

Cefamandole の臨床的検討

松岡康夫・小花光夫・美田誠二・東冬彦・藤森一平

川崎市立川崎病院内科

尿路感染症，呼吸器感染症を中心とした 24 例につき，Cefamandole を投与し，著効ないし有効例が 18 例，75% と高率に有効であった。

K. pneumoniae, *E. coli*, *Proteus* sp. 感染症に優れた効果を示し，また，Cefazolin, Dibekacin, 一次抗結核剤に対し耐性であった *Mycobacterium fortuitum* に対しても有効であったことが特筆される。

副作用としては全身発疹，咽頭異和感，血小板減少が 1 例ずつ認められているが，投与中止後すみやかに改善している。

結 言

Cefamandole sodium (以下 CMD) は米国 Eli Lilly 社により開発された新しい Cephalosporin 系抗生剤で，抗菌スペクトラムは他の Cephalosporin 系抗生剤とはほぼ同様であるが，*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* sp., *Enterobacter* sp. などに対しより強い抗菌力を有していると報告されている^{1,2,3)}。今回われわれは各種感染症に対し，CMD を投与する機会を得，その臨床効果につき検討を加えたので報告する。

I. 対象ならびに投与方法

対象は昭和 52 年 6 月から昭和 53 年 1 月までに川崎市立川崎病院へ入院した患者 24 名で，男性 7 例，女性 17 例，年齢は 24 才から 88 才にわたり，平均 58.2 才であった。何らかの基礎疾患を有する者が約 2/3 を占めていた。疾患の内訳は尿路感染症 15 例，呼吸器感染症 6 例，敗血症 2 例，不明熱 1 例であった。原因菌は *E. coli* 8 例 (全例尿路感染症)，*K. pneumoniae* 6 例 (尿路感染症 4 例，呼吸器感染症 1 例，敗血症 1 例)，*Proteus* sp. 2 例，*Pneumococcus* 2 例，その他 3 例，不明 3 例であった。

投与方法としては 1 日 1.5 g から 6 g を 2 ないし 3 回に分割し，静注または点滴静注ないし筋注した。1 日 3 g，8 時間毎静注例が約半数を占めた。使用期間は 2 から 34 日にわたり，平均 9.4 日であった。

II. 効果判定基準

効果判定は以下のとおり行なった。

著効 (Excellent) : CMD 投与開始後すみやかに原因菌の消失をみ，中止後も再発のみられなかった例，臨床的に自，他覚症状の著明な改善をみたもの。

有効 (Good) : 投与中および投与後にわたり原因菌の消失をみた例，臨床的に自，他覚症状の明らかな改善

をみたもの。

やや有効 (Fair) : 投与中原因菌の消失をみたが，投与中止後再発した例，臨床的改善が不十分であったもの。

無効 (Poor) : 投与中および投与後にわたり原因菌の消失しない例，臨床的改善のみられないもの。

不明 (Undetermined) : 原因菌の不明な例，副作用のため途中中止した例。

III. 成 績

1. 治療効果 (Table 1)

Table 1 に示したように，著効ないし有効が 18 例を占め，やや有効 1 例，無効 2 例，不明 3 例であった。有効例中，症例 11 はマイコプラズマ肺炎と考えられたが，投与開始後発熱，赤沈，CRP，胸部レ線などに明らかな改善がみられ，細菌学的には不明であったが，混合感染に対し効果があったと考え，有効と判定した。症例 8 は原因菌不明の肺炎で，投与開始後自覚症状ならびに胸部レ線の改善はみられたが，37°C 台の発熱続き，赤沈，CRP も改善しなかった。これは基礎疾患である慢性関節リウマチの活動性によるものとも考えられたが，一応やや有効と判定した。無効例中，症例 9 は *K. pneumoniae* による腎盂腎炎であった。CMD 1 日 3 g 筋注，5 日間投与したが全く無効で，その後 Gentamicin 80 mg の投与で軽快している。症例 13 は 39~40°C の無症候性発熱を 6 日間認め，白血球増多 (17,100/mm³)，核の左方移動も認め，尿中白血球多数であったが，各種細菌検査はいずれも陰性であった。腎盂腎炎の疑いで CMD 1 日 3 g，5 日間静注し，尿所見，末梢血所見の改善をみたが高熱は持続した。投与中止後翌日には 37°C 台まで解熱し，3 日目以降は全く無熱となった。薬物アレルギーによる発熱も疑われたが，発疹，好酸球増多症，肝障害などはみられなかった。

Table 1 Clinical results of CMD

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriology	Dosage of CMD		
							Daily dose (g x times)	Duration (day)	Total dose (g)
1.	M. T.	73	F	Acute cystitis	Gastric cancer	<i>K. pneumoniae</i>	2 (1 x 2)	9	18
2.	Y. M.	67	F	Pyogenic arthritis Sepsis	Autoimmune hemolytic anemia	<i>Mycobacterium fortuitum</i>	6 (2 x 3)	34	208
3.	K. T.	37	F	Chronic pyelonephritis	-	<i>E. coli</i>	6 (2 x 3)	14	82
4.	Y. K.	32	F	Acute cystitis	GUILLAIN-BARRÉ syndrome	<i>E. coli</i>	3 (1 x 3)	7	18
5.	K. I.	59	M	Acute pyelonephritis	CO intoxication	<i>Proteus mirabilis</i>	6 (2 x 3)	7	40
6.	H. I.	32	F	Sepsis	-	<i>K. pneumoniae</i>	3 (1 x 3)	14	40
7.	H. H.	47	F	Acute pyelonephritis	Liver cirrhosis	<i>K. pneumoniae</i>	1.5 (0.5 x 3)	8	12
8.	K. O.	78	F	Pneumonia	Rheumatoid arthritis	Undetermined	3 (1 x 3)	14	43
9.	T. K.	32	F	Acute pyelonephritis	Congestive heart failure	<i>K. pneumoniae</i>	3 (1 x 3)	5	15
10.	U. H.	65	F	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i>	2 (1 x 2)	7	14
11.	T. U.	88	M	Pneumonia	Chronic pyelonephritis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3 (1 x 3)	10	30
12.	Y. Y.	77	M	Acute pyelonephritis	Cerebro-vascular accident	<i>E. coli</i>	3 (1 x 3)	4	10
13.	N. M.	24	F	FUO	-	Undetermined	3 (1 x 3)	5	13
14.	E. N.	46	F	Acute pyelonephritis	Cerebro-vascular accident	<i>E. coli</i>	2 (1 x 2)	6	12
15.	I. A.	70	F	Acute pyelonephritis	Cholelithiasis	<i>E. coli</i>	3 (1 x 3)	6	16
16.	E. N.	67	M	Lung abscess	-	Undetermined	3 (1 x 3)	4	11
17.	K. H.	76	M	Acute pyelonephritis	Diabetes mellitus	<i>Micrococcus</i>	2 (1 x 2)	7	14
18.	K. T.	61	F	Acute pyelonephritis	-	<i>E. coli</i>	1.5 (0.5 x 3)	2	2.5
19.	H. T.	73	F	Acute pyelonephritis	Rheumatoid arthritis	<i>K. pneumoniae</i>	3 (1 x 3)	13	37
20.	F. T.	53	F	Acute pyelonephritis	-	<i>E. coli</i>	3 (1 x 3)	6	16
21.	M. O.	76	M	Pneumonia	Hypertension Cholelithiasis	<i>Pneumococcus</i>	3 (1 x 3)	15	43
22.	K. N.	29	M	Pneumonia	-	<i>Pneumococcus</i>	3 (1 x 3)	10	28
23.	T. O.	70	F	Acute pyelonephritis	Rheumatoid arthritis	<i>Proteus rettgeri</i>	2 (1 x 2)	7	14
24.	S. T.	64	F	Chronic bronchitis	Bronchiectasia	<i>K. pneumoniae</i>	4 (2 x 2)	11	42

Method of administration	Combined antibiotics	Effect		Side effect
		Bacteriological	Clinical	
D. I.	-	Good	Good	-
D. I.	-	Good	Good	-
I. V.	-	Excellent	Excellent	-
I. V.	-	Excellent	Good	-
I. M.	-	Excellent	Good	-
I. V.	-	Excellent	Excellent	-
I. M.	-	Good	Good	-
I. V.	-	Undetermined	Fair	-
I. M.	-	Poor	Poor	-
I. V.	-	Good	Good	-
I. V.	-	Good	Good	-
I. M.	-	Good	Undetermined	Thrombocytopenia
I. V.	-	Undetermined	Poor	-
I. M.	-	Good	Good	-
I. V.	-	Good	Good	-
I. V.	-	Undetermined	Undetermined	Sensation of pharyngeal obstruction
I. V.	-	Good	Good	-
I. M.	-	Good	Undetermined	Skin eruption
I. V.	-	Excellent	Good	-
I. V.	-	Excellent	Excellent	-
I. V.	-	Excellent	Good	-
I. V.	-	Excellent	Excellent	-
I. V.	-	Good	Good	-
D. I.	-	Good	Good	-

次に主な 2 症例を示す。

症例 2, 67才, 女性, 化膿性関節炎, 敗血症 (Fig. 1)

基礎疾患である自己免疫性溶血性貧血治療のためプレドニソロン 30 mg 投与されていたが化膿性足関節炎を併発, その後肺炎, 頸部リンパ節腫大も認め, 関節穿刺液, リンパ節から *Mycobacterium fortuitum* を検出した。SM, PAS, INH による 3 者併用療法, Cefazolin, DKB 併用療法は共に無効であった。CMD 1 日 6 g, 8 時間毎の点滴静注療法を開始, その後胸部レ線は改善しリンパ節腫大も消失す。しかし, 化膿性足関節炎は, 関節腔に化膿巣を形成したためなかなか改善せず, 結局切

開, 排膿等の外科療法を行なった。

症例 6, 32才, 女性, 敗血症 (Fig. 2)

悪寒戦慄を伴った高熱, 心窩部痛続くため入院, 血液培養で 2 回 *K. pneumoniae* 検出。CMD 1 日 3 g, 8 時間毎の静注開始, 48 時間後には下熱し, その後の血液培養ではいずれも陰性であった。菌の侵入門戸は不明のままであった。

2. 副作用 (Table 1, 2)

CMD 投与開始後臨床および臨床検査上異常所見を認めたのは 6 例であった。症例 12 では CMD 投与前から血小板 $5.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と血小板減少症を認めていた

Fig. 1 Case 2: Y. M., 67 y., ♀, Pyogenic arthritis, Sepsis (*Mycobacterium fortuitum*)

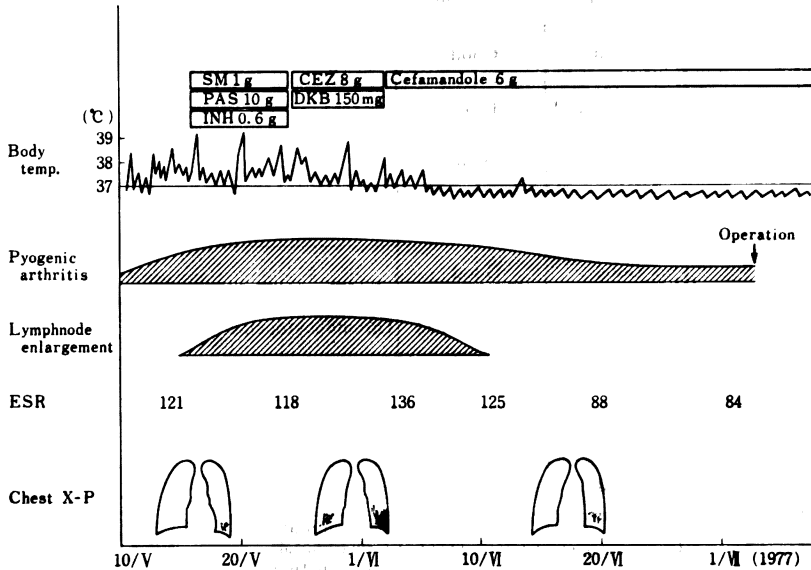


Fig. 2 Case 6: H. I., 32 y., ♀, Sepsis

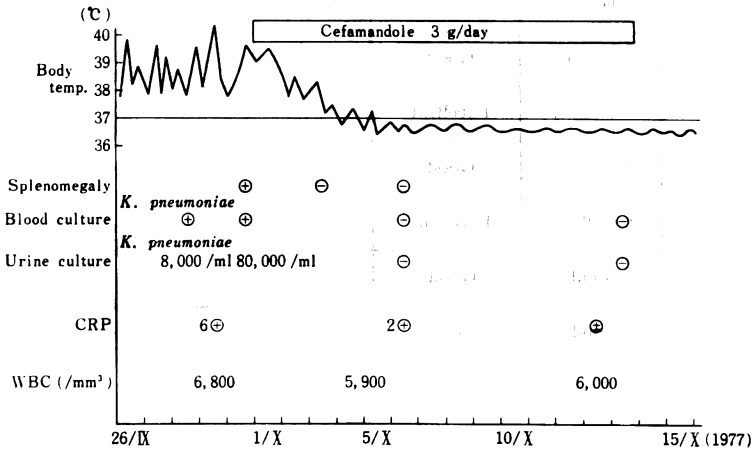


Table 2 Laboratory data on CMD administration

Case No.	Case Name	Ht (%)		Hb (g/dl)		R BC ($\times 10^4$)		W BC		Eos. (%)		Platelet ($\times 10^4$)		S-GOT (I.U.)		S-GPT (I.U.)		A1-P (I.U.)		B UN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		ESR		CRP	
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1.	M. T.	29.3	29.6	10.4	9.6	360	322	6,900	7,900	0.1	13.7	10.4	18	20	16	6	67	101	22.2	18.7	0.8	0.7	3	3	+	+	-
2.	Y. M.	29	29.3	8.8	5.7	283	201	9,400	16,500	0.2	11.2	29.0	11	14	1	4	295	213	14.5	31.6	0.8	0.8	136	84	4	+	++
3.	K. T.	31.7	28.9	9.3	9.1	283	291	7,800	6,500	8.2	25.2	20.6	15	15	13	3	121	134	13.0	20.9	1.9	1.2	100	90	6	+	+
4.	Y. K.	31.5	35.2	11.4	12.6	372	429	5,300	4,300	4.0	18.2	17.9	9	9	8	3	61	70	11.1	10.9	0.6	0.4	13	7	-	-	-
5.	K. I.	35.4	36.3	13.3	12.9	387	355	4,800	6,000	0.2	38.7	36.2	24	42	51	45	193	142	21.2	14.4	0.7	0.7	52	27	+++	+	+
6.	H. I.	31.8	36.0	10.1	12.1	342	356	6,800	4,600	0.0	5.8	16.5	56	15	23	19	144	126	11.5	13.2	1.2	1.0	56	15	6	+	-
7.	H. H.	28.6	24.5	9.7	8.9	248	230	2,500	3,000	0.1	4.8	5.0	58	39	16	10	120	111	10.3	11.0	1.0	1.0	70	35	+++	+	+
8.	K. O.	29.3	30.8	8.9	9.1	286	284	10,400	9,200	0.0	26.5	33.4	20	16	14	17	116	104	74.9	58.4	0.7	0.8	107	96	4	+	++
9.	T. K.	25.6	23.6	8.0	7.2	250	218	9,700	6,600	3.0	29.4	35.0	11	19	3	10	92	100	37.2	31.9	1.6	1.7	126	153	6	+	6+
10.	U. H.	37.2	36.8	11.7	11.2	368	348	5,300	5,500	2.0	16.7	17.0	16	16	6	8	106	110	20.0	19.6	1.1	1.0	14	12	+	-	-
11.	T. U.	34.0	32.7	10.7	9.8	328	305	9,300	8,000	1.2	29.0	34.7	30	15	17	4	129	104	29.4	18.1	1.6	1.0	130	54	6	+	+
12.	Y. Y.	36.6	36.3	11.6	10.9	414	409	11,600	9,700	0.0	5.5	1.7	9	20	0	8	101	99	16.6	30.2	1.0	1.6	80	90	+	+	+
13.	N. M.	35.8	35.3	11.3	12.2	359	372	17,100	7,400	0.0	17.1	27.1	28	9	11	8	55	55	18.8	8.6	0.9	0.8	106	94	6	+	+++
14.	E. N.	40.3	44.1	13.7	13.9	472	436	7,400	6,800	0.0	24.9	24.2	11	4	2	2	65	77	14.5	11.1	0.9	0.9	32	16	-	-	-
15.	I. A.	35.5	34.8	11.9	11.0	369	357	8,200	4,000	0.3	11.2	12.3	19	10	11	10	180	128	18.0	14.2	1.0	0.9	86	53	6	+	+
16.	E. N.	39.8	34.9	11.7	10.6	361	321	25,100	14,300	0.0	36.3	39.1	20	22	9	13	147	126	30.3	26.1	1.4	0.9	46	64	4	+	4+
17.	K. H.	39.6	42.2	12.7	13.3	369	384	6,000	5,800	0.0	5.2	5.5	20	18	8	8	81	74	19.5	27.1	1.4	1.3	26	24	-	-	-
18.	K. T.	41.8	39.3	13.6	13.7	393	395	3,500	2,800	0.0	9.3	6.4	38	23	12	16	98	86	16.2	15.4	1.2	0.8	65	77	+	+	+
19.	H. T.	26.7	27.5	8.5	8.3	285	277	17,300	10,000	3.0	26.2	36.0	42	74	14	28	194	157	17.9	29.7	0.5	0.8	32	17	++	+	++
20.	F. T.	45.7	39.0	14.3	13.0	457	408	14,300	7,000	0.2	22.4	34.9	38	24	23	20	153	136	8.6	9.5	0.8	0.8	69	32	4	+	-
21.	M. O.	50.4	52.0	15.1	17.4	433	507	6,200	7,300	0.0	13.3	21.0	58	26	29	8	73	126	56.4	16.7	2.0	1.4	91	15	5	+	-
22.	K. N.	41.0	42.8	14.0	14.8	441	444	13,800	5,200	0.3	9.4	26.6	100	79	67	82	85	84	18.1	16.5	1.3	1.1	80	8	+++	-	-
23.	T. O.	30.1	25.3	10.2	9.0	366	329	14,000	6,500	0.0	28.2	33.4	12	9	12	9	1	1	13.1	12.4	0.7	0.6	82	81	5	+	+++
24.	S. T.	42.4	42.9	13.4	13.4	419	449	10,400	5,300	2.3	30.2	24.8	14	21	4	9	130	102	14.2	13.5	0.9	0.8	111	65	+++	-	-

B : Before A : After

が、腎盂腎炎の診断のもとに CMD 1 日 3 g、8 時間毎に筋注開始、4 日目に血小板 $1.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$ とさらに減少し、10 g 使用した所で投与中止した。その後 2 日目には $6.3 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、5 日目には $15.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$ まで改善している。また、本例では軽度の腎機能障害の出現もみている。症例 16 では肺化膿症の診断で CMD 1 日 3 g、8 時間毎静注開始したが、2 日目から静注時咽頭異和感を訴えた。また、本例では 4 日目の静注後約 30 分経ってショック状態となり投与中止しているが、投与前にも 1 回、中止後 3 日目にも 1 回ショック症状を認めており、これは CMD の副作用によるものではないと判断した。症例 18 では腎盂腎炎の診断のもとに CMD 1 日 1.5 g、8 時間毎筋注を開始したが、翌日から全身に掻痒を伴った小紅斑出現し投与中止している。その後 2 日で発疹は消褪した。本例では白血球、血小板の軽度減少も認めているが、肝機能、腎機能には異常を認めなかった。その他の例での検査成績をみると、まず末梢血では症例 2 において貧血の増強がみられるが、これは基礎疾患に基づくとと思われる。肝機能検査では症例 5 および 19 において、一過性の軽度トランスアミナーゼ上昇を認めている。腎機能検査では症例 2 で BUN の上昇 (14.5→31.6) がみられたが、本症例は消化管出血を伴っており、このための上昇と判断した。この他には先に述べた症例 12 以外、特に変化を認めていない。

IV. 考 按

今回の症例は *E. coli*, *K. pneumoniae* による尿路、呼吸器感染症が中心となっていたが、CMD 1.5~6 g の投

与で高い有効率を示し、重篤なる副作用を認めた例はなかった。また、軽度ではあるが高窒素血症を伴った 4 例についても CMD 投与後腎機能障害の悪化をみた例はなく、今後臨床上期待し得る薬剤であると考えられた。

また、1 例ではあるが、非定型抗酸菌である *Mycobacterium fortuitum* による全身感染症に対し CMD が有効であったことが特筆される。本例において、関節液ならびにリンパ節より分離された菌は、抗酸菌染色陽性のグラム陽性桿菌で、普通寒天培地に発育せず、22°C から 42°C の条件下の小川培地で 2~3 日で淡黄色の成熟コロニーを形成し、ナイアシンテストは陰性であった。これらのことから本菌は非定型抗酸菌 IV 群、*Mycobacterium fortuitum* と同定された。一般に、非定型抗酸菌、特に第 IV 群では各種化学療法剤の無効な例が多いとされている。本例においても各種抗結核剤、アミノグリコシッド系、セファロsporin 系 抗生剤が無効で、CMD が有効であったことは注目され、今後も検討すべき問題と思われた。

文 献

- 1) KAISER, G. V.; M. GORMAN & J. A. WEBBER: Cefamandole a review of chemistry and microbiology. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 10~S 16, 1978
- 2) WICK, W. E. & D. A. PRESTON: Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 221~234, 1972
- 3) WASHINGTON II, J. A.: Differences between cephalothin and newer parenterally absorbed cephalosporins *in vitro*. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 32~S 37, 1978

CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

YASUO MATSUOKA, MITSUO OBANA, SEIJI MITA,
FUYUHIKO HIGASHI and IPPEI FUJIMORI

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

1. Cefamandole sodium (CMD) was administered by i. v. or i. m. injections to 24 patients with urinary tract infection (15 patients), respiratory tract infection (6 patients) and others (sepsis; 2 patients, FUO; 1 patient).
2. Clinical response to therapy was excellent in 4 cases, good in 14 cases, fair in 1 case, poor in 2 cases and undetermined in 3 cases. Effective rate was 75%.
3. CMD was especially effective to infections by *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Proteus* species.
4. CMD was also effective in the treatment of *Mycobacterium fortuitum* infection.
5. Side effects were found in three cases: Thrombocytopenia, skin eruption and sensation of pharyngeal obstruction respectively. But they were all transient.