

慢性複雑性尿路感染症に対する Cefamandole の基礎的・臨床的検討

土井達朗・坂 義人・河田幸道・西浦常雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室

(主任：西浦常雄教授)

Cefamandole sodium について基礎的ならびに臨床的検討を加えた。

本剤の標準株18株に対する抗菌力はグラム陽性球菌では CEZ と同程度であったがグラム陰性桿菌では CEZ より若干すぐれていた。 *P. aeruginosa* に対しては 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と耐性を示した。 ABPC 耐性 *E. coli* については本剤は CEZ とほぼ同等のすぐれた抗菌力を認めた。

本剤 1 g 静注時の血中濃度 peak は 15 分後 120 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、6 時間までの尿中回収率は 87% であった。また、尿中に排泄された本剤の抗菌力の検討において、尿中では MIC より相当高濃度 (約 8 倍) が必要であった。

慢性複雑性尿路感染症 24 例のうち、1 日量 2 g を 9 例、3 g を 9 例、4 g を 6 例に 5 日間静脈内投与して 54% の総合有効率がえられた。膿尿、細菌尿ともに効果がみられなかった 9 例のうち、8 例は原因菌が *P. aeruginosa* あるいは *Serratia* であった。また、本剤投与による自覚的副作用および臨床検査値の異常は全例認められなかった。

以上の成績から、本剤は原因菌が *P. aeruginosa* あるいは *Serratia* 以外の尿路感染症においては安全ですぐれた薬剤であると考えられた。

Cefamandole は米国 Eli Lilly 社で開発された新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質で、7-aminocephalosporanic acid の acylation により誘導されたものである。諸外国では Cefamandole nafate で研究が行なわれ、臨床試験も始まっているが、nafate は体内で加水分解により Cefamandole sodium (以下 CMD) と HCOOH に分解するが、この HCOOH の安全性の検討が困難であるため、わが国では Cefamandole sodium で基礎的・臨床的検討が行なわれることになった。

CMD の特性は、抗菌力については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 *Proteus (P. vulgaris)* を除く)、*Enterobacter*、*Citrobacter* に対しては従来の Cephalosporin 系薬剤に比してすぐれた抗菌力を示す。また、*E. coli*、*K. pneumoniae* に対しては Cefazolin (以下 CEZ) よりもやすぐれた抗菌力を示す。*H. influenzae* に対しては ABPC と同等の抗菌力を示すとされている。また、筋注、静注により投与量に比例した血中濃度がえられ、尿中への排泄は速やかで、投与量の約 90% が 4 時間以内に回収される。毒性試験では特に顕著な毒性は認められていない¹⁾。

我々は今回、若干の基礎的検討とともに、尿路感染症に対する CMD の臨床効果について検討を加えたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

当教室保存の標準株 18 株 (グラム陽性菌 8 株、グラム陰性菌 10 株) と、各種尿路感染症患者の尿中から

分離された *E. coli* のうち ABPC の MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と耐性を示した 97 株を選び、CMD および CEZ についてその抗菌力を MIC で比較した。使用培地は増菌用には Trypticase soy broth (BBL)、薬剤感受性測定用には Heart infusion agar (栄研) を用いた。MIC 測定法は日本化学療法学会標準法に従い、菌液接種には多目的アパラーツスを使用した。

2) 実験結果

標準株についてはグラム陽性球菌では CMD は CEZ と同程度の抗菌力を示したが、グラム陰性桿菌では CEZ よりすぐれた抗菌力を認めた。*P. aeruginosa* に対しては他の Cephalosporin 系薬剤と同様に MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と耐性を示した (Table 1)。

ABPC の MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性 *E. coli* については、100 倍希釈液接種では ABPC 耐性の *E. coli* にもかわらず、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の感性菌が CMD では 97%、CEZ では 89% と大多数を占めた。この場合の CMD の抗菌力は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に 2 峰性の peak を示し、CEZ は 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にするどい 1 峰性の peak を示した。

原液接種でも ABPC の MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上と耐性であるにもかかわらず、25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の感性菌が CMD では 39%、CEZ では 48% を占めた。なお、CMD、CEZ とその抗菌力は接種菌量によって影響を受けやすかった (Fig. 1, 2, 3)。

Table 1: *In vitro* activity of CMD and CEZ against standard strains

Strains	(MIC : $\mu\text{g/ml}$)			
	CMD		CEZ	
	10^8 /ml	10^6 /ml	10^8 /ml	10^6 /ml
<i>S. aureus</i> Terajima	0.20	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> MB 2786	0.78	0.20	0.20	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> FDA 209P	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> ATCC 0538P	0.20	≤ 0.10	0.20	≤ 0.10
<i>S. aureus</i> 226	0.20	≤ 0.10	0.20	≤ 0.10
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.20	≤ 0.10	0.39	≤ 0.10
<i>S. lutea</i> PCI 1001	0.20	≤ 0.10	0.78	0.39
<i>B. subtilis</i> PCI 219	≤ 0.10	≤ 0.10	0.20	0.20
<i>E. coli</i> K12	0.20	0.20	1.56	1.56
<i>E. coli</i> Kp	0.78	0.78	1.56	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ	0.78	0.39	3.13	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78	0.78	1.56	1.56
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.78	0.20	1.56	0.78
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	0.39	0.20	1.56	1.56
<i>Proteus</i> sp. MB 838	0.20	≤ 0.10	1.56	1.56
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> Syogen	>100	>100	>100	>100
<i>S. flexneri</i> 2a 5503	0.39	0.20	3.13	1.56

Fig. 1 Cumulative percentage of sensitivity (ABPC-resistant *E. coli* 97 strains)

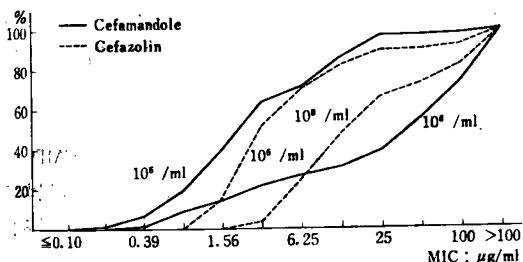
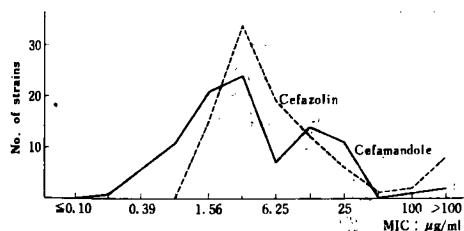


Fig. 2 Sensitivity distribution of ABPC-resistant *E. coli* isolated from urinary tract

Inoculum size : 10^6 /ml



MIC: $\mu\text{g/ml}$	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Cefamandole		1	6	11	21	23	7	14	11				97
Cefazolin				15	34	19	12	6	1	2	8		97

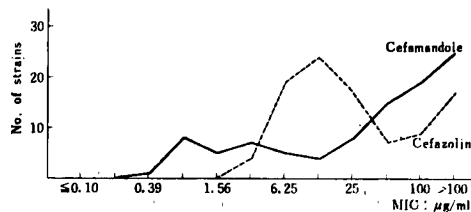
2. 吸収・排泄

1) 実験方法

健康成人 1 名に CMD 1 g を静注して、経時的に

Fig. 3 Sensitivity distribution of ABPC-resistant *E. coli* isolated from urinary tract

Inoculum size : 10^8 /ml



MIC: $\mu\text{g/ml}$	≤ 0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total
Cefamandole			1	8	5	7	5	4	8	15	19	25	97
Cefazolin						4	19	24	17	7	9	17	97

血中濃度・尿中排泄を測定した。濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした thin layer cup method で、培地は寒天濃度を 1% にした Heart infusion agar (栄研) を使用した。標準曲線は 1/15 M pH 7.0 の phosphate buffer 希釈にて作製した。検体の希釈は血清ではヒト血清、尿では 1/15 M pH 7.0 の phosphate buffer を使用した。

2) 実験結果

血中濃度は 15 分後にすでに $120 \mu\text{g/ml}$ ときわめて高い濃度を示したが、その後は急激に減少し、1 時間後の活性は $13 \mu\text{g/ml}$ にすぎない (Fig. 4)。尿中濃度は投与後 1 時間尿で $7,500 \mu\text{g/ml}$ と peak を示し、しかも投与された薬剤の 60% が尿中に排泄された。6 時間までの尿中回収率は 87% であった (Fig. 5)。

た尿とも濃度が 200~300 $\mu\text{g/ml}$ 程度の希釈尿まで発育が阻止された。すなわち、*E. coli* の発育を阻止するためには尿中ではほぼ 8 MIC 濃度の CMD が必要であるという結果がえられた。

II. 臨床的検討

1. 対象および投与方法

対象は昭和 52 年 5 月から昭和 53 年 3 月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科に入院した慢性複雑性尿路感染症患者 24 例で、各症例の詳細は Table 2, 3, 4 に一覽した。薬剤の投与方法は 1 回 1, 1.5, または 2g を生食 10 ml に溶解し、1 日 2 回朝と夕に 5 日間静注した。1 回投与量別の症例数は 1g 投与群 9 例、1.5g 投与群 9 例、2g 投与群 6 例であった。臨床効果の判定は UTI 研究会の薬効評価基準案⁵⁾ に準じて行なった。

2. 臨床成績

24 例の疾患病態および臨床効果について、UTI 薬効評価基準に従ってみると、Table 5 に示すように総合有効率は 54% であった。混合感染の有無と効果との関係では単独感染例は混合感染例よりすぐれた有効率を示し、疾患病態別では第 3, 4, 6 群にすぐれた有効率がみられた。留置カテーテルの有無からみると前立腺術後感染例を除いて単独・混合感染例ともカテーテル非留置群は留置群よりすぐれた有効率を示した。

1 日投与量と臨床効果との関係を Table 6 に示したが、各投与群の症例数が少なく、また慢性症はこの程度の投与量の差では影響を受けないためか、各投与群の有効率に差を認めなかった。

膿尿および細菌尿に対する効果は Table 7 に示すように、膿尿では 10 例、細菌尿では 12 例に効果を認めた。膿尿・細菌尿ともに効果の認められなかった 9 例のうち、8 例までが *P. aeruginosa* あるいは *Serratia* が原因菌となっていた。

菌種別に菌交代を含めた尿中細菌の消失を検討した成績は Table 8 に示した。24 例から 31 菌株が検出され、そのうち 19 株 61% が消失した。また、投与後あらたに 4 株の出現をみた。*P. aeruginosa*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Candida* 以外の菌株はすべて消失している。

細菌学的効果と MIC との関係は Table 9 に示すとおりで、MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株はすべて消失した。*P. aeruginosa* と *Serratia* の計 14 株の MIC はすべて 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上で、そのうち 4 株が消失しているものの、その感受性および臨床効果から CMD による治療対象外であると思われる。

3. 副作用

24 例全例とも胃腸障害・薬疹などの自覚的副作用は

認めなかった。CMD 投与前後の臨床検査値を比較して Table 10 に示した。明らかな変動をみたものは WBC 2 例 (症例 2, 20), RBC 2 例 (症例 11, 19), BUN で 1 例 (症例 10) にあったが、臨床効果の follow up が十分でなかったため、CMD 投与によるものと断定できなかった。5 例についてクームス試験を行なったが、異常は認められなかった。

III. 考 察

1. 基礎的検討について

尿路感染症の治療薬剤として Penicillin, Cephalosporin 系薬剤はすでに多くのものが存在しているが、最近でも次々と新しい薬剤の開発が進められている。その開発の意図の一つに、 β -lactamase に対しての安定性の向上があげられよう。五島⁶⁾ は CMD の β -lactamase に対する安定性は CER, CET よりすぐれており、CEZ とほぼ同等であると報告している。われわれも CMD の β -lactamase に対する安定性をみる目的で、ABPC の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性を示した *E. coli* について、CMD および CEZ の抗菌力を調べてみた。その結果、ABPC 耐性にもかかわらず、100 倍希釈液接種では 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感性菌は CMD で 97%, CEZ で 89% と高率であった。原液接種でも 25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の感性菌は CMD で 39%, CEZ で 48% を占め、CMD の ABPC 耐性菌に対する抗菌力は CEZ とほぼ同等であった。最近、尿路感染症の原因菌としてふえつつある ABPC 耐性の *E. coli* に対して、CMD は CEZ と同様によくその効果が期待できると思われた。標準株については CEZ とほぼ同等かそれ以上の抗菌力を示したが、*P. aeruginosa* に対しては他の Cephalosporin 系薬剤と同様に MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上と耐性を示し、当然投与の対象外であると考えられる。

CMD の吸収・排泄の特徴は非常に速やかなことである。斉藤⁷⁾ は CMD 1g 静注時の血中半減期は約 17 分ときわめて速く、6 時間までの尿中回収率も 94.6% であったと報告している。他の Cephalosporin 系薬剤とこの血中半減期を比較してみると、各々 1g を静注した場合、CEZ では 1.95 時間⁸⁾, Ceftezole で 0.9 時間⁹⁾, Cefoxitin で 29 分であり⁹⁾, CMD のそれがきわめて速いことがわかる。CMD を尿路感染症に投与して効果を期待するためには、このきわめて短い血中半減期を考慮に入れて、症例の選択、投与経過、投与量、投与回数をきめる必要があると思われる。実際、外国での Cefamandole nafate による臨床試験では、この短い血中半減期のため、1 日の投与回数は 4 回以上がほとんどである。しかしながら、わが国の現在の診療の実状では経口以外で薬剤を投与する場合、朝と夕の 1 日 2 回の投与がほとん

Table 2 Clinical trials with CMD of 1 g x 2/day i.v. for 5 days

No.	Age	Sex	Diagnosis *	Complications	Indwelling catheter	Before treatment			After treatment			Clinical efficacy
						Pyuria (/HPF)	Isolate (cells/ml)	MIC (μ g/ml)	Pyuria (/HPF)	Isolate (cells/ml)		
1	22	F	CCP III	Blt. renal stone	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷	0.78	-	-	Excellent	
2	73	F	CCC IV	Bladder tumor after partial cystectomy	-	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	> 100	+++	-	Good	
3	64	F	CCP III	Blt. hydronephrosis Neurogenic bladder	-	++	<i>E. coli</i> 10 ⁷	1.56	-	-	Excellent	
4	66	M	CCC IV	Bladder tumor	-	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	> 100	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. mirabilis</i>	Poor	
5	62	M	CCP+ CCC V	Bladder tumor after partial cystectomy	+	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶ <i>Serratia</i> <i>S. faecalis</i>	> 100 100 25	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵ GNB	Poor	
6	19	M	CCP III	Lt. renal stone	-	+++	<i>Serratia</i> 10 ⁵	> 100	++	<i>Serratia</i> 10 ⁵	Poor	
7	44	F	CCC IV	Neurogenic bladder	-	+	<i>E. coli</i> 10 ⁵	6.25	+	-	Good	
8	34	F	CCP III	Lt. renal stone	-	+++	<i>E. coli</i> 10 ⁵	0.78	+	-	Good	
9	66	M	PPUTI I	Postprostatectomy	+	+++	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁴	> 100	+++	<i>E. aerogenes</i> 10 ⁶	Poor	

* Type of infection proposed by UTI Committee

CCC: Chronic complicated cystitis

CCP: Chronic complicated pyelonephritis

PPUTI: Postprostatectomic urinary tract infection

GNB: Gram negative bacteria other than *Enterobacteriaceae*

Table 3 Clinical trials with CMD of 1.5 g x 2 /day i.v. for 5 days

No.	Age	Sex	Diagnosis *	Complications	Indwelling catheter	Before treatment			After treatment			Clinical efficacy
						Pyuria (/HPF)	Isolate (cells/ml)	MIC (μ g/ml)	Pyuria (/HPF)	Isolate (cells/ml)		
10	68	M	PPUTI	II Postprostatectomy	-	+++	<i>Serratia</i> 10^7	> 100	+++	<i>Serratia</i> 10^4	Poor	
11	82	M	CCC	I Prostatic hypertrophy Bladder stone	+	+	<i>P. mirabilis</i> 10^5	1.56	+	-	Good	
12	80	M	CCC	V Prostatic cancer	+	+	<i>P. aeruginosa</i> 10^5 <i>Candida</i>	> 100 > 100	+	<i>Candida</i> 10^4	Poor	
13	72	M	CCC	V Prostatic cancer	+	+	<i>P. aeruginosa</i> 10^5 <i>Staphylococcus</i>	> 100 3.13	+	<i>P. aeruginosa</i> 10^5	Poor	
14	64	M	CCP	I Prostatic cancer	+	+	<i>Serratia</i> 10^6	> 100	++	<i>Serratia</i> 10^6	Poor	
15	73	M	CCC	IV Prostatic hypertrophy	-	+	<i>S. faecalis</i> 10^4	50	-	<i>P. aeruginosa</i> 10^4	Good	
16	66	F	CCC	I Neurogenic bladder	+	++	<i>P. aeruginosa</i> 10^4	> 100	++	<i>P. aeruginosa</i> 10^5	Poor	
17	58	M	CCC	IV Prostatic hypertrophy	-	+++	<i>S. epidermidis</i> 10^7	0.39	-	-	Excellent	
18	30	F	CCP	III Blt. renal stone	-	++	<i>E. coli</i> 10^6	0.78	-	-	Excellent	

* Type of infection proposed by UTI Committee

CCC: Chronic complicated cystitis

CCP: Chronic complicated pyelonephritis

PPUTI: Postprostatectomic urinary tract infection

Table 4 Clinical trials with CMD of 2 g x 2 /day i.v. for 5 days

No.	Age	Sex	Diagnosis	*	Complications	Indwelling catheter	Before treatment		After treatment		Clinical efficacy
							Pyuria (/HPF)	Isolate (cells/ml)	Pyuria (/HPF)	Isolate (cells/ml)	
19	61	M	CCC	IV	Neurogenic bladder	-	++	GNB 10 ⁶	> 100	-	Excellent
20	66	M	CCC	VI	Bladder tumor	-	++	<i>Klebsiella</i> GNB 10 ⁵		+++	Good
21	71	M	CCC	VI	Prostatic hypertrophy	-	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>K. pneumoniae</i>	> 100 > 100	+	Poor
22	68	F	CCC	IV	Neurogenic bladder	-	++	<i>E. coli</i> 10 ⁴		+	Good
23	21	M	CCP	I	Retrocaval ureter postoperative	+	++	<i>Serratia</i> 10 ⁴	> 100	+	Poor
24	58	M	PPUTI	VI	Postprostatectomy	-	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴ <i>Serratia</i>	> 100 > 100	++	Good

* Type of infection proposed by UTI Committee

CCC: Chronic complicated cystitis

CCP: Chronic complicated pyelonephritis

PPUTI: Postprostatectomic urinary tract infection

GNB: Gram negative bacteria other than *Enterobacteriaceae*

どで、これ以上の回数での投与は好まれない実状である。

CMD の短い血中半減期にもかかわらず、1日2回の投与回数でも十分な臨床効果が期待できる裏づけをするため、*in vitro* で尿中抗菌力について検討を行なった。Tube dilution method で 100 倍希釈液接種での MIC が 25 µg/ml の *E. coli* は、含まれる薬剤の抗菌力に尿自体の抗菌力が加わって、1 MIC 濃度以下の尿中でもその発育の阻止が予想されたが、実際の結果は 8 MIC 濃度 (200~300 µg/ml) の尿中ではじめて発育が阻止された。このことは pH 等の培養条件等の影響も関連するものであるが、とにかく尿中に排泄された CMD は MIC より高い濃度がなければ、効果が期待できないことがあるということの意味しており、短い血中半減期とともに、実際に使用する場合に考慮にいれなければならない問題とも考えられる。しかし、今回の臨床的検討では 1 回 1 g, 1 日 2 回の投与でも相当の効果が得られている。

2. 臨床的検討について

今回のわれわれの成績では CMD 1 日 2 g (9 例), 3 g (9 例), 4 g (6 例) 5 日間の投与により 54% の総合有効率を得ているが、この有効率は対象が全尿路に基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症であること、およびカテーテルの留置症例が 24 例中 8 例も含まれていることを考慮にいれると、かなり良好な成績であると思われる。1 日投与量との関係では 2, 3, 4 g 投与群間に効果の差はみられなかったが、これは対象が複雑性尿路感染症であり、この程度の投与量の違いでは効果に影響が現われないものとも考えられる。また、各群の症例数が少ないことによると思われる。今回われわれは朝と夕の 1 日 2 回の静注による投与方法を採用したが、血中濃度の短い半減期、尿中からの薬剤の速やかな排泄を考慮に入れると 1 日の投与回数を多くした方が効果が期待できると思われる。

疾患病態では UTI 研究会の第 3, 4, 6 群にすぐれた有効率がえられ、感染状況では単独感染例にすぐれた効果がみられた。また、留置カテーテルの有無では留置症例の単独・混合感染 8 例のうち 1 例に効果がえられたにすぎず、この 8 例のうち 6 例の原因菌が *P. aeruginosa* あるいは *Serratia* であった。細菌学的検討では 24 例から 31 株が検出され、そのうち *Enterobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *Candida* 以外の菌株はすべて消失した。MIC との関係のみをみると、投与前の MIC が 100 µg/ml 以下の細菌はすべて消失したが、*P. aeruginosa* および *Serratia* の計 14 株の MIC はすべて 100 µg/ml 以上で、そのうち 4 株が消失しているものの、その感受性および臨床成績からみると、これらの細

Table 5 Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	No. of cases	Percentage shared		Excellent	Good	Poor	Overall effectiveness rate	
		Type of infection	Single or mixed					
Single infection	1st group (Indwelling catheter)	5	28 %	75 %		1	4	1/5 (20 %)
	2nd group (Post prostatectomy)	1	5 %				1	0/1 (0 %)
	3rd group (Upper U.T.I.)	5	28 %		3	1	1	4/5 (80 %)
	4th group (Lower U.T.I.)	7	39 %		2	4	1	6/7 (86 %)
	Subtotal	18	100 %		5	6	7	11/18 (61 %)
Mixed infection	5th group (Indwelling catheter)	3	50 %	25 %			3	0/3 (0 %)
	6th group (No indwelling catheter)	3	50 %			2	1	2/3 (67 %)
	Subtotal	6	100 %			2	4	2/6 (33 %)
Total	24		100%	5	8	11	13/24 (54 %)	

Table 6 Clinical efficacy according to the dosage administered

Dosage	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Effectiveness rate
1.0 g x 2	9	2	3	4	5/9 (56 %)
1.5 g x 2	9	2	2	5	4/9 (44 %)
2.0 g x 2	6	1	3	2	4/6 (67 %)
Total	24	5	8	11	13/24 (54 %)

Table 7 Effects on pyuria and bacteriuria

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	5	2	4	11/24 (46 %)
Suppressed			1	1/24 (4 %)
Replaced	1			1/24 (4 %)
Unchanged		2	9	11/24 (46 %)
Efficacy on pyuria	6/24 (25 %)	4/24 (17 %)	14/24 (58 %)	Overall clinical efficacy 13/24 (54 %)

Table 8 Bacteriological response in relation to species

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	6	6 (100)		
<i>Klebsiella</i>	2	2 (100)		
<i>E. aerogenes</i>	1	(0)	1	
<i>Serratia</i>	6	2 (33)	4	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100)		1
<i>P. aeruginosa</i>	8	2 (25)	6	1
GNB *	2	2 (100)		1
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100)		
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100)		
<i>Staphylococcus</i>	1	1 (100)		
<i>Candida</i>	1	(0)	1	1
Total	31	19 (61)	12	4

* Gram negative bacteria other than *Enterobacteriaceae*

Table 9 Bacteriological response in relation to MIC

Response	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										Total
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
Eradicated	1	3	2	1	1		1	1	1	5	16
Persisted										12	12

Table 10 Laboratory data

No.	WBC (/mm ³)		RBC (10 ⁴ /mm ³)		Hb (g/dl)		GOT (IU/L)		GPT (IU/L)		Al-P (IU/L)*		BUN (mg/dl)		Creat. (mg/dl)	
	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.
1							23	19	14	18	37	30	10	10	0.6	0.6
2	8,300	12,400	427	444	11.8	12.9	18	23	7	21	88	81	17	20	0.9	0.9
3							17	13	23	17	60	54	39	37	1.6	1.4
4							30	25	27	33	54	79	12	14	0.8	0.8
5	6,000	5,900	459	440	12.8	12.1	30	25	44	32	172	158	10	6	1.0	0.7
10													23	39	1.5	1.6
11	6,400	5,700	330	432	13.9	12.8							21	22	0.9	0.8
12	10,000	10,600	382	377	12.1	11.8										
13	4,900	6,300	376	330	11.7	10.2							7	8	0.8	0.7
19	4,800	5,600	372	433	10.8	12.8										
20	8,400	10,700	337	374	9.6	11.1	10	18	12	26	32	37	25	25	1.8	1.5
21	8,800	6,500	441	405	13.1	12.0	13	11	18	16	48	53	21	16	1.1	1.0

* Normal range : 30 - 85

菌に対しては CMD 投与による効果は期待できないと思われる。

CMD 投与により全例に自覚的な副作用は認められなかった。臨床検査値に対する影響に関しては WBC, RBC, Hb, GOT, GPT, Al-P, BUN, Cr. について検討を行なった。WBC, RBC, BUN に変動を示す症例が若干みられたが、本剤投与によるものとは断定できなかった。5 例にクームス試験を行なったが、異常はみとめられなかった。

文 献

- 1) KAISER, G. V.; M. GORMAN & J. A. WEBBER: Cefamandole—a review of chemistry and microbiology. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 10~S 16, 1978
- 2) MEYERS, B. R. & S. Z. HIRSCHMAN: Antibacterial activity of cefamandole *in vitro*. *J. Infect. Dis.* 137: (Suppl.) S 25~S 31, 1978
- 3) WOLD J., S.; J. S. WELLES, N. V. OWEN, W. R. GIBSON & D. M. MORTON: Toxicologic evaluation of cefamandole nafate in laboratory animals. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.) S 51~S 59, 1978
- 4) NEU, H. C.: Comparison of the pharmacokinetics of cefamandole and other cephalosporin compounds. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.); S 80~S 87, 1978
- 5) 河田幸道: 第 25 回日本化学療法学会総会。(演)1977, 岐阜
- 6) 五島達智子: 第 26 回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム IV。Cefamandole 抄録集(抗菌力)。1978, 東京。
- 7) 齊藤 篤: 第 26 回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム IV。Cefamandole 抄録集(吸収・排泄・分布・代謝)。1978, 東京
- 8) 齊藤 篤: 第 23 回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム。Ceftazol 抄録集(吸収, 排泄, 体内分布, 代謝)。1975, 神戸
- 9) 深谷一夫: 第 25 回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム IV。Cefoxitin 抄録集(吸収・排泄・分布・代謝)。岐阜, 1977

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE IN CHRONIC COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

TATSUO DOI, YOSHITO BAN, YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Gifu University School of Medicine

(Director: Prof. TSUNEO NISHIURA)

Cefamandole sodium (CMD), a new cephalosporin for parenteral use, was evaluated both bacteriologically and clinically on chronic complicated urinary tract infections, and following conclusions were obtained.

1. In the standard strains, CMD had activity equivalent to cefazolin (CEZ) against gram positive cocci and was slightly more active than CEZ against gram negative rods. CMD and CEZ, however, were not active against *P. aeruginosa* as other cephalosporins. CMD had excellent activity equivalent to CEZ against ABPC-resistant *E. coli* (MIC \geq 100 μ g/ml).

2. The peak serum concentration after intravenous injection of 1.0 g of CMD was 120 μ g/ml at 15 min.. Urinary excretion was rapid, with 87% of a dose excreted in 6 hr. after injection.

3. Potentiation of antibiotic bacteriostatic activity by normal human urine was not demonstrated.

4. The overall clinical efficacy in the 24 cases with chronic complicated urinary tract infections was 54%. In 9 cases there were no effects on pyuria and bacteriuria, and the isolates of 8 cases of them were *P. aeruginosa* or/and *Serratia*.

5. The subjective side effects were observed in none of the all cases by CMD administration. No abnormal value in the laboratory examinations after CMD administration was also observed.

6. In conclusions, CMD is suggested to be a usefull and safe drug for urinary tract infections with causative organisms other than *P. aeruginosa* and *Serratia*.