったが、CET 不活化能が低い株の方が CMD の MIC も低値であった。

II. 臨床的検討

1977 年 7 月から 1978 年 2 月までの間に、慶応義塾大学病院内科に急性腎盂腎炎および慢性腎盂腎炎の急性増悪にて入院した 4 名の患者と、その間に原疾患で入院中に感染症の合併がみられた患者 2 名に CMD を投与した。投与量その他については Table 5 に示した。

症例 1 : O.C. 51 才 女性 急性腎盂腎炎 (Fig.2)

高血圧症および腎結石にて外来通院治療中、 39°C の発熱および排尿痛を認め、昭和 52 年 10 月 20 日から 27 日までの Piromidic acid 1 日 6 錠投与によっても

軽快せず、27 日入院した。入院時の白血球数は $17,000/\text{mm}^3$ と増多し、 38.9°C におよぶ発熱、熱感および頻尿を認めた。尿培養施行後 CMD 1 日量 2 g 静注するも軽快せず、29 日から CMD 2 g 2 時間点滴静注を朝夕 2 回に増量した。31 日から完全解熱し、自覚症状も改善し、白血球数も $8,100/\text{mm}^3$ と改善した。11 月 2 日から 1 日量 2 g に減量し、11 月 4 日で投与を打ちきった。入院時の尿培養で *E. coli* $10^5/\text{ml}$ 以上検出され、本菌に対する CMD の MIC は、接種菌液が培養菌液の原液で $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、100 倍稀釈菌液で $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。本例に対する CMD の臨床効果は、有効と判定した。検査所見上特記すべきものとして血小板が $27 \text{ 万}/\text{mm}^3$ から $40 \text{ 万}/\text{mm}^3$ と増加していたが、本剤の副作用と考えるよりは、感染症回復期による血小板増加と考えたい。他に特記すべき副作用は認めなかった。

症例 2 : K.T. 63 才 女性 急性腎盂腎炎 (Fig.3)

糖尿病および尿路結石症にて外来治療中、昭和 52 年 5 月頃から時に排尿痛出現、6 月 12 日には 39.5°C の発熱を認め、抗生剤 (薬剤名不明) 投与されいったん解熱するも、その後発熱が出没するため 7 月 16 日精査加療のため入院した。入院時 38.9°C の発熱を認め、白血球数 $12,300/\text{mm}^3$ であった。尿培養施行後、CMD 1 g

Fig. 3 K. T.: Age 63, Female, Acute pyelonephritis

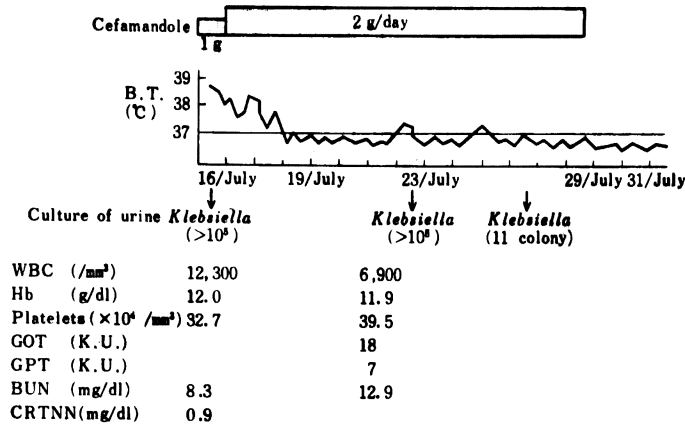


Fig. 4 S. T.: Age 57, Female, Acute pyelonephritis

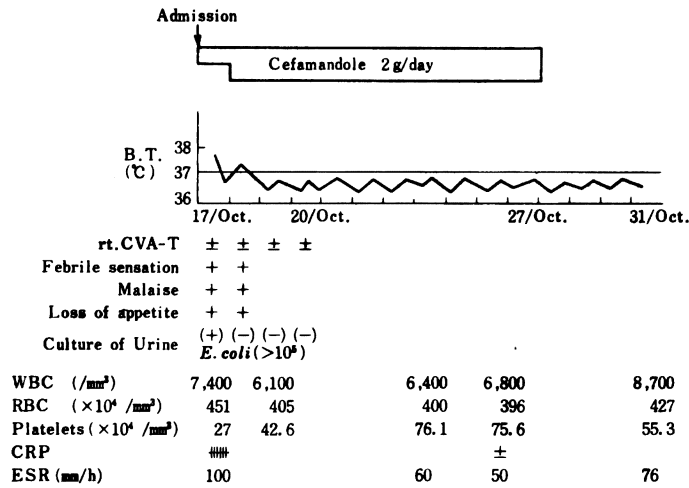


Fig. 5 N. C.: Age 73, Female, Pyelonephritis

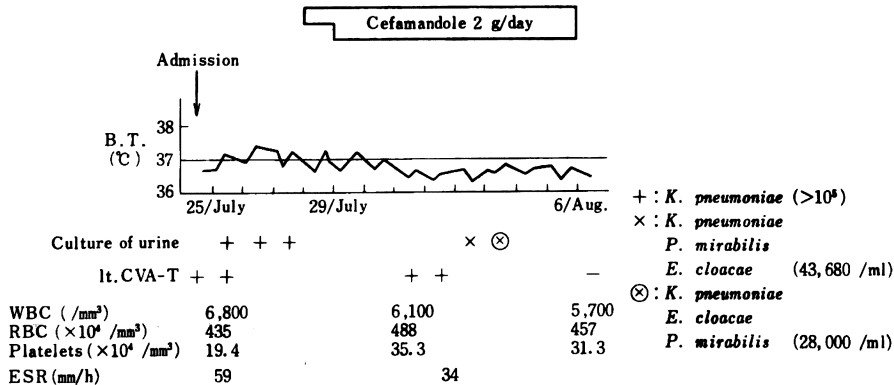
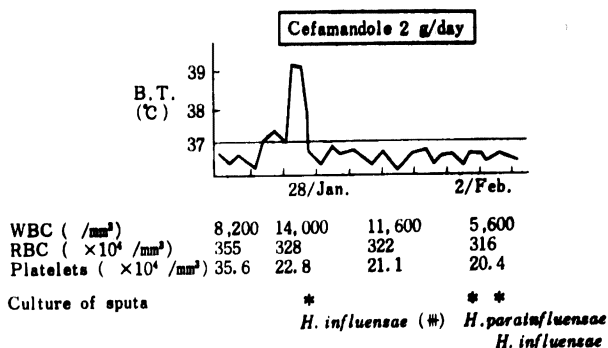


Fig. 6 A. K.: Age 44, Male, Lupus nephritis & acute bronchitis



回発熱を認め、意識やや低下を認めたため、7月25日本院に緊急入院となった。入院時37°C台の微熱を認めるも、輸液等の補助療法により意識状態は正常化した。3日間尿培養をくり返したところ、*K. pneumoniae*が10⁵/ml以上検出され、左CVA-tenderness陽性のため、CMD 1g 1時間点滴静注1日2回を7月29日夕から開始した。8月1日には完全解熱を得た。8月6日で投与をうち切った。解熱後*K. pneumoniae*の尿中菌数の減少を認めたものの、その後*E. cloacae*, *P. mirabilis*等が相ついで検出され、菌交代現象を認めたためやや有効と判定した。特記すべき副作用は認めなかった。

症例5: A.K. 44才 男性 急性気管支炎 (Fig. 6)

ループス腎炎にて入院中昭和53年1月27日から37°C台の微熱が出現し、翌28日には39°C台の発熱を認め、胸部には湿性ラ音が聴取された。胸部レ線所見では明らかな異常陰影は認めなかった。急性気管支炎と診断し、CMD 1g 1日2回投与を開始した。翌日から解熱し、2月2日でCMD投与を打ち切った。有効と判定した。特記すべき副作用も認めなかった。くり返す喀痰培養では*Haemophilus*が検出され、CMD投与中も消失はしなかった。

症例6: Y.M. 22才 女性 不明熱

心臓弁膜症術後腎不全にて腹腔灌流施行中38°C台の発熱を認め、各種臨床材料について培養検査を施行するも菌陰性であった。昭和53年8月2日からCMD 1g 1日2回投与した。しかし、解熱せず8月18日には投与を打ち切った。無効と判定した。

III. 考 案

数多くのCephalosporin系抗生剤が相次いで開発されてきたが、今回開発されたCMDにつき基礎的・臨床的検討を加えた。

まず、基礎的に検討した結果から本剤の特徴を述べる

と、諸家の報告^{1,2)}のとおり、CMDは1)*E. coli*, *K. pneumoniae*に対し、現在頻用されているCER, CETおよびCEZに比べて優れた抗菌力を示した。2)CER, CET, CEZではまったく抗菌力の面から期待出来なかった*E. cloacae*に対しても一部の菌株に対してではあったが、抗菌力がみとめられた。第一の点はあとでふれる事として、第二の点について今回の検討結果から若干の考察を加えてみた。

*E. cloacae*に対する本剤の抗菌力の検討には、血中由来株14株と、非血中由来の7株を使用した。その結果、Table 4に示したように、血中由来株14株中10株までにCMDのMICは100 µg/ml以上であった。これに対し他病巣由来株では、7株中耐性株はわずか1株に過ぎなかった。したがって、現在検討した株数が少ないため断言できないが、血中由来株ではCMD耐性菌が多く認められたが、非血中由来株ではかなりの期待がもてた。したがって、米国における*E. cloacae*感染症治療で満足すべき成績³⁾をあげていることを考えあわせると、敗血症以外の*E. cloacae*感染症に対するCMDの効果は期待できた。なお、これらの知見とともに敗血症ではまず原因菌の感受性把握といった治療基本方針の重要性を改めて認識した。ともあれ、抗菌スペクトルの拡大がみられた事は注目される。これに加えて*E. cloacae*に対するCMDのMICと本菌株のCET不活性化能との関係を検討した。その結果、CET不活性化能の低い株の方が、一部に例外を認めるもののCMDに感受性が高かった。この事実は、CET不活性化能がCMDの抗菌力になんらかの関係がある事を示している。

次に、臨床的検討の結果をも含めて第一の点にふれると、今回検討した症例は、わずか6例にすぎなかったが、4例の尿路感染症では2例有効、2例やや有効であった。投与量は1日2gないし4gで、従来のCephalosporin系抗生剤と大差ない投与量であったが、第5例の急性気管支炎も有効であり、かなりの臨床的

評価が与えられた。

副作用、副現象の点では、2 症例に投与中血小板増多を認めたが、先にもふれたように本剤による副作用とは考え難く、他に特記すべき副作用もなかった。しかし、一部に菌交代現象をみとめた例もあり、本剤のごとき広域抗生剤治療の際の問題点が、本剤によっても浮きぼりにされた。

文 献

- 1) WASHINGTON II, J. A.: Differences between cephalothin and newer parenterally absorbed cephalosporins *in vitro*. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.): S 32~S 37, 1978
- 2) FU, K. P. & H. C. NGU: A comparative study of the

activity of cefamandole and other cephalosporins and analysis of the β -lactamase stability and synergy of cefamandole with aminoglycosides. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.): S 38~S 48, 1978

- 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, 1975
- 4) 富岡 一, 増田剛太：グラム陰性桿菌の β -lactam 抗生剤不活化物質とその新簡易測定法。感染症学雑誌 48: 99~106, 1974
- 5) LEVINE, L. R. & E. MCCAIN: Cefamandole in the treatment of infections due to *Enterobacter* and indole-positive *Proteus*. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.): S 125~S 132, 1978

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

SUSUMU TOMIOKA, YOSHIO KOBAYASHI,
YUKIO OZAWA and KEIICHI YAMAGAMI

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

Comparative minimum inhibitory concentrations (MICs) of cefamandole, cephaloridine, cephalothin and cefazolin were evaluated by the twofold agar dilution method. An inoculum was a 100fold dilution of a heart infusion broth overnight culture.

Cefamandole showed better activity against 37 strains of *Escherichia coli* and 20 strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood of patients than cephaloridine, cephalothin and cefazolin. Against 4 strains out of 14 strains of *Enterobacter cloacae* isolated from blood, against which the MICs of cephalothin, cephaloridine and cefazolin were more than 400 $\mu\text{g/ml}$, MICs of cefamandole ranged from 3.13 $\mu\text{g/ml}$ to 6.25 $\mu\text{g/ml}$, and against 6 strains out of 7 strains isolated from other clinical materials MICs of cefamandole ranged from 1.56 $\mu\text{g/ml}$ to 6.25 $\mu\text{g/ml}$. Ten susceptible strains of 21 strains showed lower cephalothin-inactivating activity than 11 strains, against which the MIC of cefamandole was 50 $\mu\text{g/ml}$ and more, did.

Three out of 6 patients were successfully treated with cefamandole. Two patients had acute pyelonephritis and one patient had acute bronchitis. No side effects were detected.