

尿路感染症に対する Cefamandole の臨床的検討

今 野 繁・宮 原 茂・江 藤 耕 作

久留米大学医学部泌尿器科学教室

久留米大学医学部泌尿器科入院患者のうち尿路感染症と診断された 20 例に、新しい Cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole を 1 回 0.5 g, 1 日 3 回, 5~7 日間静注にて投与した。臨床成績は著効 4 例 (20%), 有効 8 例 (40%), 無効 8 例 (40%) で、有効率は 60% であった。そのうち急性単純性尿路感染症が 2 例でいずれも著効, 複雑性尿路感染症が 18 例で有効率 55.6% であった。起炎菌別有効率は, *E. coli* 70%, *Klebsiella* 33.3%, *Proteus mirabilis* 50%, *Serratia* 0%, *Staphylococcus aureus* 100%, *Enterococcus* 100%, *Enterobacter aerogenes* 100% であった。

副作用としては、軽度の悪心、嘔気を 1 例に認めた以外は重篤な副作用もなく、また、本剤によると思われる投与前後の臨床検査値の異常値も認められなかった。

緒 言

Cefamandole は 1970 年、米国 Eli Lilly 社において開発された新しい Cephalosporin 系の抗生物質である。諸外国では Cefamandole nafate (Cefamandole sodium の formyl ester) を使用しているが、わが国へは Cefamandole sodium (CMD) が導入され、その構造式は Fig. 1 に示す通りである。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広い抗菌作用を有し^{1,2,3)}、特に *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Proteus inconstans*, *Enterobacter*, *Citrobacter* に対しては強い抗菌力を示し、また *H. influenzae* に対しても ABPC に近い抗菌力を示している⁴⁾。

今回、我々は本剤の提供を受け、尿路感染症に対する臨床効果と副作用を検討したのでその成績を報告する。

2. 臨床効果判定基準

臨床効果判定は UTI 研究会作成による UTI 薬効評価基準⁵⁾ に準じて行なった。

3. 臨床成績

Cefamandole 投与 20 例中、著効 4 例 (20%), 有効 8 例 (40%), 無効 8 例 (40%) で、有効率は 60% であった (Table 1)。

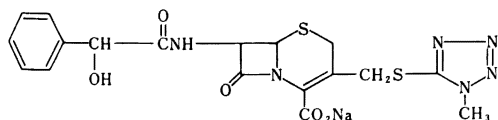
疾患別効果については、単純性と複雑性尿路感染症に分けてみると、単純性では 2 例とも著効で、有効率は 100% であり、複雑性では 18 例中 10 例が有効以上で、有効率は 55.6% であった。

起炎菌としては、*E. coli* 10 株, *Klebsiella* 3 株, *Proteus mirabilis* 2 株, *Serratia* 2 株, *Staphylococcus aureus* 1 株, *Enterococcus* 1 株, *Enterobacter aerogenes* 1 株を検出した。起炎菌別の効果は、*E. coli* 10 例中 7 例 (70%), *Klebsiella* 3 例中 1 例 (33.3%), *Proteus mirabilis* 2 例中 1 例 (50%), *Serratia* 2 例中 0 (0%), *Staphylococcus aureus* 1 例中 1 例 (100%), *Enterococcus* 1 例中 1 例 (100%), *Enterobacter aerogenes* 1 例中 1 例 (100%) がそれぞれ有効であった (Table 2)。

臨床分離菌に対する CMD の MIC を日本化学療法学会標準法に従って測定した。感受性測定用培地は感受性ディスク用培地 (ニッスイ)、増菌培地はトリプト・ソイ・ブイヨン (栄研) を使用し、寒天平板希釈法で測定した。その結果は Table 1 に示すとおりで、*E. coli*, *Klebsiella* に対し強い抗菌力を示したが、*Serratia* に対してはほとんど抗菌力を示さなかった。

臨床効果との相関では、症例 5, 6, 7, 14, 17 では

Fig. 1 Chemical structure of cefamandole



1. 対象症例および投与方法

当科入院患者のうち、急性、慢性腎盂腎炎および慢性膀胱炎患者 20 例を対象とした。年齢分布は 22 才~78 才で、性別では、男性 10 例、女性 10 例であった。対象疾患は、急性単純性腎盂腎炎 2 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例、慢性複雑性膀胱炎 13 例であった。

投与方法は、全例とも 1 回 0.5 g を 5 ml の生理食塩水に溶解し、1 日 3 回 (8 時間毎) 5 日間連続 one shot 静注にて投与した。

Table 1 Clinical effect with cefamandole

No.	Age	Sex	Clinical diagnosis	Underlying disease	Indwelling catheter	Dosage of CMD		Clinical symptoms
						Daily dose (g x times)	Duration (days)	
1	32	F	Acute pyelonephritis	(-)	(-)	0.5 x 3	5	(++)
2	46	F	Acute pyelonephritis	(-)	(-)	0.5 x 3	5	(++)
3	22	M	Chronic pyelonephritis	Right ureteral stone Right ureteral polyp	(-)	0.5 x 3	5	(-)
4	68	F	Chronic pyelonephritis	Bilateral hydronephrosis	(+)	0.5 x 3	5	(-)
5	22	F	Chronic pyelonephritis	Right renal stone	(-)	0.5 x 3	5	(-)
6	58	F	Chronic pyelonephritis	Bilateral hydronephrosis	(+)	0.5 x 3	5	(-)
7	39	F	Chronic pyelonephritis	Bilateral hydronephrosis	(-)	0.5 x 3	5	(-)
8	42	M	Chronic cystitis	Bladder tumor	(-)	0.5 x 3	5	(++)
9	68	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	(-)	0.5 x 3	5	(++)
10	72	M	Chronic cystitis	Bladder tumor	(-)	0.5 x 3	5	(-)
11	70	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	(-)	0.5 x 3	5	(+)
12	61	F	Chronic cystitis	Bladder tumor	(-)	0.5 x 3	5	(++)
13	70	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	(-)	0.5 x 3	5	(-)
14	54	F	Chronic cystitis	Vesical fistula	(+)	0.5 x 3	5	(-)
15	45	F	Chronic cystitis	Bladder tumor	(-)	0.5 x 3	5	(-)
16	41	F	Chronic cystitis	Vesicovaginal fistula	(-)	0.5 x 3	5	(++)
17	75	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	(+)	0.5 x 3	5	(-)
18	78	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	(+)	0.5 x 3	5	(-)
19	72	M	Chronic cystitis	Prostatic hypertrophy	(+)	0.5 x 3	5	(-)
20	68	M	Chronic cystitis	Prostatic cancer	(+)	0.5 x 3	5	(-)

Urinary findings before treatment				Urinary findings after treatment					Clinical effect	Side effect
WBC	Causative organism	MIC		Clinical symptoms	WBC	Causative organism	MIC			
		10 ⁴ /ml	10 ⁵ /ml				10 ⁴ /ml	10 ⁵ /ml		
(+++)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	0.78	1.56	(-)	(-)	(-)			Excellent	(-)
(+)	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml	0.39	0.78	(-)	(-)	(-)			Excellent	(-)
(+)	<i>S. aureus</i> 3 x 10 ⁵ /ml	0.78	1.56	(-)	(-)	(-)			Excellent	(-)
(+)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁴ /ml	3.13	6.25	(-)	(+)	(-)			Good	(-)
(+++)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	0.39	0.39	(-)	(+++)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ /ml	1.56	3.13	Poor	(-)
(+++)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	3.13	12.5	(-)	(+++)	<i>Serratia</i> 10 ⁵ /ml	>100	>100	Poor	(-)
(++)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ /ml	6.25	12.5	(-)	(+++)	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ /ml	>100	>100	Poor	(-)
(++)	<i>E. coli</i> 10 ⁴ /ml	3.13	12.5	(+)	(-)	(-)			Excellent	(-)
(+)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	3.13	6.25	(-)	(±)	(-)			Good	(-)
(+)	<i>E. coli</i> 10 ⁵ /ml	0.78	1.56	(-)	(±)	(-)			Good	(-)
(+)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	0.78	3.13	(±)	(±)	(-)			Good	(-)
(++)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	0.39	1.56	(+)	(+)	<i>E. coli</i> 10 ² /ml	0.39	1.56	Good	(-)
(+++)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	0.78	0.78	(-)	(+++)	(-)			Good	(-)
(+)	<i>Enterococcus</i> 10 ⁶ /ml	>100	>100	(-)	(-)	<i>Serratia</i> 10 ² /ml	>100	>100	Good	(-)
(++)	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁶ /ml	12.5	12.5	(-)	(±)	<i>Pseudomonas</i> 10 /ml	>100	>100	Good	(-)
(+++)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	25.0	>100	(+)	(+)	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	25.0	>100	Poor	(-)
(+)	<i>Klebsiella</i> 3 x 10 ⁴ /ml	0.78	6.25	(-)	(-)	<i>Pseudomonas</i> 5 x 10 ⁵ /ml	>100	>100	Poor	Nausea
(+)	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml	>100	>100	(-)	(+++)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁶ /ml	>100	>100	Poor	(-)
(++)	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁶ /ml	>100	>100	(-)	(++)	<i>Pseudomonas</i> 10 ⁶ ml	>100	>100	Poor	(-)
(++)	<i>Serratia</i> 10 ⁶ /ml	>100	>100	(-)	(++)	<i>Providencia</i> 10 ⁶ ml	>100	>100	Poor	(-)

Table 2 Clinical results classified by organism

Organism	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effective rate
<i>E. coli</i>	10	2	5	3	70 %
<i>Klebsiella</i>	3		1	2	33.3 %
<i>Proteus mirabilis</i>	2	1		1	50 %
<i>Serratia</i>	2			2	0 %
<i>S. aureus</i>	1	1			100 %
<i>Enterococcus</i>	1	(-)	1		100 %
<i>E. aerogenes</i>	1		1		100 %

Table 3 Result of laboratory findings before and after cefamandole treatment

Cases		Ht (%)	Hb (g/dl)	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	GOT (K.A.u)	GPT (K.A.u)	Al - P (K.A.u)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na	K	Cl
1	Before	32	12.5	350	12,000	25	20	5	12.0	1.3	138	4.6	100
	After	35	12.8	345	9,000	22	20	10	10.0	1.2	132	4.5	96
2	Before	32	12.6	350	11,500	25	20	6	12.0	1.1	142	4.8	96
	After	38	12.8	320	9,600	20	18	6	15.0	1.2	140	4.5	100
3	Before	45.3	15.7	514	6,000	11	8	8.7	17.4	0.9	141	3.9	105
	After	45	14.6	470	5,000	12	8	9.3	20.7	1.0	143	4.3	106
4	Before	41.1	12.9	439	6,400	18	10	9.3	18.0	1.2	138	4.2	96
	After	39.8	12.6	420	6,200	20	15	10.2	17.8	1.2	140	4.4	101
5	Before	34	11.2	374	4,800	17	8	5.1	9.0	0.9	142	3.8	107
	After	37	12.5	425	4,200	37	22	6.4	10.8	0.8	141	4.5	102
6	Before	35	11.5	358	6,900	17	9	11.8	30.0	1.3	139	5.2	111
	After	34	11.5	368	5,400	14	8	13.5	31.0	1.2	139	5.3	110
7	Before	37	12.0	389	7,400	12	9	5.4	13.0	0.7	141	4.2	105
	After	40	13.2	433	7,300	13	7	8.1	13.0	1.0	138	4.0	105
8	Before	38	13.8	433	3,800	21	20	7.6	22.0	1.4	138	3.9	99
	After	40	14.2	454	3,900	23	23	9.8	10.0	0.9	139	4.4	99
9	Before	32	11.5	320	11,000	32	28	10	16.0	1.2	132	4.5	100
	After	35	12.8	300	9,700	28	25	11	20.0	1.5	135	5.0	96
10	Before	29	10.0	290	9,500	28	25	6	25.0	2.0	142	4.8	102
	After	30	10.4	300	9,000	30	26	8	30.0	2.2	140	4.5	106
11	Before	32	12.4	310	9,800	32	15	6	16.0	1.5	140	4.5	100
	After	30	11.5	300	9,000	28	20	8	20.0	1.5	138	5.0	98
12	Before	40	12.4	409	7,200	11	7	6.4	15.2	0.8	145	4.5	107
	After	35	11.5	333	5,000	12	8	7.0	12.3	0.6	145	4.1	109
13	Before	42.5	13.2	500	8,600	30	13	11.3	25.0	1.2	145	4.5	103
	After	41.5	13.2	486	8,000	28	16	11.6	18.0	1.1	144	4.4	101
14	Before	42	15.0	450	4,000	28	25	12.4	15.8	1.1	142	4.0	107
	After	42	14.7	445	3,400	31	30	14.3	15.4	0.9	140	4.4	104
15	Before	39	13.0	385	5,100	15	9	4.9	16.2	0.5	139	4.3	105
	After	40	13.1	392	5,000	16	7	6.5	12.0	0.6	141	4.1	107
16	Before	32	10.2	328	5,000	12	11	6.7	16.3	1.2	139	4.5	108
	After	35	11.7	360	4,300	11	13	6.7	13.8	1.2	139	4.1	107
17	Before	30	9.6	335	5,000	14	15	12.0	38.0	1.8	139	5.2	105
	After	31	10.6	365	4,600	16	8	10.3	27.5	2.2	141	4.5	105
18	Before	41.1	14.9	495	9,400	25	15	16.9	16.4	1.2	142	4.5	102
	After	41.3	15.0	499	9,600	23	14	17.3	16.0	1.0	138	4.4	100
19	Before	34	12.5	360	4,700	18	16	3.7	9.5	0.6	137	4.3	103
	After	32	11.5	330	4,500	17	10	4.5	13.0	1.0	139	4.3	105
20	Before	39.4	13.3	425	5,900	76	33	180	17.4	0.8	141	4.7	103
	After	39.5	13.3	438	6,200	58	28	230	16.2	0.7	141	4.5	98

相関を示さなかったが、その他の症例は相関を示した。

4. 副作用

投与症例中血管痛、アレルギー性反応を訴えるものはなかったが、胃腸症状として、悪心嘔気を 1 例認めた(症例 17)。しかし、症状は軽く、投与を中止するほどのことはなかった。投与前後の血液所見は Table 3 に示すとおりで、投与後、異常値を示す症例はなかった。

5. 考 按

CMD はグラム陽性菌および *Pseudomonas*, *Serratia* を除くグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示す Cephalosporin 系抗生剤である。特に、本剤は尿路感染症の起炎菌として良く分離される *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* に対し優れた抗菌力を示し⁶⁾、また本剤の血中半減期は短く、すみやかに尿中へ排泄される⁷⁾。したがって、本剤の抗菌力と尿中への高濃度移行を考え合わせると、尿路感染症に対し十分効果が期待できると考えられる。

今回、我々は急性単純性尿路感染症 2 例と慢性複雑性尿路感染症 18 例に CMD を 1 回 0.5 g, 1 日 3 回, one shot 静注で投与した。

急性単純性尿路感染症の 2 例は、*E. coli* と *Proteus mirabilis* が分離され、いずれも本剤に高感受性を示し著効であった。一方、複雑性尿路感染症 18 例では著効 2 例、有効 8 例、無効 8 例で、有効率 55.6% であった。その分離菌別臨床効果は、*E. coli* 9 例中 6 例 (66.7%), *Klebsiella* 3 例中 1 例 (33.3%) が有効以上であり、また *Staphylococcus aureus* 1 例、*Enterococcus* 1 例、*Enterobacter* 1 例は、ともに有効以上であった。しかし、*Serratia* 2 例、*Proteus mirabilis* 1 例には、効果が認められなかった。慢性複雑性尿路感染症は、基礎的疾患や留置カテーテルを除去しないかぎり臨床効果が

期待できないこともあり、その点を考慮すれば、これは妥当な成績と考える。

副作用として軽度の悪心、嘔気を 1 例に認めた以外は重篤な副作用もなく、また本剤によると思われる投与前後の臨床検査値の異常は認めなかった。

今日の検討で、CMD は *Pseudomonas*, *Serratia* 感染以外の尿路感染症に対し、有効性および安全性において満足すべき薬剤であることを示唆したと考える。

文 献

- 1) EYMW, 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 Chemother.* 3: 657~661, 1973
- 2) MEYERS, B. R.; B. LENG & S. Z. HIRSCHMAN: Cefamandole, antimicrobial activity *in vitro* of a new cephalosporin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 8: 737~741, 1975
- 3) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 6: 177~182, 1974
- 4) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV Cefamandole. 東京, 1978
- 5) 河田幸道: 第 25 回日本化学療法学会総会 尿路感染症における薬効評価について。岐阜, 1977
- 6) 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
- 7) FONG, I. W.; E. D. RALPH, E. R. ENGELKING & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 9(1): 65~69, 1976

CLINICAL STUDIES OF CEFAMANDOLE IN URINARY TRACT INFECTION

SHIGERU KONNO, SHIGERU MIYAHARA and KOSAKU ETO

Department of Urology, Kurume University School of Medicine

1. Cefamandole (CMD) was administered to the patients with urinary tract infections for 5 days at a daily dose of 1.5 g by intravenous injection.
2. The clinical effects of CMD were excellent in 4 cases, good in 8 cases, and poor in 8 cases out of 20 cases, the efficacy rate being 60.0%.
3. Classified by causative organism, the efficacy rate was 70.0% in the infections due to *E. coli*, 33.3% in those due to *Klebsiella* and 50% in those due to *Proteus mirabilis*. In each one case due to *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* and *Enterobacter*, excellent or good clinical effects were obtained. Two cases due to *Serratia* were not responsible to CMD.
4. As to side effect, 1 case of nausea out of 20 cases was observed.