

Cefamandole に関する基礎的・臨床的研究

大久保 況・岡本 綏子・呉 京修・右馬 文彦

上田 良弘・前原 敬悟・牧野 純子

関西医科大学第1内科

新 Cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole について基礎的、臨床的検討を行なった。

Cefamandole は CEZ, CFX, CET, CER など他の Cephalosporin 系抗生物質と比べて、*E. coli*, *Proteus mirabilis* に対し特に優れた抗菌力を示し、ラットでの臓器内不活性化も少なく、十分な臓器内濃度、胆汁中排泄が得られた。

Cefamandole の 1 回 1~2 g を 1 日 2~3 回点滴あるいは静注で臨床例 8 例（肺炎 2 例、胆道感染 2 例、尿路感染 2 例、副鼻腔炎 1 例、腹膜炎 1 例）に使用し、効果不明例および不適当例を除くと 6 例中 4 例に有効（有効率 67%）であった。副作用ないし臨床検査異常値としては好酸球増多（1%→11%）1 例のみであった。

緒 言

Cefamandole sodium (以下 CMD) は、米国 Eli Lilly 社で開発された新しい Cephalosporin 系抗生物質であり、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、特に *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Klebsiella*, indole(+) *Proteus sp.* (*P. vulgaris* を除く) および *Enterobacter sp.* に CEZ と同等か、それ以上の抗菌力を示すことが米国で報告されている。

今回、私どもは、CMD につき基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

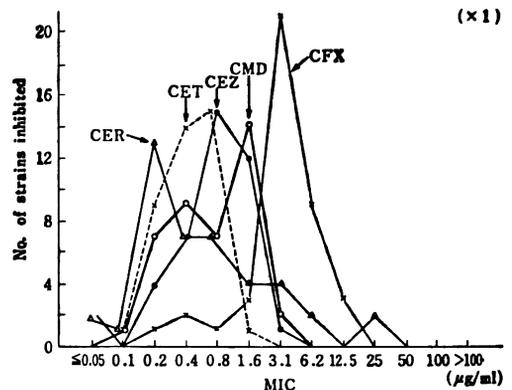
I. 感受性検査

臨床分離の菌株および教室保存の菌株について CMD の MIC を測定し、他の Cephalosporin 系抗生物質と比較した。方法は化学療法学会標準法²⁾によった。また、接種菌量は 10^8 /ml (以下原液) および 10^6 /ml (以下 ×100) で行なった。

S. aureus 40 株に対する CMD の MIC は 0.1~3.1 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、0.4 と 1.6 $\mu\text{g/ml}$ にピークを持つ 2 峰性の曲線となった (Fig. 1)。他の Cephalosporin 系との相関をみると、Cefoxitin (以下 CFX) より優れ、Cephaloridine (以下 CER), Cephalothin (以下 CET) よりやや劣るが、Cefazolin (以下 CEZ) とほぼ同様の MIC を示している (Fig. 2)。

E. coli 45 株に対する CMD の MIC は巾広く分布し、4 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示したが、ピークは 0.4 $\mu\text{g/ml}$ (13 株) にあり、他の Cephalosporin 系抗生物質 (CEZ, CFX, CET および CER) より低い。接種菌液 ×100 では、原液で高い MIC を示した株の MIC は低下するが、MIC 曲線のピークは不変であった。他の Cephalosporin 系抗生物質ではすべて MIC 曲線の

Fig. 1 Susceptibility of isolated bacteria (1) *S. aureus* (40 strains)



ピークが左方へ若干移動する現象がみられた (Fig. 3)。

感受性相関図でみると、原液では CFX 感性で CMD 耐性の株が存在するが、×100 の菌量では大多数が CFX より優れた MIC を示した。一般に、CMD は CEZ よりやや優れ、CER, CET よりあきらかに優れた感受性を示した (Fig. 4)。

P. mirabilis 27 株に対する CMD の MIC 分布は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ に大きなピーク (11 株) を示し、25 $\mu\text{g/ml}$ にも小さなピーク (5 株) を持つ 2 峰性となった。×100 の菌量とすると小さなピークが 2 管左へ移動したが、0.8 $\mu\text{g/ml}$ のピークはそのまま動かなかった。感受性相関図をみても、*E. coli* と同様、CMD が他の Cephalosporin 系抗生物質より優れた感受性を示した (Fig. 5, Fig. 6)。

P. vulgaris は、5 株と少数であるが、CMD は原液の場合 CEZ, CER および CET と同様、すべての株が

Fig. 2 Sensitivity correlogram (1) *S.aureus* (40 strains)

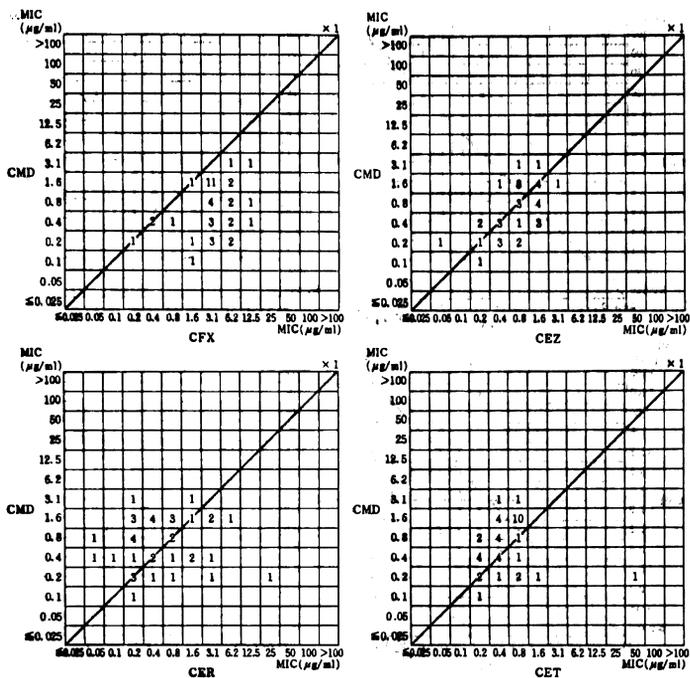


Fig. 3 Susceptibility of isolated bacteria (2) *E. coli* (45 strains)

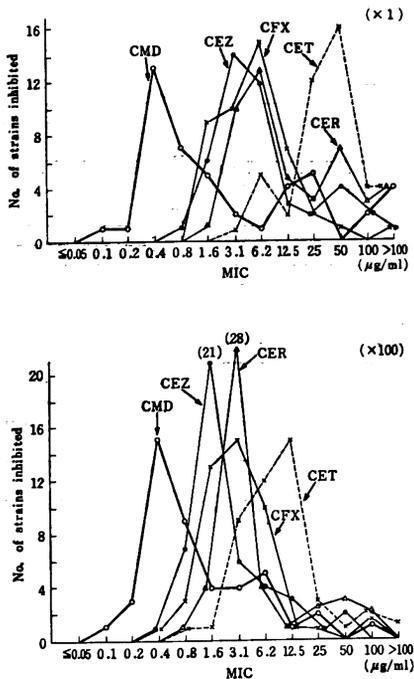


Fig. 4 Sensitivity correlogram (2) *E. coli* (45 strains)

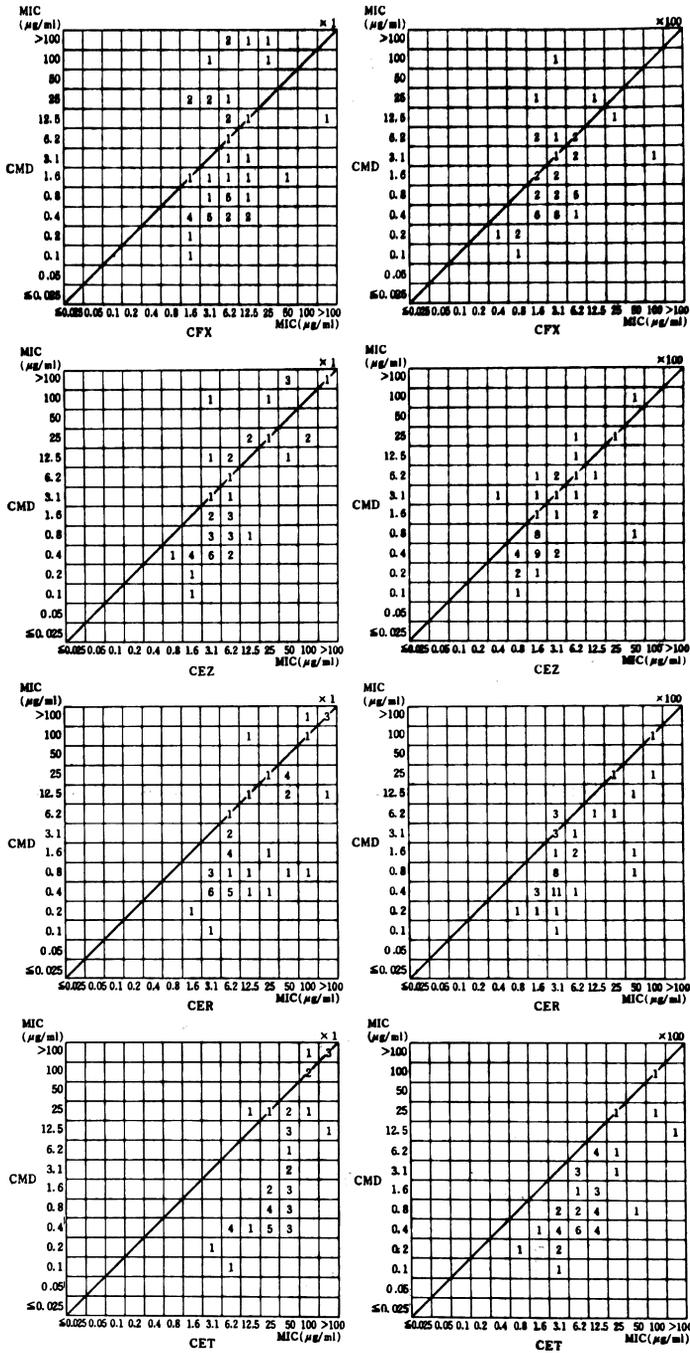
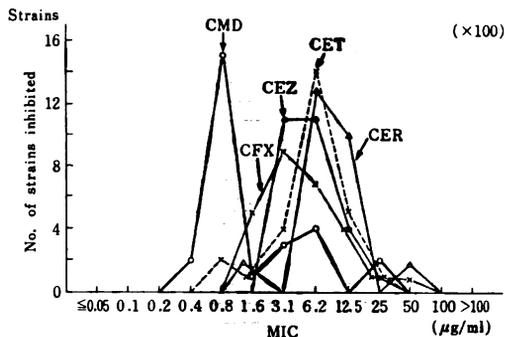
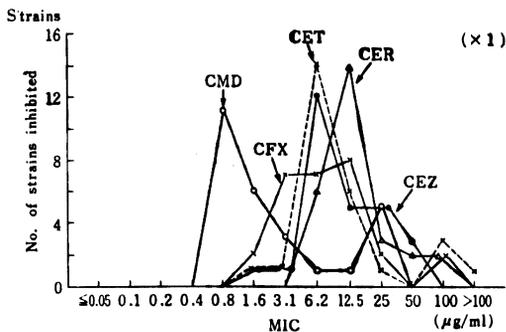


Fig. 5 Susceptibility of isolated bacteria (3)
P. mirabilis (27 strains)



100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示した。これに対し、CFX は 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性は 1 株のみであった (Table 1)。 $\times 100$ では 2 株が CMD に 25~50 $\mu\text{g/ml}$ となったが、CFX にはもっと感受性が強くなった。

また、*P. rettgeri* 5 株でも CFX がもっとも優れ、CMD は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の MIC を示した (Table 2)。しかし、 $\times 100$ では CMD には 3 株が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ となり、CFX とほぼ匹敵するようになった。

II. 吸収および排泄

以下に述べる CMD のヒトの血中濃度、尿中回収、ラットの臓器内濃度、家兎の胆汁内濃度の測定方法は、検定菌を *B. subtilis* ATCC 6633 とし、培地はヒトの場合 heart infusion agar を、ラット、家兎の場合 nutrient agar を用いる帯培養法⁹⁾ (band culture method) によった。標準線には、ヒトの血中濃度は Moni-Trol serum standard, 他は 1/15 M, pH 7.2 の磷酸緩衝液の buffer standard を用いた。

A) ヒトにおける成績

Fig. 7 は、CMD 1 g を肝硬変、胆石症および高血圧を基礎疾患として有する 69 才の女性 (後に述べる臨床

使用第 3 症例) に one shot 静注した場合の成績である。血中濃度は静注 15 分後 86 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し、240 分で 3.2 $\mu\text{g/ml}$, 360 分で 0.8 $\mu\text{g/ml}$ となった。尿中回収率は 360 分で 52.1% であった (Fig. 7)。

B) ラットにおける成績

体重 200 g 前後の Wistar 系ラット (♀) の各臓器をとり出して乳鉢で磨砕し、さらに pH 7.2 の磷酸緩衝液に溶かした CMD 4 $\mu\text{g/ml}$ あるいは 40 $\mu\text{g/ml}$ 溶液を各臓器の重量の 4 倍量に加え、24 時間 4°C で放置した後、CMD の残存濃度を測定した。試験管内回収率は、各臓器とも力価の低下は少なく、いずれも 100% 前後の回収率を示した (Table 3)。

一方、同様の Wistar 系ラットに 100 mg/kg を筋注し、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間後に各臓器内濃度を測定した。各臓器は乳鉢で磨砕し、重量の 4 倍量の 1/15 M 磷酸緩衝液 (pH 7.2) を加え (血清はそのまま)、いずれも 24 時間 4°C で放置した後、測定した。腎内濃度がもっとも高く、15 分値では肝内濃度が腎内濃度に続くが、その後は肝、血清濃度はほぼ同程度の値を示しつつ減少した。以下、肺>筋=脾という濃度順位で、脳内にも 15 分、30 分値でそれぞれ 2.3 $\mu\text{g/g}$, 1.2 $\mu\text{g/g}$ が測定された (Table 4, Fig. 8)。

この free CMD の値を試験管内回収率で補正したのが Table 5, Fig. 9 のいわゆる total 値であるが、試験管内回収率が良好であるため free 値の場合と大きな差は認めなかった。

C) 家兎における成績

体重 1.5 kg 前後の家兎 (♂) の耳静脈に CMD 50 mg/kg を one shot 静注し、あらかじめ総胆管に挿入したビニール・チューブから流出する胆汁を 10 分毎に採取し、これを 1/15 M, pH 7.2 の磷酸緩衝液で 5 倍に希釈し、CMD の濃度を前述の方法で測定した。また、静注側と反対側の耳静脈から同時に採血するとともに、2 時間までの尿中排泄量も測定した。胆汁内 CMD の濃度は No. 1, No. 2 とともに静注後 20 分でそれぞれ 438 $\mu\text{g/ml}$, 450 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。1 時間値はそれぞれ 132, 121 $\mu\text{g/ml}$, 2 時間値は 46.5, 10.5 $\mu\text{g/ml}$, 3 時間値は 44.1, 3.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。血中濃度は静注直後の 10 分値はそれぞれ 95, 104 $\mu\text{g/ml}$ で、その後漸減したが、No. 1 の家兎では、No. 2 に比べ 2 時間以後の血中濃度に停滞傾向が見られた。3 時間までの胆汁中回収率はそれぞれ 1.22%, 1.4% であった。尿中回収率 (2 時間まで) はそれぞれ 53.4% と 60.2% であった。なお、実験終了時の胆嚢胆汁、胆嚢壁の濃度を測定したが、その成績は図表に記したとおりである (Table 6, Fig. 10, 11)。

Fig. 6 Sensitivity correlogram (3) *P. mirabilis* (27 strains)

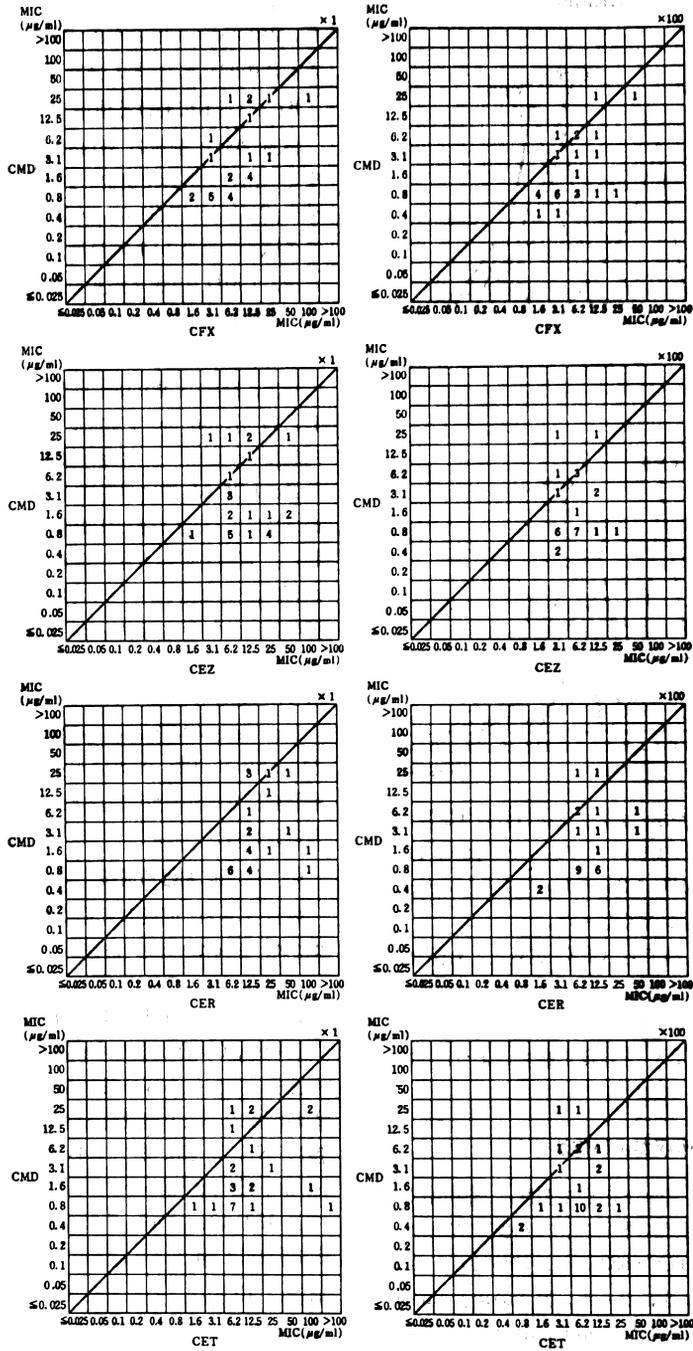


Table 1 Susceptibility of isolated bacteria
P. vulgaris (5 strains)

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	> 100
CMD	x1													5
	x100										1	1		3
CFX	x1							1	1	1	1			1
	x100							3	1				1	
CEZ	x1													5
	x100													5
CER	x1													5
	x100													5
CET	x1													5
	x100													5

Table 2 Susceptibility of isolated bacteria
P. rettgeri (5 strains)

Drug	Inoculum size	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
		0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.2	12.5	25	50	100	> 100
CMD	x1												1	4
	x100									3		2		
CFX	x1								1		1	3		
	x100							1			3	1		
CEZ	x1													5
	x100										1	1		3
CER	x1													5
	x100													5
CET	x1													5
	x100													5

Ⅲ. 臨床使用例

CMD 1回 1~2g を1日 2~3回、点滴あるいは静注で、臨床例 8例（肺炎 2例、胆道感染 2例、尿路感染 2例、副鼻腔炎 1例、腹膜炎 1例）に使用し、その効果ならびに副作用を検討した（Table 7, 8）。

症例 1 72才 ♀ 肺炎

動脈硬化症、慢性関節リウマチ、脳血栓症で他医受診中、咳嗽、喀痰、胸痛出現し、治療に抵抗するため本院に転院した。急性肺炎と診断し、CMD 1g を1日 2回、電解質液に溶解し 2時間点滴を 10日間行った。

しかし、自覚症状の改善をみず、検査成績の増悪（WBC 16,700 → 21,200。胸部 X-p の増悪）を認めたため臨床的效果を無効とした。細菌学的検討は喀痰採取不可能のためできなかった。なお、副作用は認められなかった。

症例 2 87才 ♀ 肺炎

発熱、呼吸困難、胸痛をきたして来院した。胸部写真でうっ血性心不全を思わせる所見（肺紋理増強、胸水貯留）と左下肺野の陰影を見たので、肺炎の合併と考え、CMD 1回 1g を1日 3回、初回のみ 100ml に溶解して点滴静注し、以後は one shot 静注を行なった。4日間 CMD を投与した結果、投与 3日目から解熱し WBC の正常化をみたが、5日目に心不全のため死亡し、肺梗塞を疑われた。治験対象例として不適当例であったが、一応臨床効果不明とした。また、細菌学的検討は喀痰採取不可能のためできなかった。なお、ECG 所見と合わせ、肺梗塞が疑われたが、血清酵素に異常は認められなかった。また、副作用は認められなかった。

症例 3 69才 ♀ 胆嚢炎

右季肋部痛、発熱をきたした胆嚢炎の診断で CMD 1回 1g、1日 2回 10日間 one shot 静注を施行した。な

Fig. 7 Serum levels and urinary excretion of CMD

(Band culture method
B. subtilis ATCC 6633
Serum standard for serum levels and
buffer standard for urine levels)

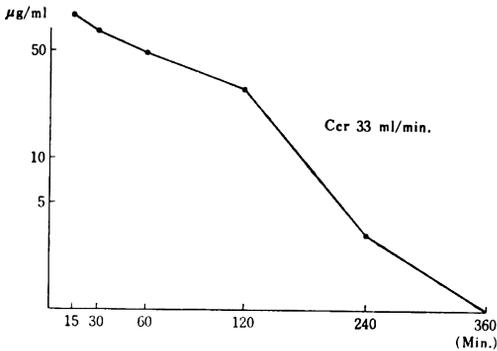
Case 3, T. K., 69 y.o., F.

Liver cirrhosis, hypertension and
cholelithiasis

CMD 1 g, i. v.

Serum levels

Time after injection	15 min.	30	60	120	240	360
Serum levels (μg/ml)	86.0	68.0	49.0	28.6	3.2	0.8



Hrs.	0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	Total
Urinary recovery	323.4 mg (32.3%)	123.0 (12.3)	75.0 (7.5)	521.4 (52.1)

Table 3 *In vitro* recovery rates of CMD from tissue emulsions

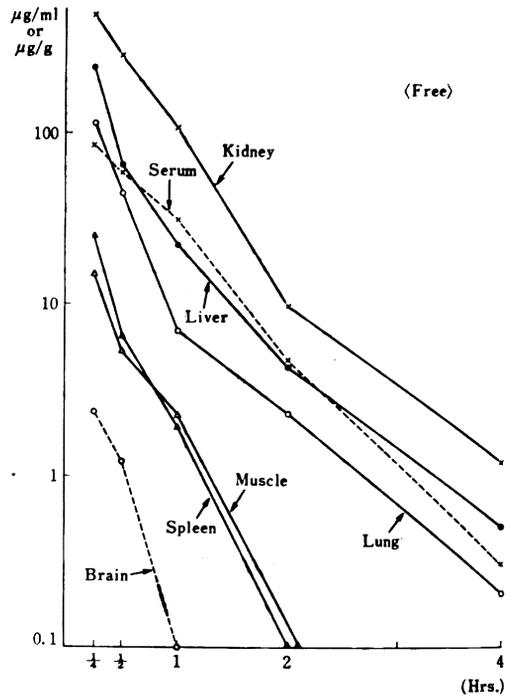
Theoretical value Recovery	4 μg/ml		40 μg/ml	
	μg	%	μg	%
Liver	3.78	94.4	40.5	101.3
Spleen	4.05	101.3	39.4	98.4
Kidney	4.25	106.3	42.3	105.6
Lung	3.85	96.3	42.1	105.3
Muscle	3.93	98.1	41.6	104.0
Brain	4.08	101.9	38.4	95.9
Serum	4.40	110.0	41.8	104.4

Table 4 Tissue concentration of CMD (100 mg/kg, i.m.) in wistar rats

(Free)					
Time (min.)	15	30	60	120	240
Liver	230.8	62.3	22.2	4.3	0.5
Spleen	25.7	6.3	2.0	Trace	Trace
Kidney	490.0	283.3	107.5	9.7	1.7
Lung	112.2	44.7	7.0	2.3	0.2
Muscle	15.5	5.7	2.2	Trace	Trace
Brain	2.3	1.2	Trace	0	0
Serum	85.3	60.2	31.8	4.6	0.3

(μg/ml or μg/g)

Fig. 8 Tissue concentration of CMD (100 mg/kg, i. m.) in Wistar rats



お、この症例は胆石症、肝硬変、高血圧症を合併していた。

臨床的には、右季肋部痛、嘔吐、微熱が続き、CRPも陰性化しなかったため無効と判定した。細菌学的検査については十二指腸液の検査が不可能のため不明であった。CMD 投与中に WBC の増加、GOT、GPT、Al-P の上昇を認めたが、発熱・右季肋部痛を伴い、肋胆石発作によるものと思われる。CMD の副作用と思われるものはなかった。

症例 4 69 才 ♂ 胆道感染症

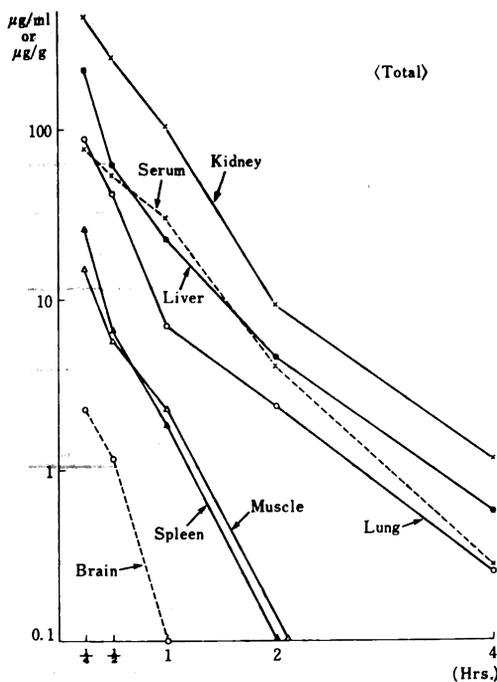
悪心、発熱、右季肋部痛を主訴として来院した。胆嚢

Table 5 Tissue concentration of CMD (100 mg/kg, i.m.) in wistar rats

(Total)					
Time (min.)	15	30	60	120	240
Liver	220.0	60.1	22.2	4.5	0.6
Spleen	26.0	6.2	1.9	Trace	Trace
Kidney	468.0	268.0	102.0	9.2	1.1
Lung	8.8	41.8	7.0	2.4	0.2
Muscle	15.5	5.8	2.3	Trace	Trace
Brain	2.3	1.2	Trace	0	0
Serum	83.0	60.0	30.0	4.2	0.3

($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)

Fig. 9 Tissue concentration of CMD (100 mg/kg, i. m.) in Wistar rats



抽出の既往があり、胆道感染症と診断し、CMD を 1 回 1 g, 1 時間かけて 1 日 2 回点滴静注し、10日間施行した。解熱、自覚症状の軽快、WBC の正常化、GOT、Al-P の低下、から臨床的に有効と判定した。細菌学的には胆汁採取できず不明である。なお、CMD 投与の末梢血中の好酸球が使用前 1% (WBC 9,000) から 7 日目に 11% (WBC 5,800) と増加し、投与中止翌日にはすでに 2% (WBC 6,000) となっていた。他に副作用と思われる異常は認めなかった。

症例 5 84 才 ♀ 腎盂腎炎

発熱、悪寒戦慄をきたし来院した。膿尿を認め急性腎

Table 6 Serum levels and biliary excretion of CMD (50 mg/kg, i.v.) in rabbits

Rabbit No. 1		Rabbit No. 2	
Min.	10	20	30
Serum	95.0	47.3	49.0
Bile	231	438	162
Biliary recovery		1.22% (180 min.)	
Urinary recovery		53.4% (120 min.)	
Liver level		2.8 $\mu\text{g/g}$	
Min.	10	20	30
Serum	104	98	87
Bile	181	450	405
Biliary recovery		1.4% (180 min.)	
Urinary recovery		60.2% (120 min.)	
Liver level		1.0 $\mu\text{g/g}$	
Min.	10	20	30
Serum	104	98	87
Bile	181	450	405
Biliary recovery		1.4% (180 min.)	
Urinary recovery		60.2% (120 min.)	
Liver level		1.0 $\mu\text{g/g}$	
Min.	10	20	30
Serum	95.0	47.3	49.0
Bile	231	438	162
Biliary recovery		1.22% (180 min.)	
Urinary recovery		53.4% (120 min.)	
Liver level		2.8 $\mu\text{g/g}$	
Min.	10	20	30
Serum	104	98	87
Bile	181	450	405
Biliary recovery		1.4% (180 min.)	
Urinary recovery		60.2% (120 min.)	
Liver level		1.0 $\mu\text{g/g}$	

Fig. 10 Serum levels and biliary excretion of CMD (50 mg/kg, i. v.) in rabbit No. 1

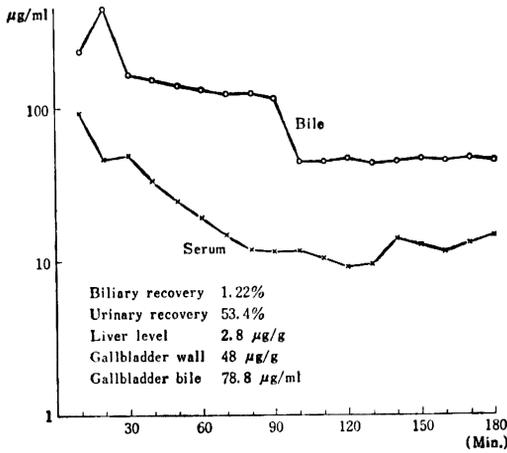


Fig. 11 Serum levels and biliary excretion of CMD (50 mg/kg, i. v.) in rabbit No. 2

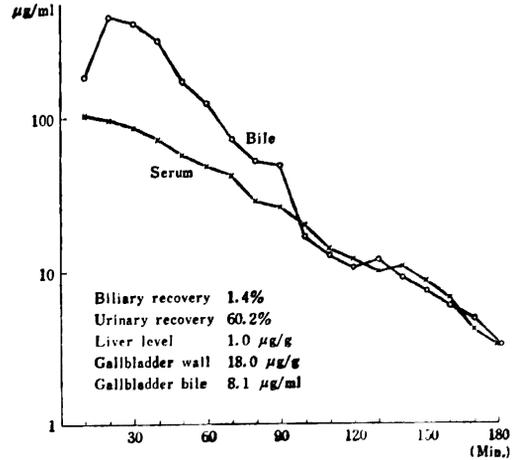


Table 7 Clinical results of CMD therapy

No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Organisms	Daily dose	Duration days	Clinical effect	Side effect
1	K. I. 72, F	Pneumonia (Cerebral thrombosis Rheumatoid arthritis)	Unknown	1 g × 2 D. I.	10	Poor	-
2	F. F. 87, F	Pneumonia (Congestive heart failure Pulmonary infarct)	Unknown	1 g × 3 D. I. and I. V.	4	Unknown	-
3	T. K. 69, F	Cholecystitis (Cholelithiasis Hypertension Liver cirrhosis)	Unknown	1 g × 2 I. V.	10	Poor	-
4	T. S. 69, M	Biliary tract infection (Cholecystectomy Hypertension)	Unknown	1 g × 2 D. I.	10	Good	-
5	S. N. 84, F	Pyelonephritis (Hypertension)	<i>E. coli</i>	1 g × 3 D. I.	12	Excellent	-
6	K. O. 55, F	Chronic cystitis (D. M.)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 g × 2 D. I.	19	Excellent	-
7	N. N. 29, M	Sinusitis (Myelofibrosis)	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	2 g × 2 2 g × 3 I. V.	3 3	Poor	-
8	M. S. 51, M	Peritonitis (Hepatoma)	Unknown	1 g × 3 2 g × 3 I. V.	2 8	Good	-

膵腎炎と診断し、CMD を 1 回 1 g, 1 時間点滴で 1 日 3 回, 12 日間投与した。投与 5 日目まで自覚症状消失, 尿沈渣正常化, 菌陰性化を認め, 著効と判定した。細菌学的にも投与前に検出した *E. coli* の消失を見た。副作用と思われる症状や臨床検査値の異常は見られなかった。

症例 6 55 才 ♀ 慢性膀胱炎

5~6 年前から糖尿病にて加療中であったが, 約 2 ヶ月前から膀胱炎を併発し, CET, CBPC の投与が試みられたが無効であったため, CMD を 1 回 1 g, 1 時間点滴で 1 日 2 回, 19 日間投与した。臨床的には尿沈渣の改善, CRP の陰性化, 末梢白血球数の改善を認め,

Table 8 Laboratory findings before and after administration of CMD

No.		WBC	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	BUN	Creatinine	GOT	GPT	Al-P	Remark
1	Before	16,700	282	8.6	12.8	1.2	25	14	6.5	
	After	21,200	273	8.5	15.9	-	29	15	10.7	
2	Before	14,200	429	14.0	19.4	1.3	35	18	8.7	
	After	5,900	410	14.1	41.9	2.1	39	24	5.8	
3	Before	9,800	356	11.2	13.0	1.2	12	5	6.8	
	After	6,400	310	9.9	10.0	1.2	28	23	11.8	
4	Before	9,000	482	14.0	32.9	1.8	50	26	29.2	Eosinophilia (1% \rightarrow 11% \rightarrow 2%)
	After	6,000	426	12.5	18.0	1.5	20	13	18.8	
5	Before	3,400	339	11.9	3.6	0.8	15	10	4.3	
	After	6,100	325	10.7	7.6	0.8	14	9	3.7	
6	Before	7,700	347	9.4	15.2	1.1	10	7	12.5	
	After	5,900	319	10.0	18.4	0.9	26	17	8.7	
7	Before	20,200	186	6.1	12.0	0.5	14	9	13.4	
	After	11,000	182	6.2	12.0	0.5	13	6	11.5	
8	Before	6,200	315	11.2	19.0	1.0	59	45	14.2	
	After	3,900	337	12.9	20.0	1.1	63	33	17.9	

著効と判定した。細菌学的にも当初尿中から検出した *Klebsiella pneumoniae* の消失をみた。副作用は認めなかった。

症例 7 29 才 ♂ 副鼻腔炎

Myelofibrosis で入院中の患者に併発した *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* による副鼻腔炎に CMD を投与した。1 回 2 g の one shot 静注を 1 日 2 回 3 日間、ついで 1 日 3 回 3 日間の投与を行なった。基礎疾患が重篤であったこともあるが、*P. aeruginosa* が検出されており、無効であったのは当然と考えられる。臨床検査所見では基礎疾患による貧血が認められるが、副作用と思われる異常は認めなかった。

症例 8 51 才 ♂ 腹膜炎

肝癌で入院中の患者に発熱を認め、腹水中に検鏡で白血球多数、細菌多数を認めたので peritonitis と診断し、CMD を 1 回 1 g、1 日 3 回、2 日間、1 回 2 g、1 日 3 回を 8 日間、それぞれ one shot 静注を行なった。腹部圧痛の消失と解熱がみられ、臨床的に有効と判定した。腹水の検鏡で細菌が認められたが、培養では発育しなかったため細菌学的には不明である。副作用と思われる症状および臨床検査成績の異常は認めていない。

IV. 考 按

A) 抗菌力

私どもの検討によると、CMD の抗菌力は *S. aureus* に対して CFX より優れ、CEZ とほぼ同等で、CET, CER より劣る結果であった。いっぽう、グラム陰性桿菌では、*E. coli*, *P. mirabilis* に対し CEZ, CET, CER, CFX のいずれよりも一般に優れた MIC を示したが、*E. coli* では、CFX に感受性で CMD 耐性の菌がみられた。これらの株は接種菌液を 100 倍希釈すると CMD にも感

受性を示した。いっぽう、indole (+) *Proteus* では CFX より劣るが、CEZ, CET, CER よりやや優れる結果であった。これらの結果は、CMD が他の Cephalosporin 耐性のグラム陰性桿菌感染症に対しても効果を発揮する可能性を示す成績であり、これまでの報告^{4,5)}と一致するところである。

B) 吸収・排泄

1) ヒトにおける成績：CMD の 1 g を静注した場合、15 分値で 86 $\mu\text{g/ml}$ とピークで、4 時間値 3.2 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値でも 0.8 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。また、尿中回収は 52.1% であった。これは健者の場合の値⁶⁾に比べ、尿中回収の低値と血中濃度の停滞があるが、これは被検者が肝硬変患者であり、ICG 値が 20%、さらにクレアチニンクリアランス値が 21 ml/min. と肝、腎障害患者であったことによると考えられる。

2) ラットにおける成績：ラットの各臓器エマルジョンからの CMD 回収実験成績 (4°C, 24 時間後) ではいずれも 90% 以上回収され、これは、CEZ, CER, CFX と同様に良好である⁷⁻⁹⁾。

また、ラットに 100 mg/kg の CMD を筋注した場合の臓器内濃度では、腎にもっとも高濃度で、続いて血清、肝が同程度、以下肺、筋、脾、脳の順であった。かつて著者らが、CEZ, CET, CER, CFX に関して行なった成績^{7,8)}と比較すると、濃度順位で腎が一番高く、肝、肺、血清で比較的高濃度である点で、CEZ, CFX と類似している。濃度のピークは、腎、肝、血清、肺では CEZ より高く、CFX より低いが、濃度の持続は CFX より長く、CEZ より早く低下し、CEZ と CFX の中間的な数値を示した。

3) 家兎における成績：家兎に 50 mg/kg の CMD を静注した場合の胆汁中、および血中濃度の結果を、か

つて著者らが行なった CEZ, CER の実験結果^{7,9)}と比較すると、胆汁中 CMD の濃度は、CER の場合とは異なり、CEZ の場合と類似しており、血中濃度に比べ高い(血中濃度の 4~5 倍)。胆汁中回収率も、CER の 0.16%~0.4%, CEZ の 0.9%~2.7% に対し、CMD は 1.2%~1.4% で、CER に比べ高値で、胆汁中排泄は CEZ 同様に良好であると言える。

4) 臨床使用例: 全 8 例中、肺炎 2 例は無効 1, 不明 1, 尿路感染症 2 例はともに著効、胆道感染症 2 例は有効 1, 無効 1, 腹膜炎 1 例は有効および副鼻腔炎 1 例は無効という結果であった。肺炎の効果不明例は投与 3 日目に解熱し、白血球数も正常化した。5 日目に心不全で死亡し、肺梗塞も疑われた重症例で治験対象として不相当であったと思われる。また、副鼻腔炎 1 例(症例 7)は基礎疾患が重篤であり、本剤に感受性のない *P. aeruginosa* を検出していた。これらのことを考慮して、この 2 例を除くと、6 例中 4 例有効となる。副作用ないし臨床検査異常値としては好酸球増加(1%) 1 例(症例 4)のみであった。

文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度測定法。 *Chemotherapy* 23(8): 1, 1975
- 3) 大久保 澗, 岡本緩子: 体液, 組織中の抗生物質濃度の生物学的微量測定——とくに帯培養法 band culture method について。 *日本臨床* 31(2): 205, 1973
- 4) BODEY, G. P. & S. WEAVER: *In vitro* studies of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(3): 452~457, 1976
- 5) 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
- 6) 栗田 孝, 秋山隆弘, 南 光二, 山田秀雄, 吉田 正, 加藤 博, 松田繁雄, 尾熊隆彦: Cefamandole の健康成人における吸収, 排泄。 *Chemotherapy* 27(S-5): 507~, 516 1979
- 7) 大久保 澗, 藤本安男, 岡本緩子, 吳 京修, 牧野純子: Cefazolin に関する基礎的, 臨床的研究。 *Chemotherapy* 18(5): 623, 1970
- 8) 大久保 澗, 岡本緩子, 吳 京修, 右馬文彦, 上田良弘, 前原敬悟, 牧野純子: Cefoxitin に関する基礎的, 臨床的研究。 *Chemotherapy* 26(S-1): 337, 1978
- 9) 大久保 澗, 藤本安男, 岡本緩子: Cephaloridine に関する基礎的, 臨床的研究。 *J. Antibiotics Ser. B* 18(6): 522, 1965

1) 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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

HIROSHI ŌKUBO, YURUKO OKAMOTO, KYOSHU GO, FUMIHIKO UBA,

YOSHIHIRO UEDA, KEIGO MAEHARA and JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Cefamandole sodium (CMD), a newly synthesized cephalosporin antibiotics, was examined on its *in vitro* activity against bacteria isolated from human infection foci, serum levels and urinary excretion rates in human, tissue concentrations in rats, serum and bile levels and biliary excretion rates in rabbits as well as its effectiveness in clinical cases. The results obtained were as follows:

1) Antibacterial activity:

CMD was found to be more active against most of *E. coli* and *P. mirabilis* strains than cephalothin (CET), cefazolin (CEZ), cephaloridine (CER) and cefoxitin (CFX). Against *S. aureus*, CMD was found to be similarly active to CEZ, more active than CFX, and less active than CET and CER, although most of *P. vulgaris* and *P. rettgeri* strains were highly resistant to CMD.

2) Serum level and urinary excretion (human):

The peak serum level of CMD in a patient with liver cirrhosis was found to be 86 $\mu\text{g/ml}$ at 15 min. after single intravenous injection of 1 g and the serum levels descended thereafter as follows; 30 min. 68 $\mu\text{g/ml}$; 60 min. 49 $\mu\text{g/ml}$; 120 min. 28.6 $\mu\text{g/ml}$; 240 min. 3.2 $\mu\text{g/ml}$; 360 min. 0.8 $\mu\text{g/ml}$. The urinary excretion rate was 52% in 6 hours after administration.

3) Organ distribution (rats):

The highest tissue concentrations of CMD after intramuscular administration of 100 mg/kg were found in kidneys, followed by liver, serum, lungs, muscles, spleen and brain. This distribution pattern was similar to that of CEZ and CFX. The peak levels of CMD in kidney, liver, serum and lungs were higher than those of CEZ and lower than those of CFX. The descent of CMD tissue concentrations was more gradual than that of CFX and steeper than that of CEZ. No remarkable inactivation of CMD mixed with rat organ homogenates was observed after overnight storage in a icebox.

4) Biliary excretion (rabbits):

Concentrations of CMD in the bile of rabbits collected through choledochus canula was estimated at 10 min. intervals after an intravenous injection of 50 mg/kg. Markedly higher (4~5 times) concentrations were found in the bile than in the sera throughout the 3 hr. course of the experiment. The total biliary recovery of CMD in 3 hrs. reached up to 1.2~1.4% of the dose. Comparing these findings with those formerly obtained about CEZ and CER, the biliary excretion of CMD was similar to that of CEZ, while that of CER was much lower than them.

5) Clinical trials:

Eight clinical cases (pneumonia 2, biliary tract infection 2, U. T. I. 2, sinusitis 1, peritonitis 1) were treated with CMD 1~2 g/day by intravenous injection or drip infusion. Excepting two drop out cases (one pneumonia case died of heart failure, another sinusitis case discharging *P. aeruginosa*) four out of six cases favorably responded to the treatment. No side effects were observed, although one case showed temporary eosinophilia (11%).