

一般外科領域における術後感染症に対する Cefamandole の臨床的検討

手 戸 一 郎・上 林 正 昭・重 盛 基 厚

工 藤 正 純・後 藤 洋 一・長谷川 正 義

市立札幌病院第一外科

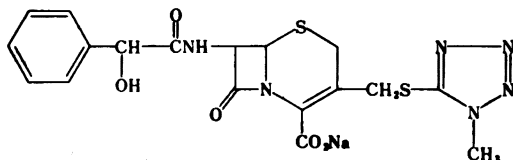
我々は Cefamandole sodium (以下 CMD と略) を一般外科領域の術後感染性合併症 9 例に投与し臨床的、細菌学的検討を行ない、次の結論を得た。

- 1) 臨床効果は臨床症状の改善と起炎菌の消長を効果判定の基準とし、9 例中著効 2 例、有効 5 例および無効 2 例の成績を得た。この成績はすでに初回手術時またはその過程で他の抗生剤が投与されていることから考えると、一般外科領域の術後感染性合併症に対して有効な薬剤であるといえる。
- 2) 細菌学的効果は 9 例中消失 5 例、減少 2 例、不変 1 例および不明 1 例となり、菌消失率 62.5% であった。
- 3) 副作用は臨床症状、血液、生化学的検査について検討したが 1 例に血小板減少を認めた以外には認められなかった。

I. はじめに

CMD は、米国 Eli Lilly 社で開発された注射用の Cephalosporin 系抗生物質で、米国ほか諸外国では Cefamandole nafate で研究が行なわれ、すでに多くの臨床報告がなされ、有用な薬剤として広く臨床に使用されようとしている¹⁾。化学構造式は Fig. 1 に示す。

Fig. 1 Chemical structure of cefamandole sodium



米国や諸外国の報告によればすでにいくつかの特性があり、我々の関係する一般外科領域でもっとも問題になることの多い *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* および *Citrobacter* などに強い抗菌性を有し^{2,3)}、血中濃度は十分高く、尿中への排泄は比較的速やかで胆汁への移行性も高く⁴⁾、副作用も少なく、製剤としても安定していることなどが高く評価されている。

II. 対象と方法

市立札幌病院第一外科に入院、手術をうけ術後になんらかの感染性合併症を起こした 9 症例に CMD を投与し、治療経過を通し出来るだけ起炎菌の消長を追跡して、今回の検討を行なった。9 例中 8 例は、そのいずれもが、基礎疾患に対して施行された初回手術のさい、

感染予防の目的で CMD 以外の他抗生剤が投与された経過を持っている。症例は Table 1 に示すとおりで、一般外科領域ではもっとも遭遇することの多いものであり、感染性合併症も日常外科臨床にしばしば発生することの多いものである。年齢は 2~71 才で一定していないが、起炎菌はもっとも一般的である *E. coli*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus* などが多い。

CMD の細菌感受性試験は、30 μ g を含有する Disc を用いて、発育阻止円の直径が 16 mm 以上の株を感受性、11~15 mm をやや感受性、10 mm 以下を耐性と判定した。基礎疾患に対する初回手術時にすでに他抗生剤が使用されているが、感染性合併症発生時の菌検査が陰性であった 1 例をのぞき、すべて CMD に感受性を有する菌を分離した症例を検討の対象とした。

また、CMD の投与前に皮内反応を行ない、陰性であることを確認の上、使用した。

投与方法は、1 回 0.5 g 1 日 2 回筋注、または 1 回 2 g を 100 ml 生理食塩水に溶解し約 1 時間をかけ静脈内に 1 日 2~3 回点滴静注を行ない、投与期間は 5~18 日間である。

臨床効果の判定は、臨床症状の改善および起炎菌の消長をもって主な基準として、総合的に効果判定を行なった。

副作用の検討は、臨床所見および血液、肝・腎機能に与える影響から行なった。

ただし、9 例中 4 例は基礎疾患として悪性腫瘍があり、初回手術時に抗生剤が使用されたのと併行して、当科が routine として行なっている MFC 療法および免

Table 1 Clinical results of CMD

Case No.	Name	Age	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Bacteriology (Sensitivity to CMD disc)		Dosage of CMD			Route of administration (Min.)	Effect		Side effect	Remarks
						Before	After	Daily dose (g x times)	Duration (Days)	Total dose (g)		Bacteri- ological	Clinical		
1	K.Y.	50	M	Subphrenic abscess	Progressive gastric cancer	<i>Klebsiella pneumoniae</i> +++ (25 mm)	—	2 g x 2	8	30	D.I. (60)	Eliminated	Good	None	
2	K.T.	62	F	Cystitis	Terminal rectal cancer Cachexia	<i>Proteus mirabilis</i> 10 ⁷ (27 mm)	—	2 g x 2	7	28	D.I. (60)	Eliminated	Excellent	None	
3	H.S.	67	F	Colonic fistula	Progressive gastric cancer Incomplete suture	<i>E. coli</i> ++ (20 mm)	—	2 g x 2	7	28	D.I. (60)	Eliminated	Good	None	
4	H.S.	51	M	Cellulitis	Cholecystectomy Gout	<i>S. aureus</i> +++ (22 mm)	<i>S. aureus</i> + (21 mm)	0.5 g x 2	5	5	I.M.	Suppressed	Good	None	
5	T.W.	2	M	Colonic fistula	Ankyloproctia Bronchial asthma	<i>E. coli</i> +++ (22 mm)	—	1 g x 2	15	30	D.I. (Continuous)	Eliminated	Good	None	
6	J.H.	42	F	Bed-sore	Breast cancer	<i>S. aureus</i> +++ (25 mm)	—	0.5 g x 2	7	7	I.M.	Eliminated	Good	None	
7	H.S.	71	F	Colonic fistula	Nephrectomy	<i>E. coli</i> +++ (18 mm)	<i>E. coli</i> + (20 mm)	2 g x 2	11	44	D.I. (120)	Suppressed	Poor	None	
8	S.O.	15	F	Pelvic peritonitis	Adnexitis	(Unknown)		2 g x 2	6	24	D.I. (60)	Unknown	Excellent	None	
9	M.T.	25	M	Colonic fistula	Appendectomy Oligophrenia	<i>Proteus mirabilis</i> + (14 mm)	<i>Proteus mirabilis</i> ++ (0 mm)	2 g x 3	12	72	D.I. (60)	Unchanged	Poor	None	I.V.H.

疫療法として OK-432 を使用しているが、これが CMD 投与中の起炎菌の推移にどの様に影響を与えたかについての検討は行っていない。

Ⅲ. 臨床成績

1) 臨床効果

術後の合併症としての結腸瘻、横膈膜下膿瘍などは、その頻度として最も多く出現するものであり、今回の検討症例 9 例中 6 例を占め、いずれも発熱、白血球増多、創部からの膿汁の分泌、腸内容の排出などを伴っており、CMD 投与によるそれらの症状の自他覚的所見および起炎菌の消長をもって総合的に臨床効果を判定し、著効、有効、やや有効および無効の 4 段階とした。また、創部感染・褥瘡など体表部感染および尿路感染は、その臨床症状、起炎菌の消長から容易に同様の効果判定をなし得た。

9 症例の臨床成績は Table 1 に示した通りで、上記判定基準により効果判定すると、著効 2 例、有効 5 例および無効 2 例となった。

各症例の経過を次に示す。

症例 1 K. Y. 50 才男 横膈膜下膿瘍

進行性胃癌にて胃全全摘施行後の横膈膜下膿瘍で、CMD 1 日 4 g 8 日間投与により発熱、上腹部痛の消失および *K. pneumoniae* 陰性化を認めたが、横膈膜軽度挙上は改善されなかったので有効と判定した。

症例 2 K. T. 62 才女 膀胱炎

末期直腸癌で悪液質を呈し、尿中から *P. mirabilis* 10^7 /ml を検出、膀胱炎と診断。CMD 1 日 4 g 7 日間投与し、自覚症状、尿所見の改善および尿中細菌消失があったので、著効と判定した。

症例 3 H. S. 67 才女 感染性結腸瘻

進行性胃癌のため胃全全摘、横行結腸合併切除施行後、結腸吻合部が縫合不全に陥り、感染を併発して腹壁に波及し、結腸瘻を形成するに至り、膿汁から *E. coli* を分離した症例で、CMD 1 日 4 g 7 日間投与により菌陰性化を認めた。発熱も改善傾向にあるが、著明な改善がなかったため、有効と判定した。

症例 4 H. S. 51 才男 蜂窩織炎

胆石症にて手術後 2 週目に腹壁ヘルニアとなり、創部を圧迫固定していたが、創からの浸出液多量となり、周囲皮膚の発赤、疼痛を伴った蜂窩織炎に進展し、*S. aureus* を分離した。CMD 1 日 1 g 5 日間投与にて発赤、局所痛は消失し、体温も解熱傾向を示したが、起炎菌の消失が見られなかったため、有効と判定した。

症例 5 T. W. 2 才男 結腸瘻

鎖肛のため人工肛門造設し、人工肛門閉鎖術後の結腸

瘻で *E. coli* を検出した。CMD 1 日 2 g 15 日間投与し、解熱および菌陰性化を認めたので、有効と判定した。

症例 6 J. H. 42 才女 褥瘡

乳癌末期にて癌全身転移あり、体動不能の状態で臀部褥瘡となり *S. aureus* を検出した症例で、CMD 1 日 1 g 7 日間投与により、症状改善および菌陰性化が認められたので、有効と判定した。

症例 7 H. S. 71 才女 結腸瘻

尿管結石にて左腎摘出を受けた後、結腸瘻発生し、その後治癒せず瘻孔が多発し、治療・再燃を繰り返している症例で、CMD 1 日 4 g 11 日間投与した。腹痛はやや改善したが、微熱の持続、局所症状および起炎菌の消失が認められなかったため、無効と判定した。

症例 8 S. O. 15 才女 骨盤腹膜炎

約 1 週間前から発熱、悪心、下腹部痛あり、3 日前に至り急激な発熱、腹痛増悪および嘔吐をみて当科に入院するも手術適応決まらず、保存的処置にて経過観察の予定で CMD 1 日 4 g 6 日間投与の結果 2 日目に平熱化し、その後腹部痛および腹部膨満などすべての症状の緩解、白血球数の正常化により、著効と判定した。ただし、ダグラス窩からの分離菌は陰性であったため、起炎菌は不明である。

症例 9 M. T. 25 才男 結腸瘻

虫垂切除後瘻瘻となり、瘻孔閉鎖切除を行なうも再発をきたした症例で、CMD 1 日 6 g 12 日間投与するも発熱および局所症状の改善なく、起炎菌の *P. mirabilis* も不変のため無効と判定した。

2) 細菌学的効果

検討症例の 9 例中 8 例は、初回治療においてなんらかの抗生剤の投与をうけているが、CMD disc で感受性を有する菌が分離された症例である。使用期間中の起炎菌の推移を検討した。細菌学的効果は、5 例に起炎菌の消失を認め、減少 2 例、不変 1 例および不明 1 例であった。

Ⅳ. 副作用

CMD 使用前後の血液・生化学的検査（肝機能、腎機能）を Table 2 に示した。副作用、臨床検査値の異常について検討したが、9 症例中副作用のため投与を中止しなければならなかった症例は認められなかった。1 例のみ血小板の著しい減少を認めたが、他の血液所見に変化は認められなかったため、投与を継続した。この症例は、尿管結石手術後に発生した結腸瘻の症例（症例 7）で、CMD 投与後 2 日目に血小板数 195,000 から 42,000 に著しく減少したが、出血傾向その他全体的に

Table 2 Laboratory findings before and after administration of CMD

Case No.	Name	Ht (%)		Hb (g/dl)		RBC (×10 ⁴)		WBC (×10 ³)		Eos. (%)		Platelet (×10 ⁴)		SGOT (U)		S-GPT (U)		Al-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)		COOMBS' direct		Remarks
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
1	K.Y.	41.1	47.2	14.0	14.9	395	436	7.8	7.3	1.2	1.2	14.3	12.8	23	19	21	19	11.7	13.9	11.1	9.2					
2	K.T.	19.6	20.3	6.6	6.3	185	169	13.5	9.5	2.3	2.3	8.9	8.6	22	19	21	21	25.3	24.9	19.1	25.5					
3	H.S.	36.3	34.9	12.2	11.9	386	371	4.6	6.5			8.5		28	20	9	11	10.7	11.9							
4	H.S.	42.5	37.5	15.0	13.5	478	427	7.6	5.9					20	12	13	8	9.9	8.2							
5	T.W.	33.0		11.0		374		12.9																		
6	J.H.	28.2	31.2	8.8	10.0	254	299	6.4	7.0	2.1	2.1	15.7	14.0	34		12		15.0		8.9						
7	H.S.	15.3	12.4	43.8	37.9	487	401	9.8	7.1	1.0	1.0	19.5	9.8	13	25	18	30	6.8	7.2	10.1	12.2	1.1	1.1			Thrombocytopenia
8	S.O.	37.1	35.0	12.0	11.8	411	398	22.4	7.6	0.1	0.1	26.6	31.6	21	14	17	11	4.0	4.4	11.0	8.0	1.1	1.1			
9	M.T.		40.8				455		8.6					9	16	11	12	6.8								

は変化を認められなかったので投与を継続し、5日目114,000、11日目(投与終了日)98,000、投与終了後5日目141,000と改善傾向を示した。また、全例いずれも直接クームス試験は陰性であり、投与前の皮内テストも全例陰性で、アレルギー反応を示した例もなかった。

したがって、CMDは安全に使用し得る薬剤であるといえる。

V. 考 察

新しい抗生物質の開発は、外科領域において術後感染予防および術後感染性合併症治療の進歩により、手術適応の拡大に与える意義は大きいものである。

今回、CMDを術後になんかの感染性合併症を起こした9例に1日1.0g～6.0gを筋注または点滴静注にて5～15日間投与し、臨床経過および起炎菌の消長などについて検討の結果、7例が著効または有効と効果判定され、満足すべき結果を得た(著効+有効率=77.8%)。無効例は2例(症例7、9)あり、いずれも術後の結腸瘻の症例で、治療、再発を繰り返す難治性腸瘻の患者であった。

Fig. 2 Case 9, M. T. 25 y. M.
Postoperative colonic fistula

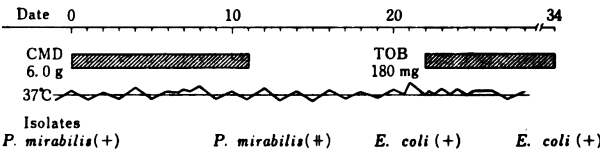


Table 3 Change of sensitivity of isolates from case No. 9

Day	Before	10 th	20 th	34 th
Drug	<i>Proteus mirabilis</i>	"	<i>E. coli</i>	"
CMD	14 mm	0 mm	0 mm	0 mm
ABPC	-	-	-	-
CBPC	-	-	-	-
TC	++	++	+	+
CL	-	-	-	-
CET	-	-	-	-
CER	-	-	-	-
CEZ	-	-	-	-
TOB	+++	+++	+++	+++
GM	+++	+++	+++	+++
CP			+++	
KM				++

もっとも治療が困難であった症例 9 を、臨床経過、起炎菌の推移および感受性からみて、CMD 投与と他剤との併用について考察した (Fig. 2, Table 3)。25 才男性で、鉗子分娩障害による重症精神薄弱の状態にある。急性虫垂炎により他施設にて手術を受けたが、病室での術後の安静が困難で、治療半ばで退院。その後腸癰、イレウスを併発し、施設を転々と変えて難治性腸癰となり、当科に入院した。この間約 2 年、多くの抗生物質を長期間投与されたが治癒にいたらず、入院時 3 カ所の腸癰から腸内容および胆汁の排出をみていた。瘻孔の根治手術を目的に右結腸半切除を行なったが、縫合不全を来とし、再び瘻孔の再発をみたので、患者を中心静脈栄養のもとに管理し、静脈用グロブリン製剤も併用しながら 1 日 6.0 g CMD を投与した。投与前の分離菌は *Proteus mirabilis* で、Table 3 のごとく CMD 感受性は Disc による発育阻止円直径 14 mm でやや感受性であるが、他剤の感受性は TC(卅)、GM(卅)のみでこれ以外は全て耐性となっていた。これは、入院前後に多くの抗生剤を長期にわたり投与されたためと思われる。

投与後 10 日目の菌検査では、起炎菌 *Proteus mirabilis* がすでに CMD 感受性を失っていたので、CMD 投与を中止した。

全身状態が比較的安定してきたので、全ての抗生剤を一時中止した。CMD 投与開始から 20 日目に行なった菌検査の結果では、*Proteus mirabilis* が消失し、*E. coli* が交代菌として認められ、しかも CMD 耐性であった。

これは、多数の抗生剤を長期間投与したために、菌交代後の起炎菌がすでに多くの抗生剤に対する感受性を失っていることが、この症例に認められた。そこで、CMD 使用前後の分離菌および交代菌にも抗菌力の強い Aminoglycoside 系抗生物質 TOB と TC を併用した結果、腸癰の閉鎖にはまだ時間を要するものと思われるが、局所症状および全身状態は薬剤の奏効とあいまって著しく好転した。

この症例にかぎらず、難治性で、起炎菌がすでに多く

の抗生剤に感受性が低く、菌交代現象が容易に予想される場合には、CML に感受性があれば CMD と Aminoglycoside 系 TOB、GM などの併用が有効な併用療法であり、菌交代をある程度防ぎ得るのではないかと考える。

これは今回の検討症例以外にもこの様な菌交代現象を数多く経験するところであり、有効な薬剤の選択に苦慮するところである。

症例 8 は、ダグラス窩からの起炎菌は分離できなかったが、同時に実施した腔分泌物検査では真菌が認められた。この症例は臨床症状が著明に改善されたことから著効と判定し、起炎菌については、真菌に対する CMD 感受性はないことから、起炎菌不明とした。なお、嫌気性培養は実施していないが、嫌気性菌である可能性もあると思われる。

副作用は特になく、血小板減少が 1 例に認められたが、薬剤投与を継続中に改善傾向を示し、CMD によるものかどうか不明である。

文 献

- 1) WICK, W. E. & D. A. PRESTON: Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1(3): 221~234, 1972
- 2) NGU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(2): 177~182, 1974
- 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) FONG, I. W.; E. D. RALPH, E. R. ENGELKING & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(1): 65~69, 1976

CLINICAL EVALUATIONS OF CEFAMANDOLE IN THE PATIENTS WITH POSTOPERATIVE INFECTION IN THE GENERAL SURGICAL FIELD

ICHIRO TEDO, MASAOKI KANBAYASHI, MOTOATSU SHIGEMORI,
MASAYOSHI KUDO, YOICHI GOTO and MASAYOSHI HASEGAWA
The First Department of Surgery, Sapporo City General Hospital

Cefamandole sodium was given to 9 cases of the patients with postoperative infection in the general surgical field. A daily dose of 1~6 g was given by an intravenous drip infusion.

Clinical results of cefamandole sodium were obtained as follows; excellent in 2, good in 5 and poor in 2 out of 9 cases. And bacteriological results of cefamandole sodium were obtained as follows; eliminated in 5, suppressed in 2, unchanged in 1 and unknown in 1 out of 9 cases.

No serious side effects were observed except only in one case of thrombocytopenia.