

外科領域における Cefamandole の基礎的・臨床的検討

三浦 誠司・相川 直樹・石引 久弥

慶応義塾大学医学部外科学教室

注射用 Cephalosporin として Eli Lilly にて新しく開発された Cefamandole の外科領域の感染症に対する効果を検討するために、基礎的ならびに臨床的研究を行なった。

成人に Cefamandole 1 g を one-shot 静注した場合、血中、総胆管胆汁中の最高濃度はそれぞれ 53, 140 $\mu\text{g/ml}$ であり、胃癌術後の腹腔内滲出液中濃度は術後 3 日間では 0.6~5.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

敗血症、限局性腹膜炎を含む一般消化器外科領域の感染症 13 例中 7 例 (53.8%)、術後感染予防を目的とした 16 例中 15 例 (93.8%) において Cefamandole の投与効果を臨床的に認めた。

投与量は 2~3 g/日、最高投与総量、投与日数はそれぞれ、62 g, 18 日であった。副作用としての末梢血、腎機能、循環機能上の異常、アレルギー症状は認められなかった。本剤投与と時期的に関連した肝機能検査において、6 例に異常値がみられたが、いずれも正常値に回復しており、Cefamandole の副作用と判断されたものはなかった。

Cefamandole は 1972 年米国 Eli Lilly 社にて開発された注射用新 Cephalosporin 剤で、グラム陽性菌に強い抗菌力を示すとともに、グラム陰性菌に対しても緑膿菌を除く菌種に広範な抗菌力をもつといわれる。なかでも、*Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* に対しては、CEZ, CFX, CER, CET と比べてより強い抗菌活性を *in vitro* で示すことが特徴とされている¹⁻⁴。

Cefamandole nafate として本剤を静注または筋注した場合、血中で Cefamandole sodium となるが、その血清中濃度は比較的すみやかに下降し、生体内で代謝をうけることなく、大部分が尿中に、一部は胆汁中に排泄される^{2,4,5}。Cefamandole sodium として投与した場合も同様の傾向がみられる⁶。また、副作用の発現も他の Cephalosporin 剤に比べて少ないといわれる。

われわれは今回 Cefamandole sodium (以下 CMD) に関する若干の基礎的検討と、外科領域の感染症の治療、および術後感染予防に使用し、その臨床的效果と副作用について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1) CMD 体液中移行の検討

血清中濃度；腹部外科手術後 2 週間以上経過し全身状態の安定した 4 症例に CMD 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解、one-shot 静注し、1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、血清中濃度を測定した。

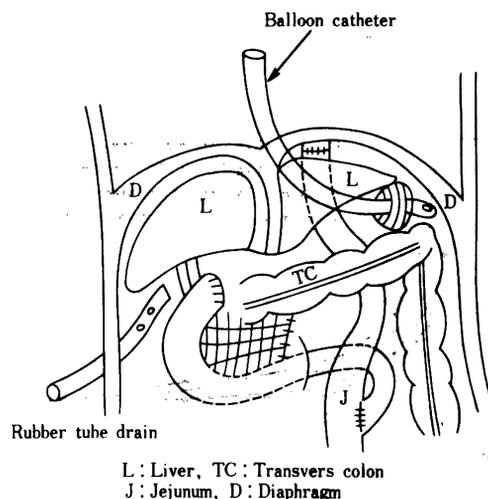
胆汁中濃度；総胆管に T-tube を留置した胆石症術後、CMD 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解して 12 時間毎に one-shot 静注投与を続けている 58 才男子患者 (体重 60 kg) において、投与前、投与後 0~2, 2~4, 4~6 時間における T-tube からの胆汁を採取し、胆汁

中濃度を測定した。

手術後腹腔内滲出液中濃度；胃癌の 4 症例で手術時に左横膈膜下に balloon catheter を留置し (Fig. 1)、術後 CMD 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解して、1 日 3 回連日静注し、術後 3 日間の滲出液を採取、滲出液量および CMD 濃度を測定した。

なお、血清、胆汁、腹腔内滲出液中 CMD 濃度の測定には、*B. subtilis* ATCC 6633 を指示菌とする薄層平板 cup 法を用い、標準曲線の作製、試料の稀釈には M/15 phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

Fig. 1 Postoperative intraperitoneal drainage to left subphrenic space with balloon catheter



2) CMD の臨床的検討

対象は昭和 52 年 6 月から 53 年 2 月までの間に慶応義塾大学病院外科に入院した患者のうち、腹膜炎、手術創感染、敗血症を含む外科的感染症 13 例と、外科手術後の感染予防的投与例 16 例の計 29 例であった。全例成人で男子 18 例、女子 11 例であった。

CMD の投与量は 1 回 1 g、1 日 2 回ないし 3 回投与を原則としたが、重症例では 2 g 1 日 2 回投与も行った。投与方法は 1 g を生理食塩水 20 ml に溶解して、約 1 分間で one-shot 静注した。

臨床効果の判定基準としては、CMD 投与開始 3 日以内に感染症に対する自・他覚的所見の改善をみたものを有効 (good)、それ以上の期間を要したものをやや有効 (fair)、自・他覚的所見が不変か、または増悪したものを無効 (poor) とした。また、術後感染予防効果の判定基準は手術後 14 日間までの観察で、術後感染症による自・他覚的所見の発現をみなかったものを有効 (good)、他を無効 (poor) とした。

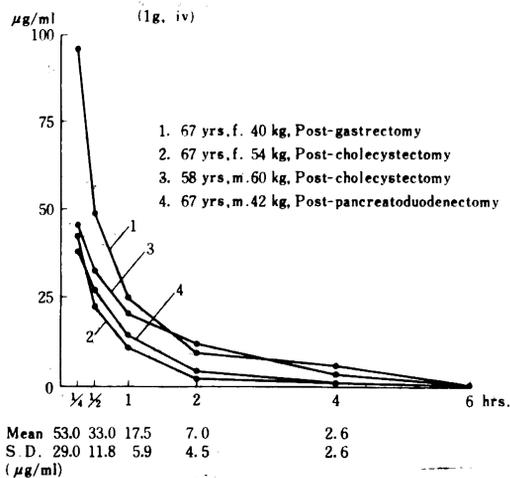
本剤の使用前、使用中および使用後に末梢血、肝機能、腎機能の変動を観察し、また全身および局所的アレルギー症状およびその他の副作用出現の有無を検討した。

II. 成績

1) 血清、胆汁および腹腔内滲出液中濃度

CMD 1 g one-shot 静注後の血清中濃度は、15 分値の平均 53 $\mu\text{g/ml}$ を最高値として、以後比較的急速に減少した (Fig. 2)。1 g 1 日 2 回持続投与症例の胆汁中濃度は CMD 1 g 静注後急激に上昇し、2~4 時間値は 140 $\mu\text{g/ml}$ と最高値を示したが、4~6 時間にかけて著明な減少がみられた (Fig. 3)。手術後腹腔内滲出液中への

Fig. 2 Blood levels of CMD



CMD 移行についてみると、滲出液量は術後第 1 日目に最も多く、2 日目からは急速に減少し、滲出液中 CMD 濃度は 0.6~5.4 $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあった (Fig. 4)。

2) 臨床成績

対象症例の基礎疾患は BUERGER 病、永久気管瘻狭窄、乳癌の 3 例以外はすべて消化器系の疾患であった。感染症症例は敗血症 3 例 (No. 1, 2, 3)、限局性腹膜炎 2 例 (No. 4, 5)、手術創感染 3 例 (No. 6, 7, 8)、肛門膿瘍 (No. 9)、術後肺炎 (No. 10)、胆管炎 (No. 11)、術後膀胱炎 (No. 12)、術後腎髓炎 (No. 13) の計 13 例であった (Table 1)。

Fig. 3 Biliary excretion of CMD

(1g/12 hrs., iv)

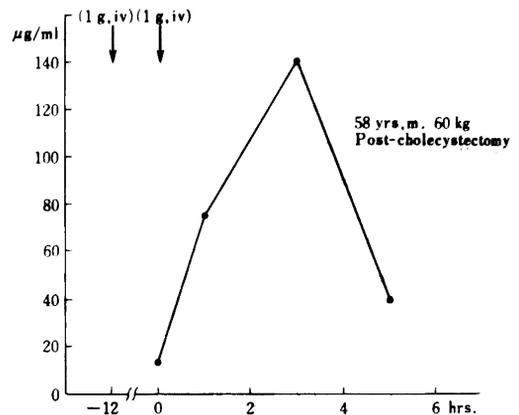


Fig. 4 CMD concentration in postoperative intraperitoneal exudate

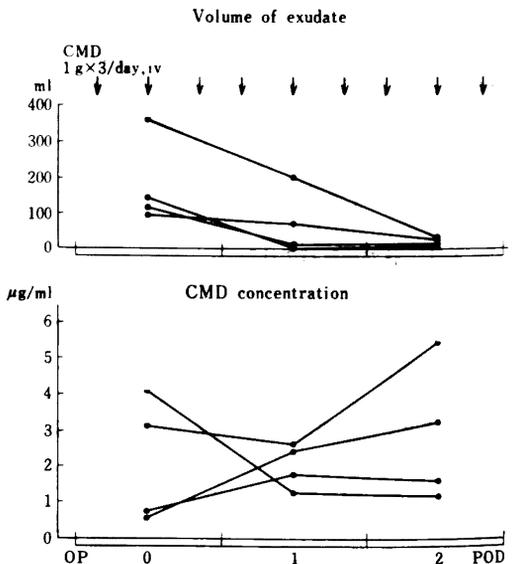


Table 1 Clinical effect of cefamandole to surgical infections

Case	Diagnosis (Operation)	Organisms	Cefamandole (Total)	Combined antibiotics	Effect
1. Y.S. f. 54 yrs. 46 kg	Hepatoma, septicemia Subphrenic abscess (Post hepatectomy)	<i>S. epidermidis</i> CER (+++) GM (+++) <i>Enterococcus</i> CER (++) GM (++) <i>Citrobacter</i> CER (-) GM (+++) <i>Klebsiella</i> CER (-) GM (+++)	1 gx2/day, 5 days 2 gx2/day, 13 days iv (62 g)	GM 80-120 mg 10 days ABPC 6 g 9 days	Poor
2. S.M. m. 62 yrs. 58 kg	Hepatoma, septicemia (Hepatic artery cannulation)	<i>Candida albicans</i>	1 gx3/day, 7 days iv (21 g)		Poor
3. M.H. m. 54 yrs. 59 kg	Esophageal cancer Pneumonia, septicemia (?) (Esophagectomy)	Culture negative	1 gx3/day, 6 days iv (18 g)	ABPC 6 g AMK 400 mg 6 days	Poor
4. C.S. f. 64 yrs. 35 kg	Gastric cancer Localized peritonitis, lt. subdiaphragmatic (Total gastrectomy)	<i>Enterobacter</i> CER (-) CBPC (+++) <i>E. coli</i> CER (+++) CBPC (++) <i>P. aeruginosa</i> CER (-) CBPC (++)	1 gx2/day, 10 days iv (20 g)	CBPC 10 g DKB 200 mg 10 days	Good
5. K.I. m. 24 yrs. 58 kg	Appendicitis Localized peritonitis, ileocecal	<i>E. coli</i> CER (+++) <i>Bacteroides</i> CER (-) LCM (+++)	1 gx3/day, 6 days iv (18 g)	LCM 1,200 mg 6 days	Good
6. M.H. m. 67 yrs. 56 kg	Gastric cancer (Total gastrectomy) Postoperative wound infection	<i>S. aureus</i> CER (+++)	1 gx2/day, 5 days iv (10 g)		Good
7. S.W. f. 54 yrs. 52 kg	Gastric cancer (Total gastrectomy) Postoperative wound infection	<i>S. epidermidis</i> CER (+++)	1 gx3/day, 4 days iv (12 g)		Poor
8. T.H. m. 58 yrs. 60 kg	Esophageal cancer Gastric cancer Postoperative wound infection (Post esophagectomy)	<i>Enterococcus</i> CER (+) GM (+) <i>Klebsiella</i> CER (+++) GM (+++) <i>E. coli</i> CER (-) GM (+++)	1 gx2/day, 5 days iv (10 g)	GM 80 mg 5 days	Good
9. H.S. m. 32 yrs. 68 kg	Periproctal abscess (Incision, Drainage)	<i>S. aureus</i> CER (+++)	1 gx3/day, 9 days iv (27 g)	LCM 1,200 mg 9 days	Good
10. S.M. m. 62 yrs. 58 kg	Hepatoma, Ileus Postoperative pneumonia (Hepatic artery cannulation)	<i>Klebsiella</i> CER (+++) GM (+++) <i>Enterococcus</i>	1 gx2/day, 4 days iv (8 g)	GM 80 mg 4 days	Good
11. T.K. m. 54 yrs. 40 kg	Acute pancreatitis Cholangitis (None)	No culture	1 gx2/day, 7 days iv (14 g)		Good
12. K.S. f. 53 yrs. 64 kg	Gastric cancer Postoperative cystitis (Subtotal gastrectomy)	<i>E. coli</i> CER (+++)	1 gx2/day, 5 days iv (10 g)		Poor
13. Y.T. m. 69 yrs. 48 kg	Esophageal cancer Sternal osteomyelitis (Postesophagectomy)	<i>Serratia</i> CER (-) GM (+++) <i>P. aeruginosa</i> CER (-) GM (+++) α -hem. <i>Streptococcus</i> CER (+++) GM (++)	1 gx2/day, 8 days iv (16 g)	GM 80 mg 5 days	Poor

Table 2 Clinical effect of cefamandole to surgical infections

Surgical infection	Case No.	Clinical effect			Total
		Good	Fair	Poor	
Septicemia	1, 2, 3	0	0	3	3
Localized peritonitis	4, 5,	2	0	0	2
Wound infection	6, 7, 8	2	0	1	3
Others		3	0	2	5
Periproctal abscess	9	1			1
Pneumonia	10	1			1
Cholangitis	11	1			1
Cystitis	12			1	1
Osteomyelitis	13			1	1
Total		7 cases (53.8%)	0	6 cases (46.2%)	13 cases

感染症別に本剤の臨床効果をみると、敗血症の3例は無効、限局性腹膜炎の2例は有効、手術創感染の3例は2例が有効、1例が無効、また、肛門膿瘍、術後肺炎、胆管炎の3例はいずれも有効、術後膀胱炎、術後骨髄炎の2例は無効であった。以上を総合すると、有効7例(53.8%)、無効6例(46.2%)となった(Table 2)。

術後感染予防的投与例は16例(No. 14~29)であった。症例21は胃癌で胆石症を合併した症例であるが、術後本剤投与中にも白血球増加がづついて、術後11日目に右肋骨部のドレーン挿入部位に皮下膿瘍を形成したため、無効例とした(Table 3)。予防的投与例では有効15例(93.8%)、無効1例(6.2%)であった。

検討症例のうち、起炎菌と考えられる細菌が分離されたのは13例でその内訳は、GNRとGPCの混合感染が4例、GPCの単独感染が5例、GNR単独感染、GNR混合感染、GNRと嫌気性菌の混合感染、真菌感染が各1例ずつであり、13例中7例にGNRが関与しており、5例がGPCの単独感染であった。分離菌種を合計するとGNRでは*E. coli* 4株、*Klebsiella* 3株、*Pseudomonas aeruginosa* 2株、*Enterobacter* 1株、*Serratia* 1株、*Citrobacter* 1株であり、GPCでは*Enterococcus* 4株、*Staphylococcus epidermidis* 3株、*Staphylococcus aureus* 2株、 α -hemolytic *Streptococcus* 1株であり、また、嫌気性菌では*Bacteroides* 1株、真菌では*Candida albicans* 1株であった。

これらの菌株の薬剤感受性を、CMDと化学構造および抗菌スペクトラムの類似しているCERに対する1濃度ディスク法によって検討すると、検査した22株中10株(45.5%)はCERに耐性を示した。感染予防的投与例で手術臓器または術後ドレーンから起炎菌となりうる汚染細菌が検出された2例では、*Staphylococcus epidermidis*と*Enterococcus*が検出されていた(Table 4)。

手術創感染の一症例について臨床経過を示す。症例6は胃癌による吐、下血の症例で、姑息的胃全摘手術を行なった。術後CET 6g/日、次いでABPC 4g/日を使用した。17日目に発熱、ドレーン挿入部皮下膿瘍を形成し、膿から*Staphylococcus aureus*を証明した。CMD 2g/日を使用したところ、翌日から解熱し、排便も減少して自・他覚的にも軽快した。臨床効果は有効と判定した(Fig. 5)。

3) 副作用

末梢血検査値の異常については原疾患に敗血症等重篤なものも多く、いずれも本剤の投与と直接に関係したと思われるものはなかった。肝機能検査上ではGOT、GPTの上昇をみた症例が数例報告されており⁹⁾、これらについて検討してみた。症例6は術後17日目に手術創感染をきたし、その後5日間のCMD投与を行なった後、投与開始から10日目にトランスアミナーゼ値上昇をみたもので、投与終了後3週間で正常値に回復している。本症例ではCMDによるアレルギー性肝障害か、麻酔剤フローセンによる肝炎かと考えているが、皮膚発疹、好酸球増多もみられず、明らかな原因は不明である。症例19は胆石症のための胆嚢切除術5日後に本剤投与中にトランスアミナーゼ値が上値しているが、手術操作による影響と考えている。症例7、14、16はそれぞれ胃癌手術後2、6、3日目の成績であり、輸血および肝十二指腸靱帯のリンパ節廓清操作との関連が最も疑われる。症例1、2、10は肝癌、症例11は胆管炎であり、いずれも原疾患によるものと思う。症例3はCMDと共に併用薬剤としてABPC 6g/日、AMK 400mg/日を使用しているが、本剤投与後には正常化しており、本剤による影響とは断定しにくいと考えられる。腎機能、循環器系への影響に関しても、特に本剤の投与によると思われる変化は認められず、また全身的および局所的アレルギー症状も認められなかった(Table 5)。

Table 3 Prophylactic effect of cefamandole to postoperative infections

Case	Surgical diagnosis (Operation)	Organisms isolated from drains	Cefamandole (Total)	Combined antibiotics	Effect
14. S.H. m. 42 yrs. 66 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)		1 gx3/day, 10 days iv (30 g)	TOB 120 mg 7 days	Good
15. K.Y. f. 59 yrs. 39 kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	Culture negative	1 gx3/day, 9 days iv (27 g)		Good
16. H.I. m. 32 yrs. 48 kg	Gastric cancer (Total gastrectomy)	Culture negative	1 gx3/day, 7 days iv (21 g)		Good
17. T.A. f. 47 yrs. 44 kg	Gastric cancer (Subtotal gastrectomy)	<i>S. epidermidis</i> CER (+++)	1 gx3/day, 8 days iv (24 g)		Good
18. K.K. m. 72 yrs. 70 kg	Cholelithiasis (Cholecystectomy)		1 gx2/day, 7 days iv (14 g)		Good
19. M.U. f. 33 yrs. 51 kg	Cholelithiasis (Cholecystectomy)		1 gx2/day, 7 days iv (14 g)		Good
20. M.M. f. 62 yrs. 47 kg	Cholelithiasis (Cholecystectomy)		1 gx3/day, 7 days iv (21 g)		Good
21. S.E. m. 58 yrs. 64 kg	Gastric cancer Cholelithiasis (Total gastrectomy Cholecystectomy)	<i>Enterococcus</i> CER (+)	1 gx2/day, 12 days iv (24 g)		Poor
22. S.N. f. 67 yrs. 58 kg	Gastric leiomyoma Cholelithiasis (Enucleation Cholecystectomy)		1 gx2/day, 14 days iv (28 g)		Good
23. A.T. m. 19 yrs. 63 kg	Duodenal ulcer (SPV+Drainage)		1 gx2/day, 8 days iv (16 g)		Good
24. S.T. m. 18 yrs. 53 kg	Sigma volvulus (Sigmoidectomy)	Culture negative	1 gx3/day, 8 days iv (24 g)		Good
25. S.S. m. 40 yrs. 67 kg	TAO (Sympathectomy Toe amputation)		1 gx2/day, 8 days iv (16 g)		Good

Case	Surgical diagnosis (Operation)	Organisms isolated from drains	Cefamandole (Total)	Combined antibiotics	Effect
26. T.H. f. 61 yrs. 38 kg	Stricture of permanent tracheostoma (Tracheoplasty)		1 gx2/day, 4 days iv (8 g)		Good
27. Y.I. f. 47 yrs. 47 kg	Rt-breast cancer (Radical mastectomy)		1 gx2/day, 6 days iv (12 g)		Good
28. K.R. m. 27 yrs. 72 kg	Acute appendicitis (Appendectomy)		1 gx2/day, 8 days iv (16 g)		Good
29. N.S. m. 58 yrs. 62 kg	Cholelithiasis (Cholecystectomy)		1 gx2/day, 8 days iv (16 g)		Good

III. 考 察

CMD はこれまでに使用されている他の Cephalosporin 剤に比べ、*Proteus mirabilis*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae* に対する抗菌力が強く、また *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* に対しても他の Cephalosporin 剤と同等の抗菌力を有すると報告されている。これらはいずれも外科術後感染症の起炎菌としてしばしばみられるものであり、本剤の臨床応用が期待されてきた。われわれは CMD の臨床的検討のため、ヒトにおける血清、胆汁、術後腹腔内滲出液中への CMD 移行を観察し、また 13 例の外科的感染症と、16 例の外科術後感染予防に本剤を使用し、その効果を検討した。本剤 1 g の one-shot 静脈内投与により高い血中濃度がえられるが、血中からの消失は比較的すみやかであった。胆汁中排泄は Cephalosporin 中では良好と考えられ、胆道感染症への応用も期待される。われわれの症例においても胆管炎の 1 例と、胆石症術後感染予防の 5 例中 4 例が、臨床効果有効と判定された。また、術後腹腔内滲出液中への CMD 移行についてみると、濃度は必ずしも高いとはいえないが、これは 1 日の滲出液量全体での平均値をみているため、実際には one-shot 静注のたびに濃度の上昇があるものと考えられる。この 4 例中 3 例 (No. 15, 16, 17) は感染予防的投与例で臨床効果が有効と認められたものであるが、残る 1 例 (No. 7) は滲出液中濃度が 0.7~1.8 µg/ml と低く、臨床的にも解熱せず、無効と判定した。

本剤の臨床効果は 29 例中、感染症症例で 7 例 (53.8%)、感染予防的投与例で 15 例 (93.8%) に有効であった。疾患別にみると限局性腹膜炎、創感染等での有効率は高かったが、敗血症の 3 例はいずれも無効であった。分離した起炎菌 22 株のうち 10 株が CER 耐性株であったが、起炎菌分離症例 13 例中 7 例に臨床効果を得た。

副作用としては、肝機能検査上 GOT, GPT に異常を認めた症例もあったが、この原因としては、われわれの症例は外科手術後の投与例が多いため手術侵襲、麻酔の影響、肝・胆道等の原疾患によるもの、また、重症感染症が多いため他抗生剤の併用があること、抗癌剤の使用等が考えられた。しかし、本剤投与が原因と判定しうる症例はなかった。

Table 4 Clinical isolates; their antibiotic sensitivity and clinical effects

Surgical infection	Case No.	Organisms	Combined antibiotics	Sensitivity (Disc)				Clinical effect
				CER	ABPC	CBPC	GM	
Septicemia	1	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> <i>Citrobacter</i> <i>Klebsiella</i>	ABPC GM	+++ ++ - -	+++ +++ - -	- - - -	+++ ++ +++ +++	Poor
	2	<i>Candida albicans</i>						Poor
Localized peritonitis	4	<i>Enterobacter</i> <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	CBPC DKB	- +++ -	+ +++ +	+++ +++ ++	+++ +++ +++	Good
	5	<i>E. coli</i> <i>Bacteroides</i>	LCM	+++ -	+++ ++	+++ -	+++ +++	Good
Wound infection	6	<i>S. aureus</i>		+++	+++		+++	Good
	7	<i>S. epidermidis</i>		+++	++		+++	Poor
	8	<i>Enterococcus</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	GM	+ +++ -	+++ - -	- - -	+ +++ +++	Good
Periproctal abscess	9	<i>S. aureus</i>	LCM	+++	+++		+++	Good
Pneumonia	10	<i>Klebsiella</i> <i>Enterococcus</i>	GM	+++	-	-	+++	Good
Cystitis	12	<i>E. coli</i>		+++	-	-	+++	Poor
Sternal osteomyelitis	13	<i>Serratia</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Q-hem. Streptococcus</i>	GM	- - +++	- - +++	- + -	+++ +++ +	Poor
Prophylactic use	17	<i>S. epidermidis</i>		+++	+++		+++	Good
	21	<i>Enterococcus</i>		+			-	Poor

Fig. 5 Case No. 6 : M. H., 67 yrs., male
Postoperative wound infection (Gastric cancer)

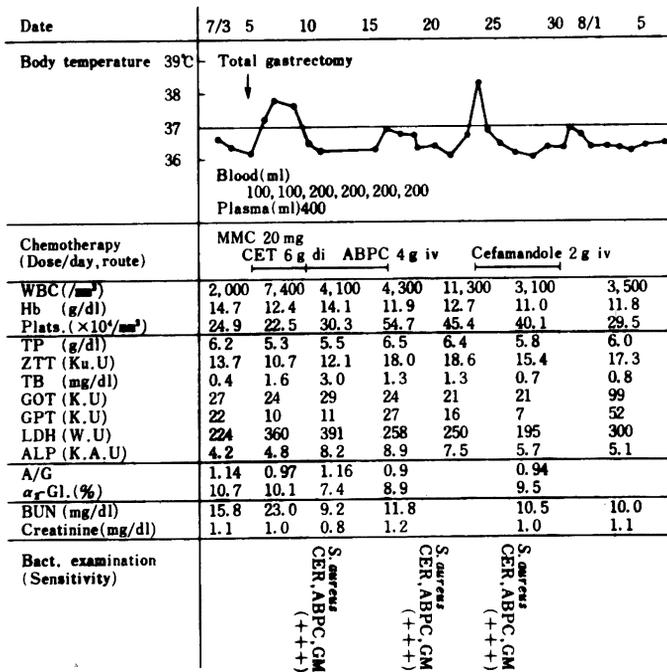


Table 5 Effects of cefamandole on clinical laboratory findings

Case	Hematological	Hepatic	Renal	Circulatory	Allergic
1. Y.S.	WBC 11,300-17,800-18,900 Hb 12.6-11.1-9.5 Plat. 13.4-17.6-12.0 Eos. 5.0-0-0 Ly. 30.0-7.5-2.0	TP 7.0-5.5-5.8 ZTT 39.5-33.8-31.5 TB 1.2-1.6-1.6 GOT 211-77-108 GPT 83-41-45 LDH 658-471-541 ALP 12.0-12.7-9.3	BUN 17.3-8.4-17.6 CRTN 0.9-0.5-0.7 Na 134-128-134 K 4.4-3.9-3.7 Urine (-) - (+) - DN prot.	None	None
2. S.M.	WBC 4,500-4,000-3,900 Hb 11.7-10.9-10.5 Plat. 16.3-13.8-18.2 Eos. 1.0-2.0-2.0 Ly. 22.0-22.0-31.0	TP 5.0-6.0-5.6 ZTT 15.5-16.8-18.2 TB 2.0-1.5-1.7 GOT 70-80-150 GPT 44-41-84 LDH 834-619-594 ALP 22.4-24.3-30.4	BUN 6.0-6.0-10.0 CRTN 0.2-0.4-0.2 Na 135-137-142 K 4.2-3.6-3.0 Urine (-) - (-) - (+) prot.	None	None
3. M.H.	WBC 12,500-10,000-6,200 Hb 9.7-9.4-11.3 Plat. 15.5-8.8-8.0 Eos. 1.0-0-0 Ly. 5.0-0-4.0	TP 4.4-4.6-5.5 ZTT 2.7-3.6-4.8 TB 2.6-7.1-3.5 GOT 42-83-47 GPT 36-52-29 LDH 372-769-614 ALP 5.0-5.8-5.2	BUN 14.3-85.6-100 CRTN 0.4-1.7-1.8 Na 131-146-160 K 3.6-4.4-3.8 Urine (+) - (+) - (+) prot.	None	None
4. C.S.	WBC 14,600-12,000-8,700 Hb 11.8-10.0-10.2 Plat. 15.3-29.2-41.0 Eos. 0-2.0-0 Ly. 7.5-12.0-23.0	TP 4.7-5.5-5.9 ZTT 3.8-9.2-11.9 TB 1.2-0.5-0.5 GOT 128-37-39 GPT 234-52-33 LDH 569-421-339 ALP 9.0-6.5-6.3	BUN 9.1-13.5-24.1 CRTN 0.7-0.7-0.6 Na 130-138-141 K 3.0-3.3-3.9 Urine (+) - DN - (++) prot.	None	None
5. K.I.	WBC 15,000-9,500-10,500 Hb 15.6-14.9-14.1 Plat. 28.0-32.4-33.4 Eos. DN-2.0-1.0 Ly. DN-17.0-13.0	TP DN-6.1-6.4 ZTT DN-6.0-7.5 TB DN-0.6-0.5 GOT DN-25-20 GPT DN-8-13 LDH DN-311-298 ALP DN-2.8-2.7	BUN DN-18.2-16.6 CRTN DN-0.8-0.8 Na DN-144-143 K DN-4.6-5.0 Urine (-) - DN - DN prot.	None	None
6. M.H.	WBC 11,300-3,100-3,500 Hb 12.7-11.0-11.8 Plat. 45.4-40.1-29.5 Eos. 7.0-2.0-2.0 Ly. 13.0-46.0-16.0	TP 6.4-5.8-6.0 ZTT 18.6-15.4-17.3 TB 1.3-0.7-0.8 GOT 21-21-99 GPT 16-7-52 LDH 250-190-300 ALP 7.5-5.7-5.1	BUN 11.8-10.5-10.0 CRTN 1.2-1.0-1.1 Na 139-142-142 K 4.9-4.8-4.2 Urine (+) - (-) - (-) prot.	None	None

Case	Hematological	Hepatic	Renal	Circulatory	Allergic
7. S.W.	WBC 7,400-15,100-24,600 Hb 10.9-13.6-12.2 Plat. 29.3-22.8-21.6 Eos. 1.0-DN-0.5 Ly. 9.0-DN-5.5	TP 7.0-5.8-5.2 ZTT 13.0-10.2-8.3 TB 0.3-0.9-0.6 GOT 24-117-20 GPT 26-94-24 LDH 543-796-460 ALP 18.2-14.0-9.6	BUN 13.7-13.4-10.7 CRTN 0.3-0.5-0.4 Na 144-141-138 K 5.1-4.6-4.0 Urine prot. (±) - DN - DN	None	None
8. T.H.	WBC 6,300-8,000-7,200 Hb 12.2-12.8-12.7 Plat. 38.8-34.0-47.0 Eos. 1.0-1.0-1.0 Ly. 32.0-19.0-37.0	TP 7.4-7.2-7.5 ZTT 24.4-23.4-25.4 TB 0.3-1.0-1.0 GOT 21-14-36 GPT 12-6-22 LDH 259-216-234 ALP 11.9-7.3-7.2	BUN 17.0-5.8-3.2 CRTN 0.8-0.8-1.1 Na 142-142-145 K 4.8-4.5-4.4 Urine prot. DN - DN - (-)	None	None
9. H.S.	WBC 8,800-7,100-8,600 Hb 15.0-15.5-14.1 Plat. DN-35.5-42.9 Eos. 2.0-2.0-3.0 Ly. 20.0-68.0-40.0	TP 6.4-6.2-5.7 ZTT 2.8-3.1-3.1 TB 0.7-0.4-0.2 GOT 45-DN-28 GPT 43-DN-23 LDH 295-DN-381 ALP 7.5-DN-4.3	BUN 18.9-19.4-17.4 CRTN 1.2-DN-0.8 Na 145-DN-144 K 4.6-DN-4.5 Urine prot. DN - (-) - DN	None	None
10. S.M.	WBC 12,000-6,500-5,000 Hb 12.2-11.6-11.3 Plat. 48.4-30.5-27.3 Eos. 0-0-1.0 Ly. 15.0-15.0-12.0	TP 5.1-5.0-5.2 ZTT 4.2-3.2-3.8 TB 0.9-1.2-1.0 GOT 76-74-82 GPT 29-41-42 LDH 440-354-359 ALP 24.9-20.4-24.3	BUN 12.9-16.9-10.9 CRTN 0.8-0.8-0.6 Na 130-142-140 K 4.7-3.6-3.2 Urine prot. (-) - DN - (-)	None	None
11. T.K.	WBC 15,100-7,700-8,800 Hb 10.2-8.3-8.0 Plat. DN-DN-21.4 Eos. 2.0-0-DN Ly. 17.0-22.0-DN	TP 6.2-7.0-6.5 ZTT DN-3.2-3.2 TB DN-DN-DN GOT 39-50-46 GPT 30-35-42 LDH 720-600-540 ALP 10.5-7.4-7.5	BUN 22.0-27.0-15.0 CRTN Na K Urine prot. (++) - (-) - (-)	None	None
12. K.S.	WBC 10,000-9,500-9,500 Hb 10.7-9.7-10.9 Plat. 27.0-49.3-46.2 Eos. 4.0-4.0-1.0 Ly. 21.0-17.0-28.0	TP 5.7-6.6-7.4 ZTT 4.5-9.9-11.8 TB 0.4-0.2-0.3 GOT 12-10-14 GPT 12-7.5 LDH 378-326-442 ALP 3.3-3.6-3.8	BUN 10.9-7.4-7.6 CRTN DN-DN-0.9 Na 143-DN-147 K 3.8-DN-4.6 Urine prot. DN - (-) - DN	None	None

Case	Hematological	Hepatic	Renal	Circulatory	Allergic
13. Y.T.	WBC 10,200-10,000-8,800 Hb 12.1-12.0-13.1 Plat. 39.2-30.7-39.3 Eos. 1.5-3.0-1.0 Ly. 7.5-17.0-15.0	TP 7.1-6.8-6.2 ZTT 23.5-22.1-16.9 TB 0.7-0.6-0.5 GOT 21-22-19 GPT 16-22-10 LDH 298-298-288 ALP 7.5-6.6-6.2	BUN 14.3-8.7-8.1 CRTN 1.0-0.9-0.5 Na 135-135-132 K 4.2-3.9-3.6 Urine prot. (+++) - (+++) - DN	None	None
14. S.H.	WBC 6,700-8,500-8,500 Hb 11.1-10.2-13.2 Plat. 30.5-17.4-32.3 Eos. 10.0-3.0-6.0 Ly. 30.0-18.0-10.0	TP 6.0-5.3-6.4 ZTT 9.2-4.3-8.2 TB 0.4-0.8-1.7 GOT 20-36-75 GPT 9-17-61 LDH 369-489-508 ALP 3.9-3.7-9.2	BUN 12.7-11.7-7.2 CRTN 1.2-0.8-1.0 Na 144-139-139 K 4.2-3.4-3.7 Urine prot. None	None	None
15. K.Y.	WBC 3,800-9,400-8,300 Hb 11.7-11.9-12.1 Plat. 28.4-30.9-39.6 Eos. 0-0-0 Ly. 25.0-13.0-14.0	TP 5.3-5.0-5.4 ZTT 2.9-1.4-3.2 TB 0.6-0.8-1.3 GOT 25-23-19 GPT 13-26-11 LDH 609-543-687 ALP 4.4-3.6-4.8	BUN 15.2-15.4-8.5 CRTN 0.6-0.6-0.7 Na 146-146-415 K 4.0-3.9-4.1 Urine prot. (±) - (-) - DN	None	None
16. H.I.	WBC 4,700-10,200-6,000 Hb 13.6-13.3-12.6 Plat. 25.3-27.3-86.8 Eos. 6.0-4.0-0 Ly. 33.0-5.0-16.0	TP 6.5-6.0-6.2 ZTT 3.6-1.4-3.9 TB 0.6-1.0-0.5 GOT 15-49-42 GPT 7-24-35 LDH 246-624-350 ALP 3.5-3.2-6.0	BUN 17.3-29.4-18.3 CRTN 1.2-1.2-1.0 Na 142-141-138 K 4.4-4.4-4.5 Urine prot. (-) - (±) - (-)	None	None
17. T.A.	WBC 6,000-9,600-4,900 Hb 12.6-11.7-11.1 Plat. 28.3-36.7-34.3 Eos. 1.0-5.0-2.0 Ly. 19.0-9.0-20.0	TP 6.6-5.8-6.4 ZTT 11.6-4.6-6.9 TB 0.4-0.5-0.4 GOT 16-24-25 GPT 6-19-15 LDH 360-422-385 ALP 3.3-3.8-4.6	BUN 18.0-12.7-9.2 CRTN 0.6-0.4-0.5 Na 144-141-139 K 5.3-4.3-3.6 Urine prot. (-) - DN-DN	None	None
18. K.K.	WBC 6,500-10,300-8,600 Hb 14.0-13.1-12.9 Plat. 24.1-24.6-31.3 Eos. Ly.	TP 6.2-5.9-6.0 ZTT 11.1-6.6-7.8 TB 0.7-0.8-0.4 GOT 22-44-28 GPT 12-23-19 LDH 216-290-244 ALP 2.6-3.3-3.4	BUN 12.6-10.5-9.1 CRTN 1.2-1.0-0.9 Na 149-143-143 K 4.5-4.5-5.1 Urine prot. (-) - (-) - (-)	None	None

Case	Hematological	Hepatic	Renal	Circulatory	Allergic
19. M.U.	WBC 6,400-4,900-5,000 Hb 13.4-13.1-13.8 Plat. 19.3-24.3-31.9 Eos. 2.0-1.0-DN Ly. 23.0-32.0-DN	TP 6.4-6.5-7.1 ZTT 11.9-5.9-9.4 TB 0.8-0.4-0.5 GOT 12-85-31 GPT 7-128-51 LDH 234-341-314 ALP 3.3-4.0-4.1	BUN 11.1-8.0-13.3 CRTN 1.1-1.0-0.9 Na 141-147-142 K 3.6-3.8-4.3 Urine prot. (±) - DN - (-)	None	None
20. M.M.	WBC 5,600-9,500-8,000 Hb 13.4-11.0-11.0 Plat. 30.5-37.2-54.7 Eos. 2.0-3.0-2.5 Ly. 58.0-19.0-12.5	TP 7.4-5.7-6.5 ZTT 8.7-3.5-4.1 TB 0.5-0.6-0.3 GOT 18-30-23 GPT 6-13-18 LDH 300-262-273 ALP 4.7-6.0-6.9	BUN 9.9-10.5-8.6 CRTN 0.8-0.5-0.5 Na 144-140-146 K 4.2-4.2-4.6 Urine prot.	None	None
21. S.E.	WBC 9,100-9,300-10,300 Hb 10.7-11.2-12.1 Plat. 40.2-38.1-93.3 Eos. 0-7.0-3.0 Ly. 35.0-9.0-15.0	TP 5.9-5.3-7.1 ZTT 8.7-3.7-11.9 TB 0.4-0.7-0.6 GOT 14-27-32 GPT 5-8-12 LDH 239-401-399 ALP 5.3-6.8-13.2	BUN 13.3-16.0-11.6 CRTN 1.0-0.9-0.8 Na 141-136-136 K 4.3-4.4-4.9 Urine prot. (-) - (-) - DN	None	None
22. S.N.	WBC 8,000-8,900-6,100 Hb 13.6-10.6-11.3 Plat. 14.2-21.3-DN Eos. 3.0-0-DN Ly. 45.0-6.5-DN	TP 7.2-5.7-6.4 ZTT 9.3-4.7-7.8 TB 0.5-0.3-0.4 GOT 23-20-37 GPT 8-10-16 LDH 336-359-385 ALP 4.5-3.0-3.6	BUN 12.8-6.6-7.4 CRTN 0.9-0.9-DN Na 145-146-146 K 4.4-3.7-4.9 Urine prot.	None	None
23. A.T.	WBC 8,100-7,300-5,600 Hb 13.8-12.0-12.0 Plat. 61.3-36.7-36.2 Eos. 1.5-6.0-DN Ly. 19.5-10.0-DN	TP 7.5-6.6-7.0 ZTT 11.8-7.0-10.9 TB 0.5-0.6-0.4 GOT 21-33-19 GPT 9-14-11 LDH 300-455-301 ALP 4.4-3.0-2.8	BUN 10.4-13.7-11.4 CRTN 1.1-1.0-0.9 Na 145-141-145 K 3.8-4.0-4.4 Urine prot. (±) - DN - DN	None	None
24. S.T.	WBC 6,600-11,300-7,900 Hb 14.7-14.3-12.0 Plat. 25.6-29.9-36.8 Eos. 3.0-3.5-6.0 Ly. 61.0-19.0-39.0	TP 5.0-6.2-5.4 ZTT 5.7-3.1-3.0 TB 0.6-0.8-0.3 GOT 14-18-13 GPT 5-2-6 LDH 276-354-257 ALP 3.8-3.9-3.9	BUN 13.5-18.6-17.0 CRTN 0.8-0.7-0.5 Na 143-140-141 K 5.2-4.8-5.1 Urine prot. (-) - DN - DN	None	None

Case	Hematological	Hepatic	Renal	Circulatory	Allergic
25. S.S.	WBC 6,200-8,200-7,700 Hb 14.0-11.9-11.8 Plat. 22.3-31.8-28.6 Eos. 3.0-2.0-0 Ly. 42.0-40.0-27.0	TP 7.0-6.4-6.1 ZTT 7.7-4.4-4.6 TB 0.6-0.6-0.5 GOT 33-14-14 GPT 16-8-8 LDH 170-212-180 ALP 5.3-4.5-3.7	BUN 12.9-10.2-13.1 CRTN 1.0-0.8-0.9 Na 142-145-143 K 4.5-4.6-4.3 Urine prot.	None	None
26. I.H.	WBC 3,100-5,400-2,900 Hb 12.2-12.5-12.2 Plat. 11.5-10.6-11.4 Eos. DN-3.0-1.0 Ly. DN-76.0-74.0	TP 6.6-6.6-6.9 ZTT 17.3-15.9-15.7 TB 0.6-0.8-0.5 GOT 36-45-44 GPT 18-23-22 LDH 262-254-252 ALP 4.7-4.3-4.1	BUN 18.2-13.7-12.4 CRTN DN-0.7-0.7 Na 143-141-143 K 4.4-4.3-4.2 Urine (-) - DN - (-) prot.	None	None
27. Y.I.	WBC 5,700-10,900-5,500 Hb 12.8-12.2-12.5 Plat. 28.7-23.8-29.8 Eos. 4.0-DN-0 Ly. 31.0-DN-28.0	TP 6.0-5.4-6.4 ZTT 11.4-9.4-9.7 TB 0.6-1.3-0.4 GOT 15-27-17 GPT 6-10-12 LDH 244-269-290 ALP 3.3-2.8-3.0	BUN 9.7-5.8-9.7 CRTN 0.5-0.5-0.6 Na 142-132-139 K 4.4-4.2-4.4 Urine prot.	None	None
28. K.R.	WBC 11,500-DN-5,000 Hb 15.2-DN-13.8 Plat. 24.0-DN-30.7 Eos. 0-DN-5 Ly. 9.0-DN-27.0	TP 6.4-DN-6.2 ZTT 5.5-DN-3.7 TB 0.8-DN-0.7 GOT 17-DN-16 GPT 11-DN-14 LDH 292-DN-229	BUN 9.3-DN-12.8 CRTN 1.1-DN-1.0 Na 142-DN-143 K 4.1-DN-4.5 Urine (-) - DN - (-) prot.	None	None
29. N.S.	WBC 8,400-12,300-12,300 Hb 10.0-11.9-10.9 Plat. 38.1-30.6-33.2 Eos. 0-5.0-DN Ly. 17-13-DN	TP 6.4-5.8-5.5 ZTT 9.7-7.6-4.9 TB 0.3-0.6-0.4 GOT 16-28-30 GPT 5-12-15 LDH 226-293-238 ALP 5.5-6.0-5.3	BUN 15.7-22.4-10.3 CRTN 1.5-1.4-1.1 Na 147-140-142 K 4.6-4.1-3.6 Urine (-) - (-) - DN prot.	None	None

Values; Before, during and after the use of CMD

DN; Data not available

Plat., Platelets, Eos., Eosinophils, Ly., Lymphocytes

GOT & GPT, KARMEN units, ALP, KING-ARMSTRONG units

文 献

- 1) EICKHOFF, T. C. & J. M. EHRET: *In vitro* comparison of cefoxitin, cefamandole, cephalixin, and cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 994~999, 1976
- 2) SHEMONSKY, N. K.; J. CARRIZOSA & M. E. LEVISON: *In vitro* activity and pharmacokinetics in patients of cefamandole, a new cephalosporin antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9: 679~683, 1975
- 3) BODEY, G. P. & S. WEAVER: *In vitro* studies of cefamandole. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 452~457, 1976
- 4) 第 26 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, Cefamandole. 1978 (東京)
- 5) FONG, I. W.; E. D. RALPH, E. R. ENGELKING & W. M. M. KIRBY: Clinical pharmacology of cefamandole as compared with cephalothin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 65~69, 1976
- 6) GRIFFITH, R. S.; H. R. BLACK, G. L. BRIER, & J. D. WOLNY: Cefamandole: *In vitro* and clinical pharmacokinetics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 10: 814~823, 1976

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE IN SURGICAL INFECTIONS

SEIJI MIURA, NAOKI AIKAWA and KYŪYA ISHIBIKI
Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

1) The peak levels in serum and bile of cefamandole after 1.0 g intravenous injection were 53.0 and 140.0 $\mu\text{g/ml}$ respectively. The concentration of cefamandole in postoperative intraperitoneal exudate ranged from 0.6 to 5.4 $\mu\text{g/ml}$ following 1.0 g intravenous injection every 8 hours.

2) Cefamandole was applied to 13 surgical infections and 16 cases for postoperative prophylaxis at a daily dose of 2.0 or 3.0 g, and the clinical responses were obtained in 7/13(53.8%) and 15/16(93.8%) respectively.

3) The maximum total dose and duration of administration were 62.0 g and 18 days. No side effects were observed.