

Cefamandole の体内動態および臨床成績

斎藤 玲・加藤 康道・石川 清文

上村 裕樹・小田柿榮之輔

北海道大学第二内科

富沢 磨須美

札幌北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

新しい Cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole の体内動態と臨床成績について検討した。

健康成人男子 6 名に 1.0 g 静注後の血中濃度は、10 分で 133.5 $\mu\text{g/ml}$, 30 分 42.7 $\mu\text{g/ml}$, 60 分 18.6 $\mu\text{g/ml}$, 120 分 4.3 $\mu\text{g/ml}$, 180 分後は 1.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中半減時間は 26.9 分であった。尿中排泄は 4 時間までで 96.7% が排泄された。

9 名の患者を 3 群に分け、0.5 g 筋注、1.0 g 静注、1.0 g 1 時間点滴静注で投与し、血中濃度、血中半減時間、尿中排泄をみた。患者は高令者ばかりのため、血中濃度の持続傾向と尿中排泄の遅延傾向を認めた。

臨床成績は呼吸器および尿路感染症患者 30 名について検討した。呼吸器感染症の 9 例では著効 3 例、有効 6 例、尿路感染症の 21 例は著効 8 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 3 例となり、全体の有効率は 83.3% であった。検出菌は *E. coli*, *Haemophilus* などが多かったが、細菌学的な菌消失率は 73.3% であった。副作用に関しては全く認められなかったが、臨床検査成績で 1 例に投与中軽度の好酸球増多を認めたものがあった。

Cefamandole は米国 Eli Lilly 社にて開発された新しい Cephalosporin 系製剤である。本剤の抗菌力の特長は、従来の Cephalosporin 系製剤に較べて、グラム陰性桿菌に対して、抗菌力の改善、拡大が示されたことである。特に、*Proteus vulgaris* を除く *Proteus* 属、*Enterobacter* 属、*Citrobacter* 等に対して強い抗菌力を持ち、*Haemophilus influenzae* に対しても Ampicillin と同等の抗菌力を示している¹⁻³⁾。本剤について、体内動態および臨床成績について検討を行なったので報告する。

方 法

1) 体内動態

a) 6 名の健康男子 volunteer (年齢 19~23 才、平均 20.8 才、体重 57~69 kg、平均 62.7 kg) に、Cefamandole 1.0 g を 4 分間で静注し、血中濃度および尿中排泄の推移をみた。血中濃度については、最小自乗法により、血中半減時間を算出した。また、各血液検体について、GOT, GPT, AI-P, LDH, BUN, Creatinine などの変化を測定した。

b) 9 名の患者 (年齢 56~80 才、体重 40~60 kg) に対し、各 3 名ずつに、0.5 g 筋注、1.0 g 静注 (5 分間)、1.0 g 点滴静注 (1 時間) を行ない、血中濃度および尿中排泄の推移をみた。なお、患者は腎機能検査正

常範囲内のものについて行なったが、殆んどが高令者であった。血中半減時間も同様に算出した。

C) 採取検体の濃度測定は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする 薄層平板カップ法またはディスク法によった。基層培地は普通寒天培地 (栄研, pH 7.0) を用いた。標準曲線は、血清はヒトプール血清希釈、尿は pH 7.0 phosphate buffer 希釈を用いた。なお、尿はこの buffer にて 10 倍以上に希釈して測定した。

2) 臨床成績

北海道大学第二内科および関連施設における内科的感染症 30 例に対して Cefamandole を投与し、その臨床効果について検討した。投与量は 1 日 1~4 g とし、患者により筋注、静注、点滴静注などの方法により、2~3 回に分けて投与された。投与期間は 7 日間を原則としたが、症例により長期間投与されたものもあった。効果判定として細菌学的効果と臨床効果に分けて検討した。細菌学的効果は、病巣検体から得られた検出菌の消長により、菌消失、再排菌を伴った菌消失、菌不変、菌交代などに区別した。なお、呼吸器感染症で病巣から検体採取不能になった例は菌消失として取り扱った。なお、検出菌については、Cefamandole ディスクにより感受性を測定した。臨床効果については、臨床症状の改善の程

度により、主治医によって、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。本剤による臨床検査値に対する影響をみるため、投与前後において、赤血球数、Hb、Ht、白血球数、血液像、血小板数、GOT、GPT、Al-P、BUN、Creatinine、直接クームス試験などの検査を行った。

結 果

1) 体内動態

a) 6名の健康男子 volunteer に Cefamandole 1.0 g を4分間で静注後の、血中濃度、血中半減時間 ($T/2$) および尿中排泄については Table 1 に示した。注射後10分で110~160 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示し平均133.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。以後急激に減少し、30分で42.7、60分で18.6、120分で4.3、180分で1.4であった。 $T/2$ は25.3~29.0分で、平均26.9分と短かった。尿中排泄は極めて速く、0~1時間で、703.8~806.4 mg が排泄されている。尿中濃度は尿量により影響されるが、

2,100~9,750 $\mu\text{g/ml}$ と極めて高い濃度であった。2~4時間では低濃度になり、43~725 $\mu\text{g/ml}$ であった。0~4時間の排泄率は92.1~98.8%で、平均96.7%であり、短時間で大部分のものが尿中に排泄されることを示した。

この試験の間の血液検体で測定した GOT、GPT と、試験の前後で調べた Al-P、LDH、BUN、Creatinine について Fig. 1, 2 に示した。C例において、GOT、Al-P、LDH に180分のみに異常値が認められた。本剤との因果関係は不明である。

b) 9名の患者を3群に分け、筋注、静注、点滴静注により、Cefamandole を投与し、血中濃度、血中半減時間、尿中排泄などの成績は Table 2 に示した。0.5 g 筋注では、血中濃度は30分にピークがあって、16~24.5 $\mu\text{g/ml}$ で平均18.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。240分では平均1.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中半減時間は37.8~102.2分と症例によりばらつきがあったが、平均63.5分であった。尿中排泄率は4時間までで、平均75.6%であった。尿中濃度は420~1,650 $\mu\text{g/ml}$ であった。1.0 g

Table 1 Blood level, half-life ($T/2$) and urinary excretion of cefamandole following 1.0 g intravenous administration in 6 healthy male volunteers

Name	Age	B.W. (kg)	Blood level ($\mu\text{g/ml}$)					$T/2$ (min.)	Urinary excretion (mg)			
			10	30	60	120	180 min.		0~1	1~2	2~4hr.	Total (%)
A. K.S.	22	57	145	44	18	3.6	1.2	25.5	743.85	154.1	63.24	96.1
B. A.N.	19	60	160	52	23	7	2.1	29.0	756	151.8	75.285	98.3
C. H.T.	19	63	125	37	14	3.9	1.3	27.6	703.8	156.6	60.45	92.1
D. Y.N.	22	58	132	45	21.5	4.5	1.6	27.6	777	161.25	23.65	96.2
E. Y.K.	20	69	129	43	21	4.2	1.0	25.3	760.5	162.75	63.075	98.6
F. M.H.	23	69	110	35	14	2.7	0.95	25.6	806.4	138.6	43.2	98.8
Mean			133.5	42.7	18.6	4.3	1.4	26.9	757.9	154.2	54.8	96.7

Fig. 1 Monitor of GOT and GPT in serum of the test of 6 healthy male volunteers administered 1.0 g of cefamandole intravenously

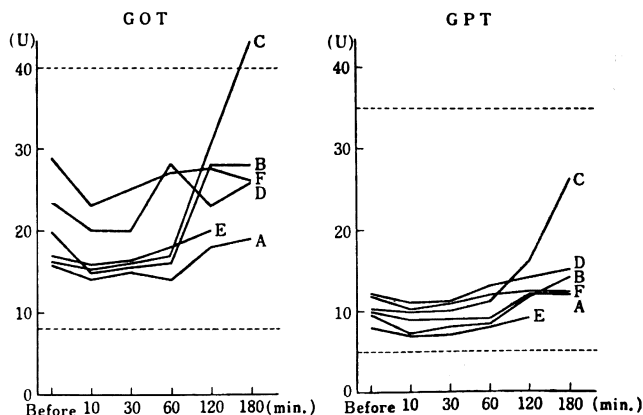


Fig. 2 Monitor of Al-P, LDH, BUN and creatinine in serum of the test of 6 healthy male volunteers administered 1.0 g of cefamandole intravenously

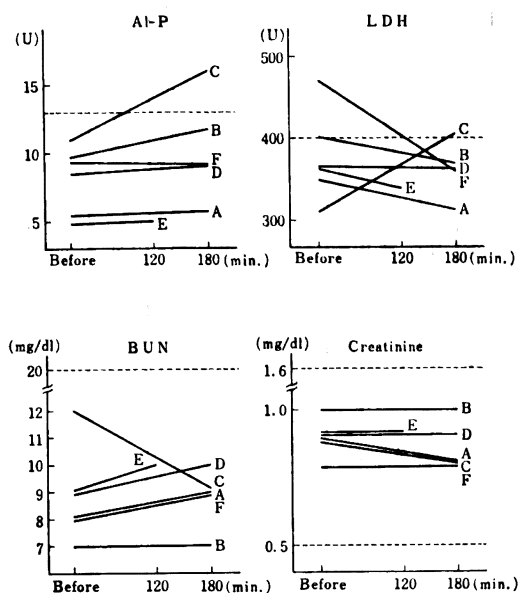


Fig. 3 Mean blood levels of cefamandole in 6 healthy volunteers and 9 patients (each 3 patients administered by intramuscular, intravenous and drip infusion)

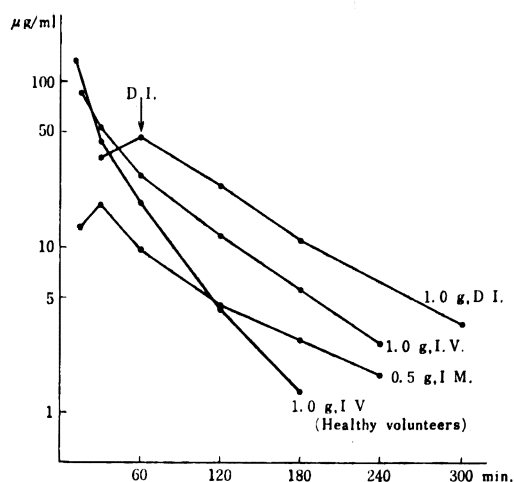


Table 2 Blood level, half-life ($T/2$) and urinary excretion of cefamandole in 9 patients following administration of cefamandole

a) 0.5 g, I. M.

Name	Age	B.w. (kg)	Blood level (μg/ml)					$T/2$ (min.)	Urinary excretion (mg)		
			15	30	60	120	240 min.		0 ~ 2	2 ~ 4 hr.	Total (%)
1 Y.N.	69	46	16.5	24.5	8.4	3.1	0.43	37.8	240	118.8	71.8
2 H.N.	72	46	14.5	16	9.2	3.1	0.83	49.7	340.8	109.2	90.0
3 H.K.	76	53	9.3	16	11.5	7.1	3.7	102.2	247.5	82.6	66.0
Mean			13.4	18.8	9.7	4.4	1.7	63.5	276.1	103.5	75.6

b) 1.0 g, I. V. (5 min.)

Name	Age	B.w. (kg)	Blood level (μg/ml)					$T/2$ (min.)	Urinary excretion (mg)		
			15	30	60	120	240 min.		0 ~ 2	2 ~ 4 hr.	Total (%)
1 H.K.	60	41	71	49	28.5	8.1	1.4	39.8	551.2	105.6	65.7
2 S.H.	72	47	100	51	19.5	12.5	2.4	45.7	731.4	76	80.7
3 K.K.	76	60	90	56	35	15.5	3.9	51.8	583	226.8	80.4
Mean			87	52	27.7	12.0	2.6	46.2	621.9	136.13	75.6

c) 1.0 g, D.I. (1 hour)

Name	Age	B.w. (kg)	Blood level (μg/ml)					$T/2$ (min.)	Urinary excretion (mg)			
			30	60	120	180	300min.		0 ~ 1	1 ~ 3	3 ~ 5hr.	Total (%)
1 Y.Y.	80	40	41	52	26.5	9	3.3	67.7	369	235	125	72.9
2 Y.M.	68	57	46	46	19	8.5	2.6	58.5	371.25	290	114	77.5
3 C.T.	56	52	20.5	44	26.5	15.5	4.6	73.3	48	546	137.5	73.1
Mean			35.8	47.3	24.0	11.0	3.5	63.7	262.8	357.0	125.5	74.5

Table 3 Summary of 30 infected patients with cefamandole treatment

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Dosage of cefamandole				Organisms (Cefamandole disc : mm)	Effect		Side effect	Remarks
						Daily dose (g x times)	Duration (day)	Total dose (g)	Route		Bacteriological	Clinical		
1	Y.N.	69	M	Bronchopneumonia	D.M. Hypertension	0.5 x 2	7	7	I.M.	<i>H. influenzae</i> (21) <i>S. epidermidis</i> (18)	Cure	Excellent	-	
2	H.K.	76	F	Bronchopneumonia	D.M. Hypertension	1.0 x 2	14	28	I.V. I.M.	β - <i>Streptococcus</i> (23)	Cure	Good	-	Eosinophilia 1%-7%-5%
3	H.N.	72	M	Bronchitis acuta	D.M. Hypertension	0.5 x 2	7	7	I.M.	<i>H. influenzae</i> (18) α - <i>Streptococcus</i> (23)	Persistence	Good	-	
4	H.K.	60	F	Bronchitis acuta	D.M. Hypertension	0.5 x 2	7	7	I.M.	<i>H. influenzae</i> (15) α - <i>Streptococcus</i> (21)	Cure	Good	-	
5	Y.O.	70	M	Bronchitis acuta	D.M. Hypertension	1.0 x 2	7	14	I.V.	<i>H. influenzae</i> (20) α - <i>Streptococcus</i> (20)	Cure	Excellent	-	
6	K.M.	53	M	Bronchitis chronica	Prostatic hypertrophy	0.5 x 2	7	7	I.M.	<i>Pneumococcus</i> (21) <i>S. epidermidis</i> (16)	Cure	Good	-	
7	F.S.	62	M	Pyothorax	D.M.	1.0 x 2	28	56	D.I.	<i>E. coli</i>	Cure	Good	-	
8	M.T.	20	F	Tonsillitis	-	1.0 x 2	4	8	D.I.	<i>S. aureus</i> (30)	Cure	Excellent	-	
9	M.M.	19	F	Tonsillitis	-	1.0 x 2	4	8	D.I.	<i>S. aureus</i> (25)	Cure	Good	-	
10	E.S.	79	F	Cystitis acuta	Hypertension	1.0 x 2	4	8	I.V.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (28)	Cure	Excellent	-	
11	Y.K.	52	F	Cystitis acuta	Duodenal ulcer	1.0 x 2	5	10	I.M.	<i>Enterococcus</i> 10 ⁵ (13) <i>S. epidermidis</i> (16)	Cure	Excellent	-	
12	M.S.	69	F	Cystitis acuta	Hypertension	1.0 x 2	7	14	I.V.	<i>E. coli</i> 10 ⁶ (18)	Cure	Excellent	-	
13	K.Y.	71	M	Cystitis chronica	Prostatic hypertrophy	1.0 x 2	4	8	I.V.	<i>Proteus mirabilis</i> 10 ⁵ (24)	Cure	Excellent	-	
14	Y.M.	68	F	Cystitis chronica	Hypertension	1.0 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> 10 ⁷ (22)	Cure with relapse	Fair	-	<i>E. coli</i>
15	T.O.	71	F	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	1.0 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (23)	Superinfection	Fair	-	<i>Serratia</i> <i>Enterococcus</i>
16	S.H.	72	F	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	1.0 x 3	7	21	I.V.	<i>E. coli</i> 10 ⁵ (20) <i>Enterococcus</i> (0)	Cure	Good	-	
17	H.K.	76	F	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	0.5 x 2	7	7	I.M.	<i>E. cloacae</i> 10 ⁵ (0) <i>E. coli</i> (13)	Cure with relapse	Failure	-	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>

No. 6 p.2

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Dosage of cefamandole			Organisms (Cefamandole disc : mm)	Effect		Side effect	Remarks
						Daily dose (g x times)	Duration (day)	Total dose (g)		Route	Bacteriological	Clinical	
18	Y.Y.	80	F	Cystitis chronica	Hypertension	1.0 x 2	7	14	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	D.I.	Persistence	Failure	—
19	C.T.	56	F	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	1.0 x 2	7	14	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	D.I.	Superinfection	Failure	<i>Candida albicans</i>
20	K.K.	76	F	Cystitis chronica	D.M.	1.0 x 3	7	21	<i>E. coli</i> 10 ⁵	I.V.	Cure with relapse	Good	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>
21	H.K.	60	F	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	1.0 x 3	7	21	<i>E. coli</i> <i>Enterococcus</i> 10 ⁵	I.V.	Cure	Good	—
22	K.K.	71	F	Cystitis chronica	D.M. Hypertension	1.0 x 2	7	14	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>E. cloacae</i>	I.M.	Cure with relapse	Good	<i>E. coli</i>
23	K.M.	64	F	Pyelitis acuta	Hypertension	2.0 x 2	7	28	<i>E. coli</i> 10 ⁶	D.I.	Cure	Excellent	—
24	S.M.	25	F	Pyelitis acuta	—	1.0 x 2	7	14	<i>E. coli</i> 10 ⁷	D.I.	Cure	Excellent	—
25	M.E.	50	F	Pyelonephritis acuta	—	1.0 x 2	8	16	<i>E. coli</i> 10 ⁷	D.I.	Cure	Good	—
26	T.Y.	48	F	Pyelonephritis acuta	—	1.0 x 2	10	20	<i>E. coli</i> 10 ⁶	D.I.	Cure	Good	—
27	F.S.	46	F	Pyelonephritis acuta	—	1.0 x 2	10	20	<i>E. coli</i> 10 ⁵	D.I.	Cure	Good	—
28	K.S.	38	F	Pyelonephritis acuta	—	1.0 x 2	7	14	<i>E. coli</i> 10 ⁶	D.I.	Cure	Good	—
29	N.S.	49	M	Pyelonephritis acuta	D.M.	2.0 x 2	7	28	<i>E. coli</i> 10 ⁷	D.I.	Cure	Excellent	—
30	A.Y.	52	F	Pyelonephritis acuta	—	1.0 x 2	7	14	<i>E. coli</i> 10 ⁶	D.I.	Cure	Excellent	—

静注では、血中濃度は15分で71~100 $\mu\text{g/ml}$ で平均87 $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸減し、240分で平均2.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中半減時間は39.8~51.8分で、平均46.2分であった。尿中排泄率は4時間までで、平均75.6%であった。尿中濃度は、380~5,300 $\mu\text{g/ml}$ であった。1.0 g 1時間点滴静注では、血中濃度は点滴終了時に最高を示し、44~52 $\mu\text{g/ml}$ 、平均47.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中半減時間は58.5~73.3分で平均53.7分であった。尿中排泄率は5時間までで平均74.5%であった。尿中濃度は600~4,100 $\mu\text{g/ml}$ であった。以上の3群と健康成人群の血中濃度の推移を図示したものをFig. 3に示した。血中半減時間の差にみられるように、患者群のものはいずれも血中濃度の持続傾向を示している。高令

者ばかりなので、腎機能の差が出たものと考え。

2) 臨床成績

呼吸器感染症 9例（気管支肺炎 2例、急性気管支炎 3例、慢性気管支炎 1例、膿胸 1例、扁桃炎 2例）、尿路感染症 21例（急性膀胱炎 3例、慢性膀胱炎 10例、急性腎盂炎 2例、急性腎盂腎炎 6例）の計30例について検討を行なった。これらの症例についての概要はTable 3に示した。症例は男7例、女23例である。年齢は19~80才であった。高令者が多くを占め、高血圧症、糖尿病などの基礎疾患を有するものが多かった。投与量は1日1.0 g (0.5 \times 2) が5例、2.0 g (1.0 \times 2) が20例、3.0 g (1.0 \times 3) が3例、4.0 g (2.0 \times 2) が2例であった。投与期間は4~28日間で、7日

Table 4 Clinical effects of cefamandole in respiratory and urinary tract infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Failure
Bronchopneumonia	2	1	1		
Bronchitis acuta	3	1	2		
Bronchitis chronica	1		1		
Pyothorax	1		1		
Tonsillitis	2	1	1		
Subtotal	9	3	6		
Cystitis acuta	3	3			
Cystitis chronica	10	1	4	2	3
Pyelitis acuta	2	2			
Pyelonephritis acuta	6	2	4		
Subtotal	21	8	8	2	3
Total	30	11	14	2	3
		83.3 %			

Table 5 Bacteriological response of cefamandole in respiratory and urinary tract infections

Diagnosis	No. of cases	Bacteriological response			
		Cure	Cure with relapse	Persistence	Superinfection
Bronchopneumonia	2	2			
Bronchitis acuta	3	2		1	
Bronchitis chronica	1	1			
Pyothorax	1	1			
Tonsillitis	2	2			
Subtotal	9	8		1	
Cystitis acuta	3	3			
Cystitis chronica	10	3	4	1	2
Pyelitis acuta	2	2			
Pyelonephritis acuta	6	6			
Subtotal	21	14	4	1	2
Total	30	22 (73.3 %)	4	1	2

Table 6 Bacteriological effect of cefamandole classified by the infected organisms

Organisms	No. of strains	Bacteriological effect			
		Cure	Cure with relapse	Persistence	Superinfection
<i>S. aureus</i>	3	2			1 (<i>C. albicans</i>)
<i>S. epidermidis</i>	4	3			1
α - <i>Streptococcus</i>	3	2		1	
β - <i>Streptococcus</i>	1	1			
<i>Pneumococcus</i>	1	1			
<i>Enterococcus</i>	3	3			
<i>H. influenzae</i>	4	3		1	
<i>E. coli</i>	19	13	4	1	1 (<i>Serratia</i> <i>Enterococcus</i>)
<i>Klebsiella</i>	1			1	
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1			
<i>E. cloacae</i>	2		2		
Total	42	29 (69.0 %)	6	4	3

間のものが 20 例であった。投与方法は筋注 7 例、静注 7 例、点滴静注 15 例、筋注と静注の併用 1 例であった。

疾患別の臨床効果を Table 4 に示した。呼吸器感染症の 9 例では、著効 3 例、有効 6 例と全例により効果があった。尿路感染症の 21 例では、著効 8 例、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 3 例であった。特に急性膀胱炎、急性腎盂炎の 5 例は全例著効であった。全例 30 例中著効、有効は 25 例で有効率は 83.3% であった。疾患別にみた細菌学的効果を Table 5 に示した。呼吸器感染症では、急性気管支炎の 1 例で *Haemophilus influenzae* が持続し消失しなかったが、他の例はすべて菌消失をみた。尿路感染症では、急性例はすべて菌消失したが、慢性膀胱炎は 10 例中 3 例が菌消失したのみで、他は再排菌、菌不変、菌交代などであった。菌の種類によらず慢性例の除菌効果が悪いことを示している。菌消失率は 73.3% であった。検出菌別の細菌学的効果を Table 6 に示した。検出菌をすべて掲げたので起炎菌以外のものも含まれている。各菌の Cefamandole に対する感受性試験の結果は Table 3 に示してある。ディスク感受性の阻止帯長を記載したが、15 mm 以上が感性といわれるので、大部分のものは感性菌であった。*Haemophilus influenzae* を検出した 4 例中 3 例は菌消失した。大腸菌は 19 例に検出し 13 例が菌消失した。再排菌、菌不変、菌交代の例は慢性膀胱炎である。菌消失率は 69.0% であった。

副作用として特別なものは認められなかった。薬剤の投与前後において検査した成績を Table 7 に示した。1 例投与中に好酸球増多を認めたものがあつたが、その

他には全く異常がなかった。

考 案

新しい Cephalosporin 系製剤 Cefamandole について、体内動態と臨床成績について検討を行なった。

体内動態は、6 名の健康成人男子 volunteer に 1.0 g 静注後の血中濃度と尿中排泄をみた。血中濃度は 10 分で 133.5 μ g/ml であったが、以後急激に下降し、180 分で 1.4 μ g/ml と低値になった。血中半減時間は 26.9 分と短かった。この成績は GRIFFITH ら⁴⁾ のものと近似の成績であった。尿中排泄率は 4 時間で 96.7% であり、GRIFFITH らの 8 時間で 82% に較べて、高い値であった。いずれにしても尿中からの排泄は極めて速い薬剤と考える。56~80 才の 9 名の患者についての体内動態をみた。筋注、静注、点滴静注の 3 通りの方法で行なった。それぞれの血中濃度の最高は、0.5 g 筋注、30 分で 18.8 μ g/ml、1.0 g 静注 15 分で 87 μ g/ml、1.0 g 点滴静注終了時 47.3 μ g/ml となり、その値は他の成績³⁾ と相似たものであった。血中半減時間は、それぞれ 63.5 分、46.2 分、63.7 分で、健康成人例に比べて延長の傾向を示した。これらは対象患者が高令者が多く、腎機能正常ではあるが、年齢による影響が大きいものと考ええる。LEROY ら⁵⁾ は、creatinine clearance が 30~80 の患者の血中半減時間は 1.76 時間であったといっているが、この成績より低い値であり、正常と異常の移行部分に属するものと考ええる。尿中排泄率も 75% 前後で、健康成人例に比べて少なく、血中濃度の持続と一致した成績であった。本剤の排泄経路は腎が主体であり、そのスピードも速い。そのため腎機能による影

Table 7 Laboratory findings of 30 patients before and after cefamandole treatment

Case No.	Name	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)	Ht (%)		WBC ($\times 10^4$)		Eos. (%)		Platelet ($\times 10^4$)		SGOT (u)		SGPT (u)		ALP (u)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		COOMBS' direct	
		*B	**A		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	Y.N.	401	415	12.0	40	42	6.6	6.3	5	2	26.4	24.1	9	10.2	4	4	7.4	7.0	8.8	8.0	0.63	0.62	—	—
2	H.K.	305	300	5.2	5.3	22	10.5	7.7	1	5	40.0	36.3	12	14	2	4	9.2	7.7	16.4	22.4	0.97	1.27	—	—
3	H.N.	431	461	13.4	14.4	42	6.2	5.9	2	3	13.4	24.2	19	13	8	10	7.7	8.0	22.2	19.9	1.11	0.81	—	—
4	H.K.	365	341	10.7	10.5	33	4.2	4.4	1	4	20.1	18.8	28	26	27	21	4.5	4.0	13.9	16.5	0.70	1.02	—	—
5	Y.O.	393	364	12.9	12.3	38	5.5	4.8	1	5	12.6	14.0	44	40	38	29	4.8	4.8	15.4	14.6	0.99	1.06	—	—
6	K.M.	413	407	13.4	13.0	42	9.6	8.0	4	3	24.9	20.7	15	16	4	10	7	7.3	11.8	9.3	0.69	0.72	—	—
7	F.S.	343	388	11.3	12.2	31	33.8	4.8	5.6	3	21.0		29	30	32	23	6.1	6.0	28.0		1.2		—	—
8	M.T.	429	418	13.5	13.3	39	10.6	6.5	2	3	21.0	22.0	19	20	20	24	6.0	6.0	10.0	10.0	0.8	0.9	—	—
9	M.M.	501	488	15.5	15.2	42	10.9	6.5	2	2	21.0	25.0	18	21	15	25	6.0	6.0	10.0	10.0	0.8	0.8	—	—
10	E.S.	421	406	14.0	14.0	40	9.0	6.8	1	2	20.5	21.2	17	18	21	22	5.0	5.0	13.0	12.0	0.9	0.9	—	—
11	Y.K.	395	373	12.1	12.1	38	7.5	8.1	2	2	26.6	24.0	20	23	13	17	7.3	5.8	11.7	15.8	0.83	0.58	—	—
12	M.S.	465	471	14.8	14.5	44	5.5	6.4	5	4	21.3	25.1	19	22	9	11	7.3	6.6	13.1	12.8	0.73	0.69	—	—
13	K.Y.	402	412	13.8	13.8	38	9.1	7.7	1	2	19.0	21.2	18	20	24	23	5.0	5.0	18.0	13.0	0.9	0.9	—	—
14	Y.M.	470	460	14.6	13.6	43	6.8	5.0	1	1	15.6	15.6	18	21	5	8	4.2	3.9	12.8	11.0	0.68	0.58	—	—
15	T.O.	393	384	12.5	12.1	36	5.9	5.6	9	3	10.2	14.2	14	13	5	3	7.6	3.4	20.1	18.2	0.84	0.65	—	—
16	S.H.	335	326	10.0	10.1	32	4.7	5.0	1	1	24.7	26.0	23	17	8	5	4.7	4.9	17.8	17.3	0.68	0.45	—	—
17	H.K.	397	311	6.1	5.7	22	9.0	8.9	3	4	28.9	35.7	12	14	4	4	6.0	5.4	16.6	19.3	1.07	1.03	—	—
18	Y.Y.	440	399	13.2	12.3	42	6.7	7.8	6	1	21.6	18.0	20	17	6	5	4.9	3.7	16.0	14.8	1.25	0.69	—	—
19	C.T.	530	560	12.8	12.8	42	6.2	5.8	3	5	13.8	11.0	17	20	9	9	7.7	9.1	14.9	15.0	0.84	0.56	—	—
20	K.K.	299	285	5.2	4.8	29	2.9	3.8	1	1	14.7	12.8	20	22	12	8	6.1	7.5	11.4	11.9	0.86	0.60	—	—

21	H.K.	371	370	11.2	10.9	34	33	4.2	4.3	0	1	18.1	18.2	21	18	12	13	4.3	4.2	11.1	11.9	0.92	0.56	-
22	K.K.	431	440	13.6	13.7	41	41	4.9	6.8	1	1	20.0	16.9	27	25	14	13	5.4	6.3	12.8	12.7	0.88	0.63	-
23	K.M.	431	358	14.6	12.0	46	35	20.6	6.7	1	1	17.5	24.1	52	47	48	46	8.0	8.0	10.8	12.6	0.58	0.60	-
24	S.M.	349	390	10.9	12.6	33	37	7.2	11.4	0	1	12.6	23.1	15	11	8	9	4.4	5.9	12.8	9.6	0.58	0.69	-
25	M.E.	488	470	14.1	14.0	40	40	13.5	6.8	1	2	18.2	22.4	32	35	28	32	6.0	5.0	20.0	12.0	1.0	0.9	-
26	T.Y.	424	445	13.8	14.0	39	39	11.1	6.7	2	2	16.7	22.6	15	20	18	25	4.0	5.0	16.0	10.0	0.8	0.9	-
27	F.S.	404	427	13.3	13.5	40	41	15.0	6.6	3	3	20.0	19.0	15	16	11	16	6.0	8.0	12.0	10.0	0.95	0.9	-
28	K.S.	448	430	14.3	14.0	42	40	16.4	5.8	2	3	17.0	20.0	13	14	11	15	5.0	6.0	18.0	13.0	0.7	0.8	-
29	N.S.	424	451	14.1	14.6	39	41	14.9	8.2	1	2	15.0	18.0	32	28	29	30	4.0	6.0	15.0	10.0	0.9	0.9	-
30	A.Y.	436	450	14.9	15.1	41.5	41	10.1	8.2	1	2	17.0	24.0	21	25	25	26	5.0	5.0	15.0	13.0	0.9	0.9	-

*B : Before **A : After

響も大きいものと考ええる。また、血中濃度の低下が速いことから、投与間隔の短縮も考えなければならないであろう。

臨床成績については、30 例の呼吸器および尿路感染症患者で検討した。有効率は 83.3% であった。呼吸器感染症および急性の尿路感染症では全例著効および有効であった。慢性膀胱炎の例で無効例があったが、疾患自体のもつ要因もあり、本剤使用の限界も考えられる。それらの例について再排菌、菌不変、菌交代などが認められた。検出菌に対する Cefamandole の感受性をディスク法でみたが、大部分のものが感受性であった。Enterococcus, E. cloacae で耐性のものが認められた。本剤がよい抗菌力をもつ Haemophilus influenzae は、4 例に認められたが、3 例に菌消失をみた。E. coli は 19 例に検出され 13 例で菌消失をみた。慢性複雑性の感染症に対しての効果がよくなかったが、それ以外のものについてはよい効果を示した。投与量、投与間隔などについてもさらに検討の心要があると考ええる。

副作用に関しては、全く認められなかった。ただ、臨床検査成績の上で、1 例に投与中軽度の好酸球増多を認めたものがあった。

Cefamandole について、以上の検討を行なった。本剤は新しい Cephalosporin 系製剤として、抗菌スペクトルの拡大、抗菌力の増強を特長とし、新たな位置をしめる薬剤と考える。

文 献

- 1) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. Antimicrob. Agents & Chemoth. 6(2): 177~182, 1974
- 2) MEYERS, B. R. & S. Z. HIRSCHMAN: Antibacterial activity of cefamandole *in vitro*. J. Infect. Dis. 137. (Suppl.): S 25~S 31, 1978
- 3) 第 26 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム IV Cefamandole 1978, 東京
- 4) GRIFFITH, R. S.; H. R. BLACK, G. L. BRIER & J. D. WOLNY: Cefamandole: *In vitro* and clinical pharmacokinetics. Antimicrob. Agents & Chemoth. 10 (5); 814~823, 1976
- 5) LEROY, A.; J. P. FILLASTRE, G. OKSENHENDLER & G. HUMBERT: Pharmacokinetics of cefamandole in normal subjects and in uremic patients. Drugs Exptl. Clin. Res. 3(1). 51~59, 1977

CEFAMANDOLE: PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EVALUATION

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA,

HIROKI UEMURA and EINOSUKE ODAGAKI

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

Cefamandole, a new cephalosporin antibiotic, has been investigated to give following results.

As to the pharmacokinetics, blood levels and urinary excretions were measured in 6 healthy male volunteers following administration of 1 g of cefamandole intravenously. The mean highest blood level was 133.5 $\mu\text{g/ml}$ after 10 minutes, whereas the level at 180 minutes was 1.4 $\mu\text{g/ml}$. The mean half-life in serum was 26.9 minutes. Urinary excretion was rapid, with 96.7% of a dose excreted in 180 minutes after i.v. injection. The mean peak level in serum after i.m. injection of 0.5 g of cefamandole was 18.8 $\mu\text{g/ml}$ at 30 minutes in 3 patients, whereas the level at 240 minutes was 1.7 $\mu\text{g/ml}$. After d.i. injection for 1 hour of 1 g of cefamandole, the mean peak level in serum was 47.3 $\mu\text{g/ml}$ at the period of infusion in other 3 patients and the level at 300 minutes was 3.5 $\mu\text{g/ml}$. The half-life of the drug after i.m. injection was 63.5 minutes and after d.i. injection was 63.7 minutes in patients, respectively. The mean urinary excretion rate was 75.6% for 240 minutes after i.m. injection and 74.5% for 300 minutes after d.i. injection, respectively.

As to the clinical evaluation, 30 patients with various infections (9 cases with respiratory infection and 21 cases with urinary tract infection) were treated with cefamandole receiving 1 to 4 g per day by i.m., i.v. and d.i., for 4 to 28 days. All patients with respiratory tract infection and acute urinary tract infection were excellent and good. In ten patients with chronic cystitis 2 patients were fair and 3 patients were failure. The effective rate was 83.3%.

No side effect was observed clinically, and only a patient showed eosinophilia in the laboratory data.