

Cefamandole にかんする臨床的研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・大森雅久
柴 孝也・山路武久・井原裕宣・北條敏夫
東京慈恵会医科大学第二内科

注射用新 Cephalosporin 剤である Cefamandole について若干の検討を行ない、以下の結論をえた。

抗菌力：*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* 各 50 株に対する Cefamandole の抗菌力は、*Escherichia coli* 0.39~100 μ g/ml に分布し、peak は 0.78 μ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.78~100 μ g/ml に分布し、peak は 1.56 μ g/ml であった。本剤の *Escherichia coli* に対する抗菌力は Cephalothin, Cefazolin よりすぐれ、*Klebsiella pneumoniae* に対する抗菌力は Cefazolin とほぼ同等であった。

血中濃度・尿中排泄：健康成人に Cefamandole 1,000 mg を静注あるいは筋注したさいの最高血中濃度は、静注 5 分後で 149.33 \pm 9.29 μ g/ml, 筋注 1 時間後で 46.33 \pm 8.22 μ g/ml で、血中半減時間はそれぞれ 0.61, 0.98 時間であった。Cefamandole の尿中への排泄は良好で、最初の 2 時間までに、静注時 77.9%, 筋注時 55.8% が尿中に排泄され、6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 91.8%, 85.3% であった。腎機能障害患者における血中半減時間は、creatinine clearance 58.0 ml/min. および 3.8 ml/min. の症例で、それぞれ 1.18 時間、5.75 時間と延長した。

臨床成績：亜急性細菌性心内膜炎、細菌性肺炎各 1 例、尿路感染症 10 例の計 12 例に Cefamandole を使用し、有効 7 例、無効 4 例、判定不能 1 例の成績をえた。なお、1 日投与量は 1.0~6.0 g で 2~3 回に分割して投与した。副作用としては 1 例に発疹を認めしたが、その他にはとくに重大なものは認めなかった。

〔I〕 はじめに

Cefamandole は 1972 年、米国 Eli Lilly 社で開発された注射用新 Cephalosporin 剤である。本剤は従来の Cephalosporin 剤と比較して β -lactamase に抵抗性を有し、抗菌力の増強と抗菌 spectrum の拡大を特徴としている。

今回、Cefamandole の抗菌力、血中濃度、尿中排泄、臨床成績などについて検討を行なったので、以下その成績を報告する。

〔II〕 抗菌力

1. 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*), *Klebsiella pne-*

umoniae (*K. pneumoniae*) 各 50 株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 8 株に対する Cefamandole (CMD) の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法で測定した。すなわち、CMD 100 μ g/ml から 0.2 μ g/ml までの 2 倍希釈系列に作製した pH 7.2 の heart infusion agar に、bouillon 1 夜培養菌液およびその 100 倍希釈菌液の 1 白金耳 (内径 1 mm) を接種し、37°C, 20 時間培養後、各菌が完全に発育阻止された濃度をもって最小発育阻止濃度 (MIC) とした。

同時に Cephalothin (CET), Cephaloridine (CER), Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) に対する感受性もあわせて測定し、CMD のそれと比較検討した。

Table 1 Susceptibility of *E. coli* to Cefamandole (50 strains)

MIC (μ g/ml)	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 \leq
Cefamandole	5	18	11	9	3	2			1	1
CER			3	19	13	4	4	4	4	3
CET			2	11	18	12	3	2	2	2
CEZ			9	22	6	5	2	3	1	2
CEX			2	17	14	9	2	1	5	

Inoculum size 100 x

2. 成績

E. coli 50 株の CMD に対する感受性分布は Table 1, Fig. 1, 2 のとおりで、原液接種時 0.78~100 μ g/ml に分布し、peak は 6.25 μ g/ml であった。100 倍希釈菌液接種時は 0.39~100 μ g/ml に分布し、peak は 0.78 μ g/ml で、50 株中 46 株 (92%) は 6.25 μ g/ml またはそれ以下の濃度で発育が阻止された。本剤の *E. coli* に対する抗菌力は 2 倍希釈系列で CEZ より 1 段階、CET, CER, CEX より 2~3 段階程度すぐれていた。

K. pneumoniae 50 株の CMD に対する感受性分布は Table 2, Fig. 3, 4 のとおりで、原液接種時 3.13~100 μ g/ml に分布し、peak は 6.25 μ g/ml であった。100 倍希釈菌液接種時には 0.78~100 μ g/ml に分布し、peak は 1.56 μ g/ml にあり、50 株中 36 株 (72%) は 6.25 μ g/ml またはそれ以下の濃度で発育が阻止された。本剤の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は CEZ とほぼ同等、CET, CER, CEX より 1~2 段階程度すぐれていた。

S. marcescens 8 株の CMD に対する感受性分布は Fig. 5 のごとく、他の Cephalosporin 剤と同様に 8 株

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to Cefamandole —50 strains—

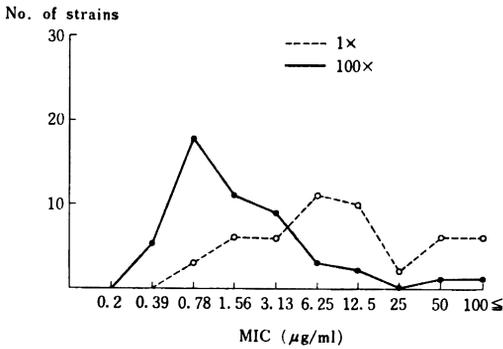


Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to Cefamandole —50 strains—

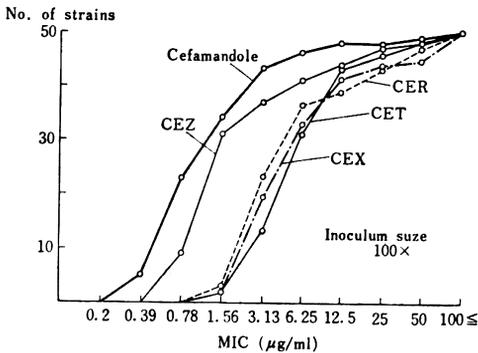


Fig. 3 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to Cefamandole

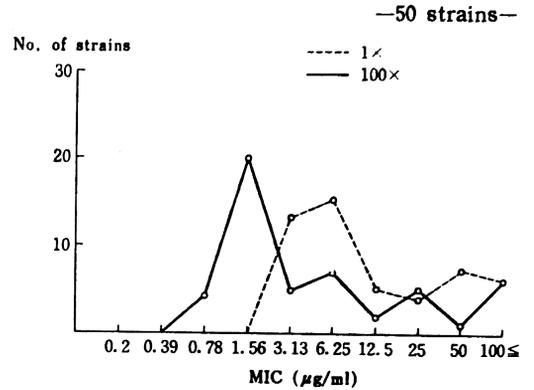


Fig. 4 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to Cefamandole

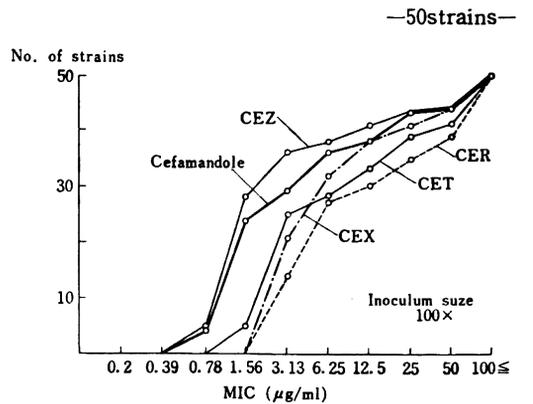


Table 2 Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* to Cefamandole (50 strains)

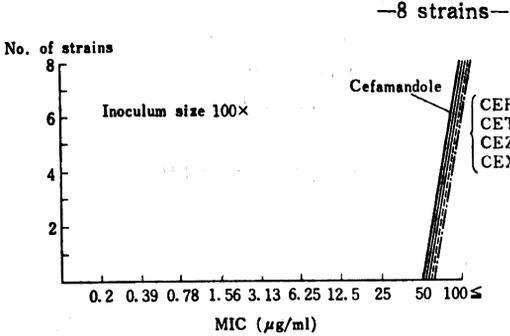
MIC (μ g/ml)	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100 \leq
Cefamandole			4	20	5	7	2	5	1	6
CER					14	13	3	5	4	11
CET				5	20	3	5	6	2	9
CEZ			4	24	8	2	3	2	1	6
CEX					21	11	6	3	3	6

Inoculum size 100 x

とも $100 \leq \mu\text{g/ml}$ であった。

E. coli, *K. pneumoniae* について、CMD と CET, CEZ との感受性相関をみた成績は Fig. 6, 7 のとおりで

Fig. 5 Susceptibility of *Serratia marcescens* to Cefamandole



ある。*E. coli* に対して、CET, CEZ に $25 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す菌株にも本剤は $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止した。*K. pneumoniae* については、CET, CEZ に $100 \leq \mu\text{g/ml}$ の MIC を示す菌株に本剤も $100 \leq \mu\text{g/ml}$ と交叉耐性の傾向がみられたが、中には $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育阻止される菌株も認められた。

〔Ⅲ〕 血中濃度ならびに尿中排泄

1. 測定方法

健康成人 3 名に本剤 1,000 mg を 1 回筋注(生理食塩水 5 ml に溶解し、筋注)後 30 分, 1, 2, 4, 6 時間および静注(20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、約 3 分間で静注)後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間にそれぞれ採血し、その検体を血中濃度測定に供した。

血中濃度測定と同時に、本剤 1,000 mg を筋注あるいは

Fig. 6 Correlogram between Cefamandole and CET or CEZ

—*E. coli* 50 strains—

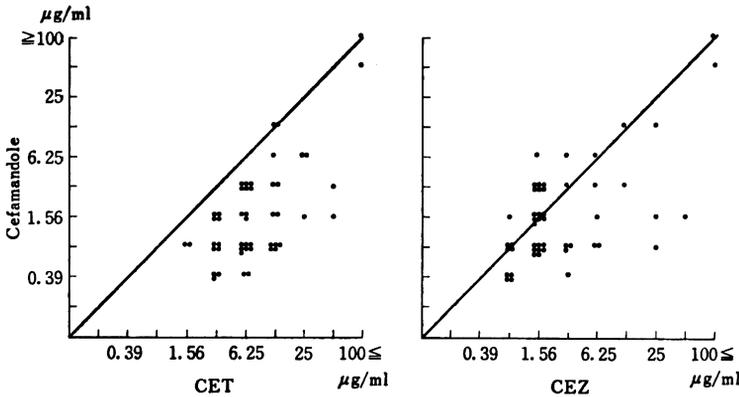
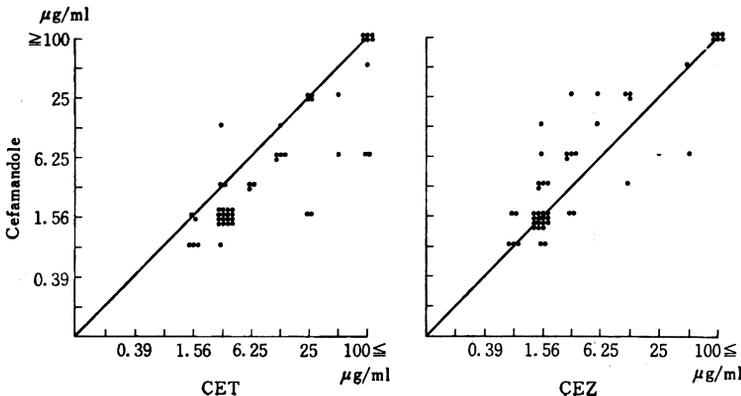


Fig. 7 Correlogram between Cefamandole and CET or CEZ

—*Klebsiella pneumoniae* 50 strains—



は静注後 0~1 時間, 1~2 時間, 2~4 時間および 4~6 時間の各尿について尿中濃度を測定し, これに各時間尿の尿量に乗じて尿中排泄量を算出し, 使用量との比から 6 時間までの尿中回収率を求めた。なお, 尿中濃度測定には各時間尿を pH 7.2 の磷酸緩衝液 (PBS) で 30~50 倍に希釈して測定した。

ついで, probenecid が CMD の血中濃度, 尿中排泄におよぼす影響を検討する目的で, 健康成人に probenecid 500 mg 内服 30 分後に本剤 500 mg を筋注し, 以後前記筋注時と同じ時間帯で血中濃度, 尿中濃度を測定し, probenecid 非併用時のそれと比較した。

さらに, 慢性糸球体腎炎由来の腎不全患者 (creatinine clearance 53.0, 3.8 ml/min.) に CMD 1,000 mg 静注後 30 分, 1, 2, 4, 6, 12 時間までの血中濃度を測定し, また静注後 6 時間までの尿中濃度, 尿中回収率を求めた。

各濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層 cup 法で行ない, 血中濃度測定には Moni-Trol 血清希釈 standard curve を, 尿中濃度測定には pH 7.2 PBS 希釈 standard curve を使用した。

2. 成績

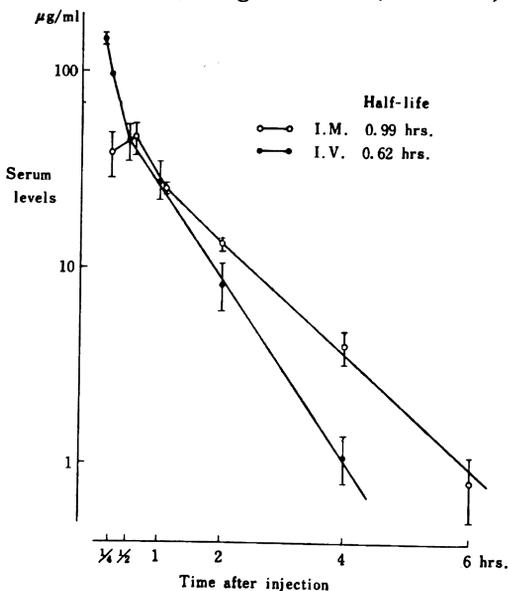
(1) 健康成人の血中濃度, 尿中排泄

Table 3 Serum levels of Cefamandole

Healthy volunteers (n = 3), cross over

Dose	Case	Age, Sex, B.W.	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)								Half life (hrs.)
			1/12	1/4	1/2	1	2	4	6		
1,000 mg I.V.	M.K.	37 M 68 kg	140	96	59.4	34.5	11.7	0.94	0.23	0.58	
	S.M.	38 M 63.5 kg	146	96	40.0	27.0	6.8	1.6	0.24	0.65	
	Y.T.	34 M 58 kg	162	96	38	22.0	6.4	0.7	0.23	0.61	
	Mean \pm S.D.		149.33 ± 9.29	96.67 ± 0.94	54.83 ± 9.70	27.83 ± 5.14	8.30 ± 2.41	1.08 ± 0.38	0.23 ± 0.01	0.61 ± 0.03	
1,000 mg I.M.	M.K.	37 M 68 kg	/	24.0	37.0	24	13.1	4.9	1.0	1.13	
	S.M.	38 M 63.5 kg	/	49.0	57.0	26.5	14.0	4.1	0.8	0.95	
	Y.T.	34 M 58 kg	/	44.0	45.0	25.0	12.5	3.0	0.5	0.87	
	Mean \pm S.D.		/	39.00 ± 10.80	46.33 ± 8.22	25.17 ± 1.03	13.20 ± 0.62	4.00 ± 0.78	0.83 ± 0.29	0.98 ± 0.11	

Fig. 8 Serum levels of Cefamandole
Healthy adults (n=3)
1,000mg I.M. & I.V. (cross over)



健康成人 3 名に CMD 1,000 mg を 1 回筋注あるいは静注したさいの血中濃度推移は Table 3, Fig. 8 のとおりである。

CMD 1,000 mg 筋注後の血中濃度は 3 名平均で 15 分値 39.00 ± 10.80 , 30 分で peak 値 $46.33 \pm 8.22 \mu\text{g/ml}$ に達し, 以後比較的すみやかに低下し, 1 時間値 25.17 ± 1.03 , 4 時間値 4.00 ± 0.78 , 6 時間値 $0.83 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ となった。このさいの血中半減時間 ($T_{1/2}$) は 0.98 ± 0.11 時間であった。いっぽう, 本剤 1,000 mg 静注後の血中濃度は 5 分後 $149.33 \pm 9.29 \mu\text{g/ml}$ に達し, 以後 0.61 ± 0.03 時間の $T_{1/2}$ をもってすみやかに低下し, 1 時間値 27.83 ± 5.14 , 4 時間値 1.08 ± 0.38 , 6 時間値 $0.23 \pm 0.01 \mu\text{g/ml}$ となった。

CMD 1,000 mg 筋注あるいは静注後の尿中濃度, 尿中回収率は Table 4, Fig. 9 のとおりである。CMD 1,000mg 筋注後の尿中濃度は 0~1 時間尿 $10,150 \sim 4,300 \mu\text{g/ml}$, 1~2 時間尿が最も高く, $10,550 \sim 3,600 \mu\text{g/ml}$, 2~4 時間尿 $4,600 \sim 835 \mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿 $3,050 \sim 330 \mu\text{g/ml}$ の尿中濃度がえられ, 6 時間までの尿中回収率は $74.3 \sim 93.1\%$ であった。このさい 2 時間までに

Table 4 Urinary excretion of Cefamandole

Healthy volunteers (n = 3), cross over

Dose	Case	0 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		0 ~ 6 hrs.	
		Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary recovery (mg)	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary recovery (mg)	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary recovery (mg)	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary recovery (mg)	Urinary recovery (mg)	Recovery rate (%)
1,000 mg I.V.	M. K.	12,500	512.5	4,700	169.2	3,500	120	150	9.6	901.3	90.1
	S. M.	18,800	676.8	5,400	151.2	1,750	103.3	420	23.5	954.8	95.5
	Y. T.	8,750	507.5	7,000	322.0	600	59.4	115	9.0	897.9	89.8
	Mean	13,350	565.6	5,700	214.13	1,970	124.23	283	14.03	918	91.8
	\pm S.D.	$\pm 4,146.7$	± 78.66	± 962.6	± 76.63	$\pm 1,169.8$	± 63.24	± 136.3	± 6.70	± 26.06	± 2.61
1,000 mg I.M.	M. K.	4,300	232.2	9,000	252.0	4,600	266.8	3,050	134.2	885.2	88.2
	S. M.	10,150	335	10,550	253.2	835	46.8	1,380	107.6	742.6	74.3
	Y. T.	6,700	321.6	3,600	237.6	1,800	298.8	330	72.6	930.6	93.1
	Mean	7,050	296.27	7,716	247.6	2,411.7	204.13	1,586.7	104.8	852.8	85.3
	\pm S.D.	$\pm 2,401.0$	± 45.63	$\pm 2,978.9$	± 7.09	$\pm 1,596.7$	$\pm 1,120$	$\pm 1,120.0$	± 25.23	± 80.10	± 8.0

Fig. 9 Urinary excretion of Cefamandole
Healthy adults (n=3)
1,000mg I.M. & I.V. (cross over)

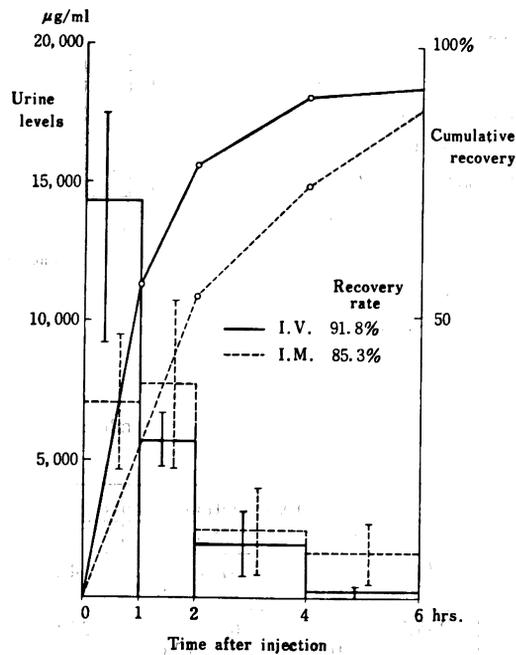


Table 5 Serum levels of Cefamandole

500 mg, I. M., cross over

Case (Age, Sex)		Serum levels in hours (μg/ml)					T1/2 (Hrs.)
		1/2	1	2	4	6	
H.O. (50, M)	Without probenecid	23.0	13.0	5.2	0.5	0.1	0.7
	With probenecid	25.7	19.0	8.6	3.6	0.6	1.1

Fig. 10 Serum levels of Cefamandole
500 mg I.M. crossover

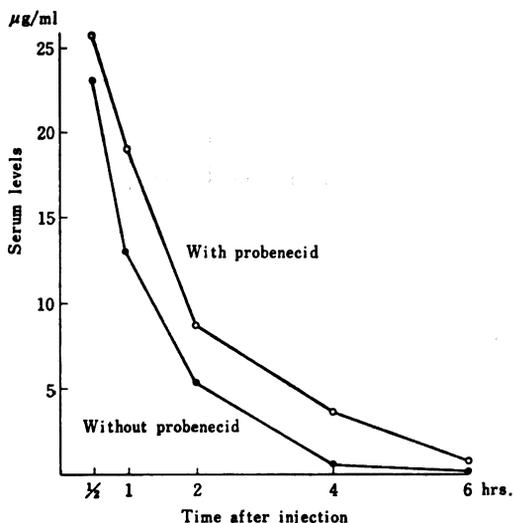
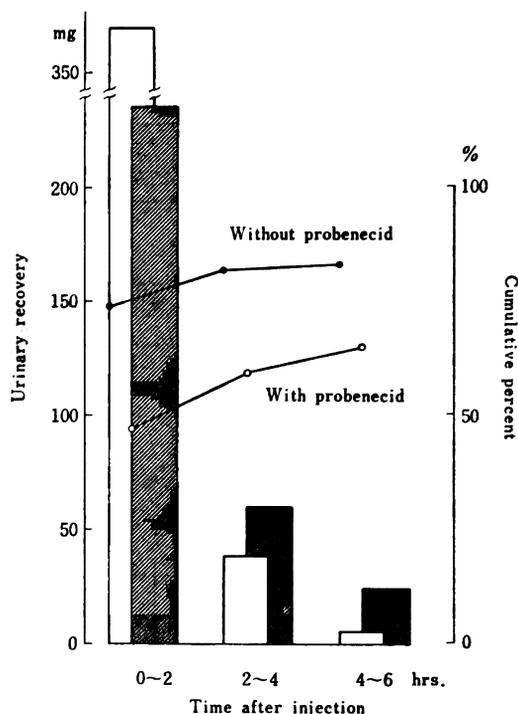


Fig. 11 Urinary excretion of Cefamandole
500 mg I.M. cross over



は 48.0~58.8% が尿中に排泄された。いっぽう、本剤 1,000 mg 静注後の尿中濃度は 0~1 時間尿で最も高く、12,500~8,750 μg/ml に達し、以後も 1~2 時間尿 7,000~4,700 μg/ml、2~4 時間尿 3,500~600 μg/ml、4~6 時間尿 420~115 μg/ml の尿中濃度がえられ、6 時間までの尿中回収率は 89.8~95.5% であった。しかも、静注 2 時間までに使用量の 77.9% が尿中に排泄され、本剤の尿中排泄のきわめて良好なことが示された。

Table 6 Urinary excretion of Cefamandole

500 mg, I. M., cross over

Case (Age, Sex)		Urinary excretion in hours			Total recovery 0~6
		0~2	2~4	4~6	
H.O. (50, M)	Without probenecid	370 mg 74.0 %	37.8 7.6	4.3 0.9	82.5 %
	With probenecid	235.2 mg 47.0 %	60.2 12.0	23.9 4.8	63.8 %

Table 7 Serum levels of Cefamandole in patients with chronic renal failure

1,000 mg, I.V.

Case	Age, Sex, BW	Ccr	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)					T _{1/2} (Hrs.)
			1/2	1	2	6	12	
M. Y.	42 M 53	58 ml/min.	98.0	75.0	25	1.7	0.1	1.18
M. I.	36 M 71	3.8 ml/min.	120	90	75.0	47.0	29.0	5.76

Table 8 Urinary excretion of Cefamandole in patients with chronic renal failure

1,000 mg, I.V.

Case	Ccr	0 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		0 ~ 6 hrs.	
		Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary recovery (mg)	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary recovery (mg)	Urinary conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Urinary recovery (mg)	Urinary recovery (mg)	Recovery rate (%)
M. Y.	58 ml/min.	6,000	384	2,500	160	460	96	613.0	61.3
M. I.	3.8 ml/min.	382	53.5	72	11.4	56	8.1	73	7.3

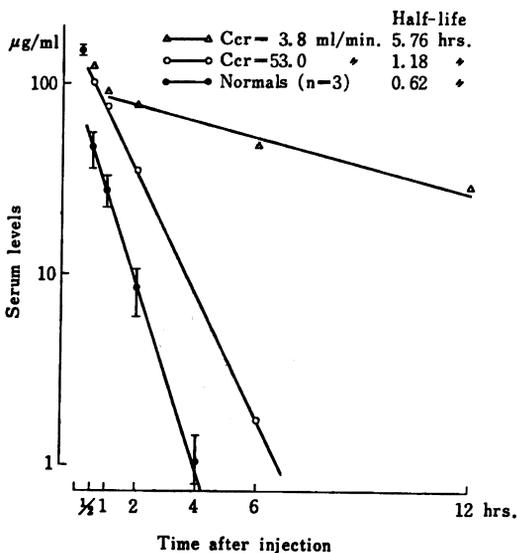
(2) Probenecid の血中濃度, 尿中排泄への影響

CMD 500 mg 筋注前 30 分に probenecid 500 mg 経口使用したさいの血中濃度推移は Table 5, Fig. 10 に示すとおりである。

Probenecid 併用時の CMD の血中濃度は, 筋注後 30 分値 25.7 $\mu\text{g/ml}$ で, probenecid 非併用時の 23.0 $\mu\text{g/ml}$ に比して高値を示し, T_{1/2}も前者で 1.1 時間, 後者で 0.7 時間と probenecid 併用により T_{1/2}の延長が

認められた。

このさいの尿中排泄量, 尿中回収率は Table 6, Fig. 11 のとおりである。Probenecid 併用時の 0~2 時間尿の尿中排泄量は 235.2 mg (47.0%) で, probenecid 非併用時の 370 mg (74%) より低値を示し, 6 時間までの尿中回収率も 63.8% で, 非併用時の 82.5% にくらべ低率であった。とくに本剤筋注後 0~2 時間での尿中回収量の低値が著明であり, 2 時間以降はむしろ高値を示す傾向が認められた。

Fig. 12 Serum levels of Cefamandole
1,000 mg I.V.

(3) 腎機能障害患者の血中濃度, 尿中排泄

Creatinine clearance (C_{cr}) が 58.0 ml/min. および 3.8 ml/min. の腎機能障害患者 2 名に CMD 1,000 mg 静注したさいの血中濃度推移は Table 7, Fig. 12 のとおりである。

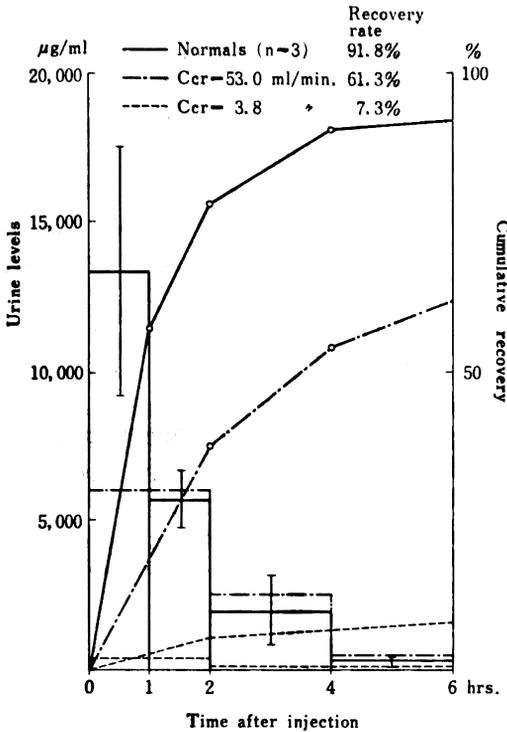
C_{cr} 58.0 ml/min. の腎機能障害患者では 30 分値 98.0 $\mu\text{g/ml}$, 1 時間値 75 $\mu\text{g/ml}$, その後の血中濃度推移も健康人のそれに比較して緩徐に低下し, 12 時間後には 0.1 $\mu\text{g/ml}$ となった。このさいの T_{1/2} は 1.18 時間であった。いっぽう, C_{cr} 3.8 ml/min. の腎不全患者では 30 分値 120 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示し, 1 時間値 90 $\mu\text{g/ml}$, 12 時間値でも 29.0 $\mu\text{g/ml}$ の高い血中濃度がえられた。このさいの T_{1/2} は 5.76 時間と著明な延長を認めた。

C_{cr} 58.0 ml/min. の患者での尿中濃度は 0~2 時間尿 6,000 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間尿 2,500 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿 460 $\mu\text{g/ml}$ で, 6 時間までの尿中回収率は 61.3% であった。また, C_{cr} 3.8 ml/min. の腎不全患者でのそれは 0~2 時間尿 382 $\mu\text{g/ml}$, 2~4 時間尿 72 $\mu\text{g/ml}$, 4~6 時間尿 56 $\mu\text{g/ml}$ と尿中濃度は低く, 6 時間までの尿

Table 9 Clinical response to Cefamandole

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organisms	Administration		Results	Side effects	Remarks
						Daily dose (g/day)	Duration (days)			
1	T. T.	72	F	Bacterial pneumonia	<i>K. pneumoniae</i>	1.5	22	Poor	-	LC, DM, CVA
2	M. K.	39	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> MIC : 6.25	1.5	10	Good	-	CUSHING'S syndrome
3	S. O.	76	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	1.5	5	Poor	-	
4	K. N.	56	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i> MIC : 3.13	1.5	7	Good	-	
5	M. S.	36	M	Chronic cystitis	<i>E. cloacae</i>	1.5	14	Poor	-	CVA
6	Y. N.	26	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	3.0	9	Good	-	SLE
7	J. H.	32	F	Acute pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	2.0	9	Good	-	Urolithiasis
8	A. M.	72	F	UTI	<i>E. coli</i>	1.0	5	Good	-	CRF
9	M. O.	51	M	SBE	N. D.	2.0 4.0 6.0	4 11 54	Good	-	
10	S. F.	65	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	3.0	6	Poor	-	CVA
11	N. K.	21	M	UTI	N. D.	1.0	1	Obscure	Eruption	
12	M. W.	24	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1.5	8	Good	-	RECKLINGHAUSEN'S disease

Fig. 13 Urinary excretion of Cefamandole
1,000 mg I.V.



中回復率もわずか 7.3% にすぎなかった。

〔IV〕 臨床成績

1. 対象

内科系一般細菌感染症のうち悪急性細菌性心内膜炎 (SBE), 細菌性肺炎各 1 例, 尿路感染症 10 例 (急性膀胱炎 1 例, 慢性膀胱炎 5 例, 急性腎盂腎炎 2 例, 感染部位を明らかにしえなかった尿路感染症 2 例) の計 12 例に CMD を使用した。年齢分布は 21~76 才で, 性別は男性 3 例, 女性 9 例であった。

2. 使用方法ならびに使用量

CMD の使用は原則として静注により行ない, 一部症例 (症例 4, 5, 8) では筋注を使用した。1 口使用量は 1.0~6.0 g で, 1 日 2~3 回に分割使用した。使用日数は発疹の出現により 1 日でその使用を中止した症例 11 および SBE のため 69 日間使用した症例 9 をのぞいて, 他は 5~22 日間であった。

3. 成績

本剤の臨床効果判定は, CMD 使用 3 日以内に自他覚所見の改善の認められたものを著効, 4~7 日以内のものを有効とし, CMD の使用によってもまったく改善がみられないか, 増悪したものを無効と判定した。

各症例に対する CMD の臨床効果は Table 9 に示すとおりである。細菌性肺炎の 1 例は無効であったが,

Table 10 Laboratory findings before and after Cefamandole administration

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	Al-P (B-L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	T. T.	Before	363	11.9	40.7	22	21	2.4	18.6	1.0
		After	385	12.2	31.9	28	20	2.1	14.0	1.0
2	M.K.	Before	455	14.1	25.6	15	11	1.4	8.8	0.6
		After	444	13.9	22.4	26	23	1.6	10.0	0.8
3	S.O.	Before	343	11.8	22.8	18	30	1.5	14.2	0.6
		After	332	11.1	31.0	25	23	1.7	13.0	0.6
4	K.N.	Before	421	13.0	30.2	14	9	2.3	14.7	0.9
		After	383	11.6	32.9	16	8	2.0	13.6	0.8
5	M.S.	Before	492	14.7	41.8	17	23	3.3	13.2	0.5
		After	462	14.4	41.9	14	12	2.2	15.0	0.6
6	Y.N.	Before	240	7.4	11.8	11	8	0.7	13.0	0.5
		After	307	9.8	12.4	19	11	0.7	17.1	0.6
7	J.H.	Before	420	12.6	17.0	44	68	2.9	9.0	0.8
		After	420	12.1	24.0	20	26	2.4	12.4	0.7
8	A.M.	Before	243	6.3	12.8	22	18	2.3	67.7	8.4
		After	222	5.9	22.8	24	16	2.0	57.0	4.3
9	M.O.	Before	317	9.6	14.0	42	17		23.0	1.3
		After	424	12.6	24.0	19	12		19.0	1.2
10	S.F.	Before	372	11.6	45.6	20	15	1.9	16.2	0.4
		After	352	10.3	31.8	24	14	2.8	13.0	0.4
11	N.K.	Before	503	14.3	19.7	14	11	2.0	24.9	1.2
		After	477	13.4	33.3	14	14	1.9	15.2	0.8
12	M.W.	Before	400	13.3	16.9	27	24	1.6	16.5	0.9
		After	418	13.5	21.4	15	18	1.4	13.8	0.9

SBE では 1 日 6.0 g 使用により有効の成績をえた。尿路感染症 10 例では発疹のために 1 日で本剤の使用を中止した 1 例を除き、有効 6 例、無効 3 例の成績をえた。

副作用としては 12 例中 1 例(症例 11)に CMD 使用 1 日目から発疹の出現をみたが、この発疹は本剤の中止により消退した。その他には重篤な副作用は認められなかった。CMD 使用症例について、本剤使用後における末梢血赤血球数、hemoglobin 値、血小板数、血清 transaminase (GOT, GPT), BUN, 血清 creatinine 値などの変動を検討した成績は Table 10 に示すとおりで、とくに本剤使用によって異常値を示した症例は認められなかった。

(V) 考 按

1. 抗菌力

CMD は β -lactamase に安定性のため、*Streptococcus faecalis* を除く gram 陽性球菌をはじめ、多くの gram 陰性桿菌にも強い抗菌力を発揮するといわれている。HIRSCHMAN¹⁾ は臨床分離 *E. coli* の平均 MIC は 4.43 $\mu\text{g/ml}$ で、試験株の 84% は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ で発育阻止され、また *K. pneumoniae* に対する平均 MIC は 2.44 $\mu\text{g/ml}$ で、95% は 6.75 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されたと報告している。著者らの成績でも、*E. coli* に対する本剤の MIC の peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、50 株中 46 株 (92%) は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。また、*K. pneumoniae* に対する MIC の peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、50 株中 26 株 (52%) は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育が阻止され、HIRSCHMAN¹⁾、LEVISON²⁾ らの成績とほぼ同等の結果がえられた。他の Cephalosporin 剤との比較では、CMD の gram 陰性桿菌に対する抗菌力は、*E. coli* には CET, CER, CEZ よりすぐれており、*K. pneumoniae* には CEZ とほぼ同等であった。

したがって、抗菌力の面からは CMD は gram 陰性桿菌感染症に対して臨床効果を期待しえるものと考えられる。

2. 血中濃度, 尿中排泄

(1) 健康成人の血中濃度, 尿中排泄

NEU³⁾ によれば、健康成人に CMD 1,000 mg 静注 15 分後の血中濃度は 68~147 $\mu\text{g/ml}$ 、また筋注 30 分後のそれは 20 $\mu\text{g/ml}$ で、T_{1/2} は静注時 0.45~1.2 時間、筋注時 1.0~1.5 時間である。また、ANDRIOLE⁴⁾、APPEL⁵⁾ とも健康成人に本剤 1,000 mg 静注時の T_{1/2} は 0.57~0.98 時間で、NEU³⁾ と同様の血中濃度推移であったと報告している。著者らの成績でも健康成人に 1,000 mg を筋注あるいは静注したさいの最高血中濃度

はそれぞれ 46.3, 149.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、T_{1/2} もそれぞれ 0.98, 0.6 時間で、NEU³⁾、ANDRIOLE⁴⁾ らとほぼ同等の成績であった。

また、NEU³⁾ によれば、CMD の尿中排泄はすみやかで、最初の 2 時間に使用量の 59~69% が尿中に排泄され、6 時間までの尿中回収率は約 90% と報告している。著者らの成績でも本剤 1,000 mg 筋注および静注後 6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 85.3, 91.8% であった。しかも、最初の 2 時間までにそれぞれ 55.8, 77.9% が尿中に排泄され、NEU³⁾ らと同様の成績をえた。本剤の尿中排泄の良好なことは、CMD の腎クリアランス値 (250 ml/min.)³⁾ が CEZ (64 ml/min.)³⁾ より大きく、CET (275 ml/min.) のそれにほぼ等しいことに起因するものと考えられる。

(2) Probenecid の血中濃度, 尿中排泄への影響

Probenecid 併用による CMD の血中濃度 peak 値は非併用時のそれ (23.0 $\mu\text{g/ml}$) より高値 (25.7 $\mu\text{g/ml}$) を示し、T_{1/2} も非併用時 0.7 時間に比較して、1.1 時間と延長を認めた。また、6 時間までの尿中回収率も非併用時の 82.5% に比較して併用時 63.8% と低値を示した。NEU³⁾、MADSEN⁷⁾ とも同様に probenecid の併用により血中濃度の peak 値も上昇し、T_{1/2} も延長し、高い血中濃度の持続を必要とする場合には有用と報告している。これらの成績は、CMD の腎排泄機序が CEZ⁸⁾、Ceftazole⁹⁾ のそれと同様に、糸球体濾過および尿細管分泌によるものであることを示唆しており、probenecid により尿細管での分泌が、competition により抑制されることを示すものである。

したがって、probenecid の併用は本剤の高い血中濃度の持続を必要とする場合に価値ある方法と考える。

(3) 腎機能障害患者の血中濃度, 尿中排泄

Cephalosporin 剤の体外排泄は大部分が腎を介して尿中に排泄されるため、その血中濃度、尿中排泄は腎機能障害の程度により種々の推移をとる。

著者らの C_{cr} 53.0 および C_{cr} 3.8 ml/min. の慢性腎機能障害患者に本剤 1,000 mg を静注したさいの血中濃度は腎機能正常者のそれに比較して高値をとり、T_{1/2} もそれぞれ 1.18, 5.76 時間と延長を認めた。また、静注後 6 時間までの尿中回収率も 61.3%, 7.3% と低値であった。

ANDRIOLE⁴⁾ は C_{cr} 10~35 ml/min. の中等度腎機能障害者での T_{1/2} は 3.0±0.3 時間で、腎機能正常者の約 2.5 倍に延長し、C_{cr} 10 ml/min. 以下の腎不全患者でのそれは 8.84 時間と著明に延長したと報告している。また、JACOB⁹⁾ とも C_{cr} 5 ml/min. 以下の腎不全患者に本剤 1,000 mg 静注、1 時間後の血中濃度は 85.3±32

μg/ml で、T_{1/2} は7.7±2.2時間であったと報告している。これらの成績は著者らの成績とはほぼ同等であった。

したがって、本剤を腎機能障害患者に使用するさいには腎機能障害の程度に応じた使用量、使用間隔の検討も必要である。また、腎不全患者に本剤を使用するさいには、定期的に血中濃度の測定を行ない、副作用出現防止のために十分な管理が必要である。

3. 臨床成績

SBE, 細菌性肺炎の各1例, 尿路感染症10例の計12例にCMD 1日1.5~6.0gを使用し, 有効7例, 無効4例, 判定不能1例の成績をえた。無効例の多くは脳血管障害, 糖尿病等の基礎疾患を有しており, また尿路感染症では留置カテーテル使用例で, これらが無効の原因になったと考えられる。合併症のない症例では有効の成績をえた。著者らの成績では呼吸器感染症で1日2.0~4.0g, 尿路感染症には1日1.5~3.0gの使用により十分な臨床効果がえられるものと考えられる。

副作用としては12例中1例に発疹を経験したが, 他に重大な副作用は認められなかった。Cephalosporin剤の使用時に, 血清 transaminase, BUNの上昇などの報告もあるが, 今回の12例の検討ではこれらの異常は認められなかった。しかし, 本剤の副作用については今後さらに多数例について十分な検討が必要と考える。

文 献

1) HIRSCHMAN, S. Z. & B. R. MEYERS: Antibacterial activity of cefamandole *in vitro*. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.):

S 25~S 31, 1978

- 2) SHEMONSKY, N. K.; J. CARRIZOSA & M. E. LEVISON: *In vitro* activity and pharmacokinetics in patients of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 8(6):679~683, 1975
- 3) NEU, H. C.: Comparison of the pharmacokinetics of cefamandole and other cephalosporin compounds. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.): S 80~S 87, 1978
- 4) ANDRIOLE, V. T.: Pharmacokinetics of cephalosporins in patients with normal or reduced renal function. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.): S 88~S 97, 1978
- 5) APPEL, G. B.; H. C. NEU, M. F. PARRY, M. J. GOLDBERGER & G. B. JACOB: Pharmacokinetics of cefamandole in the presence of renal failure and in patients undergoing hemodialysis. Antimicrob. Agents & Chemoth. 10: 623~625, 1971
- 6) KIRBY, W. M. M. & C. REGAMEY: Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. J. Infect. Dis. 128 (Suppl.): S 341~S 346, 1973
- 7) MELLIN, H. E.; P. G. WELLING & P. O. MADSEN: Pharmacokinetics of cefamandole in patients with normal and impaired renal function. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(2): 262~266, 1977
- 8) 上田 泰, 他: Ceftezole に関する臨床的研究。Chemotherapy 24: 802, 1976
- 9) MEYERS, B. R. & S. Z. HIRSCHMAN: Pharmacokinetics of cefamandole in patients with renal failure. Antimicrob. Agents & Chemoth. 11(2): 248~250, 1977

A CLINICAL STUDY ON CEFAMANDOLE

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, MASAHISA OHMORI,
KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO
The Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

Antibacterial activity, blood levels, urinary excretion and clinical efficacy of cefamandole were examined and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity

MIC of clinically isolated *E. coli* was within the range of $0.39\sim 100\leq \mu\text{g/ml}$ with its peak at $0.78 \mu\text{g/ml}$. Growth of 46 out of 50 strains (92%) was inhibited at $6.25 \mu\text{g/ml}$ or less.

MIC of *Klebsiella pneumoniae* was within the range of $0.78\sim 100\leq \mu\text{g/ml}$ with its peak at $1.56 \mu\text{g/ml}$. Growth of 26 out of 50 strains (52%) was inhibited at $6.25 \mu\text{g/ml}$ or less.

The antibacterial activity of cefamandole against *E. coli* was superior to that of cephalothin and cefazolin and its antibacterial activity against *Klebsiella pneumoniae* was almost equal to that of cefazolin.

2. Blood levels and urinary excretion

After an i.v. administration of 1,000 mg of cefamandole to healthy adults, the blood level reached $149.33 \mu\text{g/ml}$ in 5 minutes, declined thereafter with a half-life of 0.61 hours and was $0.23 \mu\text{g/ml}$ at 6 hours.

After an i.m. administration of 1,000 mg, the blood level reached $46.33 \mu\text{g/ml}$ in 1 hour, declined thereafter with a half-life of 0.98 hours and was $0.83 \mu\text{g/ml}$ at 6 hours.

About 70% of the administered dose was excreted into the urine in the first 2 hours. Urinary recovery rate in 6 hours was 91.8% after an i.v. administration and 85.3% after an i.m. administration. The half-life of cefamandole in patients with impaired renal function was 1.18 and 5.75 hours in those with creatinine clearance of 58.0 ml/min and 3.8 ml/min, respectively.

3. Clinical results

Cefamandole was administered at a daily dose of 1 to 6 either by i.v. drip infusion or i.m. injection to 12 patients, i.e., one each with subacute bacterial endocarditis and bacterial pneumonia and 10 with urinary tract infections. The therapy was effective in 7, ineffective in 4 and unevaluable in 1.

As adverse reaction, skin rash was observed in one patient, but no other serious reactions were observed.