

外科領域における Cefamandole の基礎的・臨床的検討

山田 良成・斉藤 敏明

川崎市立川崎病院外科

新 Cephalosporin 剤, Cefamandole の基礎的, 臨床的検討を行なった。

血中濃度, 胆汁中濃度とその回収および尿中回収を測定した。血中濃度は, 1 g 静注で 30 分値 63.8 $\mu\text{g/ml}$, 胆汁中濃度は 2 時間値 144 $\mu\text{g/ml}$, 胆汁中回収は 2 時間 4,728 μg , 6 時間 5,080 μg (0.5%), 6 時間尿中回収 94% を得た。

臨床的には胆石症兼胆嚢炎 3 例, よう 2 例, SCHLOFFER's tumor からの膿瘍 2 例, 肛門膿瘍 4 例, 限局性腹膜炎 2 例の計 13 例に使用し有効例は 6 例であった。副作用と思われるものとして GOT, GPT 値上昇 1 例を認めた以外特記すべきものはなく, 同例を含め 5 例にクームテストを行なったがいずれも陰性であった。

はじめに

Cefamandole sodium (以下 CMD) は 1972 年米国 Eli Lilly 社で開発された注射用新 Cephalosporin 剤である。抗菌力の改善, 拡大¹⁻³⁾, および吸収排泄において胆汁中への移行は CEZ より高く, 安全性はウサギでの大量投与時の肝腎毒性は $\text{CET} < \text{CMD} < \text{CEZ}$ とされ, 安定性は各種輸液, 溶解液中で大きいとされる。

今回臨床試験の機会を得たので結果を報告する。

血中濃度, 胆汁中および尿中排泄

1. 対象

総胆管結石症例で, 胆摘術, 総胆管 T 管ドレナージ術後 3 週で, 肝機能正常な 64 才男子である。

2. 方法

T 管から 10# Foley's catheter を挿入, ビュロー吸

引とし, 本剤 1 g (15.4 mg/kg) 静注後 30 分, , 1, 2, 4, 6 時間後に各検体を採取し, ただちに凍結保存した。

3. 測定方法

血中濃度: *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする寒天平板穿孔法で, 血清標準液は Moni-Trol I を使用し 10 倍以上の希釈は M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を使用した。

尿中濃度: *S. aureus* ATCC 9144 を検定菌とする比濁法で, 標準液は M/10 phosphate buffer (pH 6.0) を使用した。試験液も同 buffer で希釈した。

胆汁中濃度: *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする寒天平板穿孔法で, 標準液は薬剤投与前患者を胆汁使用し, 10 倍以上希釈は M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を使用した。

Table 1 Serum concentration, biliary and urinary excretion of cefamandole after administration of 1 g of the drug by iv

	Before	0.5 hr.	1 hr.	2 hr.	3 hr.	6 hr.
Serum	0	63.8	8.4	2.5	2.3	0
Bile $\mu\text{g/ml}$	0	2.5	89.0	144.9	10.2	7.4
ml		20	20	20	20	20
μg	0	50	1,780	2,898	204	148
		1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	0 ~ 6 hr.
Urine ml		50	40	100	75	
$\mu\text{g/ml}$		12,560	5,040	905	263	
mg		628.0	201.6	90.5	19.7	939.8

4. 結果

Table 1, Fig. 1, 2, 3 のとおりである。

血中濃度は、30 分では 63.8 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間では 8.4 $\mu\text{g/ml}$ と急速に減少し、4~6 時間の間に 0 となる。

胆汁中濃度は 1~2 時間で最高となり、2 時間値は 144.9 $\mu\text{g/ml}$ 、回収 4.728 μg 、6 時間回収は 5,080 μg であった。

尿中排泄は 1 時間 628 mg (62.8%)、6 時間では 939.8 mg (94%) であった。

臨床検討

本剤は静注用製剤であるので、重症度中等以上例を対象とした。

Fig. 1 Blood levels of cefamandole after administration of 1 g of the drug by iv (15.4 mg/kg)

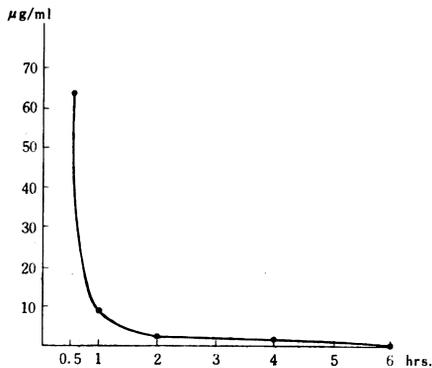


Fig. 2 Levels of cefamandole in bile, and its cumulative recovery after administration of 1 g (15.4 mg/kg) of the drug by iv

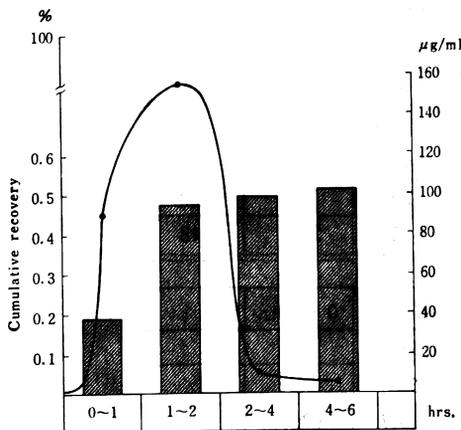
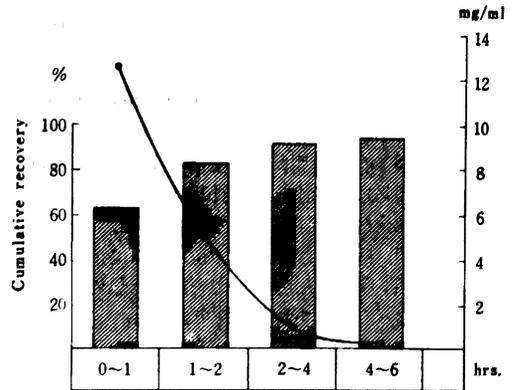


Fig. 3 Concentration of cefamandole in urine, and its cumulative recovery after administration of 1 g (15.4 mg/kg) of the drug by iv



1. 対象

Table 2 に示す 13 例で、症例 10 を除く 12 例はいずれも入院を要する症例であった。

うちわけは、胆石症兼胆嚢炎 3 例、よう 2 例、虫垂切除術後 SCHLOFFER's tumor からの膿瘍 2 例、肛門膿瘍 4 例、限局性腹膜炎 2 例である。

2. 投与方法

上記症例 10 以外は CMD 1 g を原則として生食 20 ml で溶解 (20% ブドウ糖使用 2 例)、1 日 3 回、6 時、14 時、22 時と 8 時間間隔で静注した。症例 10 は 1 日 2 回静注した。

3. 臨床検査

血液、血清生化学、尿、クームテスト等を、投与期間の長短、疾患の重症度に応じ、投与前、中、後に適時施行した。効果判定に有意と思われる値を Table 2 に示した。

4. 結果

投与量 (mg/kg/day) は、上限 100 mg (症例 12)、下限 38 mg (症例 10) で、この両限を除く平均は 55 mg/ kg/day であった。投与期間は 5 ないし 16 日間である。

症例の概要ならびに CMD 治療効果 (Table 2)

症例 1. 49 才、女、胆嚢炎 (胆石症) (Fig. 4)

来院前日早朝右臍部痛発作、発熱を以て発症した。初診時体温 37.8°C、MURPHY's sign 著明。真下案⁷⁾による採点は 10 以上で重症例である。上記病名にて入院。CMD 1 g、1 日 3 回静注を開始した。4 病日までに自覚症状は毎日に改善、CRP、赤沈の改善は

Table 2 Clinical effects of cefamandole

Case No.	Name	B.W. (kg)	Diagnosis (Underlying disease) [Severity]	Isolated bacteria	Dosage (g times/day) (mg/kg/day)	Total dose (g)	Surgical procedure	Laboratory data				B.T. (°C)	Course observation (The progress of subjective and objective symptom)	Clinical effect	Side effects
								WBC	ESR 0.5 hr.	ESR 1 hr.	CRP 2 hr.				
1	T.H. 49 F	62	Cholecystitis (Cholelithiasis) [Severe]	B*	1 x 3 x 6 (48)	18		18,900	24	50	90	5+	Pt. became asymptomatic within 4 days. The cholecystogram was negative on the 3rd day, and returned positive on the 11th day.	Good	None
				8,100				44	90	121					
				8,300				28	60	105	6+				
2	I.T. 57 M	57	Cholecystitis (Cholelithiasis) [Severe]	B. n. d.	1 x 3 x 10½ (52.6)	31		14,500	2	7	13	4+	Symptoms were ameliorated to a great extent on the 4th day. Culture from bile at operation revealed negative.	Good	None
				8,500							6+				
				7,600							-				
3	Y.S. 64 F	43	Cholecystitis (Cholelithiasis) (Liver cirrhosis) [Severe]	B. <i>Klebsiella</i>	1 x 3 x 8½ (69.8)	26	Incision	10,700	14	35	81	4+	Prevention of postoperative infection was achieved, in spite of the operation was classified as contaminated one.	Fair	None
				7,600							3+				
				4,500				20	55	97	-				
4	R.M. 32 M	64	Carbuncle (DM) [Severe]	B. <i>S. aureus</i>	1 x 3 x 7 (47)	21	Incision	20,300		89	118	7+	Clinical response was appreciable on the 7th day. As the lesion was so grave at the start of CMD therapy, this response was felt worthy.	Fair	None
				9,000					67	103	+				
				6,500					22	52	-				
5	K.Y. 67 M	47	Carbuncle (DM) (Cerebromalacia) [Severe]	B. <i>S. aureus</i>	1 x 3 x 12 (60)	36	Incision	12,400		123	30	6+	Unchanged	Poor	None
				8,600					95	127	2+				
				8,400					73	110	+				
6	M.S. 14 F	50	Abscess (SCHLOFFER'S tumor) [Severe]	B. <i>S. aureus</i>	1 x 3 x 8 (60)	24	Incision	10,900		96	113	5+	Symptoms were almost unchanged. Finally the radical operation was needed.	Poor	None
				9,500											
				5,400							3+				

No.	Y.S.	Sex	Abscess (SCHLOFFER'S tumor) [Moderate]	B. n. d.	1 x 3 x 6 (68)	18	Incision	6,700	12	35	68	-	36.8	Fair	None	
																D. n. d.
7	28	F	Abscess (SCHLOFFER'S tumor) [Moderate]	B. n. d.	1 x 3 x 6 (68)	18	Incision	5,000	8	23	48	-	36.8	Fair	None	
				D. n. d.												
				A. n. d.												
8	39	M	Periproctal abscess [Moderate]	B.	1 x 3 x 6 (44)	18	Incision	6,300	5	15	35	+	36.6	Good	None	
				D. G. N. B												
				A. G. N. B												
9	32	M	Periproctal abscess [Moderate]	B. <i>Klebsiella</i>	1 x 3 x 10 (56)	30	Incision	7,400	-	-	-	-	36.6	Good	None	
				D. (-)												
				A. (-)												
10	45	M	Periproctal abscess [Mild]	B. <i>E. coli</i>	1 x 2 x 5 (38)	10	Incision	12,800	-	-	-	-	Afebrile	Poor	None	
				D. <i>E. coli</i>												
				A. <i>E. coli</i>												
11	28	M	Periproctal abscess [Severe]	B. <i>E. coli</i> , <i>Fusobacter Streptococcus</i>	1 x 3 x 7 1/2 (55)	22	-	18,300	48	81	8+	-	38.7	Good	GOTT GPT	
				D. (-)												
				A. (-)												
12	62	F	Localized peritonitis (Carcinoma of esophagus) Pyometra	B. <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas Klebsiella</i>	1 x 3 x 16 (100)	48	Drainage	3,900	4	12	32	±	Afebrile	Poor	None	
				D. <i>Pseudomonas Klebsiella</i>												
				A. <i>Pseudomonas Klebsiella</i>												
13	46	M	Localized peritonitis (Acute appendicitis) [Moderate]	B. <i>E. coli</i>	1 x 3 x 7 (52.6)	21	Appen- dectomy	13,300	-	-	-	-	5+	38.4	Good	None
				D. (-)												
				A. (-)												

*B: Before, D: During, A: After

Fig. 4 Case: T. H. 49 y ♀ Cholecystitis (Cholelithiasis)

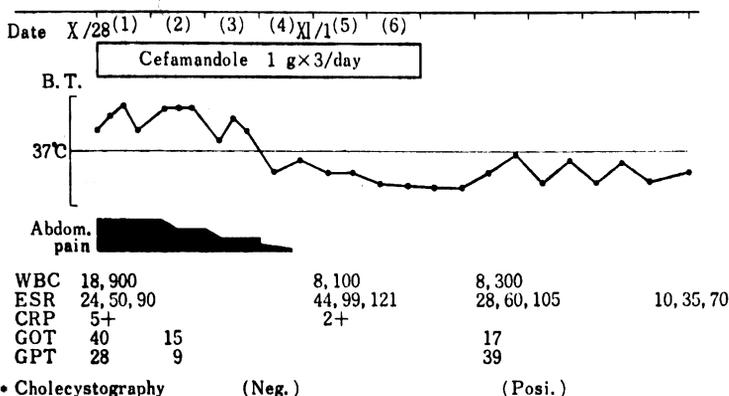


Table 3 Susceptibility test to various drugs of strains isolated from such cases as poorly responded to cefamandole therapy

Organism	i) <i>S. aureus</i>											ii) <i>Klebsiella</i>								
	4)			5)							6)			Drug	3)					
	1	2	6	1	3	5	6	8	9	10	1	8	26		1	2	4	7	8	9
CMD	++			+++	++	++	++	+++	++	++	+++		+++	CMD	+++					
CER	++	-	++	++	+++	++	+++	+++	++	++	+++	+++	+++	CER	++	++	++	+++	++	+++
CEX	++	+	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	CEX	++	+	+	+++	+++	+++
PC				-	-	-	-	-	-	-	+	+	++	ABPC	-	-	-	+	-	+
ABPC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	KM	++	++	++	+++	+++	+++
DKB	++	++	++	+++	+++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	DKB	+++	+++	+++	+++	++	+++
MDM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	PMXB	++	+	+	++	++	++
LCM	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	GM	+++	++	++	+++	+++	+++
MCIPC	++	++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++				ST	+++	+++	+++	+++	+++	+++
SBPC				+	++	+	++	++	+	++				NA	+++	+++	+++	+++	+++	+++
EM				-	-	-	-	-	-	-										
LM				-	-	-	-	-	-	-										

平行しなかったが、score 3 以下となり、胆嚢造影に関しては、3 日目不成功であったが 11 病日には成功した。これらを総合し有効例とした。

症例 2, 57 才, 男, 胆嚢炎 (胆石症)

52 年 11 月右肘部痛あり。53 年 1 月 24 日再発。53 年 1 月 27 日疼痛持続, 体温 37.8°C で来院した。Score 8 で重症。上記病名で入院, CMD 投与開始。4 日目まで自覚症状は順調に好転し, score 3 以下となった。第 22 病日胆嚢術施行。胆嚢胆汁培養にて細菌陰性であった。

症例 3, 64 才, 女, 胆嚢炎 (胆石症, 肝硬変)

52 年 3 月来食後不快。52 年 11 月 12 日黄疸あり内科入院。DIC (PPTD 法) にて胆嚢造影されず, 同時併施行した CT scan にて胆嚢および総胆管結石のうたがいで, 外科転科。Score 8~12 で重症。12 月 6 日まで CEZ 2g 投与したが, 37.8°C 前後の発熱持続, CRP

+ から 卅 で無効と判断された。12 月 13 日 PTC にて胆嚢および総胆管結石を証明, 同時に採取した胆汁から *Klebsiella* を認めた。CMD 感受性 卅 と判定された。12 月 14 日, 胆摘術, 総胆管切開取石, 胆道鏡, 造影, 内圧測定を行ない, T 管外瘻をおいた。術中無菌操作に留意したが, 汚染手術と考えるべき症例である。術後 9 日間本剤を使用した。T 管からの *Klebsiella* は持続的に陽性であったが, 臨床経過, 検査成績は順調で創感染も生じなかった。なお, 本例は肝硬変を合併していた。T 管抜去後も胆道感染を裏付ける所見なく, 有効例としたいところではあるが, *Klebsiella* が陰性化しなかった点から, やや有効例とした。

症例 4, 32 才, 男, 背部よう (糖尿病)

52 年 10 月 8 日背部化膿巣に気付く近医で切開を受け, AMPC, MDM, KM 等投与を受けたが増悪し来院した。背部に小児手掌面積大の“よう”を認めた。体温

38.9°C, 全身倦怠, 悪感等あり重症である。ただちに平行切開を加え, debridementを行なった。本剤投与7日にて膿汁の減少, 周囲炎症所見の軽快を見たが, 菌(*S. aureus*) 消失せず, 最終的に debridement の追加後, 植皮術を要した。血液所見, CRP 等改善が得られており, 重症度を勘案し, やや有効例とした。

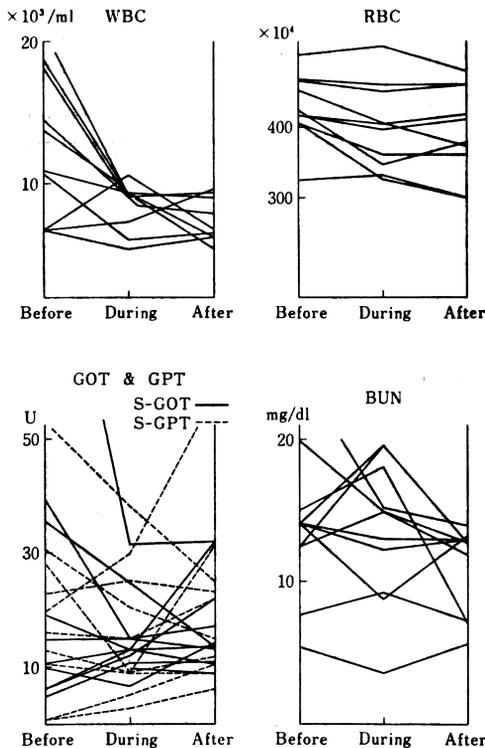
症例 5, 67 才, 男, 背部よう(糖尿病, 脳軟化症)

半身不随症例で, 背部に褥創前状態があり, 中央に癰を認め ABPC 投与を2日行なったが増悪し, 成人手掌面積大の“よう”となった。充分な外科処置を行なったが, 局所の血行不良にて CMD の効果は期待出来なかった。無効または判定不能とすべき例である。

症例 6, 7

SCHLOFFER's tumor 例である。症例 6 は既に膿瘍を形成しており, Table 4 に示すとおり *S. aureus* が持続的陽性であった。症例 7 は, 微少膿汁を得たが細菌培養陰性であった。前者は抗生剤治療の段階を過ぎており, 後者はフレグモネから膿瘍形成途中のもので, 抗生剤に或る程度期待が持てる段階であった。Table 3 に示す血液所見, 体温等からそれが伺える。臨床所見に関する主観も入るが, 後者に関しては, 抗生剤 CMD が可成り有用であったと判断される。

Fig. 5 Laboratory findings



症例 8, 9, 10, 11, 肛門膿瘍

いずれも完全痔瘻に進展する可能性がある例ではあったが, 切開ドレナージに加え, 本剤投与により以後の追加手術を必要としなかった点, 本剤の有用性を認めたい。ただし, 症例 10 は入院加療不能のため外来にて1日2回投与で, /kg/day 量最少投与例でもあり, 軽症ではあったが, 無効例とした。他は Table 2 に示した諸事項から有効とした。

症例 12, 13 (Table 2 参照)

5. 副作用, 臨床検査成績に及ぼす影響

前述の投与方法にて, 血管痛, 嘔気, 心悸亢進, 薬疹等につき検討したがいずれも認められなかった。

臨床検査では1例(症例 11)において GOT, GPT がそれぞれ 11 から 51, 20 から 125 と上昇した。CMD の影響が多分に考えられる。本例を含め 5 例にクームテストを行なったがいずれも陰性であった。他例においては Fig. 5 に示すように特に異常を認めない。

考 案

1) 胆摘術後総胆管 T 管挿入後 3 週, 肝機能正常な例につき CMD 1 g (15.4 mg/kg) を静注し, 30 分, 1 時間, 2 時間, 6 時間の血中濃度, 胆汁中, 尿中濃度および, その回収を検討し, 前述のごとき結果を得た。

MATANATITTAN⁹⁾によれば, CEZ 500 mg 4 回静注後 90~120 分における血中濃度は 28.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 総胆管胆汁内濃度は平均 46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この結果に比し, われわれの得た値は高値であるが, 6 時間回収率は存外少なかった。また, 諸家の報告⁹⁾を見ると症例間ややバラツキがある。さらに症例を重ね詳細検討を要する。

2) 臨床検討

Table 2 に示した胆石症兼胆嚢炎 3 例, よう 2 例, SCHLOFFER's tumor からの膿瘍 2 例, 肛門膿瘍 4 例, 限局性腹膜炎 2 例につき CMD の治験を行なった。胆石症兼胆嚢炎では有効 2 例, やや有効 1 例, ようでは糖尿病の合併があり, やや有効 1 例, 無効 1 例, SCHLOFFER's tumor の症例では無効, やや有効各 1 例, 肛門膿瘍では有効 3 例, 外来治療例 1 日 2 回投与例は無効, 限局性腹膜炎では, 無効, 有効, 各 1 例の結果を得た。有効例は 13 例中 6 例であった。

3) 表皮性化膿症に対する化療効果判定基準として石山, 白羽, 酒井, 石井, 他⁹⁾があるが, 広く応用される決定的なものはなく, また今回我々の扱った症例は表皮性とするにはやや広範かつ深部に及んでおり, 諸家の案を勘案し, 疾病の重症度をも加味して判定した。

4) 副作用と思われるものとして GOT, GPT 値上昇 1 例を認めた以外特記すべきものはない。同例を含め 5

例にクームテストを行なったがいずれも陰性であった。

本剤は副作用は比較的少ないようであり、今後臨床面での活用が期待される。

文 献

- 1) MOELLERING JR., R. C.: Cefamandole—a new member of the cephalosporin family. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S2~S9, 1978
- 2) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 6(2): 177~182, 1974
- 3) ERNST, E. C.; S. BERGER, M. BARZA, N. V. JACOBUS & F. P. TALLY: Notes: Activity of cefamandole and other

cephalosporins against aerobic and anaerobic bacteria. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9(5): 852~855, 1976

- 4) RAM, M. D. & S. WATANAITITTAN: Levels of cefazolin in human bile. *J. Infect. Dis.* 128 (Suppl.): S361~S363, 1973
- 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) 草間 悟, 土屋周二, 大城勲: 表在性化膿感染症に対する化学療法 of 臨床効果の判定の基準について. *医人* 14 (II): 527, 1965
- 7) 勝 正孝, 藤森一平, 小川順一, 伊藤周治, 島田佐伸, 安倍 達, 山本一郎: 膈内科感染症の臨床効果判定基準. *Chemotherapy* 17(1): 71~80, 1969

STUDIES ON CEFAMANDOLE IN THE SURGICAL FIELD

YOSHINARI YAMADA and TOSHIAKI SAITO

Department Of Surgery, Kawasaki Municipal Hospital

Brief summaries of our studies on cefamandole, a new semisynthetic cephalosporin, were given as follows.

1) 6 hour's absorption and excretion profiles of 1 g (15.4 mg/kg) iv of CMD were determined in a case with choledocholithiasis, presenting normal liver function, who had underwent cholecystectomy and choledochotomy 3 weeks prior to this study. Every samples were obtained at 30 min., 1, 2, 4, 6 hours after dosing. The samples were prepared in frozen condition immediately.

The bile was sampled from BULAU's drain with a 10# FOLEY's indwelling catheter, which was put in proximal portion of common bile duct through the T-tube under the fluoroscopic guidance. The administration of cefamandole by iv yielded 63.8 mg/ml of cefamandole in serum, at 30 min. but these concentration fell rapidly thereafter.

The highest concentration of 144.9 μ g/ml in bile was observed at 2 hours after administration of the drug. The biliary recovery of the drug within 2 hours was only 0.37%, and remained 5,080 μ g (0.51% of the dose) during 6 hours.

Urinary recovery within 6 hours was 98% of the dose.

2) Therapeutic outcome of cefamandole therapy was studied in 13 patients (cholecystitis: 3, carbuncle; 2, abscess with SCHLOPPE's tumor: 2, periproctal abscess: 4, localized peritonitis: 2). Clinical response was good or fair in 10 cases.

3) Adverse effect was not shown clinically, but in one case S-GOT and S-GPT elevated after administration of cefamandole for 7 days. Results of COOMBS' test were all negative in 5 cases including the case mentioned above.