

Cefamandole に関する研究

副島 林 造・松島 敏 春・田野 吉 彦
溝口 大 輔・二木 芳 人・繁 治 健 一

川崎医科大学呼吸器内科

新しい Cephalosporin 剤である Cefamandole について、試験管内抗菌力、血清中濃度の測定を行ない、さらに主として呼吸器感染症患者に使用した成績について検討した。

患者分離株に対する Cefamandole の試験管内抗菌力は、*E. coli* では $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、*Proteus mirabilis* では $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し CEZ、CFX よりすぐれていた。しかし、*Klebsiella pneumoniae* に対しては CEZ よりすぐれているとは言い難い成績であった。

点滴静注後の最高血中濃度は、 1.0 g 投与の場合平均 $62.7 \mu\text{g/ml}$ 、 2.0 g 投与の場合平均 $87.5 \mu\text{g/ml}$ であり、6 時間までの尿中排泄率はいずれもほぼ 80% であった。

5 例に使用した臨床効果は、有効 1 例、やや有効 2 例、無効 2 例であった。全例ともかなり重篤な基礎疾患を有する症例であるが、副作用は認められず、臨床検査成績でも異常値を呈するものは認められなかった。

はじめに

Cefamandole (CMD) は米国 Eli Lilly 社で開発された新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質であり、従来の Cephalosporin 剤 (CE 剤) に比し *E. coli* や *Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis* などグラム陰性桿菌類に対して抗菌活性が強く¹⁻³⁾、*Haemophilus influenzae* に対しても優れた抗菌力を示すようである^{4,5)}。

今回われわれは、CMD について各種患者分離株に対する試験管内抗菌力、点滴静注後の血清中濃度推移ならびに尿中排泄率について検討した。さらに、5 例の感染症患者に使用して、本剤の臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

i) 実験方法

使用菌株は *Staphylococcus aureus* 209 P 株、寺島株、*E. coli* NIHJ JC-2 株、CN-314 株および患者由来の *Staphylococcus aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*Klebsiella pneumoniae* 49 株、*Proteus mirabilis* 43 株、*Serratia marcescens* 50 株であり、日本化学療法学会標準法に従い (接種菌量 10^8 cells/ml)、Heart infusion agar を用い、平板希釈法により CMD に対する感受性を測定した。同時に Cefazolin (CEZ)、Cephaloridine (CER) および Cefoxitin (CFX) に対する感受性を測定し、CMD のそれと比較した。

さらに Biophotometer を用いて、*E. coli* NIHJ JC-2 株の増殖曲線に及ぼす CMD の効果を検討した。

ii) 実験成績

Staphylococcus aureus 209 P 株、寺島株に対する CMD の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であり、*E. coli* NIHJ JC-2 株、CN-314 株では $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった。

各種患者分離株に対する CMD の抗菌力ならびに CEZ、CER、CFX のそれと比較した成績は Fig. 1~4 に示すとおりである。

Staphylococcus aureus 50 株の MIC は Fig. 1 に示すとおり、 $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ の間に分布しており、CER、CEZ に比しやや劣る成績であった。*E. coli* 50 株に対する成績 (Fig. 2) は $0.1 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と巾広い感受性分布を示しているが、ピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ にあり CEZ、CER、CFX よりすぐれていた。*Klebsiella pneumoniae* 49 株 (Fig. 3) では、比較的低濃度で発育阻止を示すものが少数株認められたが、むしろ CEZ、CER、CFX に比しやや劣る成績であった。

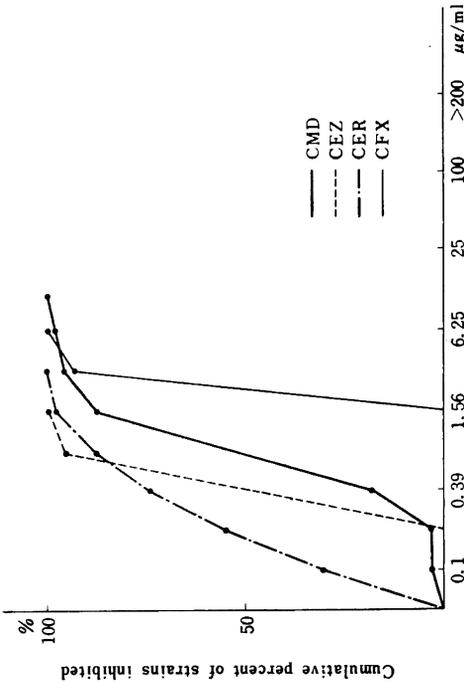
Proteus mirabilis 43 株に対する MIC (Fig. 4) は $3.13 \mu\text{g/ml}$ にピークを示し、CEZ、CFX よりすぐれていた。*Serratia marcescens* 50 株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以下では発育阻止は認められなかった。

Fig. 5 は *E. coli* NIHJ JC-2 株の CMD、CEZ による増殖抑制効果を Biophotometer により経時的にみたものであるが、CMD $0.78 \mu\text{g/ml}$ (1 MIC) では 18 時間まで増殖抑制が認められており、 $1.56 \mu\text{g/ml}$ では 24 時間まで増殖抑制が認められ、CEZ $3.13 \mu\text{g/ml}$ (1 MIC) の増殖抑制効果より優れていた。

2. 血清中濃度ならびに尿中排泄率

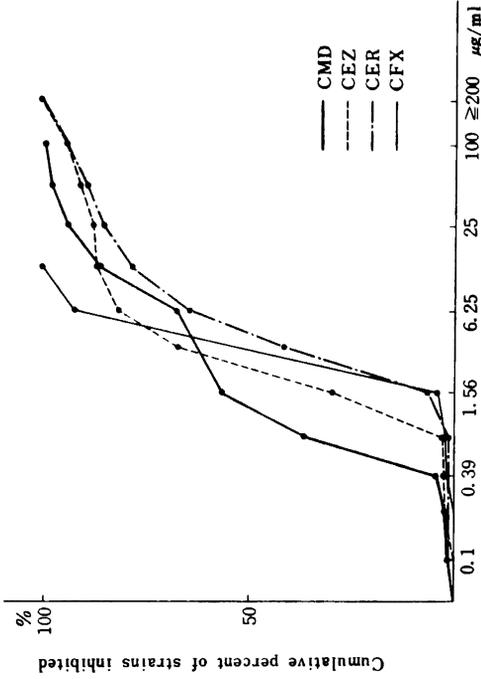
i) 実験方法

Fig. 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to cefamandole (CMD), CEZ, CER and CFX



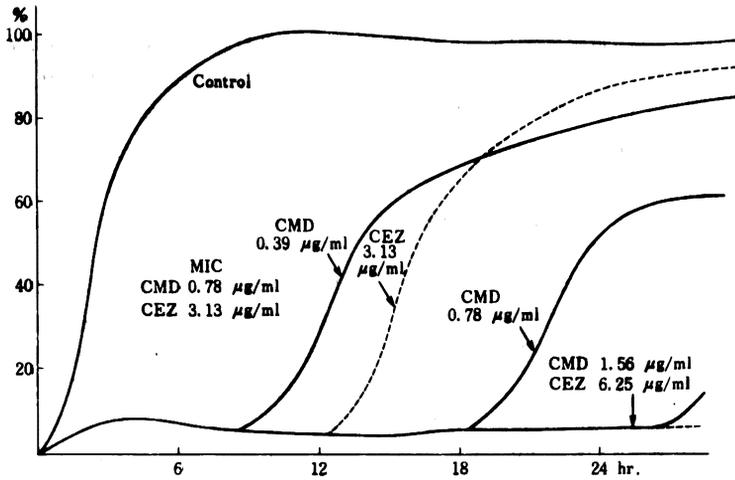
Organism	Antibiotics	No. of strains tested	MIC (µg/ml)										
			0.1	0.39	1.56	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
<i>Staphylococcus aureus</i>	CMD	50	1	8	16	19	4	1	1				
	CEZ	50				23	25	2					
	CER	50	13	14	10	7	5	1					
	CFX	50							47	3			

Fig. 2 Susceptibility of *Escherichia coli* to CMD, CEZ, CER and CFX



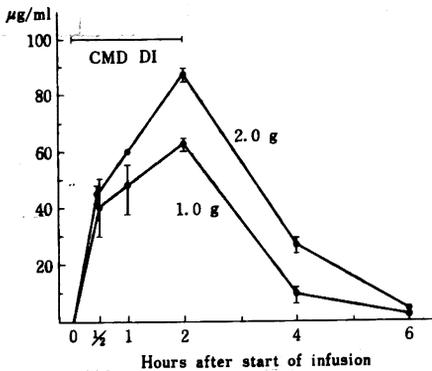
Organism	Antibiotics	No. of strains tested	MIC (µg/ml)										
			0.1	0.39	1.56	6.25	12.5	25	50	100	≥200		
<i>Escherichia coli</i>	CMD	50	1	1	16	10	3	3	9	4	2	1	
	CEZ	48				1	13	18	7	2	2	3	
	CER	48				1	2	15	13	7	3	2	3
	CFX	48				1	1	20	23	3			

Fig. 5 Effect of CMD and CEZ on the growth curve of *E. coli* NIHJ JC-2



肝、腎機能に異常の認められない呼吸器疾患々々者5例を対象として、CMD 1.0 gあるいは2.0 gをキリット300 mlに溶解し、2時間かけて点滴静注を行ない、点滴静注開始後30分、1、2、4、6時間に採血して血清中濃度を測定した。測定方法はHeart Infusion agarを用い、*B. subtilis* ATCC 6633株を指示菌として平板カップ法により行なった。標準曲線はMoni-Trol希釈により求めた。同時に2時間毎に分割採尿し、6時間までの尿中濃度を測定した。

Fig. 6 Serum levels of cefamandole sodium



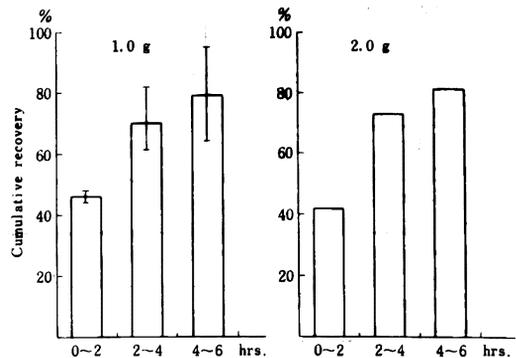
Patients	Age	Sex	B.W. (kg)	Dose (g/2 hr., DI)	Concn of CMD (µg/ml)				
					½	1	2	4	6
1. I.S.	67	M	35	1.0	50	55	64	10	1.7
2. H.N.	43	F	59	♦	44	50	60	6	1.4
3. A.K.	67	M	44	♦	30	38	64	12	3.2
Mean			46	♦	41.3	47.7	62.7	9.3	2.1
1. M.H.	59	M	59	2.0	48	60	90	24	2.0
2. T.T.	71	M	44	♦	42	60	85	27	5.0
Mean			52	♦	45	60	87.5	25.5	3.5

II) 実験成績

点滴静注後の血清中濃度はFig. 6に示すとおり、最高濃度はいずれも点滴終了時に認められており、以後急速に低下している。1.0 g投与の3例では、30分後30~50 µg/ml (平均41.3 µg/ml)、1時間後38~55 µg/ml (平均47.7 µg/ml)、2時間後60~64 µg/ml (平均62.7 µg/ml)、4時間後6~12 µg/ml (平均9.3 µg/ml)、6時間後1.4~3.2 µg/ml (平均2.1 µg/ml)であった。2.0 g投与の2例では、30分後42~48 µg/ml (平均45 µg/ml)、1時間後60 µg/ml、2時間後85~90 µg/ml (平均87.5 µg/ml)、4時間後24~27 µg/ml (平均25.5 µg/ml)、6時間後2~5 µg/ml (平均3.5 µg/ml)であった。

6時間までの尿中排泄率はFig. 7に示すとおり、1.0 g投与の場合63~95% (平均79%)であり、2.0 g投与の1例も81%であった。

Fig. 7 Urinary recovery of cefamandole sodium



臨床的検討

臨床観察例は Table 1 に示すとおり、肺炎 2 例、肺気腫、慢性気管支炎、および慢性呼吸不全に合併した化膿性胆管炎各 1 例の計 5 例である。

いずれも 1 回 1.0 g ずつ 1 日 2 回、300 ml のキリットに溶解し 2 時間かけて点滴静注を行なった。投与期間は 3~10 日である。

症例 1 はリュウマチ様関節炎に伴う肺病変に肺炎を合併した症例であり、膿性喀痰の増加、呼吸困難の増強を認め、喀痰培養で *Klebsiella pneumoniae* を多数認めるため、CMD を 10 日間使用し、喀痰量の減少、呼吸困難の軽減を認め、喀痰培養でも *Klebsiella pneumoniae* の消失がみられたので有効とした。

症例 2 は肺癌の症例であるが、38.8°C の発熱があり、胸部 X 線像で右下肺野に浸潤性陰影を認めるため、肺

炎合併と考え、CMD を使用したが、解熱傾向は全く認められず、咳嗽、喀痰などの症状も不変であり、胸部 X 線像の改善も認められないので無効と判定した。

症例 3 は肺気腫に呼吸不全を合併した症例であり、症例 4 は慢性気管支炎の急性増悪例であるが、CMD の使用により、咳嗽、喀痰、呼吸困難などの臨床症状の改善が認められ、やや有効と判定した。

症例 5 は慢性呼吸不全のリハビリテーションのため入院中に、急に腹痛を訴え、黄疸出現、2 日後には 40°C の発熱があり、肝臓炎と診断し CMD の点滴静注を開始した。投与翌日には 36.5°C に解熱したが高度の黄疸持続、4 日後に死亡した。発熱時の動脈血培養で *Enterobacter cloacae* が分離され、剖検時の胆汁培養でも同様の菌が分離されており、CE 剤に対する感受性は認められなかった。剖検所見では総胆管に胆石が嵌頓しており、そのための閉塞性黄疸、化膿性胆管炎、肝臓病、腹

Table 1 Clinical results of cefamandole

Case	Diagnosis	Causative organism	Dose	Duration (Days)	Effect	Side effect
1. K.K. 81 M	Pneumonia RA	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 g x 2 DI	10	++	-
2. Y.Y. 44 F	Pneumonia Lung cancer	Unknown	1 g x 2 DI	8	-	-
3. K.S. 80 M	Emphysema Resp. failure	Unknown	1 g x 2 DI	10	+	-
4. K.I. 74 F	Chronic bronchitis	<i>Klebsiella</i>	1 g x 2 DI	7	+	-
5. A.M. 74 F	Suppurative cholangitis Choledocholithiasis	<i>Enterobacter cloacae</i>	1 g x 2 DI	3	-	-

Table 2 Laboratory findings of patients treated with cefamandole

		1. K. K.	2. Y. Y.	3. K. S.	4. K. I.	5. A. M.
Ht (%)	Before	36.1	23.4	45.6	30.1	29.2
	After	33.2	20.5	40.4	34.4	-
Hb (g/dl)	Before	11.6	7.2	14.6	10.9	9.6
	After	10.5	6.3	13.8	11.8	-
RBC ($\times 10^4/mm^3$)	Before	419	333	483	349	345
	After	380	294	458	390	-
WBC (/mm ³)	Before	13,000	6,100	5,700	5,900	9,000
	After	11,500	5,900	4,500	6,700	-
S-GPT (i. u.)	Before	14	32	-	9	68
	After	6	13	11	6	-
S-GOT (i. u.)	Before	11	29	-	13	45
	After	14	18	18	14	-
Alk-Pase (i. u.)	Before	31	334	-	54	232
	After	35	107	43	49	-
BUN (mg/dl)	Before	15	12	-	13	18
	After	13	5	19	16	-
Creatinine (mg/dl)	Before	1.8	0.9	-	0.9	0.9
	After	1.1	0.8	1.0	1.1	-

膜炎を合併していた。

以上 5 症例の臨床効果は、有効 1 例、やや有効 2 例、無効 2 例であった。

5 例とも、とくに副作用と考えられる症状は認められず、血液、肝、腎機能の検査成績 (Table 2) にも異常は認められなかった。

考 案

CMD は従来の CE 剤に比し、グラム陰性桿菌類に対する抗菌活性がすぐれていると報告されており^{1,2,3}、われわれの試験管内抗菌力の成績も *E. coli*, *Proteus mirabilis* に対しては明らかに優れた抗菌力が認められた。他方, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌力は弱く, *Klebsiella pneumoniae* に対しても、少数株が比較的低濃度で発育阻止されているが、従来の CE 剤に比し特に優れているとは言い難い成績であった。

しかし、*E. coli* NIHJ JC-2 株の CMD による再増殖抑制効果を Biophotometer を用いて経時的に観察した成績では、CEZ に比し明らかに再増殖までの時間の延長が認められており、殺菌効果が優れているためと考えられた。

点滴静注後の最高血中濃度は、1.0 g 投与の場合平均 62.7 µg/ml、2.0 g 投与の場合 87.5 µg/ml であり、他施設の成績³ よりやや高い値が得られた。

臨床観察例はわずか 5 例で、臨床効果は有効 1 例、やや有効 2 例、無効 2 例であり、PERKINS ら⁷ の 73%、あるいは鈴木⁹ の 73.6% 有効との成績より劣る結果であったが、いずれも重篤な基礎疾患を有する症例であり、対象症例として不適当な症例が多かったためと考えられる。基礎疾患に加えて、かなり高齢者が多かつ

たにもかかわらず、特に副作用と考えられる症状の発現は認められず、さらに臨床検査成績でも異常値を呈するものは認められず、比較的安全性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 6(2): 177~182, 1974
- 2) SHERMONSKY, N. K.; J. CARRIZOSA & M. E. LEVISON: *In vitro* activity and pharmacokinetics in patients of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 8(6): 679~682, 1975
- 3) ERNST, E. C.; S. BERGER, M. BARZA, N. V. JACOBUS & F. P. TALLY: Activity of cefamandole and other cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9(5): 852~855, 1976
- 4) 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
- 5) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV Cefamandole 抄録集. 1978
- 6) YOURASSOWSKY, E.; E. SCHOUTENS & M. P. VANDERLINDEN: Antibacterial activity of eight cephalosporins against *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2: 55~59, 1976
- 7) PERKINS, R. L.; R. J. FASS, J. F. WARNER, R. B. PRIOR, T. M. FILE, R. R. TIGHT, W. G. GARDNER, D. E. RUIZ & T. G. SLAMA: Cefamandole nafate therapy of respiratory tract, skin and soft tissue infections in 74 patients. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 110~S 118, 1978

CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

RINZO SOEJIMA, TOSHIHARU MATSUSHIMA, YOSHIHIKO TANO,
DAISUKE MIZOGUCHI, YOSHITO NIKI and KENICHI SHIGEJI

Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

1. The peak of MIC distribution of CMD against *E. coli* was 0.78 $\mu\text{g/ml}$ and that against *Proteus mirabilis* was 3.13 $\mu\text{g/ml}$. These results were better than those of cefazolin and cefoxitin. Against *Klebsiella pneumoniae* cefamandole was as active as cefazolin.
2. Peak blood levels of cefamandole after intravenous drip infusion of 1.0 and 2.0 g were 62.7 $\mu\text{g/ml}$ and 87.5 $\mu\text{g/ml}$ respectively and urinary recovery during 6 hours was about 80% in each dose.
3. Clinical response of cefamandole in 5 cases with respiratory tract infection was good in 1 case, fair in 2 cases and failure in 2 cases. No side effect was observed in any case, the result of which indicates that cefamandole is considered to be an antibiotic of high safety.