

Cefamandole に関する基礎的ならびに臨床的研究

三木文雄・浅井俱和・久保研二・河野雅和・高松健次

大阪市立大学医学部第1内科学教室

(主任 塩田憲三教授)

Cefamandole sodium について、基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* sp. の本剤に対する感受性ピークは、低接種菌量の場合、それぞれ 0.39, 1.56, 1.56, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に存在し、検査した大多数の菌株に対して、本剤の抗菌力が CEZ の抗菌力より 2~4 倍すぐれていた。

成人に本剤 1 g を 2 時間で点滴静注した場合の血清中濃度は点滴終了時 47 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後急速に低下し、4 時間後 8.6 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間後 6.5 $\mu\text{g/ml}$, 8 時間後 0.8 $\mu\text{g/ml}$ を示した。この間、尿中濃度は最高 4,500 $\mu\text{g/ml}$ 内外に達し、点滴終了後 6 時間までに投与量の 92.5% が尿中に回収された。

呼吸器感染症 4 例、横隔膜下膿瘍兼胸膜炎 1 例、計 5 例に本剤 1 日 2~4 g を点滴静注または筋注により 4~14 日間投与し、著効 1 例、有効 3 例、無効 1 例の成績を得た。副作用は認められなかった。

結 言

Cefamandole, 7-D-mandelamido-3-[(1-methyl-1H-(tetrazol-5-yl)-thio) methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid は、米国 Eli Lilly 社において開発された半合成セファロsporin で、他のセファロsporin 系抗生物質に比較的低感受性の *H. influenzae* に対してすぐれた抗菌力を示すことが特徴の一つに挙げられている¹⁻³⁾。

今回 Cefamandole sodium (以下 CMD と略す) について、臨床分離菌に対する抗菌力を Cefazolin (以下 CEZ と略す) と比較し、ヒトに投与した場合の血中濃度、尿中排泄量を測定するとともに、内科系感染症に対する治療効果と副作用について検討を加えたので、それらの成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 研究対象ならびに研究方法

諸種の病巣から分離した *S. aureus* 29 株、*E. coli* 29 株、*Klebsiella* 27 株、*Proteus* sp. 30 株の CMD と CEZ に対する感受性を測定し、両者の成績を比較した。感受性の測定は日本化学療法学会標準法^{4,5)} に則って Heart infusion agar (Eiken) を用いた寒天平板希釈法により行ない、接種菌量は Trypticase soy broth (Difco) 1 夜培養菌液を原液のままとその 100 倍希釈液の 2 段階について実施した。なお、標準菌株として、*S. aureus* 209P JC と *E. coli* NIH JC-2 に対する CMD と CEZ の最小発育阻止濃度 (MIC) を同時に測定した。

2. 成績

S. aureus 209P JC に対する CMD の MIC は、原液

接種で 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 以下を示し、CEZ の MIC は原液接種で 3.12 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種では 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を示した。一方、*E. coli* NIH JC-2 に対する CMD の MIC は、原液接種で 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 0.78 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CEZ の MIC は原液接種で 6.25 $\mu\text{g/ml}$, 100 倍希釈液接種で 3.12 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

病巣分離菌の CMD および CEZ に対する感受性分布は Table 1 に示すとおりで、*S. aureus* の感受性のピークは、CMD に対しては原液接種においては 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液接種においては 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、一方 CEZ に対しては原液接種においては 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液においては 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*E. coli* は原液接種の場合 CMD に対する感受性は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ ~100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と広く分布し、明らかな感受性のピークは認められず、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株が 7 株認められたが、CEZ に対しては 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は 3 株のみで、6.25 $\mu\text{g/ml}$ に感受性のピークが認められた。しかし、100 倍希釈液接種においては、全株 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下の CMD により発育が阻止され、感受性のピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められたが、CEZ に対する感受性のピークは 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*Klebsiella* の感受性のピークは、CMD に対しては原液接種の場合 1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液接種の場合 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に認められ、一方 CEZ に対しては原液接種の場合 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に、100 倍希釈液接種の場合 3.12 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。*Proteus*

Table 1 Susceptibility distribution of clinically isolated bacteria to cefamandole (CMD) and cefazolin (CEZ)

Organism	Antibiotics	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
			≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staph. aureus</i>	CMD	Original			5	20	4							
		100 x dilut.		6	21	2								
<i>E. coli</i>	CMD	Original				2	9	6	2	2	1	3	1	3
		100 x dilut.			1	7	10	6	2	3	3			
<i>Klebsiella</i>	CMD	Original				1	7	6	9		1		2	1
		100 x dilut.				8	14	1	1	1	1		1	1
<i>Proteus sp.</i>	CMD	Original				2	6	7	6	2	2	1	4	
		100 x dilut.		5	1	11	6	5	1			1		
	CEZ	Original						11	11	1		1	6	
		100 x dilut.						15	9			2	3	1

Fig. 1 Correlation of antimicrobial activity between cefamandole and cefazolin against *S. aureus*

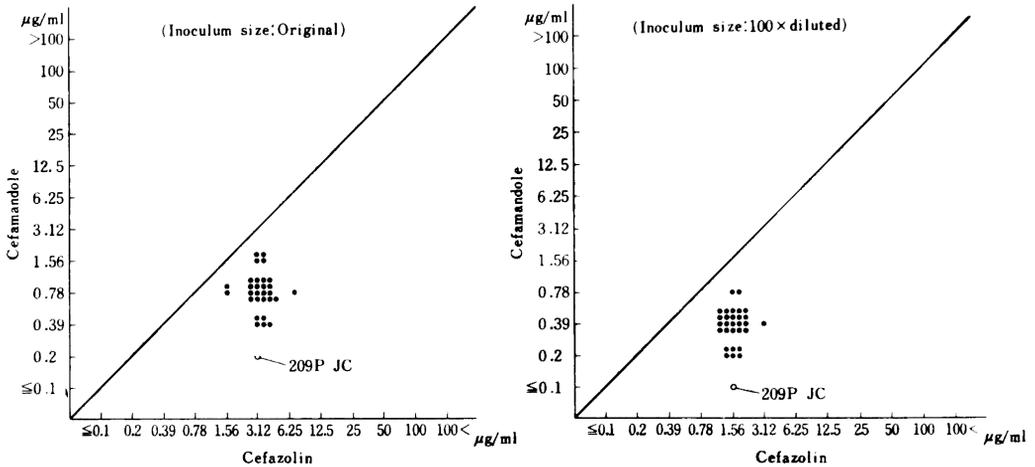


Fig. 2 Correlation of antimicrobial activity between cefamandole and cefazolin against *E. coli*

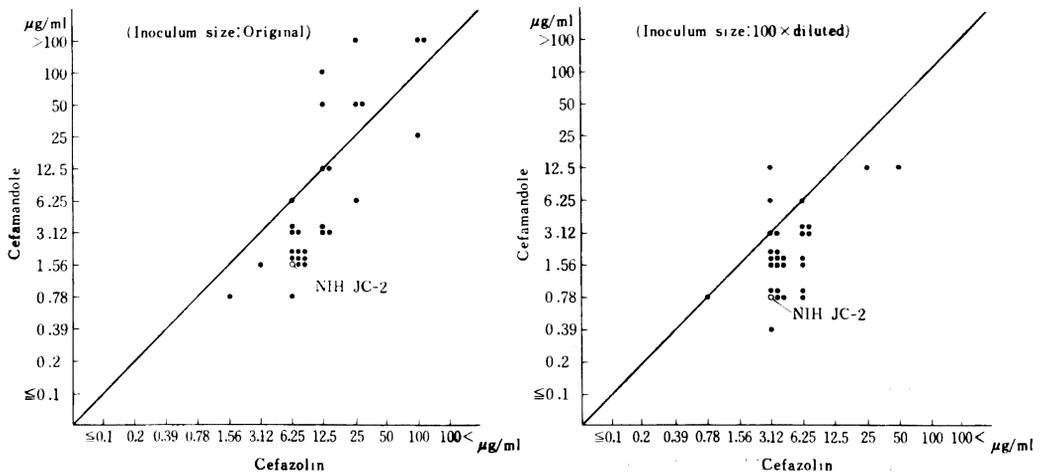


Fig. 3 Correlation of antimicrobial activity between cefamandole and cefazolin against *Klebsiella*

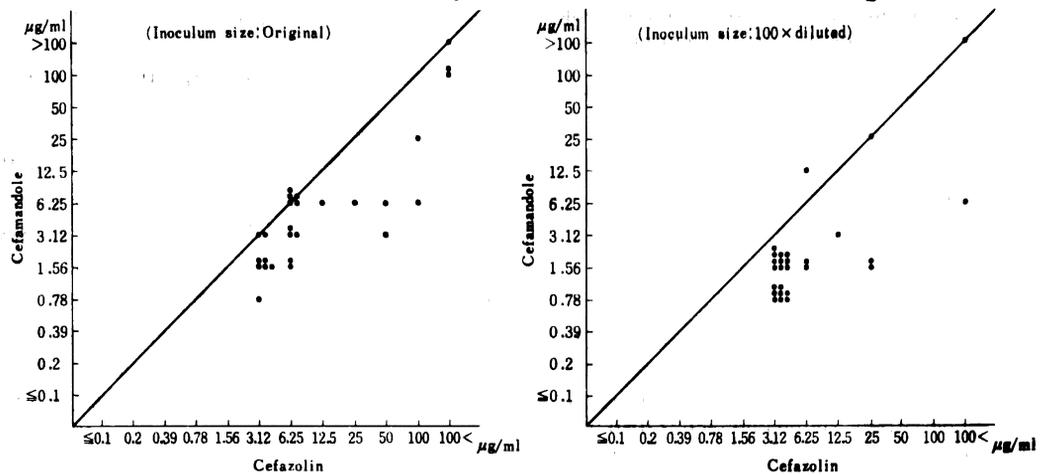
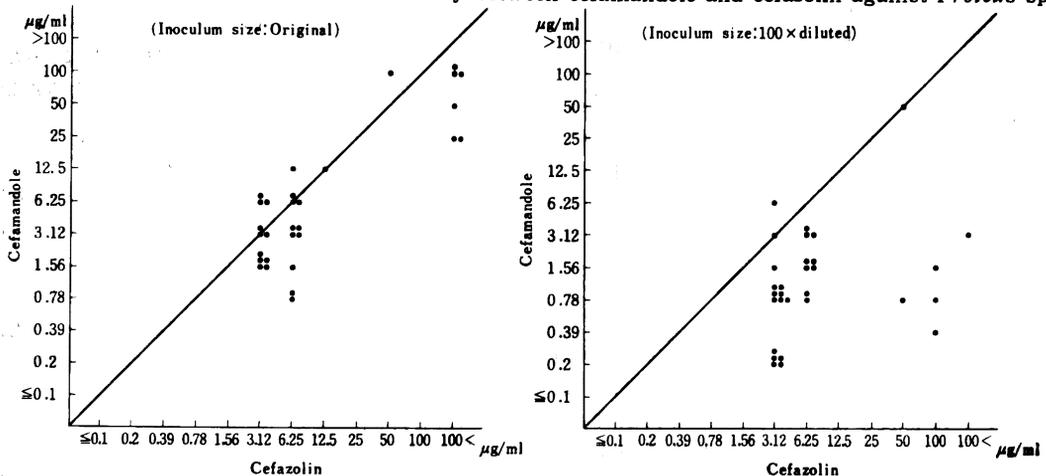


Fig. 4 Correlation of antimicrobial activity between cefamandole and cefazolin against *Proteus* sp.



sp. の CMD に対する感受性は原液接種の場合 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ と広く分布するが、100 倍希釈液接種においては 1 株を除いて 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の CMD で発育が阻止され、感受性のピークは 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に認められた。一方、CEZ に対しては原液接種の場合 6 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、100 倍希釈液接種においても 6 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。

各菌種別に、個々の菌株の CMD と CEZ に対する感受性の相関を Fig. 1~Fig. 4 に示した。

II. 吸収・排泄

1. 研究対象ならびに研究方法

46 才、男子、体重 55.2 kg の気道感染症患者（症例 4）を対象として、CMD 1 g を 5% Xylitol 300 ml に

溶解し、2 時間で点滴静注し、点滴終了後 6 時間までの血清中濃度と尿中排泄量を測定した。

CMD 濃度の測定は薄層カップ法で行ない、培地は Heart infusion agar (pH 7.2) を用い、検定菌には *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた。なお、血清中濃度の測定にあたっては、被検血清を希釈せずそのまま測定に供し、Moni-Trol I にて希釈した CMD による標準曲線を基として濃度の算出を行ない、尿中濃度の測定にあたっては、被検尿を pH 7.0, M/15 磷酸緩衝液にて 50 倍および 100 倍に希釈して測定に供し、pH 7.0, M/15 磷酸緩衝液希釈 CMD による標準曲線を基として濃度を算出した。

2. 成績

血清中濃度は Fig. 5 に示したとおり、点滴終了時 47

Fig. 5 Serum cefamandole levels after a single intravenous drip infusion of cefamandole (1 g) in a patient with bronchiectasis

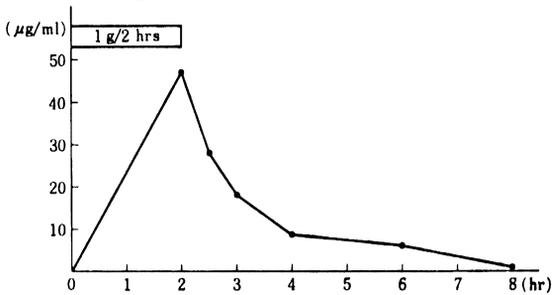
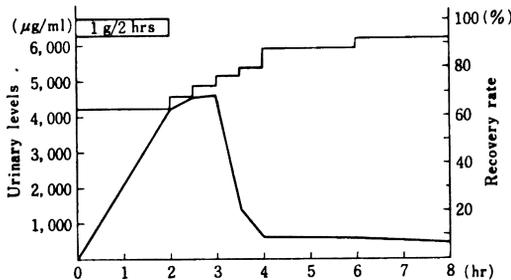


Fig. 6 Urinary levels and recoveries of cefamandole after a single intravenous drip infusion of cefamandole (1 g) in a patient with bronchiectasis



µg/mlを呈し、その30分後28 µg/ml、1時間後18 µg/ml、2時間後8.6 µg/ml、4時間後6.5 µg/ml、6時間後0.8 µg/mlの推移を示した。

尿中濃度と尿中回収率は Fig. 6 に示したとおりである。尿中濃度は点滴開始時から終了までの2時間、点滴終了から30分後まで、30分後から1時間後まではそれぞれ4,250 µg/ml、4,580 µg/ml、4,590 µg/mlとかなり高濃度を示すが、その後は急速に低下し、1時間後から1.5時間までは1,410 µg/ml、1.5時間後から2時間後まで、2時間後から4時間後まで、4時間後から6時間後まではそれぞれ615 µg/ml、622 µg/ml、550 µg/mlを示した。点滴開始から点滴終了までに投与量の

63.8%が尿中に排泄され、点滴終了後6時間までの尿中回収率は92.5%を示した。

III. 臨床成績

1. 研究対象ならびに研究方法

昭和52年6月から昭和53年3月の間に、当内科入院の気管支肺炎1例、感染を伴った気管支拡張症1例、感染を伴った肺気腫1例、感染を伴った肺線維症1例、横隔膜下膿瘍1例、計5例にCMDを投与した。Table 2にCMD投与対象症例の基礎疾患、原因菌、CMD投与量、治療効果、副作用を一括表示した。

CMDの投与は、症例1, 2, 4については、1回量を5% Xylitol 300 mlに溶解し、2時間を要しての点滴静注をほぼ12時間の間隔で1日2回行ない、症例3に対しては1回1gずつ1日3回、症例5に対しては1回1gずつ、1日4回の筋注を行なった。なお、CMD投与に先立って皮内反応を検査し、反応陰性であることを確かめた後にCMDを投与した(皮内反応陽性のためCMD投与を差し控えた患者は存在しなかった)。

治療効果の判定に際して、CMD投与後きわめて速やかに症状の改善を認め、CMD投与中止後も症状の再燃をみない場合を著効、CMD投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、CMD投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいはCMD投与により明らかに症状の改善を認めてもCMD投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効、CMD投与によって症状の改善の認められない場合を無効、と臨床効果を判定した。また、CMD投与前後の原因菌の消長を基にして細菌学的効果を消失、不変、菌交代と判定した。

治療効果の判定と平行して、CMDの副作用有無の観察を目的として、自覚症状の観察を行なうとともに、CMD投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの検索を実施した。

2. 成績

対象とした5例に対するCMDの治療効果は、臨床

Table 2 Clinical results with cefamandole

Case No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Complication and/or Underlying disease	Causative organism	Medication	Clinical effect	Bact. effect	Side effect
1	67	M	Bronchopneumonia	Diabetes mellitus L. hemiplegia	?	3.0 g × 14 days (b.i.d.; D.I.)	Excellent	?	(-)
2	17	M	Infected bronchiectasis	-	<i>H. influenzae</i>	4.0 g × 9 days (b.i.d.; D.I.)	Good	No change	(-)
3	64	M	Infected pulmonary emphysema	-	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	3.0 g × 8 days (t.i.d.; I.M.)	Good	Partially eradicated	(-)
4	46	M	Infected pulmonary fibrosis	Rheumatoid arthritis	<i>H. influenzae</i>	2.0 g × 12 days (b.i.d.; D.I.)	Good	No change	(-)
5	33	F	Subphrenic abscess	Pleurisy	?	4.0 g × 4 days (q. i. d.; I.M.)	Poor	?	(-)

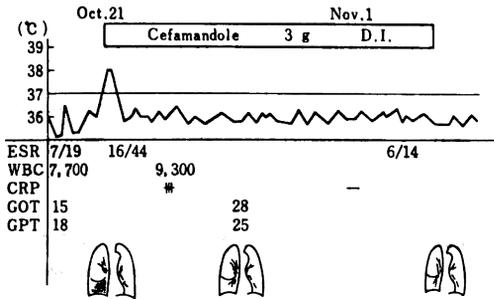
的に著効 1 例, 有効 3 例, 無効 1 例, 細菌学的には菌残存 2 例, 一部消失 1 例, 不明 2 例であった。

以下, 各症例について経過の概要を記載する。

症例 1. 67 才, 男, 気管支肺炎。

糖尿病, 左半身不全麻痺の治療中発熱, 胸部レ線像で右下野に浸潤陰影を認めた。喀痰細菌検査では原因菌不

Fig. 7 Y. N., 67 y, Male, Bronchopneumonia, D.M., L. hemiplegia



明のまま, CMD 1 回 1.5 g, 1 日 2 回の点滴静注を開始, 翌日から発熱なく, 1 週間の胸部レ線像では異常陰影の吸収を認めた (Fig. 7)。

症例 2. 17 才, 男, 感染を伴った気管支拡張症。

数年前から咳嗽, 喀痰が出現, 両側下葉の気管支拡張を指摘されていた。38°C 内外の発熱, 膿性痰を訴えて入院, 喀痰から *H. influenzae* を分離した。CMD 1 回 2 g ずつ, 1 日 2 回点滴静注を実施し, 4~5 日後から咳嗽, 喀痰は減少, 喀痰性状も非膿性と改善したが, 喀痰中 *H. influenzae* は残存した。

症例 3. 64 才, 男, 感染を伴った肺気腫。

約 5 年前から肺気腫を指摘され, 時々急性増悪を反復しながら慢性呼吸不全の状態で経過していた。約 1 ヶ月前から膿性痰増加, 呼吸困難増強, 意識障害も出現し入院した。入院時 1 日 100 ml 内外の膿性痰を喀出し, 喀痰から *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Rettergerella*, *P. aeruginosa* を分離した。CMD 1 回 1 g ずつ, 1 日 3 回点滴静注を行ない, 呼吸困難は急速に改善

し, 4 日後から喀痰量も激減, 8 日間で CMD を中止したが, 以後も平静に経過した。なお, 喀痰中 *S. pneumoniae* は消失したが, 他の菌は残存した。

症例 4. 46 才, 男, 感染を伴った肺線維症。

約 1 年前から咳嗽, 労作時呼吸困難を訴え, 肺線維症を指摘され, Prednisolone の投与を受けていた。咳嗽, 膿性痰の増加とともに 37.5°C 内外の発熱出現し入院した。喀痰から *H. influenzae* を分離し, CMD 1 回 1 g ずつ 1 日 2 回の点滴静注を行なった。CMD 投与開始翌日から発熱, 呼吸困難は消失, 喀痰量も徐々に減少, 膿性痰はほとんど消失した。しかし, 喀痰中 *H. influenzae* は CMD 12 日間投与後も残存した。

症例 5. 33 才, 女, 右横隔膜下膿瘍, 右随伴性胸膜炎。

咳嗽, 右胸痛あり, 胸部レ線像から右胸膜炎と診断, 抗結核療法施行。胸膜生検実施後 38.5°C 内外の弛張熱出現, Cephaloridine 1 日 3 g 投与するも無効, CMD 1 回 1 g ずつ, 1 日 4 回の筋注に変更, 4 日間経過観察を行なったが症状に変化なく無効と判断した。なお, 本例はその後, 横隔膜下膿瘍 (原因菌不明) に伴う随伴性胸膜炎と判明, 外科的治療に変更した。

以上 5 例について, CMD 投与前後に実施した臨床検査成績は Table 3 に示したとおりである。いずれの症例においても CMD 投与により臨床検査値の異常化は認められず, 自覚的な副作用も認められなかった。

IV. 考 按

CMD は *H. influenzae* を含めてのグラム陰性桿菌に対して, 既存の多くのセファロsporin系抗生物質よりすぐれた抗菌力を示すことを特徴として開発された抗生物質である。今回検討した臨床分離菌の感受性検査成績をみても, 接種菌量の少ない場合, *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus sp.* のいずれに対しても CMD は CEZ より 2~4 倍強い抗菌力を示すことが, ほとんどすべての菌株について認められた。ことに *Proteus sp.* に対する CMD の抗菌力は CEZ よりかなりすぐれ, CEZ

Table 3 Laboratory findings before and after administration of cefamandole

Case No.	RBC (x 10 ⁴)		Hb (g/dl)		WBC		S-GOT (U)		S-GPT (U)		Alk. P-ase (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		B-Creatinine (mg/dl)		Proteinuria	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	433	445	13.9	13.9	7,700	8,500	15	15	18	10	7.6	7.2	19	15	0.8	0.7	-	-
2	537	550	15.0	14.3	5,400	7,700	38	32	21	20	9.2	10.2	/	/	/	/	-	-
3	396	356	12.6	11.7	8,800	6,600	17	/	19	/	4.3	/	9	/	/	/	-	-
4	484	465	14.1	13.8	9,600	8,700	19	23	9	20	4.6	4.4	11	14	1.2	1.1	-	-
5	308	291	8.6	8.2	12,900	12,800	59	/	72	/	23	/	12	10	/	/	-	-

B : Before administration A : After administration

に対しては検討した 30 株中 6 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示し、他の 24 株に対する MIC も 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ であるのに対して、CMD に対して 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したのは 1 株のみで、28 株は 0.2~3.12 $\mu\text{g/ml}$ の CMD で発育が阻止され、感受性のピークが 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に存在することが注目された。しかし、CMD の抗菌力は接種菌量にかなり影響をうけ、接種菌量の多い場合には、CEZ より CMD に低い感受性を示す *E. coli* の存在が認められた。

今回検討した CMD は Na 塩であり、従来外国において使用されている Cefamandole nafate⁶⁾ に比べて血中半減期が異なることが予測される。血清中濃度を測定した症例は 1 例にすぎなかったが、1 g を 2 時間で点滴静注した場合、47 $\mu\text{g/ml}$ の最高血清中濃度を示すが、急速に低下し、6 時間後にはきわめて低値を示す成績を得た。尿中排泄パターンをみても、点滴終了時までに投与量の 60% 以上、点滴終了 2 時間後までに投与量のほぼ 80% が尿中に排泄され、きわめて速やかに尿中に排泄されることが明らかである。本剤のこの bioavailability から考えた場合、血清中からの薬剤消失時間を可及的に短くすることを目的とすれば、少なくとも 1 日 3 回以上の投与が必要と考えられる。

CMD を投与した 4 例の呼吸器感染症のうち 3 例は、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症などに *H. influenzae* 単独あるいは *H. influenzae* と他の菌による感染を来たした症例であり、うち 2 例は呼吸不全を伴ったかなりの重症例であったが、いずれも CMD 投与により感染症状は急速に減退した。3 例とも CMD 投与により *H. influenzae* を気道から除去することは不成功に終わったが、疾患の性格上除菌はかなり困難と考えられる症例であり、CMD の治療効果は一応認められたものと判断した。今後さらに CMD の投与量を増し、これらの疾患において *H. influenzae* を除去し得るか否かの検討を要

するものと考えている。なお、無効に終わった横隔膜下膿瘍は胸膜炎を随伴したかなりの重症例で、疾患の性質上、化学療法のみにては治療効果を得ることは困難な症例と考えられた。

なお、今回 CMD を投与した 5 例においては、CMD 投与に伴う副作用は全く認められなかった。

(本論文の要旨は第 28 回日本化学療法学会において発表した。)

文 献

- 1) WICK, W.E. & D. A. PRESTON: Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1(3): 221~234, 1972
- 2) ERNST, E.C.; S. BERGER, M. BARZA, N.V. JACOBUS & F.P. TALLY: Notes: Activity of cefamandole and other cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(5): 852~855, 1976
- 3) KAMMER, R.B.; D.A. PRESTON, J. R. TURNER & L. C. HAWLEG: Rapid detection of ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* and their susceptibility to sixteen antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8(1): 91~94, 1975
- 4) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。 *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 5) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改定について。 *Chemotherapy* 22: 1126~1128, 1974.
- 6) FONG, I. W. ; E.D. RALPH, E.R. ENGELKING & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8(1): 91~94, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

FUMIO MIKI, TOMOKAZU ASAI, KENJI KUBO,
MASAKAZU KOHNO and KENJI TAKAMATSU

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School
(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Fundamental and clinical studies on cefamandole sodium (CMD) were carried out and the results obtained were as follows:

1. *In vitro* antibacterial activity

Peaks of MIC distribution of CMD against various clinical isolates such as *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* and *Proteus* sp. were 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ and 0.78 $\mu\text{g/ml}$ at a lower inoculum size, respectively.

CMD was 2~4 times as potent as CEZ against a large number of tested organisms.

2. Serum levels and urinary recovery

An adult patient (46 years old, male) was administered CMD at a dose of 1 g by intravenous drip infusion for 2 hours.

Serum levels of CMD were 47 $\mu\text{g/ml}$ at the end point of infusion, afterward rapidly decreased, 8.6 $\mu\text{g/ml}$ at 4 hours, 6.5 $\mu\text{g/ml}$ at 6 hours and 0.8 $\mu\text{g/ml}$ at 8 hours.

Urinary recovery of CMD for 8 hours was 92.5% with the peak concentration of approximately 4,500 $\mu\text{g/ml}$.

3. Clinical results

CMD was administered to 4 cases with respiratory tract infections and 1 case with subphrenic abscess and pleurisy, totally 5 cases, at a daily dose of 2~4 g for 4~14 days by intravenous drip or intramuscular injection, and the clinical effects obtained were excellent in 1 case, good in 3 cases and poor in 1 case.

No adverse reactions were observed.