

Cefamandole の臨床的検討

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

新 Cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole を使用し、腹膜炎 12 例、胆道系疾患 11 例の治療を試み、著効 6 例、有効 11 例、やや有効 6 例の成績を得た。無効例は認められなかった。使用法は Cefamandole 1 回 2 g, 1 日 2 回点滴静注を原則としたが、症状により増減したものもある。

一部の症例で術中測定した Cefamandole 組織内濃度との関連を検討したが、やや有効例でも起炎菌の MIC を上まわる濃度をしめすものを認めた。これらの例では使用方法に問題があり、使用方法の改善、投与回数の増量によって有効例が増加するものと考えられる。

副作用は全例に認められなかった。

緒 言

化学療法の進歩とともに最近の感染症の様相は大きく変化し、我々が日常診療において遭遇する感染性疾患も、従来のような重症例は少なくなり、抗生剤が広く普及し、むしろ安易に使用されている感すら抱くようになってきた。

一方、1960年以降広く用いられてきた ABPC, CBPC, SBPC 等の Penicillin 系抗生剤および CET, CEZ, CEX 等の Cephalosporin 系抗生剤においても、Penicillinase および Cephalosporinase である Beta-lactamase 産生菌の問題が提起されることとなってきた。特に、Beta-lactamase に関しては、現在有効性を保っている Cephalosporin 系抗生剤の多くにおいて使用効果の低下することが予想され、临床上、大きな問題となってきている。

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。特にグラム陰系桿菌に対して有効である¹⁻³⁾。

今回、Cefamandole sodium を若干の症例に使用し、その有用性を認めたので報告する。

薬剤と検索方法

1) 薬剤

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、我々の入手した薬剤も Cefamandole sodium (以下 CMD) である。本剤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。

2) 使用症例

対象症例は、昭和 52 年 9 月から 53 年 6 月までに当院内科および外科に入院した主として腹部の炎症性疾患を用いた。疾患別では、胆石症、胆嚢炎 10 例、臍頭癌による閉塞性黄疸に胆管炎を合併した 1 例、すなわち胆道系疾患 11 例と腹膜炎 12 例の総計 23 例である。腹膜炎は虫垂炎の穿孔によるもの 8 例、胃切除後の腹腔内膿瘍 2 例、急性膵炎、右卵管炎を原因とするもの各 1 例である。

年齢は 14 才から 74 才、男 14 例、女 9 例であった。

使用法は、Cefamandole 1 回 2 g, 1 日 2 回点滴静注を原則としたが、症状により増減したものもある。

3) 効果の判定

臨床効果の判定は、著効、有効、やや有効、無効の 4 区分とし、それぞれは次の基準によった。

著効 (Excellent): 投与 3 日以内に自覚症状および他覚症状の消失したもの。菌検査にて起炎菌の消失したもの。

有効 (Good): 4~5 日以内に症状の半数以上が消滅または軽快したもの。菌検査にて起炎菌の消失または減少が著明なもの。

やや有効 (Fair): 6~7 日以内に症状の一部が消滅または軽快したもの、起炎菌が減少したもの。

無効 (Poor): 7 日以上経過しても症状が改善しないか、悪化したもの。起炎菌が減少しないもの。

4) CMD 濃度測定方法

一部の症例で術中に各種組織、血清、腹水、胆汁等の CMD 濃度の測定を行なった。原則として手術 30 分前

に CMD 500 μg を筋注し、摘出した臓器組織から試料を採取した。なお、摘出臓器の血行遮断時に末梢血 5 ml を採取して参考とした。血液は遠心分離して血清をとり、 -20°C にて凍結保存した。組織は表面の血液をぬぐい去り、生理食塩液にて軽く洗滌し、 -20°C にて凍結保存した。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。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする寒天平板せん孔法で行なった。組織は 4 倍容の M/20 磷酸 Buffer (pH 7.0) 加えてホモジネートを作成し、遠沈後上清を測定に供した。腹水は遠沈後その上清を測定に供した。標準曲線は血清検体測定の場合は Moni-Trol 1. 胆汁、腹水、組織内濃度の測定には M/20 磷酸 Buffer (pH 7.0) によるものを使用した。試料の希釈にも同様の液を使用した。

成 績

23 例中、著効 6 例、有効 11 例、やや有効 6 例、無効 0 例の成績を得たが、疾患別に分けると、胆嚢炎、胆管炎等の胆道系疾患では著効 2 例、有効 4 例、やや有効 5 例の計 11 例であり、腹膜炎では 12 例中著効 4 例、有効 7 例、やや有効 1 例であった。

起炎菌の判明している 11 例では、著効 3 例、有効 6 例、やや有効 2 例で、*E. coli*, *Klebsiella* の混合感染例がやや有効との成績であった。

腹膜炎の症例を Table 1, 胆石症の症例を Table 2 に示した。

以下一部の症例について述べるとともに、術中に測定した CMD の組織内濃度を加えて、臨床効果との関係を考えてみたい。

症例 (1) No. 3 in Table 1, M. S., 36 才, 男, 体重 63 kg

発症後 2 日目に手術をした穿孔性腹膜炎の症例であるが、術前に CMD 0.5 g を筋注し、37 分後には血清中 CMD 濃度 9.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 虫垂内濃度 5.5 $\mu\text{g}/\text{g}$, 膿性腹水中の CMD 濃度 3.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を得た。腹水からの菌培養は陰性で起炎菌は求められなかったが、術後 CMD 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴で 2 日目から下熱し、3 日間にて CMD の注射を中止し、内服剤に変更、有効との結果を得た。術前の白血球数は 17,000 であった。

症例 (2) No. 8 in Table 1, H. M., 28 才, 男, 体重 58 kg

本例は 53 年 1 月 5 日に腹痛にて発症し、某医にて鎮痛剤の投与を受け、そのまま 1 月 19 日まで自宅に

Table 1 The clinical effect of cefamandole after intravenous drip infusion in the patients with infectious abdominal diseases

No.	Name	Age · Sex	Body weight	Diagnosis, Remarks	Cefamandole Dose, Duration	Organism	Clinical effect	Side effect
1.	M.Y.	71 · M	55 kg	Peritonitis with perforate appendicitis	4 g, 6 days 2 , 1	<i>E. coli</i>	Excellent	None
2.	H.T.	19 · F	57.5	Peritonitis with perforate appendicitis	4 , 4	Unknown	Good	None
3.	M.S.	36 · M	63	Peritonitis with perforate appendicitis	4 , 3	Unknown	Good	None
4.	H.M.	14 · M	60	Peritonitis with perforate appendicitis	4 , 2 2 , 1	Unknown	Good	None
5.	S.K.	65 · F	43	Peritoneal abscess after gastrectomy	4 , 4 2 , 6	<i>E. coli</i>	Good	None
6.	K.T.	49 · F	37	Peritonitis with perforate appendicitis	4 , 7 2 , 3	<i>E. coli</i>	Good	None
7.	K.M.	58 · F	66	Peritonitis with perforate appendicitis	4 , 7 2 , 1	<i>E. coli</i>	Good	None
8.	H.M.	28 · M	58	Peritonitis with perforate appendicitis	4 , 4 2 , 1	<i>E. coli</i>	Excellent	None
9.	N.A.	20 · F	57	Peritonitis with perforate appendicitis	4 , 3	Unknown	Excellent	None
10.	T.U.	68 · M	47	Panperitonitis with acute pancreatitis and diabetes mellitus	4 , 14 2 , 1	Unknown	Fair	None
11.	T.K.	22 · F	55	Peritonitis with right salpingitis	4 , 6 2 , 1	<i>E. coli</i>	Good	None
12.	K.W.	67 · M	61.5	Peritonitis after subtotal gastrectomy	5* , 9 4 , 6	Unknown	Excellent	None

* 4 g by i.v.d. plus 1 g by i.m.

Table 2 The clinical effect of cefamandole after intravenous drip infusion for the patients with cholecystitis and cholangitis (Preoperative or postoperative cholelithiasis)

No.	Name	Age · Sex	Body weight	Diagnosis, Remarks	Cefamandole Dose, Duration	Organism	Clinical effect	Side effect
1.	H.O.	68 · M	67 kg	Preoperative chronic cholangitis with stone	4 g, 15 days (2 × 2)	<i>Klebsiella E. coli</i>	Fair	None
2.	F.H.	30 · M	73	Preoperative cholecystitis with cholelithiasis	1, 16 (1 × 1)	Unknown	Fair	None
3.	J.K.	58 · M	64	Biliary peritonitis and cholecystitis with operation	4, 9 (2 × 2)	Unknown	Excellent	None
4.	Y.N.	52 · F	54	Cholecystitis and peritonitis with operation	4, 9 (2 × 2)	Unknown	Good	None
5.	C.M.	67 · F	57	Cholecystitis and peritonitis with operation	4, 12 (2 × 2)	<i>E. coli</i>	Good	None
6.	H.T.	23 · M	85	Nonoperative acute cholecystitis with gastric ulcer	2, 13 (2 × 1)	Unknown	Fair	None
7.	C.Y.	24 · F	48	Nonoperative acute cholecystitis and pancreatitis	2, 21 (1 × 2)	Unknown	Fair	None
8.	I.N.	35 · M	56	Nonoperative acute cholecystitis	2, 14 (2 × 1)	Unknown	Good	None
9.	K.S.	69 · M	57	Cholecystitis, cholelithiasis and peritonitis with operation (Preoperation and postoperative chemotherapy)	2, 5 (2 × 1) 4, 8 (2 × 2)	<i>E. coli</i>	Excellent	None
10.	F.U.	68 · M	45.5	Preoperative acute cholecystitis and pancreatitis with peritonitis	4, 9 (2 × 2)	<i>E. coli</i>	Good	None
11.	T.N.	74 · M	51.5	Acute cholangitis with diabetes mellitus and obstructive jaundice caused by pancreatic cancer	4, 12 (2 × 2)	<i>E. coli Klebsiella</i>	Fair	None

て療養し、右下腹部に巨大膿瘍を形成し、腹部膨満が強くなり、同日来院して虫垂炎穿孔による腹腔内膿瘍として手術を受けた。術前の白血球数は 21,500 であった。術前に CMD 500 mg を筋注し、術中に採取した血清、膿汁および虫垂中の CMD の濃度を測定したが、筋注後 25 分の血清で 10.2 $\mu\text{g/ml}$ 、膿汁中に 0.8 $\mu\text{g/ml}$ 、虫垂で 3.5 $\mu\text{g/g}$ の濃度を得た。起炎菌は *E. coli* であり、化療標準法により測定した CMD の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。本症例に CMD 1 回 2 g、1 日 2 回の点滴静注を 4 日間行なったが、術後 3 日目に下熱し、排膿も著明に減少し、4 日目の分泌物の培養では起炎菌の消失をみとめ著効と判定した。

症例 (3) No. 10 in Table 1

急性腹症にて入院、1 日後に右下腹部痛強くなり、虫垂炎穿孔を疑って開腹し、急性膀胱炎による汎発性腹膜炎と判明した 68 才の男性で、体重 47 kg、糖尿病を合併

していた。血中アミラーゼ 568 Somogyi、尿中アミラーゼ 10,800 Somogyi 単位、術前白血球数 15,700 であった。本例も開腹時に CMD 濃度を測定しているが、CMD 筋注後 45 分で血清中 CMD は 5.1 $\mu\text{g/ml}$ 、膿性腹水に 5.5 $\mu\text{g/ml}$ を認めたが、充血の強い虫垂は trace との結果であった。本例に術後 CMD 1 日 2 回各 2 g の点滴静注を行なったが、分泌物はかなりの量が持続し、やや有効との判定を得た。腹水の培養は陰性で、起炎菌の確認は出来なかった。

症例 (4) No. 11 in Table 1, T. K., 22 才, 女, 体重 55 kg

発症後 3 日目に入院、急性虫垂炎の疑いで開腹し、右卵管膿瘍からの腹膜炎と判明した症例である。術前白血球数は 13,500 であった。手術前 CMD 500 mg を筋注し、術中に CMD 濃度を測定したが、35 分後の血清に 10.0 $\mu\text{g/ml}$ 、腹水中に 2.9 $\mu\text{g/ml}$ を得たが、虫垂は

Table 3 Cefamandole concentration in various tissues during operation after 500 mg intramuscular administration for patients with peritonitis, and clinical effect of cefamandole after intravenous drip infusion for same patients

Case 1 (No. 3 in Table 1) M. S., male, 36 years old, body weight 63 kg

Peritonitis with perforate appendicitis

Operation method : Appendectomy with drainage

WBC before operation : 17,000

Cefamandole concentration during operation				Clinical effect of cefamandole for post-operative chemotherapy			
Time after injection (500 mg, i.m.)	Plasma ($\mu\text{g/ml}$)	Purulent ascites ($\mu\text{g/ml}$)	Appendix ($\mu\text{g/g}$)	Cefamandole Dose, Duration	Organism in operation	Clinical effect	Side effect'
37 min.	9.4	3.7	5.5	4 g, 3 days (2 x 2)	No growth	Good	None

Case 2 (No. 8 in Table 1) H. M., male, 28 years old, body weight 58 kg

Peritonitis with perforate appendicitis

Operation method : Appendectomy with drainage

WBC before operation : 21,500

25 min.	10.2	0.8	3.5	4 , 4 2 , 1 (2 x 2, 2 x 1)	<i>E. coli</i> (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$)	Excellent	None
---------	------	-----	-----	----------------------------------	---	-----------	------

Case 3 (No. 10 in Table 1) T. U., male, 68 years old, body weight 47 kg

Panperitonitis with acute pancreatitis and diabetes mellitus

Operation method : Drainage and appendectomy

WBC before operation : 15,700, Serum amylase : 568 SOMOGYI

Urine amylase : 10,800 SOMOGYI

45 min.	5.1	5.5	Trace	4 , 14 2 , 1 (2 x 2, 2 x 1)	No growth	Fair	None
---------	-----	-----	-------	-----------------------------------	-----------	------	------

Case 4 (No. 11 in Table 1) T. K., female, 22 years old, body weight 55 kg

Peritonitis with right salpingitis

Operation method : Drainage and appendectomy

WBC before operation : 13,500

35 min.	10.0	2.9	Trace	4 , 6 2 , 1 (2 x 2, 2 x 1)	<i>E. coli</i> (MIC: 1.56 $\mu\text{g/ml}$)	Good	None
---------	------	-----	-------	----------------------------------	---	------	------

胆汁中にあり、充血浮腫著明で、本例も trace との値を得た。本例も術後 CMD 1 日 4 g を同様に投与したが、4 日目に下熱し有効との判定を得た。なお、本例の術中腹水を培養し、*E. coli* を得、治療標準法による CMD の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を得たが、6 日目の分泌物からは起炎菌が消失していた。

以上の 4 症例を Table 3 にまとめてしめす。

症例 (5) No. 12 in Table 1, K. W., 67 才, 男, 体

重 61.5 kg

本例は胃癌手術の術前に抗癌剤のエスキノン を 1 日 2 mg 5 日間投与し、2 月 16 日胃切除を施行した。術後エスキノン 1 mg, 5 FU 250 mg を化学療法として計 4 回投与したが、この投与中から弛張熱が現れた。白血球像で顆粒細胞の減少が認められ、かつ腹膜炎を合併したものと診断し、CMD 1 回 2 g, 1 日 2 回の点滴を行ない、さらに CMD 1 g を夜間に筋注にて追加した。

CMD 投与開始後 3 日目に下熱傾向となり、9 日間に夜間の筋注を中止、4 g の点滴を更に 6 日間施行した。効果は症状の重症度を考えて著効とした。

胆道系疾患患者の使用例を Table 2 にしめす。

胆嚢炎患者中、手術を行なわなかった 3 例では、1 回 1 g 1 日 2 回の点滴静注例 1 例と、1 回 2 g 1 日 1 回の点滴例 2 例があるが、2 g 1 日 1 回の 1 例は 5 日目に下熱し、症状も軽快し有効としたが、他の 2 例は症状の軽快が 6~7 日後となりやや有効と判定した。

胆道系疾患の手術前に CMD を使用した症例は Table 2 の No. 1, 2, 9, 10, 11 の 5 例であり、術後にのみ使用した症例は No. 3, 4, 5 の 3 例である。

術前 CMD 使用例中、No. 9 (K. S., 69 才, 男, 体重 57 kg) は胆石症、胆嚢炎として内科的に ABPC 1,500 mg を内服中増悪し、53 年 1 月 5 日外科入院、入院時には白血球数 13,500 右季肋下部に筋性防禦著明であった。5 日間 CMD 1 回 2 g, 1 日 1 回の使用を行ない症状軽快後 1 月 10 日に手術を行なった。この例に術前に CMD 500 mg の筋注を行ない、1 時間 10 分後に血清と胆嚢を採取し、その CMD を測定した。

血清中濃度は 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 、胆嚢炎症は外見上かなり軽快していたが、胆嚢壁内の CMD 濃度は 3.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。この例はそのまま術後も CMD による点滴治療を行ない順調な経過を得たので著効と判定した。本例の術中の A 胆汁から *E. coli* を得たが、この菌に対する CMD の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。

No. 2 は 1 g を 1 日 1 回 16 日間使用し、やや有効の結果であったが、やはりこの量と用法では不充分のようで、1 日少なくとも 2 回以上の投与が望ましいと云える。

No. 11 は臍頭癌による閉塞性黄疸の例であるが、1 回 2 g, 1 日 2 回の CMD 点滴治療を行なったが、効果はやや有効であり、術中の CMD 胆汁内移行も A 胆汁 0.7 $\mu\text{g/ml}$ 、B 胆汁 Trace と少量で、閉塞性黄疸ではまず胆汁の誘導を計るべきであるとの説を裏付ける結果となった。

一方、胆石症の手術時に胆嚢炎および周辺組織に炎症状態を認め、術後に CMD を使用した例は 3 例であるが、いずれも良好な成績を収めた。

これらの例の臨床効果と術中に測定した CMD の組織内濃度との関係を Table 4, Table 5 にしめた。

また、CMD 投与前後の臨床検査値の変動を Table 6 にしめた。副作用には特異なものは認めず、表のとおり S-GOT, S-GPT の高い症例でも特に悪化を認めなかった。Table 6 の症例のうち、No. 1 in Table 2 H.O., 68 才の例は術後 3 日目に心不全のため患者が死亡した

ので、この表の投与後の数値は術後 1 日目のものである。

考 按

最近の院内感染症において、現在主として用いられている ABPC, CBPC, SBPC 等に耐性をしめし、更に CET, CEZ, CEX 等の Cephalosporin 剤にも耐性を有しているものが散見されるようになってきた。これらの例ではグラム陰性桿菌が主役を極めており、これに有効な抗生剤の出現が強く望まれることとなってきた。

CMD はこれらの菌の大部分にも感受性を有し、更に腎等の障害も少なく、CET, CEZ 等に代わり、次の時代を担うべき抗生剤として期待されている。同様なものとして CFX, CMZ, CTM 等の開発がすすめられているが、CMD は塩野製薬により提供されたものである。

本剤の特徴として吸収も速やかであるが、一方排泄も比較的早い傾向がある。従って、腎機能障害患者についても比較的 safely 使用できる特長がある。しかし、使用回数については、1 日 2~3 回またはそれ以上の投与が必要といえる。GRIFFITH ら⁴⁾ および CMD 第 26 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム⁵⁾ 成績によれば 500 mg および 1 g 筋注時の血中濃度はピークは 30 分後にあるが、4~6 時間後には血中濃度は 0 となる。また、1~2 g の静注および点滴静注ではピークはそれぞれ直後および点滴終了時であるが、同じく 4~6 時間にて血中濃度は 0 になるとされている。

腹膜炎症例のうち 4 例の術中組織内濃度を測定し得た。CMD を術前に筋注するために、臍性腹水から起炎菌を培養し、更に MIC を測定することは困難であったが、このうち 2 例の起炎菌およびその MIC を求め得た。症例 (2) において、臍性腹水中の CMD 濃度は 0.8 $\mu\text{g/ml}$ であり、起炎菌 *E. coli* に対する CMD の MIC は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。しかし、この腹水内濃度は、筋注 25 分後のものであり、経時的に測定を行なうことができなかったために、測定時点以前および以後の値秀不明である。一般に、腹水、胆汁、尿等の臓器組織から分泌されるものの抗生剤濃度は、血中濃度のピーク時点よりかなり遅れる傾向があり、我々の CMZ における臍性腹水の数値でも経時的に上昇し、1 時間値でも上昇傾向を示していることから考えて、この腹水内の CMD 濃度は今回の測定値よりもっと上昇していくものであろうと考えられる。症例 (4) においては、筋注 35 分後の腹水内 CMD 濃度において既に起炎菌 *E. coli* の MIC 濃度 1.56 $\mu\text{g/ml}$ を上廻る 2.9 $\mu\text{g/ml}$ を認めた。この 2 例の術後に使用した CMD の臨床効果は著効および有効であって、CMD の組織内濃度からもその有用性が

Table 4 Clinical effect of cefamandole after intravenous drip infusion for pre-operative patients with cholecystitis and cholangitis, and cefamandole concentration in tissues during operation after 500 mg intramuscular administration for same patients

No. 1 in Table 2 H. O., male, 68 years old, body weight 67 kg

Chronic cholecystitis and 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 : (++)

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
2 hrs. 23 min.	3.5	5.6	7.5	7.0	4 g, 15 days (2 x 2)	<i>Klebsiella E. coli</i> (MIC : 1.56 $\mu\text{g/ml}$)	Fair	None

No. 2 in Table 2 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 : 24, 34 and 7.7

Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (++)

1	4.5	Not tested	11.4	5.5	1, 16 (1 x 1)	No growth	Fair	None
---	-----	------------	------	-----	---------------	-----------	------	------

No. 9 in Table 2 K. S., male, 69 years old, body weight 57 kg

Acute cholecystitis with cholelithiasis

Cefamandole administration : 5 days before operation and 8 days after operation

S-GOT, S-GPT, Al-P and WBC : 23, 30, 31.6 and 13,500

Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (+)

1	10	2.5		3.0	2, 5 4, 8 (2 x 1, 2 x 2)	<i>E. coli</i> (MIC : 1.56 $\mu\text{g/ml}$)	Excellent	None
---	----	-----	--	-----	--------------------------------	---	-----------	------

No. 10 in Table 2 F. U., male, 68 years old, body weight 45.5 kg

Acute cholecystitis with peritonitis and pancreatitis

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
---	---	-------	-----	-----	------	--------------	-----------	------	------

No. 11 in Table 2 T. N., male, 74 years old, body weight 51.5 kg

Acute cholangitis with diabetes mellitus and obstructive jaundice caused by pancreatic cancer

S-GOT, S-GPT, Al-P and WBC ; 24, 26, 38.8 and 12,800

Inflammatory degree of gallbladder wall in operation : (+)

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

Table 5 Cefamandole concentration in various tissues during operation after 500 mg intramuscular administration for patients with cholecystitis and cholelithiasis, and clinical effect of cefamandole after intravenous drip infusion for postoperative same patients

No. 3 in Table 2 J. K., male, 58 years old, body weight 64 kg
 Acute biliary peritonitis and cholecystitis with cholelithiasis
 Operation method : Cholecystectomy and choledochotomy
 WBC, S-GOT, S-GPT and Al-P before operation : 10,400, 46, 24 and 6.8
 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
2 hrs. 20 min.	2.7	108.9	2.2	2.0	4 g, 9 days (2 x 2)	No growth	Excellent	None

No. 4 in Table 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 : (+)

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

No. 5 in Table 2 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 : 44, 67 and 10.1
 Inflammatory degree of gallbladder wall : (+)

1	36	8.7	16.5	0.3	4.5	4, 12 (2 x 2)	<i>E. coli</i>	Good	None
---	----	-----	------	-----	-----	---------------	----------------	------	------

証明されたと考えている (Table 3)。

胆石症, 胆嚢炎等の胆道系疾患患者 11 例のうち, 胆嚢炎, 胆管炎として CMD 治療を行ない, 臨床効果を検討した後, 手術に際して術中の CMD 組織内濃度を測定し得たものは 5 例であった。うち 1 例は術後も CMD による治療を行なった。一方, 術前に臨床効果の検討を行わず CMD 以外の他剤を使用し, または使用せずに手術中に CMD の組織内濃度を測定し, 術後に CMD 治療を行なったものは 3 例あった。

これらと比較すると, 術前使用例は focus となる炎症臓器を有している点もあると考えられるが, 成績は比較的不良で, 術後使用例は良好な成績を収め得た。起炎菌の一部で MIC を測定したが, MIC に比して高い CMD の組織内濃度を認める症例でも効果の不充分なものもあり, 用法にも問題があるのではないかと考えさ

せられる。勿論胆嚢摘出後の症例と術前の症例を単純に比較できないが, 術後例でも特に総胆管結石を有するものは, 胆管炎の存在が続くと推定され, 尿路感染症の単純性と複雑性の関係と同様なものと考えられる。膀胱頭癌による閉塞性黄疸例では成績もやや有効であり, かつ CMD の胆汁内移行も不良であった。

しかし, これらの組織内濃度もある一時点をとらえているに過ぎず, この動態を更に検索する必要があると考えられるが, これは今後の課題であろう。

一部の患者例で, 臨床効果と組織内濃度, 更に起炎菌の MIC との検討を行ない得たが, 症例数も少なく, 今後に残された問題も多い。また, 抗生剤の作用を増強せしめると考えられる UK, MDS, 消炎酵素剤の併用等の検索も含めて, 今後の検討を進めて行きたいと考えている。

Table 6 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
No. 5 in Table 1	S. K.	65	F	331	398	7,800	4,700	10.9	12.7	29	35	52	20	21	10	4.8	
No. 6 in Table 1	K. T.	49	F	456		15,700		15.0		43.5		15	17	8	7	8.8	
No. 10 in Table 1	T. U.	68	M	454	382	15,700	5,200	15.5	12.9	40	33	39	23	16	13	8.3	5.5
No. 12 in Table 1	K. W.	67	M	370	333	5,500	4,900	13.1	11.4	36.5	31	45	22	62	25	10.7	5.7
No. 1 in Table 2	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
No. 2 in Table 2	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
No. 3 in Table 2	J. K.	55	M	455	406	10,400	6,500	14.4	12.8	39	34.5	46	14	24	19	6.8	5.6
No. 4 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
No. 5 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
No. 6 in Table 2	H. T.	23	M	493		6,500		16.6		45.5		31	22	45	29	6.1	5.1
No. 7 in Table 2	C. Y.	24	F	431	500	11,100	7,000	14.2	15.0	39	40	10	10	13	12	5.9	6.0
No. 8 in Table 2	I. N.	35	M	488	468	13,700	9,300	16.8	15.8	47	44	16	14	8	11	5.3	6.0
No. 9 in Table 2	K. S.	69	M	343	316	13,500	6,900	10.3	10.1	29.5	29	23	17	30	16	31.6	8.9
No. 10 in Table 2	F. U.	68	M	382	386	5,200	6,900	12.9	12.3	33	33.5	23	17	13	16	5.5	
No. 11 in Table 2	T. N.	74	M	315	364	12,800	9,900	10.7	11.7	32	33	72	12	56	13	89.2	20.4

文 献

- 1) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(2): 177~182, 1974
- 2) BODEY, G. P. & S. WEAVER: *In vitro* studies of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(1): 65~69, 1976
- 3) LEVINE, I. R. & E. MCCAIN: Clinical experience with cefamandole for treatment of serious bone and joint infections. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S 119~S 124, 1978
- 4) GRIFFITH, R. S.; H. R. BLACK, G. L. BRIER & J. D. WOLNY: Cefamandole: *In vitro* and clinical pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10(5): 814~823, 1976
- 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

CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE FOR PATIENTS WITH ACUTE AND SUBACUTE INFECTIOUS ABDOMINAL DISEASES

TAKASHI NAKAMURA, IKUO HASHIMOTO, YASUO SAWADA and JIROH MIKAMI

Department of Surgery, Tenshi General Hospital

EIICHI BEKKI and SADAKO HIRASAWA

Department of Medicine, Tenshi General Hospital

A new antibiotic drug of cephalosporin, cefamandole sodium for parenteral use was administered to hospitalized patients with acute and subacute infectious abdominal diseases. They were 12 patients with peritonitis (perforate appendicitis; 8, after gastrectomy; 2, pancreatitis; 1, right salpingitis; 1) and 11 patients with biliary tract diseases (acute or subacute cholecystitis with cholelithiasis; 10, obstructive jaundice with pancreatic cancer; 1). Cefamandole was given by drip infusion at a daily dose of 2 to 5 g.

Clinical response were excellent in 6 cases, good in 11 cases and fair in other 6 patients. Clinical adverse effect was not recognized.

In the cases in whom pathogenic bacteria, were confirmed, concentrations of cefamandole in tissues purulent ascites, A-bile, B-bile, infectious appendix and inflammatory wall of gall bladder were higher than the MIC of cefamandole against pathogenic bacteria in most cases.