

Cefamandole の組織内濃度について (特に炎症との関係について)

中村 孝・橋本伊久雄・沢田康夫・三上二郎

天使病院外科

戸次英一・平沢貞子

天使病院内科

加藤 博・松田繁雄

塩野義製薬株式会社製造部醗酵開発部門

新 Cephalosporin 系抗生物質の Cefamandole を術前に 500 mg 筋注し、術中摘出臓器組織内濃度を検索し、次の結果を得た。対象患者は急性虫垂炎 21 例、虫垂炎以外の腹膜炎 2 例、胆石症 20 例、悪性腫瘍による閉塞性黄疸 3 例、その他 4 例計 50 例である。

1. 癌組織および炎症のない組織にはほとんど Cefamandole の移行を認めない。
2. 正常の状態の虫垂では少量かまたはほとんど Cefamandole の移行を認めない。
3. 虫垂炎における虫垂内濃度は炎症程度に比例して増加する。
4. 胆汁内濃度の検索においては総胆管胆汁が胆嚢内胆汁より高値を示し、若干例では血中濃度の 40 倍に達した。
5. 胆嚢壁内濃度は虫垂と同様に炎症程度に比例して増加する。
6. 虫垂炎時の末梢血中濃度も炎症程度に比例して増加する。

結 言

Cefamandole は 1972 年米国 Eli Lilly 社により開発された注射用 Cephalosporin 剤で、従来のものに比して抗菌力の拡大、改善が認められ、諸外国では既に臨床効果が確認されている^{1,2)}。我々も今回本剤を入手、臨床的に応用し、好成績を認めた。

一般に抗生剤の使用に当たっては、臨床上使用量、投与方法、投与間隔の決定が、常に留意されるべき問題点である。従来、これを決定する要素として、起炎菌の MIC の測定、HARRY EAGLE (1953) 等による菌と薬剤の動態、薬剤の血中濃度の動態測定値が参考とされてきた。

しかし、化学療法において最も必要であるのは血中濃度ではなく、目的とする人体炎症組織内の抗生剤の動態であろうが、これを人体において測定する事はほとんど不可能であって、一般には動物実験で各組織内動態を測定し、人体組織内動態を推定しているのが現況である。

我々は、Cefamandole の使用に当たって、手術時にあらかじめ本剤 0.5g を筋注し、切除組織、血液、胆汁、腹水等を採取し、これらに存在する Cefamandole の量を測定し、興味ある結果を得たので報告する。

対 象 と 方 法

Cefamandole は欧米では Cefamandole Nafate として開発されたが、本剤は加水分解により Cefamandole

と蟻酸に分解するために、本邦では Cefamandole sodium として開発が行なわれ、我々の入手した製剤も Cefamandole sodium (CMD と略す) である。CMD は白色結晶状の粉末で水に溶け易く、 $C_{18}H_{17}N_3O_5S_2Na$ の分子式を有し、分子量は 484.5 である。

検索対象は主として腹部の炎症性外科的疾患の患者を用いた。患者は昭和 52 年 9 月から、53 年 4 月までに当院外科に入院した虫垂炎 21 例、その他の腹膜炎 2 例、胆石症 20 例、胆道癌 3 例、その他 4 例の総計 50 例で、年齢は 9 才から 74 才まで、男 23 例、女 27 例である。

胆石症の手術に際して、我々は通常逆行性胆嚢摘出術を施行している。したがって総胆管胆汁採取後、胆管造影を行ない、その後胆嚢摘出を行なうので、総胆管胆汁と、胆嚢内胆汁の間には採取時間に約 10 分程度の差異を生ずる事となる。胆嚢内胆汁は摘出後直ちに採取した。胆嚢壁は切り開き、表面の血液および胆汁をぬぐい去った後、生理食塩液で軽く洗滌して $-20^{\circ}C$ で凍結保存した。血液は遠沈して血清を分離し、凍結保存した。

虫垂は胆嚢と同じく摘出後、内腔を開き内容の糞石等を取除き、表面の血液をぬぐいとり、生理食塩液にて軽く洗滌して凍結保存した。

これらの検体は凍結状態のまま塩野義製薬製造部(兵庫県尼崎市)に送付して CMD 量の測定を行なった。

測定方法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする寒天平板穿孔法であるが、組織は破砕後 M/20 燐酸 buffer (pH 7) を加えてホモジネートを作製し、遠沈後、上澄液を測定に供して行なった。

なお、標準溶液の調製は血清中濃度では Moni-Trol I を、胆汁中および各種組織内濃度では M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

成 績

1. 癌組織における CMD の濃度

直腸癌、乳癌各 1 例に対し、術前に CMD 0.5 g を筋注し、切除部分の血行遮断時の末梢血 CMD 濃度および切除各組織の濃度を測定した。直腸癌では切除までに筋注後 3 時間を要したが、その際の血清濃度は 1.7 $\mu\text{g/ml}$ 、乳癌では 1 時間 30 分後で 6.8 $\mu\text{g/ml}$ を得たが、切除した癌組織、正常直腸、乳腺、皮下脂肪等の組織内 CMD 濃度はすべて trace との値を得た (Table 1)。

2. 他疾患開腹時に切除した虫垂内 CMD 濃度

虫垂炎以外の疾患で開腹し、診療上の必要から、あるいは患者の依頼により虫垂切除を行なう事は日常あり得る事である。我々はこのように時に切除した虫垂を利用して、炎症のない虫垂内の CMD 濃度および、虫垂以外の臓器を原因とする腹膜炎時の虫垂内の CMD 濃度を測定した。結果は Table 2 に示すとおりである。

右卵管膿瘍から腹膜炎となった 22 才の女性の虫垂内 CMD 濃度は trace であり、急性肺炎による汎発性腹膜炎の 68 才の男性の虫垂も表面上はかなりの充血を認められたにもかかわらず、CMD 濃度は trace であった。しかし、この際の末梢血内 CMD 濃度はそれぞれ 10.0, 5.1 $\mu\text{g/ml}$ で、膿性腹水 CMD 濃度は 2.9 および 5.5 $\mu\text{g/ml}$ を得た。

胆石症手術時に切除した虫垂内 CMD 濃度は、胆嚢壁および A, B 胆汁に比べて極めて低い値を示している。

3. 虫垂炎患者の CMD 虫垂組織内濃度

7 例のカタル性虫垂炎においては、虫垂の CMD 濃度は 1 例を除き測定限界以下であった。やや炎症程度の進んだ蜂窩織炎性の虫垂炎 6 例では、3.0~6.0 $\mu\text{g/g}$

Table 1 Concentrations of cefamandole in human tissues from patients with cancer following intramuscular administration (500 mg, 30 minutes before operation)

No. Name	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis	Time after injection	Cefamandole concentration		
					Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Tissues ($\mu\text{g/g}$)	
1. K.N.	32 M	67	Rectal cancer	3 hrs.	1.7	Rectal cancer tissue: Trace	Healthy rectal wall: Trace Omentum: Trace
2. T.K.	56 F	47	Left breast cancer	1 hr. 30 min.	6.8	Breast cancer tissue: Trace	Subcutaneous fatty tissue: Trace

Table 2 Concentration of cefamandole in removed appendix from patients with abdominal diseases other than appendicitis after intramuscular administration (500 mg, 30 minutes before operation)

No. Name	Age Sex	Body weight (kg)	Diagnosis (Method of operation)	Time after injection	Cefamandole concentration		
					Appendix ($\mu\text{g/g}$)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Bile or other tissues ($\mu\text{g/ml}$ or g)
1. M.K.	30 F	47	Cholecystitis with cholelithiasis (Cholecystectomy)	25 min.	3.5	2.5	B-Bile: 55.8 Gallbladder: 39.0
2. Y.K.	22 F	55	Peritonitis with right pyosalpinx (Drainage)	35 min.	Trace	10.0	Ascites: 2.9
3. F.U.	68 M	47	Panperitonitis with acute pancreatitis (Drainage)	45 min.	Trace	5.1	Ascites: 5.5
4. F.H.	30 M	73	Cholecystitis with cholelithiasis (Cholecystectomy) (Cholelithotomy)	1 hr.	Trace	4.5	B-bile: 11.4 Gallbladder: 5.5
5 S.S.	29 F	60	Ditto	1 hr. 10 min.	Under 0.3	3.3	A-bile: 6.1, B-bile: 10.7 Gallbladder: 7.5
6. S.O.	40 F	58.5	Ditto	1hr. 24 min.	Trace	3.6	A-bile: 155.9, B-bile: 16.1 Gallbladder: 6.0
7. H.S.	44 M	72	Cholecyst-duodenal fistula (Cholecystectomy) (Duodenostomy)	2 hrs. 05 min.	Trace	4.8	A-bile: 67.6 Gallbladder: Trace

Table 3 Concentration of cefamandole in human tissues from patients with appendicitis after intramuscular administration, grouped by pathological inflammatory degree in the appendix (500 mg, 30 minutes before operation)

No. Name	Age · Sex	Body weight (kg)	Time after injection	Cefamandole concentration			Method of operation
				Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Appendix ($\mu\text{g/g}$)	Ascites ($\mu\text{g/ml}$)	
1. M. S.	23 · M	60.5	30 min.	7.7	Trace		Appendectomy
2. M. E.	15 · M	48	30 min.		Under 0.3		
3. J. S.	17 · F	54.5	30 min.	9.3	3.0		
4. M.K.	17 · F	56	1 hr.	8.9	Trace		
5. K. W.	13 · M	32	1 hr. 10 min.	8.7	Trace		
6. S. N.	36 · F	42	1 hr. 10 min.	6.0	Under 0.3		
7. Y. N.	23 · F	56	1 hr. 30 min.	3.5	Trace		
2. Appendicitis phlegmonosa							
1. R. K.	19 · F	45	25 min.	11.2	4.5		Appendectomy
2. E. T.	25 · F	53	40 min.	14.8	4.5		
3. A. M.	17 · F	46	40 min.	10.3	6.0		
4. K. S.	14 · F	51.5	1 hr. 10 min.	6.2	4.5		
5. M. K.	9 · F	29.5	1 hr. 10 min.	15.4	5.0		
6. R. Y.	32 · M	60	1 hr. 20 min.	2.6	3.0		
3. Appendicitis gangrenosa							
1. T. Y.	27 · F	37	35 min.	16.6	6.5		Appendectomy
2. M. E.	51 · M	65	35 min.	16.9	9.5		
3. A. H.	58 · F	52	40 min.	15.5	7.0		
4. J. W.	11 · M	45	45 min.	12.8	6.5		
5. T. O.	15 · M	49.5	45 min.	11.8	5.5		
6. M. Y.	71 · M	55	1 hr. 10 min.	7.4	4.0		
4. Appendicitis perforativa with acute peritonitis purulenta							
1. H. M.	28 · M	58	25 min.	10.2	3.5	0.8	Appendectomy with drainage
2. M. S.	36 · M	63	37 min.	9.4	5.5	3.7	

Table 4 Concentration of cefamandole in bile from patients, who had undergone PTCB for obstructive jaundice after intramuscular administration of 500 mg

Case 1. Y. Y. male, 54 years old, body weight 56 kg, cancer of liver hilus				
	30 minutes	60 minutes	90 minutes	120 minutes
Plasma	Trace	1.5 $\mu\text{g/ml}$	0.8	Trace
Bile		0.8		0.8
Case 2. T. K. female, 70 years old, body weight 49 kg, cancer of hepatic duct				
Plasma	23.8	17.4		10.5
Bile		1.1	1.8	1.7
Case 3. K. A. female, 72 years old, body weight 71 kg, cancer of choledochus				
Plasma	3.5	1.4	1.0	0.8
Bile		1.0		Trace

Table 5 Concentration of cefamandole in human tissues from patients with cholelithiasis and cholecystitis after intramuscular administration (500 mg, 30 minutes before operation)

No. Name	Age · Sex	Body weight (kg)	Time after injection	Cefamandole concentration						Remarks
				Plasma (µg/ml)	Bile in bile-duct (µg/ml)	Bile in gallbladder (µg/ml)	Wall of gallbladder (µg/g)	Other tissues (µg/g)		
1. M. K.	30 · F	47	25 min.	2.5		55.8	39.0	Appendix : 3.5		
2. F. H.	30 · M	73	1 hr.	4.5		11.4	5.5	Appendix : Trace		
3. T. K.	53 · M	64	1 hr.	4.5	Trace		14.0			
4. S. S.	29 · F	60	1 hr. 10 min.	3.3	6.1	10.7	7.5	Appendix : Under 0.3		
5. T. N.	74 · M	51.5	1 hr. 10 min.		0.7	Trace			Pancreatic cancer with obstructive jaundice	
6. K. T.	35 · F	58	1 hr. 20 min.	2.9	61.9	9.3	9.0			
7. H. T.	25 · M	70	1 hr. 20 min.	5.3	90.0	11.5	24.0	Omentum : Trace		
8. T. Y.	60 · F	64	1 hr. 23 min.			Trace	10.0			
9. S. O.	40 · F	58.5	1 hr. 24 min.	3.6	155.9	16.1	6.0	Appendix : Trace		
10. K. Y.	58 · F	61.5	1 hr. 35 min.	4.4	110.0	22.9	50.0			
11. K. K.	57 · F	51	1 hr. 35 min.	Trace	3.8					
12. C. M.	69 · F	59.5	1 hr. 36 min.	8.7	16.5	0.3	4.5			
13. T. S.	51 · M	70	1 hr. 37 min.	8.1	34.3		Trace			
14. R. I.	44 · F	56	1 hr. 40 min.	4.7	42.8		28.0			
15. S. N.	41 · F	65	2 hrs.	3.5	1.1	Trace	Trace			
16. Y. N.	52 · F	54	2 hrs.	4.4	58.1	0.5	2.5			
17. F. U.	68 · M	49.5	2 hrs. 05 min.	Trace	3.3	0.8	Under 0.3			
18. H. S.*	44 · M	72	2 hrs. 05 min.	4.8	67.6		Trace	Appendix : Trace		
19. J. K.	58 · M	64	2 hrs. 20 min.	2.7	108.9	2.2	2.0			
20. H. O.	68 · M	67	2 hrs. 23 min.	3.5	5.6	7.5	7.0			

* Cholecyst-duodenal fistula

Table 6 Concentration of cefamandole in human tissues from patients with cholelithiasis and cholecystitis after intramuscular administration (500 mg, 30 minutes before operation) in relation to laboratory findings before operation and inflammatory degree of gallbladder

Case No.	Age · Sex	Time after injection	Cefamandole concentration				Laboratory findings before operation			Inflammatory degree of gallbladder
			Plasma (μg/ml)	Bile in bile-duct (μg/ml)	Bile in gallbladder (μg/ml)	Wall of gallbladder (μg/ml)	S-GOT	S-GPT	ALP	
1.	30 · F	25 min.	2.5		55.8	39.0	13	7	4.5	(++)
2.	30 · M	1 hr.	4.5		11.4	5.5	15	34	7.7	(++)
3.	53 · M	1 hr.	4.5	Trace		14.0	14	8	7.8	(++)
4.	29 · F	1 hr. 10 min.	3.3	6.1	10.7	7.5	12	7	5.6	(+)
5.	74 · M	1 hr. 10 min.		0.7	Trace		24	26	38.8	(+)
6.	35 · F	1 hr. 20 min.	2.9	61.9	9.3	9.0	12	7	3.9	(++)
7.	25 · M	1 hr. 20 min.	5.3	90.0	11.5	24.0	14	14	7.8	(+++)
8.	60 · F	1 hr. 23 min.			Trace	10.0	16	10	6.3	(++)
9.	40 · F	1 hr. 24 min.	3.6	155.9	16.1	6.0	17	10	4.7	(++)
10.	58 · F	1 hr. 35 min.	4.4	110.0	22.9	50.0	10	7	8.9	(+++)
11.	57 · F	1 hr. 35 min.	Trace	3.8			23	32	7.6	(+)
12.	69 · F	1 hr. 36 min.	8.7	16.5	0.3	4.5	44	67	10.1	(+)
13.	51 · M	1 hr. 37 min.	8.1	34.3		Trace	18	26	5.6	(+)
14.	44 · F	1 hr. 40 min.	4.7	42.8		28.0	12	8	7.8	(++)
15.	41 · F	2 hrs.	3.5	1.1	Trace	Trace	12	12	6.0	(+)
16.	52 · F	2 hrs.	4.4	58.1	0.5	2.5	22	11	5.3	(+)
17.	68 · M	2 hrs. 05 min.	Trace	3.3	0.8	Under 0.3	23	13	5.5	(+)
18.*	44 · M	2 hrs. 05 min.	4.8	67.6		Trace	31	28	7.5	(+)
19.	58 · M	2 hrs. 20 min.	2.7	108.9	2.2	2.0	46	24	6.8	(+)
20.	68 · M	2 hrs. 23 min.	3.5	5.6	7.5	7.0	33	64	18.4	(++)

* Cholecyst-duodenal fistula

であり、さらに、壊疽性虫垂炎 6 例においては、4.0~9.5 μg/g の成績を得た。この際の血中濃度はカタル性比して蜂窩織炎性、壊疽性ともに高値を示した。さらに、虫垂穿孔による腹膜炎を合併した 2 例での虫垂の CMD 濃度は、むしろ前記のグループより低値をしめし、3.5 および 5.5 μg/g の数値を得た。これは局所の循環が不良となったためと考えている (Table 3)。

4. 閉塞性黄疸に対する PTC D 時の胆汁内濃度

3 例について検索したが、全例癌患者のためか、胆汁内移行はかなり少量であった。なお、検体の採取は PTC D 施行後 3~4 日に行なっている (Table 4)。

5. 胆石症における総胆管胆汁、胆嚢内胆汁および胆嚢組織内濃度

開腹後まず胆嚢動脈を結紮、ついで胆嚢管を結紮、胆嚢管からカテーテルを総胆管に挿入し、術中胆管造影に先立って、A 胆汁を採取した。ついで胆嚢を摘出し、B 胆汁および胆嚢壁組織を採取した。胆嚢摘出時に末梢血を採血した。手術の 30 分前に筋注した CMD の、これらの組織、胆汁、血液中の濃度を Table 5 にしめす。

数値のばらつきは極めて大きい、総胆管内胆汁中の CMD 濃度は胆嚢内胆汁中濃度の 10 倍、末梢血の 40

倍に達する症例もあり、一般に総胆管胆汁は、胆嚢内胆汁より高値をしめした。膵頭癌による閉塞性黄疸例の胆汁内濃度は低値をしめした。

胆嚢壁内濃度は炎症状態の強い、壁の肥厚の厚いもの程高値をしめすようである。

術前の肝機能との関連を Table 6 に示したが、GOT, GPT, AL-P については、AL-P の高値のものが、胆汁内濃度が低い値をしめした。

6. 総胆管ドレナージ例における CMD, CEZ の比較

総胆管結石、胆管炎を合併し胆嚢を摘出した 70 才、体重 45 kg の女性に、手術 2 週間後に CMD, CEZ を cross over 法で各 1 g ずつ静注投与し、総胆管挿入チューブからの排出胆汁を採取し、両剤の胆汁中濃度を比較した。CMD の血中濃度は、直後 184.6 μg/ml, 30 分後 25.7 μg/ml, 1 時間後 12.3 μg/ml, 2 時間後 4.3 μg/ml であり、CEZ の血中濃度は、直後 29.7 μg/ml, 30 分後 9.6 μg/ml, 1 時間後 6.2 μg/ml, 2 時間後 3.1 μg/ml, 3 時間後 1.8 μg/ml, 6 時間後 0.5 μg/ml と CMD が CEZ より高値をしめした。これに対して直後、30 分後、1 時間後、2 時間後、3 時間および 6 時間後に採取した胆汁中の CMD および CEZ はすべて trace

であって、比較はできなかった。

7. BUERGER 氏病 (慢性閉塞性動脈炎) における下腿切断時の組織内 CMD 濃度

BUERGER 氏病 (TAO) は、動脈閉塞のため末梢の血行は極度に不良となるが、CMD 0.5 g 筋注 1 時間後に切断した下肢の各組織内の CMD 濃度を 36 才男性の 1 例で測定したが、切断肢上部の皮膚では 10.5 $\mu\text{g/g}$ 、神経組織では 20.5 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉組織では 0.3 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。

考 按

化学療法施行時に、目的とする炎症臓器組織内に充分な量の抗生剤が移行しているかどうかは極めて興味ある問題である。組織内濃度に関する因子には、薬剤の投与方法、患者の腎機能、あるいは炎症組織の炎症の程度、さらには抗生剤そのものの種類による特異性等種々の要素がある。

今日薬剤の吸収・排泄は、血中濃度の推移、尿中への排泄状態、さらには胆汁等の体液中濃度の推移で検索されている。しかし、薬剤の適正な投与量あるいは投与間隔を決定するのに一層重要なものは、目的とする臓器組織内の濃度の推移であろう。

臓器組織内濃度の検索は動物実験で数多く行なわれている。しかし、動物に人体内における同様の病態を作り出す事は非常に困難であり、動物実験の結果をそのまま臨床に応用する事も出来ない。

臨床、特に外科系においては種々の組織を摘出する機会がある。この機会を利用して抗生剤等の組織内濃度を測定する試みは既に各種の薬剤で多くの研究者により行なわれている。しかし、動物実験と異なり、測定に供し得る臓器内濃度は one point だけであり、経時的に追う事は不可能に近い。勿論この研究が被検者たる患者自身にも、その薬剤を与える事がプラスであるように行なうべきである事は論を待たない。したがって、数多くの種々の薬剤の集積から組織内動態を類推する他はなくこれらの研究の 1 つ 1 つが極めて貴重なものであると云えよう。

これらには 1974 年大久保らの Carbenicillin の臓器内濃度の研究もあり⁹⁾、ハンガリーの Kiss らは肺、心筋、弁膜等の Methicillin, Gentamicin⁽⁴⁻⁶⁾ などの組織内濃度を測定している。また、最近では谷村らは Cefoxitin, Cefotiam^{7,8)} などにおいて胆嚢組織の組織内濃度を検索している。

我々も既に、DOXY の静注剤⁹⁾、DKB の筋注¹⁰⁾、BAPC の内服剤など¹¹⁾ で人体組織内濃度の検索を行ってきた。今回の CMD の研究を加えての検索結果から

仮説的にはあるが、抗生剤の組織内動態の傾向を考えてみたい。

1. 血中濃度は投与量に比例して上昇し、投与方法では静注が最も高く、点滴静注がこれに次ぎ、続いて筋注、内服の順が一般の傾向である。そのピークは静注では静注直後、点滴では点滴時間および薬剤の排出速度により異なるが、原則として点滴終了時、筋注では大部分のものは 15 分ないし 30 分後、内服はこれより遅れる傾向にある。ピークからの減少は排泄能力と薬剤によって差異があるが、一定のパターンを描いて減少する。

2. 炎症を有している組織は、そこへの局所循環が確保されている限り、炎症程度に比例して組織内濃度が高く、薬剤により差異があるが、組織内濃度は薬剤の血中濃度のピークに比例する。つまり、炎症組織内の抗生剤の濃度は、炎症の程度と血中濃度に比例して上昇する。しかも、血中濃度は低下しても比較的長時間高濃度を保つ。

3. 炎症を有しない正常組織はほとんど抗生剤をとりこまないか、あるいは一時的に濃度が上昇してもすぐ排出してしまい、ほとんど蓄積を行なわない。この典型的な例は brain-blood barrier の存在が知られる脳脊髄液においてであるが、blood-tissue barrier というべき現象があるのではなからうか。もちろん、血流の豊富な臓器組織と、血流の比較的乏しい組織の間には差異があると考えられるが、今後検討されるべき問題であろう。これに反して抗腐剤では正常組織でもかなりの量の存在が認められる^{12,13)}。

要約すれば、炎症組織は必要とする抗生剤を比較的早い時期から集め始め、比較的長時間高濃度を保とうとする傾向があり、炎症のない組織は一時的に吸収してもすぐ排泄してしまうといえよう。

抗生剤の投与量、投与間隔の決定は临床上極めて大きな問題であるが、今日では、起炎菌の MIC、血中濃度の推移、さらには HARRY EAGLE らによる細菌の発育動態から決定されている。しかし、本質的には目的とする炎症組織内の濃度の推移が要素となるべきで、これと起炎菌の MIC との組合せが決定要因とならねばならないといえる。

今後さらに研究を重ねて、組織内濃度の動態を検索し、さらに加えて組織への薬剤の移行を増強する要因と考えられる消炎剤、MSD, Urokynase などの併用時の検索を重ねていきたいと考えている。

文 献

- 1) LEVINE, L.R. & E. McCAIN: Clinical experience with cefamandole for treatment of serious bone and joint infections. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 119~S 124,

May, 1978

- 2) Cefamandole, 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム IV, 1978
- 3) 大久保 晃, 山本政勝, 他: 人手術例における Carbenicillin の血中濃度と臓器内濃度について。Chemotherapy 22: 140~141, 1974
- 4) Kiss, J.; *et al.*: Untersuchung der Methicillinkonzentration im Serum, in der perikardialen Flüssigkeit und im Myokard beim Menschen. Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungaricae, Tomus 16: 351~357, 1975
- 5) Kiss, J.; *et al.*: Pharmacokinetic study of rifampicin in biliary surgery. Int. J. Clin. Pharmacol. 16: 105~109, 1978
- 6) Kiss, J.; *et al.*: Gentamicin in cardiac surgery. Acta Chirurgica Academiae Scientiarum Hungariae 18: 133~139, 1977
- 7) 谷村 弘, 竹中正文, 日笠頼則, 他: 胆道感染症の化学療法(Ⅲ)とくに Cefoxitin の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 26(Suppl.):412~428, 1978
- 8) SCE-963, 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, 1978
- 9) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫: Doxycycline の組織内濃度について。Jap. J. Antibiot. 28: 775~777, 1975
- 10) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26: 377~378, 1978
- 11) NAKAMURA, T.; *et al.*: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4): 202~205, 1979
- 12) NAKAMURA, T.; *et al.*: FH 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil concentrations in human cancer tissues after oral administration. Current Chemotherapy, Proceeding of the 10th International Congress of Chemotherapy, 1132~1135, 1978
- 13) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 他: 癌患者における 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (Helpa カプセルおよび静注剤) の組織内濃度について。診療と新薬 16: 167~174, 1979

CEFAMANDOLE CONCENTRATIONS IN VARIOUS TISSUES FROM PATIENTS

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI and SADA KO HIRASAWA

Department of Medicine, Tenshi General Hospital

HIROSHI KATOH and SHIGEO MATSUDA

Department of Fermentative Product Laboratories, Shionogi & Co. Ltd.

A new antibiotic drug of cephalosporin, cefamandole sodium for parenteral use was used. The patients were 50 cases, 27 cases were female and 23 male. 21 cases of them were those with appendicitis, 20 cases with cholecystitis and cholelithiasis, 3 with obstructive jaundice who had undergone PTCD, 2 with peritonitis without appendicitis and 4 with rectal cancer, breast cancer, pancreatic cancer or BUEBERG'S disease, each.

Cefamandole in a dose of 500 mg was given by intramuscular administration 30 minutes before operation. Plasma samples and tissue specimens of different tissues were taken during the operation. Determination of cefamandole concentration was performed according to the bioassay method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the assay strain.

In the rectal and breast cancer patients, cefamandole concentrations in cancer tissues, healthy rectal wall and normal mammary gland were all indeterminable. In cases with appendicitis, cefamandole concentration in appendices were directly proportional to the degree of pathological inflammatory changes.

Concentrations of cefamandole in A-bile from some patients with cholelithiasis were much higher than those of plasma. Cefamandole concentrations obtained in A-bile, B-bile and gallbladder wall were higher than the MIC values of cefamandole for majority strains of *E. coli* and *Klebsiella*.