

## Cefamandole の基礎的・臨床的研究

清水 喜八郎・熊 田 徹 平

東京女子医科大学第二病院内科

奥 住 捷 子

東京大学医学部中央検査部

新セファロスポリン系抗生物質である Cefamandole の基礎的、臨床的検討を行なった。

抗菌力については、Cefamandole の *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* に対する MIC は CEZ よりすぐれており、その傾向は接種菌量を少なくするとはっきりした。

吸収・排泄については、Cefamandole の血中濃度、尿中排泄を 3 例の健康成人に 1 g, 2 g 静脈内投与を行ない測定した。1 g 投与時の 3 例平均は、投与後 30 分 52  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間 20.3  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間 3.6  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間 0.72  $\mu\text{g/ml}$ , 2 g 投与時の 3 例平均は 30 分 98  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間 42.7  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間 9.8  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間 0.93  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間 0.58  $\mu\text{g/ml}$  であった。6 時間までの尿中回収率は 1 g 投与時 67.5%, 2 g 投与時 75.6% であった。

臨床成績については、2 例の急性腎盂腎炎に 1 日 1 g, 7~8 日投与して 2 例とも有効であり、副作用は認められなかった。

## 緒 言

Cefamandole は米国 Eli Lilly 社にて開発された注射用新セファロスポリン剤であり、抗菌力の改善、拡大を特徴としている抗生物質である。本剤は本邦においては、Cefamandole sodium の製剤の検討が行なわれた。

以下、本剤について行なった基礎的、臨床的研究の成績を報告する。

## 抗 菌 力

## 1. 測定方法

臨床分離の *E. coli* 27 株, *Klebsiella* 27 株, *Entero-*

*bacter* 26 株について、Cefamandole (CMD) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に従い、平板希釈法により測定した。

同時に Cefazolin (CEZ) の MIC を併せ測定し、本剤の MIC と比較した。

前培養原液 (約  $10^8$  /ml) とその 100 倍希釈液 ( $10^6$  /ml) の MIC を併せ測定した。

## 2. 測定成績

CMD の *E. coli* に対する抗菌力は、Table 1 にしめすように、 $10^8$  接種の場合の MIC は 18 株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上をしめし、同時に測定した CEZ との比較では、一部の株で CMD がややすぐれている程度であり大

Table 1 Susceptibility of *E. coli*, *Klebsiella* and *Enterobacter* to CMD and CEZ

| Bacteria            | Antibiotic | Inoculum size | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |     |    |    |      |     |     |     |     |     |
|---------------------|------------|---------------|--------------------------|-----|----|----|------|-----|-----|-----|-----|-----|
|                     |            |               | >100                     | 100 | 50 | 25 | 12.5 | 6.3 | 3.2 | 1.6 | 0.8 | 0.4 |
| <i>E. coli</i>      | CMD        | $10^8$        | 18                       | 1   |    |    | 3    |     | 4   | 1   |     |     |
|                     |            | $10^6$        |                          | 1   |    | 1  | 2    | 5   | 8   | 5   | 3   | 2   |
|                     | CEZ        | $10^8$        | 4                        | 12  | 2  | 2  | 5    | 2   |     |     |     |     |
|                     |            | $10^6$        |                          | 1   |    |    | 1    | 7   | 10  | 8   |     |     |
| <i>Klebsiella</i>   | CMD        | $10^8$        | 16                       |     | 10 |    |      | 1   |     |     |     |     |
|                     |            | $10^6$        | 7                        | 6   |    | 1  | 2    |     | 1   | 3   | 5   | 2   |
|                     | CEZ        | $10^8$        | 18                       | 2   | 1  | 2  | 3    | 1   |     |     |     |     |
|                     |            | $10^6$        | 11                       | 2   | 1  | 1  | 1    | 2   | 1   | 8   |     |     |
| <i>Enterobacter</i> | CMD        | $10^8$        | 25                       |     |    |    | 1    |     |     |     |     |     |
|                     |            | $10^6$        | 15                       |     |    | 1  |      | 5   | 3   |     | 2   |     |
|                     | CEZ        | $10^8$        | 26                       |     |    |    |      |     |     |     |     |     |
|                     |            | $10^6$        | 25                       |     |    |    |      | 1   |     |     |     |     |

Fig. 1 Correlogram between CMD and CEZ

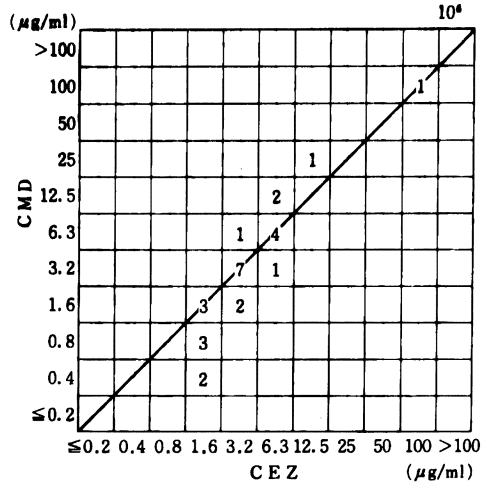
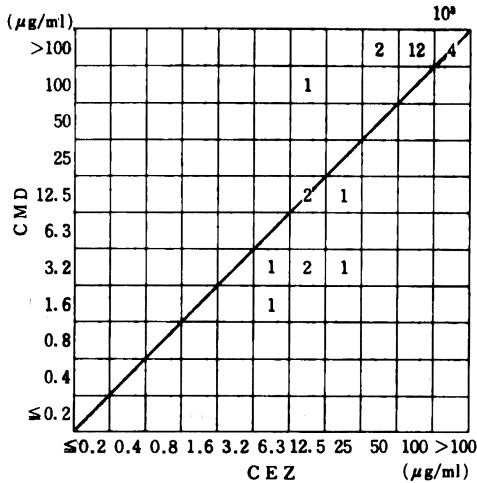
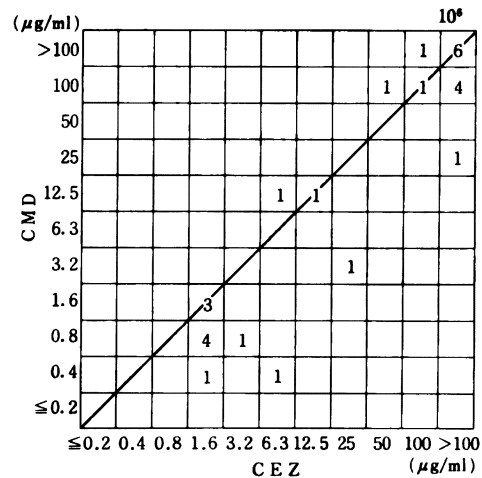
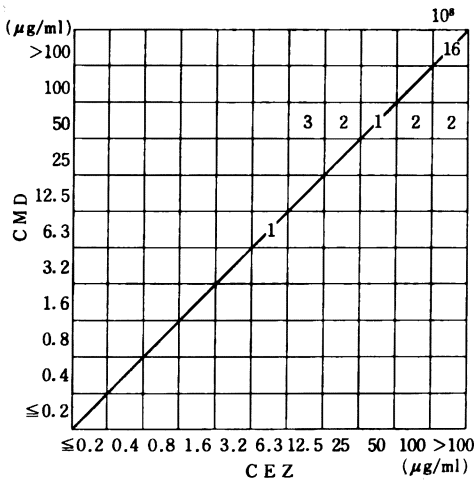
*E. coli*

Fig. 2 Correlogram between CMD and CEZ

*Klebsiella*

きな差は認められなかった。

$10^6$  接種の場合の MIC は、 $10^8$  接種に比してすぐれた成績をしめし、多くの株は MIC 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以下をしめた。

この成績は、CEZ の  $10^6$  接種の場合の MIC に比して、1~2 段階すぐれていた。すなわち、Fig. 1 におけるように両剤の MIC の相関をみると、 $10^6$  接種の場合に上述の傾向が認められた。

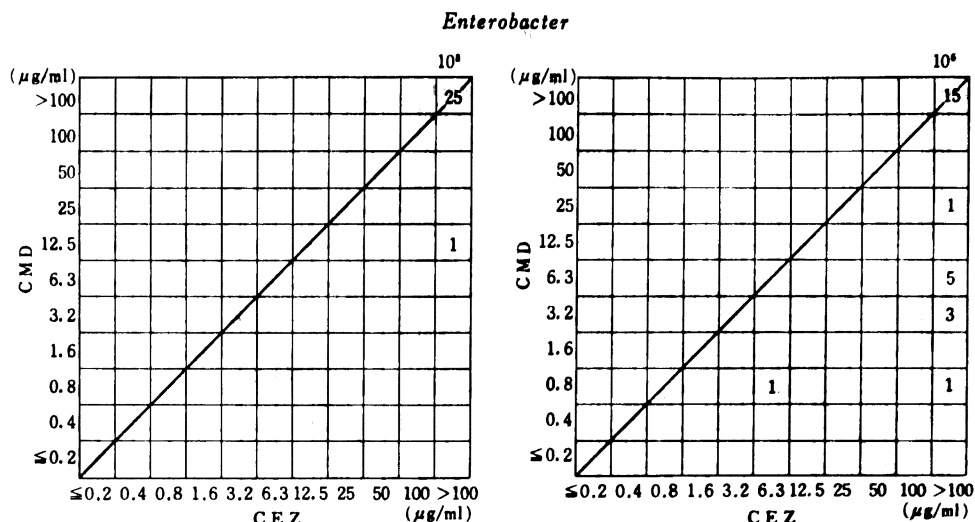
*Klebsiella* 27 株に対する MIC は Table 1 にしめすとおりである。

$10^8$  接種ではほとんどの株が 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 値をしめたが、 $10^6$  接種では、14 株は 25  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC 値をしめた。この値は、同時に測定した CEZ の MIC 値に比してすぐれていた。両剤の MIC の相関を Fig. 2 にしめすが、その傾向は  $10^6$  接種の場合に認められた。

*Enterobacter* 26 株に対する MIC は Table 1 のとおりであった。

すなわち、 $10^8$  接種ではほとんどの株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC をしめた。 $10^6$  接種の場合は、約 10 株が

Fig. 3 Correlogram between CMD and CEZ



MIC 6.3  $\mu\text{g/ml}$  以下とすぐれた MIC 値をしめした。両剤の相関をしめしたのが Fig. 3 であり、 $10^6$  接種において *E. coli*, *Klebsiella* の場合と同様の傾向が認められた。

以上、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* についての本剤の MIC は、CEZ に比してややすぐれており、その傾向は接種菌量を少なくしたときに強く認められた。

### 吸 収 ・ 排 泄

#### 1. 体内内濃度測定法

試験菌には *B. subtilis* ATCC 6633 を用い、薄層カップ法によって行なった。

*B. subtilis* ATCC 6633 の孢子懸濁液を、HI 寒天 (栄研) に  $10^5$  spores/ml となるように加え、その 10 ml をペトリ皿に注ぎ、薄層を形成し、カップ法により測定した。

CMD の標準液は、血中濃度の測定には、consera を用いて 100  $\mu\text{g/ml}$  から倍々希釈で 0.2  $\mu\text{g/ml}$  までの濃度を調整し、尿中濃度の測定には、1/15M (pH 7.0) リン酸緩衝液を用いて同様の濃度段階を調整し、標準曲線を作成した。

血清はそのまま、尿は 50 倍または 100 倍希釈の検体を測定に供した。

検体をカップ内に添加後、氷室にて 2 時間放置し、 $37^\circ\text{C}$  で 18 時間培養した後判定した。

#### 2. 被検対象および実験方法

健康成人 3 例 (年齢: 30 才, 30 才, 36 才, 体重: 70 kg, 65 kg, 60 kg) にクロスオーバーで CMD 1 g,

2 g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、約 5 分かけて静注した。各々の投与量を 1 週間の間隔のもとに投与し、その血中濃度および尿中排泄を測定した。

血中濃度は、投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間値について、尿中濃度は、0~2 時間, 2~4 時間, 4~6 時間の検体について測定した。

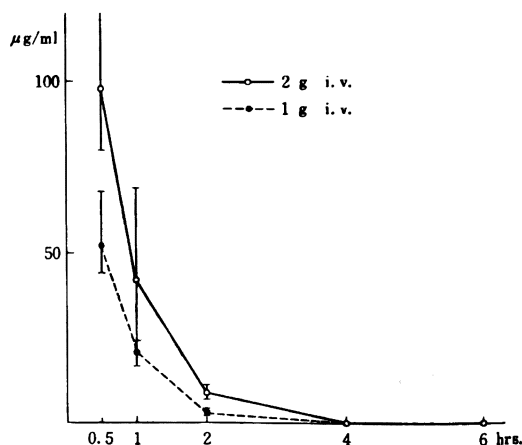
尿中回収率は、測定時間ごとに尿量をあわせ測定し、前記の尿中濃度から、6 時間までの尿中排泄量を算出し、投与量に対する回収率を計算した。

#### 3. 実験成績

##### 1) 血中濃度

CMD 1 g 1 回静注時の血中濃度は、Fig. 4 にしめ

Fig. 4 Serum concentration of CMD



すような結果であった。

3 例平均で、投与後 30 分 52  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間 20.3  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間 3.6  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間 0.72  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間は測定不能であった。

CMD 2 g 1 回静注時の血中濃度も Fig. 4 にしめすとおりであった。

投与後 30 分 98  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間 42.7  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間 9.8  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間 0.93  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間 0.58  $\mu\text{g/ml}$  で、1 g 投与時に比べて高い値をしめし、dose response が認められた。

## 2) 尿中排泄

血中濃度測定被検者に、同時に尿中濃度を測定し、6 時間までの尿中回収率を算出した。その成績は Table 2 のとおりであった。

3 例の 6 時間までの回収率は、CMD 1 g 投与では、63.3%, 67.1%, 72.0%, 平均 67.5% であり、2 g 投与では、65.4%, 68.6%, 92.7%, 平均 75.6% であった。

Table 2 Urinary recovery of CMD (0 ~ 6 hrs.)

| Volunteer | 1 g   | 2 g   |
|-----------|-------|-------|
| 1         | 63.3% | 65.4% |
| 2         | 67.1% | 68.6% |
| 3         | 72.0% | 92.7% |
| Average   | 67.5% | 75.6% |

## 臨床成績

急性腎盂腎炎の 2 例の患者に本剤を使用した。

症例 1 は 28 才の女性で、受診 1 週間前から倦怠感、腰痛があり、4 日前から 38°C におよぶ発熱があり、来院後入院した。

尿中から *E. coli* を  $10^5/\text{ml}$  以上検出し、膿尿を認め、末梢白血球数 9,400, CRP 3 (+) であった。

急性腎盂腎炎と診断し、本剤 0.5 g, 1 日 2 回点滴静注を行なった。検出された *E. coli* はディスク法で CEZ (+) をしめた。

本剤投与 3 日目で解熱、5 日および 8 日目の尿では菌消失、自覚症状の改善を認め、8 日投与 (計 8 g) にて中止し、有効と判定した。

特に副作用は認めず、投与前後における臨床検査値は、GOT 30→32, GPT 20→20, Al-P 6.3→6.3, BUN 19→15, creatinine 1.2→1.0 と、特に影響は認められなかった。

症例 2 は遊走腎の既往をもつ 30 才の女性で、発熱、頻尿、排尿痛、腰痛を訴え入院した。

尿中から *E. coli* を  $10^5/\text{ml}$  以上検出し、尿中白血

球は 50~60/1 SF を認めた。

腎盂腎炎と診断し、本剤 0.5 g, 1 日 2 回点滴静注を行なったところ、投与 3 日目に解熱、7 日目には菌陰性、臨床症状の改善をみた。有効と判定し、投与 7 日 (計 7 g) にて中止した。

本症例においても、特に副作用は認められなかった。

本剤投与前後における臨床検査値は、Ht 34→35, Hb 9.8→10.5, RBC  $496 \times 10^4 \rightarrow 444 \times 10^4$ , WBC 7,000→5,000, 血小板  $20.9 \times 10^4 \rightarrow 19 \times 10^4$ , 血沈 45→20, GOT 32→36, GPT 19→23, Al-P 8.9→7.3, BUN 8→9, creatinine 0.8→0.5, CRP 4 (+)→1 (+) であり、特に影響は認められなかった。

以上 2 例の急性腎盂腎炎に 1 日 1 g 投与した結果有効であり、副作用を認めなかった。

## 考 按

CMD は新しいセファロsporin 剤であり、従来のものに比して抗菌力がすぐれ、また、抗菌スペクトラムが拡大されたことが特徴とされている<sup>1,2)</sup>。

第 26 回日本化学療法学会において、本剤に関する研究会の成績が新薬シンポジウムとしてとりあげられ、全国研究機関の集計成績がしめされた<sup>3)</sup>。

本剤の抗菌スペクトラムは CEZ に類似しているものの、一部の *Proteus*, *Enterobacter*, *Haemophilus* にも抗菌スペクトラムをもち、特にグラム陰性桿菌、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Haemophilus*, などに対して、CEZ より 2~4 段階すぐれた抗菌力をしめることが報告された。私どもは、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* についてしめたが、特に接種菌量の少ない場合に上述の傾向が強く認められた。

以上から、本剤の抗菌力は CEZ に比してすぐれていることが認められた。

本剤の吸収排泄の態度については、CEZ とはやや異なるパターンをしめた。本剤の half life は 20~30 分で、血中半減期が短いことが報告されている。私どもの成績でも同じ値がえられており、1 g 静注時と 2 g 静注時では dose response が認められた。したがって、cross over にて CEZ とは比較していないが、文献からの CEZ 血中半減時間に比して短いことが認められた。

本剤の尿中への排泄は速く、投与後 2 時間以内にほとんどが排泄されるようであり、この成績は学会での報告および私どもの成績と一致している。尿路系への高濃度の移行は、抗菌力とのかねあいから、尿路感染症に有利であることを示唆するものである。

したがって、急性腎盂腎炎の 2 例に使用した結果、2 例ともに有効であった。

尿中へ高濃度に移行する点から、1日投与量 1 g で 7~8 日間投与して有効の成績をえたが、投与量については、1日 2 g の投与量がより有効であることも推察されるので、さらに今後の検討を必要とする。

使用 2 例については、副作用は全く認めず、投与前後の臨床検査値についても影響を認めなかった。

## 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) SHEMONSKY, N. K.; J. CARRIZOSA & M. E. LEVISON: *In vitro* activity and pharmacokinetics in patients of cefamandole, a new cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8(8): 679~683, 1975

3) 第 26 回日本化学療法学会 新薬シンポジウム Cefamandole. 1978

## CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

KIHACHIRO SHIMIZU and TEPPEI KUMATA

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

KATSUKO OKUZUMI

Central Clinical Laboratory, Tokyo University Hospital

Clinical and experimental studies on cefamandole were carried out and the following results were obtained.

### (1) Antibacterial activity

Antibacterial activities of cefamandole were more active than cefazolin against *E. coli*, *Klebsiella* sp. and *Enterobacter*. The results of MIC in  $10^6$  cells were clearer than in  $10^8$  cells.

### (2) Results on absorption and excretion

Serum and urine concentrations of cefamandole were determined in 3 normal volunteers after the 1 g and 2 g doses intravenously.

The average serum concentrations after intravenous of 1 g and 2 g were as follows:

52, 98  $\mu\text{g/ml}$  within 30 min,

20.3, 42.7  $\mu\text{g/ml}$  within 1 hour,

3.6, 9.8  $\mu\text{g/ml}$  within 2 hours,

0.72, 0.93  $\mu\text{g/ml}$  within 4 hours and

0, 0.58  $\mu\text{g/ml}$  within 6 hours, respectively.

Urinary recoveries after intravenous doses of 1 g and 2 g were 67.5% and 75.6%, respectively.

### (3) Clinical results

We treated two patients with acute pyelonephritis intravenously with 1 g of cefamandole per day for 7~8 days and the results were good for them. No side effect was detected.