

## Cefamandole に関する基礎的・臨床的研究

松本 慶蔵・鈴木 寛・野口 行雄・玉置 公俊  
 宇塚 良夫・穴戸 春美・井手 政利・永武 毅  
 土橋 賢治・田口 幹雄・渡辺 貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

林 雅人

平鹿総合病院第二内科

木村 久男

福島労災病院内科

従来のセファロsporin系抗生物質より抗菌力の拡大と増強がなされたとされる Cefamandole sodium につき基礎的・臨床的研究を行なった。呼吸器感染症の病原菌に対する MIC のピーク値は、肺炎球菌 0.1  $\mu\text{g/ml}$ 、大腸菌 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、インフルエンザ菌 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で、本剤の抗菌力の特徴はインフルエンザ菌に対する抗菌力が、CEZ, CEX よりも極めて優れ、アンピシリンに匹敵することである。ボランチアにおける本剤 2 g の点滴静注時血中ピーク値は  $57 \pm 19.16 \mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は  $37 \pm 1.73$  分、尿中回収率は投与開始後 5 時間までに  $52.8 \pm 10.48\%$  で、さらに連続投与による蓄積性もみられなかった。臨床的検討は呼吸器感染症 16 例、尿路感染症 3 例、細菌性心内膜炎 2 例、敗血症 1 例、肝膿瘍 1 例、不明熱 1 例の計 24 例について行なった。呼吸器感染症に対する本剤の主たる投与量は慢性気管支炎 1 g $\times$ 2・DI/日、肺炎 1~2 g $\times$ 2・DI/日で、呼吸器感染症全体に対する有効率は 75% であった。本剤が優れた抗菌力を示すインフルエンザ菌性呼吸器感染症 4 例中、本剤の抗菌力と分離した臨床効果を呈した症例は嚥胞状気管支拡張症の 1 例だけであった。副作用は対象 24 例中 1 例のみに GOT, GPT の軽度上昇を認めたにすぎなかった。

抗菌力および臨床的検討成績からみると、本剤はインフルエンザ菌性呼吸器感染症をはじめとした感染症に極めて有用であると結論することができる。

## I. 緒 言

1970年に米国 Eli Lilly 社で開発された注射用セファロsporin系抗生物質 Cefamandole, 7-D-mandelamido-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thio] methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid (CMD) は、当初 CMD-sodium として合成されたが、不安定なため、より安定な CMD-sodium の formyl ester, いわゆる CMD-nafate として開発され、米国では専らこの薬剤についての基礎的、臨床的検討が進められた<sup>1)</sup>。CMD-nafate の *in vitro* での抗菌力は、従来のセファロsporin系抗生物質に比してグラム陽性菌にはやや弱いが、グラム陰性菌の大腸菌、肺炎桿菌、インドール陽性のプロテウス、インフルエンザ菌、特にインフルエンザ菌に強い抗菌力を有することが特徴であるとされる<sup>2)</sup>。

CMD-nafate は体内で CMD-sodium と蟻酸になるが、本邦においては研究の進展に伴い CMD-sodium が安定した薬物として得られる段階になり、米国における CMD-nafate とは異なる CMD-sodium について、その基礎的、臨床的研究が進められるに至った。本研究では CMD-sodium の基礎的、臨床的検討を行ない、いくつかの知見を得たので報告する。

## II. 研究方法

## 1. 抗菌力の測定

## i) 被検菌

呼吸器感染症の喀痰の定量培養により  $\geq 10^7/\text{ml}$  に分離された病原性の明確な細菌で<sup>3)</sup>、肺炎球菌 50 株、インフルエンザ菌 53~83 株、大腸菌 7 株、肺炎桿菌 19 株を対象とした。

## ii) 被検薬剤

本剤の他に、対照薬剤として CEZ, CEX, ABPC の 3 剤を用いた。

## iii) 感受性測定法

最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に基づき、平板希釈法にて測定した。菌種別の測定用培地として、肺炎球菌には 5% 馬血液加培地、インフルエンザ菌には 5% 馬消化血液加培地、その他の細菌にはハート・インフュージョン培地を用いた。MIC 測定のための接種菌は、肺炎球菌の場合には 18 時間培養菌液を 1 白金耳、その他の菌の場合には 18 時間培養菌液を

それぞれの使用培地で  $10^{-2}$  に希釈し、1白金耳接種した。

## 2. ラット臓器内濃度

実験動物における臓器内濃度の測定はウイスター系ラット、雄、体重約 100 g を 1 群 3 匹とし、本剤の 20 mg/kg を大腿部に筋注投与した。各臓器は薬剤投与後 15 分、30 分、60 分、120 分の各時間に脱血屠殺後血漿、肺、肝、腎を摘出採取した。血清は血液を  $4^{\circ}\text{C}$  で凝固後採取し、肺、肝、腎はそれぞれの臓器に対して 2 倍量の 1/15 M PBS, pH 7.2 を加えた後に、ユニバーサル・ホモジナイザーを用いて乳化し、これらの离心上清を採取して検体とした。

濃度測定の検定菌としては *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を用い、標準曲線は 1/15 M PBS, pH 7.2 溶液にて作成し、測定法としては Trypticase Soy Agar (BBL) による薄層カップ法を用いた。

## 3. ボランチアにおける点滴静注時薬剤濃度と連続投与による薬剤の蓄積性

3 名の健康成人ボランチア、年齢 25~26 才、体重 50~51 kg に本剤 2 g を 6 時間間隔で 2 時間点滴静注し、血清と尿中濃度を測定した。初回投与時の薬剤濃度をボランチアにおける薬剤濃度とし、薬剤の蓄積性を初回および第 2 回投与時の薬剤濃度により検討した。

検体としての血清は点滴前、点滴開始後 1 時間、点滴終了時、点滴終了後の 1 時間、2 時間、3 時間で採取し、尿は点滴前、点滴開始から終了までの 2 時間、点滴終了から 1 時間、点滴終了後の 1 時間から 3 時間までの蓄尿により得た。

測定法と検定菌は、臓器内濃度測定と同様であるが、濃度測定のための標準曲線と希釈系列は血清の場合にはヒト血漿で、尿の場合には 1/15 M PBS, pH 7.2 で作成した。血中半減期は one compartment model として exponential curve fitting により算出した。

## 4. 臨床例における血中・尿中濃度

当初不明熱と診断した 71 才、女性、体重 31.5 kg の胃癌症例に本剤 1 g を 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、5 分間で静注した。検体としての血清は静注前、終了直後、終了後 30 分、60 分、120 分、180 分と経時的

な採血により、尿は静注前、静注開始から 30 分、30 分から 1 時間、1 時間から 2 時間、2 時間から 3 時間の各時間に蓄尿することにより得た。濃度測定は前述の場合と同様にして行なった。

## 5. 臨床症例の検討

対象症例の年齢分布は 18 才から 78 才までにわたり、疾患の内訳は呼吸器感染症 16 例、尿路感染症 3 例、細菌性心内膜炎 2 例、敗血症 1 例、肝膿瘍 1 例、不明熱 1 例の計 24 例で、本剤の投与は静注あるいは点滴静注のいずれかにより行なった。

臨床効果の判定は自・他覚的症状、所見の改善ならびに起炎菌の消失を重視し、その他臨床検査所見の改善を加味して総合的に行ない、判定段階は著効、有効、やや有効、無効、判定不能の 5 段階とした<sup>9)</sup>。

副作用に関する検討としては自・他覚的症状、所見と共に、血液、尿ならびに肝、腎機能に関する検索を行なって判定した。

## III. 成績

### 1. 呼吸器由来病原菌の抗生物質感受性

#### i) 肺炎球菌 (Table 1)

50 株の肺炎球菌に対する本剤の MIC 分布は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  から 0.39  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり、その中心は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  で、検索された本菌の 72% が  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$  であった。

#### ii) 大腸菌 (Table 1)

7 株の本剤に対する感受性分布を MIC でみると、0.20  $\mu\text{g/ml}$  から 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と 12.5  $\mu\text{g/ml}$  に 2 峰性分布を示し、被検菌 7 株中の 6 株は感受性菌で、1 株は MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の耐性菌である。

#### iii) 肺炎桿菌 (Table 1)

19 株の本剤に対する感受性分布は MIC 0.20  $\mu\text{g/ml}$  から 3.13  $\mu\text{g/ml}$  の範囲にあり、その中心は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で、被検菌の 84% が MIC  $\leq 0.78 \mu\text{g/ml}$  に分布している。

#### iv) インフルエンザ菌 (Table 2)

本剤の感受性分布は 2 群に分かれて分布するが、被検菌の 95% が MIC 0.2  $\mu\text{g/ml}$  から 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に分

Table 1 MICs of cefamandole against pathogens isolated from respiratory tract

	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								
		0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
<i>S. pneumoniae</i>	50	8	28	13	1					
<i>E. coli</i>	7			1	1	3	1			1
<i>K. pneumoniae</i>	19			1	4	11	2	1		

Table 2 Susceptibility of *H. influenzae* isolated from respiratory tract

(%)

	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Cefamandole	53		15	55	25			4	2				
CEZ	83						5	4	37	51	4		
CEX	82								38	28	33		1
ABPC	83	4	83	13	1								

布する感受性菌である。本剤のこの抗菌力は同系統の抗生物質である CEZ, CEX よりも 32~64 倍も高く、本菌に対して最も優れた抗菌力を有する ABPC に匹敵し、セファロsporin系抗生物質としては特異な薬剤であることを示している。

## 2. ラット臓器内濃度

本剤をラットに 20 mg/kg 筋注後の臓器内濃度推移を Fig. 1 に示す。臓器内濃度はいずれも 15 分で最高値に達しており、腎で最も高く、血清、肺、肝の順で、その消失時間は腎では 2 時間、その他では 1 時間であり、排泄が速やかであることを示している。

## 3. ボランチアにおける点滴静注時薬剤濃度と連続投与による薬剤の蓄積性

3 名のボランチアに本剤 2 g を点滴静注した場合の血中濃度と尿中回収率を Fig. 2 と Table 3, 4 に示す。3 名の血中濃度のピーク値は点滴終了時で、 $57.00 \pm 19.$

16  $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は  $37 \pm 1.73$  分、尿中回収率は本剤投与開始後 5 時間までに  $52.80 \pm 10.48\%$  であった。

上記と同じ 3 名のボランチアに 6 時間間隔で本剤 2 g を点滴静注し、本剤の蓄積性の有無に関する検討を行った。初回投与時の血中ピーク値、その半減期、尿中回収率は、第 2 回投与時の血中ピーク値  $56.00 \pm 6.08$   $\mu\text{g/ml}$ 、半減期  $38.67 \pm 2.89$  分、投与開始から 5 時間までの尿中回収率  $51.33 \pm 8.00\%$  と対比して、有意の差がなく、さらに第 2 回薬剤投与前の血中、尿中には本剤が検出されず、本剤の蓄積は認められなかった。

## 4. 臨床例における血中・尿中濃度

当初不明熱と診断した胃癌症例に本剤 1 g を静注し、経時的に血中濃度、尿中回収率を測定した成績を Fig. 3 に示す。血中濃度の最高値は静注直後で 240  $\mu\text{g/ml}$  を示し、その半減期は 43 分、尿中回収率は 3 時間で 74 % であった。

## 5. 臨床例における検討

本剤の臨床的検討成績は Table 5, 6 に一括して示したが、Table 5, 6 の Case No. は共通のものである。

### i) 呼吸器感染症

#### a. 急性気管支炎

インフルエンザ菌を起炎菌とする急性気管支炎の 2 症例は本剤 2 g  $\times$  2/日、5~7 日間の点滴静注により菌の消失と共に臨床症状の速やかな軽快がみられ、2 症例は共に著効と判定した。

#### b. 慢性気管支炎

8 例の起炎菌はインフルエンザ菌 1 例、肺炎球菌 1 例、インフルエンザ菌と肺炎球菌の混合感染 1 例、肺炎桿菌 1 例、大腸菌と肺炎桿菌の混合感染 1 例、混合細菌 2 例、緑膿菌 1 例で、本剤の臨床効果は 8 例中 7 例が有効、1 例が無効であった。本剤の投与方法はいずれも点滴静注であるが、有効症例 7 例の 1 回投与量および回数は 1 g  $\times$  2/日が 5 例、1 g  $\times$  3/日が 1 例、2 g  $\times$  1/日が 1 例で、投与期間は 4~14 日であった。無効の 1 例は重症の気管支喘息に緑膿菌慢性気管支炎を合併した症例で、本剤 2 g  $\times$  2/日、4 日間の点滴静注により起炎菌の消失と臨床症状の軽快がみられなかった症

Fig. 1 Tissue levels of cefamandole in rats (20mg/kg, I. M.)

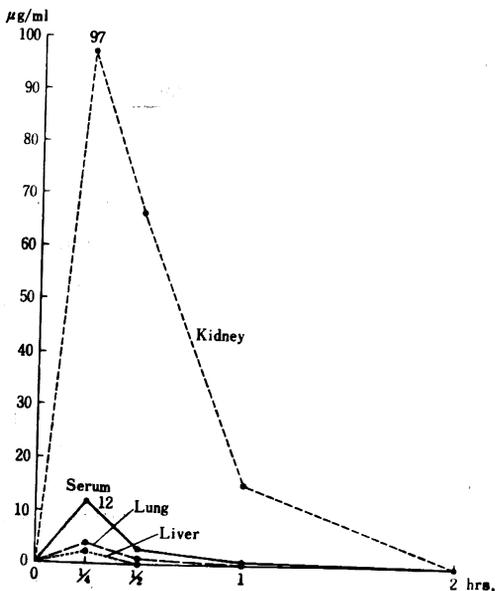


Fig. 2 Serum levels and urinary excretion of cefamandole  
Cefamandole 2 g, D. I. over 2 hours (n=3)

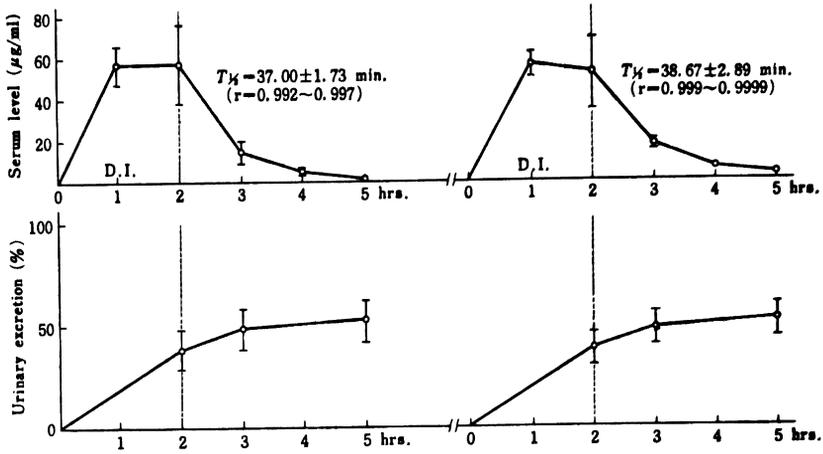


Table 3 Serum concentration after first and second doses of cefamandole

	Volunteer No.	Serum concentration (µg/ml)					Serum half-life (min.)
		During D.I.		After D.I.			
		1 hr.	2 hrs.	1 hr.	2 hrs.	3 hrs.	
First dose	1	54	44	13	3.6	1.8	38
	2	49	48	10	3.9	1.2	35
	3	67	79	21	7.5	2.9	38
	Mean	56.67	57.00	14.67	5.00	1.97	37.00
	SD*	9.27	19.16	5.67	2.17	0.86	1.73
Second dose	1	59	51	17	5.2	1.7	37
	2	49	51	15	5.0	1.8	37
	3	60	54	20	7.2	2.7	42
	Mean	56.00	52.00	17.33	5.80	2.07	38.67
	SD	6.08	1.73	2.52	1.22	0.55	2.89

\* ; stanard deviation

例である。

### c. 急性肺炎

5例の急性肺炎における臨床効果の内訳は有効3例、無効2例である。有効症例3例の起炎菌は肺炎球菌1例、不明2例で、本剤の投与は1~2g×2/日の点滴静注および1g×3/日の静注であった。無効症例の1例は脳卒中に合併した起炎菌不明の肺炎で、本剤2g×2/日、5日間の点滴静注により軽快をみなかったものであり、他の1例は起炎菌がマイコプラズマの症例であった。

症例：Case No. 11, A. T., 急性肺炎 (Fig. 4)

元来慢性気管支炎と診断されていたが、52年3月16

日から発熱あり、18日まで下熱せず、当科を受診した。初診時発熱とともに咳嗽、喀痰があり、末梢血検査で白血球数は正常範囲であったが、分画では好中球の増加をみとめ、胸写にて両側下肺野に肺炎像がみられた。喀痰性状は膿性であったが、明確な起炎菌は検出されなかった。本剤を1g×3/日にて投与し、発熱は2日後に下熱し、咳嗽・喀痰も6~7日目に軽快、胸写所見も約1週間で消失したために有効と判定した症例である。

### d. 気管支拡張症

インフルエンザ菌による増悪をみた嚢胞状気管支拡張症の1例で、本剤1g×2/日、8日間の点滴静注によりインフルエンザ菌消失せず、自覚的・所見、検

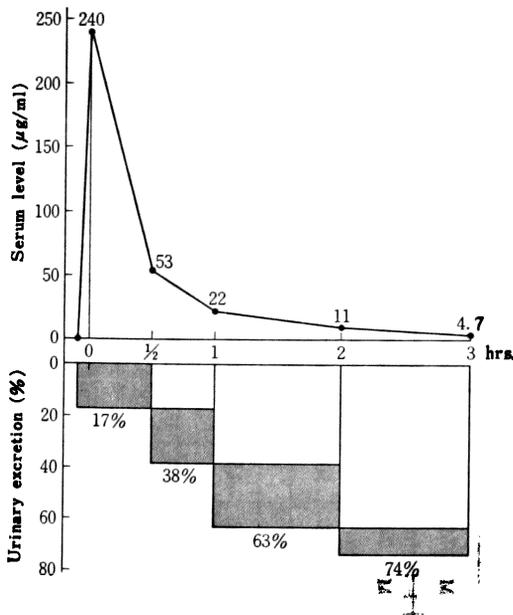
Table 4 Cumulative % excretion of cefamandole in urine

	Volunteer No.	Period sampled (hra.)		
		0~2	0~3	0~5
First dose	1	27.0	37.1	40.8
	2	44.2	53.8	57.7
	3	44.9	55.4	59.4
	Mean	38.70	48.78	52.80
	SD*	10.14	10.15	10.48
Second dose	1	37.6	47.7	51.2
	2	46.8	56.1	59.4
	3	29.7	38.8	43.4
	Mean	38.03	47.53	51.33
	SD	8.56	8.65	8.00

\*; standard deviation

Fig. 3 Serum levels and urinary excretion of cefamandole

K. K., 71 y.o., F, 31.5 kg  
Gastric cancer  
Cefamandole 1 g / 5 % glucose 20 ml, I.V. 5 minutes



査成績の改善もみられず無効と判定した。

症例: Case No. 16, K. M., 気管支拡張症 (Fig. 5)

昭和 37 年頃から咳嗽, 喀痰があり, 41 年頃から時に血痰を喀出していた。昭和 51 年 4 月に当科受診し, 気管支造影にて両側下肺の嚢胞状気管支拡張症と診断した。肺動脈シンチグラムでは主として両側下肺野における著明な血流不全がみられた。喀痰の性状は膿性で, そ

の量は 10~50 ml/日, 喀痰中細菌はインフルエンザ菌が  $\geq 10^7$  /ml に検出された。体位ドレナージおよび喀痰融解剤等の投与により, 喀出量は増加したが, これらの療法の限界に達したため, 本剤を 1 g  $\times$  2 /日にて点滴静注した。本剤投与後も自覚症状に加えて, 喀痰性状, 喀痰中インフルエンザ菌数, CRP, 血液ガス等の所見の改善がみられず, 本剤の臨床効果は無効であった。

#### ii) 急性膀胱炎

3 例の急性膀胱炎のうち 2 例が重篤な基礎疾患を有し, 1 例は肺癌, 他の 1 例は全身性進行性強皮症を基礎疾患として有する症例であった。それぞれの起炎菌は大腸菌, 腸球菌, 表皮ブ菌であったが, 本剤 1 g  $\times$  2/日を 4~7 日間投与することにより, 著効 1 例, 有効 2 例の結果を得た。

症例: Case No. 17, T. I., 急性膀胱炎 (肺癌) (Fig. 6)

52 年 1 月から肺癌再発のため入院加療中, 4 月 1 日から排尿時不快感が出現し, 徐々に増強, 4 月 4 日から 38.5°C の発熱をきたし, 尿沈渣にて多数の白血球とグラム陰性菌をみとめ, 尿培養にて大腸菌を  $10^6 \sim 10^7$  /ml に検出した。本剤を 1 g  $\times$  2 /日にて投与し, 計 6 g で著効を奏した症例である。

#### iii) 細菌性心内膜炎, 敗血症

細菌性心内膜炎の 2 例は基礎疾患にいずれも僧帽弁狭窄兼閉鎖不全を有するものである。1 例は血中から緑連鎖菌が分離され, 本剤を 2 g  $\times$  3 /日にて 5 日間点滴静注にて投与した。血中菌は陰性化した, 体温の正常化, その他の臨床的軽快が緩慢であったために, やや有効と判定した。他の 1 例は血中から黄色ブ菌が検出され, 本剤を 3 g  $\times$  2 /日にて点滴静注により投与し, 血中菌の陰性化と臨床的軽快傾向をみたが, 本剤投与中に臨床症状の悪化とともに血中に黄色ブ菌を再度証明したので無効と判定した。これらの 2 症例はいずれも以後に ABPC を投与し, 軽快をみた。

敗血症の 1 例は基礎疾患に心不全を有する症例で, 39.2°C の発熱と共に血中から黄色ブ菌, 尿中から肺炎桿菌が  $10^7$  /ml に分離された。本剤 2 g  $\times$  2 /日, 9 日間の点滴静注により軽快し, 有効と判定した。

#### iv) 肝膿瘍

高熱をきたし, シンチグラム所見その他により起炎菌不明の肝膿瘍と診断した 1 症例に, 本剤を 2 g  $\times$  2 /日にて 6 日間点滴静注により投与したが, 下熱効果が充分でなかったために投与量を 2 g  $\times$  3 /日にふやし, この 4 日間の投与により有効の成績を得た。

#### v) 不明熱

不明熱の診断のもとに本剤 1 g  $\times$  3 /日の点滴静注を試みたが, 癌性発熱であることが判明し, 本剤の投与を

Table 5 Therapeutic result of cefamandole

Case No.	Name	Sex	Age	B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Specimen	Causative organism	Dosage	Route	Total dose (g)	Clinical effect	Side effect and remarks
1	K.T.	M	32	52	Acute bronchitis	None	Sputum	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup> /ml → (-)	(2 g x 2) x 5 days	D.I.	20	Excellent	(-)
2	K.M.	M	28	60	Acute bronchitis	None	Sputum	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup> /ml → (-)	(2 g x 2) x 7 days	D.I.	28	Excellent	(-)
3	S.N.	M	73	46	Chronic bronchitis	Multiple myeloma	Sputum	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup> /ml → (-)	(1 g x 2) x 4 days	D.I.	8	Good	(-)
4	K.N.	M	65	39	Chronic bronchitis	None	Sputum	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>8</sup> /ml → (-) <i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>9</sup> /ml → (-)	(1 g x 2) x 6 days	D.I.	12	Good	(-)
5	T.T.	M	78	43	Chronic bronchitis	None	Sputum	<i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>9</sup> /ml → (-)	(1 g x 2) x 7 days	D.I.	14	Good	(-)
6	B.M.	M	68	40	Chronic bronchitis	Pulmonary emphysema	Sputum	Mixed infection → (-)	(1 g x 2) x 7 days	D.I.	14	Good	(-)
7	S.M.	M	71	50	Chronic bronchitis	None	Sputum	Mixed infection → (-)	(1 g x 3) x 5 days	D.I.	15	Good	(-)
8	I.U.	M	74	40	Chronic bronchitis	None	Sputum	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup> /ml → (-)	(1 g x 2) x 7 days	D.I.	14	Good	(-)
9	H.U.	M	63	50	Chronic bronchitis	Bronchial asthma	Sputum	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>7</sup> → 10 <sup>5</sup> /ml	(2 g x 2) x 4 days	D.I.	16	Poor	(-)
10	T.S.	M	46	45	Chronic bronchitis	Pulmonary silico-tuberculosis	Sputum	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml → (-) <i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup> /ml → (-)	(2 g x 1) x 14 days	D.I.	28	Good	(-)
11	A.T.	F	54	45	Acute pneumonia	Chronic bronchitis	Sputum	Unknown	(1 g x 3) x 12 days	I.V.	33	Good	(-)
12	S.O.	M	69	51	Acute pneumonia	Multiple myeloma	Sputum	<i>S. pneumoniae</i> 10 <sup>9</sup> /ml → (-)	(1 g x 2) x 6 days	D.I.	11	Good	(-)

Case No.	Name	Sex	Age	B.W.	Diagnosis	Underlying disease	Specimen	Causative organism	Dosage	Route	Total dose (g)	Clinical effect	Side effect and remarks
13	Y.S.	M	30	60	Acute pneumonia	None	Sputum	Unknown	(2 g x 2) x 10 days	D.I.	40	Good	GOT 16 → 49 GOT 20 → 73
14	N.K.	M	66	44	Acute pneumonia	Apoplexia	Sputum	Unknown	(2 g x 2) x 5 days	D.I.	20	Poor	(-)
15	S.I.	F	18	43	Acute pneumonia	None	Sputum	<i>M. pneumoniae</i> → (-)	(2 g x 2) x 7 days	D.I.	28	Poor	(-)
16	K.M.	F	64	48	Bronchiectasis	None	Sputum	<i>H. influenzae</i> 10 <sup>7</sup> → 10 <sup>6</sup> /ml	(1 g x 2) x 8 days	D.I.	16	Poor	(-)
17	T.I.	F	49	62	Acute cystitis	Lung cancer	Urine	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup> /ml → (-)	(1 g x 2) x 4 days	I.V.	6	Excellent	(-)
18	M.O.	F	47	35	Acute cystitis	Pulmonary fibrosis PSS	Urine	<i>S. faecalis</i> 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	(1 g x 2) x 7 days	D.I.	13	Good	(-)
19	Y.T.	M	55	62	Acute cystitis	None	Urine	<i>S. epidermidis</i> 10 <sup>5</sup> /ml → (-)	(1 g x 2) x 5 days	D.I.	20	Good	(-)
20	K.Y.	F	28	50	Endocarditis	MSI	Blood	<i>S. viridans</i> → (-)	(2 g x 3) x 5 days	D.I.	25	Fair	(-)
21	H.Y.	M	70	45	Endocarditis	MSI	Blood	<i>S. aureus</i> → <i>S. aureus</i>	(3 g x 2) x 24 days	D.I.	138	Poor	(-)
22	H.Y.	F	55	42	Sepsis	Heart failure	Blood Urine	<i>S. aureus</i> → (-) <i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup> /ml → (-)	(2 g x 2) x 9 days	D.I.	36	Good	(-)
23	T.S.	F	63	43	Liver abscess	None	NT*	Unknown	(2 g x 2) x 6 days (2 g x 3) x 4 days	D.I.	46	Good	(-)
24	K.K.	F	71	32	FUO	Gastric cancer		Unknown	(1 g x 3) x 5 days	I.V.	13	Unknown	(-)

\* NT ; not test

Table 6 Laboratory findings

Case No.	Proteinuria		RBC ( $\times 10^4$ )		WBC		ESR (1 hr)		CRP		GOT		GPT		A1-P		BUN		Creatinine	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	(-)	(-)	402	410	5,100	4,800	36	11	3 (+)	(-)	65	49	48	52	5.5	3.5	11.3	10.6	1.3	1.0
2	(-)	(-)	398	405	15,700	5,400	26	12	4 (+)	(-)	15	30	35	26	14.5	12.8	13.0	18.0	0.8	0.6
3	(-)	(-)	422	462	4,100	4,000	12	10	4 (+)	(-)	21	28	13	24	7.6	7.8	38.3	31.9	1.4	1.2
4	(-)	(-)	400	416	8,600	5,600	21	12	2 (+)	(-)	17	15	16	10	7.5	8.2	12.0	9.8	0.9	0.9
5	(-)	(-)	322	356	8,600	4,900	11	2	(+)	(-)	15	18	6	10	6.1	6.4	18.5	7.6	0.9	0.6
6	(±)	(-)	390	410	7,400	5,700	20	5	3 (+)	(-)	25	30	17	17	5.5	6.2	13.0	10.0	1.1	1.0
7	(-)	(-)	413	449	5,200	6,200	26	4	(+)	(-)	23	20	8	12	5.5	6.5	15.0	12.0	1.3	1.1
8	(-)	(-)	348	315	10,600	7,200	30	15	4 (+)	(-)	19	25	17	14	7.0	6.0	13.0	18.0	1.0	1.1
9	(-)	(-)	400	388	6,600	6,000	70	90	4 (+)	(-)	30	27	20	22	5.5	6.2	9.7	16.5	1.0	0.8
10	(±)	(±)	413	436	11,800	5,800	95	75	2 (+)	(-)	27	25	12	11	10.0	9.7	8.9	12.1	0.7	0.6
11	(-)	(-)	404	385	4,100	4,300	30	10	3 (+)	(-)	10	12	6	15	4.8	7.2	12.7	10.5	1.2	1.2
12	(-)	(-)	310	365	17,700	4,700	145	144	6 (+)	4 (+)	25	30	17	24	5.2	3.5	22.0	17.1	1.0	1.4
13	(-)	(-)	448	478	9,100	6,300	25	14	3 (+)	(-)	16	49	20	73	4.5	13.0	11.7	9.1	1.0	1.0
14	(-)	(-)	343	343	4,000	4,100	22	27	2 (+)	3 (+)	21	22	16	25	6.8	8.0	72.9	95.4	1.9	2.9
15	(-)	(-)	253	341	4,800	4,900	125	28	2 (+)	(-)	16	31	11	29	6.5	7.7	7.0	14.9	1.3	1.0
16	(-)	(-)	370	362	5,700	5,900	95	76	2 (+)	3 (+)	16	16	16	11	5.9	5.5	9.0	10.0	0.5	0.6
17	(+)	(-)	297	321	4,700	8,000	73	110	3 (+)	(-)	81	47	74	47	9.2	7.6	13.0	13.0	0.8	0.8
18	(-)	(-)	340	355	6,300	5,400	25	26	(-)	(-)	34	25	20	17	5.5	6.0	9.1	6.2	0.9	1.1
19	(-)	(-)	514	545	10,200	9,000	10	4	3 (+)	(-)	76	45	31	30	6.0	7.0	12.7	11.0	1.4	1.1
20	(+)	(++)	361	414	8,000	8,600	40	46	2 (+)	(+)	29	33	22	20	6.6	4.4	9.0	14.0	1.0	0.7
21	(+)	(+)	385	364	10,300	10,800	52	41	(+)	4 (+)	40	40	24	27	9.0	5.0	19.8	19.5	1.1	1.1
22	(±)	(±)	410	390	6,400	5,400	25	10	6 (+)	3 (+)	70	44	27	17	8.0	10.3	16.9	10.0	1.0	0.9
23	(-)	(-)	290	272	10,600	3,400	53	107	6 (+)	(+)	45	56	26	19	6.6	5.6	20.0	11.0	0.8	0.4
24	(+)	(+)	364	329	18,200	17,900	92	112	6 (+)	6 (+)	21	25	13	16	7.9	9.1	13.0	10.0	0.8	0.9

Fig. 4 Case A. T., 54 y. o., F., Acute pneumonia

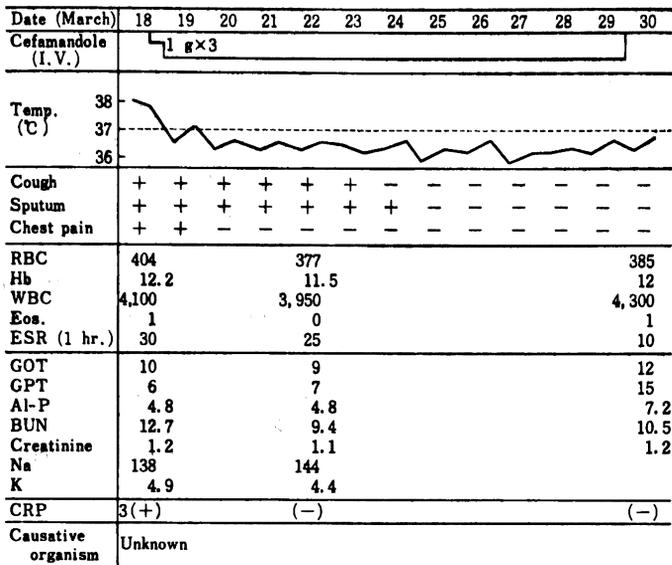


Fig. 5 Caes K. M., 64 y. o., F., Bronchiectasis

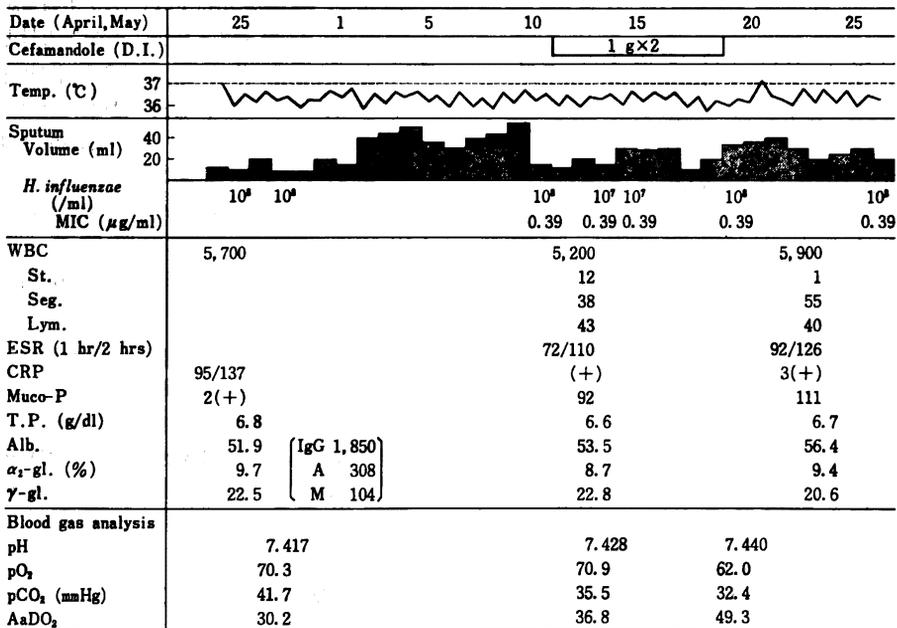


Fig. 6 Case T. I., 49 y. o., F., Acute cystitis (Lung cancer)

Date (April)	3	4	5	6	7	8	9
Cefamandole (I. V.)		1 g×1		1 g×2		1 g×1	
Temp. (°C)	36.5	37.5	38.5	37.5	37.5	37.0	36.5
Urination pain	+	+	+	-	-	-	-
WBC		8,000		7,100			
Urinalysis							
Protein	+	+	±	-	-	-	-
Glucose	-	-	-	-	-	-	-
Sediment							
RBC	3~8	1~5	0~1	0~1	3~6	0~2	
WBC	#	#	#	10~20	5~10	5~10	
Casts	-	-	-	-	-	-	
Epithel.	-	-	-	-	-	-	
Bacteria	#	#	±	-	-	-	
Urine culture							
E. coli	10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>	-	-	-	-	

中止した。

#### vi) インフルエンザ菌性呼吸器感染症と臨床効果

本菌による呼吸器感染症は急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 1 例の計 4 例で、本菌に対する本剤の MIC は 0.2~0.39  $\mu\text{g/ml}$  であった。1 日投与量は 1~2 g×2 / 日、投与方法はすべて点滴静注法で、臨床効果は 4 例中 2 例が著効、1 例が有効で、この 3 例の MIC と臨床効果は相関したが、無効症例の囊胞状気管支拡張症では MIC と臨床効果の間に解離がみられた。

#### vii) 呼吸器感染症における CMD の有効率

急性気管支炎 2 例、慢性気管支炎 8 例、急性肺炎 5 例、気管支拡張症 1 例の計 16 例の呼吸器感染症における臨床効果の内訳は著効 2 例、有効 10 例、無効 4 例で、その有効率は 75% であったが、本剤が抗菌力を持たない緑膿菌とマイコプラズマによる感染症の各 1 例を除外した症例での有効率は 85.7% であった。

#### viii) 副作用

本剤使用前後の諸検査成績を Table 6 に示した。副作用として重篤なものは認められず、GOT, GPT の軽度上昇が本剤を 2 g×2 / 日で 10 日間投与した Case No. 13 の急性肺炎の 1 症例にみられたのみであった。GOT, GPT の異常は投薬終了後 1 週間で正常に復した。

## VI. 考 察

呼吸器感染症の主要な起炎菌は肺炎球菌、インフルエンザ菌、緑膿菌に加えて肺炎桿菌である。従来のセファロスポリン系抗生物質はこれらの起炎菌のうち、インフルエンザ菌、緑膿菌に対する低感受性が弱点であったが、このたび開発された CMD は米国における CMD-

nafate による研究の結果、セファロスポリン系抗生物質の従来の抗菌力に加えて、インフルエンザ菌に対する強い抗菌力が特徴であると報告された<sup>2)</sup>。この抗菌力の拡大、増強は呼吸器感染症の化学療法上極めて有益であるが、CMD-nafate の問題点は体内で CMD-sodium と蟻酸になることであった。その後の CMD の改良により安定な CMD-sodium が開発されたので、CMD-sodium の基礎的研究と共に臨床の有用性に関する検討を行なった。

肺炎球菌に対する本剤の抗菌力は CMD-nafate のものと同等で<sup>5),6)</sup>、著者らがすでに報告している薬剤感受性成績<sup>7)</sup> と対比すると、本剤の抗菌力は CER には劣るが、CEZ と同等で、CEX, CFX にまさるものであり、ペニシリン系抗生物質との対比では PCG, ABPC, AMPC, PIPC, APPC には劣るが、TIPC と同等であった。

大腸菌および肺炎桿菌に対する本剤の感受性も CMD-nafate のものと同等であった<sup>5),6)</sup>。なお、他のセファロスポリン系薬剤との対比成績は、大腸菌では  $\text{CMD} > \text{CET} \geq \text{CFX}$ <sup>8)</sup>、肺炎桿菌では  $\text{CMD} = \text{CEZ} > \text{CET}$ <sup>9)</sup> で、CMD の優位性が報告されている。

インフルエンザ菌に対する本剤の MIC は 2 峰分布を呈し、95% が感性菌であった。著者らがすでに報告している本菌に対する感受性成績<sup>10)</sup> と対比すると、本剤の抗菌力は ABPC と AMPC の中間に相当し、従来のセファロスポリン系薬剤では得られなかった優れたものであった。この特性は CMD-nafate においても同様に報告されている<sup>11)</sup>。

CMD-sodium の感受性成績で、53 株中 3 株が MIC 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の耐性菌であったが、この耐性は  $\beta$ -ラクタメース以外の機構により獲得されたものと推定される<sup>12),13)</sup>。

ラットに本剤を筋注後の臓器内濃度の推移は本剤は腎から速やかに排泄される薬剤であることを示している。

本剤の蓄積性は点滴静注後の血中濃度、尿中濃度からは認められなかった。BARZA<sup>14)</sup> も CMD-nafate の連続投与が血中ピーク値、血中クリアランス時間、apparent volume of distribution の成績に影響をおよぼさず、その蓄積性がないことを報告している。これらのことは CMD は蓄積性がなく、連続投与が可能であることを示している。

本剤 1 g の静注時の血中ピーク値、半減期、尿中回収率の成績では、血中ピーク値がやや高値を示した。これは投与量が 32 mg/kg で、体重当たりの投与量が多かったためと考えられる。半減期および尿中回収率は CMD-nafate での成績<sup>15)</sup> と合致するものであった。

呼吸器感染症 16 例に対する本剤の有効症例数は 12

例で、有効率は 75% であった。本剤の無効症例 4 例の内訳は 2 例が本剤に感受性を示さない緑膿菌感染症とマイコプラズマ感染症、1 例は易感染性と個体の抵抗力の減弱が考えられる脳卒中に合併した肺炎、1 例は肺動脈系の血流不全がみられ、薬剤の病巣移行が充分には期待されない嚢胞状気管支拡張症で、これらは薬物の無効要因が理解され得るものであった。なお、本剤に耐性である緑膿菌、マイコプラズマを除外した症例での有効率は 85.7% となった。CMD-nafate の有効率は肺炎で 76.5%<sup>16)</sup>、肺炎をはじめとした呼吸器感染症で 82%<sup>17)</sup> と報告されているが、これらは著者らの CMD-sodium での有効率と同等のものであった。

インフルエンザ菌性呼吸器感染症 4 例中の急性気管支炎の 2 例は本剤 2 g × 2 / 日、5~7 日間の点滴静注で著効を呈したが、本菌に対する本剤の MIC を考慮すると、その投与量がさらに少ない量でも有効であったと考えられる。感染防禦能に影響をおよぼすような重篤な基礎疾患がなく、さらに肺に薬物の移行を妨げるような器質的変化が認められない症例における本菌感染症に対する本剤の投与量は、今後十分に検討されるべきであろう。

本剤の対象となった肺炎症例は少数ではあったが、宿主に特記すべき基礎疾患がなく、起炎菌が本剤に感受性を示す場合には、本剤の投与量は 2 g × 2 / 日、2 週間以内の点滴静注で充分な有効性を得ることが可能であると考へた。

急性膀胱炎 3 例に対する本剤の臨床効果は著効ないし有効であった。3 例中 1 例の起炎菌は本剤に感受性が低い腸球菌 (MIC 38 ± 16 μg/ml)<sup>6)</sup> であったが、本剤が腎からの排泄薬剤で、尿中に高濃度に移行するために有効となったものと推測した。

細菌性心内膜炎 2 症例の臨床効果はやや有効 1 例 (緑連菌)、無効 1 例 (黄色ブドウ菌) であったが、これらの症例はいずれも ABPC の投与により治癒した。これら 2 菌に対する MIC は測定していないが、CMD-nafate の MIC は緑連菌では 0.06~1.0 μg/ml<sup>18)</sup>、黄色ブドウ菌では ≤0.1~0.16 μg/ml<sup>19)</sup> に分布しているので、本剤の効果を期待したが、有効性を認めることはできなかった。このことは細菌性心内膜炎に対しては本剤よりも ABPC が適切な薬剤であることを示したものである。しかし、ペニシリン・アレルギーを有するものが細菌性心内膜炎に罹患した場合にはアレルギーの予防処置を講じてペニシリン投与を行なうが、ペニシリン以外の薬物投与が必要となる。このような場合にはセファロsporin系薬剤も対象薬剤として投与方法、投与量と共に考慮されねばならない。

本剤の副作用は 24 症例中 1 例に GOT, GPT の上昇が認められたのみで、この頻度は他のセファロsporin系薬剤と同程度であった。

以上、本剤の抗菌力は従来のセファロsporin系薬剤に比して優れ、特にインフルエンザ菌に対しては ABPC に匹敵するものであった。この優れた抗菌力のために、本剤はインフルエンザ菌性呼吸器感染症をはじめとした感染症に対して臨床的に極めて有用であると結論することができる。

さらに、本剤とアミノグリコシッド系抗生物質との併用による相剋効果<sup>18,19)</sup>、本剤とプロベネシッドとの併用による効果<sup>20)</sup> が *in vitro* あるいは *in vivo* において証明されているので、重症感染症、耐性菌感染症にはこれらの併用療法も考慮されるべきであろう。

## 謝 辞

本学第三内科 橋場邦武教授以下の諸氏の御協力に感謝する。

## 文 献

- 1) WICK, W. E. & D. A. PRESTON: Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1: 221~234, 1972
- 2) EYKYN, S.; C. JENKINS, A. KING, & I. PHILLIPS: Antibacterial activity of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic, compared with that of cephaloridine, cephalothin, and cephalexin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3: 657~661, 1973
- 3) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛: 咯痰内細菌叢定量培養法—— $\geq 10^7$ /ml の意義——。日胸疾会誌 16: 77~89, 1978
- 4) 松本慶蔵, 野口行雄, 宇塚良夫, 今岡 誠, 中島康雄, 渡辺貴和雄, 荒井澄夫, 木村久男, 西岡きよ, 本田一福: Cefatrizine に関する基礎的・臨床的研究——インフルエンザ菌およびインフルエンザ菌性呼吸器感染症を中心に——。Chemotherapy 24: 1800~1807, 1976
- 5) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6: 177~182, 1974
- 6) MEYERS, B. R.; B. LENG & S. Z. HIRSCHMAN: Cefamandole: Antimicrobial activity *in vitro* of a new cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8: 737~741, 1975
- 7) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 鈴木 寛, 宇塚良夫, 岩崎温子: 病原性の明確な肺炎球菌の抗菌物質感受性と血清型別。Chemotherapy 25: 2988~2992, 1977
- 8) WASHINGTON II, J. A.: Differences between cephalothin and newer parenterally absorbed cephalosporins *in vitro*: A justification for separate disks. *J. Infect. Dis.* 137(Suppl.): S 32~S 37, 1978

- 9) SHEMONSKY, N. K.; I. CARRIZOSA & M. E. LEVISON: *In vitro* activity and pharmacokinetics in patients of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8: 679~683, 1975
- 10) 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 宇塚良夫, 鈴木 寛, 野口行雄, 永武 毅: インフルエンザ菌の抗生物質感受性 (PC 耐性菌の出現) と血清型別および保存法と輸送. *Chemotherapy* 26: 167~174, 1978
- 11) WILLIAMS, J. D. & J. ANDREWS: Sensitivity of *Haemophilus influenzae* to antibiotics. *Br. Med. J.* 1: 134~137, 1974
- 12) KATTAN, S.; P. CAVANAPH & J. D. WILLIAMS: Relationship between  $\beta$ -lactamase production by *Haemophilus influenzae* and sensitivities to penicillins and cephalosporins. *J. Antimicrob. Chemoth.* 1: 79~84, 1975
- 13) 西岡きよ, 荒井澄夫, 本田一陽, 会田 博, 滝島 任: 呼吸器感染症 患者の喀痰より分離された  $\beta$ -lactamase 産生 *Haemophilus influenzae*. *医学のあゆみ* 106: 199~201, 1978
- 14) BARZA, M.; S. MELETHIL, S. BERGER & E. C. ERNST: Comparative pharmacokinetics of cefamandole, cephalixin, and cephalothin in healthy subjects and effect of repeated dosing. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 421~425, 1976
- 15) GRIFFITH, R. S.; H. R. BLACK, G. L. BRIER & J. D. WOLNY: Cefamandole: *In vitro* and clinical pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 814~823, 1976
- 16) MINOR, M. R.; M. A. SANDE, J. A. DILWORTH & G. L. MANDELL: Cefamandole treatment of pulmonary infection caused by gram-negative rods. *J. Antimicrob. Chemoth.* 2: 49~53, 1976
- 17) PERKINS, R. L.; R. J. FASS, J. F. WARNER, R. B. PRIOR, T. M. FILE, R. R. TIGHT, G. G. WILLIAM, 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.): S110~S118, 1978
- 18) GENTRY, L. O.: Efficacy and safety of cefamandole plus either gentamicin or tobramycin in therapy of severe gram-negative bacterial infections. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S144~S149, 1978
- 19) VALENTI, A. J.; A. J. SINISCALCHI & V. T. ANDRIOLE: *In vitro* synergy of cefamandole-tobramycin combinations. *Yale J. Biology and Medicine* 50: 177~182, 1977
- 20) GRIFFITH, R. S.; H. R. BLACK, G. L. BRIER & J. D. WOLNY: Effect of probenecid on the blood levels and urinary excretion of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 11: 809~812, 1977

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

KEIZO MATSUMOTO, HIROSHI SUZUKI, YUKIO NOGUCHI, KIMITOSHI TAMAKI,  
YOSHIO UZUKA, HARUMI SHISHIDO, MASATOSHI IDE, TSUYOSHI NAGATAKE,

KENJI TSUCHIHASHI, MIKIO TAGUCHI and KIWAO WATANABE

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

MASATO HAYASHI

Second Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

HISAO KIMURA

Department of Internal Medicine, Fukushima Rōsai Hospital

Laboratory and clinical studies on cefamandole sodium were performed with following results.

1. Antibacterial activity of cefamandole sodium against respiratory pathogenic bacteria isolated from sputum was measured.

1) MIC values against 53 strains of *Haemophilus influenzae* ranged from 0.2 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$ . Only a few strains of this organism were resistant to cefamandole sodium. Cefamandole sodium was active almost the same as ampicillin and its antibacterial activity was 32 to 64 times superior to those of CEZ and CEX.

2) MIC values against 50 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 7 strains of *Escherichia coli* and 19 strains of *Klebsiella pneumoniae*, ranged from 0.05 to 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , 0.20 to 12.5  $\mu\text{g/ml}$  and 0.20 to 3.13  $\mu\text{g/ml}$  respectively.

2. After intramuscular administration of cefamandole sodium 20 mg/kg in rats, the tissue concentrations reached peak level at 15 minutes and they were in the following order of kidney, serum, lung and liver. One to two hours later, cefamandole was not detectable in all organs.

3. Two grams of cefamandole sodium was administered intravenously to three healthy subjects over two hours. The mean values of the peak serum levels and serum half-life values were  $57.00 \pm 19.16 \mu\text{g/ml}$  and  $37.00 \pm 1.73$  minutes. Excretion rate in the urine during five hours was  $52.80 \pm 10.48$  percent.

4. In the study on the three healthy subjects, repeated administration of 2 g of cefamandole sodium had no influence on the peak serum levels, serum half-life and urine concentration.

5. Cefamandole sodium was given to 16 patients with respiratory tract infections, 3 patients with acute cystitis, 2 patients with bacterial endocarditis, one patient with sepsis and one patient with liver abscess. The dosage was 1 to 3 g and the drug was administered mainly by instillation every 12 hours.

In the cases with respiratory tract infections (2 cases with acute bronchitis, 8 cases with chronic bronchitis, 5 cases with acute pneumonia and 1 case with bronchiectasis), cefamandole sodium was evaluated to be "excellent" in 2 cases, "good" in 10 cases and "poor" in 4 cases. Four cases that failed to respond satisfactorily to cefamandole sodium included each case with *Pseudomonas aeruginosa* and *Mycoplasma pneumoniae* infection, one case with acute pneumonia complicated with apoplexia and one case of saccular bronchiectasis. Clinical recovery was observed in 12 (75%) in 16 patients with respiratory tract infections. In the cases with respiratory tract infection due to *Haemophilus influenzae*, clinical recovery with correlated MIC except for one case of saccular bronchiectasis.

On the other hand, this antibiotic was evaluated to be "excellent" and "good" in all cases with acute cystitis, "fair" or "poor" in the two cases with bacterial endocarditis, and "good" in the each case of sepsis and liver abscess.

6. As side effects S-GOT and S-GPT increased in one case, but they returned to normal by discontinuation of the antibiotic.