

Cefamandole にかんする臨床的研究

関根 理・薄田 芳丸・青木 信樹・清水 武昭

若林 伸人・林 静一・渡辺 京子

信楽園病院内科

注射用新 Cephalosporin 剤 Cefamandole を腎機能障害患者に投与したあとの血中濃度測定を行ない、また 18 例の感染症例に臨床治験を行なった。

腎機能障害患者に Cefamandole 1 g を静注したあとの血中濃度は、腎機能障害が高度になるに伴い、peak 値が高値となり、血中濃度の低下が遅延した。腎不全例では 24 時間後に 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が保たれていたが、静注後 5 時間の血液透析を受けた時の 24 時間後の値は 8.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、透析の影響がみられた。

18 例の感染症例（呼吸器感染症 9 例、胆道感染症 7 例、尿路感染症 1 例、不明熱 1 例）に使用し、著効 1 例、有効 12 例、無効 4 例、判定不能 1 例の結果を得た。1 例に肝機能障害、2 例に好酸球増多の発現をみたが、重篤な副作用はみられなかった。

Cefamandole（以下 CMD）は、米国 Eli Lilly 社によって開発された注射用新 Cephalosporin 剤で、従来の同系統薬剤に比し抗菌力の改善、抗菌スペクトルの拡大があり^{1,2)}、また胆汁中移行が Cefazolin に匹敵する点^{3,4)}から、胆道感染に有用と考えられるものである。

われわれは腎機能障害患者における本剤投与後の血中濃度を測定し、また 18 例の感染症患者に使用したので報告する。

1. 腎機能障害時の血中濃度

(1) 方法

腎機能が軽度から重度まで障害された患者、すなわち Ccr 76, 55, 41, 28, 8.5 ml/min. の患者各 1 例、それに Ccr 5 ml/min. 以下の慢性腎不全患者の非透析日 2 例、透析日 1 例について、CMD 1 g を one shot 静注したあと、1, 3, 5, 8, 24 時間後に採血して血中濃度を測定した。測定は *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層 Cup 法により、標準曲線は Moni-Trol I を用いて作成した。

(2) 結果 (Table 1, Fig. 1)

全例 peak は 1 時間後にあり、peak 値は腎機能が低下するに伴い上昇した。Ccr 76, 55 ml/min. の患者では血中濃度の低下は速やかで、5 時間後には 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下となった。Ccr 41 ml/min. の患者では 8 時間後に微量残存していた。Ccr 28 ml/min. の例では 5 時間後で 18.8, 8 時間後で 3.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と排泄の遅延が増強した。Ccr 8.5 ml/min. 例では peak 値は 98 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示し、5 時間後 52, 8 時間後 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値が持続して、24 時間後でも 2.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の残存がみられた。慢性腎不全例の非透析日は、2 例の平均で peak 値は 180 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 8 時間後 87 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 24 時間後でも 51 $\mu\text{g}/\text{ml}$

ml と高値を持続した。透析日例では 1 時間後の peak は 110 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 透析開始時の 3 時間後では 98 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と非透析例の平均値に類似していたが、透析終了時の 8 時間後では 42 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 24 時間後では 8.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低下し、透析の影響が考えられた。

2. 臨床成績 (Table 2, Table 3)

(1) 症例

18 例に使用した。男性 9 例、女性 9 例、年齢は 47

Fig. 1 Serum levels of cefamandole after 1 g iv in patients with various renal functions

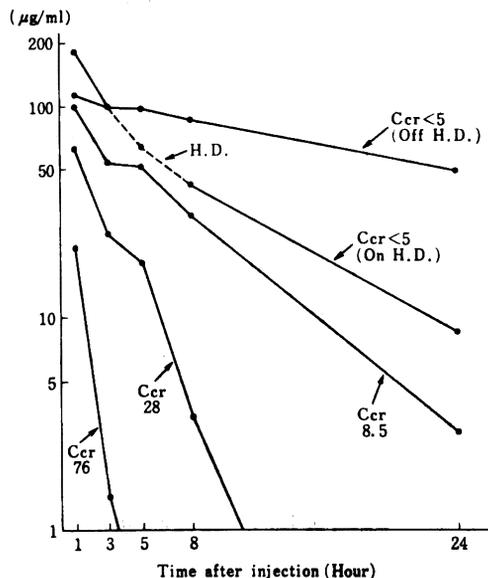


Table 1 Serum levels of cefamandole after 1 g iv in patients with various renal functions

Patient	Ccr (ml/min)	B.W. (kg)	Serum level ($\mu\text{g/ml}$)					Note
			1 h	3 h	5 h	8 h	24 h	
1. O.K. 38 y. M	76	69	22	1.4	0.32	0	0	C. V. D.
2. S.R. 67 y. M	55	54	27	2.2	0.32	0	0	C. V. D.
3. K.Y. 62 y. M	41	43	38		0.92	0.12	0	Diabetic nephropathy
4. I.S. 79 y. M	28	55	64	24	18.8	3.3	0	Chronic pyelonephritis
5. I.K. 36 y. M	8.5	52	98	52	52	30	2.9	Chronic G.N.
6. K.S. 52 y. F	< 5	37	160	120	120	110	80	C.R.F. (Off H.D.)
7. W.H. 69 y. F	< 5	42	200	72	72	64	22	C.R.F. (Off H.D.)
Mean	< 5		180	96	96	87	51	
8. K.S. 52 y. F	< 5	53	110	98	64	42	8.8	(Dialyzer) B.F. (ml/min) Parallel 1.03 m ² , 190 D.F. 500 ml/min Single pass

Table 2 Clinical results of cefamandole

Case	Sex	Age y.o.	Diagnosis	Causative organism	Dose			Effect	Note
					Daily	Days	Total		
I. I.	M	79	Pulm. T.B. with pl.-effusion	<i>Mycobact. tuberculosis</i>	2 (di) ^g 1 (im)	8	24 g	Undetermined	
Y.S.	M	71	Pneumonia	Unknown	2 x 2 (di)	12	48	Excellent	
M.H.	M	69	Pneumonia	Unknown	1 x 2 (im)	5	10	Good	
T.K.	F	74	Pneumonia	Unknown	2 x 2 (di)	14	56	Good	
Y.W.	F	81	Pneumonia	Unknown	2 x 2 (di)	7	28	Good	
Y.A.	F	72	Pneumonia	Unknown	2 x 2 (di)	4.5	18	Poor	
S.M.	M	77	Pneumonia	Unknown	1 x 3 (iv)	6.5	19	Good	Nephro- sclerosis
I. I.	F	82	Pneumonia	Unknown	1 x 3 (im)	14	42	Poor	CBPC effective
K.Y.	M	76	Pneumonia	Unknown	1 x 3 (iv)	5	15	Good	
I. I.	M	49	F. U. O.	Unknown	1 (iv)	5	5	Good	C.R.F. Liver tumor
Y.K.	M	68	B. T. I.	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. vulgaris</i>	2 x 2 3 x 2 (di)	8 14	116	Poor	Papillary tumor
M.K.	F	69	B. T. I.	Unknown	2(di) 1 x 2 (iv)	10	40	Good	D. M.
Y.I.	F	82	Cholelithiasis	<i>E. coli</i>	1 x 2 (di)	8	16	Good	
T. T.	F	48	Cholelithiasis	Unknown	2 x 2 (di)	9	36	Good	Cholecyst- ectomy
M.T.	M	57	Liver abscess	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> , <i>P. putrefaciens</i>	3 x 2 (di)	8	48	Poor	A. R. F.
K.K.	M	47	B. T. I.	Unknown	1 x 2 (di)	9	18	Good	Gallbladder cancer, C.R.F.
T. T.	F	78	Cholelithiasis	<i>Aeromonas</i> , <i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	1 x 2 (di)	8	16	Good	
T. T.	F	66	U. T. I.	<i>E. coli</i>	0.5 x 3 (im)	14	21	Good	D. M.

Table 3 Laboratory findings before and after cefamandole therapy

Case	Total dose	B : Before therapy, A : After therapy								
		BUN	Cr.	Al-P	GOT	GPT	Ht	WBC	Eosin.	
I. I.	24	B	14	0.7	8.4	29	24	37.0	4,900	1
		A	15	0.7	6.0	23	20	37.8	8,000	0
Y.S.	48	B	24	1.0	18.9	43	50	40.7	9,000	0
		A	22	1.0	8.0	29	19	38.9	6,800	5
M.H.	10	B	—	—	6.0	7	4	34.9	12,100	0
		A	21	0.6	5.9	11	7	31.2	6,100	2
T.K.	56	B	27	1.1	4.0	35	19	38.7	3,400	1
		A	15	0.9	5.0	16	11	33.8	7,500	0
Y.W.	28	B	16	0.8	5.9	9	9	32.7	8,000	0
		A	18	0.8	5.9	11	7	34.5	7,700	3
Y.A.	18	B	21	1.1	10.9	17	18	33.3	1,900	0
		A	22	0.9	9.5	13	14	36.1	23,100	0
S.M.	19	B	23	1.9	5.1	19	10	38.5	6,700	4
		A	25	2.0	6.0	17	7	39.0	5,900	6
T. I.	42	B	14	0.7	9.2	16	6	40.0	12,800	1
		A	11	0.6	7.3	33	11	39.0	6,700	0
K.Y.	15	B	24	1.3	6.1	16	13	42.0	8,000	0
		A	22	1.3	4.8	47	41	38.5	8,400	7
I. I.	5	B A	Uremic with liver tumor							
Y.K.	116	B	13	1.1	Obstructive jaundice			35.0	10,200	1
		A	15	0.7				37.7	16,100	1
M.K.	40	B	96	4.8	6.9	81	47	38.0	12,900	1
		A	12	1.0	2.3	46	14	31.8	13,000	2
Y.I.	16	B	20	0.9	—	—	—	40.0	4,400	2
		A	26	0.6	5.5	19	10	40.6	8,000	6
T.T.	36	B	12	0.9	5.0	5	6	42.5	7,700	0
		A	14	0.7	5.6	14	13	45.4	8,500	7
M.T.	48	B	Liver abscess with A. R. F.					29.0	29,900	0
		A						27.1	37,300	0
K.K.	18	B	C.R.F. and hepato-duodenostomy					49.1	10,100	0
		A						34.1	9,000	4
T.T.	16	B	20	0.9	2.8	56	28	39.7	15,600	—
		A	16	0.8	2.7	19	16	34.0	6,000	4
T.T.	21	B	28	0.6	3.5	10	7	31.2	6,000	—
		A	10	0.7	3.7	4	6	34.1	7,000	0

才から 82 才までである。呼吸器感染症 9 例，胆道感染症 6 例，肝腫瘍 1 例，尿路感染症 1 例，慢性腎不全に肝腫瘍を合併した原因不明の発熱 1 例であった。肺炎に胸膜炎を随伴したと考えた I. I. 例は後に胸水の培養で結核と判明した。起炎菌は肺炎例は全例が不明であった。胆道感染例では手術時の胆汁または胆汁の培養で，一種または数種の菌の得られたものがあつた。尿路例は，大腸菌であった。慢性腎不全例の他に胆道感染の K. K. 例は，GFR 33 ml/min. の腎機能低下例であつた。

(2) 投与量，方法

呼吸器感染症には 1 回 1 g ないし 2 g を筋注または点滴静注で 1 日 2 回使用することを原則としたが，1 回 1 g の one shot 静注を 8 時間毎に行なつたのも

3 例あつた。胆道例は全例 1 日 2 回の点滴静注で，重症度により 1 回量は 1 g から 3 g にわたつた。不明熱例は血液透析をうけている慢性腎不全患者であつたため，1 日 1 回 1 g の one shot 静注とした。尿路例は 1 回 0.5 g の筋注を 1 日 3 回行なつた。

(3) 効果判定基準

起炎菌の判明している場合はその消長を加味し，臨床症状の改善の度合，速さによって，著効 Excellent，有効 Good，無効 Poor とし，治験の適応でなかつたと判明したものは判定不能 Undetermined とした。

(4) 副作用についての検索

投与時の血管痛，筋肉痛，悪心，嘔吐，発疹，発熱など臨床的な副作用の発現に留意する他，投与前，投与中，投与後に腎，肝，骨髓機能に関する検査を行なつ

た。腎機能については血中尿素窒素 (BUN) およびクレアチニン (Cr), 肝機能についてはアルカリフォスファターゼ (Al-P) およびトランスアミナーゼ (GOT, GPT), 骨髄機能に関しては末梢血ヘマトクリット (Ht) および白血球数 (WBC), それに全身的な過敏反応とあわせて好酸球百分比 (Eosin.) を指標とした。

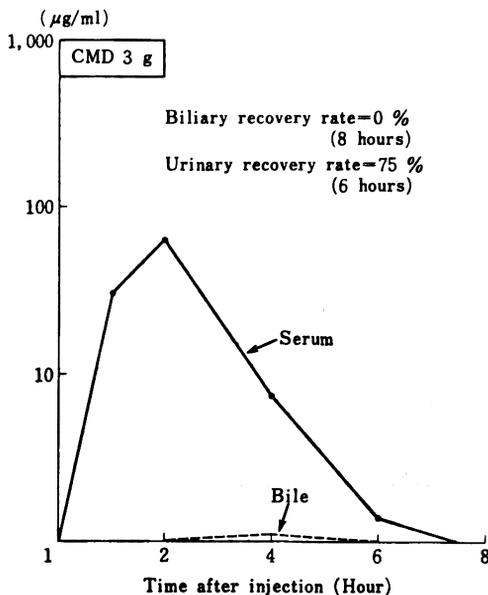
(5) 結果

1) 臨床効果

呼吸器感染症では著効 1, 有効 5, 無効 2, 判定不能 1, 胆道感染症では有効 5, 無効 2, 不明熱, 尿路感染症の各 1 例はともに有効であった。結核と判明した I. I. 例は判定不能とした。

肺炎の Y. A. 例は他のペニシリン系, セファロsporin系抗生剤にもまったく反応しなかった。I. I. 例は白血球数の正常化, CRP の陰性化などで有効と思われたが, 治療 8 日目から再発熱し, 再び CRP が陽性化した。CBPC が有効であったことから, 原因菌不明であるが菌交代があったと思われる。乳頭癌による閉塞性黄疸に感染を合併した Y. K. 例は 4 g, 次いで 6 g を投与したがまったく反応せず, 高熱が持続した。感染を抑制できぬまま Cholecystotomy を行ない, 翌日 3 g を点滴静注したあとの血中濃度, 胆汁中濃度, 尿中回収率を測定したところ, 血中濃度は点滴終了時に 65 $\mu\text{g/ml}$ まで上昇していたが, 胆汁中排泄はまったくみられなかった。6 時間後までの尿中回収率は 75% であった (Fig.

Fig. 2 Y. K., ♂ 68 y.
B. T. I. with papillary tumor
Ccr=72.1 ml/min.



2). 排泄液はまだ白色胆汁の状態, 抗生剤の移行を期待できるものではなかったと考えられる。肝膿瘍の M. T. 例は入院時すでに腎不全を併発していたが, 高熱が持続するため 1 日 6 g を使用した。まったく下熱傾向はなく, 白血球増多も改善しなかった。肝シンチグラムで単胞性巨大膿瘍が確認され, 外科的処置を必要とした。この例も抗生剤の病巣部移行がなかったものと考えられる。

その他の症例ではそれぞれ著効, 有効の結果であり, 全体として著効 1, 有効 12, 無効 4, 判定不能 1 であった。

2) 副作用

臨床的な副作用は認められなかった。

検査成績では腎不全の I. I. 例の腎機能, 肝膿瘍で急性腎不全を合併した M. T. 例の腎, 肝機能は抗生剤治療と無関係に数値が変動するため表示していない。また, 胆道感染があり, 後に手術によって胆嚢癌と判明して肝・十二指腸吻合術を行なった K. K. 例も, 術前から GFR 33 ml/min. の腎機能低下があり, 肝機能も手術によって変動があったため, 腎, 肝機能を表示していない。

胆道感染の M. K. 例は発熱, 嘔吐のため脱水症状があり, 治療開始時 BUN 96, Cr 4.8 と高値を示し, GOT, GPT も上昇していたが, 治療開始後 1 週間で GOT を残して正常化した。Al-P, GOT, GPT が治療前に高値であったのが治療後正常化している症例がみられるが (Y. S., T. K., M. K., T. T. 例), T. I. 例では GOT の, K. Y. 例では GOT, GPT の治療後の上昇がみられた。K. Y. 例は好酸球増多を伴っており, 肝障害が疑われる。単なる好酸球増多が 2 例にみられた。他に腎機能, 骨髄機能の異常をきたしたものはなく, 結局全体として GOT の上昇 1, GOT, GPT, 好酸球の異常 1, 好酸球増多 2 がそれぞれ認められた。

3. 考 按

CMD も従来の Cephalosporin 剤と同様, 体内からの主たる排泄経路は腎とみてよく, 腎機能正常の場合, 1 g を one shot 静注したときの 6 時間後までの尿中回収率は 90% を上まわるとされている⁹⁾。腎機能の障害があれば, その障害の度合に応じて排泄が遅延するのは当然である。

腎機能障害患者に 1 g を静注して測定したわれわれの血中濃度の成績は, それを裏付けるものであろう。静注 1 時間後からの測定であり, Ccr 5 ml/min. 以下の腎不全例では 1 時間値が peak 値そのものを示すと考えてよいが, Ccr 28 ml/min. までの軽度から中等度障

患者での1時間値は真の peak 値でなく、下降期のものと考えるべきであろう。測定を行なった範囲での peak は1時間後であり、以後速やかに低下している。Ccr 8.5 ml/min. と腎機能が廃絶に近い患者では8時間後で 30 $\mu\text{g/ml}$, 24時間後 2.9 $\mu\text{g/ml}$ と滞留がみられた。完全に無尿である Ccr 5 ml/min. 以下の腎不全例では、透析をうけない2例の平均で24時間後でも 51 $\mu\text{g/ml}$ と高値であった。5時間の透析をうけた例では、24時間値が 8.8 $\mu\text{g/ml}$ と、非透析日例に比し低値であった。LEROY ら⁵⁾ は coil 型ダイアライザー (Travenol Ultra Flow 100) を使用した場合の透析除去率は、投与した CMD の 23% ないし 43% に昇るとしてあり、透析の影響がかなり見られることを示している。

腎機能障害があるときの CMD の用法を考えてみると、Ccr 30 ml/min. までは健常者と同等に使用すべきであろう。Ccr 30 ml/min. から 10 ml/min. までは、1g を1日2回使用することで必要血中濃度が得られるものと思われる。Ccr 10 ml/min. 以下の腎不全状態は、無尿に陥った慢性血液透析例を含めて1日1回1g を投与することで充分であろう。LEROY ら⁵⁾ は、Ccr 10 ml/min. 以上であれば1g 1日2回、ただし Ccr 30 ml/min. 以上の systemic infection では1g を1日4回ないし6回、Ccr 10 ml/min. 以下は1g 1日1回と、われわれと同様の見解を示している。

われわれの臨床例で GFR 33 ml/min. の症例があり、1g を1日2回使用して有効であった。透析患者の不明熱には、1g の静注1日1回を5日間行なって目的を達した。血中濃度のパターンからみて妥当な用法であったと考えている。

透析をうけている腎不全患者の場合、1g を1日1回投与することで感受性菌の MIC を大巾に上まわる血中濃度が持続することがあり、これほどの濃度を要するか否かは問題であろう。ただ、透析患者は個体差が著明であり、投与量を減じた場合透析の影響などによって必

要血中濃度を下まわることも想定される。慢性腎不全は一種の免疫不全状態ともいえるものであり⁶⁾、感染抵抗は減弱していると考えられるので、副作用の発現に留意しつつ、ある程度の高血中濃度を維持すべきであろう。

18例の臨床使用成績は著効1, 有効12, 無効4, 判定不能1であった。CMD は Cefazolin に近いが、あるいはそれを上まわる胆汁中移行があるとされており^{3,4)}、われわれも7例の胆道感染に使用して5例有効の結果を得た。無効の2例は抗生剤治療の限界を越えるものであったとも考えられ、通常の胆道感染症に対する CMD の有用性は高いものと期待される。

1例に肝機能障害の発現をみた。単なる好酸球増多が2例にみられた。

引用文献

- 1) 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
- 2) 五島盛智子: 第26回日本化学療法学会 新薬シンポジウム IV, Cefamandole. 1978
- 3) WATERMAN, N. G.; H. U. EICKENBERG & L. SCHARFENBERGER: Concentration of cefamandole in serum interstitial fluid, bile, and urine. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(4): 733~735, 1976
- 4) 斉藤 篤: 第26回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV, Cefamandole. 1978
- 5) LEROY, A.; J. P. FILLASTRE, G. OKSENHENDLER & G. HUMBERT: Pharmacokinetics of cefamandole in normal subjects and in uraemic patients. *Drugs Exptl. Clin. Res.* 3(1): 51~59, 1977
- 6) 上村 旭, 薄田芳丸, 田尻正記, 湯浅保子, 酒井信治, 新垣 学, 鈴木正司, 高橋幸雄, 大森 伯, 今井久弥, 関根理, 平沢由平, 高橋昭二: 血液透析患者の結核症。腎と透析 3(6): 737~743, 1977

CLINICAL STUDIES OF CEFAMANDOLE

OSAMU SEKINE, YOSHIMARU USUDA, NOBUKI AOKI, TAKEAKI SHIMIZU,
NOBUHITO WAKABAYASHI, SEIICHI HAYASHI and KYOKO WATANABE

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

1. Concentrations of cefamandole in urine were estimated in the patients with renal failure at various stages after 1 g of cefamandole was injected intravenously. The more severe were the degree of renal failure, the higher were the peak of serum concentrations. The average of serum concentrations 24 hours after administration was 51 $\mu\text{g/ml}$ in two uremic patients. In one of these patients serum concentration 24 hours after administration (this patient received hemodialysis for 5 hours during this period) was 8.8 $\mu\text{g/ml}$.
2. Cefamandole was administered to the following 18 patients: 9 with respiratory tract infection, 7 with biliary tract infection, 1 with urinary tract infection, and 1 with fever from unknown origin. Clinical results were excellent in 1, good in 12, poor in 4, and undetermined in 1.
3. No clinical side-effects were observed, but both liver damage and eosinophilia were observed in one case and eosinophilia was observed in 2 cases.