

## 産婦人科領域における Cefamandole の基礎的・臨床的研究

高瀬 善次郎・白藤 博子・内田 昌宏

川崎医科大学産婦人科学教室

新規半合成 Cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole の抗菌作用、各種移行濃度および臨床成績について検討した。

産婦人科領域での臨床分離菌に対する Cefamandole の MIC peak 値は、*S. aureus* で 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、*E. coli* で 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と、ほぼ CEZ と同等であった。*Klebsiella* では 0.78  $\mu\text{g/ml}$ 、*P. mirabilis*、*P. vulgaris* では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CEZ、CET、CER に比べ極めて優れた成績を示した。

母体に 1 g one shot 静注した際の母体血清中濃度は 15 分に 72  $\mu\text{g/ml}$  の peak を示し、4 時間では 3  $\mu\text{g/ml}$ 、5 時間以降は痕跡であった。また、臍帯血中濃度もほぼ同様の傾向を示した。

臨床成績では、婦人科領域における感染症 7 例、尿路感染症 2 例の合計 9 例に Cefamandole 1 回 1 g、1 日 1~2 回静脈内注射または点滴静注を行なった。結果は 9 例中 8 例 (89%) に有効であった。

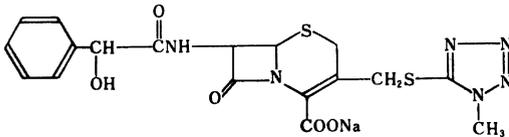
Cefamandole によると思われる副作用は認められなかった。

## はじめに

Cefamandole sodium は、米国 Eli Lilly 社で開発された注射用 Cephalosporin 系抗生物質で、Fig. 1 に示す構造式を有し、グラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に強い抗菌力を示し、*E. coli*、*K. pneumoniae* に対しては CEZ よりもやや優れた抗菌力を示すと言われている<sup>1,2)</sup>。

今回、本剤について産婦人科領域での基礎的・臨床的検討を行なう機会を得たので、その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CMD



## I. 抗菌力

実験方法：当教室保存の臨床分離株である *S. aureus* 50 株、*E. coli* 50 株、*Klebsiella* 50 株、*P. mirabilis* 45 株、*P. vulgaris* 20 株、*Serratia* 50 株に対する Cefamandole の抗菌力 (MIC) の測定を日本化学療法学会標準法により行なった。

また、同時に対照薬剤として Cephalothin (CET)、Cefazolin (CEZ)、Cephaloridine (CER) の MIC を測定し、感受性の分布について比較検討を行なった。なお、接種菌量は、*S. aureus* が  $10^8$  /ml、他は  $10^6$  /ml であった。

実験成績：臨床分離株に対する感受性分布を Table 1 に示した。

*S. aureus* 50 株に対して Cefamandole (以下 CMD と略す) は、MIC 0.2~3.13  $\mu\text{g/ml}$  に分布し、ほぼ CEZ と同等であり、CET、CER に比べ 1~2 管程度劣る成績であった。

*E. coli* 50 株に対しては、CMD および CEZ とも感受性 peak は MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$  にあった。しかし、CET、CER は peak が 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、4 剤中では CMD が最も優れていた。

*Klebsiella* 50 株に対しては、CMD の感受性 peak は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であり、CEZ、CET、CER の 3 剤に比較して極めて優れた成績を示した。

*P. mirabilis* 45 株では、感受性の peak は CMD では 1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり、CET、CEZ、CER は 3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$  にあった。

*P. vulgaris* 20 株に対しては、CMD の感受性の peak は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  で CET、CEZ、CER より低い MIC を示し、また、 $>100$   $\mu\text{g/ml}$  の耐性株は、CMD の 5% に対し、CET 50%、CEZ 40%、CER 70% であり、これらのことから *P. mirabilis*、*P. vulgaris* とともに、その MIC は、CMD が他の 3 剤に比較して優れていると云える。

さらに、*Serratia* 50 株では、CET、CEZ、CER がいづれも  $>100$   $\mu\text{g/ml}$  の耐性株であったのに対し、CMD は 32% にあたる 16 株が 50  $\mu\text{g/ml}$  以下の中等度耐性を示した。

Table 1 Sensitivity of CMD, CET, CEZ and CER against clinically isolated organisms

Bacteria	No. of strains	Drug	MIC (µg/ml)										Inoculum size (Cells/ml)		
			≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		> 100	
<i>S. aureus</i>	50	CMD	1	8	22	17	2								10 <sup>8</sup>
		CET	5	38	7										
		CEZ	2	19	24	3	2								
		CER	25	10	9	2	4								
<i>E. coli</i>	50	CMD		1	2	18	24	4	1					10 <sup>8</sup>	
		CET					2	15	24	7	1		1		
		CEZ				18	19	12					1		
		CER					4	24	20		1		1		
<i>Klebsiella</i>	50	CMD	1	4	19	8	11	3	1	2			1	10 <sup>6</sup>	
		CET				4	20	9	9	5	2		1		
		CEZ			1	28	11	6	3				1		
		CER					31	1	9	6	1	1	1		
<i>Proteus mirabilis</i>	45	CMD			11	24	4	3	1	1			1	10 <sup>6</sup>	
		CET					15	22	5		1		2		
		CEZ				14	26	1	1				3		
		CER					27	14			1	1	2		
<i>Proteus vulgaris</i>	20	CMD				6	3	2	1	2	5		1	10 <sup>6</sup>	
		CET						3	1	2	1	3	10		
		CEZ						2	1	2	4	3	8		
		CER						4				2	14		
<i>Serratia</i>	50	CMD							3	7	6	10	24	10 <sup>6</sup>	
		CET											50		
		CEZ											50		
		CER											50		

II. 各種移行濃度

1) 臍帯血, 羊水移行

母体に CMD 1 g を one shot で静脈内投与した際の臍帯血, 羊水移行などについて検討を行なった。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし, 薄層カップ法で行ない, 標準曲線の作製には pH 7.0, 1/15 M リン酸緩衝液を用いた。

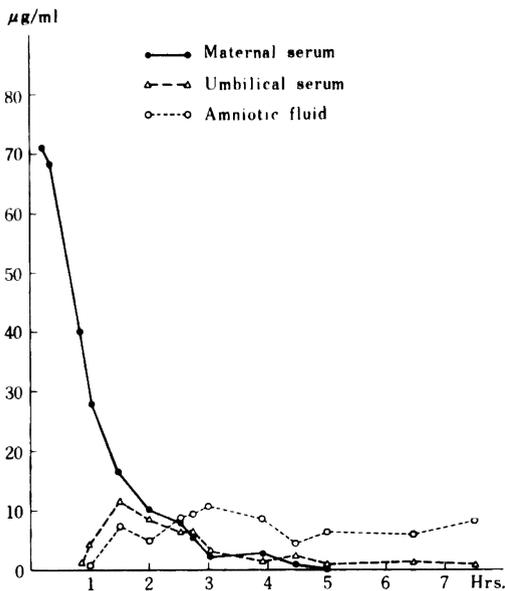
成績は Fig. 2 および Table 2 に示すとおりであった。

静脈内投与の母体血清中濃度の peak は投与後 15 分にあり, その濃度は 72 µg/ml であった。臍帯血清中濃度は投与 1 時間 30 分後に peak 値 10.75 µg/ml を示し, その時点での母体血清中濃度は 16 µg/ml であるから 67% の臍帯血移行がみられた。しかし, 両方の peak 値を比較した場合は 14.9% の移行率である。以後漸減したが投与約 3 時間後には臍帯血清中濃度の方が母体血清中濃度より高い傾向にあった。また, 羊水中濃度の peak は投与約 3 時間後に見られ, その濃度は平均 10.3 µg/ml であった。

Table 2 Concentration of CMD in maternal serum, umbilical serum, and amniotic fluid (1 g, I.V.)

Time after injection	Concentration of CMD (µg/ml)		
	Maternal serum (Mean)	Umbilical serum (Mean)	Amniotic fluid (Mean)
15'	72 (72)	0 (0)	0 (0)
20'	68 (68)	0 (0)	0 (0)
45'	50	0	0
50'	30 (40)	2.3 (1.15)	Trace (Trace)
1°00'	25	3.8	0.4
1°00'	30 (27.5)	5.2 (4.5)	1.2 (0.8)
30'	15	10.5	8.6
30'	17 (16)	11.0 (10.75)	6.2 (7.4)
2°00'	10	9.6	5.4
10'	11 (10.5)	8.2 (8.9)	4.6 (5.0)
35'	7.2 (7.2)	6.4 (6.4)	7.8 (7.8)
40'	5.2	5.2	9.2
43'	6.4 (5.8)	7.2 (6.2)	10.0 (9.6)
50'	3.6	3.8	6.9
3°10'	2.2 (2.86)	2.9 (3.3)	12.5 (10.3)
20'	2.8	3.2	11.5
55'	3.0 (3.0)	1.8 (1.8)	8.6 (8.6)
4°30'	0.5 (0.5)	2.2 (2.2)	4.2 (4.2)
5°10'	Trace (Trace)	0.8 (0.8)	6.4 (6.4)
6°25'	0	1.2	5.8
30'	0 (0)	0.8 (1.0)	6.4 (6.1)
7°30'	0 (0)	0.17 (0.17)	7.8 (7.8)

Fig. 2 Concentration of CMD in maternal serum, umbilical serum, and amniotic fluid (1 g, I. V. : Mean value)



## 2) 胎児移行

母体に CMD 1 g を静脈内投与した際の新生児血中濃度を経時的に測定した。また、1 例ではあるが母体に、CMD 1 g を静脈内投与し、2 時間後に取りだした妊娠 21 週の胎児の臓器内濃度を測定した。濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした薄層カップ法で行ない、各臓器の臓器内濃度測定には pH 7.0, 1/15 M リン酸緩衝液でホモジナイズした上澄液を用い、同緩衝液希釈標準曲線で濃度を算出した。

その成績は Table 3 に示すように、母体投与時の新生児血中濃度の 5 例の成績は、投与 3 時間後で 0.16 ~ 1.7 µg/ml の値を示し、以下 6 時間 ~ 9 時間まで CMD の残存がみられたが、12 時間後にはほとんど測

Table 4 Distribution of CMD into tissues of foetus (pregnancy 21 weeks)

Tissues	Concentrations of CMD*
Umbilical serum	1.8
Amniotic fluid	0.3 µg/ml
Brain	0
Heart	0.45
Lungs	0.56
Liver	0.19
Kidney	2.77 µg/ml

\* At 2 hrs. after intravenous injection

Table 5 Transfer of CMD into mother's milk after 1 g I.V.

Case	Hours					
	1	2	3	4	5	6
1	0.26	0.33	0.33	0.16	0.13	Trace
2	0.24	0.29	0.33	0.29	0.31	0.20
3	0	0.28	0.23	0.21	Trace	Trace
4	0.38	0.28	0.20	0.13	Trace	0
5	0.14	0.18	0.18	0.14	0.12	0
Mean	0.20	0.27	0.25	0.18	0.11	0.04

(µg/ml)

定限界値以下であった。胎児臓器内濃度は、Table 4 に示すように静脈内投与 2 時間後で腎 2.77 µg/ml、肺 0.56 µg/ml、心 0.45 µg/ml、肝 0.19 µg/ml で脳は測定限界以下であった。また、その際の臍帯血清中濃度 1.8 µg/ml、羊水中濃度 0.3 µg/ml であった。

## 3) 母乳移行

CMD 1 g 静脈内投与した時の母乳中濃度は 6 時間まで測定し、Table 5 に示すとりの成績を得た。投与 2 時間後の 5 例の平均母乳中濃度は 0.27 µg/ml であり、以後漸減し、6 時間後では 5 例中 1 例のみが測定可能で、他は測定限界値以下であった。

Table 3 Serum levels of CMD in neonates (after intravenous injection of 1 g in the mothers before partus)

Case	Time after injection	Umbilical serum	3°	6°	9°	12°	24°
1	1°	4.4	1.2	0.28	0.14	0	0
2	1°	3.6		0.14	0.19	Trace	0
3	2°30'	3.6	1.7	0.78	0.33	0.16	0
4	2°30'	1.1	0.16	0	0	0	0
5	2°35'	1.8	0.55	0.24	Trace	0	0

(µg/ml)

Table 6 Clinical effects of CMD treatment

Case No.	Age	Diagnosis	Organisms	Sensitivity	Dosage			Clinical effects	Side effects	Note	
					Daily dose (g)	Route	Duration (Days)				
1	51	Pyelonephritis (Uterine cervical cancer, post-op.)	<i>E. coli</i>	CET (++) CEZ (+++) CER (++) GM (+++) DKB (+++)	1 x 2	D.I.	7	14	+	-	Bacterial count > 10 <sup>5</sup> → 0
2	55	Pyelonephritis (Uterine cervical cancer, post-op.)	<i>E. coli</i>	CET (-) CEZ (++) CER (-) GM (++) ABPC (-)	1 x 2	I.V.	5	10	++	-	Bacterial count 10 <sup>7</sup> → 0
3	32	Pelvic peritonitis	<i>E. coli</i>	CET (+) CEZ (+++) CER (+) GM (+++) DKB (+++)	1 x 2 1	I.V. Local injection	7	21	+	-	Incision Drainage
4	37	Pelvic peritonitis	<i>P. mirabilis</i>	CET (-) CEZ (++) CER (-) GM (+++) ABPC (-)	1 x 2 1	D.I. Local injection	7	21	+	-	Incision Drainage
5	47	Parametritis (Uterine cervical cancer, post-op.)	<i>P. mirabilis</i>	CET (+) CEZ (++) CER (++) GM (+++) DKB (+++)	1 x 2 1	I.V. Local injection	10	30	+	-	Incision Drainage
6	51	Parametritis (Uterine cervical cancer, post-op.)	<i>E. coli</i>	CET (++) CEZ (+++) CER (++) GM (+++) DKB (+++)	1 x 2 1	I.V. Local injection	10	30	+	-	Incision Drainage
7	41	Pyogenic lymphocyst (Uterine cervical cancer, post-op.)	<i>S. aureus</i>	CER (+++) CEZ (+++) ABPC (+++)	1 x 1 1	I.V. Local injection	26	52	+	-	Puncture Drainage
8	63	Pyometra (Uterine cervical cancer, radiotherapy)	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>B. fragilis</i>	CER (+) CEZ (+++) GM (++) CER (-) CEZ (-) GM (+++) CER (-) CEZ (-) ABPC (+)	1 x 2	I.V.	17	34	+	-	S-GOT 18 → 45
9	63	Pyometra (Uterine cervical cancer, radiotherapy)	<i>S. faecalis</i> <i>P. Morganii</i> <i>B. fragilis</i>	CER (-) CEZ (-) GM (+++)DKB (+++)	1 x 2	I.V.	7	14	-	-	

### Ⅲ. 臨床成績

婦人科領域における感染症 7 例, 尿路感染症 2 例の合計 9 例に 1 回 CMD 1 g を 1 日 1~2 回, 静脈内注射または点滴静注を行なった。

また, 5 例で局所注射を併用した。なお, 全症例において皮内反応試験による陰性を確認して投与した。

効果判定はつぎの基準とし, 手術, 切開などの外科的療法を併用して有効であったものは著効とせず, すべて有効とみなした。

著効(卍): 主要自覚症状が 3 日以内にいちじるしく改善し, 治癒に至った場合。

有効(+): 主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し, その後治癒に至った場合。

無効(-): 主要自覚症状が 3 日経過しても改善されない場合。

この効果判定基準に従った成績は Table 6 に示すとおりで, 9 例中著効 1 例を含む 8 例 89% に有効であった。

#### 1. 産婦人科領域感染症

性器感染症は 7 例であり, 6 例有効, 1 例は無効であった。

無効例の症例 9 について述べると, 子宮頸癌で放射線療法後の子宮溜膿腫で, *P.morganii*, *S. faecalis*, *B. fragilis* が検出されたが, CMD 投与後 *P. aeruginosa*, *P. morganii*, *S. faecalis* が検出され, 症状の改善がみられず, 他剤に変更した症例である。

#### 2. 尿路感染症

症例 1, 2 の 2 例はいずれも子宮頸癌術後の急性腎盂腎炎である。とくに症例 2 は CMD 1 回 1 g 1 日 2 回の投与で症状の緩解を見, 起炎菌である *E. coli*  $10^7$  /ml も消失した著効例である。

### Ⅳ. 副作用

9 例とも CMD によると思われる副作用は認められなかった。

また, 検討した臨床検査値 (GOT, GPT, AI-P, BUN, ビリルビン, S-Creatinine など) についても症例 8 の S-GOT 18→45 を除いて異常を示した症例はみられな

かったが, 今後さらに慎重に観察してゆく必要はある。なお, 症例 8 は, CMD 投与終了後すみやかに S-GOT 値の下降をみている。

### Ⅴ. 考 按

新規半合成 Cephalosporin 系抗生物質 CMD の各種移行濃度および臨床成績について検討した。

母体に 1 g を one shot 静注した際の母体血清中濃度は 15 分後に peak があり, 4 時間後で  $3 \mu\text{g/ml}$  にまで低下し, 5 時間以降には痕跡となる。このことから CMD の体内動態はかなり早く排泄される抗生物質 Cephalothin に類似するパターンであった<sup>3,4)</sup>。

また, 臍帯血中の濃度もほぼ同様の傾向を示した。

臨床成績では, 症例も少なく, 結論的なことは言えないが, 産婦人科領域の尿路感染症, および生殖器感染症などにもかなりの効果が期待出来ると考えられる。また, 副作用は使用した 9 例に限定すれば, アレルギー症状や臨床検査値の異常もみられなかった。また, 注射部位の血管痛もなかった。この点, 安心して用いることの出来る抗生剤と思われる。

使用量に関しては, 1 回 1 g 1 日 2 回で充分効果が得られると考えられる。

なお, これらの検討は 1977 年 8 月から 1978 年 3 月に実施した。

### 文 献

- 1) MOELLERING JR, R. C.: Cefamandole—a new member of the cephalosporin family. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S2~S7, 1978
- 2) KAISER, G. V.; M. GORMAN & J. A. WEBBER: Cefamandole—a review of chemistry and microbiology. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S10~S15, 1978
- 3) FONG I. W.; E. D. RALPH, E. R. ENGELKING & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 9(1): 65~69, 1976
- 4) BRUMFITT, W.; J. KOSMIDIS, J. M. H. MILLER & J. N. G. GILCHRIST: Cefoxitin and cephalothin: Antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicology. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 6(3): 290~299, 1974

## CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON CEFAMANDOLE IN THE FIELD OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ZENJIRO TAKASE, HIROKO SHIRAFUJI and MASAHIRO UCHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School

Cefamandole, a newly developed cephalosporin antibiotic, was evaluated in body fluid concentrations when given to pregnant women and clinical response in various infections in OB GY field, and the results obtained are as follows:

1. Maternal serum levels of cefamandole after intravenous injection of 1 g to pregnant women were 72  $\mu\text{g/ml}$  in peak level at 15 minutes, 3  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hours and trace at 5 hours after the injection respectively. The pattern of fetal blood levels was almost the same as that of maternal serum levels. Cefamandole was evaluated to be an antibiotic of considerably rapid excretion, the pattern of which is similar to cephalothin.

2. Cefamandole was administered to 9 cases of various infections, and clinical response was excellent in 1 case, good in 7 cases and failure in 1 case. No side effect or adverse reaction of cefamandole was observed. Cefamandole was considered to be an useful antibiotic of high safety.