

尿路感染症における Cefamandole の基礎的・臨床的検討

川畠 尚志・後藤 俊弘・大井 好忠・小畠 道夫・岡元 健一郎

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

陣内 謙一・白浜 勉

佐賀県立病院好生館泌尿器科学教室

Cefamandole, Cefoxitin, Cefmetazole の 3 剤について、尿路感染症から分離した *E. coli* 50 株、*Klebsiella* 50 株、*Enterobacter* 48 株、*Serratia* 50 株、*Proteus mirabilis* 36 株、*Proteus vulgaris* 36 株計 270 株にたいする MIC を化学療法学会標準法により 10^6 接種で測定した。その結果、*E. coli*、*Proteus mirabilis* にたいしては Cefamandole は各々 $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ にピークをもち 3 剤中もっともすぐれていたが、*Klebsiella*、*Enterobacter*、*Serratia* にたいしては本剤の他 2 剤にたいする優位性はみとめられなかった。また、*Proteus vulgaris* にたいする本剤の抗菌力は他 2 剤に比し若干劣る結果であった。

健康成人 4 名を 2 群に分け、本剤 0.5 g および 1.0 g 静注投与後、15 分、30 分、1, 2, 4 時間に採血し、2, 4, 6 時間に採尿した。濃度測定は *Bacillus subtilis* PCI-219 を検定菌とする薄層カップ法によりおこない、成績は 2 名の平均値で示した。その結果、血中濃度は 0.5 g および 1.0 g 静注投与で 15 分後にピーク値 $56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $137 \mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、その後急速に減衰した。半減期はどちらの投与量においても 30 分以内であった。0.5 g および 1.0 g 投与後 6 時間目までの尿中回収率は 43.8%、44.9% であった。

慢性複雑性膀胱炎 16 例、慢性複雑性腎孟腎炎 7 例計 23 例にたいし、本剤を 1 日 2~4 g、5 日間投与し、UTI 薬効評価基準により効果判定をおこない、著効 3 例、有効 2 例、総合臨床効果 21.7 % をえた。

I. はじめに

Cephalosporin 系抗生素として CET, CER が従来広く臨床に使用されているが、その後に開発された Cephacetrile(CEC)¹⁾, Cefazole(CTZ)²⁾などでは抗菌スペクトラムの拡大はされていない。最近開発された Cefoxitin (CFX)³⁾, Cefmetazole (CMZ)⁴⁾に至って抗菌スペクトラムの拡大、抗菌活性の強化、 β -lactamase にたいする安定性の増強がえられてきている。Cefamandole sodium (CMD) もこれら CFX, CMZ と同様な考え方のもとに米国 Eli Lilly 社で開発された新しい注射用

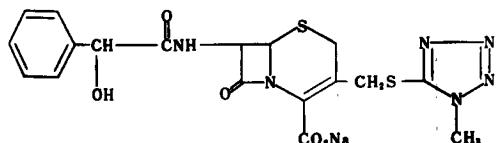
II. 基礎的検討

1. 抗菌力

尿路感染症から分離した *E. coli* 50 株、*Klebsiella* 50 株、*Enterobacter* 48 株、*Serratia* 50 株、*Proteus mirabilis* 36 株、*Proteus vulgaris* 36 株の計 270 株にたいする CMD, CFX, CMZ の 3 剤の MIC を化学療法学会標準法により、 10^6 接種で測定した。培地として Heart infusion agar (栄研)、pH 7.0 を使用した。

E. coli では感受性ピークは CMD $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$, CFX $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$, CMZ $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、CMD が最もすぐれているが、 $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ における発育阻止率は CMZ 92%, CMD 66%, CFX 36% の順であり、CMZ, CMD の 2 剤がすぐれた成績を示した。*Klebsiella* では CMZ は $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ にピークを示し、CFX, CMD はこれより少し劣る結果であった。*Enterobacter*, *Serratia* の 2 菌種では 3 剤の感受性は決して良好なものとはいがたいが、CMZ が他の 2 剤よりややすくれていた。*Proteus mirabilis* にたいしては、CMD, CMZ の両剤とも $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ に感受性ピークをもち、 $12.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ における発育阻止率はおのの 52.8%, 47.2% と比較的

Fig. 1 Chemical structure of cefamandole



Cephalosporin 系抗生素で、Fig.1 の化学構造を有する。今回本剤と最近開発された Cephamycin 系抗生素である CFX, CMZ の 3 剤について抗菌力を比較するとともに、本剤の吸収、排泄を検討し、尿路感染症にたいする臨床成績について報告する。

Fig. 2 Antimicrobial activities of new cephalosporin antibiotics against 50 strains of *E. coli* isolated from UTIs

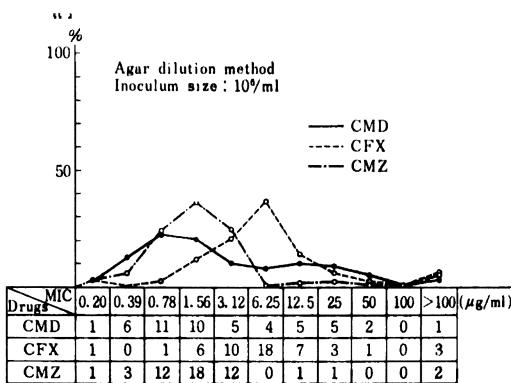


Fig. 3 Antimicrobial activities of new cephalosporin antibiotics against 50 strains of *Klebsiella* isolated from UTIs

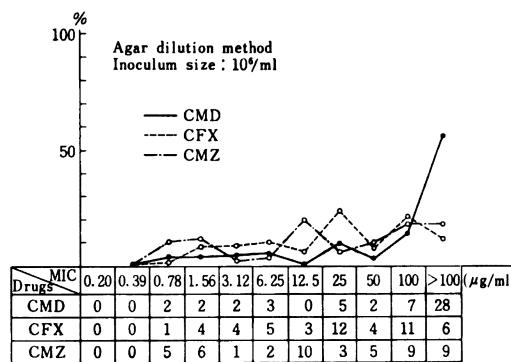


Fig. 4 Antimicrobial activities of new cephalosporin antibiotics against 48 strains of *Enterobacter* isolated from UTIs

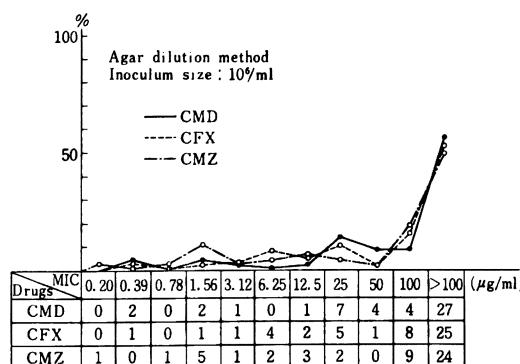


Fig. 5 Antimicrobial activities of new cephalosporin antibiotics against 50 strains of *Serratia* isolated from UTIs

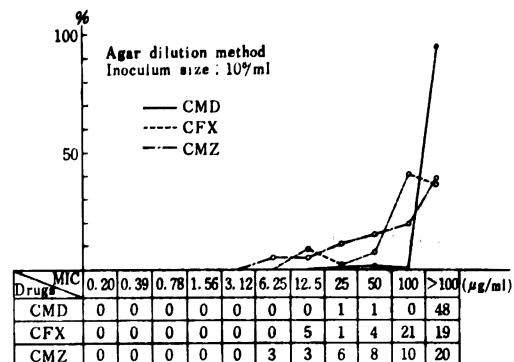


Fig. 6 Antimicrobial activities of new cephalosporin antibiotics against 36 strains of *Proteus mirabilis* isolated from UTIs

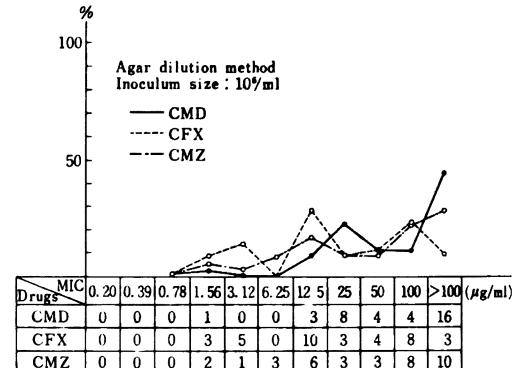
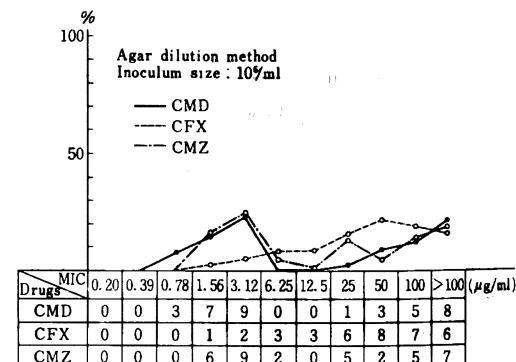


Fig. 7 Antimicrobial activities of new cephalosporin antibiotics against 36 strains of *Proteus vulgaris* isolated from UTIs



良好な阻止率を示した。*Proteus vulgaris* では 3 剤とともに感受性株は少ないが、CFX が他の 2 剤に比しややすぐれると思われた (Fig. 2~7)。

2. 吸収、排泄

1) 血清中濃度

健康成人 4 名を 2 群に分け、CMD 0.5 g および 1.0 g 静注投与後、15 分、30 分、1, 2, 4 時間に採血した。濃度測定は *Bacillus subtilis* PCI-219 を検定菌とする薄層カッ法によりおこない、培地は Heart infusion agar (栄研)、pH 7.0 を用いた。血清中濃度測定の標準液として、Moni-Trol I 血清 (米国ディド社) で本剤を稀釈して標準曲線を作成した。結果は 2 名の平均値で表わした。

0.5 g および 1.0 g 静注投与で、15 分後にピーク値 56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 137 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、30 分後に 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 43 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1 時間後に 8.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2 時間後に

Fig. 8 Serum level of CMD

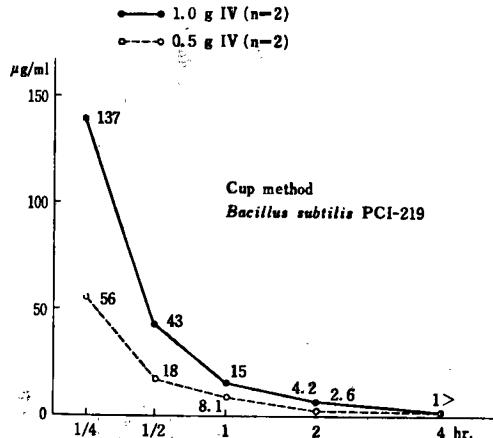
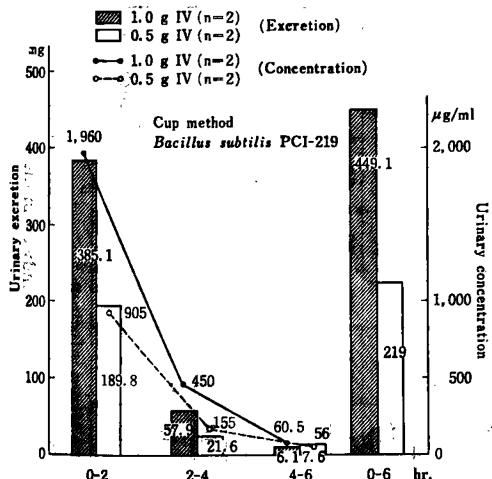


Fig. 9 Urinary excretion of CMD



2.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と減衰した。Half-life は 0.5 g, 1.0 g 投与いずれの場合も 30 分以内であった (Fig. 8)。

2) 尿中濃度および尿中排泄

前述の血清中濃度測定実験時に、注射後 2, 4 および 6 時間に採尿して尿中濃度および尿中排泄を検討した。尿中濃度測定は検定菌、測定用培地とともに血清中濃度測定と同一であるが、標準曲線は pH 7.0 の PBS を稀釈液として作成し、成績は 2 名の平均値で示した。

尿中濃度は 0.5 g および 1.0 g 投与量において 0~2 時間ににおける 905 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1,960 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とピークを示し、6 時間目までの尿中回収率は 43.8 %, 44.9 % であった (Fig. 9)。

III. 臨床的検討

1) 臨床成績

慢性複雑性膀胱炎 16 例、慢性複雑性腎孟腎炎 7 例計 23 例を対象とし、投与量は 1 日 2~4 g、投与期間は 5 日間とした。UT I 薬効評価基準⁵⁾により効果判定を行なった (Table 1, 2)。総合臨床効果は起炎菌が単独である感染では 20 例中著効 3 例、有効 2 例で 25.0% の有効率であり、混合感染 3 例はいずれも無効あり、両群あわせて 21.7% の有効率であった (Table 3)。細菌学的には、*Klebsiella* 4 株、*Enterobacter* 3 株、*Pseudomonas aeruginosa* 2 株、*E. coli*、*Serratia*、*Citrobacter*、*Proteus rettgeri* 各 1 株が完全に除菌された。しかし、*Pseudomonas aeruginosa*、*Enterobacter*、*Serratia* が存続し、とくに *E. coli* 2 株、*Klebsiella* 1 株が存続したのはやや期待に反した結果であった (Table 4)。

2) 副作用

自覚的には皮疹が 2 例にみられたが、薬剤投与中止までにはいたっていない。6 例に対して末梢血、肝、腎機能検査を施行した。慢性腎孟腎炎の症例 No. 1 において GPT が投与前 12 から投与後 45 に上昇したが、GOT は 28 から 16 と異常変動を示さず、本剤投与前に施行された輸血の影響と思われる。Creatinine が 2.0 から 2.1 へと上昇した慢性膀胱炎の症例 No. 5 は、同時に測定した BUN は 21 から 15 へと下降しており、腎機能の変動とは考えられない (Fig. 10)。

IV. 考 察

CET, CER が広く臨床で使用されるようになってかなりの年数になるが、これらの Cephalosporin 系抗生素の抗菌スペクトラム、抗菌力に対する評価は固定してきており、近時より広いスペクトラム、よりすぐれた抗菌力を得るような努力が払われてきている。CMD もこのような目的で開発された新しい Cephalosporin 系抗

Table 1 Clinical effect on chronic complicated cystitis treated by cefamandole

No.	Case	Age	Sex	B. W. (kg)	Underlying disease	Dosage (g × days)	Urinary findings			Bacteriological effect	Overall clinical effect	Side effect	Remarks **		
							Isolated organism	WBC	Before	After					
1	T. I.	78	F	32	Bladder tumor	1 × 2 × 5	<i>E. coli</i> 10 ⁶	++	<i>Serratia</i> 10 ⁷ <i>E. coli</i> 10 ⁷	+	Unchanged	Poor	-	1st group	
2	F. A.	65	F	45	Bladder tumor	1 × 2 × 5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵	++	<i>Enterobacter</i> 10 ³	++	Replaced	Poor	-	1st group	
3	H. M.	66	M	52	Neurogenic bladder	1 × 2 × 4	<i>Enterobacter</i> 10 ⁷	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>Klebsiella</i> 10 ⁷	+	Replaced	Poor	Skin rash	1st group	
4	S. H.	75	M	35	Urethral stricture	1 × 2 × 5	<i>Serratia</i> 10 ⁶	++	<i>Serratia</i> 10 ⁵	++	Unchanged	Poor	-	1st group	
5	A. O.	75	M	65	Prostatic hypertrophy	1 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	++	Unchanged	Poor	-	1st group	
6	S. M.	68	M	68	Bladder tumor	1 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁴	+	<i>A. faecalis</i> 10 ⁵	+	Replaced	Poor	-	1st group	
7	T. T.	81	F	55	Cystitis hemorrhage	1 × 2 × 5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷	++	<i>Enterobacter</i> 10 ³	-	Replaced	Good	-	4th group	
8	S. I.	67	M	52	Prostatic carcinoma	1 × 2 × 5	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	<i>E. coli</i> 10 ⁵ <i>Enterobacter</i> 10 ⁵	-	Unchanged	Poor	-	4th group	
9*	Y. K.	72	M	48	Prostatic carcinoma	1.5 × 2 × 5	<i>Citrobacter</i> 10 ⁷ <i>Enterobacter</i> 10 ⁷	++	<i>P. vulgaris</i> 10 ⁷	##	Replaced	Poor	-	5th group	
10	S. N.	73	F	65	Urethral carcinoma	1.5 × 2 × 5	<i>P. mirabilis</i> 10 ³	##	<i>P. mirabilis</i> 10 ⁷	##	Unchanged	Poor	-	1st group	
11	M. E.	77	M	57	BPH	1.5 × 2 × 5	<i>P. rettgeri</i> 10 ³	+	0	0	-	Eliminated	Excellent	-	2nd group
12	J. I.	72	M	55	Bladder carcinoma	1 × 3 × 5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶	+	<i>A. faecalis</i> 10 ³	-	Replaced	Good	-	1st group	
13	M. K.	70	M	45	Bladder carcinoma	1 × 3 × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁵	+	0	-	Eliminated	Excellent	-	1st group	
14	S. N.	71	M	47	BPH	1 × 2 × 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁴	++	<i>Enterobacter</i> 10 ⁴	++	Unchanged	Poor	-	1st group	
15	K. M.	82	M	42	BPH	1.5 × 2 × 5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁴	++	<i>Klebsiella</i> 10 ⁸ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸	+	Unchanged	Poor	-	1st group	
16	S. O.	36	M		Neurogenic bladder	1.5 × 2 × 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁸	±	Unchanged	Poor	-	1st group	

*: Mixed infection

**: According to the classification proposed by the committee of UTI — cf Table 3

Catheter was indwelt in the 1st and 5th groups.

Table 2 Clinical effect on chronic pyelonephritis treated by cefamandole

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Underlying disease	Dosage (g x days)	Urinary findings			Bacteriological effect	Overall clinical effect	Side effect	Remarks
							Isolated organism	WBC	Isolated organism	WBC			
1	M. N.	78	F	41	Ureteral calculis	1 x 2 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³	++	<i>P. aeruginosa</i> 10 ³	++	Unchanged	Poor	Skin rash
2	H. S.	41	M	50	Ureteral calculis	1 x 2 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	##	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	##	Unchanged	Poor	—
3	R. F.	70	M	52	Prostatic hyper trophy	1.5 x 2 x 5	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶	##	<i>Enterobacter</i> 10 ⁵	##	Unchanged	Poor	—
4	T. K.	81	M	55	Prostatic carcinoma	1.5 x 2 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	++	<i>Serratia</i> 10 ⁷	++	Replaced	Poor	—
5*	T. S.	64	F	38	Hydrone- phrosis	2 x 2 x 5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷	±	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁷ <i>P. rettgeri</i> 10 ⁷	##	Unchanged	Poor	—
6	S. I.	29	M	60	Renal calculi	1 x 3 x 5	<i>E. coli</i> 10 ⁴	##	0	—	Eliminated	Excellent	—
7**	K. M.	45	M	63	Urethral stricture	2 x 2 x 5	<i>Klebsiella</i> 10 ⁶ <i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	+	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁵	+	Unchanged	Poor	—

*, ** : Mixed infection

*** : According to the classification proposed by the committee of UTI — cf Table 3

Catheter was indwelt in the 1st and 5th groups.

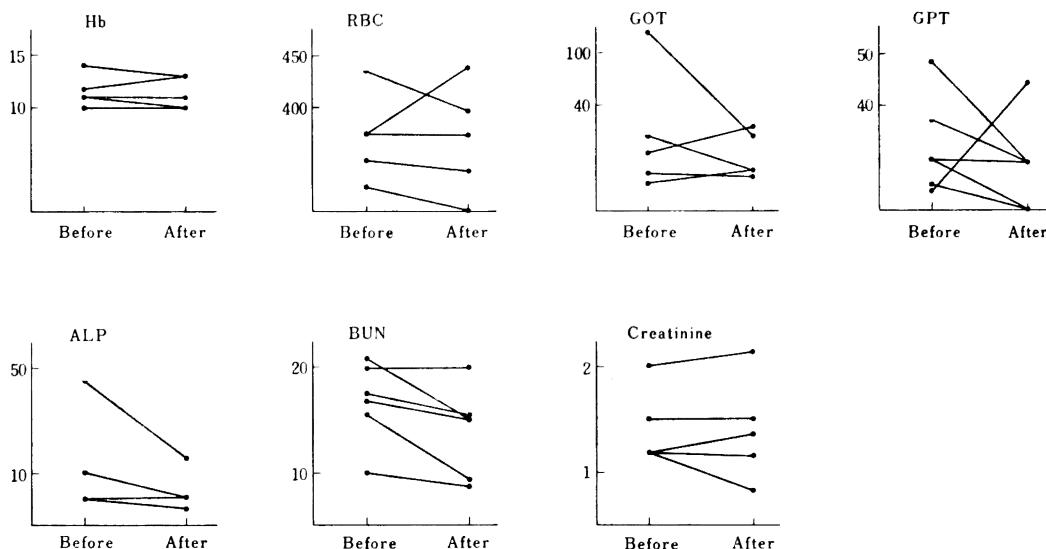
Table 3 Overall clinical effect classified by type of infection treated by cefamandole

Group	No. of cases	Percentage shared		Good	Poor	Overall effectiveness rate
		Type of infection	Simple infection or mixed			
1st group (Indwelling catheter)	13	65.0 %		1	1	15.4 %
2nd group (Postprostatectomy)	1	5.0 %		1		100 %
3rd group (Upper U.T.I.)	4	20.0 %	87.0 %	1	3	25.0 %
4th group (Lower U.T.I.)	2	10.0 %		1	1	50.0 %
Sub total	20	100 %		3	2	15
5th group (Indwelling catheter)	3	100 %	13.0 %		3	25.0 %
6th group (No indwelling catheter)					0 %	
Sub total	3	100 %		3	0 %	
Total	23	100 %		3	2	21.7 %

Table 4 Bacteriological response of cefamandole on chronic complicated UTIs

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	3	1 (33.3 %)	2	0
<i>Klebsiella</i>	5	4 (80.0 %)	1	1
<i>Enterobacter</i>	5	3 (60.0 %)	2	3
<i>Serratia</i>	2	1 (50.0 %)	1	2
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100 %)	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	1	0
<i>Proteus rettgeri</i>	1	1 (100 %)	0	1
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	2 (25.0 %)	6	2
<i>Alcaligenes faecalis</i>	0	0	0	2
Total	26	13 (50.0 %)	13	12

Fig. 10 Blood chemistry before and after administration of cefamandole



生剤である。

グラム陰性桿菌にたいする CMD, CFX, CMZ の抗菌力は 10^6 接種において *E. coli*, *Proteus mirabilis* の 2 菌種にたいしては CMD が他 2 剤よりすぐれているが, *Klebsiella*, *Enterobacter* 2 菌種にたいしては CMZ が他の 2 剤よりもすぐれている。 *Serratia*, *Proteus vulgaris* にたいしては CFX がもっともすぐれている結果であった。これら Cephamycin 系抗生剤と CMD の抗菌スペクトラムはほぼ共通しており、抗菌力のものも大きな相違はないと思われる。構造式上の相違からこれら 3 剤は既存の Cephalosporin 系抗生剤にたいして交叉耐性は少ないと考えられる⁶⁾。

CMD の抗菌力上の特徴は、従来の Cephalosporin

系抗生剤より β -lactamase にたいして安定であるため Cephalosporin 耐性 *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis* にたいして有効であることである。今回の臨床成績では特に基礎疾患有する慢性複雑性尿路感染症が対象であったにもかかわらず、*Klebsiella* 5 株中 4 株、*Enterobacter* 5 株中 3 株が除菌された。したがって、本剤は攻撃目標の菌種をしづらって使用すれば、そのメリットが最大限に発揮されるものと思われる。

本剤の静注投与による血清中濃度の上昇は速やかで、0.5 g, 1.0 g 各投与量で 15 分後に 56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 137 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のピークに達した。しかし、血中からのクリアランスも速やかであり、half-life が 30 分以内である。こ

れは Cephamycin 系抗生素である CFX の 31 分^⑨とほぼ同じであるが、Penicillin 系抗生素である Pipercillin の 55 分^⑩、Ticarcillin の 60 分^⑪と比較してかなり短い。血清中濃度推移と平行するように尿中排泄は 0~2 時間ににおいて 38.0~38.5% に達し、6 時間までの尿中回収率は 43.8~44.9% であった。血清中濃度カーブの急激な減衰から本剤の投与量、投与間隔が問題になる。しかし、1.0 g 静注投与時の尿中濃度は 0~2 時間に 1,960 µg/ml、2~4 時間に 450 µg/ml の高い薬剤濃度がえられており、尿路感染症に関する限りは 1 回 1.0 g、1 日 2 回という従来の方法でも十分な効果が期待できるものと思われる。しかし、少數例ではあるが 1 g ずつ、1 日 3 回投与した成績がややすぐれている印象であったので、1 日 3 回以上の投与については今後検討を重ねる必要があるものと考えられる。

参考文献

- 1) 角田和之、ほか：急性膀胱炎にたいする one shot 治療の試み、CEC 0.5 g 投与について。西日泌尿 38: 336~340, 1976
- 2) 川島尚志、ほか：尿路感染症にたいする Ceftezole の基礎的、臨床的検討。西日泌尿 38: 341~347, 1976
- 3) 川島尚志、ほか：尿路感染症における Cefoxitin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1): 529~599, 1978
- 4) 大井好忠、ほか：尿路感染症における CS-1170 の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy, 26 (S-5): 542~549, 1978
- 5) UTI 研究会編：UTI 薬効評価基準（第一版）。1977
- 6) VERBIST, L.: Comparison of the antibacterial activity of nine cephalosporins against *Enterobacteriaceae* and nonfermentative gram negative bacilli. Antimicrob. Agents & Chemother. 10: 657~663, 1976
- 7) 大井好忠、ほか：尿路感染症における T-1220 の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 25: 1,413~1,419, 1977
- 8) 後藤俊弘、ほか：尿路感染症における Ticarcillin の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 25: 2,873~2,882, 1977

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE IN URINARY TRACT INFECTION

TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO, YOSHITADA OHI,

MICHIO OBATA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine,
Kagoshima University

KENICHI JINNOUCHI and TSUTOMU SHIRAHAMA

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Cefamandole (CMD) is a new semisynthesized cephalosporin antibiotic developed at Eli Lilly & Co., Ltd. in the United States.

MICs of CMD cefoxitin and cefmetazole against 270 strains isolated from urinary tract infections, including 50 strains of *E.coli*, 50 strains of *Klebsiella*, 48 strains of *Enterobacter*, 50 strains of *Serratia*, 36 strains of *Proteus mirabilis* and 36 strains of *Proteus vulgaris* were measured by the method of Japanese Chemotherapeutic Association inoculating bacterial suspension of $10^6/\text{ml}$.

CMD showed an excellent antibacterial activity against both *E.coli* and *Proteus mirabilis* with sensitivity peak at $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ and at $3.12 \mu\text{g}/\text{ml}$ respectively.

MICs of CMD against *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* and *Proteus vulgaris* couldn't show superiority to the others.

Intravenous administration of each 0.5 g or 1.0 g of CMD was given to two male adult volunteers in each group. Serum level reached a peak of $56 \mu\text{g}/\text{ml}$ or $137 \mu\text{g}/\text{ml}$ respectively 15 minutes after administration and reduced rapidly with half-life a little shorter than 30 minutes.

Urine concentration of CMD revealed as high as $905 \mu\text{g}/\text{ml}$ or $1,960 \mu\text{g}/\text{ml}$ within first two hours in each group. Total urinary recovery rate until 6 hours was marked 43.8 to 44.9% respectively.

Twenty-three cases including 16 cases with chronic complicated cystitis and 7 cases with chronic complicated pyelonephritis were treated by CMD with daily dose of 2 to 4 g for five days. Overall clinical efficacy judged by a criterion for clinical evaluation of antimicrobial agent recommended by UTI Committee in Japan was 21.7%.

CMD showed bacteriologically satisfactory response to urinary tract infections due to gram-negative bacilli, especially to those due to *Klebsiella* and *Enterobacter*.

Skin rash developed in two cases as subjective side effect of the drug administered. Rise of GPT level from 12 to 45 in a case was observed but it might be due to blood transfusion undergone just before the treatment by the drug.