

外科領域における Cefamandole の基礎的・臨床的検討

川口 英弘・吉田 奎介・堤 敬一郎・高野 征雄
 本間 憲治・阿部 要一・村山 裕一・塚田 一博
 武藤 輝一

新潟大学第一外科教室
 尾崎 京子
 新潟大学中央臨床検査室

1. Cefamandole (以後 CMD) 2 g を 30 分間で点滴静注し、非閉塞性胆道疾患症例 (T-チューブ設置例、経皮的胆管造影施行例)、閉塞性黄疸症例、経皮的胆管ドレナージにて黄疸軽減された症例で胆汁内移行を検討した。非閉塞性胆道疾患症例では、症例によって胆汁中濃度にばらつきはあるが、ほとんどの症例で高濃度を示し、最高値は点滴静注終了後 30 分で 152.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。閉塞性黄疸症例では、胆汁中濃度は極めて低く、閉塞時の胆汁中濃度は 0~2.7 $\mu\text{g/ml}$ であり、閉塞解除直後の胆汁中濃度は、閉塞時に比し 1~2.7 倍の増加を示した。黄疸軽減された症例では、胆汁中濃度は閉塞時に比し著しい上昇を認めた。

2. 臨床使用例：外科的感染症 6 例に本剤を使用し治療効果を判定した。著効 1 例、有効 4 例、無効 1 例であり、無効の 1 例は他剤にても治療困難な重症感染例であった。副作用を示した症例は 1 例で、一過性に GOT, GPT の軽度上昇を示した。投与方法は、1 日 3 回投与が有効と思われた。

3. 臨床分離株を用いた CMD, CEZ, CET の感受性の比較では、*P. morgani*, *Enterobacter* に対し、CMD が他 2 剤より有意に感受性が高かった。

以上から、CMD は胆汁内への移行が良好で、*E. coli*, *K. pneumoniae* の他 *Proteus*, *Enterobacter* に対しても抗菌力が強く、胆道感染の治療面に優れた効果が期待出来る。

I. はじめに

CMD は、米国の Eli Lilly 社により開発された新しいセファロスポリン系抗生物質で、胆汁内移行も良好で¹⁾、グラム陰性桿菌、特に従来のセファロスポリン系抗生物質に耐性の *Proteus* や *Enterobacter* に強い抗菌力を示すといわれている^{2,3)}。

今回、我々は本剤の胆汁内移行ならびに外科感染症に対する本剤の臨床使用成績について、検討を行なったので報告する。

II. 血中濃度と胆汁内移行

1. 対象

昭和 52 年 9 月から昭和 53 年 3 月までに新潟大学第一外科に入院し、T-チューブ設置、または経皮的胆管造影 (以下 PTC)、経皮的胆管ドレナージ (以下 PTCD) を施行した 11 例を対象とした (Table 1)。T-チューブ設置例は 4 例であり、1 例が胆石症例 (Case 2)、3 例が総胆管結石症例であった (Case 1, 3, 4)。PTC のみ施行した症例は 1 例であり、造影にて閉塞性黄疸を否定し得た (Case 5)。PTCD を施行した症例は 6 例で、いずれも悪性疾患 (胆嚢癌、胆管癌、膵頭部癌) による閉塞性黄疸症例であった。そのうち 3 例 (Case 6,

8, 9) は PTCD 施行時に、また 1 例 (Case 10) は PTCD にて黄疸軽減された時点で、また 2 例 (Case 7, 11) は両時点でそれぞれ胆汁内移行を検討した。

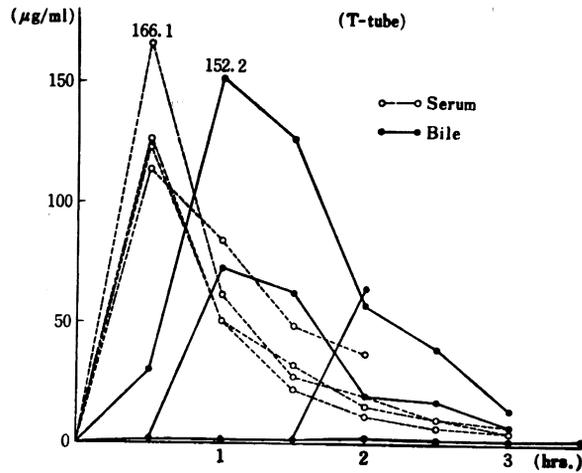
2. 方法

本剤 2 g を生食 100 ml に溶解して 30 分間で点滴静注し、採血ならびに胆汁採取は、本剤投与開始後 30 分毎に行ない、3 時間後までとした。なお、PTC, PTCD 施行時の胆汁採取は胆管内穿刺直後に行ない、PTC 針から排出する肝胆汁を採取した。濃度測定は、寒天平板せん孔法で行なった。検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を、培地は Difco の antibiotic medium 2 を使用した。血清中濃度測定にあたっての標準希釈系列の調整には、Moni-Trol I および M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を用い、被検血清は原液のままか、M/20 phosphate buffer (pH 7.0) で 11 倍に希釈して測定した。胆汁中濃度測定にあたっての標準希釈系列の調整には、プールのヒト胆汁および M/20 phosphate buffer (pH 7.0) の 2 種類を用いた。被検胆汁は血清の場合と同様、原液のままか M/20 phosphate buffer (pH 7.0) で 11 倍に希釈して測定した。尿中濃度測定にあたっての標準希釈系列の調整と検体の希釈には M/20 pho-

Table 1 Excretion of CMD into bile related to liver function

No.	Sex	Age	Disease	Max. conc. in bile ($\mu\text{g/ml}$)	Max. conc. in serum ($\mu\text{g/ml}$)	Bile/Serum	TB	GOT	GPT	A1-P
1	♂	64	Cholelithiasis	1.4	123.2	0.01	0.8	35	28	10.0
2	♂	64	Cholelithiasis	64.0	114.5	0.56	1.3	18	15	7.5
3	♀	68	Cholelithiasis	152.2	126.8	1.20	0.5	34	45	8.5
4	♀	71	Cholelithiasis	72.9	166.1	0.44	0.5	32	38	8.2
5	♀	65	Jaundice	144.8	159.7	0.91	2.2	168	60	66.0
6	♂	64	Bile duct ca.	3.9	79.3	0.05	19.3	167	112	65.3
7	♀	49	Ca. gallbladder	1.2	109.4	0.01	17.7	45	23	17.1
				26.1	82.4	0.32	3.8	26	15	7.9
8	♂	63	Bile duct ca.	1.3	112.6	0.01	38.2	182	128	39.2
9	♀	50	Bile duct ca.	2.2	89.8	0.02	18.1	114	67	34.0
10	♀	57	Bile duct ca.	9.4	129.9	0.07	2.9	25	9	13.9
11	♀	74	Ca. pancreatic head	0.3	145.0	0.002	26.4	120	62	51.8
				11.8	130.8	0.09	18.0	150	60	33.4

Fig. 1 CMD concentration in serum and bile without obstruction of bile duct (2 g, 30 min., D. I.)



sphate buffer (pH 7.0) を用いた。

3. 成績

i) T-チューブ設置例 (Fig. 1)

4 例とも術後 2 週間程度経過し、手術による直接的影響がとれた時点で本剤を投与し、検討した。血中濃度は点滴静注終了時に最高に達し、4 例の平均は 133 $\mu\text{g/ml}$ であった。胆汁中濃度は、各症例で大きく異なり、1 例ではほとんど濃度の上昇をみなかった。他の 3 例の最高胆汁中濃度は、64.0~152.2 $\mu\text{g/ml}$ と胆汁内移行は極めて良好であった。

ii) PTC 施行例 (Fig. 2)

症例 5 にあらかじめ本剤 2 g を 30 分間で点滴静注

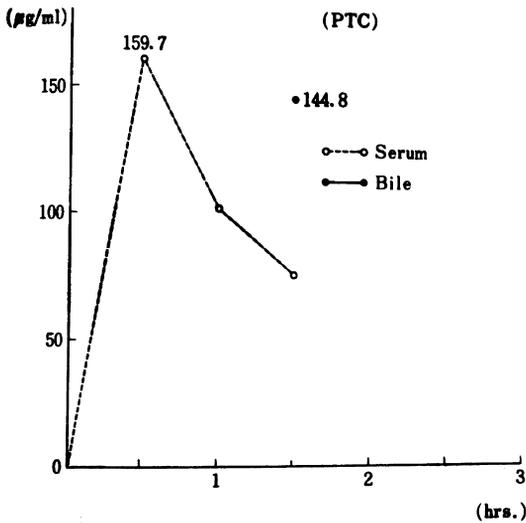
し、点滴開始後 1 時間 30 分に PTC を施行し、穿刺直後に採取した肝胆汁中濃度は 144.8 $\mu\text{g/ml}$ と極めて高値を示し、同時点での血中濃度を上回った。この肝胆汁には血液の混入を認めなかった。また、胆汁採取後に行なった胆管造影では、閉塞部位をみいだすことはできなかった。

iii) PTCD 施行例 (閉塞性黄疸症例) (Fig. 3,4)

a). PTCD 施行時 (胆道閉塞時ならびに閉塞解除直後) の血中ならびに胆汁中濃度 (Fig. 3)

胆道閉塞症例では、血中濃度は点滴終了時に最高に達し 79.3~145.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。閉塞時の胆汁中濃度は、0.3~2.7 $\mu\text{g/ml}$ と著しく低値を示した。閉塞解除

Fig. 2 CMD concentration in serum and bile without obstruction of bile duct (2 g, 30 min., D. I.)



直後の胆汁中濃度は、1.2~3.9 µg/ml であり閉塞時に比し 1~2.7 倍の増加を示した。

b). PTCD にて黄疸軽減された時点での血中ならびに胆汁中濃度 (Fig. 4)

PTCD 施行後 9~38 日目の黄疸軽減された症例の血中濃度は、点滴終了時に最高に達し 82.4~130.8 µg/ml (平均 114.4 µg/ml) であった。胆汁中濃度は、点滴終了後 30 分から 1 時間に最高に達し 9.4~26.1 µg/ml であり、閉塞時の胆汁中濃度に比し著しい上昇が認められた。

Ⅲ. 臨床使用成績

外科的感染症の 6 例に本剤を使用し、その臨床効果、副作用、および本剤投与前後の臨床検査成績の変動について検討した。各症例とも 1 回 2 g の CMD をソリタ T₃ 500 ml に溶解し、1~2.5 時間かけて 1 日に 2~3 回点滴静注した (Table 2, 3)。臨床効果は投与終了時をもって判定し、判定基準は著効とは細菌が消失し、発熱、白血球増多、排膿、発赤等の主要症状の大部分が消退したものとし、有効とは、主要症状のうち 1 つ以上が消退ないし軽快したもの、無効とは、症状不変もしくは悪化したものとした。

症例 1 70 才男性の胆管癌症例である。黄疸軽減の目的で PTCD を施行したが、20 日後頃から発熱が出現し、本剤 1 日 4 g を 2 回に分けて点滴静注した。同時に TOB 120 mg を併用した。PTCD チューブから採取した胆汁中の検出菌は、*K. pneumoniae* であった。また、白血球数は 11,200 であった。投与 2 日目には解熱したが、5 日目の白血球数は 10,300 と依然増多を示し、12 日目から再度発熱傾向を認めた。以上のことから本症例は無効例と判定した。肝機能の悪化を示したが、これは基礎疾患によるものと思われた。

症例 2 59 才の女性、胃癌と胆嚢癌の重複癌にて手術 (胃亜全摘術、胆嚢摘出術、T-チューブ設置) 施行し、術後、腹腔内膿瘍をみた症例である。本剤の投与は、1 日 4 g を 2 回に分けて点滴静注にて行ない、同時に SBPC 4 g を併用した。一時出現した 39°C 程度の発熱も次第に解熱傾向を示し、6 日目には 37°C となり、7 日目に再度 38°C 程度の発熱をみたが、10 日目には完全に解熱し、37°C 以下となった。白血球数は 9,100

Fig. 3 CMD concentration in bile before and immediately after the drainage of the bile duct (2 g, 30 min., D. I.)

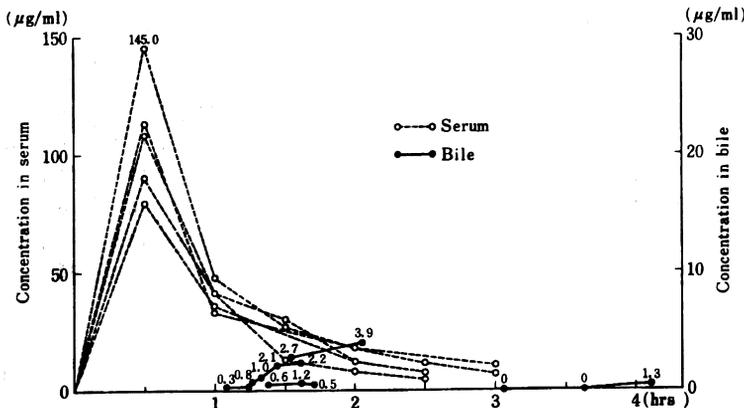


Fig. 4 CMD concentration in serum and bile after releasing the obstruction of bile duct (2 g, 30 min., D. I.)

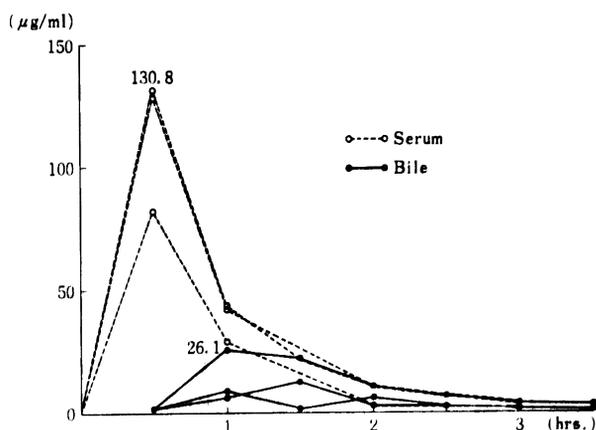


Table 2 Clinical results of CMD

No.	Sex	Age	Disease	Underlying disease	Bacteriology	Dose/day	Total dose	Combined antibiotics	Effect	Side effect
1	♂	70	Cholangitis	Bile duct ca.	<i>K. pneumoniae</i>	2 g × 2 × 17 (D. I.)	68 g	TOB 120 mg	Poor	(-)
2	♀	59	Abdominal abscess	Gastric ca. Bile duct ca.	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. viridans</i>	2 g × 2 × 10 (D. I.)	40 g	SBPC 4 g	Unknown	(-)
3	♂	51	Cholangitis	Ca. pancreatic head	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. morganii</i>	2 g × 2 × 9 (I. V.)	36 g	(-)	Good	(-)
4	♂	18	Abdominal abscess	Appendicitis	<i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i>	2 g × 3 × 6 (I. V.)	36 g	(-)	Good	(-)
5	♀	66	Cholangitis	Choledocholithiasis	<i>Citrobacter</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i>	2 g × 3 × 6 (I. V.)	36 g	(-)	Good	GOT ↑ GPT ↑
6	♀	56	Wound infection	Breast ca. (recurrence)	<i>S. epidermidis</i>	1 g × 3 × 5 (I. V.)	15 g	(-)	Excellent	(-)

Table 3 Laboratory findings of patients treated with CMD

No.	Ht (%)		RBC (× 10 ⁴)		WBC (× 10)		S-GOT (U)		S-GPT (U)		A1-P (U)		BUN (mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
1	46	43	470	450	1,120	1,040	57	75	36	59	20.3	42.8	20	18	1.0	0.9
2	25	38	260	423	680	930	16	10	10	8	32.5	15.1	6	6	0.7	0.9
3	31	46	223	433	480	650	26	25	9	11	14.2	12.3	15	15	1.1	1.0
4	42	40	450	443	1,450	1,120	21	19	8	6	7.2	6.9	6	7	0.8	0.9
5	39	38	398	435	480	400	36	63	29	74	12.6	14.6	9	15	1.2	1.5
6	33	37	360	377	600	540	10	15	5	7	6.9	7.5	15	14	0.9	0.9

Table 4 Comparison of the antibacterial activity of CMD, CEZ and CET

<i>P. morganii</i>			<i>Citrobacter</i>		
	(-) ~ (+)	(++) ~ (+++)		(-) ~ (+)	(++) ~ (+++)
CMD	2	21	CMD	6	5
CEZ	22	1	CEZ	9	2
CET	22	1	CET	10	1
P < 0.005			N.S.		
<i>Enterobacter</i>			<i>E. coli</i>		
	(-) ~ (+)	(++) ~ (+++)		(-) ~ (+)	(++) ~ (+++)
CMD	11	9	CMD	8	37
CEZ	19	1	CEZ	6	39
CET	20	0	CET	15	30
P < 0.005			N.S.		
<i>K. pneumoniae</i>					
	(-) ~ (+)	(++) ~ (+++)			
CMD	25	32			
CEZ	18	39			
CET	25	32			
N.S.					

と少々減少したが著しい減少は認められなかった。しかし、最初から SBPC を併用していたので、判定不能とした。

症例 3 51 才の男性、以前に膵頭部癌にて膵頭十二指腸切除術を受けており、イレウス症状が出現したため、再入院し手術にて解除した症例である。術後黄疸、発熱が出現し、PTCD を施行した。PTCD チューブから採取した胆汁中に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. morganii* を認め胆管炎と診断した。本剤の投与は 1 日 4 g とし、2 回に分けて静注した。7 日間の本剤投与後、胆汁中細菌培養にて *P. morganii* の消失と *K. pneumoniae* の減少をみ、また解熱傾向も認めたので有効と判定した。

例症 4 18 才の男性。急性虫垂炎にて虫垂切除術施行後、発熱、疼痛、白血球増多が出現し、術後第 10 病日に再手術を施行し、腹腔内膿瘍を認めた症例である。本剤の投与は、1 日 6 g を 3 回に分けて静注した。投与直後から解熱傾向を示し 5 日目に正常体温となった。しかし、白血球数は依然 10,000 以上であった。術中、腹腔内から検出された菌は、*E. coli*, *S. faecalis* であったが、本剤投与後は *E. coli* のみ検出され *S. faecalis* は消失した。以上のことから有効と判定した。

症例 5 66 才の女性。総胆管結石症にて手術（胆嚢摘出術、乳頭形成術、T-チューブ設置）施行し、術後、T-チューブから排出する胆汁に混濁が生じ、細菌培養にて *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *S. faecalis*, *P. mira-*

bilis を検出した症例である。本剤の投与は、1 日 6 g を 3 回に分けて静注した。本剤使用中は、発熱、白血球増多を認めなかった。本剤投与後の細菌培養では、菌は消失しなかったが、菌量の減少をみた。以上から有効と判定した。

症例 6 56 才の女性、3 年前乳癌根治術をうけている症例である。術後 2 年目に鎖骨上窩のリンパ節転移が認められ 6,000 rad の照射をうけ、今回、副腎摘出後、卵巣摘出術の施行のため入院した。術後、創感染がみられ、排液から *S. epidermidis* が検出された。本剤は 5 日間投与し、1 日 3 g を 3 回に分けて静注した。投与 2 日目から解熱し、投与終了後の細菌培養にて菌は消失していた。以上のことから著効と判定した。

副作用としては、Table 3 に示すように 6 例中 1 例に軽度の GOT, GPT の一過性上昇をみたのみで、他の 5 例には認められなかった。

IV. 臨床分離株の CMD, CEZ, CET に対する感受性の比較。

当科における臨床分離株 394 株を用い、3 剤に対する感受性の比較を行なった。感受性測定は、1 濃度ディスク法で行ない、CMD の 30 μ g ディスクによる阻止円が 15 mm 以上を(+) (++)、10~15 mm を (+)、0~10 mm を (-) とした。臨床分離株のうちわけは、*E. coli* (45), *K. pneumoniae* (57), *P. mirabilis* (7), *P. morganii* (23), *P. vulgaris* (3), *P. aeruginosa* (28), *E. cloacae*

(18), *E. aerogenes* (2), *Serratia* (13), *C. freundii* (11), *Clostridium* (6), 偏性嫌気性または腸内細菌以外のグラム陰性菌 (76), *S. faecalis* (50), *S. viridans* (9), *S. hemolyticus* (4), *S. nonhemolyticus* (2), *S. epidermidis* (5), 偏性嫌気性グラム陽性菌 (35) であった。これらの中で, CEZ, CET に耐性を示し, CMD に高い感受性を示した *P.morganii*, *Enterobacter*, *Citrobacter* と胆道感染において高い頻度で検出される *E. coli*, *K. pneumoniae* について, 3 剤間で感受性に有意の差があるかどうか χ^2 検定を用いて検討した。

結果は Table 4 に示すとおり, *P.morganii*, *Enterobacter* については, CMD が他 2 剤より有意に高い感受性を示すことがわかった ($P < 0.005$)。しかし, *Citrobacter*, *E. coli*, *K. pneumoniae* においては, 3 剤間に有意の差は認められなかった。

V. 考 察

閉塞性黄疸に合併する胆管炎は, 敗血症・菌血症の準備状態とも考えられ, 治療面で難渋することも少なくない。この際, 胆管内の減圧, 黄疸軽減を目的として行なわれる胆管ドレナージ術は, 治療面では必須のものである。我々の教室を含め, 多くの施設で行なわれている方法は, 経皮的胆管ドレナージ, 胆のう外瘻術等である。これらの胆管ドレナージによる胆管内の減圧にて, 敗血症・菌血症の準備状態は一応解除されると考えてよい。しかし, 胆管系を外瘻化することで, 外界からの逆行性感染の危険性にさらされることにもなる。いったん胆管内に重篤な感染をひき起こすと, これが原因となり胆汁の排泄量も低下傾向を示し, 胆管内洗浄を頻回に行なっても充分なるドレナージ効果を得られない症例も時々経験する。

一方, 当然のことながら胆管炎の治療・予防面から, 抗生剤投与は必要欠くべからざるものである。抗生剤の選択条件としては, ①胆汁中へ良好に移行するもの(できれば, 閉塞時にも移行のよいもの), ②胆管炎の起炎菌に対し抗菌力が強いもの, ③副作用の少ないもの, が考えられる。抗菌力は強いが, 胆汁中への移行の良くないものは, 主に, 胆管内洗浄用に使われ, 一時的な効果は期待出来るが, 持続的効果は期待出来ず, また, 胆汁中移行は良好であるが, 胆管炎の起炎菌として高頻度に検出される *E. coli*, *Klebsiella* 等に抗菌力の弱いものは, 胆管炎発症時, 一次選択としては不適當である。

以上条件から胆管炎に対しセファロスポリン系の抗生剤が, 一次選択として用いられることが多く, また, 適當と考える。CMD は, セファロスポリン系抗生剤で

あり, 前述した如く胆道系の閉塞機転が存在しないかまたは黄疸軽減された症例においては, 胆汁内移行も良好で, 通常胆汁中に高頻度で検出される菌に対しても抗菌力も強く, 副作用も少ないという結果を得た。これらの結果を, 堤ら⁴⁾, 著者ら⁹⁾ の報告した CEZ での結果と比較してみると(疾患は同一であるが, 症例や多少の条件が異なることから, 厳密な意味での比較ではないのだが, 血中濃度に関しては, CMD は CEZ に比しかなり低値を示す。胆汁中濃度に関しては, 胆道系の閉塞機転が存在しない場合には, 同程度と考えられる。しかし, RATZAN ら⁶⁾ の報告では, T-チューブ挿入例に 1.0 g を静注した場合, CMD の方が胆汁内移行が良好であったとしている。胆道閉塞時における肝胆汁中への移行は 2 剤ともに極めて低値を示し, この濃度では治療効果は期待できない。しかし, 閉塞解除直後ならびに黄疸軽減された時点での胆汁内移行は, 若干 CEZ がすぐれているという印象を得た。一方, 抗菌力に関しては, 前述した通り, *E. coli*, *Klebsiella* に関しては 2 剤間で差はなく, また胆汁中からかなりの頻度で検出される *P.morganii*, *Enterobacter* に対し CEZ より抗菌力も強く, この点からも胆道感染症に対する治療面に, 優れた効果が期待出来る。

文 献

- 1) WATERMAN, N. G.; H. U. EICKENBERG & L. SCHARFENBERGER: Concentration of cefamandole in serum interstitial fluid, bile, and urine. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 10(4): 733~735, 1976
- 2) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 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 & Chemother.* 8(6): 679~683, 1975
- 4) 堤 敬一郎, 齊藤英樹, 菅野鑑一郎, 高橋 浩, 山下芳朗, 吉田奎介, 長谷川 註: 胆道疾患における Cefazolin の胆汁内移行. *Chemotherapy* 23: 1555~1560, 1974
- 5) 川口英弘, 高野征雄, 堤 敬一郎, 清水武昭, 金沢信三, 菅野鑑一郎, 吉田奎介, 武藤輝一: 胆道閉塞に伴う胆道感染症における胆管ドレナージの意義——抗生剤の胆汁内移行を中心に——. *Chemotherapy* 26: 10~14, 1978
- 6) RATZAN, K. R.; H. B. BAKER & I. LAUREDO: Excretion of cefamandole, cefazolin, and cephalothin into T-tube bile. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 13(6): 985~987, 1978

BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEFAMANDOLE IN THE FIELD OF SURGERY

HIDEHIRO KAWAGUCHI, KEISUKE YOSHIDA, KEIICHIRO TSUTSUMI, YUKIO TAKANO,
KENJI HONMA, YOICHI ABE, YUICHI MURAYAMA, KAZUHIRO TSUKADA and TERUICHI MUTO

First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

KYOKO OZAKI

Clinical Laboratories, Niigata University Hospital

1. Eleven patients received 2 g of cefamandole (CMD) by constant intravenous infusion for 30 minutes. Bile was sampled by the T-tube(4 cases), PTCD tube(3 cases), or PTC needle(6 cases) just after the correct puncture of intrahepatic bile duct, and CMD concentration in bile was measured. In the cases without obstruction of bile duct CMD concentration in bile was very high. On the other hand, CMD concentration in bile was under 2.7 $\mu\text{g/ml}$ in all patients with obstruction of bile duct. In more than half of the patients, the concentration was under 1.0 $\mu\text{g/ml}$. After releasing the obstruction of bile duct, the concentration of CMD rose up significantly.

2. Six patients were treated clinically with CMD, and resulted in an excellent response in 1, good in 4, poor in 1. Elevations of serum GOT and GPT, which were reversible, were seen following CMD administration in one patient.

3. CMD was more active than CET or CEZ against *Proteus morganii* and *Enterobacter*.