

呼吸器感染症における Cefamandole の臨床的検討

西本幸男・山木戸道郎・桑原正雄・渡辺隆
 広島大学医学部内科学第2講座

Cefamandole の血中濃度、尿中排泄および臨床への応用について検討を行ない、以下のような成績を得た。

健康成人 2 名に 1 g one shot 静注した際の血中濃度の推移は、注射 15 分後に 56.0 $\mu\text{g/ml}$ のピークをもち、6 時間後に消失した。6 時間目までの尿中回収率は平均 84.2% であった。

患者 3 名に 1 g 1 回筋注した際の血中濃度の推移は、ともに 1 時間後がピークで 19.5~31.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後においても検出された。また、6 時間目までの尿中回収率は 58.3~63.7% であったが、クレアチニンクリアランスとの相関は認められなかった。

呼吸器感染症への応用は、入院患者 14 名について検討した。本剤を 1 回 1~2 g、1 日 1~4 回、6~14 日間投与し、その最大投与量は 56 g であった。有効率は 58.3% を示し、とくに急性呼吸器感染症および慢性のグラム陽性球菌感染症に対しては極めて良い結果が得られた。副作用は、食欲不振が 3 例および嘔気 が 1 例に認められたが、胃腸薬の併用により 1 例を除いて投与続行が可能であった。ただし、胃腸障害の出現した 4 例とも慢性胃炎等の胃腸疾患をもった高齢者であることから、副作用出現には宿主側の因子の多大な関与が推察された。臨床諸検査成績においては、本剤の影響と思われる著変は認められなかった。

最近における β -lactam 系抗生剤の開発はめざましく、抗菌域、抗菌力および毒性などの点について改良が加えられ、つぎつぎと臨床に供されてきた。最近、米国 Eli Lilly 社で開発された新しい注射用セファロsporin系抗生剤である Cefamandole sodium (以下 CMD と略す) は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すとされている。すなわち、*E. coli*、*Klebsiella pneumoniae* に対しては Cefazolin (CEZ) よりもやや優れた抗菌力をもち、特に、*Proteus vulgaris* を除いた他の *Proteus* 属、*Enterobacter* および *Citrobacter* に対する抗菌力が強い点を特徴としている。また、*Haemophilus influenzae* に対しては Ampicillin (ABPC) と同等の抗菌力を示しており、呼吸器感染症とくに慢性のそれには有用な抗生剤と考えられる¹⁾。

今回、われわれは塩野義製薬株式会社から CMD の提供をうけ、呼吸器感染症に使用する機会を得たのでその成績の概要を報告する。

I. 血中濃度および尿中排泄

健康成人男子 2 名を対象に one shot 静注時の体液内濃度を測定した。CMD 1 g を生食水 20 ml に溶解し、約 3 分間かけて 1 回静注したのち、15, 30 分、1, 2, 4 および 6 時間後にそれぞれ採血し血中濃度測定に供した。同時に、注射後 0~1, 1~2, 2~4 および 4~6 時間の尿についても CMD 濃度を測定し、この値に各々の尿量を乗じて尿中排泄量を算出するとともに、使用量との比から投与後 6 時間までの尿中回収率を求めた。

他方、CMD 治療患者 3 名については、本剤 1 g を

1 回筋注後、30 分、1, 2, 4 および 6 時間毎の血中濃度と 6 時間目までの尿中回収率を測定した。

血中および尿中 CMD の濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で行ない、被検々体の希釈および標準曲線作製には 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) をもちいた。

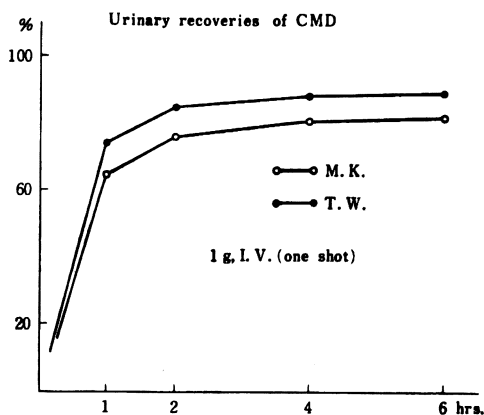
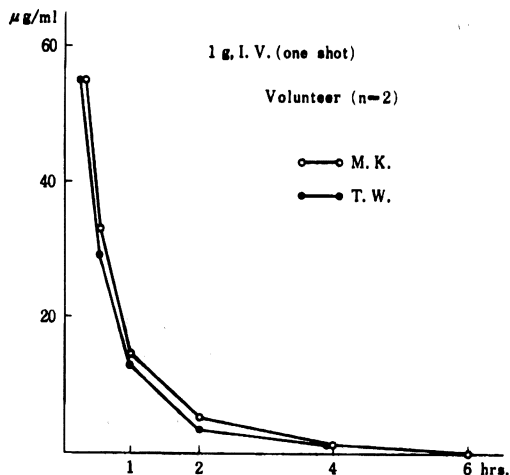
健康成人 2 名に CMD 1 g を one shot 静注した際の血中濃度の推移は、Fig. 1 および Table 1 に示したとおり、静注 15 分後に 56.0 $\mu\text{g/ml}$ とピークを示し、以後比較的すみやかに減少し 6 時間後には消失した。血中半減期は 0.53 時間 (M.K. 例) および 0.64 時間 (T.W. 例) であった。尿中濃度の推移も同時に示したが、尿中回収率は平均 84.2% であり、その大部分は注射後 1 時間までに尿中に排泄された。

患者 3 名に CMD 1 g 1 回筋注した際の成績を Fig. 2 および Table 2 に示した。血中濃度は、ともに 1 時間後がピークで 19.5~31.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後においても 2.3 および 3.5 $\mu\text{g/ml}$ (1 名は測定していない) であった。尿中濃度の推移は注射 1~2 時間後にピークを示しており、6 時間までの尿中回収率は 58.3~63.7% であったが、被検者 3 名においては、クレアチニン・クリアランスと血中および尿中濃度との相関は認められなかった。

II. 呼吸器感染症への応用

1) 対象ならびに方法

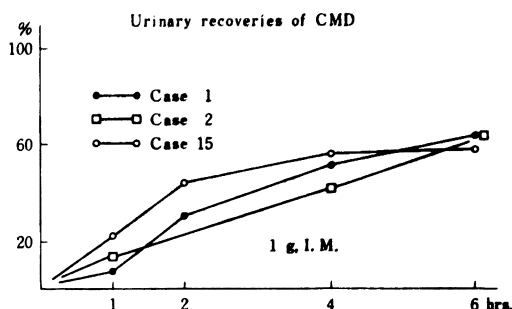
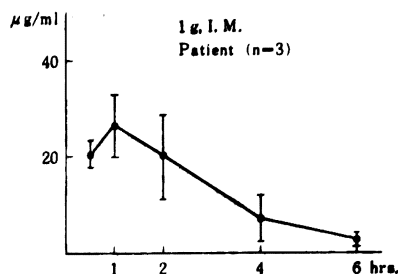
Fig. 1 Serum levels of CMD



入院中の呼吸器感染症 14 症例に CMD を投与した。その内訳は、Table 3 に示したように、慢性気管支炎の増悪期 4 例、感染型気管支喘息 2 例、肺化膿症 2 例、膿胸 1 例、気管支肺炎 1 例、急性肺炎 2 例、びまん性汎細気管支炎 1 例および肺感染症を伴った多発性肺のう胞症 1 例であった。年齢分布は 43 才から 90 才まで、男性 7 名および女性 7 名であった。

投与方法については、1 回 1~2 g, 1 日 2 回, 7 日間投与を原則としたが、症状に応じて多少の変更を行なった。最大総投与量は、Case 8 の 56 g (1 日 4 g, 14 日間投与) であり、最少のそれは Case 10 の 11 g (1 日 1 g, 3 日間, ひき続き 1 日 2 g, 4 日間投与) であった。投与経路は 0.5% リドカイン液にて溶解後臀部に筋注するか、あるいは生理食塩水 20 ml または 20% ブドウ糖液 20 ml にて溶解後 one shot 静注のどちらかを選択した。ただし、1 例 (Case 8) のみは、2 時間かけて点滴静注した。

Fig. 2 Serum levels of CMD



治療効果は、臨床的に自他覚所見ならびに赤沈、CRP 白血球数、胸部レ線などの改善から、また細菌学的効果、とくに喀痰定量培養法^{2,3)} による起炎菌の量的減少の二面から総合判断し、Table 4 のごとく、これを Excellent (著効), Good (有効), Fair (やや有効) および Poor (無効) の 4 段階にわけた。

2) 成績

14 症例に本剤を 1 日 1~4 g, 6~14 日間投与した結果、著効 5 例、有効 2 例、やや有効 3 例および無効 4 例であった。無効症例 4 例のうち 2 例 (Case 13 および 14) は、起炎菌検索の結果 *Pseudomonas aeruginosa* 性肺感染症と判明したので効果判定から除外すると、その有効率は 58.3% という成績を得た。

疾患別について本剤の有効性をみると、急性の呼吸器感染症 3 例 (急性肺炎 2 例および気管支肺炎 1 例) は、起炎菌が決定できなかったものの全例著効を示した (Table 5)。他方、慢性のそれでは起炎菌の判明した慢性気管支炎 3 例および肺化膿症 1 例が著効あるいは有効であった以外は、やや有効および無効例が多くみられた。菌種別では、*Streptococcus pneumoniae* および *Staphylococcus aureus* のグラム陽性球菌性感染症 5 例のうち 3 例に効果がみられたが、グラム陰性菌性感染症 4 例においては、*Klebsiella* sp. および *Pseudomonas aeruginosa* を起炎菌とした 3 症例はすべて無効であり、薬剤感受性成績 (ディスク法) とほぼ一致した。

Table 1 Serum levels and urinary excretion of CMD after single administration by i.v. (one shot), 1 g

Volunteer	Dose (mg/kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)						
		0	0.25	0.5	1	2	4	6 hrs.
M. K.	18.9	0	56.0	33.0	13.2	4.2	0.35	0
T. W.	21.3	0	56.0	29.7	13.5	4.0	0.85	0

Volunteer	Urinary excretion (mg)						Recovery (%)
	0	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6 hrs.	Total	
M. K.	0	633	110	57	8	808	80.8
T. W.	0	738	98	33	7	876	87.6

Table 2 Serum levels and urinary excretion of CMD after single administration by i.m., 1 g

Case No.	Dose (mg/kg)	Ccr	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)				
			0.5	1	2	4	6 hrs.
1	16.4	47.9	19.6	31.5	24.9	6.5	3.5
2	21.7	87.9	23.0	28.5	24.9	12.5	2.3
15*	17.5	87.9	18.8	19.5	10.5	3.6	-

Case No.	Urinary excretion (mg)					Recovery (%)
	0 ~ 1	1 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6 hrs.	Total	
1	73.2	239.4	216.1	108.0	636.7	63.7
2	135.7	268.0		231.3	635.0	63.5
15*	215.5	221.0	119.6	26.6	582.7	58.3

* Dropout case

Table 3 Clinical results of CMD

Case No.	Age, Sex, BW (y.) (kg)	Clinical diagnosis	Causative organism	Dosage of CMD			Clinical effect	Side effect
				Daily dose	Route	Duration		
1	78 F 61	Chr. bronchitis	<i>S. aureus</i>	1 g x 2	i.m.	7 days	Poor	-
2	90 F 46	Chr. bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	1 g x 2	i.m.	7	Excellent	Appetite loss
3	74 F 38	Chr. bronchitis	<i>S. marcescens</i>	1 g x 2	i.m.	7	Good	Appetite loss
4	78 F 60.5	Chr. bronchitis	<i>S. aureus</i>	1 g x 2	i.v.	7	Excellent	-
5	65 M 60	Bronchial asthma	Unknown	1 g x 2	i.v.	7	Fair	-
6	78 M 61	Bronchial asthma	Unknown	1 g x 2	i.v.	6	Fair	Nausea
7	50 M 55	Lung abscess	<i>S. pneumoniae</i>	1 g x 3 1 g x 4	i.v. i.v.	3 4	Fair	-
8	80 M 50	Lung abscess	<i>S. aureus</i>	2 g x 2	d.i.	14	Good	-
9	61 M 62	Pyothorax	<i>K. aerogenes</i>	1 g x 2 2 g x 2	i.v. i.v.	7 7	Poor	-
10	69 F 47	Bronchopneumonia	Unknown	1 g x 1 1 g x 2	i.v. i.v.	3 4	Excellent	-
11	49 M 60	Pneumonia	Unknown	1 g x 2	i.v.	7	Excellent	-
12	75 M 60	Pneumonia	Unknown	1 g x 2	i.v.	7	Excellent	Appetite loss
13	56 F 45	Diffuse panbronchiolitis	<i>P. aeruginosa</i>	1 g x 2	i.v.	7	Poor	-
14	43 F 46.5	Pulmonary cysts + Pulmonary infection	<i>P. aeruginosa</i>	1 g x 2	i.v.	7	Poor	-

Table 4 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on pulmonary infectious diseases

Excellent	: The principal symptoms and signs improve within 3 days after onset of the treatment and the causative organisms disappear in sputum during treatment.
Good	: More than half of the symptoms and signs improve within 7 days after onset of the treatment and the causative organisms disappear in sputum during treatment.
Fair	: Any of the symptoms and signs improve within 7 days after onset of the treatment or the number of causative organisms decreases in sputum during treatment.
Poor	: Neither the bacteriological effectiveness nor the clinical improvement is observed after 7 days from onset of the treatment.

3) 副作用

CMD による副作用をみるために、本剤投与直前および投与 1 週間後、投与終了直後に血液学的検査、肝機能および腎機能検査などを施行した。同時に胃腸障害や皮疹などの副作用の発見にもつとめた。

検査成績のうち、白血球数(正常値: 5,000~8,500/mm³), CRP(毛細管沈降法。正常: 陰性), 血清 GOT (REITMAN-FRANKEL 変法。正常値: 8~40 単位), 血清 GPT (REITMAN-FRANKEL 変法。正常値: 5~35 単位), 血清 AI-P (KIND-KING 法。正常値: 2.7~10.0 KA 単位), BUN (Urease-indophenol 法。正常値: 8~23 mg/dl) および Creatinine (FOLIN 法。正常値: 0.8~1.7 mg/dl) の測定値を Table 6 に示した。

本剤の副作用と考えられる白血球減少はみられなかった。また、表には示していないが、検索した 11 例のうち投与後好酸球増多(10% 以上)をみた症例は 1 例も

Table 5 Clinical effect of CMD to respiratory tract infections

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	2	2			
Bronchopneumonia	1	1			
Chr. bronchitis	4	2	1		1
Bronchial asthma	2			2	
Lung abscess	2		1	1	
Pyothorax	1				1
<i>Pseudomonas</i> infection #	2				2
Total	14	5	2	3	4

Pulmonary infection due to *Pseudomonas aeruginosa*
(Case No. : 13 & 14)

Table 6 Clinical laboratory findings before and after treatment with CMD

Case No.	WBC (/mm ³)		CRP		GOT (U)		GPT (U)		AI-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B*	A*	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	5,800	4,000	1+	-	33	37	27	31	7.0	6.7	17.4	13.6	1.2	1.3
2	3,800	3,000	-	1+	21	24	15	17	7.4	7.3	13.8	9.1	1.2	
3	5,500	6,000	1+	-	26	19	14	10	6.3	6.3	19.7	16.7	1.5	1.6
4	8,400	6,200	6+	1+	37	21	31	10	6.7	6.8	13.6	10.5	1.3	1.2
5	8,500	9,400	5+	-	17	13	9	15	5.2	6.8	10.8	8.2	1.2	1.0
6	7,700	9,600			25	34	21	18	7.2	6.0	10.0	10.0	0.8	1.2
7	30,400	25,100	4+	5+	43	36	12	30	16.6	25.5	17.6		1.2	1.0
8	8,800	7,600	4+	6+	16	27	20	15	9.2	7.5	30.2	18.6	1.1	1.2
9	12,800	8,300	3+	6+	22	30	38	42	34.5	31.5	13.9	12.0	0.9	0.9
10	15,500	4,800	7+	1+	5	16	10	12	4.7	5.3	12.4	15.2	1.0	1.3
11	8,000	6,000	7+	-	73	44	87	39	18.6	20.0	20.4	14.0	1.3	1.1
12	9,900	5,600	6+	-	11	25	23	6	4.1		29.7	14.2	1.1	1.0
13	5,800	8,800	1+	6+	9	10	15	19	6.5	8.3	15.2	15.6	0.9	
14	4,000	5,200	1+	2+	17	15	16	20	17.5	18.2	11.1	15.8	0.8	0.8

* B : Before, A : After

なかった。トランスアミナーゼについては、異常域内での変動がみられた症例が GOT 1 例および GPT 2 例あったが、正常域から異常域へ検査値が増悪した症例はみられなかった。しかし、Al-P では、Case 7 が 16.6 U から CMD 投与後 25.5 U と軽度上昇を示している。本症例は投与終了 1 カ月後には Al-P を含めた肝機能検査諸値が正常域となり、その後 3 カ月間経過を観察している。この Al-P の変動は、投与前からあった慢性肝機能障害のためではないかと推測された。また、Case 9 では投与終了 10 日後の Al-P 値が 10.5 U を示し、CMD 投与に関係なく改善傾向を認めた。腎への影響は、検尿においても、また表示した BUN および Creatinine 値でも本剤の副作用と考えられる悪化例はみられなかった。9 例に施行した直接クームス試験でも陽性化した症例は 1 例も認められなかった。

自覚的身体所見では、皮疹は 1 例も認められなかったが、14 例中 4 例が胃腸障害を訴えた。とくに筋注により投与した 3 例のうち 2 例に食欲不振がみられた。そのうち Case 2 では、投与前からあった食欲不振が開始と同時に一時増強したが、投与を続行したところやがて軽快し、CMD 中止とともに改善した。Case 3 は投与 2 日目から食欲不振が、4 日目から嘔気のみられたが、胃腸薬を投与しながら注射を続行した。Case 12 は、本剤静注開始 4 日目に食欲不振がみられたが、胃腸薬の服用により軽快した。以上の 3 例は胃腸薬の併用により本剤の投与が続行可能であったが、Case 6 は 6 日間で投与を中止せざるをえなかった。本症例は投与開始 2 日目から嘔気が出現し、胃腸薬を投与しながら続行した。咳、呼吸困難などの症状は改善傾向を示したが、嘔気が持続するので途中で CMD 投与を中止した。6 日間の投与ではあったが、効果判定の対象症例に含め、やや有効と判定した。

Ⅲ. 考 按

Cefamandole は、米国ほか諸外国では Nafate (Formyl ester) で検討されたが、わが国では Cefamandole sodium が取り入れられ、体内で水解反応なしで抗菌力を発揮するという利点がえられた。本剤はまた、従来のセファロスポリン系抗生剤では無効とされていた *En-*

terobacter, *Citrobacter* および *Proteus vulgaris* を除いた *Proteus* 属に強い抗菌力を示すばかりでなく、慢性気管支炎の増悪期において起炎菌として最も高頻度に検出される *Haemophilus influenzae* に対しても ABPC と同等の抗菌力を有している。

一般に呼吸器感染症においては、その起炎菌決定は非常に困難であり、従来の統計的事項を参考にしながら盲目的に抗生剤を投与することをしばしば経験する。この点、前述のごとく広い抗菌域をもった本剤は、呼吸器感染症とくに慢性のそれには有用な抗生剤の一つと考えられる。

著者らは、14 例の呼吸器感染症に本剤の投与を行ない、58.3% の有効率を得た。

筋注に際して、注射用蒸留水で溶解し注射した最初の症例が、かなり強い注射局所の疼痛を訴えたので、それ以後 0.5% リドカイン液にての溶解を原則とした。肝、腎および血液に対しては本剤の影響はみられなかったが 14 例のうち 4 例になんらかの胃腸障害をみた。そのうち 3 例は食欲不振が主であり、残り 1 例は嘔吐であった。4 例とも投与を中止すると軽快したことから、本剤の影響が最も考えられたが、4 例すべて慢性胃炎をはじめとする胃腸疾患をもっていたという点を含めると、比較的高頻度におきた胃腸障害には、宿主側の因子が大きく関与しているのかも知れない。

今回の著者らの経験した症例には、*Haemophilus influenzae* を起炎菌とする呼吸器感染症はなかった。抗菌力から推定すると、本菌感染症には非常に効果があるものと考えられる。抗菌域がひろがり、従来のセファロスポリン系抗生剤に比して、より治療効果を期待できる面が大きい薬剤であると思われる。

文 献

- 1) 松本慶蔵：第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV Cefamandole。1978
- 2) 松本慶蔵，宇塚良夫，永武 毅，野口行雄，鈴木 寛：喀痰内細菌叢定量培養法—— $\geq 10^7/ml$ の意義——。日胸疾患誌 16: 77~89。1978
- 3) 西岡きよ：喀痰定量培養とその簡易化。衛生検査 26: 452~456。1977

CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE, WITH SPECIAL REFERENCE
TO THE TREATMENT OF RESPIRATORY INFECTIONS

YUKIO NISHIMOTO, MICHIO YAMAKIDO, MASAO KUWABARA and TAKASHI WATANABE
The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

Absorption, excretion and clinical effects of cefamandole (CMD) were studied and following results were obtained:

1) Serum levels and urinary excretions

The mean peak level of CMD concentration in sera of 2 healthy male adults was 56 $\mu\text{g/ml}$ at 15 minutes after one intravenous shot of 1.0 g, thereafter the level declined gradually. About 85% of CMD was excreted in urine within 6 hours after the injection.

In 3 patients (Ccr: 47.9~87.9), the peak of serum level of CMD reached 19.5~31.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 hour after 1.0 g intramuscular injection and the rate of excretion was 58.3~63.7% during 6 hours after the injection.

2) Clinical results on respiratory infections

CMD was administered intramuscularly or intravenously for 6~14 days at a daily dose of 1~4 g to 14 cases with respiratory infections. Excellent results were obtained in 5 cases, good in 2 cases, fair in 3 cases and poor in 4 cases.

Four patients had side effects such as gastrointestinal troubles. Drug administration was stopped on the 6th day with one patient for nausea. In other patients, anorexia were complained but the treatment were continued.