

Cefamandole の基礎的・臨床的研究

島田 馨・稲松 孝思・佐藤 京子

東京都養育院付属病院内科

新しいセファロsporin系抗生物質、Cefamandole sodium の老年者における吸収・排泄動態を検討する目的で、健康男子 3 名と老年者 4 名に、本剤 1 g を正確に 2 時間かけて点滴静注し、血中濃度の比較をした。健康男子 3 名の血中濃度は個人差が少なくほぼ一定のパターンを示し、点滴終了時の 2 時間目の最高血中濃度の平均は $49.0 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、老年者 4 名のそれは健康男子に比して個人差がやや大きく、最高血中濃度の平均は点滴終了時の $63.7 \mu\text{g/ml}$ と健康男子より約 25% 高く、血中からの消失も遅延傾向がみとめられた。本剤を、13 例の臨床例に、1 回 1~2 g を 1 日 1~3 回、点滴静注あるいは筋注にて投与したが、臨床効果判定の対象となった 10 例（敗血症 2、呼吸器感染症 4、尿路感染症 4）のうち、7 例が excellent, good, fair, poor 各 1 例と判定された。本剤の影響と考えられる GPT 上昇例が 1 例みられたほかは、発疹・悪心、下痢などの副作用を呈した例はなかった。

緒 言

Cefamandole sodium (以下 CMD) の血中濃度を測定し、敗血症 2 例を含む 13 例の臨床例に使用したので、その成績を報告する。

血中濃度の検討

1) 方 法

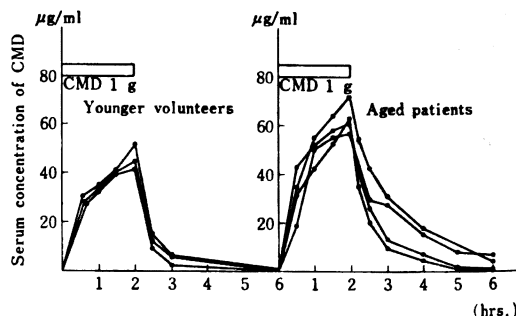
被検者は 20~22 才の健康男子 3 名と、東京都養育院付属病院に入院中の老年者 4 名（年齢 76~83 才、平均 79.3 才）である。平均体重は健康男子群で 54.7 kg、老年者群で 38.2 kg であった。血清クレアチニン値は全例 1.2 mg/dl 以下であったが、24 時間の尿中クレアチニン排泄量と血清クレアチニン値から求めたクレアチニン・クリアランスは、健康男子群で平均 78.9、老年者群では 40.5 であった。CMD 2 g/dl の生理食塩水溶液を作製し、これを constant infusion pump で 2 時間かけて正確に 50 ml 点滴静注した。したがって、CMD 投与量は 1 g である。点滴開始後 6 時間まで経時的に採血・採尿し、濃度測定に供した。血中濃度の測定は、寒天平板せん孔法で行ない、培地は Antibiotic medium 2 (Difco) を、検定菌は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた。標準希釈系列の作製には、Moni-Trol および pH 7.0 の M/20 磷酸緩衝液を用い、被検血清は原液あるいは M/20 磷酸緩衝液 (pH 7.0) で 11 倍に希釈し、前者の場合は Moni-Trol による標準曲線で、後者の場合は pH 7.0 の M/20 磷酸緩衝液による標準曲線で濃度を算定した。尿中濃度は Autoturb による自動分析装置で、比濁法により測定した。Antibiotic

medium 3 (Difco) と、検定菌は *S. aureus* ATCC 9144 を用い、M/10 磷酸緩衝液 (pH 6.0) で標準希釈系列を作製した。被検尿は M/10 磷酸緩衝液で適宜希釈して測定した。

2) 成 績

健康男子および老年者の CMD の血中濃度を Fig. 1 にしめす。健康男子の 3 名の血中濃度は個人差が少なく、ほぼ一定のパターンを描いた。点滴開始後 30 分間に血中濃度は急峻な上昇をしめし、その後 1 時間半はややなだらかに上昇し続け、点滴終了時の 2 時間目に平均 $49.0 \mu\text{g/ml}$ の最高値に達した。その後急激に下降

Fig. 1 Serum concentration of CMD in younger volunteers and aged patients



し、点滴終了から 30 分後には平均 $12.6 \mu\text{g/ml}$ で、点滴終了から 4 時間後には測定不能であった。なお、この間の尿中回収率は 84.7% に達した。老年者 4 名の血中濃度曲線は、健康男子のそれに比して個人差がやや大きく、最高血中濃度の平均は点滴終了時の $63.7 \mu\text{g/ml}$

Table 1 Clinical effects with CMD

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying diseases	Bacteriology (Sensitivity to CMD)		Dosage of GMD			Method of administration (min.)	Effect		Side effect	Remarks
						Before	After	Daily dose (g x times)	Duration (day)	Total dose (g)		Bacteriological	Clinical		
1	I. Y.	74	M	Sepsis		<i>E. coli</i>		2 g x 2	9	36	IVD (120)		Excellent	Eosinophilia (?)	
2	K. S.	71	F	Sepsis	C V D U T I	<i>E. coli</i>		1 x 2 1 x 3	5 5	25	IM		Poor	-	<i>E. coli</i> resistant to CEZ
3	T. O.	78	M	Broncho-pneumonia		<i>Pneumococcus Klebsiella</i>		1 x 3	12	36	IM	Good	Excellent	-	
4	Y. O.	74	F	Aspiration pneumonia	PARKINSON'S disease	<i>E. coli Klebsiella</i>		1 x 1 1 x 3 1 x 2	1 5 8	32	IVD (120)		Excellent	-	
5	D. K.	87	M	Aspiration pneumonia	Dementia	<i>Streptococcus Neisseria Klebsiella</i>		1 x 3	7	21	IM		Excellent	-	
6	H. I.	75	F	Pneumonia		<i>Klebsiella Serratia Pseudomonas</i>		1 x 1 1 x 3	1 7	22	IVD		Fair	-	
7	Y. M.	85	M	Interstitial pneumonitis	Pulmonary emphysema	α - <i>Streptococcus</i>	<i>Flavobacterium</i>	1 x 2 1 x 1	8 1	17	IM			-	COOMBS' (+)
8	K. I.	63	F	Pyelonephritis	C V D D M	<i>E. coli</i>	Sterile	1 x 1 1 x 2	2 4	10	IVD (120)	Good	Excellent	-	
9	Y. S.	80	F	Pyelonephritis	D M	<i>E. coli Enterobacter</i>	<i>Pseudomonas</i>	1 x 3	15	45	IM	Super-infection	Excellent	-	
10	S. I.	46	F	Pyelonephritis		<i>E. coli</i> (*)	<i>Pseudomonas</i>	1 x 1 1 x 2	2 7	16	IVD (120)	Super-infection	Excellent	Transaminase elevated	COOMBS' (+)
11	T. H.	69	M	Pyelonephritis	DM Hepatitis	<i>P. vulgaris P. morganii Enterococcus</i>	<i>P. vulgaris P. morganii Enterococcus</i>	1 x 1 1 x 2	1 4	9	IVD (120)	Poor	Good	GOT elevated	
12	T. U.	70	M	U T I	C V D	<i>Klebsiella</i>		2 x 3 1 x 3 1 x 1	1 3 1	16	IVD (120)				
13	N. S.	89	F	F U O				1 x 1 1 x 2	1 5	11	IM				

ml と健康男子より約 25% 高く、血中からの消失も遅延して、点滴終了後 4 時間目の血中濃度は平均 3.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。なお、1 例につき 6 時間までの尿中回収率を測定したが（クレアチニン・クリアランス:36.7）61.7% であった。

臨床成績

1) 対象および方法

当院の入院患者 13 例に使用した。1 例を除き、すべて 60 才以上の老年者である。対象疾患は敗血症 2 例、呼吸器感染症 5 例、尿路感染症 5 例、原因不明の発熱 1 例であり、細菌学的検索では 11 例からグラム陰性菌が分離された。CMD は 1 回 1~2 g を筋注、あるいは点滴静注で 1 日に 1~3 回投与した。筋注の際は 0.5% リドカイン液で溶解し、また点滴静注は CMD 1 g をソリタ T₃ 200 ml に溶解し、2 時間かけて点滴した。

臨床効果の判定は以下の基準によった。

Excellent: CMD 投与開始 3 日以内に明らかな解熱傾向があらわれ、1 週間以内に完全に解熱し、薬剤投与終了時には CRP が 1+ 以下で、その他 CMD 使用開始時にみられた炎症症状がほぼ消失したもの。

Good: 速やかに解熱したが、膿尿の持続、胸部 X 線陰影の吸収など、発熱以外の炎症所見の改善が悪かったもの。

Fair: 薬剤投与開始時の高熱はなくなったが、1 週間後も完全に 37°C 以下にならず、かつ胸部 X 線写真や膿尿の著明な改善が得られなかったもの。

Poor: 3 日以内に解熱傾向もなく、かつ薬剤投与を継続しても発熱、胸部 X 線像などに何ら改善がみられなかったもの。

なお、症例 7 は発熱と肺陰影のため肺炎を疑って CMD を使用し、臨床所見の改善が得られず、他の薬剤に変更した後に死亡したが、剖検では間質性肺臓炎で細菌感染の証拠が得られなかったため、臨床効果判定から除外した。また、症例 12 は脳梗塞のあと 40°C に達する高熱が持続し、尿培養で *Klebsiella* が検出されたため CMD を使用したが 6 日目に死亡、剖検で脳幹部の大梗塞と軽度の膀胱炎の所見が得られたが、CMD 投与後の尿の検査が行われていないため、臨床効果判定は不可能であった。同様に、症例 13 は原因不明の発熱が持続し、CMD 投与で熱のピークはやや低下したが、CRP、尿、胸部 X 線および細菌学的検索からこれを感染症とする所見が得られなかったため、これも臨床効果判定の対象から除外した。

2) 成績

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CMD

Case No.	Name	Ht (%)		Hb (g/dl)		R B C (× 10 ⁴)		W B C		Eos. (%)		Platelet (× 10 ⁴)		S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	B U N (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	C R P		Direct Coombs'						
		b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b					
1	I. Y.	33.8	30.8	10.7	10.2	358	317	16,400	11,200	0	3	17.5	18.5	25	11	15	10	44	44	14.9	17.2	1.2	1.4	8 +	0.5 +		
2	K. S.	30.9	27.9	10.7	9.6	327	292	10,500	4,800	0	0	13.5	22.4	21	25	9	16	32	30	12.7	8.6	1.3	0.8	7 +	8 +		
3	T. O.	29.2	28.1	8.9	9.3	384	355	5,800	4,500	0	0	15.9		22	28	12	16	32	59	45.0	13.4	1.6	0.9	8 +	0.5 +	-	-
4	Y. O.	33.9	32.2	11.4	10.9	372	355	20,800	4,900	0	1	30.2	33.5	11	9		9	33		7.5		0.6		6 +	-		
5	D. K.	30.8	32.5	10.3	10.5	324	334	15,300	10,600	2	0	9.0	15.9	18	9	20	15	28	12	21.6	15.7	1.1	1.0	7 +	1 +		
6	H. I.	31.4	29.8	10.1	9.6	309	299	12,300	7,900	0	1	16.3	31.9	55	16	56	17	38	34	18.2	12.8	0.6	0.8	8 +	1 +		
7	Y. M.	42.5	46.0	14.0	14.7	380	406	9,200	8,000	0	1	28.0	17.9	20	16	11	7	41	46	24.8	37.2	1.1	1.7	5 +	7 +	+	
8	K. I.	36.6	38.1	13.0	13.1	422	446	12,700	7,500	2	3			8	9	1	9	23	31	12.0	12.4	0.5	0.5				
9	Y. S.	38.2	36.9	13.0	12.4	445	423	9,800	4,100	0	5	11.4	12.2	12		9		34		18.0		1.4		-			
10	S. I.	38.8	38.5	13.0	13.2	452	461	13,300	10,000	0	1	13.7	48.9	42	31	51	72	30	42	10.3	19.6	0.9	0.9	8 +	-	+	
11	T. H.	26.7	27.1	9.0	8.8	301	293	10,400	5,100	0	4	17.2	26.9	84	108	92	81	193	203	19.9	30.3	1.3	1.3	2 +	1 +		
12	T. U.	50.0		16.1		517		13,900		1				10		26		29		41.7		1.0		4 +			
13	N. S.	28.3		9.3		277		7,100		0				100	11	60	7	58	29	57.3	30.3	3.6	1.8				

臨床効果判定の対象となったものは、10 例（敗血症 2、呼吸器感染症 4、尿路感染症 4）のうち 7 例が excellent で、good, fair, poor 各 1 例と判定された。Poor は症例 2 の大腸菌性敗血症で、この起炎菌の CMD の感受性は測定していないが、CEZ には耐性を示した。本例は CMD を TOB に変更して、速やかに解熱、治癒している。Fair は症例 6 の肺炎で 39°C の発熱と両肺野の陰影で入院、CMD 1 g 1 日 3 回の点滴で翌日から 37.5°C 程度の発熱となり、CRP も 1 週間後には 8 + から 1 + まで改善はみえたが、37~37.5°C の微熱が持続し、肺野の陰影の吸収も著明ではないため、fair と判定した。また、症例 11 は糖尿病に合併した腎盂腎炎で 39.8°C の発熱が CMD 使用翌々日には解熱し、白血球も正常化した投与 6 日後も尿所見に著明な改善が得られなかったため、good とした。これ以外の 7 例（大腸菌性敗血症 1、呼吸器感染症 3、尿路感染症 3）は、すべて excellent な臨床効果をしめした。

細菌学的検索を薬剤使用前後も行なったものは 5 例で、起炎菌の消失を good、起炎菌の持続を poor、薬剤使用前の細菌は消失したが菌交代のあったものを superinfection とすると、good 2（症例 3, 8）、poor 1（症例 11）、superinfection 2（症例 9, 10）で、superinfection 例はいずれも *Pseudomonas aeruginosa* による菌交代であった。

CMD 使用前後の検査成績の一覧を Table 2 にしめす。症例 1 は本剤使用 3 日目に 8% の好酸球増多をみたが、発疹、肝機能異常などなく、CMD 使用を継続しているうちに 3% に低下したので、CMD 過敏反応とは考え難い。症例 7 で使用中止後 1 週間目の検査で直接クームス試験が陽性であったが、使用前の検索が行なわれておらず、また疾患が間質性肺炎炎であったことを考えると、クームス陽性が薬剤の影響か否か不明である。なお、本例では使用前に比し BUN、クレアチニンの軽度上昇があったが、尿所見に特に変動はみられなかった。症例 10 は薬剤の使用後に GPT の軽度上昇と、直接クームス試験陽性がみられた。本例も使用前のクームス試験を行っていないが、薬剤中止 8 日後の GPT は正常化し、また約 1 ヶ月後のクームス試験は陰性であったため、これらの検査異常成績は CMD による可能性が高い。症例 11 は半年前に輸血後肝炎に罹患した例で、使用前後のトランスアミナーゼ、アルカリフォス

ファターゼの変動は肝炎の影響と思われる。また、本例で BUN が使用後に軽度上昇したが、血清クレアチニン値は変動がなかったため、BUN の動きは有意と断定できない。その他、発疹、悪心、下痢などの症状を呈した例はなかった。

考 察

同量の PCG や CET を普通の成人と老年者に使用した場合、最高血中濃度は後者で高く、排泄も遅延する¹⁾²⁾。CMD 1 g を 2 時間かけて点滴した際もこれと同様の傾向が得られ、最高血中濃度は老年者で健康成人より約 25% 高い値が得られた。しかし、CET 2 g 2 時間の点滴では、老年者では健康成人の 2.5 倍も高い最高血中濃度に達し、両群間の薬物動態の差は、CET でより顕著であった。CET と CMD で今まで求められてきた薬物動態の性状をみると、distribution volume や renal clearance は両者ほぼ等しく、血中半減期は CET が CMD よりやや短い程度であり³⁾、これらの性状から若年者と老年者の間にみられた CET と CMD の最高血中濃度の差を説明することは困難である。一般に、老年者で血中濃度の高くなる理由としては、腎硬化症などによる腎機能低下が大きく関係してきていたが、CMD の老年者群と CET の濃度測定を行なった老年者群のクレアチニン・クリアランス値は、前者で 40.5、後者 41.1 とほぼ同じであった。したがって、老年者と健康成人の最高血中濃度比が CMD であまり上らなかった理由は、さらに別な要因に求めなければならず、この点老年者の薬物動態についてさらに詳細な検討が必要であろう。

臨床成績については、効果判定の対象となった 10 例中 7 例まで excellent な成績であり、good, fair, 各 1 で、CEZ に耐性な大腸菌の敗血症は無効であった。副作用としては、CMD によると思われる GPT の上昇と直接クームス試験の陽性が同一症例にみられた。

参 考 文 献

- 1) LEIKOLA, E & K. O. VARTIA: On penicillin levels in young and old subjects. J. Gerontol. 12: 48, 1957
- 2) 島田 馨: 高令者の敗血症。日内会誌 66: 46, 1977
- 3) NEU, H. C.: Comparison of the pharmacokinetics of cefamandole and other cephalosporin compounds. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.): S 80, 1978

EVALUATION OF CEFAMANDOLE IN AGED PATIENTS

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU and KYOKO SATO

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Serum concentration of cefamandole (CMD) was determined in three younger volunteers and in four aged patients, by intravenous constant drip infusion of 1 gram of CMD over a 2-hour period. The blood level of CMD showed fairly uniform patterns and the mean peak concentration was 50 $\mu\text{g/ml}$ in the younger volunteers. The aged patients showed higher blood levels of CMD, and the mean peak concentration was 64 $\mu\text{g/ml}$.

CMD was given in 13 patients and its clinical evaluation was performed on 10 patients (two with septicemia, four with respiratory tract infection and four with UTI). All but one patient with septicemia responded satisfactorily.