

産婦人科領域における Cefamandole に関する基礎的、臨床的研究

本村龍太郎・石丸忠之・河野通久・中島久良・山辺 徹
長崎大学産婦人科教室

産婦人科領域における Cefamandole の基礎的、ならびに臨床的検討を行なった。抗菌力においては、Cefazolin, Cephalothin を対照薬剤として、*Escherichia coli* 40 株、*Proteus mirabilis* 15 株、*Citrobacter freundii* 10 株の MIC を測定した。Cefamandole の *Escherichia coli* および *Citrobacter freundii* に対する MIC は 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus mirabilis* には、0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、本剤は、Cefazolin および Cephalothin に比較して、いずれの菌株においても最もすぐれた抗菌力を示した。

妊婦 17 例における Cefamandole 1 g 静注後の体内（母体血、臍帯血、羊水）動態を検討した。それぞれの最高値は、母体血（投与 14 分後の症例）では 69.0 $\mu\text{g/ml}$ 、臍帯血（投与 14 分後の症例）では 9.2 $\mu\text{g/ml}$ 、羊水（投与 3 時間 20 分後の症例）では 9.4 $\mu\text{g/ml}$ を示した。臍帯（胎児）移行率は約 13% 程度と推定される。

臨床成績は、19 例に本剤を 1 日に 1~6 g、4~7 日間投与し、その有効率は 94.7% であった。その内訳は、外生殖器感染症 2 例（有効率 100%）、内生殖器感染症 12 例（有効率 100%）、骨盤内感染症 5 例（有効率 80%）である。細菌学的効果を見ると、細菌学的検索が実施された 12 例のうち、査消失 3 例（25%）、菌減少 7 例（58.3%）であった。副作用としては、自覚的あるいは臨床検出上、本剤にもとづくと思われる様な特記すべきものは認められなかった。

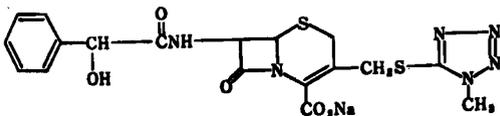
はじめに

Cefamandole sodium は米国 Eli Lilly 社で開発された、下記のような構造式 (Fig. 1) をもつ、注射用の Cephalosporin 系の新抗生物質である。

本剤はグラム陽性球菌からグラム陰性桿菌にいたる広域性抗菌スペクトラム剤で、とくに *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus* (*P. vulgaris* を除く), *Enterobacter* および *Citrobacter* に対してすぐれた抗菌力を示し、また安全性も高い^{1,2)}。

私どもは産婦人科領域における Cefamandole に関する基礎的（抗菌力、妊婦における体内分布）検討ならびに臨床的検討を試みたので、報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefamandole



I. 基礎的検討

1. 抗菌力

教室保存のグラム陰性桿菌 (*Escherichia coli* 40 株、*Proteus mirabilis* 15 株、*Citrobacter freundii* 10 株) 計 65 株について、Cefamandole (CMD), Cefazolin (CEZ) および Cephalothin (CET) の最小発育阻止濃度 (MIC)

を日本化学療法学会標準法にしたがい、寒天平板希釈法で測定した。これらの保存株は子宮癌根治術後の尿路感染症尿中あるいは骨盤死腔炎浸出液中から分離した多剤耐性菌が大半を占めているので、被検薬剤の濃度の上限を 800 $\mu\text{g/ml}$ とし、それから 2 倍希釈して作成した。なお、接種菌量は $10^6/\text{ml}$ で行なった (Table I, Fig. 2)。

1) グラム陰性桿菌 (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* および *Citrobacter freundii*) に対する Cefamandole 抗菌力:

Cefamandole の *Escherichia coli* に対する MIC は 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ 、*Proteus mirabilis* には 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ および *Citrobacter freundii* には 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ に、それぞれ多く分布していた。

2) Cefamandole, Cefazolin および Cephalothin における抗菌力の比較:

Escherichia coli に対する抗菌力は Cefamandole と Cefazolin は似たパターンを示し、Cephalothin よりすぐれていた。

Proteus mirabilis には Cefamandole が最もすぐれ、次いで Cephalothin, Cefazolin の順であった。

Citrobacter freundii には Cefamandole が最もすぐれ、次いで Cefazolin, Cephalothin の順であった。

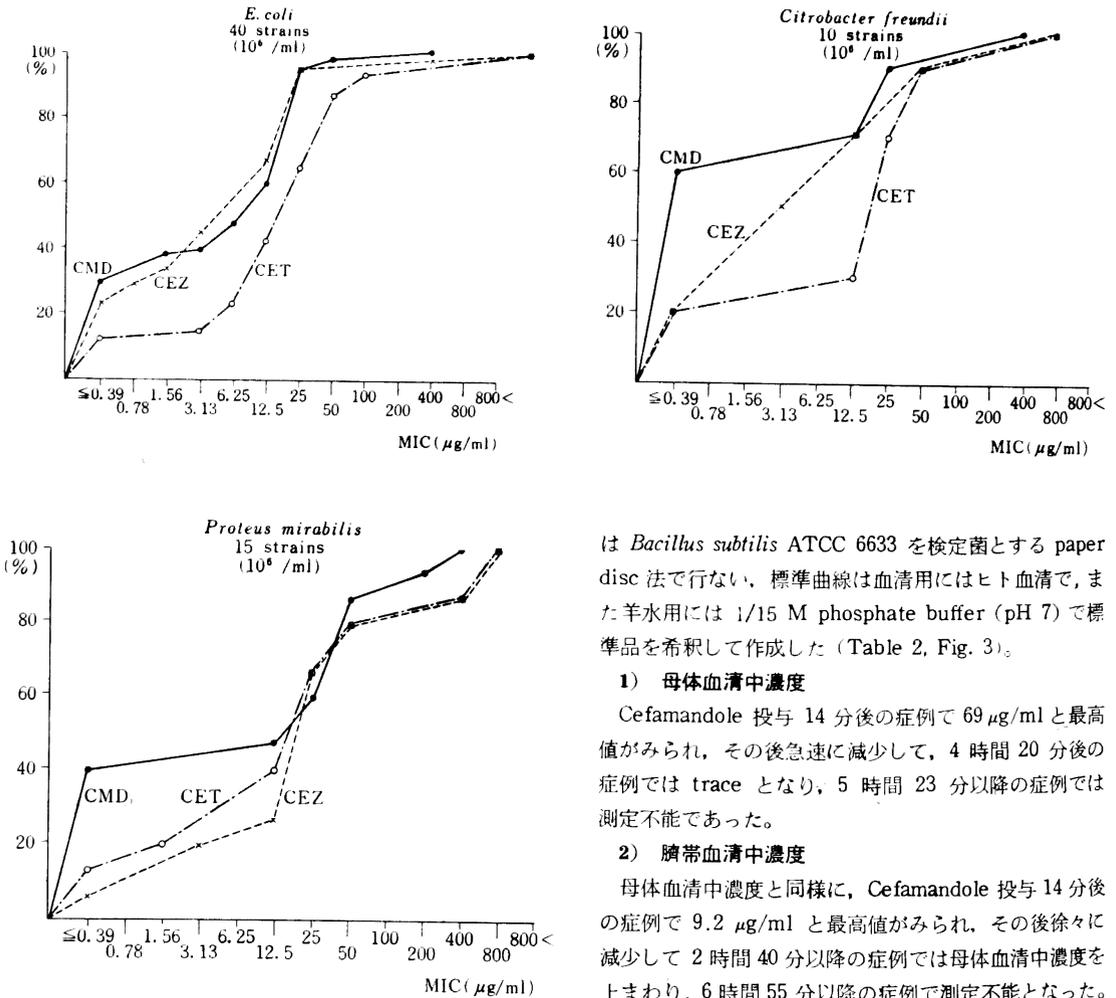
2. 体内分布

陣痛発来中の妊婦 17 例(諒承者)に対して、Cefamandole 1 g を静注投与 (3 分前後) した。そして、分娩時

Table 1 Antibacterial activity of cefamandole, cefazolin and cephalothin to gram-negative bacilli

Organism	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													
		≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	> 800
<i>Escherichia coli</i> 40 strains	CMD		12		3	1	3	5	14	1			1		
	CEZ		10	2	2	4	9	11				1			
	CET		5			1	3	8	9	9	3			1	2
<i>Proteus mirabilis</i> 15 strains	CMD		6					1	2	4		1	1		
	CEZ		1			2		1	6	2		1	2		
	CET		2		1			3	4	2		1	2		
<i>Citrobacter freundii</i> 10 strains	CMD		6					1	2			1			
	CEZ		2			3		2		2			1		
	CET		2					1	4	2				1	

Fig. 2 Comparison of susceptibility of gram-negative bacilli to cefamandole, cefazolin and cephalothin



は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする paper disc 法で行ない、標準曲線は血清用にはヒト血清で、また羊水用には 1/15 M phosphate buffer (pH 7) で標準品を希釈して作成した (Table 2, Fig. 3)。

1) 母体血清中濃度

Cefamandole 投与 14 分後の症例で 69 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後急速に減少して、4 時間 20 分後の症例では trace となり、5 時間 23 分以降の症例では測定不能であった。

2) 臍帯血清中濃度

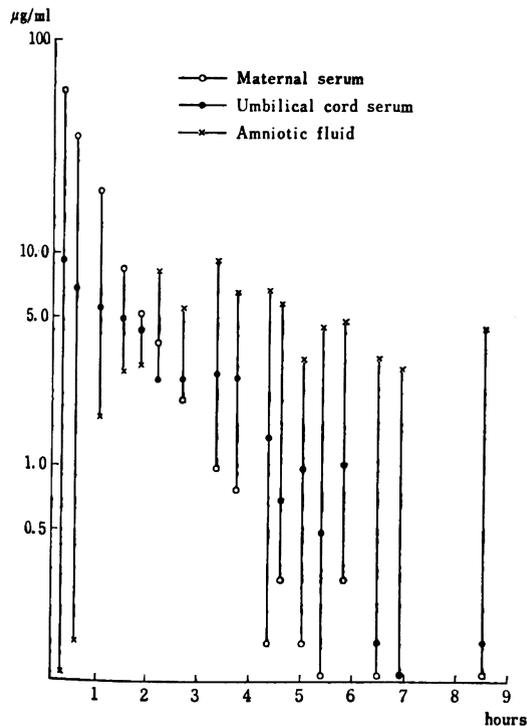
母体血清中濃度と同様に、Cefamandole 投与 14 分後の症例で 9.2 $\mu\text{g/ml}$ と最高値がみられ、その後徐々に減少して 2 時間 40 分以降の症例では母体血清中濃度を上まわり、6 時間 55 分以降の症例で測定不能となった。臍帯 (胎児) 血中濃度のピーク値は母体血清中濃度ピーク値の約 13% 程度であった。

に母体血、臍帯血および羊水を採取して、それらにふくまれている Cefamandole の濃度を測定した。測定方法

Table 2 Concentration of cefamandole in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration (1 g)

No.	Name	Time after injection	Maternal serum ($\mu\text{g/ml}$)	Umbilical cord serum ($\mu\text{g/ml}$)	Amniotic fluid ($\mu\text{g/ml}$)
1	T.Y.	14 min.	69.0	9.2	0
2	K.H.	30 min.	45.0	6.8	Trace
3	F.Y.	1 hr.	30.0	5.6	1.7
4	N.N.	1 hr. 33 min.	8.6	5.0	2.8
5	F.T.	1 hr. 51 min.	5.3	4.4	3.0
6	K.N.	2 hr. 10 min.	3.8	2.5	8.6
7	Y.M.	2 hr. 40 min.	2.1	2.6	5.8
8	M.F.	3 hr. 20 min.	1.0	2.8	9.4
9	R.M.	3 hr. 44 min.	0.8	2.7	6.9
10	T.Y.	4 hr. 20 min.	Trace	1.4	7.0
11	K.Y.	4 hr. 38 min.	0.3	0.7	6.0
12	K.N.	5 hr.	Trace	1.0	3.3
13	A.F.	5 hr. 23 min.	0.0	0.5	4.8
14	M.H.	5 hr. 51 min.	0.3	1.1	5.0
15	K.A.	6 hr. 30 min.	0.0	Trace	3.4
16	K.S.	6 hr. 55 min.	0.0	0.0	3.0
17	Y.S.	8 hr. 33 min.	0.0	Trace	4.6

Fig. 3 Cefamandole levels in maternal serum, umbilical cord serum and amniotic fluid after intravenous administration (1 g)



3) 羊水中濃度

Cefamandole 投与 30 分後の症例から羊水中への移行がみられ、3 時間 20 分後の症例で 9.4 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示し、その後ゆるやかな排泄パターンがみられた。

II. 臨床的検討

1. 対象と投与方法

対象症例は長崎大学ならびに関連病院へ受診した外性器感染症（産褥性乳腺炎 2 例）、内性器感染症（子宮内膜炎と付属器炎の合併例 3 例、子宮内感染症 9 例）および骨盤内感染症（骨盤腹膜炎 3 例、骨盤死腔炎 2 例）の 19 例であった。

投与方法は Cefamandole 1~2 g を 500 ml の溶媒に溶解して、2 時間（症例 7, 16 は 3 時間）で点滴静注投与を行なった。

2. 効果判定基準

臨床的效果判定は次のような基準にもとずいて行なった。

著効：主要自覚症状が 3 日以内に著しく改善し、その後治癒したもの

有効：主要自覚症状が 3 日以内に改善の傾向を示し、その後治癒したもの

無効：主要自覚症状が 3 日を経過しても改善されないもの

ただし、外科的療法を併用した場合は、著効の場合でも有効と判定した。

細菌学的効果判定には次のような表現を用いた。

卍：細菌が培地全体をおおうほど増殖したもの

卍：細菌が培地の約 $\frac{1}{2}$ を占めるほど増殖したもの

卍：細菌が培地の約 $\frac{1}{3}$ を占めるほど増殖したもの

±：細菌の集落を算定できるほどごく少数増殖したものの

3. 臨床成績 (Table 3)

1) 外性器感染症

症例 1, 2 は発熱 (38.0°C)、乳房部疼痛および発赤を主要症状とした産褥性乳腺炎である。乳房部には膿瘍形成がみられなかったため、症例 1 では起因菌を検索せず、症例 2 では発赤部穿刺で検索したが陰性であった。

Cefamandole 1 日 2 g を症例 1 には 5 日間投与し有効、症例 2 には 4 日間投与し著効であった。

以上より、外性器感染症に対する Cefamandole 投与効果は有効率 100% (著効 1 例、有効 1 例) であった。

2) 内性器感染症

症例 3~5 は発熱 (37.7~39.0°C)、下腹痛、腰痛および膿様分泌物を主要症状とした子宮内膜炎と付属器炎の合併例である。症例 3 は妊娠 3 カ月の人工妊娠中絶術後における子宮内容物の遺残が原因で、子宮内容物から好気性グラム陽性桿菌が検出された。症例 4 および 5 の起因菌は子宮腔内から検索した。症例 4 では α -*Streptococcus* と *E. coli* が検出され、Cefamandole 投与後は α -*Streptococcus* が消失した。症例 5 でも α -*Streptococcus* が検出された。症例 3, 4 に対して Cefamandole 1 日 2 g を 5 日間投与し、症例 3 には有効であった。症例 4 は完全に治癒に至らなかったため、1 日 4 g に増量して 2 日間延長投与したところ、有効であった。症例 5 は全身状態が重症だったので、Cefamandole 1 日 6 g を 6 日間投与したが、著効であった。

症例 6, 7 は発熱 (37.8~38.2°C)、羊水の悪臭および混濁を主要症状とした子宮内感染症 (羊水感染) である。いずれも前期破水が原因で、Cefamandole 投与と同時に薬物分娩誘発を行ない、破水後 15~21 時間後に児を娩出させた。起因菌は羊水中からともに *E. coli* を検出した。Cefamandole 投与後は子宮腔内を検索し、症例 6 では *Staphylococcus epidermidis* を検出し、症例 7 は陰性であった。これらの症例に対して Cefamandole 1 日 2 g を 2 日間、1 日 1 g を 2 日間計 4 日間投与し、いずれにも著効がみられた。なお、新生児は特記することなく経過した。

症例 8~10 は発熱 (37.8~39.4°C)、下腹痛および悪臭ある汚膿様悪露を主要症状とする前期破水に続発した

産褥性子宮内感染症である。症例 10 は妊娠 10 カ月経過中に子宮内胎児死亡および子宮頸癌と判明したので、当科へ転院した。あらゆる分娩誘発法にも陣痛反応がみられなかったため、胎児を内蔵したまま子宮腔上部切開術を行なった。その際に悪臭ある汚羊水が子宮腔内および腹腔内に漏出した。術後 13 日目頃から上記症状が発現し、残部の子宮下部に強い圧痛がみとめられた。起因菌は子宮腔内から検索したが、症例 8 および 10 では *Klebsiella aerogenes* と *Enterococcus* が検出され、さらに症例 10 では腹腔ドレーン抜去部の膿瘍からも *Klebsiella aerogenes* が検出された。Cefamandole 投与後は症例 9 では菌の陰性化、また症例 10 では菌の減少がみられた。症例 8 に対して Cefamandole 1 日 4 g を 4 日間、症例 9 には 1 日 4 g を 4 日間、6 g を 1 日間、症例 10 には 1 日 4 g を 4 日間、2 g を 2 日間投与し、すべてに著効がみられた。しかし、症例 10 では残存子宮腔内洗滌を併用したので、有効とした。

症例 11, 12 は発熱 (38.0~38.8°C)、下腹痛、腰痛、悪臭ある汚膿様悪露および子宮収縮不良を主要症状とする胎盤遺残に続発した産褥性子宮内感染症である。症例 11 は前回帝王切開術をうけた既往があり、部分的に強固な胎盤癒着がみとめられた。産褥 3 日目から子宮内感染症が出現したので Cefamandole 投与を行ない、感染症の改善がみられた投与 4 日目に感染巣除去および胎盤ポリープ発生予防の目的で子宮全摘出術を行なった。症例 12 も上記症状がみられた産褥 5 日目に CMD 投与と同時に子宮内除去術を行ない、悪臭のある白色苔状物が付着した胎盤の断片を排出した。起因菌は子宮内容物から検索し、症例 11 では *Proteus mirabilis*、症例 12 では *Staphylococcus aureus* を検出した。Cefamandole 投与後は症例 11 では骨盤死腔および症例 12 では子宮腔内から検索し、いずれも Cefamandole 投与前と同菌種が検出され、菌は減少していた。症例 11 に対しては Cefamandole 1 日 2 g を 7 日間、症例 12 には 1 日 4 g を投与し、いずれも著効であったが、外科的療法を併用したので有効とした。

症例 13 は発熱 (37.8°C)、子宮収縮不良および子宮腔内における悪露停留を主要症状とした産褥性子宮内感染症である。この症例では吸引分娩で児を娩出させたため、産褥 2 日目から上記症状が出現したので、Cefamandole (1 日 2 g を 2 日間、1 日 1 g を 2 日間) 投与と同時に、子宮腔内の悪露除去を行なった。起因菌は子宮腔内から *Citrobacter diversus* を検出したが、Cefamandole 投与後は *Enterococcus* が極く少数検出された。投与効果は著効であったが、外科的療法を併用したので有効とした。

Table 3 Summary of therapeutic result with cefamandole

Case No.	Name	Age	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology (Sensitivity to CMD)		Daily dose (g x times)	Dosage of CMD		Method of administration (min.)	Effect		Side effect
					Before	After		Duration (days)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical	
1	Y.M.	27	Puerperal mastitis		NT	NT	1 x 2	5	10	DI (120)	Unknown	Good	None
2	R.K.	22	Puerperal mastitis		Negative	NT	1 x 2	4	8	DI (120)	Unknown	Excellent	None
3	M.H.	28	Endometritis Adnexitis	1st trimester of pregnancy Artificial abortion	Aerobic gram (+) rod(##)	NT	1 x 2	5	10	DI (120)	Unknown	Good	None
4	T.J.	27	Endometritis Adnexitis		α -Streptococcus (##) <i>E. coli</i> (\pm)	<i>E. coli</i> (\pm)	1 x 2 2 x 2	5 2	18	DI (120)	Decreased	Good	None
5	M.M.	26	Endometritis Adnexitis		α -Streptococcus (+)	NT	2 x 3	6	36	DI (120)	Unknown	Excellent	None
6	S.D.	23	Puerperal intrauterine infection (Infection of amniotic fluid)	3rd trimester of pregnancy	<i>E. coli</i> (++)	<i>S. epidermidis</i> (+)	1 x 1 1 x 2	2 2	6	DI (120)	Superinfection	Excellent	None
7	N.K.	31	Puerperal intrauterine infection (Infection of amniotic fluid)	Premature rupture of the membranes	<i>E. coli</i> (++) <i>Enterococcus</i> (+)	Negative	1 x 1 1 x 2	2 2	6	DI (180)	Eradicated	Excellent	None
8	H.F.	29	Puerperal intrauterine infection		<i>K. aerogenes</i> (++) <i>Enterococcus</i> (+)	NT	2 x 2	4	16	DI (120)	Unknown	Excellent	None
9	Y.F.	33	Puerperal intrauterine infection		<i>E. coli</i> (++)	Negative	2 x 2 2 x 3	4 1	22	DI (120)	Eradicated	Excellent	None

NT: Not tested

10	S.M.	41	Puerperal intrauterine infection	3rd trimester of pregnancy, Intrauterine fetal death, Premature rupture of the membranes, Carcinoma of the uterine cervix	<i>K. aerogenes</i> (+) <i>Enterococcus</i> (+)	<i>K. aerogenes</i> (±) <i>Enterococcus</i> (+)	2 × 2 2 × 1	4 2	20	DI (120)	Decreased	Good	None
11	M.K.	41	Puerperal intrauterine infection	3rd trimester of pregnancy	<i>P. mirabilis</i> (+++)	<i>P. mirabilis</i> (+)	1 × 2	7	14	DI (120)	Decreased	Good	None
12	S.O.	24	Puerperal intrauterine infection	Retention of the placenta	<i>S. aureus</i> (++)	<i>S. aureus</i> (±)	2 × 2	5	20	DI (120)	Decreased	Good	None
13	H.S.	30	Puerperal intrauterine infection	3rd trimester of pregnancy, Lochiometra	<i>C. diversus</i> (++)	<i>Enterococcus</i> (±)	1 × 1 1 × 2	2 2	6	DI (120)	Eradicated	Good	None
14	H.A.	24	Puerperal intrauterine infection		<i>E. coli</i> (+) <i>Peptococcus</i> (+)	<i>E. coli</i> (+)	2 × 2	5	20	DI (120)	Decreased	Excellent	None
15	S.H.	52	Pelvioperitonitis		Negative	NT	2 × 1	4	8	DI (120)	Unknown	Excellent	None
16	M.T.	49	Pelvioperitonitis		<i>Peptostreptococcus</i> (++)	<i>Candida</i> (+)	2 × 1	5	10	DI (180)	Superinfection	Good	None
17	Y.K.	23	Pelvioperitonitis	1st trimester of pregnancy, Artificial abortion	<i>E. coli</i> (+)	<i>E. coli</i> (±)	2 × 3	5	30	DI (120)	Decreased	Good	None
18	H.K.	48	Infection of retroperitoneal dead space	Cancer of the uterine cervix	<i>Bacteroides</i> (++) <i>Enterococcus</i> (+)	<i>Bacteroides</i> (+)	1 × 2 2 × 2	1 4	18	DI (120)	Decreased	Good	None
19	Y.K.	45	Infection of retroperitoneal dead space	Cancer of the uterine cervix	<i>Bacteroides</i> (++)	NT	1 × 2	4	8	DI (120)	Unknown	Poor	None

症例 14 は発熱 (38.2°C), 下腹部膨満感, 腰痛および悪臭ある汚悪露を主要症状とした産褥性子宮内感染症である。異常破水はみとめられなかったが, 羊水が汚緑黒色を呈していた。起因菌は子宮腔内から *E. coli* と *Peptococcus* を検出したが, Cefamandole 投与後は *Peptococcus* は消失した。この症例には Cefamandole 1 日 4 g を 5 日間投与し, 著効であった。

以上より, 内性器感染症に対する Cefamandole の投与効果は有効率 100% (著効 5 例, 有効 7 例) であった。

3) 骨盤内感染症

症例 15~17 は発熱 (38.0~39.2°C), 下腹痛, 腰痛および筋性防禦を主要症状とした骨盤腹膜炎である。症例 17 は人工妊娠中絶術 (妊娠 3 カ月) 後に続発した症例である。起因菌は全症例とも腹腔内浸出液から検索したが, 症例 15 は陰性, 症例 16 は *Peptostreptococcus*, 症例 17 は *E. coli* が検出された。Cefamandole 投与後は症例 16 では菌交代 (*Candida*) がみられ, 症例 17 では *E. coli* が検出され菌は減少していた。症例 15 に対しては Cefamandole 1 日 2 g を 4 日間投与して著効であったが, これは Cefamandole 投与前に CEX および IPABPC を十分に投与していた影響もあるものと思われる。症例 16 には 1 日 2 g を 5 日間, 症例 17 は全身状態が重症だったので 1 日 6 g を 5 日間投与したが, いずれも有効であった。

症例 18, 19 は発熱 (38.4~39.2°C), ソレ部痛, 下腹痛および膿様分泌物を主要症状とした広汎性子宮癌根治術後の骨盤死腔炎である。起因菌は骨盤死腔浸出液から検索したが, 症例 18 は *Bacteroides* と *Enterococcus*, 症例 19 は *Bacteroides* が検出された。Cefamandole 投与後は症例 18 では *Bacteroides* が減少し, *Enterococcus* は消失した。症例 18 に対しては Cefamandole 1 日 4 g を 4 日間, 2 g を 1 日間投与して, 有効であった。症例 19 には 1 日 2 g を 4 日間投与したが無効だったので, 他剤へ切り変えた。しかし, この症例では投与量に問題があるように思われた。

以上より, 骨盤内感染症に対する CMD の投与効果

は有効率 80% (著効 1 例, 有効 3 例, 無効, 1 例) であった。

4) 細菌学的効果

Cefamandole 投与前, 後における細菌学的検索を実施した症例は 12 例 (症例 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17 および 18) であった。Cefamandole 投与による細菌の消長をみると, 細菌の消失例 3 例 (症例 7, 9, 13), 細菌の減少例 7 例 (症例 4, 10, 11, 12, 14, 17, 18) および細菌交代例 2 例 (症例 6, 16) であった。そのうち, 症例 13 では Cefamandole 投与前では *Citrobacter diversus* (+) 検出されたが, 投与後は *Enterococcus* の 2 個の集落がみとめられた。この例では contamination と考えられ, 細菌消失と判定した。したがって, CMD 投与による細菌学的有効率は 12 例中 10 例 (83.3%) であった (Table 4)。

5) 副作用

本剤にもとづくと思われる自覚的症狀はみとめられなかった。

臨床検査は Cefamandole 投与前, 後に血液検査 (Ht, Hb, RBC, WBC, WBC 分画) および生化学検査 (GOT, GPT, Alkaline phosphatase, BUN, Creatinine, Na, K, Cl) を行なった。その結果, 症例 10 に好酸球増多 (0→11) がみとめられた。しかし, 本剤の投与を打ち切った 2 週間後に 14, 3 週間後に 16 と上昇がみられ, 本剤とは関係がなく, 他の要因の影響によるものと考えられた (Table 5)。

III. 考 按

近年における抗生物質の盛んな開発によって, 次々と優秀な抗生物質が登場しつつある。このような情勢のもとに登場してきた Cefamandole は他の Cephalosporin 系薬剤よりもすぐれた抗菌活性がみとめられ, とくに耐性グラム陰性桿菌による感染症にすぐれた臨床効果が期待されている²⁻⁶⁾。また, 嫌気性菌にもすぐれた抗菌活性を発揮し, とくに産婦人科領域の嫌気性菌感染症で重要である *Bacteroides fragilis* には CEZ と同等の抗菌力を示している⁷⁾。

Table 4 Bacteriological effect of cefamandole

Disease	Effect			
	Eradicated	Decreased	Persisted	Superinfection
Endometritis, Adnexitis		1		
Puerperal intrauterine infection	3	4		1
Pelvioperitonitis		2		1
Total	3	7		2

Table 5 Laboratory findings before and after administration of cefamandole

Case No.	Name	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC ($\times 10^4$)		WBC		Eos. (%)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		A-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		Na		K		Cl		CRP	
		t	a	b	a	t	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1	Y.M.	29.2	36.9	9.6	11.8	393	470	19,300	14,000	0	0	24	21	17	18	6.6	7.0	8.0	8.0	0.7	0.6	135	138	3.5	4.0	102	101	>6+	3+
3	M.H.	34.2	33.1	11.8	11.1	376	362	3,100	3,000	6	6	21	19	15	12	3.5	2.4	15	16	0.7	0.5	143	140	3.7	3.5	111	108	2+	(-)
4	T.J.	38.5	37.2	12.6	12.4	416	430	8,200	6,600	3	4	17	21	10	14	8.2	5.1	9	6	0.6	0.5	140	143	3.9	4.1	109	108	3+	(-)
5	M.M.	34.0	33.7	11.6	11.5	387	403	11,700	7,400	1	2	22	22	24	20	NT	5.7	10	8	0.6	0.8	145	143	3.9	4.7	107	106	>6+	1+
6	S.D.	35.0	39.0	11.1	12.5	362	395	19,200	8,900	0	0	15	16	11	14	15.8	13.6	7.9	9.5	1.2	1.4	145	143	4.2	4.3	103	105	5+	(-)
7	N.K.	42.0	37.0	14.1	12.1	428	385	10,600	6,800	0	4	30	24	19	18	25.8	12.8	9.6	8.3	1.0	0.8	144	139	4.6	3.7	106	101	5+	(-)
9	Y.F.	38.0	33.0	11.3	11.0	376	343	9,000	9,000	0	0	12	21	11	14	7.8	7.9	8.2	8.8	1.1	1.0	135	137	3.6	3.7	99	100	5+	(-)
10	S.M.	34.3	33.3	10.9	11.2	378	368	12,000	4,800	0	11	28	12	21	6	NT	NT	5	5	0.5	0.7	140	141	3.7	3.3	105	105	NT	NT
11	M.K.	37.1	31.5	12.3	10.0	402	339	27,100	11,000	2	0	17	30	19	20	6.6	11.6	11	11	0.7	0.8	139	138	4.6	4.7	100	102	>6+	2+
12	S.O.	35.0	37.0	12.7	13.0	347	407	6,400	6,700	0	2	23	25	12	22	11.3	10.6	8.0	9.8	1.3	1.2	145	146	4.3	4.5	107	104	5+	(-)
13	H.S.	27.0	29.0	9.4	8.9	298	315	8,800	6,700	1	1	21	21	8	15	16.9	11.9	8.9	8.1	1.1	1.0	140	140	3.8	3.8	103	103	(-)	(-)
14	H.A.	29.0	30.0	9.6	9.8	281	270	12,000	9,000	0	0	28	36	10	16	7.5	8.8	9.2	8.0	1.3	1.2	144	142	4.5	4.0	108	105	3+	(-)
15	S.H.	37.8	36.2	12.8	12.5	413	406	10,500	8,500	0	0	30	21	30	19	18.4	12.6	6	6	0.5	0.4	142	141	4.5	4.2	102	102	>6+	3+
16	M.T.	37.0	37.0	13.2	12.1	329	335	8,500	5,300	2	5	10	28	4	19	9.8	7.1	9.3	12.4	1.3	1.2	136	142	3.8	4.0	102	103	3+	(-)
17	Y.K.	31.1	29.5	10.2	9.5	330	319	14,000	9,500	1	1	29	31	16	27	10	6	12	11	0.7	0.7	138	142	5.1	5.0	103	106	>6+	3+
18	H.K.	36.7	33.9	12.7	11.1	416	378	13,100	5,000	0	7	22	26	15	21	NT	NT	7	8	0.7	0.6	158	141	4.5	5.1	117	105	2+	(-)
19	Y.K.	39.3	33.3	13.2	11.7	429	358	8,100	5,100	4	NT	27	14	21	12	NT	NT	12	6	0.6	0.7	135	144	3.7	3.8	100	110	>6+	NT

b : Before, a : After

NT : Not tested

私どもはグラム陰性桿菌 (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*) に対する Cefamandole の MIC を測定し, Cefazolin および Cephalothin の MIC と対比した (Table 1, Fig. 2)。その結果, Cefamandole の *Escherichia coli* および *Citrobacter freundii* に対する MIC は主として 0.39~25 $\mu\text{g/ml}$ に, また *Proteus mirabilis* には 0.39~50 $\mu\text{g/ml}$ にほとんど分布していた。しかし, 私どもの場合は被検薬剤の各菌株に対する MIC が 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に比較的多く分布している傾向がみられたが, その理由は不明である。被検薬剤の抗菌力の対比をみると, Cefamandole は *Escherichia coli* に対しては Cefazolin と似た抗菌力パターンがみられ, Cephalothin よりすぐれていた。また, *Proteus mirabilis* および *Citrobacter freundii* には Cefamandole が被検薬剤のうちで最もすぐれていた。

妊婦における Cefamandole 1 g 静注後の体内 (母体血, 臍帯血, 羊水) 動態を検討した (Table 2, Fig. 3)。母体血および臍帯血とともに投与 14 分後の症例で最高値がみられ, それぞれ 69.0 および 9.2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。Cefamandole は母体血中からすみやかに減少したのに対比, 臍帯血中からはゆるやかに減少した。臍帯 (胎児) 血中濃度のピーク値は母体血中濃度ピーク値のほぼ 13% 程度と推定された。羊水における最高値は血液より遅れて出現し, 投与 3 時間 20 分後の症例で 9.4 $\mu\text{g/ml}$ を示し, その後緩慢な排泄パターンがみられた。このように羊水中にある一定濃度が持続的に存在し続けることは, 前期破水にともなって続発する子宮内感染症の防止に極めて有用な薬剤と云えよう。

私どもの臨床成績 (Table 3) では, 外性器感染症 2 例, 内性器感染症 12 例および骨盤内感染症 5 例, 計 19 例に対する Cefamandole 投与有効率は 94.7% (著効 36.8%, 有効 57.9%) と好成績がえられた。これらの症例から, 有効な臨床効果がえられる投与量および投与日数を分析すると, 感染症の軽中等症では Cefamandole 1 日 1~2 g を 5~7 日間, 重症では 1 日 6 g を 5~7 日間投与すれば充分であると思われた。

Cefamandole 投与による細菌学的有効率は 12 例中 10 例 (83.3%) で, そのうちわけは細菌消失 12 例中 3 例 (25.0%) および細菌減少 12 例中 7 例 (58.3%) であった。これを疾患別にみると, 内性器感染症における細菌学的有効率は 9 例中 8 例 (88.9%) で, 骨盤内感染症では 3 例中 2 例 (66.7%) であった (Table 4)。

本剤にもとづく自他覚的な副作用はみとめられなかった。また, 臨床 (血液, 生化学) 検査においても特記するような変動値はみとめられなかった (Table 5)。

文 献

- 1) NSU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(2): 177~182, 1974
- 2) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV Cefamandole. 東京, 1978
- 3) SHEMONSKY, N. K.; J. CARRIZOSA & M. E. LEVISON: *In vitro* activity and pharmacokinetics in patients of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8(6): 679~683, 1975
- 4) VERBIST, L.: Comparison of the antibacterial activity of nine cephalosporins against *Enterobacteriaceae* and nonfermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(4): 657~663, 1976
- 5) EICKHOFF, T. C. & J. M. EHRET: *In vitro* comparison of cefoxitin, cefamandole, cephalixin and cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(6): 994~999, 1976
- 6) WASHINGTON II, J. A.: Differences between cephalothin and newer parenterally absorbed cephalosporins *in vitro*: Justification for separate discs. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 32~S 37, 1978
- 7) ERNST, E. C.; S. BERGER, M. BARZA, N. V. JACOBUS & F. P. TALLY: NOTES: Activity of cefamandole and other cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(5): 852~855, 1976

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

RYUTARO MOTOMURA, TADAYUKI ISHIMARU, MICHIHISA KAWANO,
HISAYOSHI NAKAJIMA and TOHRU YAMABE

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

Clinical and experimental studies on cefamandole were carried out and the following results were obtained.

1. Antibacterial activity

The sensitivity distribution of cefamandole, cefazolin and cephalothin against 40 strains of *E. coli*, 15 strains of *Proteus mirabilis* and 10 strains of *Citrobacter freundii* were examined. Minimal inhibitory concentrations (MIC) of cefamandole were distributed from 0.39 $\mu\text{g/ml}$ to 25 $\mu\text{g/ml}$ in *E. coli* and *Citrobacter freundii* and 0.39 $\mu\text{g/ml}$ to 50 $\mu\text{g/ml}$ in *Proteus mirabilis*. Antibacterial activities of cefamandole was stronger than that of cefazolin and cephalothin in general.

2. Results of absorption and distributions

The absorption after administration by intravenous injection (maternal blood, umbilical cord blood, amniotic fluid) was observed.

The peak concentration of maternal blood was 69.0 $\mu\text{g/ml}$ (14 min. after injection), umbilical cord blood was 9.2 $\mu\text{g/ml}$ (14 min. after injection), that of umbilical cord blood was 9.2 $\mu\text{g/ml}$ (14 min. after injection) and that of amniotic fluid was 9.4 $\mu\text{g/ml}$ (3 hours after injection).

The transference from mother to fetus shown as cord blood and amniotic fluid was about 13%.

3. Clinical results

It was administered to total 19 cases consisting of 2 cases of external genital infections, 12 cases of internal genital infections, 5 cases of intra-pelvic infection and the effective rate was 94.7% (excellent in 42.1%, good in 52.6%).

Cefamandole was administered at daily dose of 1~6 g for 4~7 days.

4. Bacteriological results

Bacteriological laboratory tests were examined in 12 cases before and after administration of cefamandole.

The results were eliminated in 3 cases (25%) and suppressed in 7 cases (58.3%).

5. Side effect

No side effect was observed.