

株が1株存在した。

E. coli: 両薬剤の MIC 分布は、CMD で $\leq 0.2 \sim 50$ $\mu\text{g/ml}$, CEZ で $0.78 \sim 50$ $\mu\text{g/ml}$ にあり、そのピークは、それぞれ 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

また、両者とも 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株はなかった。

K. pneumoniae: 両薬剤の MIC の分布は、CMD で $\leq 0.2 \sim \geq 200$ $\mu\text{g/ml}$, CEZ で $0.78 \sim \geq 200$ $\mu\text{g/ml}$ にあり、そのピークはそれぞれ 0.78 $\mu\text{g/ml}$, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、CMD で 3 株 (6%), CEZ で 4 株 (8%) であった。

Proteus: 両薬剤の MIC の分布は、CMD で $0.78 \sim 50$ $\mu\text{g/ml}$, CEZ で $6.25 \sim \geq 200$ $\mu\text{g/ml}$ にあり、そのピークは両者とも 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は、CMD にはなく、CEZ に 3 株認められた。

P. aeruginosa: 35 株中 CMD で 1 株 50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した以外、両薬剤ともに全て 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

Serratia: CMD の MIC は $1.56 \sim \geq 200$ $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは ≥ 200 $\mu\text{g/ml}$ であったが、 25 $\mu\text{g/ml}$ で 8 株 (29%) が発育阻止された。CEZ では 3 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ の MIC を示した以外、残りは全て 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。

両薬剤の各菌種における感受性相関は、Fig. 1~6 に示すとおりで、*S. aureus* では両者同程度か、わずかに CMD がすぐれており、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus*, *Serratia* では CMD の方が 1 管~数管すぐれていた。*P. aeruginosa* では、両者とも感受性なく比較はできなかった。

Fig. 1 *S. aureus* 50 strains $10^6/\text{ml}$

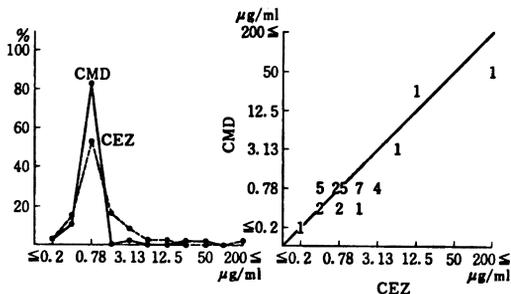


Fig. 2 *E. coli* 50 strains $10^6/\text{ml}$

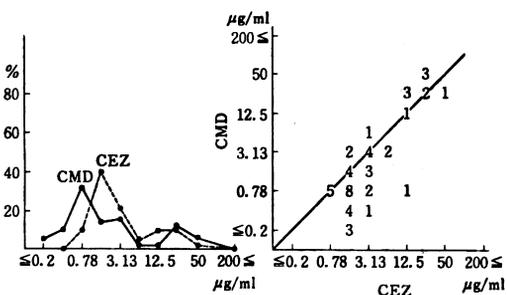


Fig. 3 *K. pneumoniae* 50 strains $10^6/\text{ml}$

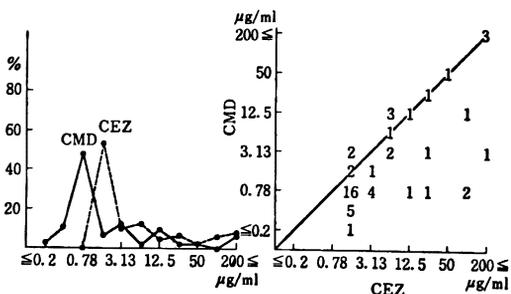


Fig. 4 *Proteus* sp. 21 strains $10^6/\text{ml}$

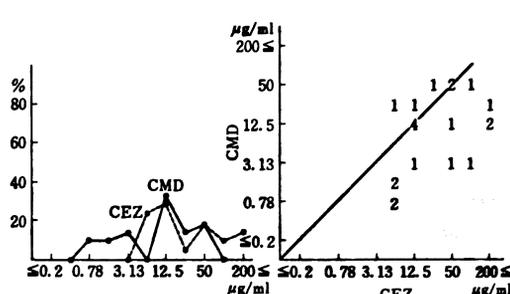


Fig. 5 *P. aeruginosa* 35 strains $10^6/\text{ml}$

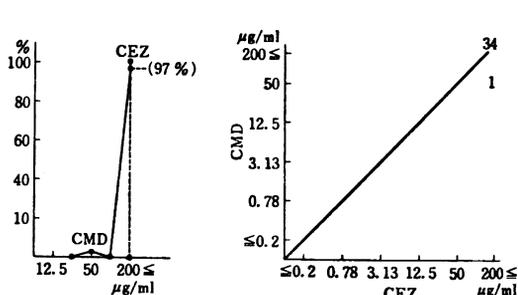
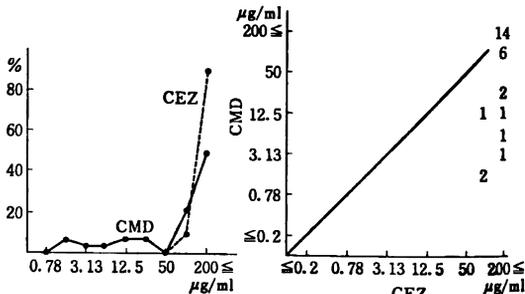


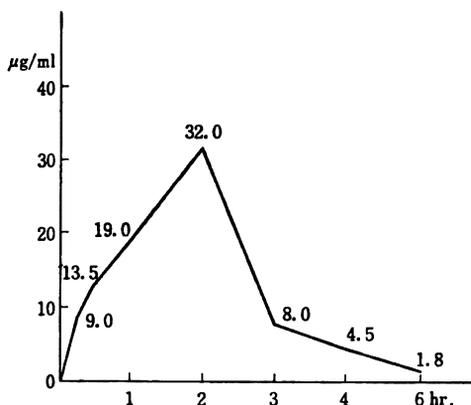
Fig. 6 *Serratia* 28 strains $10^6/\text{ml}$



II. 血中濃度

呼吸器疾患 2 名に対し、CMD 2 g を 500 ml/2hr で点滴静注し、その血中濃度を経時的に測定した。検定菌として、*B. subtilis* ATCC 6633 を用い、使用培地は Heart Infusion Agar で平板カップ法にて行なった。平均血中濃度の推移は、Fig. 7 に示すとおり、15 分後 9.0 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分後 13.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後 19 $\mu\text{g/ml}$ となり、2 時間後の点滴終了時にピークを認め、32 $\mu\text{g/ml}$ に達した。その後は速やかに減少し、3 時間後 8.0 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後 4.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、6 時間後は 1.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Fig. 7 Serum Levels of CMD after DIV administration of 2 g in 2 patients



III. 臨床成績

昭和 52 年 5 月から 53 年 1 月までの 9 カ月間に、当第一内科および関連施設において、呼吸器感染症を対象として 14 例に投与を行なった。その症例構成および臨床検査成績は Table 2~4 に示すとおりである。おのおのの症例について基礎疾患の有無、起炎菌、投与量および臨床効果について検討した。

効果判定は発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状の消失、胸部レントゲン所見の改善、検査成績上炎症所見の消失、細菌学的効果のいずれも認めるものを著効、これらの臨床症状および他覚所見の改善の程度によりそれぞれ有効、やや有効、無効とした。

全 14 例の内訳は、肺炎 5 例、肺化膿症 4 例、肺混合感染 4 例、慢性気管支炎 1 例で男女別は男 9 例、女 5 例であった。全例が、肺癌、肺結核、結核性胸膜炎、気管支拡張症等の基礎疾患を有し、また比較的高年齢層への投与が多いためか、著効例はなく、有効 11 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。有効以上で有効率をみ

ると 11 例 (78.5%) であった。投与量および投与方法は 1 日 1~8 g を筋注、静注、点滴静注で与え、総量は 10~74 g 使用した。以下各症例について述べる。

症例 1 左肺 S⁶ の扁平上皮癌に合併した閉塞性肺炎の患者で、38°C 台の発熱と咳嗽が続き、喀痰から *S. aureus* が分離されたため、本剤を 4 g/日使用開始したが解熱傾向なく、4 日目から 8 g/日に増量して 6 日目から解熱したので 6 g/日、ついで 4 g/日と減量し、合計 13 日間総量 74 g を投与した。細菌学的にも *S. aureus* 消失し、有効とした。しかし、本症例では投与後の検査所見で BUN 64 mg/dl、クレアチニン 6.2 mg/dl と上昇を示したため、CBPC に変更して治療継続したところ、BUN、クレアチニンともに正常に復した。この症例では、この後腎機能検査を行なったが、PSP 120 分 total で 10%、クレアチニン・クリアランス 20 ml/min. であり、もともとかなりの腎機能低下が存在したと思われる。

症例 2・症例 3 2 例とも 37°C 台の発熱と咳嗽、喀痰を認め、喀痰培養でそれぞれ *K. pneumoniae* および *S. aureus* が検出され、本剤を使用したか、解熱傾向なく、また細菌学的にも菌の消失が得られなかったため、いずれも無効とした。

症例 4・症例 5 いずれも肺結核に感染を合併したと思われる症例であるが、喀痰中から *K. pneumoniae* が分離され、起炎菌と考えられた。本剤の 1 日 2 g 使用にて解熱、咳嗽・喀痰軽減し、また喀痰中から *K. pneumoniae* 消失し、有効とした。

症例 6~8 3 例とも肺癌に合併した、閉塞性肺炎、肺化膿症の症例であるが、症例 6 および症例 8 は CMD 1.5~2 g の使用により、解熱および咳嗽、喀痰 1 日の消失を認め有効であった。症例 7 は CMD 1 日 3 g 使用にて、38°C 台の発熱が 37°C 台に解熱傾向をみせたが、検査所見上、白血球数 14,700→23,300 と増加し、臨床的にこれ以上の改善を認めず、やや有効とした。

症例 9 気管支拡張症に合併した肺化膿症の症例である。1 日 2 g 投与にて 2 日目から解熱し、喀痰中から分離された *E. coli* も消失、胸部レントゲン上陰影も消退し有効であった。

症例 10 肺結核に感染を合併したと思われる症例である。0.5 g 1 日 2 回筋注にて使用し、3 日目から解熱し、臨床的には有効であったが、喀痰中の *E. coli* は本剤 12 日間使用後も消失せず、細菌学的には無効であった。

症例 11~14 4 例とも、肺結核に合併した感染と考えられる。症例 11 は、細菌学的に *S. aureus* から *E. coli* に菌交代現象を認めたが、臨床的には有効であった。症例 13, 14 は 2 種以上の菌の混合感染と思われたが、

Table 2 Clinical results of CMD in respiratory infectious disease

Case	Age	Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organisms		Dose (g)		Clinical effects	Side effects
						Pre	Post	Daily	Total		
1	53	F	50	Pneumonia	Lung cancer	<i>E. cloacae</i> <i>Neisseria</i> <i>S. aureus</i>	<i>α-Streptococcus</i>	4.0 6.0 DI 8.0	20 30 24	Good	BUN ↑ Creatinine ↑
2	52	M	52	Chr. bronchitis	Pleuritis tuberculosa	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. colacae</i> <i>α-Streptococcus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	1.0 IM	10	Failure	(-)
3	68	F	32.5	Suppurative disease of the lung	Lung tuberculosis	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	2.0 IV	30	Failure	(-)
4	66	M	70	Infectious disease of the lung	Lung tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i> <i>α-Streptococcus</i>	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	2.0 DI	36	Good	(-)
5	60	M	56	Pneumonia	Lung tuberculosis	<i>K. pneumoniae</i> <i>α, β-Streptococcus</i>	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	2.0 IM	22	Good	(-)
6	76	M	50	Pneumonia	Lung cancer	<i>α-Streptococcus</i> <i>Neisseria</i>	(-)	1.5 IM	7.5	Good	(-)
7	48	F	39	Suppurative disease of the lung	Lung cancer	(-)	(-)	3.0 IM	18	Fair	(-)
8	56	F	48	Suppurative disease of the lung	Lung cancer	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	2.0 IM	16	Good	(-)
9	42	M	58	Suppurative disease of the lung	Bronchiectasis	<i>E. coli</i>	(-)	2.0 IM	30	Good	(-)
10	32	M	64	Infectious disease of the lung	Lung tuberculosis	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	1.0 IM	12	Good	(-)
11	60	M	49	Pneumonia	Lung tuberculosis	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	2.0 IM	22	Good	(-)
12	79	F	38	Pneumonia	Lung tuberculosis	(-)	(-)	IM 3.0 DI	30	Good	(-)
13	61	M	48	Infectious disease of the lung	Lung tuberculosis	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	4.0 DI	72	Good	(-)
14	35	M	53	Infectious disease of the lung	Lung tuberculosis	<i>α, β-Streptococcus</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>	3.0 IM	30	Good	(-)

Table 3 Clinical laboratory examinations of CMD in respiratory infectious disease

Case	ESR (1 hr)		CRP		RBC		WBC		GOT		GPT		Al - P		BUN	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	114	120	6 (+)	6 (+)	319	331	12,000	11,000	36	29	14	13	78	64	10	64
2	48	43	2 (+)	2 (+)	372	393	6,100	5,200	26	22	14	10	73	77	13	12
3	148	130	4 (+)	3 (+)	364	368	11,000	8,300	29	16	33	15	5.9	12.2	14.8	11.0
4	24	16	/	/	445	426	7,900	7,100	15	14	12	12	5.3	6.5	12.0	11.3
5	45	35	4 (+)	1 (+)	437	440	10,300	7,500	15	13	10	10	11.1	9.8	15.6	14.4
6	52	26	3 (+)	3 (+)	410	430	10,400	5,700	30	16	16	9	71	74	21	20
7	28	30	(+)	(+)	420	433	14,700	23,300	29	24	22	13	113	100	12	13
8	46	35	3 (+)	2 (+)	222	195	9,900	6,000	18	14	17	14	23.1	15	15.2	22.2
9	60	14	2 (+)	(+)	330	387	7,600	6,900	20	23	15	14	15.5	12.7	7.6	11.2
10	6	7	3 (+)	3 (+)	461	475	6,800	4,800	10	10	15	12	9.4	8.7	13.6	11.6
11	80	50	2 (+)	2 (+)	437	418	10,500	7,200	15	10	10	9	11.1	8.7	15.6	11.4
12	25	11	/	/	398	396	5,900	4,700	19	14	11	9	10.1	7.8	12.8	13.6
13	60	35	2 (+)	1 (+)	418	451	10,800	8,000	18	17	6	9	8.2	6.4	10.8	11.9
14	4	2	1 (+)	1 (+)	511	505	6,900	4,300	22	29	27	18	7.3	6.7	10	10.6

* No. 1, 2, 6, 7 : Al - P in mu/ml

Table 4 Clinical effect, bacterial effect and side effect of CMD treatment

Clinical effect	14 cases
Good	11
Fair	1
Poor	1
Bacterial effect	14 cases
Disappeared	6
Unchanged	4
Colonized	1
Unknown	3
Side effect	
BUN ↑, Creatinine ↑	1 case

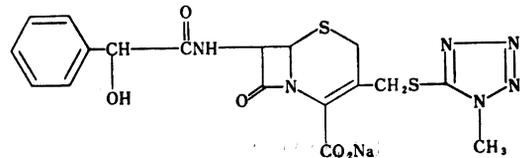
本剤使用後 *P. aeruginosa* のみ残存した。しかし、臨床的には解熱および咳嗽・喀痰の減少を認め、有効であった。

考 察

近年、感染症において、各種要因の変化に伴い、感染症の病像が変貌を示してきている。すなわち、起炎菌における菌交代現象や基礎疾患を有する患者の増加、高齢者の免疫不全状態の感染症など多くの問題点がある。これに対応して、抗生剤の開発も進められ、Penicillin 系、Aminoglycoside 系、Cephalosporin 系抗生剤を中心に新しい薬剤が登場しつつある。

CMD は、Fig. 8 に示す構造式をもつ新しい Cephalosporin 系薬剤で、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の一部に対しても優れた抗菌力を示すことが知られてきた。我々は今回この CMD について臨床的、基礎的検討を行なう機会を得た。

Fig. 8 Chemical structure of CMD



抗菌力：教室保有の各種患者分離菌株に対する *in vitro* での抗菌力は既存の CEZ と比較検討を行ない、その成績を Table 1 に示した。

その大略は、*S. aureus* に対して CMD の MIC は $0.78 \mu\text{g/ml}$ を中心に分布し、CEZ と大差なかった。一方、GNB の *E. coli* と *K. pneumoniae* では CMD の MIC のピークは $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、CEZ のそれは $1.56 \mu\text{g/ml}$ とややすぐれていた。

Proteus sp. では MIC のピークはともに $12.5 \mu\text{g/ml}$ であったが、*Serratia sp.* では CMD に対しては 28 株中 8 株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示したが、CEZ には 28 株全例 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示した。*P. aeruginosa* では両者ともに高度耐性の $200 \mu\text{g/ml}$ 以上を示した。*In vitro* における両薬剤の相関 (Fig. 1~6) をみるに、これらの菌株に対して CMD は CEZ よりやや抗菌力において勝っている印象を得た。これは今までの報告^{1,2)} にほぼ一致する。

血中濃度：2 g 点滴静注法 (2 時間) により 2 名の呼吸器患者において施行したが、その平均は、注射開始後 15 分、30 分、1, 2, 3, 4, 6 時間でそれぞれ $9.0, 13.5, 19.0, 32.0, 8.0, 4.5, 1.8 \mu\text{g/ml}$ となり、点滴開始後 2 時間目に最高値の $32 \mu\text{g/ml}$ を示した。今後、3

g, 4 g など大量使用時の血中濃度についても検討の予定である。これらの値については諸家^{2,4,9)}の報告との比較検討が必要であるが、投与時間、投与経路によって多少の時間的なずれがあり、著明な差はないものとする。

CMD の Cephalosporin 系薬剤中での位置について考えてみるに、VERBIST⁹⁾ は CER を除いた CEZ など 8 種類の薬剤の中でも抗菌力において最も優れていると述べている。ただ、Cefoxitin が他に比して *Serratia marcescens* に強い抗菌力を持ち、あるいは Cefuroxime が CER に耐性の *E. coli*, *Klebsiella* などに対して有効であるというような特性は有していない。

臨床的検討：呼吸器疾患 14 例について臨床的に検討を行なった (Table 2, 3, 4)。前述のとおり総合的判定で有効と考えられた症例は 14 例中 11 例で有効率 78.5%であった。副作用については BUN, クレアチニンの上昇した 1 例を認めたが、他には特記すべきものは認めなかった。今後、他薬剤 (利尿剤など) との併用など

についても検討を行ないたい。

文 献

- 1) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(2): 177, 1974
- 2) BODEY, G. P.; *et al.*: *In vitro* studies of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(3): 452, 1976
- 3) VERBIST, L.: Comparison of the antibacterial activity of nine cephalosporins against *Enterobacteriaceae* and nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(4): 657, 1976
- 4) GRIFFITH, R. S.; *et al.*: Cefamandole: *In vitro* and clinical pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(5): 814, 1976
- 5) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV. Cefamandole, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF CEFAMANDOLE

KAZUHIRO HAMADA, KATSUMASA TOKUNAGA, YASUTSUGU FUKUDA,
KIYOSHI SHIMA and HARUHIKO TOKUOMI

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University School of Medicine

Cefamandole (CMD) is a new semisynthetic derivative of cephalosporin. The antibacterial activities, serum levels and clinical effects on respiratory tract infectious diseases of CMD were investigated, and the following results were observed.

CMD was as active as cefazolin (CEZ) against *S. aureus*, but was slightly more active than CEZ against *E. coli* and *K. pneumoniae*. CMD showed comparatively good activity against *Serratia*, *P. aeruginosa*, however, was highly resistant to both CMD and CEZ.

In 2 patients, CMD was injected by drip infusion for 2 hours at a dose of 2 g, and serum levels of CMD were measured.

A peak value of 32.0 µg/ml was shown at the termination of the drip infusion, and thereafter serum levels were 8.0 µg/ml, 4.5 µg/ml, 1.8 µg/ml and trace at 3 hours, 4 hours and 6 hours after the termination of the drip infusion, respectively.

14 patients with respiratory tract infectious diseases were treated with CMD given intravenously or by drip infusion. Clinical effects of CMD were observed good in 11 of 14 cases. No side effects were observed except an elevation of BUN and creatinine.