

泌尿器科領域における Cefamandole の検討

河村 信夫・村上 泰秀・早川 正道・大越 正秋
東海大学医学部泌尿器科学教室

米岡 Eli Lilly 社にて開発された注射用新 Cephalosporin 剤である Cefamandole の泌尿器科領域での基礎的、臨床的検討を行なった。

吸収、排泄の検討は、ウサギに Cefamandole 1 g、ヒトに Cefamandole 2 g を One shot 静注して行ない、Cefamandole は従来の Cephalosporin 系薬剤と比べて比較的速やかに血清濃度が低下し、尿中に排泄される特徴を持つことを認めた。ただし、実験的脱水、溢水ウサギの検討では、脱水状態の下で血清内から尿中への排泄は多少遅延する傾向にある。また、ウサギ膀胱内注入における検討では、本剤の膀胱壁の透過性は比較的よい。ヒトにおいて静注時間を変えて血清内濃度の検討をしたが、血清内濃度は静注時間にはあまり影響されなかった。

臨床的検討は、複雑性尿路感染症患者 14 症例に Cefamandole 1.5 g~3 g/day を筋注または静注投与して行ない、14 症例中著効 4 例、有効 9 例、無効 1 例で有効率は 92.9% であった。副作用は 2 症例に悪心または灼熱感を認めたが、両者とも軽度であり Cefamandole 投与は継続出来た。

緒 言

Cefamandole は米国 Eli Lilly 社で Cefamandole nafate として開発された新しい Cephalosporin 系の注射用抗生物質である。我が国へは Cefamandole sodium (以下 CMD と略記) が導入された。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対してこれまでの Cephalosporin 系抗生剤同様に広域性の抗菌スペクトラムを有する^{1,2)}。特に、*P. vulgaris* を除く *Proteus* sp., *Enterobacter* sp., *Citrobacter* に対する抗菌力が強い。また、

H. influenzae に対しては ABPC と同等の抗菌力を示す。

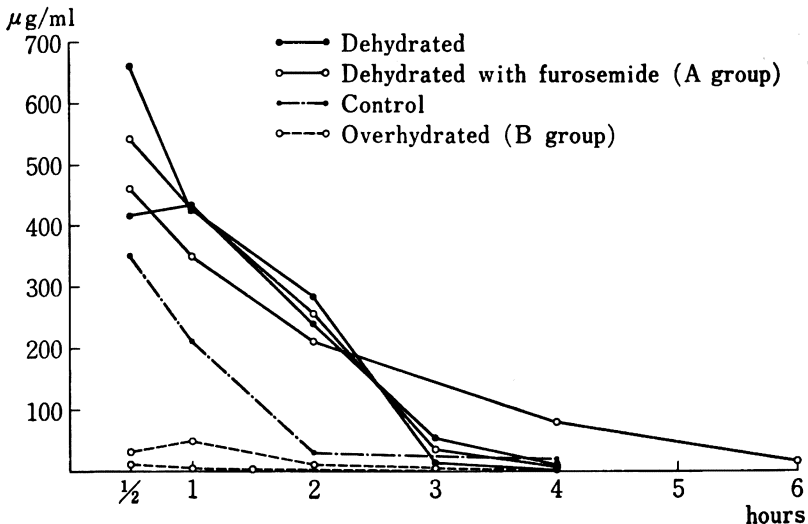
本剤の泌尿器科領域における有用性について、基礎的ならびに臨床的に検討した。

基礎的検討

1) ウサギ静注時体内 CMD 濃度

a) 約 3 kg の日本白色種オスウサギ 1 羽に CMD 1 g を静注し、その血清内濃度を経時的に測定した(この際は摂水自由)。測定の際の標準血清にはウサギ血清

Fig. 1 Serum levels of cefamandole-Na after administration of 1 g IV in rabbits



を使用し, *B. subtilis* ATCC 6633 を用いた薄層カップ法で行なった (以下 b), c) の項の測定も同様である)。また, 2 日間禁水ウサギ 2 羽についても同様に測定した (Fig. 1)。

b) 約 2 kg の日本白色種オスウサギ 4 羽を 2 羽ずつ 2 群にわけ, 1 群は 3 日前から禁水させて 2 日前に Furosemide 1 ml を筋注し, 脱水に傾かせた (A 群)。他の 2 羽は自由に摂水させ, 実験当日に約 4 時間かけ 2,500 ml の 5% 果糖を点滴静注し, 溢水傾向にした (B 群)。両群ともに CMD 1 g を耳静脈から静注し, B 群はさらにその後 5% 果糖 100 ml の点滴を続け, 経時的に採血して両群間の血清内 CMD 濃度の差を比較した (Fig. 1)。

Table 1 Distribution of cefamandole-Na in rabbits

Rabbit A: CMD 5 g/10 ml (I A)

Rabbit B: CMD 5 g/10 ml (I V)

1. Serum levels (μg/ml)

	0	1	2 hours
Rabbit A:	>100 (394)	1,380	1,090
Rabbit B:	>100 (411)	1,750	1,510

2. Urine levels (μg/ml)

	1 hour
Rabbit A:	155,900
Rabbit B:	29,380

3. Tissue concentration (μg/g)

		1	2 hours
Rabbit A:	Testicle	212.5	180.5
	Seminal vesicle	630	2,780
Rabbit B:	Testicle	353	420
	Seminal vesicle	119.5	1,210

c) 約 4.5 kg の日本白色種オスウサギ 2 羽に 5 g /10 ml 生食の CMD を one shot 注射し, 血清内濃度を a) の実験と比較し, さらに尿と生殖器内の濃度を測定した。ウサギ A は動注, B は静注している。かなり大量に生殖器内へも移行することがみられる (Table 1)。

d) 約 4 kg の日本白色種オスウサギ 2 羽をカテーテル導尿し膀胱を空にしてから膀胱内に CMD 1 g/5 ml 生食を注入し, 膀胱からの吸収を検討した (Fig. 2)。

(小括)

以上のウサギを使った基礎実験のデータから, 普通の状態では血管内に投与された CMD は比較的速く血清から消失し, 尿中に多量に出現すること, 睪丸, 精囊腺へもかなりの濃度で移行することがみられた。また, 体内に水分が多いと, 少ない場合に比し, 一層速く血清内濃度が低下することが知られた。ただし, この場合は本剤の点滴終了後も, 果糖 100 ml を約 4 時間かけて点滴静注している (臨床的に点滴施行中に, 薬剤をその液中に添加することを想定して) ので, それによる薬剤血中濃度の稀釈もあることを考慮に入れておく必要がある。これから考えると, 大量の点滴と共に CMD を使うことは不利であるかもしれない。また, CMD の膀胱からの吸収はかなり顕著であることが知られたので, 膀胱に炎症がある時は, むしろ体内水分を少なめにした方が, 同じ量の薬剤の効率が良いと思われる。

2) ヒト静注時体内 CMD 濃度

健康成人 volunteer 5 名に CMD 2 g を one shot 静注し, その血清内濃度および尿中排泄量を検討した (Fig. 3, 4)。

Fig. 3 に示すように, 最も濃度の高い者でも 30 分値ですでに 80.9 μg/ml の血清内濃度であり, 近畿大学泌尿器科のデータ⁹⁾より急速に低下していることが知られた。しかし, 1 時間以後の血清内濃度値は近畿大学のも

Fig. 2 Serum levels of cefamandole-Na after administration of 1 g into bladder of rabbits

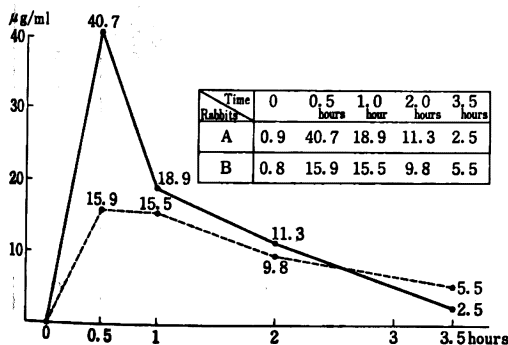


Fig. 3 Serum levels of cefamandole-Na after administration of 2 g IV (n=5)

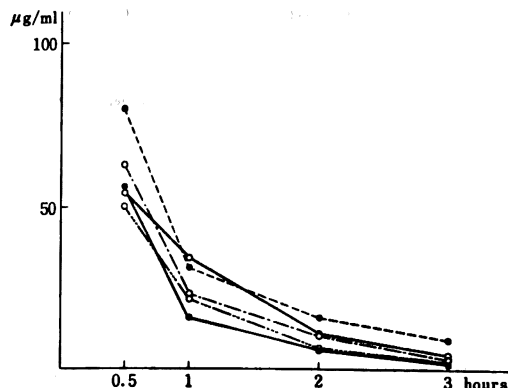
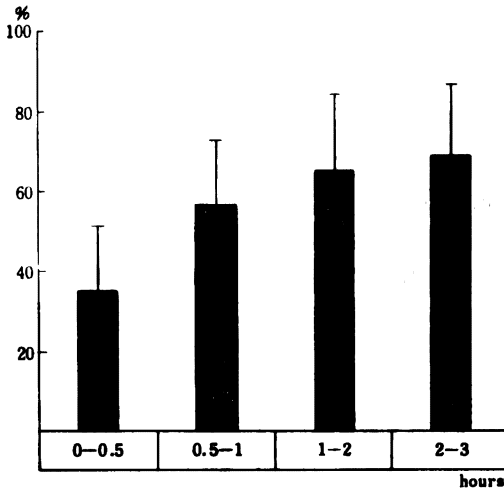


Fig. 4 Urinary recovery of cefamandole-Na after administration of 2 g IV (n=5)



のとはほぼ同じである。

また、尿中回収量をみると、累積で表わした棒グラフはむしろ近畿大学泌尿器科のデータより遅れている。このような差の生じた原因の 1 つとして、one shot 静注時に正確に 2 分の時間をかけていなかったことも考えられたため、この同じ volunteer の中で排泄の良かった 3 名につき、再度 2 g の CMD を時間を決めて静注してみることにした。1 名には正確に 2 分かけて静注し、他の 2 名は出来るだけ早く静注した。2 名ともに 16 秒を要した。その結果、血中濃度はいずれの例でも急速な低下を示し (Fig. 5)、近畿大学泌尿器科の行なった検討より、血中濃度の低下が速いという結論になった。したがって、この差は静注速度による差ではなく、被験者の個人差と考えてよいであろう。さらに考えれば近畿大学泌尿器科の volunteer は医師を中心に行っているので平均年齢もやや高令であり、我々の volunteer は

Fig. 5 Serum levels of cefamandole-Na after administration of 2 g IV (n=3)

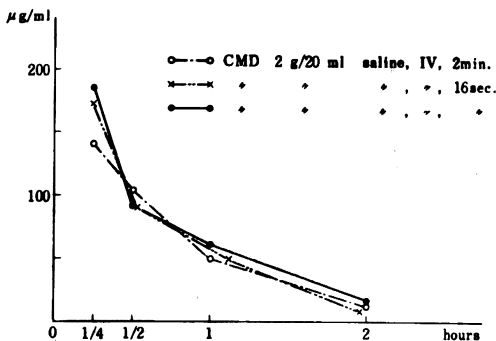


Table 2 Clinical evaluation on cefamandole (IV)

No	Name Age • Sex	Diagnosis	Indwelling catheter	Underlying diseases	Organisms	Dosage (g x times/day x days)	Effect			Side effects
							Pyuria	Bacteriuria	Clinical	
1	S • K 28 • F	Acute pyelonephritis	(-)	Stenosis of pyelo-ureteric junction	<i>E. coli</i> 10 ⁴ /ml ↓ (-)	1.5 x 2 x 5	Cleared	Eliminated	Excellent	Nausea Caumes- thesia
2	K • F 37 • F	Acute pyelonephritis Acute cystitis	(-)	-	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	1.5 x 2 x 5	Cleared	Eliminated	Excellent	Caumes- thesia
3	M • F 51 • F	Chronic pyelonephritis	(-)	Nephrolithiasis	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁵ /ml ↓ (-)	1.5 x 2 x 5	Unchanged	Eliminated	Good	(-)
4	E • M 53 • M	Acute epididymitis Acute prostatitis	(-)	Bladder neck contracture Polycystic kidney	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml ↓ (-)	1.5 x 2 x 5	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
5	T • O 61 • M	Acute prostatitis	(-)	Stricture of urethra Benign prostatic hypertrophy	<i>E. coli</i> 10 ⁴ /ml ↓ <i>Corynebacterium</i>	1.5 x 2 x 5	Unchanged	Eliminated	Good	(-)

Table 3 Clinical evaluation on cefamandole (IM)

No	Name Age • Sex	Diagnosis	Indwelling catheter	Underlying diseases	Organisms	Dosage (g x times/day x days)	Effect			Side effects
							Pyuria	Bacteriuria	Clinical	
1	K 66 • M	Chronic urethrocystitis	(+)	Benign prostatic hypertrophy	<i>Enterococci</i> γ - <i>Streptococci</i> ↓ 10^7 /ml <i>Enterococci</i> 10^2 /ml	1 x 2 x 5	Unchanged	Eliminated	Good	(-)
2	T • I 66 • M	Chronic cystitis	(-)	Benign prostatic hypertrophy	<i>Corynebacterium</i> <i>S. epidermidis</i> β - <i>Streptococci</i> ↓ 10^5 /ml <i>S. epidermidis</i> 10^2 /ml	1 x 2 x 5	Cleared	Suppressed	Good	(-)
3	O • K 69 • M	Acute epididymitis Chronic cystitis	(+)	Stricture of urethra	<i>E. coli</i> ↓ 0	1 x 3 x 5	Cleared	Eliminated	Excellent	(-)
4	K • Y 71 • M	Acute prostatitis Chronic cystitis	(-)	Benign prostatic hypertrophy	<i>E. coli</i> ↓ 0	1 x 3 x 4	Unchanged	Eliminated	Good	(-)
5	T • Y 82 • M	Chronic urethrocystitis	(+)	Neurogenic bladder Renal insufficiency	<i>E. cloacae</i> ↓ 10^7 /ml <i>E. cloacae</i> 10^5 /ml	1 x 3 x 3	Unchanged	Unchanged	Poor	(-)
6	K • N 67 • M	Chronic urethritis Chronic cystitis	(+)	Prostatic cancer	<i>P. maltophilia</i> ↓ 10^7 /ml 0	0.5 x 3 x 3	Unchanged	Eliminated	Good	(-)
7	H • M 60 • F	Chronic cystitis	(-)	Diabetes mellitus Cystocoele	<i>Enterococci</i> ↓ 10^7 /ml 0	1.5 x 2 x 5	Unchanged	Eliminated	Good	(-)
8	W • I 73 • M	Chronic cystitis	(-)	Benign prostatic hypertrophy Hypertension	<i>K. pneumoniae</i> ↓ 10^7 /ml 0	1.5 x 2 x 5	Unchanged	Eliminated	Good	(-)
9	H • T 70 • M	Chronic cystitis	(-)	Bladder cancer	<i>Corynebacterium</i> ↓ 10^5 /ml 0	1.5 x 2 x 5	Unchanged	Eliminated	Good	(-)

22~24 才の学生を使ったので、排泄が近畿大学泌尿器科の volunteer よりよかったと考えてもよいかもしれない。

臨床的検討

CMD を複雑性尿路感染症 14 例に投与した。5 例は静注、9 例は筋注である。効果の判定 (Table 2, 3) は UTI 薬効評価基準に準じた。その結果、静注では著効 3 例、有効 2 例であり、筋注は著効 1 例、有効 7 例、無効 1 例であった。全体としては著効 4 例、有効 9 例、無効 1 例で有効率は 92.9% であった。副作用は静注例で 1 例には投与 2 日目に悪心、灼熱感、1 例には投与 1 日目に灼熱感がみとめられた。

著効・有効例の細菌種は *E. coli* 6 例、*Enterococcus* 2 例、*Klebsiella pneumoniae* 1 例、*Pseudomonas maltophilia* 1 例、*Corynebacterium* 2 例、*Proteus mirabilis* 1 例であり、無効例は *Enterobacter* であった。

考 按

基礎的実験のデータから考えると、CMD はかなり血中濃度の低下の速い薬剤であり、特に体内水分量が多いときの排泄は、さらに速くなると考えられる。したがって、点滴に混じて用いる等の場合には、血中濃度が急速

に低下する可能性があり、頻回投与を考えねばならぬであろう。膀胱内注入により血中濃度が高まることは、膀胱壁からの本薬剤の吸収のよいことを示しており、それにもかかわらず静脈内投与のときの血中濃度が持続しないのは尿中排泄の良いことを示す。したがって、下部尿路の炎症の場合には、体内水分を少なめにした方が効率が良いであろう。

臨床的検討では複雑性尿路感染症を対象にしても 92.9% の有効率であり、他の同系統の薬剤と比較してもかなり高い有効率と言えよう。菌種も各種のものに効力を示している。副作用は 2 例にみとめられたが、臨床検査値の変動はみとめられなかった。

参考文献

- 1) WICK, W. E. & D. A. PRESTON: Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1(3): 221~234, 1972
- 2) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6: 177~182, 1974
- 3) 栗田 孝, 秋山隆弘, 南 光二, 山田秀雄, 吉田 正, 加藤 博, 松田繁雄, 尾熊隆益: Cefamandole の健康成人における吸収, 排泄. *Chemotherapy* 27(S-5): 507~516, 1979

STUDY ON CEFAMANDOLE IN THE FIELD OF UROLOGY

NOBUO KAWAMURA, YASUhide MURAKAMI, MASAMICHI HAYAKAWA
and MASAOKI OHKOSHI

Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

Cefamandole, a new injectable cephalosporin, was studied pharmacologically and clinically. In pharmacological studies of cefamandole in rabbits, the drug was observed to show relatively rapid rate of half-life in blood and excretion to urine after intravenous administration in comparison with other available cephalosporins, and a moderately good permeability to the bladder wall when injected directly into the intrabladder. High serum level and rapid urinary excretion of cefamandole was noted in adult volunteers after intravenous injection of 2 g, and no apparent difference of serum level was observed according to the speed of injection.

Cefamandole was administered intramuscularly or intravenously to 14 cases of complicated urinary tract infections at the dosage of 1.5 to 3 g/day. Clinical response in 14 cases was excellent in 4 cases, good in 9 cases and failure in 1 case with the effective rate of 92.9%. 2 cases of nausea or sense of burning were observed as side effect, but these were mild reaction not so as to discontinue the treatment with cefamandole.