

## Cefamandole に関する基礎的・臨床的検討

大野 一典・熊本 悦明・三宅 正文・西 昆 彰

札幌医科大学泌尿器科教室

(主任：熊本悦明教授)

宮 本 慎 一

市立砂川病院泌尿器科

新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole (CMD) について基礎的・臨床的検討を行なった。

抗菌力については、臨床分離株の *E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 各 25 株の原液および 100 倍希釈液接種における MIC を測定し、Cephalexin (CEX), Cefazolin (CEZ) の MIC と比較した。*E. coli* では原液で CMD, CEZ はほぼ相似の累積曲線を描くが、100倍希釈では CMD が良好な抗菌力を示した。*Proteus* sp. では CMD が原液、100倍希釈のいずれにおいても優れていた。*K. pneumoniae* では、原液では CMD は CEX, CEZ とほぼ同じ抗菌力を示した。*Enterobacter* sp., *S. marcescens*, *P. aeruginosa* については CMD と CEX, CEZ との差は著明ではなかった。

吸収・排泄については、3 名の腎機能正常な成人男子に CMD 1.0 g, one shot 静注を行ない、血中濃度と尿中排泄を測定した。血中濃度は 15 分後で 48.5~56.0  $\mu\text{g/ml}$  (平均 51.7  $\mu\text{g/ml}$ )、30 分後で 23.0~26.0  $\mu\text{g/ml}$  (平均 24.3  $\mu\text{g/ml}$ )、1 時間後 9.5~16.5  $\mu\text{g/ml}$  (平均 12.5  $\mu\text{g/ml}$ )、6 時間後は 0.0~0.4  $\mu\text{g/ml}$  (平均 0.1  $\mu\text{g/ml}$ ) であった、尿中排泄率は投与後 6 時間内で 81.8~90.4% (平均 85.8%) であった。

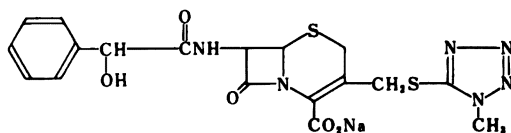
臨床成績は、除外例を除き 13 例について検討の結果、著効 4 例、有効 3 例、無効 6 例であった。副作用に関しては、1 例のみ 1 回静注で悪心、胃部不快感が出現し、投与を中止したが、その他には GPT の上昇、Ht の減少が各 1 例みられたのみであった。

## 緒 言

## I. 抗 菌 力

最近開発された Cefamandole は、Cephalosporin 系の抗生物質であり、Fig. 1 に示す構造式を有する。

Fig. 1 Chemical structure of cefamandole



本剤の特徴は、Gram 陽性ならびに Gram 陰性菌に対し、強い抗菌力を示すとされ、とくに、*Proteus* sp., *Citrobacter* に対しては注目すべき抗菌力を有するとされている。

いっぽう、泌尿器科学的立場からすれば、本剤の排泄経路は、従来の Cephalosporin 系薬剤と同様、尿中への排泄が主体であり、泌尿器科領域における使用も期待される。

今回我々は、本剤の基礎的・臨床的な検討を行なったので、その結果を以下に報告する。

## 実験材料と方法

(1) 尿路感染症を有する患者尿から分離された *E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* および *Enterobacter* の各 25 株について日本化学療法学会標準法に従って、最小発育阻止濃度 (以下 MIC) を測定した。同時に CEX および CEZ の MIC を測定し、CMD との抗菌力の比較検討を行なった。

(2) 一定濃度の CMD を含有する Trypticase soy broth 中にて *E. coli*, *Proteus mirabilis* および *K. pneumoniae* を培養し、以後経時的に生菌数を測定し、これら細菌の増殖に及ぼす CMD の作用を検討した。

## 実験 結 果

## (1)MIC

*E. coli* に対しては、原液では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 7 株 (28%)、100  $\mu\text{g/ml}$  に 5 株 (20%) のほぼ 2 峰性を示し、100  $\mu\text{g/ml}$  以上に 10 株 (40%) が分布した。また、100 倍希釈液では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に 6 株 (24%) のピークが

見られ、0.39~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 13 株 (52%) 分布した (Fig. 2)。 *Proteus* sp. に対しては、原液では 50  $\mu\text{g/ml}$  に 8 株 (32%) 分布するピークが見られ、100 倍希釈では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に 10 株 (40%)、50  $\mu\text{g/ml}$  に 4 株 (16%) 分布する 2 峰性を示した (Fig. 3)。 *K. pneumoniae* に対しては、原液では 25  $\mu\text{g/ml}$  に 6 株 (24%)、 $>1,600$   $\mu\text{g/ml}$  に 12 株 (48%) 分布したが、100 倍希釈液では 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に 4 株 (16%)、25  $\mu\text{g/ml}$  に 4 株 (16%) および 400  $\mu\text{g/ml}$  に 5 株 (20%) と巾広く分布していた (Fig. 4)。

Fig. 2 *E. coli* (25 strains)

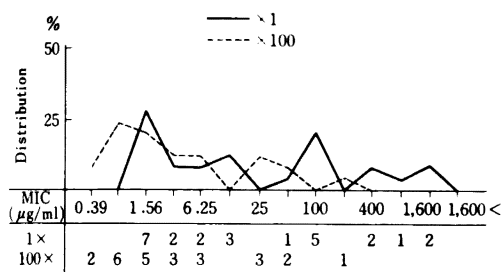


Fig. 3 *Proteus* sp. (25 strains)

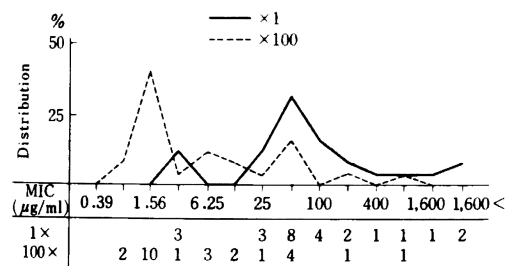
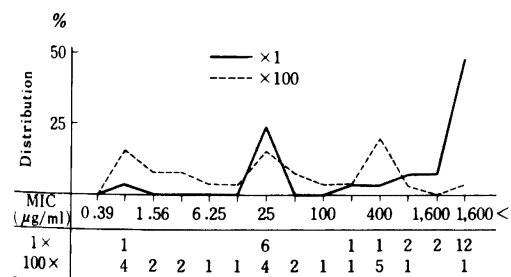


Fig. 4 *K. pneumoniae* (25 strains)



いっぽう *Enterobacter* sp. についてみると、原液接種では 25 株中 17 株(68%)は、1,600  $\mu\text{g/ml}$  あるいは  $>1,600 \mu\text{g/ml}$  で高度耐性であり、25~100  $\mu\text{g/ml}$  にわずかに 5 株(20%)の分布が見られた。100 倍稀釈液接種では 0.39~6.25  $\mu\text{g/ml}$  に 8 株(32%)、25~100  $\mu\text{g/ml}$  に 5 株(20%)と分布し、1,600  $\mu\text{g/ml}$  あるいは  $>1,600 \mu\text{g/ml}$  には 8 株(32%)と、原液接種から見ると MIC はかなり左によった分布となった (Fig.5)。

*P. aeruginosa* では、原液、100 倍稀釈液の両方とも全株が  $>1,600 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 6)。 *S. marcescens* では、原液でも、100 倍稀釈液でもほとんど  $>1,600 \mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 7)。

次に、CEX, CEZ と比較してみると、*E. coli* に対しては、原液では、CMD は CEZ とほぼ相似の累積曲線を描くが、100 倍稀釈液では CMD の方がやや左寄りて良好な抗菌力を示した。CEX は原液、100 倍稀釈液のいずれにおいても弱かった (Fig. 8)。*Proteus sp.* では原液、100 倍稀釈液のいずれにおいても、CMD が最も

Fig. 5 *Enterobacter* sp. (25 strains)

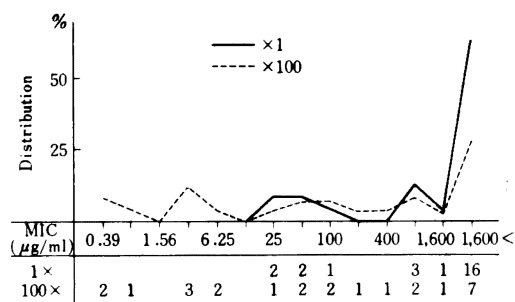


Fig. 6 *P. aeruginosa* (25 strains)

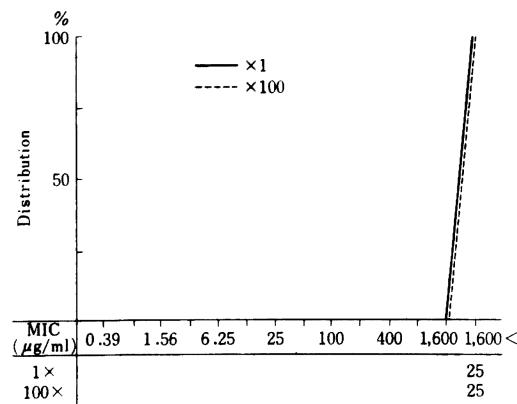
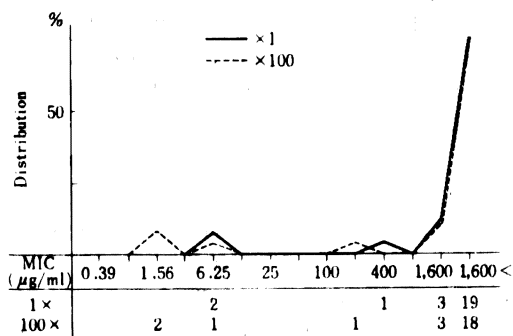
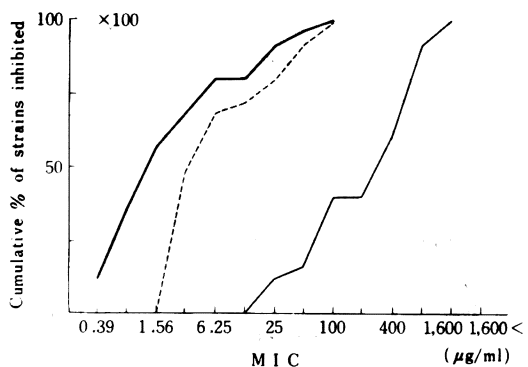
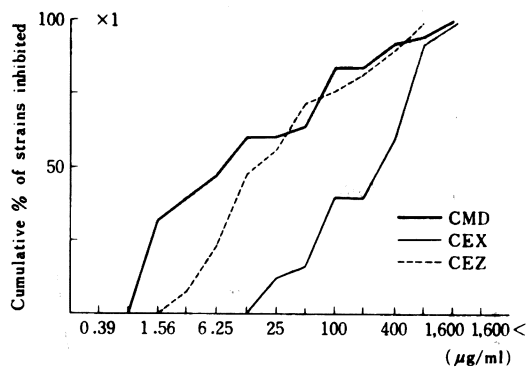
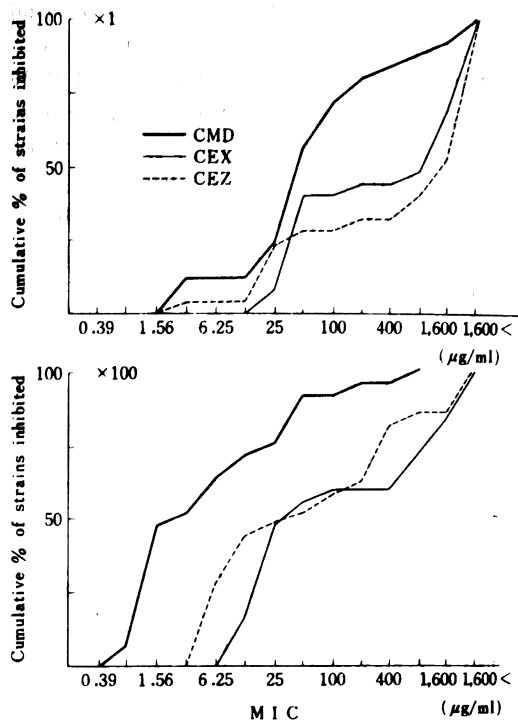
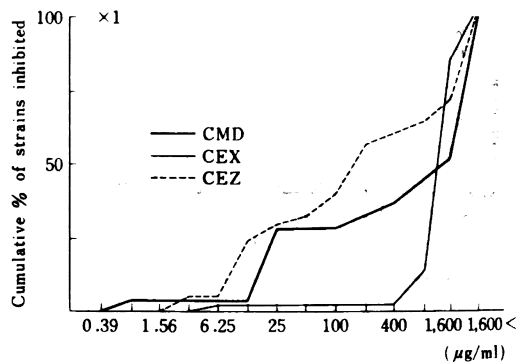
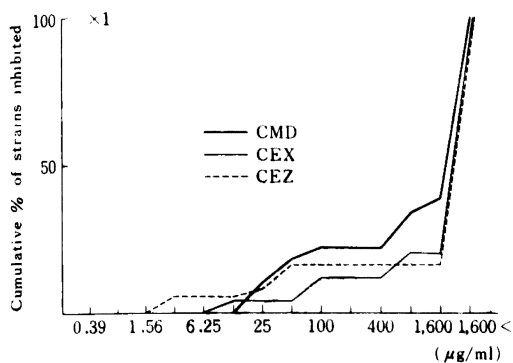
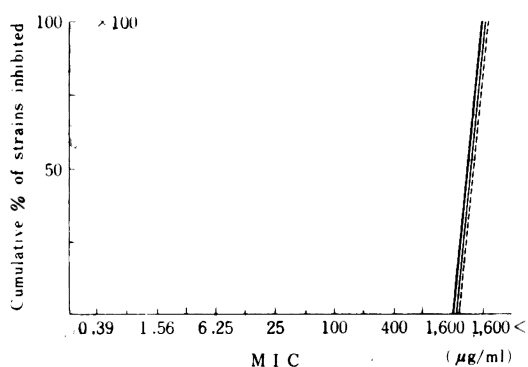
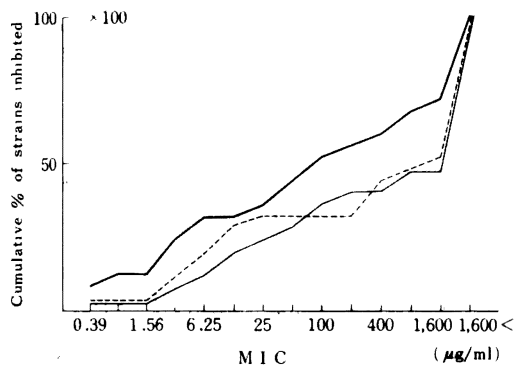
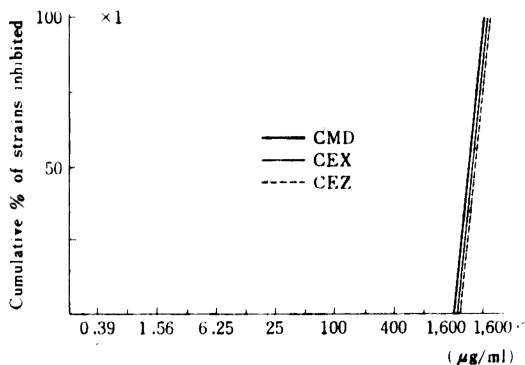


Fig. 7 *S. marcescens* (25 strains)Fig. 8 *E. coli* (25 strains)Fig. 9 *Proteus* sp. (25 strains)Fig. 10 *K. pneumoniae* (25 strains)

左寄りの曲線となり、ことに 100 倍希釈液で著明であった (Fig. 9)。 *K. pneumoniae* では、原液では、CMD は CEZ と CEX の中間に位置し、100 倍希釈液では 3 剤はほぼ同じ抗菌力を示した (Fig. 10)。

また *Enterobacter* sp. について 3 剤を比較すると、原液接種の際には、3 剤間に殆んど差は認められなかった。100 倍希釈液接種時の累積曲線では CMD が最も左寄りに位置しているものの、CEX, CEZ との差はそれほど大きくなかった (Fig. 11)。

Fig. 11 *Enterobacter* sp. (25 strains)Fig. 12 *P. aeruginosa* (25 strains)

*P. aeruginosa* および *S. marcescens* では、3 剤間に著明な差は認められなかった (Fig. 12, 13)。

これらのことから  $MIC_{50}$  (累積感受性率が 50% をとる MIC) をみると、Table 1 のようになった。

## (2) 作用形式

*E. coli* に CMD の 1.56  $\mu\text{g/ml}$  (1 MIC) を作用させた場合、時間と共に生菌数は減少し、さらに 6.25  $\mu\text{g/ml}$  (5 MIC), 15.6  $\mu\text{g/ml}$  (10 MIC) と CMD の濃度を上げると、それに応じて生菌数の減少も著明になった。しかし、10 MIC を作用させた場合でもなお  $4 \times 10^2$  CFU/ml の *E. coli* がみつめられた (Fig. 14)。

*Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae* においても、*E. coli* とほぼ同様の傾向が認められた (Fig. 15, 16)。

## II. 吸収・排泄

### 対象と方法

腎機能が正常な成人男子の volunteer 3 名に CMD 1.0 g を one shot 静注し、血中濃度および尿中排泄につき検討した。

濃度測定は、*B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で行ない、血清は 1/15 M PBS, pH 8.0, また、尿は 1/15 M PBS, pH 6.5 にて適宜希釈して測

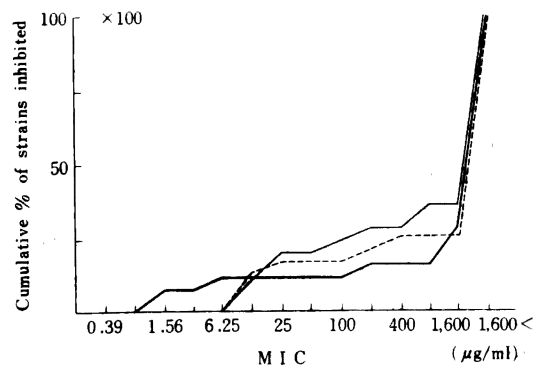
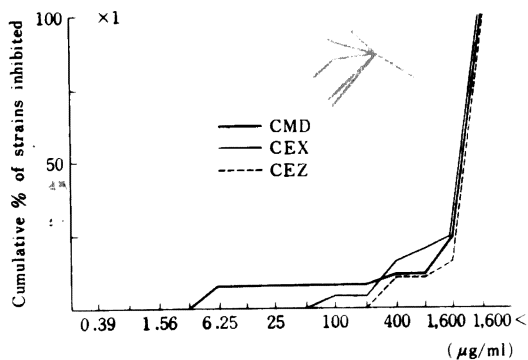
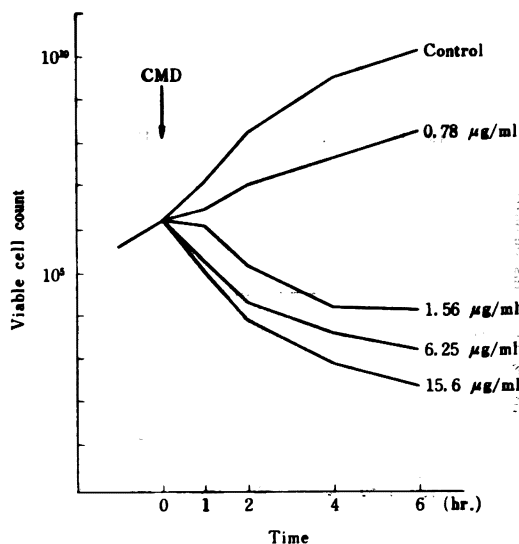
Fig. 13 *S. marcescens* (25 strains)

Table 1 MIC<sub>50</sub> of gram negative bacilli

|                         |     | MIC <sub>50</sub> |         |
|-------------------------|-----|-------------------|---------|
|                         |     | x 1               | x 100   |
|                         |     | μg/ml             | μg/ml   |
| <i>E. coli</i>          | CMD | 12.5              | 1.56    |
|                         | CEX | 400               | 400     |
|                         | CEZ | 25                | 6.25    |
| <i>Proteus sp.</i>      | CMD | 50                | 3.13    |
|                         | CEX | 1,600             | 50      |
|                         | CEZ | 1,600             | 50      |
| <i>K. pneumoniae</i>    | CMD | 1,600             | 25      |
|                         | CEX | 1,600             | 25      |
|                         | CEZ | 200               | 25      |
| <i>S. marcescens</i>    | CMD | > 1,600           | > 1,600 |
|                         | CEX | > 1,600           | > 1,600 |
|                         | CEZ | > 1,600           | > 1,600 |
| <i>P. aeruginosa</i>    | CMD | > 1,600           | > 1,600 |
|                         | CEX | > 1,600           | > 1,600 |
|                         | CEZ | > 1,600           | > 1,600 |
| <i>Enterobacter sp.</i> | CMD | > 1,600           | 100     |
|                         | CEX | > 1,600           | > 1,600 |
|                         | CEZ | > 1,600           | 1,600   |

Fig. 14 *E. coli* MIC (1×:1.56 μg/ml  
100×:1.56 μg/ml)

定に供した。また、検量線は、血中濃度測定の場合は前者、尿中濃度の場合は後者の PBS を用いて作成した。

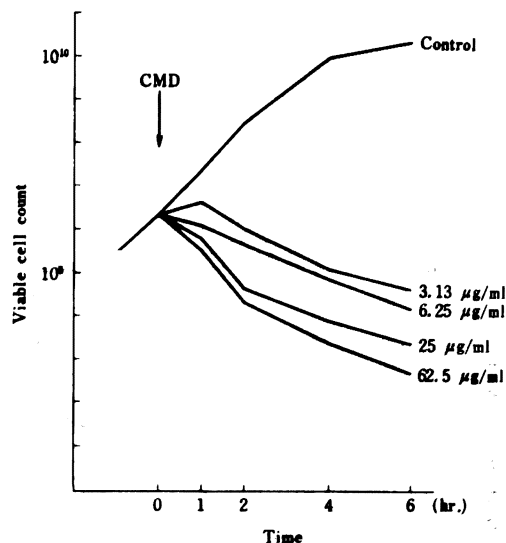
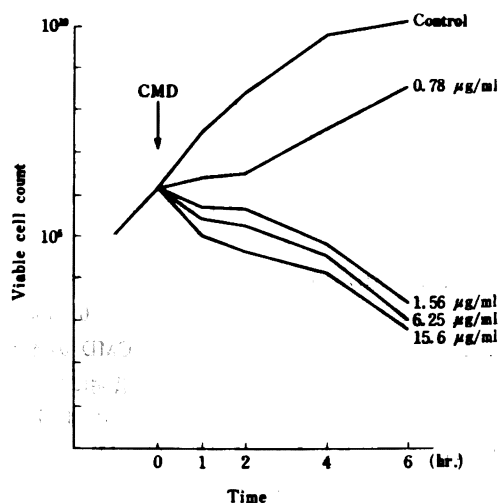
## 結 果

### (1) 血中濃度 (Fig. 17)

1.0 g one shot 静注の 15 分後が 48.5~56.0 μg/ml (平均 51.7 μg/ml) で最も高く、30 分後には 23.0~26.0 μg/ml (平均 24.3 μg/ml)、1 時間後には 9.5~16.5 μg/ml (平均 12.5 μg/ml) と漸次下降し、6 時間後には 0.0~0.4 μg/ml (平均 0.1 μg/ml) であった。

Fig. 15 *Proteus mirabilis*

MIC (1×:3.13 μg/ml  
100×:6.25 μg/ml)

Fig. 16 *K. pneumoniae* MIC (1×:1.56 μg/ml  
100×:1.56 μg/ml)

なお、3 名の血中濃度の半減期(静注後 1 時間目以内の濃度を用いて算出した)は、0.37~0.88 時間(平均 0.67 時間)であった。

### (2) 尿中排泄 (Fig. 18)

1.0 g 静注後 6 時間内の尿中排泄率は、81.8~90.4 % (平均 85.8%) であった。静注後の尿中排泄を 2 時間ごとに区切ってみると、最初の 2 時間で全尿中排泄量(6 時間内尿中排泄量)の 87.9~95.9% (平均 91.4 %) が排泄され、この時の尿中濃度は 3,100~3,500 μg

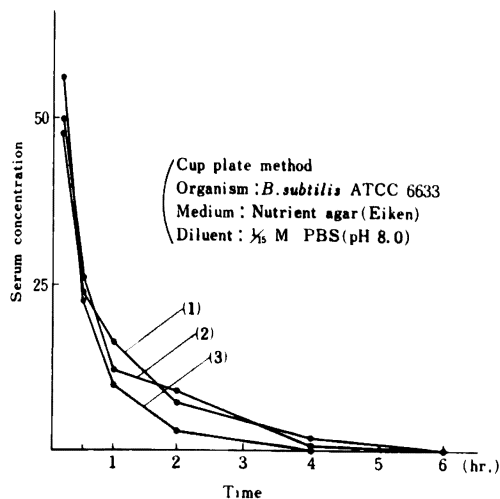
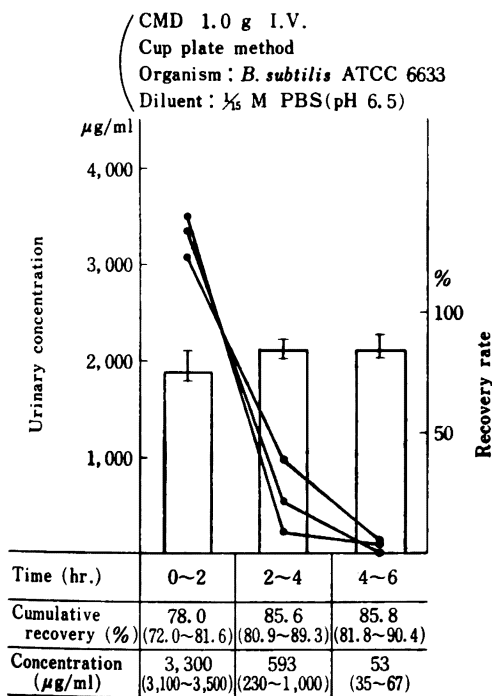
Fig. 17 Serum level of CMD  
1.0 g, I. V.

Fig. 18 Urinary excretion



/ml (平均 3,300 μg/ml) であった。

### Ⅲ. 臨床成績

#### 対 象

昭和 52 年 5 月から昭和 53 年 7 月まで、札幌医科大学泌尿器科入院中の慢性複雑性尿路感染症患者 17 例

に CMD を投与した。性別は男 8 例、女 9 例で、年齢は 36 才~76 才である。

#### 投 与 方 法

全例静注で行ない、1 回 1 g で 1 日 3 回計 3g 投与した例が 14 例、1 回 2 g で 1 日 3 回、計 6 g 投与した例が 2 例で、投与期間は全例 5 日間であり、総投与量は 15~60 g である。他の抗菌剤との併用症例はない。

なお、副作用の出現で、1 g 1 回使用で中止した例が 1 例あった。

#### 成 績

臨床成績を Table 2 に示した。効果判定基準は UTI 研究会基準に従った。<sup>10)</sup>

結果的には、著効 4 例、有効 3 例、無効 6 例であり、CMD 投与前の尿培養で陰性のために判定不明としたもの 2 例、尿中白血球数の少なかったもの 1 例、副作用出現のため投与を中止したもの 1 例の計 4 例は除外症例とした。

また、感染菌に対する細菌学的効果を菌種別に検討したものを Table 3 に示す。*P. mirabilis* による感染例では 3 例中 2 例が消失し、*E. coli* の 3 例では 1 例のみが消失し、*K. pneumoniae* の 2 例では 1 例が消失している。本剤に対して感受性の低い *P. aeruginosa* の 3 例では 1 例が消失、*S. marcescens* の 1 例では本剤投与後菌が消失した。

発熱を有する症例は 7 例で、CMD 投与により 6 例で解熱した。

#### 副 作 用

本剤投与により、強い悪心、胃部不快感を訴えた症例が 1 例あった。臨床検査所見では一般検血、肝機能、腎機能について CMD 投与前後の変化をみたが、GPT の上昇、Ht の減少が各々 1 例認められた (Fig. 19)。

### Ⅳ. 考 案

#### 1) 抗菌力

本剤は冒頭にも述べたとおり、Gram 陽性球菌、Gram 陰性桿菌に広く抗菌力を有し、 $\beta$ -lactamase に対してもかなり安定であるとされている。RICHMOND<sup>11)</sup> らは種々の Gram 陰性桿菌から抽出した  $\beta$ -lactamase による本剤の hydrolysis を検討しているが、それによると type Ia, Id, IIIa によってはまったく影響を受けず、type IVc によってやや水解される性質であるという。

本剤の抗菌力に関する諸家の評価は概して良好である。Neu<sup>2)</sup> は Gram 陽性球菌および Gram 陰性桿菌について、本剤の抗菌力 (MIC) を広範囲に検討しているが、それによると、多くの Gram 陽性球菌は 1.6 μg/

Table 2 Clinical results of CMD treatment in the patients with complicated urinary tract infection

## 1st group (Indwelling catheter)

| Case<br>Age Sex | Diagnosis                                 | Indwelling<br>catheter | Before administration |                 |                                             | Dose<br>(g/day) | Duration<br>(days) | After administration |                 |                                             | Response  | Side effect |
|-----------------|-------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|-----------------|---------------------------------------------|-----------|-------------|
|                 |                                           |                        | Fever                 | WBC<br>in urine | Isolated<br>organism                        |                 |                    | Fever                | WBC<br>in urine | Isolated<br>organism                        |           |             |
| 1 S.T.<br>72 ♀  | Pyelonephritis<br>Retrovesical tumor      | +                      | ++                    | +               | <i>S. marcescens</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | 6.0             | 5                  | +                    | —               | Undetected                                  | Excellent | —           |
| 2 S.N.<br>65 ♂  | Chronic cystitis<br>Prostatic hypertrophy | +                      | ++                    | ++              | <i>P. aeruginosa</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | 6.0             | 5                  | —                    | 5/hpf           | <i>P. aeruginosa</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | Poor      | —           |
| 3 H.T.<br>42 ♀  | Cystitis<br>Ureterorectal fistula         | +                      | —                     | +               | <i>K. pneumoniae</i><br>10 <sup>6</sup> /ml | 3.0             | 5                  | —                    | +               | Undetected                                  | Good      | —           |
| 4 A.M.<br>76 ♂  | Cystitis<br>Prostatic hypertrophy         | +                      | —                     | +               | <i>P. mirabilis</i><br>10 <sup>5</sup> /ml  | 3.0             | 5                  | —                    | 5/hpf           | Undetected                                  | Good      | Ht ↑        |
| 5 M.H.<br>75 ♂  | U.T.I. after<br>prostatectomy             | +                      | —                     | +++             | <i>P. mirabilis</i><br>10 <sup>6</sup> /ml  | 3.0             | 5                  | —                    | ++              | <i>P. mirabilis</i><br>10 <sup>5</sup> /ml  | Good      | GPT ↑       |
| 6 K.I.<br>75 ♂  | Cystitis<br>Prostatic hypertrophy         | +                      | ++                    | ++              | <i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml       | 3.0             | 5                  | —                    | —               | <i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml       | Poor      | —           |
| 7 T.K.<br>69 ♂  | Cystitis<br>Prostatic hypertrophy         | +                      | +                     | +               | <i>K. pneumoniae</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | 3.0             | 5                  | —                    | 6/hpf           | <i>K. pneumoniae</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | Poor      | —           |
| 8 K.S.<br>38 ♀  | Cystitis<br>Diabetes mellitus             | +                      | ++                    | +++             | <i>P. aeruginosa</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | 3.0             | 5                  | —                    | +++             | <i>P. aeruginosa</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | Poor      | —           |

Table 2 (Continued) 3rd group (Upper U.T.I.)

| Case<br>Age<br>Sex | Diagnosis                               | Indwelling<br>catheter | Before administration |                 |                                            | Dose<br>(g/day) | Duration<br>(days) | After administration |                 |                                             | Response  | Side effect |
|--------------------|-----------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|-----------------|---------------------------------------------|-----------|-------------|
|                    |                                         |                        | Fever                 | WBC<br>in urine | Isolated<br>organism                       |                 |                    | Fever                | WBC<br>in urine | Isolated<br>organism                        |           |             |
| 1 M.M.<br>53 ♀     | Pyelonephritis<br>Renal stone           | —                      | —                     | +               | <i>P. mirabilis</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | 3.0             | 5                  | —                    | 2/hpf           | Undetected                                  | Excellent | —           |
| 2 S.K.<br>71 ♂     | Pyelonephritis<br>Prostatic hypertrophy | —                      | +                     | +++             | <i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml      | 3.0             | 5                  | —                    | +++             | <i>S. marcescens</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | Poor      | —           |
| 3 H.K.<br>46 ♀     | Pyelonephritis<br>Hydronephrosis        | —                      | +                     | +               | <i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml      | 3.0             | 5                  | —                    | —               | Undetected                                  | Excellent | —           |

Table 2 (Continued) 4th group (Lower U.T.I.)

| Case<br>Age<br>Sex | Diagnosis                        | Indwelling<br>catheter | Before administration |                 |                                             | Dose<br>(g/day) | Duration<br>(days) | After administration |                 |                      | Response  | Side effect |
|--------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------|-------------|
|                    |                                  |                        | Fever                 | WBC<br>in urine | Isolated<br>organism                        |                 |                    | Fever                | WBC<br>in urine | Isolated<br>organism |           |             |
| K.F.<br>36 ♂       | Urethritis<br>Urethral stricture | —                      | —                     | ++              | <i>P. aeruginosa</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | 3.0             | 5                  | —                    | —               | Undetected           | Excellent | —           |

Table 2 (Continued) 6th group (No Indwelling catheter)

| Case<br>Age<br>Sex | Diagnosis                        | Indwelling<br>catheter | Before administration |                 |                                                                                      | Dose<br>(g/day) | Duration<br>(days) | After administration |                 |                                       | Response | Side effect |
|--------------------|----------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|----------------------|-----------------|---------------------------------------|----------|-------------|
|                    |                                  |                        | Fever                 | WBC<br>in urine | Isolated<br>organism                                                                 |                 |                    | Fever                | WBC<br>in urine | Isolated<br>organism                  |          |             |
| H.T.<br>47 ♂       | Cystitis<br>Sigmoid colon cancer | —                      | —                     | +               | <i>K. pneumoniae</i><br>10 <sup>5</sup> /ml<br><i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | 3.0             | 5                  | —                    | —               | <i>E. coli</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | Poor     | —           |

Table 2 (Continued) Dropout cases

| Case No.<br>Age Sex | Diagnosis                                      | Indwelling catheter | Before administration |              |                                             | Dose (g/day) | Duration (days) | After administration |              |                                           | Response | Side effect                  |
|---------------------|------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|---------------------------------------------|--------------|-----------------|----------------------|--------------|-------------------------------------------|----------|------------------------------|
|                     |                                                |                     | Fever                 | WBC in urine | Isolated organism                           |              |                 | Fever                | WBC in urine | Isolated organism                         |          |                              |
| 1<br>H.T.<br>69 ♀   | Cystitis<br>Bladder tumor                      | -                   | -                     | +            | <i>S. marcescens</i><br>10 <sup>5</sup> /ml | 1.0          | 1               | +                    |              |                                           |          | Nausea<br>Gastric discomfort |
| 2<br>S.O.<br>73 ♀   | Cystitis<br>Bladder tumor                      | -                   | -                     | +            | Undetected                                  | 3.0          | 5               | -                    | -            | Undetected                                |          | -                            |
| 3<br>K.K.<br>68 ♂   | Pyelonephritis<br>Urethral tumor<br>Renal cyst | -                   | +                     | ++           | Undetected                                  | 3.0          | 5               | -                    | +            | Undetected                                |          | -                            |
| 4<br>H.K.<br>69 ♀   | Cystitis<br>Ureterovaginal fistula             | +                   | +                     | 8/hpf        | <i>P. vulgaris</i><br>10 <sup>5</sup> /ml   | 3.0          | 5               | -                    | 3/hpf        | <i>P. vulgaris</i><br>10 <sup>5</sup> /ml |          | -                            |

ml 以下で発育を阻止されている。Gram 陰性桿菌についても、*E. coli* (60 株) は 50  $\mu$ g/ml で 95%, *K. pneumoniae* (49 株) は 6.5  $\mu$ g/ml で 96%, *P. mirabilis* (43 株) は 3.12  $\mu$ g/ml で 90%, *P. vulgaris* (25 株) は 50  $\mu$ g/ml で 92% 等かなり良好であり、さらに注目されるべきは、*Enterobacter* (40 株) が 100  $\mu$ g/ml で 45% が発育阻止され、*S. marcescens* (23 株) も 50  $\mu$ g/ml で 35% がやはり発育阻止されていることであろう。SHEMONSKY<sup>2)</sup>, BODEY<sup>4)</sup>, EICKHOFF<sup>5)</sup> らもほぼ同様の成績を報告しているが、これらのうち特に、*Enterobacter* についての成績をひろってみると、BODEY<sup>4)</sup> らが 29 株について検討した累積感受性率をみると、6.25  $\mu$ g/ml で 31%, 100  $\mu$ g/ml で 48% と Neu<sup>2)</sup> とほぼ同様の成績であるが、SHEMONSKY ら<sup>2)</sup> (16 株), EICKHOFF ら<sup>5)</sup> (35 株) は、100  $\mu$ g/ml で 90~100% が発育阻止を受けていると報告している。

また、*S. marcescens* にしても、BODEY<sup>4)</sup> らによると 50 株中 46%, EICKHOFF ら<sup>5)</sup> によると 16 株中 14 株は 25  $\mu$ g/ml で発育阻止されている。

これら *Enterobacter* や *S. marcescens* は、いわゆる慢性複雑性尿路感染症の感染菌として、近年増加傾向にあると共に、これらに対してすぐれた抗菌力をもつものは Aminoglycoside 系を除いては少なく、特に Penicillin 系、Cephalosporin 系薬剤では、ほとんど期待し得なかったことを考えれば、本剤の抗菌剤としてのメリットもまた大きいものと言うことができる。

さて、ここで我々の検討成績をかえりみると、残念ながら上記の欧米の報告とはかなりの開きがみられる。この傾向は、我々の検討した全菌種において認められているが、特に *Enterobacter* についてみると、CMD, CEX, CEZ の 3 剤間に期待したほどの差が認められなかったことは残念である。しかし、後述する MIC<sub>50</sub> でみると、原液接種時の MIC<sub>50</sub> は 3 剤とも >1,600  $\mu$ g/ml ではあるが、100 倍稀釈液では CMD の MIC<sub>50</sub> は 100  $\mu$ g/ml であるのに対して、CEX, CEZ のそれは >1,600  $\mu$ g/ml および 1,600  $\mu$ g/ml であり、一応差が認められることは確かである。

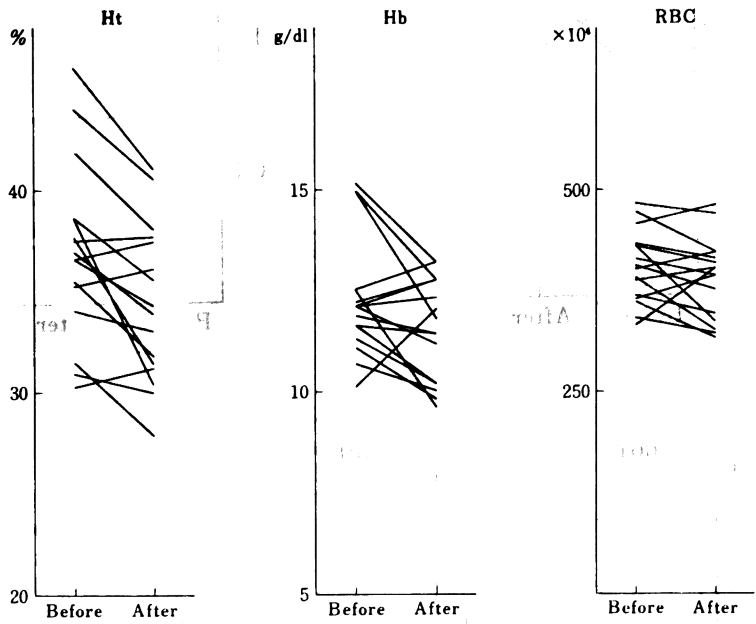
このように我々の成績が高い MIC が得られた原因は、一つには、被検株がすべて尿路感染症由来株（主として、慢性複雑性尿路感染症由来株）であるためであろう。尿路感染症の中でも、特に慢性複雑性尿路感染症由来株は、他臓器の感染症由来株に比較すると高い MIC を示す傾向にあることはよく経験するところである。

さらに、今一つの大きな原因は、MIC 測定時の inoculum effect であろう。Neu<sup>2)</sup> の成績では、inoculum effect はほとんど認められていないが、EICKHOFF<sup>5)</sup> の

Table 3 Bacteriological response

| Isolates                               | No. of strains | Eradicated ( %) | Persisted | No. of strains appeared after treatment |
|----------------------------------------|----------------|-----------------|-----------|-----------------------------------------|
| <i>E. coli</i>                         | 3              | 1 ( 33 %)       | 1         | 1                                       |
| <i>P. aeruginosa</i>                   | 3              | 1 ( 33 %)       | 2         | 0                                       |
| <i>P. mirabilis</i>                    | 3              | 2 ( 67 %)       | 1         | 1                                       |
| <i>K. pneumoniae</i>                   | 2              | 1 ( 50 %)       | 1         | 0                                       |
| <i>S. marcescens</i>                   | 1              | 1 (100 %)       | 0         | 0                                       |
| <i>K. pneumoniae</i><br><i>E. coli</i> | 1              | 0 ( 0 %)        | 1         | 0                                       |

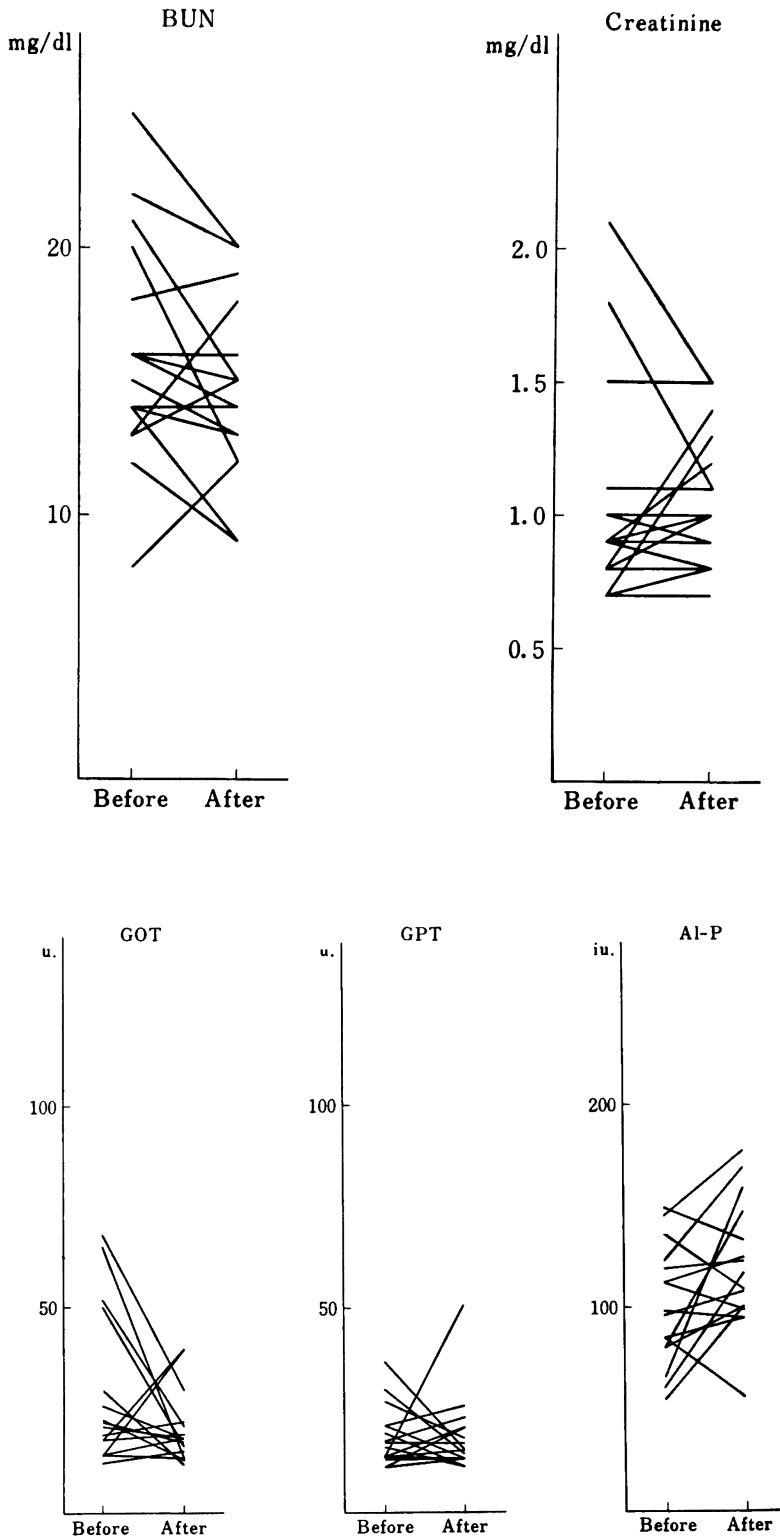
Fig. 19 Laboratory findings



成績では  $10^2$  CFU /ml と  $10^5$  CFU/ml の間で、特に *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* においては、3~4 段階ないしはそれ以上の差が認められている。また、EYKIN ら<sup>6)</sup> の報告では、特に高目の MIC をもつ株に顕著であるとしている。我々の成績をみても、原液接種での MIC と 100 倍稀釈液接種での MIC ではかなり差が認められており、特に *E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae* および *Enterobacter* sp. においては明らかである。一般に、今回我々が行ったように、前培養を一昼夜行なうと原液は  $10^{10} \sim 10^{11}$  CFU/ml に増殖することが珍しくなく、したがって 100 倍稀釈液でも  $10^8 \sim 10^9$  CFU/ml であろう

ことが推測され、実際に我々も確認している。これは前述の欧米の報告の中に記載されている  $10^3 \sim 10^5$  CFU/ml とくらべると、著しく高い接種菌量と言える。このような事実と CMD における inoculum effect を考えあわせると、我々の検討で高く測定された MIC の背景も、かなり説明できるのではないと思われる。なお、Neu ら<sup>2)</sup> の報告によると CMD は  $\beta$ -lactamase に対してかなり安定であり、特に *Enterobacter* 等に対する抗菌力の説明には好都合ではあるが、必ずしも全株において  $\beta$ -lactamase による hydrolysis rate と抗菌力とが一致するわけではなく、他の要因があるのではないかと

Fig. 19 Laboratory findings



想定している。

次に、本剤と他剤の抗菌力についてみると、我々の場合 CEX, CEZ との比較では、特に *E. coli*, *Proteus* sp. で本剤の superiority が認められたが、他菌では 3 剤はほぼ同程度の抗菌力であった。Neu ら<sup>2)</sup>, BODEY ら<sup>4)</sup>, VERBIST ら<sup>7)</sup> が報告している成績をみても、*E. coli*, *Proteus* sp. については累積感受性率の pattern に多少の差異は認められるものの、我々と同じ傾向をもっていると判断される。*K. pneumoniae* に関しては、EICKHOFF<sup>5)</sup> によると CMD, CEX, CET, CFX のの中では CMD が最もすぐれているとしているが、他の報告例をみると、本剤と他の Cephalosporin 系薬剤との間には、大きな差は認められない。*Enterobacter* については、Neu<sup>2)</sup> は CET, CEX と、SHEMONSKY ら<sup>3)</sup> は CET, CEZ と、BODEY ら<sup>4)</sup>, EICKHOFF ら<sup>5)</sup> は CEX, CFX, CET と、ERNST ら<sup>6)</sup> は CER, CEZ, CET と比較検討しているが、いずれも本剤が著明にすぐれている。また、*S. marcescens* に対する抗菌力は、EICKHOFF ら<sup>5)</sup> は、CET, CEX よりはかなり強く CFX とほぼ同程度、VERBIST は CFX より弱く Cefuroxime よりやや強く、その他の Cephalosporin 系薬剤よりは数段すぐれていることを報告している。

なお、本剤の細菌に対する作用形式は、 $10^6$  CFU/ml で CMD を添加した場合には、100 倍希釈液接種時の MIC 付近の濃度によって殺菌作用が認められており、これは新薬シンポジウム<sup>15)</sup> の成績とほぼ同じである。

## 2) 吸収・排泄

我々の試験では 1.0 g を静注した際の半減期は平均 0.67 時間であった。FONG ら<sup>9)</sup> の 1.0 g 静注時の血中濃度半減期は 34 分であり、cross over で検討した CET (30 分) とほぼ同じであるという。

また、FILLASTRE ら<sup>10)</sup> の成績でも 0.54 時間である。我々と同じく、日本人を対象としている新薬シンポジウムでの成績では、1.0 g 投与時 17 分と、我々や FONG ら<sup>9)</sup> の成績よりもかなり短い。

いっぽう、尿中排泄についてみると、我々の場合、投与後 6 時間に 81.8~90% が排泄され、尿中濃度もかなり高くなり、特に投与後 2 時間内の濃度は 3,100~3,500  $\mu\text{g/ml}$  (この間の尿量 150 ml~240 ml) と極めて高くなることは、尿路を感染の場とする尿路感染症の治療にとっては、好ましいといえる。

腎機能障害時に本剤を投与する場合については、FILLASTRE ら<sup>10)</sup> が検討しているが、Ccr が 30~80 ml/min. の場合の半減期は 1.76 時間、Ccr が 10~30 ml/min. の場合には 3.80 時間となり、Ccr 2~10 ml/min. の場合には 6.36 時間とかなり長くなる。このことから

彼らは、患者の Ccr に基づいて投与方法をかえることを推奨している。ちなみに、本剤を筋注投与した検討から、MELLIN ら<sup>11)</sup> は、腎障害時の筋注投与の場合、投与量 1.0 g の場合にはその投与間隔を  $3 \times (1 + \text{血清クレチニン値})$  時間としている。

我々の成績では、1.0 g 静注時の血中濃度は投与 15 分後で 48.5~56.0  $\mu\text{g/ml}$ 、そして 1 時間後には、9.5~16.5  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後には、2.7~8.5  $\mu\text{g/ml}$  と極めて速やかに下降している。したがって、これから判断する限り、血中濃度と MIC の単純比較ではそれほど大きな期待はできないようである。しかし、尿中濃度により cover される菌をみると、*E. coli*, *Proteus* sp., *K. pneumoniae* では相当の数が含まれ、*S. marcescens* でも、数株は包含されることになる。

GRIFFITH ら<sup>12)</sup> は "Inhibitory index" (通常の投与量、投与方法によって得られる抗生剤の血中濃度から推して、その薬剤の臨床効果が期待できる MIC 最高値を設定し、その値以下の MIC を有する菌株の MIC の平均値と血中濃度ピーク値の比をいう。薬剤の有効性の目安とする。)をもって CMD の relative potency を表しているが、1 g 静注時には、Gram 陰性桿菌群では、*P. mirabilis* が 54 と最も高く、*E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, etc. が 10~20, *Enterobacter*, indole positive *Protus* が 10 以下の成績を示しているが、いずれにしろ <1 という菌種は見当たらない。

さきに本剤の抗菌作用形式の所で述べたように本剤は MIC 以上の濃度においては濃度依存性の殺菌作用を示すことを図示した。また、GRIFFITH ら<sup>12)</sup> の "Inhibitory index" や、我々の成績からみた尿中濃度と MIC との比較にも見られるように、1.0 g 静注投与においても病態の程度に応じた投与間隔を設定すれば、かなりの抗菌効果は期待できよう。

我々の場合には検討していないが、本剤は筋注投与 (この場合の 1 回投与量は 1.0 g あるいはそれ以下に限定する) や、点滴静注投与が可能であり、これらにより血中濃度の維持は図られよう。

## 3) 臨床成績

カテーテル留置の第 1 群 8 例では、著効 1 例、有効 3 例、無効 4 例で、有効率 50% であった。それらの細菌学的効果および膿尿に対する効果に関しては、細菌学的には 8 例中 4 例に何らかの効果を認めるものの、膿尿に対する効果では、8 例中 6 例はまったく変化がなかった。しかし、実際の症例の尿所見の変化を検討してみると、完全に正常化したのはやはり 1 例であったが、他の 7 例中 3 例については CMD 投与後尿中白血球は 5~6 個と減少しており、正常化あるいは著明な改

善はみられないものの、本剤投与による効果は、それなりに認められていると考えられる。

また、感染菌に対する細菌学的効果を菌種別に検討すると前述したとおりであるが、本剤に対して、比較的良好な感受性を有し、本来の適応と考えられる *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* についてみると、単独感染の 8 例中、感染菌消失 4 例、減少 1 例、菌交代 1 例、不変 2 例となり、8 例中 6 例に効果があったと考えられる。

外国の報告では、Udo ら<sup>13)</sup> は CMD を 500 mg, 8 時間ごと 3 回筋注で、7 日間投与し、臨床的に検討しているが、7 日間投与して negative culture 97% と非常に良好な結果を得ている。我々は、投与期間は 5 日間であり、しかも 8 時間ごとという投与方法が比較的困難であり、簡単には比較できないであろうが、投与期間の問題も今後検討する必要があると思われる。

副作用に関しては、Udo ら<sup>13)</sup> の報告では、肝・腎機能において副作用がないとしているが、我々の検討では GPT の上昇が 1 例にみられた。また、Ht の減少も 1 例にみられ、重篤なアレルギー反応ではないが、1 例に 1 g 静注後、胃部不快感、悪心がみとめられ投与を中止した。

結果的には、その他 14 例では何ら副作用がなかったと考えられる。

## 文 献

- 1) RICHMOND, M. H., & S. WOTTON: Comparative study of seven cephalosporins: Susceptibility to  $\beta$ -lactamases and ability to penetrate the surface layers of *E. coli*. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 219~222, 1976
- 2) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6 (2): 177~182, 1974
- 3) 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
- 4) BODEY, G. P. & S. WEAVER: *In vitro* studies of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(3): 452~457, 1976
- 5) EICKHOFF, T. C., & J. M. EHRET: *In vitro* comparison of cefoxitin, cefamandole, cephalixin and cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(6): 994~999, 1976
- 6) EYKIN, S.; C. JENKINS, A. KING & I. PHILLIPS: Antibacterial activity of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic compared with that of cephaloridine, cephalothin, and cephalixin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 3: 657~661, 1973
- 7) VERBIST, L.: Comparison of the antibacterial activity of nine cephalosporins against *Enterobacteriaceae* and nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(4): 657~663, 1976
- 8) ERNST, E. C.; S. BERGER, M. BARZA, N. V. JACOBUS & F. P. TALLY: NOTES: Activity of cefamandole and other cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(5): 852~855, 1976
- 9) FONG, I. W.; E. D. RALPH, E. R. ENGELKING & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(1): 65~69, 1976
- 10) LEROY, A.; J. P. FILLASTRE, G. OKSENHENDLER & G. HUMBERT: Pharmacokinetics of cefamandole in normal subjects and uraemic patients. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3(1): 51~59, 1977
- 11) 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
- 12) 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
- 13) UDO, H. & O. M. PAUL: Cefamandole and cefazolin in the therapy of complicated urinary tract infections. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 100~S 102, 1978
- 14) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第一報), 1977
- 15) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム: Cefamandole, 1978 (東京)

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE

KAZUNORI OHNO, YOSHIAKI KUMAMOTO, MASAFUMI MIYAKE and AKIRA NISHIO

Department of Urology, Sapporo Medical College

(Director: Prof. Y. KUMAMOTO)

SHINICHI MIYAMOTO

Division of Urology, Sunagawa City Hospital

We carried out experimental and clinical studies on cefamandole and following results were obtained.

## (I) Antibacterial activity

## 1. Minimum inhibitory concentration (MIC)

Cefamandole was very active against *E. coli* and *Proteus* species and moderately active against *Klebsiella* and *Enterobacter* species. All *Serratia* and *Pseudomonas* strains were quite resistant to cefamandole. Comparing with cephalixin and cefazolin, cefamandole had better antibacterial effect to *E. coli*, *Proteus* and *Klebsiella*.

## 2. Growth studies

Cefamandole was bactericidal to *E. coli*, *P. mirabilis* and *K. pneumoniae* at a concentration identical to the MIC, which was confirmed by viable cell counts.

## (II) Serum levels and urinary excretion

Single doses of 1.0g cefamandole were intravenously given to 3 healthy subjects. Mean peak serum concentration of 51.7  $\mu\text{g/ml}$  was assayed at 15 minutes and measurable levels were present at 6 hours after administration. The antibiotic has a mean serum half life of 0.67 hr.

Cefamandole was rapidly excreted in high concentration through the kidney and about 91.4% of the given dose was recovered in the urine within 6 hours after injection.

## (III) Clinical studies

Cefamandole was administered intravenously to 17 cases with chronic complicated urinary tract infection at daily doses from 3 g to 6 g for 5 days. Clinical response was excellent in 4 cases, good in 3, and poor in 6.

As for side effect, nausea and epigastric discomfort were noticed in only one case. Elevation of S-GOT in one case, and decrease of hematocrit in one case were also observed.