

抗生剤の胆道系組織内濃度について
(Cefamandole の筋注による検索および内科的治療との関連について)

戸次英一・平沢貞子

天使病院内科

沢田康夫・橋本伊久雄・中村孝・三上二郎

天使病院外科

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 系抗生物質である Cefamandole を使用し、胆道系組織内濃度および臨床効果について若干の治験を得た。

急性または亜急性胆嚢炎および胆管炎の治療に Cefamandole を用い、著効 1 例、有効 3 例、やや有効 3 例、無効 0 の成績を得た。これらの手術に際して血清、A 胆汁、B 胆汁および胆嚢壁を採取し、その Cefamandole 濃度を測定した。得られた測定値は *E. coli*, *Klebsiella* の大部分をカバーできる MIC 値を上まわっており、今回の臨床成績ともあわせて考え胆道系疾患における Cefamandole の有用性を認めた。

なお、副作用は全例に認められなかった。

緒言

近年本邦においても、胆石症、胆嚢炎の胆道系疾患患者の治療を行なうことが多くなり、特に急性胆嚢炎の救急患者を扱うことも増加してきている。

これらの患者の多くは、入院の上抗生剤によって化学療法を行なうことが多いが、日常使用される抗生剤が、目的とする胆嚢等の炎症組織にどの程度移行しているかは、極めて興味ある問題である。

我々は、1972年米国 Eli Lilly 社にて開発された新しい Cephalosporin 剤、Cefamandole (CMD と略す) を使用し、入院中の急性および亜急性胆嚢炎患者の治療を行ない、同時に Cholecystography 等の検索を施行して、胆石症の診断確定後に外科に転科させ、手術を行なったが、その手術前に CMD 500mg を筋注し、術中採取した胆汁、末梢血、摘出胆嚢等の CMD 濃度を測定し、臨床的に使用した CMD の効果との関連を検討して、若干の興味ある所見を得たので報告する。

症例および検索方法

1) 使用薬剤

Cefamandole は、欧米では Cefamandole nafate として開発されたが、Cefamandole nafate は体内で Cefamandole と蟻酸に分解されるために、本邦では Cefamandole sodium (CMD と略す) として開発され提供された。CMD は白色結晶状の粉末で、水に易溶性、 $C_{18}H_{17}N_6O_5S_2Na$ の分子式を有し、分子量 484.5 の物質

である。通常の用量として 500 mg を筋注、または 1~2 g を静注または点滴静注で使用する。CEZ に比して吸収も早く、主として腎から排泄され、排泄も早い。

2) 対象症例

当院内科および外科に入院中の急性および亜急性胆嚢炎患者のうち、CMD による点滴静注治療を行ない、炎症々状軽快後手術を施行し、手術前に CMD 500 mg を筋注し、術中に A 胆汁、B 胆汁、胆嚢組織等を採取し、その CMD 濃度を測定し得たもの 4 例と、胆嚢炎に腹膜炎を合併し胆嚢摘出術を施行、その際同様に CMD 濃度を測定した患者で、術後更に腹膜炎治療および術後感染予防の目的で CMD の点滴静注を行なった 3 例の計 7 例を対象とした。

検討期間は昭和 52 年 9 月から 53 年 3 月までの 7 ヶ月間である。

3) 試料採取および CMD 濃度測定方法

術中胆管造影時に A 胆汁を採取、胆嚢摘出後直ちに B 胆汁を採取し、胆嚢摘出時に末梢血 5 ml を採血した。胆嚢は壁を開き、表面の血液、胆汁等をぬぐい去った後、生理食塩液にて軽く洗滌し、血液は遠心沈澱にて血清を分離し、これらの試料を $-20^{\circ}C$ にて凍結保存した。

検体は凍結状態のまま塩野義製薬株式会社製造部(兵庫県尼崎市)に送付して CMD 濃度の測定を行なった。

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、組織は破碎後 M/20

リン酸 buffer (pH7.0) を加えてホモジネートを作製し、遠沈後、上清液を測定に供した。

なお、標準溶液の調製は血清中濃度では Moni-Trol I を、胆汁および胆嚢壁中濃度では M/20 リン酸 buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

検 討 成 績

急性または亜急性胆嚢炎および慢性胆嚢炎の急性増悪で入院し、CMD による点滴静注治療を行なった4例の臨床効果およびその後施行した手術時の各組織の CMD 濃度の測定結果を Table 1 にしめす。

症例 1 は、昭和 52 年 9 月 27 日上腹部痛が現われ、10 月 1 日入院、急性胆嚢炎として ABPC、1 日 2~4 g を 9 日間点滴静注使用し、一時軽快せるも 10 月 24 日再発し、筋性防禦著明となり、CMD 1 日 1 g 使用し、16 日後症状軽快し、11 月 8 日手術を施行した。臨床効果は投与開始 2 週後にも筋性防禦が存在し、時に発熱を伴うためやや有効と判定したが、筋注 1 時間後の抽出胆嚢壁の CMD 濃度は 5.5 g/g であった。

症例 2 は、糖尿病にて治療中、黄疸および肝機能の悪化、上腹部痛が現われ、肝炎兼肺炎として治療し、一時症状は軽快したが、52 年 11 月 20 日発熱および黄疸増強し、胆管炎として CBPC 1 日 5 g による治療を 5 日間行なうも無効のため、11 月 25 日から CMD 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注による治療を行ない、下熱は認めたと黄疸等の症状は改善せず、臨床効果はやや有効としたが、Drainage による黄疸軽減を目的として、12 月 6 日開腹術を施行した。開腹にて臍頭部の腫瘍を認め、臍頭部癌と判明、全身状態も不良のため胆嚢嚢を作製した。この際の B 胆汁から *Klebsiella* および *E. coli* を得た。また、A 胆汁中の CMD 濃度は 0.7 $\mu\text{g/ml}$ 、B 胆汁中では trace であったが、胆嚢壁内の CMD 濃度の測定はできなかった。

症例 3 は、52 年 12 月 13 日急性腹症にて入院、12 月 14 日穿孔性腹膜炎との診断で開腹し、虫垂の変化は少なく、急性肺炎と判明した。この際、術前に CMD 500 mg を投与し、手術時に腹水、血清、虫垂等を採取し、その CMD 濃度を測定した。注射後 45 分の値は、血清中では 5.1 $\mu\text{g/ml}$ 、腹水中には 5.5 $\mu\text{g/ml}$ の値を得たが、虫垂内濃度は虫垂の充血が著明であったにもかかわらず、trace であった。この患者は、手術時、腹腔内の触診により腫大した腹膜に包まれた胆嚢を確認し、結石も触知していた。術後 CMD 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴にて軽快、一時退院し、53 年 1 月 2 日再入院、CEX 1,500 mg/day を経口投与していたが、1 月 11 日筋性防禦が上腹部に強くなり、CMD の同様の治療を再

開し、4 日後に筋性防禦等の症状が著明に軽快し、CMD の臨床効果は有効とした。1 月 19 日、胆嚢摘出術を施行した。前回の手術時同様、術前に CMD 500 mg を筋注し、術中に採取した各種検体中の CMD 濃度を測定した。A 胆汁中濃度は 3.3 $\mu\text{g/ml}$ 、B 胆汁中は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、血清中は trace であり、胆嚢壁内の濃度は 0.3 $\mu\text{g/g}$ 以下であった(注射後 2 時間 5 分値にて)。

第 4 例は、胆嚢および胆管内結石による慢性胆嚢胆管炎の急性増悪で、8 月 18 日から CEZ 4 g および DKB 200 mg/day で 20 日間治療し、症状はやや軽快したが、9 月 6 日から CMD 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注を行ない、胆嚢造影等の検査にて臨床効果はやや有効と判定したが、起炎菌では、9 月 6 日の十二指腸ゾンデによって採取した B 胆汁から *Klebsiella* および *E. coli* を得たが、9 月 21 日の B 胆汁では起炎菌は消失していた。9 月 22 日に手術を施行したが、CMD 500 mg 筋注後 2 時間 23 分の CMD 濃度は、血清中 3.5 $\mu\text{g/ml}$ 、A 胆汁中 5.6 $\mu\text{g/ml}$ 、B 胆汁中 7.5 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内 7.0 $\mu\text{g/g}$ の値を得た。この患者は、術後 2 日目に急性心不全を合併して死亡したが、術後、抗生剤は CBPC を使用していた。

Table 2 は、胆道系手術の術後に、胆管炎、腹膜炎および創感染予防の目的にて CMD を使用したグループの表である。

症例 1 は、52 年 10 月 2 日から上腹部痛が現われ、胆嚢炎として ABPC 経口剤 1 日 1,500 mg の投与を受けていたが次第に増悪し、臨床検査にて胆石が発見され、10 月 20 日入院、10 月 25 日手術を施行した。手術時、胆嚢および胆管内に結石があり、胆嚢胆管炎を合併し、炎症は周辺臓器に及び、中等度の腹膜炎を合併していた。術中の胆管内胆汁から *E. coli* を検出した。CMD 500 mg を筋注してから 1 時間 36 分後に採取した血清、胆汁および組織内の CMD 濃度は、血清中が 8.7 $\mu\text{g/ml}$ 、A 胆汁中 16.5 $\mu\text{g/ml}$ 、B 胆汁中 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内 4.5 $\mu\text{g/g}$ という成績を得た。なお、本例では胆嚢管への結石嵌入を認めたと、完全閉塞はなかった。

本例に術後 CMD 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注を行なった結果は有効であって、術後 12 日目に CMD 投与を中止、16 日目に退院した。なお、本例では CMD 投与後 2 日目に GOT、GPT 値の中等度上昇を認めたと、これは手術のためと考えられ、そのまま投与を継続したが、特に治療することなく正常に復した。

症例 2 は、5~6 年前から胆石発作をくりかえしていたが、52 年 8 月胆嚢造影で結石が証明され、10 月 25 日入院、11 月 1 日胆嚢摘出、総胆管切開術を施行した。この際、炎症は周辺に波及し、大網膜等の癒着を認

Table 1 Clinical effect of cefamandole after intravenous drip infusion in the preoperative patients with cholecystitis and cholangitis, and cefamandole concentration in tissues during operation after 500 mg intramuscular administration in the same patients.

Case 1 F. H., male, 30 years old, body weight 73 kg
Subacute cholecystitis with cholelithiasis
Operation method : Cholecystectomy and choledochotomy
S-GOT, S-GPT and Al-P before operation : 24, 34 and 7.7
Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (++)

Cefamandole concentration during operation after 500 mg i.m.					Clinical effect of cefamandole for preoperative chemotherapy			
Time after injection (500 mg, i.m.)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Bile in bile-duct ($\mu\text{g/ml}$)	Bile in gallbladder ($\mu\text{g/ml}$)	Wall of gallbladder ($\mu\text{g/g}$)	Cefamandole Dose, Duration	Organism in operation	Clinical effect	Side effect
1 hr.	4.5		11.4	5.5	1 g, 16 days (1 x 1)	No growth	Fair	None

Case 2 T. N., male, 74 years old, body weight 51.5 kg
Acute cholangitis with diabetes mellitus and obstructive jaundice caused by pancreatic cancer
Operation method : Cholecystic fistula with cholecystotomy
WBC, S-GOT, S-GPT and Al-P before operation : 14,100, 24, 26 and 38.8
Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (+)

1 hr. 10 min.		0.7	Trace		4, 12 (2 x 2)	<i>Klebsiella E. coli</i>	Fair	None
---------------	--	-----	-------	--	---------------	---------------------------	------	------

Case 3 F. U., male, 68 years old, body weight 45.5 kg
Acute cholecystitis with peritonitis and pancreatitis
Operation method : Cholecystectomy and choledochotomy
S-GOT, S-GPT and Al-P : 23, 13 and 5.5
Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (+)

2 5	Trace	3.3	0.8	< 0.3	4, 9 (2 x 2)	No growth	Good	None
-----	-------	-----	-----	-------	--------------	-----------	------	------

Case 4 H. O., male, 68 years old, body weight 67 kg
Chronic cholangitis with cholelithiasis
Operation method : Cholecystectomy and choledochotomy
S-GOT, S-GPT and Al-P before operation : 33, 64 and 18.4
Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (++)

2 23	3.5	5.6	7.5	7.0	4, 15 (2 x 2)	<i>Klebsiella E. coli</i>	Fair	None
------	-----	-----	-----	-----	---------------	---------------------------	------	------

めた。術前に筋注した CMD 500 mg の 2 時間後における血清、胆汁および胆嚢壁内濃度は、血清中 4.4 $\mu\text{g/ml}$ 、A 胆汁中 58.1 $\mu\text{g/ml}$ 、B 胆汁中 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内 2.5 $\mu\text{g/g}$ であった。なお、この際 B 胆汁を培養したが、細菌の発育は認められなかった。本例も術後 CMD 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注を行なったが、9

日間で中止し、良好な成績を得た。

症例 3 は、2 年前から胆嚢炎として治療を受けていたが、52 年 9 月 19 日から、腹痛、嘔吐、発熱が現われ 9 月 21 日入院、CBPC 5 g および CET 4 g/day の治療を 22 日間施行し、全身状態は良好となったが、右上腹部の筋性防禦が強かつ持続するため、10 月 13 日

Table 2 Cefamandole concentration in various tissues during operation after 500 mg intramuscular administration in the patients with cholecystitis, and clinical effect of cefamandole after intravenous drip infusion in the postoperative same patients

Case 1 C. M., female, 67 years old, body weight 57 kg
Acute cholecystitis, cholangitis and peritonitis with cholelithiasis
Operation method : Cholecystectomy and choledochotomy
S-GOT, S-GPT and Al-P before operation : 44, 67 and 10.1
Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (+)

Cefamandole concentration during operation after 500 mg i.m.					Clinical effect of cefamandole for postoperative chemotherapy			
Time after injection (500 mg, i.m.)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Bile in bile duct ($\mu\text{g/ml}$)	Bile in gallbladder ($\mu\text{g/ml}$)	Wall of gallbladder ($\mu\text{g/g}$)	Cefamandole Dose, Duration	Organism in operation	Clinical effect	Side effect
1 hr. 36 min.	8.7	16.5	0.3	4.5	4 g, 12 days (2 x 2)	<i>E. coli</i>	Good	None

Case 2 Y. N., female, 52 years old, body weight 54 kg
Acute cholecystitis and peritonitis with cholelithiasis
Operation method : Cholecystectomy and choledochotomy
S-GOT, S-GPT and Al-P : 22, 11 and 5.3
Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (+)

2	4.4	58.1	0.5	2.5	4 , 9 (2 x 2)	No growth	Good	None
---	-----	------	-----	-----	---------------	-----------	------	------

Case 3 J. K., male, 58 years old, body weight 64 kg
Acute biliary peritonitis and cholecystitis with cholelithiasis
Operation method : Cholecystectomy and choledochotomy
S-GOT, S-GPT and Al-P : 46, 24 and 6.8
Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (+)

2 20	2.7	108.9	2.2	2.0	4 , 9 (2 x 2)	No growth	Excellent	None
------	-----	-------	-----	-----	---------------	-----------	-----------	------

Pre-operative chemotherapy

Case 1 : ABPC by oral administration, 1,500 mg/kg for 10 days, fair

Case 2 : ABPC by oral administration, 1,500 mg/kg for 7 days, good

Case 3 : CET 4 g/day and CBPC 5 g/day by drip infusion, for 22 days, good

手術を施行した。手術時、胆嚢炎および胆汁性の腹膜炎を認めた。本例の術前に筋注した CMD 500 mg の 2 時間 20 分後における血清、胆汁および胆嚢壁内の濃度は、血清中 2.7 $\mu\text{g/ml}$ 、A 胆汁中 108.9 $\mu\text{g/ml}$ 、B 胆汁中 2.2 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢壁内 2.0 $\mu\text{g/g}$ であった。本例も、術後 9 日間にわたり 1 日 4 g の CMD 点滴静注を行ったが、良好な成績を得た。

なお、副作用は全例に認められなかった。

考 按

感染性上腹部疾患、特に胆道系疾患においては、1960 年以降、広域スペクトルの ABPC、CBPC、SBPC 等の合成 Penicillin 剤、あるいは CET、CEZ、CEX、CER

等の Cephalosporin 剤が広く用いられているが、近年これらの薬剤に耐性を有するグラム陰性桿菌感染症が増加してきている。CMD は筋注の場合の吸収は早い、最大血中濃度に達してからの排泄も比較的早く、また胆汁中への移行も CEZ より良好とされている。CMD の 1 g 静注時には 2 時間で、2 時間の点滴静注では 4 時間で、その血中濃度は trace となる。2 g 静注時には 3 時間で、2 g 2 時間の点滴静注では 5 時間半で血中濃度が trace となる。500 mg の筋注では 30 分でピークに達し、4 時間で trace となり、1 g の筋注では同じく 30 分でピークに達し、6 時間にて trace となる。静注時の薬剤の血中濃度は静注終了直後にピークに達し、点滴静注時には点滴終了時がピークとなるとされて

Table 3 Laboratory findings before and after cefamandole administration

Case	Name	Age	Sex	RBC ($\times 10^4$)		WBC		Hb (g/dl)		Ht (%)		S-GOT		S-GPT		ALP	
				Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
Case 1 in Table 1	F.H.	30	M	530	422	9,600	9,800	16.6	13.6	45.5	37	21	24	17	24	7.4	4.1
Case 2 in Table 1	T.N.	74	M	315	364	12,800	9,900	10.7	11.7	32	33	72	56	13	89.2	20.4	
Case 3 in Table 1	F.U.	68	M	382	386	5,200	6,900	12.9	12.3	33	33.5	23	17	13	16	5.5	
Case 4 in Table 1	H.O.	68	M	432	584	7,700	13,000	14.4	19.6	41.5	58	33	23	64	13	11.1	18.4
Case 1 in Table 2	C.M.	67	F	389	284	4,800	7,000	12.9	9.5	36	26	44	11	67	10	10.1	4.8
Case 2 in Table 2	Y.N.	52	F	423	403	4,200	7,200	14.5	13.2	39	36	22	17	11	9	5.3	4.2
Case 3 in Table 2	J.K.	58	M	455	406	10,400	6,500	14.4	12.8	39	34.5	46	14	24	19	6.8	5.6

いる。⁹⁾

一方、組織内濃度は 15 分ないし 30 分でピークに達するが、胆汁等では肝から分泌されることもあって 2~3 時間になってピークに達するものもある。A 胆汁への抗生剤の移行は、胆汁の流出状態によって大きく影響され、閉塞性黄疸ではほとんど移行しないか、またはごく少ない。したがって、閉塞性胆管炎等では先ず胆汁の誘導を計らねばならないとされている。

今回の我々の結果から、1 日 1 回の 1 g 点滴静注では効果は不確実であり、CMD の使用に当たっては 1 日少なくとも 2 回、できれば 3 回の投与が望ましく、重症例では 1 回 2 g 以上、1 日 2 回以上の点滴が望ましいようである。

胆道系疾患における組織内濃度の検索では一般に A、B 胆汁について論じられているが、胆嚢壁内濃度の測定は一層有意義であるといえる。我々の今回の検討では、CMD の胆嚢組織内濃度と胆嚢壁の炎症状態の間には相関が認められ、これは炎症組織における抗生剤の動態を検索した DKB,¹²⁾ Bacampicillin¹³⁾ 等の我々の以前の研究結果と一致する。しかも、五島ら⁴⁾ の研究によれば、*E. coli*, *Klebsiella* 等のほぼ 70% 以上の菌の MIC をカバーできる濃度を有していることとなり、CMD は胆嚢炎に極めて有効であるといえる。しかし、今回の CMD の検索においても組織内濃度⁶⁾ は one point を求め得たのみであって、人体内組織の抗生剤移行濃度を経時的に検索することは極めて困難であり、各個人間の数値のばらつきも大きいので、これらを集計しても経時的な組織内抗生剤濃度を検討することはできない。この点が今後の課題であり、機会を求めて検索したいと考えている。

文 献

- 1) 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
- 2) NAKAMURA, T.; I. HASHIMOTO, Y. SAWADA, J. MIKAMI & E. BEKKI: Dibekacin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 26: 377~378, 1978
- 3) NAKAMURA, T.; et al.: Bacampicillin concentration in various tissues of patients. Chemotherapy 27 (S-4): 202~205, 1979
- 4) 五島隆智子, 辻 明良, 小川正俊, 金子康子, 吉田 勇, 桑原章吾: Cefamandole の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用と β -lactamase 安定性。Chemotherapy 27(S-5): 1~15, 1979
- 5) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム IV Cefamandole. 1978
- 6) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 三上二郎, 戸次英一, 平沢貞子, 加藤 博, 松田繁雄: Cefamandole の組織内濃度について (特に炎症との関係について)。Chemotherapy 27(S-5): 340~347, 1979

STUDIES ON CEFAMANDOLE CONCENTRATION IN HUMAN BILIARY TRACT
AND CLINICAL EFFECT FOR ACUTE OR SUBACUTE CHOLECYSTITIS

EIICHI BEKKI and SADAKO HIRASAWA

Department of Medicine, Tenshi General Hospital

YASUO SAWADA, IKUO HASHIMOTO, TAKASHI NAKAMURA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, 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 administered to 6 patients of acute and subacute cholecystitis with cholelithiasis and one patient of obstructive jaundice with pancreatic cancer. Cefamandole was given by drip infusion at a daily dose of 2 to 4 g. Clinical response was excellent in 1 case, good in 3 patients and fair in other 3 patients. Clinical adverse effect was not observed.

And cefamandole in a dose of 500 mg was given by intramuscular administration 30 minutes before operation to the same patients. Tissue specimens from different tissues were taken during the operation. Determination of cefamandole concentration was performed by the bioassay method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as the assay strain.

Concentrations of cefamandole in A-bile, B-bile and gallbladder wall taken from patients with cholecystitis were observed higher than the MIC values of cefamandole for majority strains of *E. coli* and *Klebsiella*.

Therefore, cefamandole is considered a very useful drug for the chemotherapy of biliary tract infections.