

Cefamandole の産婦人科領域における臨床応用

松田 静治・清田 明憲

順天堂大学医学部産婦人科

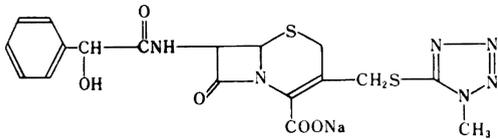
丹野 幹彦・柏 介 高・国保 健太郎

江東病院産婦人科

米国 Eli Lilly 社にて開発された新注射用 Cephalosporin 剤である Cefamandole の産婦人科領域における基礎的、臨床的検討をこころみた。抗菌力のうへでは、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 群などに対する Cefamandole の MIC は従来の CET, CEZ より優れていることを認め、母児間移行の面でも Cefamandole 1 g の静注、点滴静注時、臍帯血、羊水への移行はスムーズである。本剤の臨床応用として、骨髄内感染症、尿路感染症など 16 症例に 1.5 g~3.0 g/day の筋注、静注、点滴静注投与を行ない、著効、有効あわせて 13 例（有効率 81.3%）の成績をおさめた。副作用には特記すべきものを認めなかった。

緒 言

近年 Cephalosporin 系抗生剤の開発が著しいが、Cefamandole は、1972 年米国 Eli Lilly 社で開発された新注射用 Cephalosporin 剤で、Fig.1 の構造式を有する Sodium 塩である。なお、米国をはじめとする諸外国では、Cefamandole sodium の



蟻酸エステルである Cefamandole nafate として開発されたときいている。

本剤はその特徴として、*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* 群などのグラム陰性菌や、グラム陽性菌に強い抗菌作用を発揮するほか、吸収性のよいこと、尿中への排泄の速いこと、体内で代謝を受けず、かつ低毒性である点があげられている¹⁻⁶⁾。今回我々は、塩野義製薬から Cefamandole の提供を受け、1977 年夏以降、本剤の臨床有用性を検討する目的で、臨床分離菌に対する感受性試験、母児間移行について検討を行なったほか、産婦人科感染症に対する臨床応用を行なったので、以下その成績を報告する。

I. 基礎的検討

1. 感受性試験

性器感染、尿路感染由来のグラム陰性桿菌のうち、*Escherichia coli* 20 株、*Klebsiella* 12 株、*Proteus mirabilis* 6 株と、性器感染、創感染および乳腺膿瘍由来の *Staphylococcus aureus* 22 株を用い、Cefamandole (CMD) の抗菌力試験を、日本化学療法学会標準法で実

施し、MIC を Cephalothin (CET), Cefazolin (CEZ) と比較した。成績は Table 1, 2 に示すとおりで、接種菌量 10^6 cells/ml の場合、*E. coli* に対する CMD の MIC は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、CEZ にほぼ類似した値が得られた。*Klebsiella* では、3.12 $\mu\text{g/ml}$ に感受性値の peak が認められ、*E. coli* の場合と同じく CET より MIC が低い。一方、*Proteus mirabilis* では CMD の MIC は、CET, CEZ より一段と低い成績が得られているが、*Staphylococcus aureus* では CET より MIC がやや鈍な結果がみられている。接種菌量を 10^6 cells/ml と 100 倍希釈にした場合は、各菌種とも MIC は低くなり、*E. coli*, *Klebsiella* および *Proteus mirabilis* のいずれにおいても CMD の感受性値の peak は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、CMD では接種菌量の抗菌力におよぼす影響がうかがわれた。

2. 母児間移行

CMD の母児間移行を検討する目的で、6 例の産婦に分娩前に 1.0 g を 1 回静注ないし点滴静注（1 時間）し、胎児娩出時の臍帯血および羊水を採取するほか、同時に母体血を採取し濃度を測定した。なお、うち 1 例においては子宮筋腫合併妊娠例であるため帝切的に採取した子宮壁、卵管壁への CMD の濃度移行についても併せて検討した。濃度の測定には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法を用い、標準稀釈液は磷酸緩衝液（pH 7.0）を使用した。また、投与法は one shot 静注の場合は注射用蒸留水 20 ml に 1.0 g を溶解し、約 3 分間で静注、点滴静注の場合は 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解し、1 時間で静注を行なった。

(1) 1.0 g 静注：実験対象の産婦は 4 例で、材料採取までの時間は 25 分から 2 時間 20 分である。CMD

Table 1 Susceptibility of clinically isolated strains to cefamandole
E. coli (20 strains)

Drugs	Inoculum size 10 ⁸ /ml	M I C (μg/ml)								
		≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>Klebsiella</i> (12 strains)										
CMD				8	6	3	2	1		
CET						7	9	3	1	
CEZ				4	8	5	2	1		
<i>Proteus mirabilis</i> (6 strains)										
CMD			1	7	3	1				
CET						5	4	2	1	
CEZ					6	3	2	1		
<i>Staphylococcus aureus</i> (22 strains)										
CMD		11	5	5		1				
CET		17	4				1			
CEZ		11	7	3			1			

Table 2 Susceptibility of clinically isolated strains to cefamandole
E. coli (20 strains)

Drugs	Inoculum size 10 ⁶ /ml	M I C (μg/ml)								
		≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	≥100
<i>Klebsiella</i> (12 strains)										
CMD			10	7	2		1			
CET					1	9	7	3		
CEZ			1	13	5	1				
<i>Proteus mirabilis</i> (6 strains)										
CMD			5	1						
CET					2	3	1			
CEZ					1	4	1			
<i>Staphylococcus aureus</i> (22 strains)										
CMD		15	4	2	1					
CET		19	3							
CEZ		17	3	2						

の臍帯血移行は母体血濃度の 1/3~2/3 程度の濃度移行が認められ、羊水中へは約 1 時間で 1.0 μg/ml の移行が認められた (Table 3)。

(2) 1.0 g 点滴静注: 2 例に点滴を試み、終了後材料採取までの時間は 1 時間 50 分~3 時間 15 分である。この場合も経胎盤移行はスムーズで母体血の約 1/2 程度の臍帯血中濃度が得られ、羊水中へも 0.8~1.4 μg/

ml の濃度移行が認められており、さらに子宮壁、卵管壁濃度を測定した症例 5 では、1.4 および 2.6 μg/g の組織内濃度が得られた (Table 3)。

II. 臨床応用

Cefamandole を産婦人科領域における骨盤内感染症、尿路感染症など計 16 例に使用した。投与方法別では

Table 3 Concentration of cefamandole in maternal blood, umbilical cord blood, amniotic fluid and genital organ after injection

Dosage (g)	No.	Time after injection	Maternal blood (μg/ml)	Umbilical cord blood (μg/ml)	Amniotic fluid (μg/ml)	Genital organ (μg/g)
1.0 g I.V.	1	25 min.	48.2	20.6	0	
	2	45 min.	26.8	19.0	0	
	3	1 hr. 05 min.	18.0	8.2	1.0	
	4	2 hr. 20 min.	3.6	1.3		
1.0 g I.V.D.	5	1 hr. 50 min.	16.3	7.5	0.8	Uterus 1.4 Uterine tube 2.6
	6	3 hr. 15 min.	5.6	2.2	1.4	

one shot 静注が最も多く 10 例 (1.0 g を注射用蒸留水 20 ml で溶解し 3~5 分間で静注) に施行し、ほかに点滴静注 (5% ブドウ糖 500 ml に 1.0 g を溶解し 1 時間で朝夕 2 回点滴) 2 例と、筋注 (1 回 0.5 g を 1 日 2~3 回) 4 例がある。One shot 静注の場合 1 日量は 12 時間毎朝夕 1.0 g 注射による 2.0 g 投与群 (3 例) と 8 時間毎 1 日 3 回注射による 3.0 g 投与群 (7 例) の 2 群に分けた。投与期間は 3~6 日である。

治療効果の判定は、骨盤内感染症では主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、治癒に至った場合を著効 (+)、主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒に向かった場合を有効 (+)、3 日経過しても自覚所見に改善のみられないものを無効 (-) とし、外性感染、乳腺炎では膿瘍化の消長など局所所見を主に判定を下し、さらに尿路感染症では尿中細菌の消長、自覚症状の改善、尿沈渣所見 (膿球) をもとに下した。検出菌については MIC を測定するほか、CMD 30 μg 含有のディスクによる感受性検査を行なった。以上の成績の一覧を示すと Table 4, 5 のとおりである。

1. 骨盤内感染症

子宮付属器炎、子宮内膜炎、骨盤腹膜炎、など 6 例に使用し、症例 3 (点滴静注) を除き他は 1 日 2.0~3.0 g の one shot 静注を行なった。成績は著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例の結果を得た。疾患別の臨床効果を見ると、子宮内感染 (子宮内膜炎、子宮付属器炎) では著効 1 例、有効 2 例、骨盤腹膜炎の 2 例はいずれも有効で、炎症性付属器腫瘍例は 6 日間の投与でも病状の軽快をみず、CMD 無効と判定した。本来骨盤内感染症では子宮内感染を除き、起炎菌の分離が困難なことが多い。今回 CMD を投与した 6 例においても、菌が検出されたのは子宮内膜炎の 2 例だけであり、この 2 例の CMD 投与後子宮内培養の結果は陰性であった。

以下主要な症例につき略述する。

症例 1 子宮内膜炎、子宮付属器炎

妊娠 2 ヶ月人工妊娠中絶術後 2 日目から発熱、下腹痛訴え、左付属器と子宮底部に圧痛、抵抗があり入院した。子宮内から *Enterococcus* 分離。CMD 投与後 3 日目に解熱、投与後は局所所見にも著明な軽快改善がみられ、子宮内培養も陰性であった。

症例 4 子宮内膜炎

不全流産後の子宮内膜炎で発熱、下腹痛を訴え、子宮底部の圧痛強く、血性帯下を伴い、子宮内から *Peptococcus* と *Staphylococcus epidermidis* が分離された。治療経過は 2 日後に解熱し、3 日目には自覚所見消失し、子宮内培養も陰性であった。

症例 5 骨盤腹膜炎

38~39°C 台の発熱、下腹痛があり入院、両側付属器の索状硬結と圧痛、抵抗が強く、ダグラス窩の圧痛も認められた。子宮内細菌培養は陰性であったが、直ちに CMD 1 日 3.0 g の静注を行ない、3 日後には解熱に向かい、一方局所所見にも改善がみられたので、CMD 有効と判定し、両側の炎症性付属器腫瘍の剔出を行なった。剔出卵管の手術時の培養結果は陰性で、病理診断で両側化膿性卵管炎と診断された。その後腹壁術創感染 (*Pseudomonas cepacia* 分離) を来し、この *Pseudomonas* に対しては CMD の抗菌力は認められなかった。

2. 尿路感染症

CMD を急性腎盂腎炎 4 例、膀胱炎 4 例に使用した。腎盂腎炎ではいずれも発熱、腰痛、尿混濁があり、起炎菌は、*E. coli* 3 例、*Proteus mirabilis* 1 例である。術後のものを含む膀胱炎 4 例の起炎菌の内訳は、*E. coli* 2 例 (うち 1 例では *Proteus mirabilis* も分離)、*Klebsiella*、*Enterobacter* 各 1 例である。以上の各分離菌に対する CMD の MIC 値は *Enterobacter* を除き、1.56~3.12 μg/ml であった。

治療方法として各種の投与方法を試みた。すなわち、3 例に筋注、4 例に静注、1 例に点滴静注を 4~5 日間行なった。

Table 4 Clinical effect of cefamandole

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms (MIC : µg/ml)	Dose			Note (clinical response)	Disc	* Effect	Side effect
					Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)				
1	S.T.	30	Adnexitis Endometritis (Post abortion)	<i>Enterococcus</i>	3.0 (i.v.)	5	15	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness and resistance of left adnexa and uterus ↓ Bacteria dis- appeared, WBC 15,200 → 9,800	+	+	-
2	Y.A.	44	Adnexitis		2.0 (i.v.)	5	10	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Induration and tenderness of adnexa ↓ WBC 11,200 → 8,300		+	-
3	T.K.	43	Adnexitis tumor		2.0 (d.i.v.)	6	12	Slight fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Induration and tenderness of mass (goose's egg sized) of adnexa → unchanged WBC 13,600 → 11,200		-	-
4	S.N.	26	Endometritis (Post abortion)	In uterus <i>Peptococcus</i> <i>S. epidermidis</i>	3.0 (i.v.)	5	15	Slight fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness of uterus ↓ Leukorrhoea ↓ Bacteria disappeared		++	-
5	K.A.	41	Pelvicoperitonitis (Double suppurative) (salpingitis)	In uterus (-) In uterine tube (-)	3.0 (i.v.)	5	15	Fever ↓ Lower abdominal pain ↓ Tenderness and resistance of adnexa ↓ ⇒ Operation		+	-
6	E.T.	37	Pelvicoperitonitis		3.0 (i.v.)	6	18	Fever ↓ Induration and tenderness of mass (goose's egg sized) of adnexa → WBC 12,000 → 9,600		+	-
7	T.Y.	22	Bartholinitis	Pus <i>Bacteroides</i> (++) <i>E. coli</i> (+)	1.5 (i.m.)	3	4.5	Pain, flare, swelling ↑ Abscess ↑		-	-
8	I.A.	28	Puerperal mastitis	<i>S. aureus</i> (0.39)	2.0 (i.v.)	4	8	Right mamma pain, swelling (super goose's egg sized), abscess ↓	+	+	-

* Clinical effect ++ : Excellent, + : Good, - : Poor

Table 5 Clinical effect of cefamandole

No.	Name	Age	Diagnosis	Organisms (MIC : µg/ml)	Dose			Note (clinical response)	Disc	* Effect	Side Effect
					Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)				
9	K.A.	28	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> (1.56)	3.0 (i.v.)	4	12	Fever ↓ Bacteriuria disappeared (after 2 days) Urinary sediment ↓	+	+	-
10	K.S.	29	Pyelonephritis (Puerperium)	<i>P. mirabilis</i> (1.56)	3.0 (i.v.)	5	15	Fever ↓ Lumbago ↓ Bacteriuria disappeared (after 3 days). Urinary sediment ↓	+	+	-
11	K.M.	23	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> (3 12)	1.5 (i.m.)	5	7.5	Fever ↓ Bacteriuria disappeared (after 2 days), Urinary sediment ↓ <i>Enterobacter</i> reappeared (after 1 month)	+	+	-
12	Y.N.	46	Pyelonephritis	<i>E. coli</i> (1.56)	3.0 (i.v.)	5	15	Fever ↓ Lumbago ↓ Bacteriuria disappeared (after 2 days) Urinary sediment ↓	+	++	-
13	M.K.	29	Cystitis (Recurrence of ovarian tumor)	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	2.0 (d.i.v.)	5	10	Fever ↓ Bacteriuria disappeared (after 3 days) Urinary sediment ↓	+	+	-
14	H.F.	37	Cystitis (Post op.)	<i>E. coli</i> (1.56)	1.5 (i.m.)	5	7.5	Trias → (-) Bacteriuria disappeared (after 2 days) Urinary sediment ↓	+	++	-
15	S.K.	45	Cystitis (Post op.)	<i>Klebsiella</i> (1.56)	1.0 (i.m.)	5	5	Pollakiuria, urodynia → (-) Bacteriuria disappeared (after 4 days)	+	+	-
16	S.O.	39	Cystitis (Chronic)	<i>Enterobacter</i> (50)	2.0 (i.v.)	4	8	Pollakiuria, Sense of retention → Bacteriuria unchanged		-	-

* Clinical effect ++ : Excellent, + : Good, - . Poor

Table 6 Laboratory data before and after administration of cefamandole

Case No.	Name	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^6$)		WBC ($\times 10^3$)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		ALP (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		CRP	
		b ¹⁾	a ²⁾	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	S. T.	38		12.8		372		15.2	6.8	22	18	11	14	1.4	1.2	12				3 (+)	1 (+)
2	Y. A.	34	35	11.4	11.6	360	354	11.2	7.9	18	16	9	8	1.2	1.2	10	11				
3	T. K.	37		12.0		374		13.6	11.2	14		7		2.0		10		1.2			
4	S. N.	39		12.8		375		9.8	8.0	26	20	20		1.2		11				2 (+)	1 (+)
5	K. A.	41	36.5	13.5	12.8	408	369	10.2	8.8	20	16	22	13	1.9	2.2	12.5	11.0			4 (+)	
6	E. T.	38		12.4		361		12.2	9.0	24	20	20	16	1.6	1.8	11	12	1.2		4 (+)	1 (+)
7	T. Y.																				
8	I. A.							9.6	7.7												
9	K. A.			11.8	11.6	354	338	10.6	7.1											4 (+)	2 (+)
10	K. S.							12.1	8.7	24		20		1.2		12		1.2		4 (+)	1 (+)
11	K. M.	33		10.7		332		13.4	9.0	16	12	12		1.6		16					
12	Y. N.							12.6	8.6	20	24	11	13	1.0	1.4	10	9	1.1	1.2	5 (+)	1 (+)
13	M. K.	31	30	10.3	10.4	282	290	5.6	5.1	36	33	28	27	2.1	1.8	12	14	1.2	1.2	2 (+)	2 (+)
14	H. F.																				
15	S. K.																				
16	S. O.		40			406		7.4		18		11		1.1		9		1.0			

1) b : Before 2) a : After

成績 (Table 5) は、腎盂腎炎では著効 1 例、有効 3 例と全例に効果が認められ、膀胱炎では著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例である。この無効例は *Enterobacter* による慢性症例で、CMD 4 日間の投与によっても膀胱症状に変化なく、起炎菌も消失しなかったものである。また、有効例では、検出菌における CMD ディズクの感受性結果と臨床効果との間には一致がみられている。

3. その他

鶏卵大の外陰部腫脹をきたしたバルトリン肺炎に CMD を投与した例では膿瘍化が進み、無効と判定した (膿汁から *Bacteroides* と *E. coli* 分離) (症例 7)。 *Staphylococcus aureus* による産褥乳肺炎の症例 (症例 8) は超鶏卵大の発赤、腫脹を伴ったが、小切開の併用を試み、CMD 有効と判定した。

4. 副作用

CMD の静注、点滴静注、筋注を行なった各群とも投与に伴う副作用は認められていない。また、投与前後の肝機能、腎機能、血液検査所見を検討したが、特に異常所見を認めなかった (Table 6)。

考 察

近年の新抗生剤開発の主目標として、抗菌力、分解酵素に対する耐性化の面で特色あるものが要求されている。従来、合成 Penicillin に比べ、個々の薬剤で個性的な面が少ないきらいがあった Cephalosporin 系も Cephamycin 系など最近では特殊な薬剤も出現し始めてきた⁹⁾。ここに報告する Cefamandole は、諸外国とは異なる Cefamandole sodium として本邦で独自に研究会が開かれるなど、ユニークな開発過程をたどった点は注目される。CMD のグラム陰性桿菌に対する抗菌作用は、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus* 菌群などには従来の CET、CEZ より若干優れた抗菌力を示し、さらに *Enterobacter*、*Citrobacter* および *Haemophilus influenzae* に対する効果が期待されている。

我々は今回の実験では、対象菌種の関係から CMD について従来の Cephalosporin 剤と際立った位置づけを行なうことはできなかったが、臨床分離のグラム陽性球菌、陰性桿菌に対する MIC 値から CMD の抗菌力を立証できた。

CMD の吸収であるが、1.0 g 筋注時血中濃度の peak は 30 分 (約 40 $\mu\text{g/ml}$) にみられ、同じく 1.0 g の静注では、30 分値が約 30~40 $\mu\text{g/ml}$ 、1.0 g 1 時間の点滴静注終了時では、約 35 $\mu\text{g/ml}$ と報告されていること

から、吸収性のよいことが指摘される”。また、尿中排泄、胆汁中への排泄の良好なことも報告されている”。母児間移行をみると、経胎盤移行はスムーズで、羊水移行も低くはない。この成績は他の Cephalosporin 剤の消長とほぼ類似しているものと考えてよい。

次に臨床成績であるが、対象疾患として、骨盤内感染症、尿路感染症など 16 例を選び、静注、点滴静注、筋注により効果を検討し、著効、有効あわせて 13 例 81.3% の有効率を収めた。この内訳は骨盤内感染症では 6 例中 5 例が著効または有効、尿路感染症では 8 例中 7 例が著効または有効、その他では 2 例中 1 例が有効であった。細菌学的効果のうえでは、*E. coli*、*Klebsiella*、*Proteus mirabilis*、*Staphylococcus aureus* に対する効果が認められ、臨床効果と起炎菌の CMD に対する感受性の間にはおおむね一致がみられた。投与方法別に CMD の有効率を比較することは困難であるが、骨盤内感染症に対しては静注、点滴静注の意義が高いものと考えられる。最後に副作用であるが、注射後の異常を含めて肝腎障害など特に問題となる点は認められていない。

文 献

- 1) MOELLERING JR., R. C.: Cefamandole—A new member of cephalosporin family. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S2~S9, 1978
- 2) KAISER, G. V.; M. GORMAN & J. A. WEBBER: Cefamandole—A review of chemistry and microbiology. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S10~S16, 1978
- 3) MEYERS, B. R. & S. Z. HIRSCHMAN: Antibacterial activity of cefamandole *in vitro*. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S25~S31, 1978
- 4) 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.): S51~S59, 1978
- 5) NEU, H. C.: Comparison of the pharmacokinetics of cephalosporin compounds. *J. Infect. Dis.* 173 (Suppl.): S80~S87, 1978
- 6) STONE, H. H.; B. S. GUEST, C. E. GEHEBER & L. D. KOLB: Cefamandole in treatment of peritonitis. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S103~S109, 1978
- 7) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム Cefamandole, 1978
- 8) 松田静治: 感染症に対する抗生剤の選択。産婦人科の世界 30: 555~562, 1978

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE IN
THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

SEIJI MATSUDA and AKINORI SEIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

MIKIHICO TANNO, TAKASHI KASHIWAGURA and KENTARO KOKUHO

Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

Fundamental and clinical studies in the field of obstetrics and gynecology on cefamandole (CMD) have been carried out.

- 1) The antibacterial activity of CMD against *Escherichia coli* and *Klebsiella* sp. was superior to that of cephalothin and cefazolin
- 2) One gram of CMD was given by intravenous or drip infusion. The transference from mother to fetus based upon the levels of cord blood and amniotic fluid was favorable.
- 3) CMD was administered to total 16 cases consisting of intrapelvic and urinary tract infections by (drip infusion, intravenous or intramuscular injection). The clinical effective rate was 81.3%.
- 4) No side effects were observed in these study.