

## 外科領域における Cefamandole の基礎的・臨床的検討

柴田 清人・由良 二郎・品川 長夫・土井 孝司

石川 周・高岡 哲郎・花井 拓美

名古屋市立大学第一外科

新 Cephalosporin 系抗生物質 Cefamandole sodium (以下 CMD と略) の外科領域における基礎的、臨床的検討を行なった。

抗菌力は *E. coli*, *Klebsiella* 各 27 株について Cefazolin (以下 CEZ と略) と比較検討したが、ほぼ CEZ と同等であり、一部 CEZ 耐性菌に対しては CMD の方がやや優れていた。

ヒトにおける CMD の血中濃度、胆汁中移行は 1 g を 3 分間静注投与の 3 例について検討し、血中濃度は 30 分後に 3 例平均 79.3  $\mu\text{g/ml}$  であり、胆汁中排泄は比較的早期で 2 例は 1 時間後までにおおの 11.1  $\mu\text{g/ml}$ , 95.0  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値が認められ、他の 1 例のピーク値は 1~2 時間で 20.6  $\mu\text{g/ml}$  となり、CMD は中等度移行群と考えられた。

臨床成績は外科的感染症 19 例に本剤を使用し、著効 4 例、有効 11 例、やや有効 1 例、不明 3 例であり、副作用は 1 例に顔面発疹の増悪を認めたにすぎなかった。

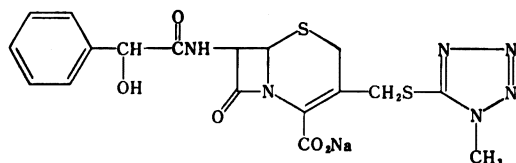
## 結 言

米国 Eli Lilly 社で開発された CMD は、新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質であり、本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、特に *Proteus* sp. (*P. vulgaris* を除く) や *Enterobacter*, *Citrobacter* に対しては CEZ よりも優れ、また *Haemophilus influenzae* に対しても Ampicillin (以下 ABPC と略) に近い抗菌力を示すことが報告されている。

また、本剤の安全性については既に動物実験にてその急性毒性、亜急性・慢性毒性、また催奇形性作用その他が検討されており、その安全性が確認されている。本剤の化学構造式を Fig. 1 に示した。

今回われわれは、Cefamandole の提供を受けたので、外科領域における本剤の基礎的および臨床的検討を行ない、本剤の有効性について若干の結論を得たので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefamandole sodium



## (1) 抗 菌 力

CMD はグラム陽性およびグラム陰性菌に対して従来の Cephalosporin 系抗生剤に比べて強い抗菌力を示すと報告されている。そこで、外科的感染症の起炎菌として最も頻度の高い *E. coli* および *Klebsiella* について、教室保存の外科病巣分離株を用いて、CMD の最小発育

阻止濃度 (以下 MIC と略) を日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って測定し、あわせて CEZ のそれと比較検討した。

*E. coli* 27 株について原液接種におけるその MIC は、CMD ではその分布は 1.6  $\mu\text{g/ml}$  から 400  $\mu\text{g/ml}$  以上と広く、そのピークは 2 峰性となって 6.3  $\mu\text{g/ml}$  と 50  $\mu\text{g/ml}$  に認められた。これに対して CEZ ではその分布は 3.2  $\mu\text{g/ml}$  から 400  $\mu\text{g/ml}$  以上で、MIC のピークは 6.3  $\mu\text{g/ml}$  とほぼ CMD と同様であったが、400  $\mu\text{g/ml}$  以上の株は CMD の 5 株に比べ 10 株と多くなっていた (Fig. 2)。また、これらの感受性相関をみると、CEZ 耐性菌に対しては CMD は抗菌力を示すことが認められた (Fig. 3)。

同様に 100 倍希釈液について MIC を測定した結果では、CMD, CEZ とともにそのピークは 3.2  $\mu\text{g/ml}$  にあり、パターンもほぼ同様であるが、CEZ にやや耐性菌が多い傾向にあった (Fig. 4, Fig. 5)。

次に、*Klebsiella* 27 株について *E. coli* と同様に検討した。まず、原液接種ではその MIC の分布は CMD, CEZ と差を認めず、また各々のピークは 6.3  $\mu\text{g/ml}$  と同じであった (Fig. 6)。また、感受性相関をみると、やや CEZ 耐性菌が多い傾向にあり、これらの一部には CMD が比較的良い抗菌力を示していた (Fig. 7)。

同様に、100 倍希釈液接種について検討すると両者の MIC のパターンにはほぼ差を認めず、各々のピークは 3.2  $\mu\text{g/ml}$  であった (Fig. 8)。また、感受性相関をみても、ほとんど差は認められなかった (Fig. 9)。

以上、*E. coli*, *Klebsiella* について CMD と CEZ の

Fig. 2 Susceptibility of *E. coli* to CMD and CEZ  
27 strains ( $\times 1$ )

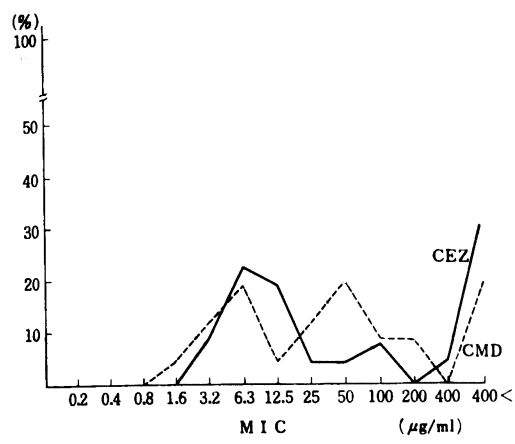


Fig. 4 Susceptibility of *E. coli* to CMD and CEZ  
27 strains ( $\times 100$ )

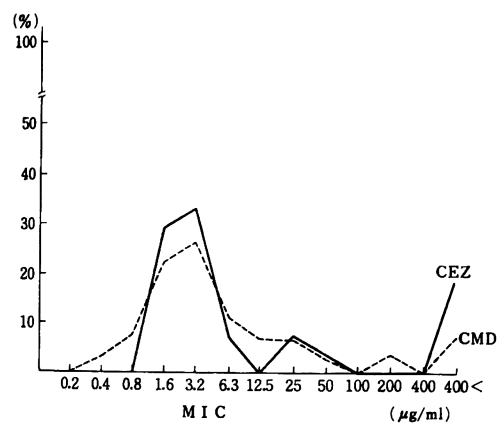


Fig. 6 Susceptibility of *Klebsiella* to CMD and CEZ  
27 strains ( $\times 1$ )

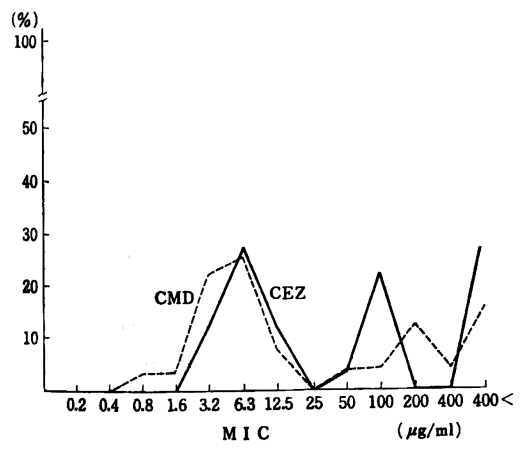


Fig. 3 *E. coli* 27 strains ( $\times 1$ )

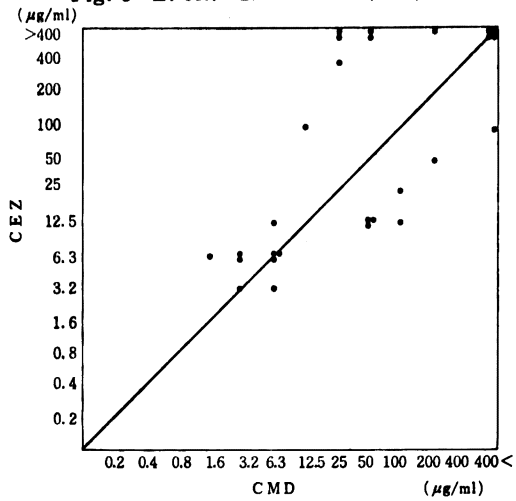


Fig. 5 *E. coli* 27 strains ( $\times 100$ )

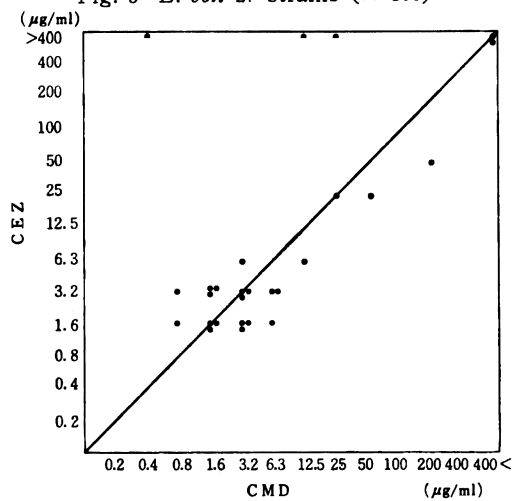


Fig. 7 *Klebsiella* 27 strains ( $\times 1$ )

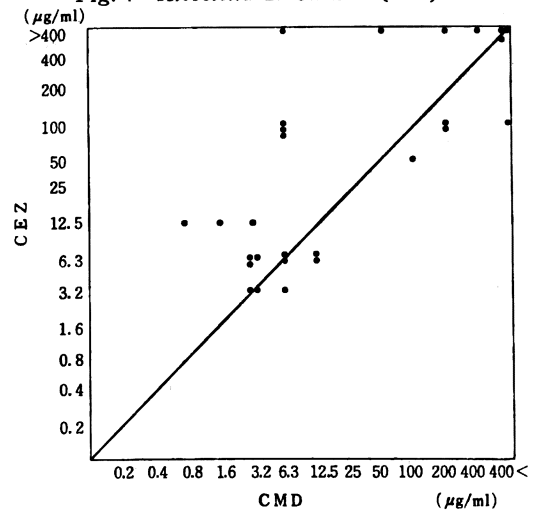
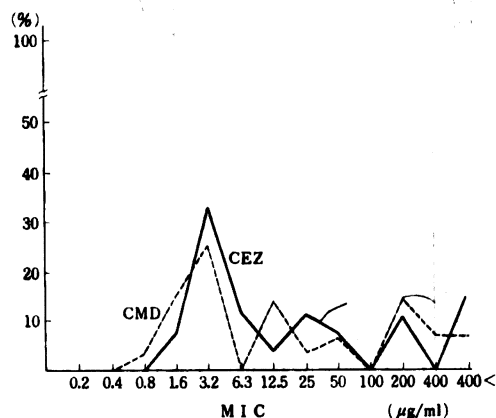


Fig. 8 Susceptibility of *Klebsiella* to CMD and CEZ  
27 strains ( $\times 100$ )

MIC を検討したが、そのパターンはほぼ同様であり、わずかに CEZ の方が CMD より耐性菌が多いという成績であった。

## (2) 吸収および排泄

胆道系に何らかの疾患を有する臨床例 3 例において、CMD 1 g を 40 ml の生理的食塩水に溶解したものを約 3 分間にて one-shot 静注した時の血中濃度および胆汁中濃度を測定した。測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする薄層カップ法にて行ない、スタンダード溶液としては血清中の濃度測定には Moni-Trol I を、胆汁には 1/15 M Phosphate buffer (pH 8.0) を用いた。Standard curve を Fig. 10 に示した。

症例 1 は 66 才男、総胆管結石症にて胆嚢摘出術、総胆管切開および T-チューブドレナージが施行されている。測定時の肝機能検査上では特に異常を認めていない。血中濃度は投与 30 分後で 73.5  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 48.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 20.7  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 5.5  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 1.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。胆汁中濃度は、投与直後から 1 時間後までにピークがあり、11.1  $\mu\text{g/ml}$  で、以後はやや低濃度となり、6 時間までの胆汁中移行率は 0.13% であった (Table 1, Fig. 11)。

症例 2 は 77 才男、総胆管結石症の症例で、症例 1 と同様に、術後 T-チューブドレナージが施行してある。肝機能検査上では異常を認めていない。血中濃度は投与 30 分後で 112  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 47.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 16.2  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 4.4  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 1.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。胆汁中濃度は、投与後 1~2 時間の胆汁にピーク値があり、20.6  $\mu\text{g/ml}$  で、以後速やかに減少し、6 時間までの胆汁中移行率は 0.11% であった (Table 1, Fig. 12)。

症例 3 は 58 才女、胆嚢腫瘍にて胆嚢摘出術と T-チューブドレナージが施行してある。肝機能検査上では異

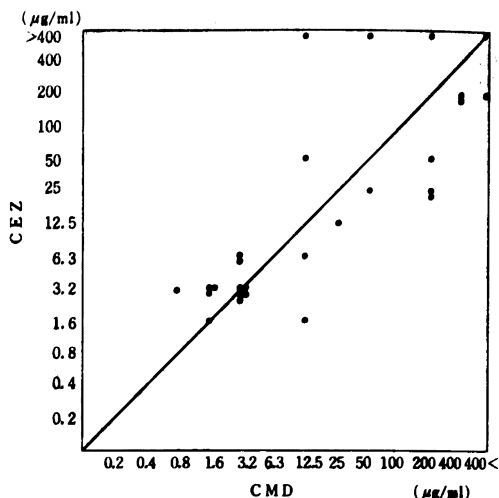
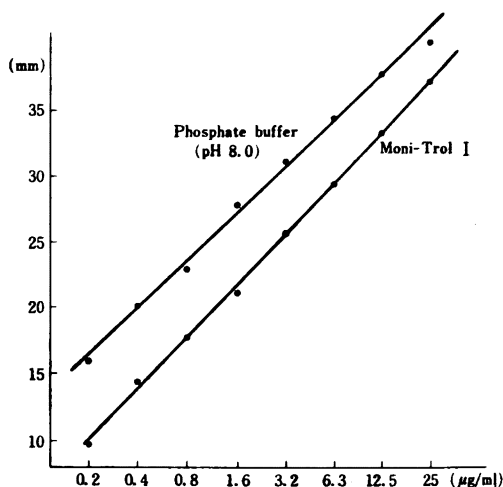
Fig. 9 *Klebsiella* 27 strains ( $\times 100$ )

Fig. 10 Standard curve of CMD



常を認めない。血中濃度は、投与 30 分後で 52.3  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 22.8  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 10.0  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 1.6  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間値 0.42  $\mu\text{g/ml}$  であった。胆汁中濃度は投与直後から 1 時間後までにピーク値があり、95.0  $\mu\text{g/ml}$  と相当高い濃度を示しており、以後速やかに減少し、6 時間までの胆汁中移行率は 0.87% であった (Table 1, Fig. 13)。

以上 3 例について CMD の血中ならびに胆汁中移行を検討した。まず、1 g one-shot 静注時の平均血中濃度は、30 分後で 79.3  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間値 39.3  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間値 15.6  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間値 3.8  $\mu\text{g/ml}$ 、そして 6 時間値 1.1  $\mu\text{g/ml}$  であり、血中からの消失は比較的速やかであった。

Fig. 11 Serum and bile levels of CMD after 1 g I. V.

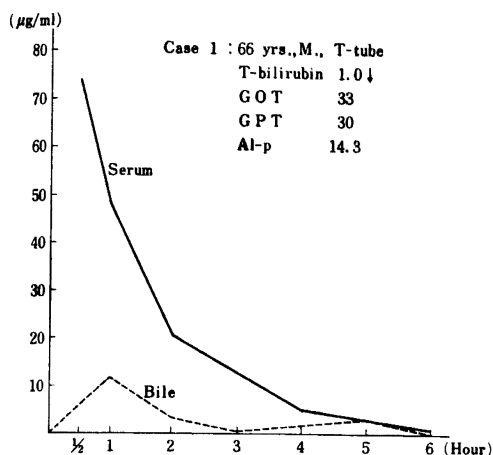
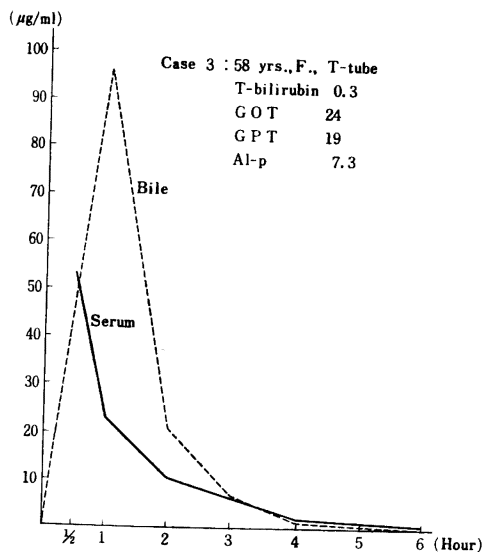


Fig. 13 Serum and bile levels of CMD after 1 g I. V.



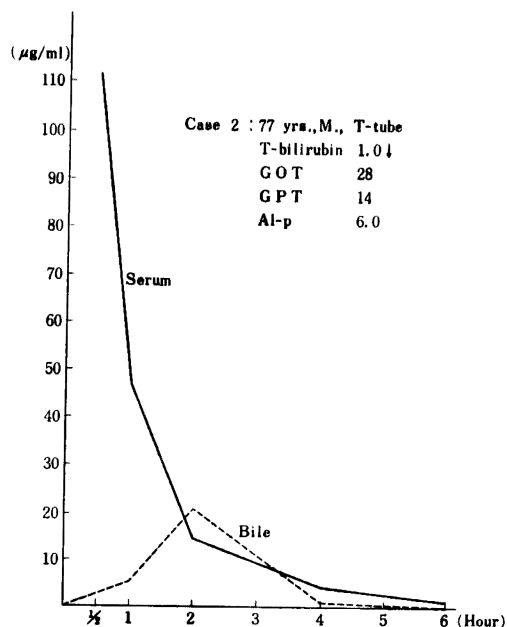
胆汁中濃度は、胆汁量やその他の要因により一定した成績とならない場合が多いが、2例のピーク値が、投与直後から1時間後までの胆汁にあることから、本剤の胆汁中への排泄時間は、比較的早期にあると考えられる。また、これらのピーク値からみた場合、本剤の胆汁中移行は中等度移行群に属すると考えられた。

### (3) 臨床使用成績

外科的感染症 19 例に CMD を使用し、本剤の有効性について検討した。Table 2 にその成績をまとめた。

症例の年令的分布は、26 才から 89 才であり、性別

Fig. 12 Serum and bile levels of CMD after 1 g I. V.



では、男性 8 例、女性 11 例であった。疾患の内訳は創感染 4 例、皮膚軟部組織感染 6 例、腹腔内感染 5 例、胆嚢炎、敗血症、肺炎、化膿性関節炎の各 1 例であった。CMD の投与方法は、1 回 0.5 g 筋肉内投与 1 日 2~3 回が 4 例、同じく 1 g 1 日 1 回が 1 例、one-shot 静注では 1 日 1 g、1 日 2~3 回が 5 例、点滴静注 1 回 1~2 g、1 日 2~3 回が 9 例であった。また、投与期間は 3 日から 11 日までであった。

効果判定は教室の判定基準に従った。すなわち、『著効とは 3 日以内に主要症状のほとんどが消失または軽快したもの、有効とは 5 日以内に主要症状の過半数が消失または軽快したもの、やや有効とは 6 日以降にやや症状の改善のみられたもの、無効とは 6 日以降でも症状の改善の全くみられないもの、または悪化傾向にあるもの』とした。

その結果、症例 1 は化膿性肩関節炎で著効、症例 2 は直腸癌術後の創感染で切開を併用し有効、症例 3 は上頸部蜂窩織炎で有効、症例 4 は右上腕部膿瘍で起炎菌は好気性菌陰性でおそらく嫌気性菌と考えられたが、臨床効果は切開を併用して有効、症例 5 は外傷後の創感染で有効、症例 6 は直腸癌術後の創感染で有効、症例 7 は虫垂穿孔性腹膜炎で *P. aeruginosa* を検出し、本剤が *P. aeruginosa* に抗菌力を持たないことから効果不明、症例 8 は急性胆嚢炎でやや有効、症例 9 は胃切除後の創感染で *P. aeruginosa* を検出したので効果不明、症例 10

Table 1    Serum and bile levels of CMD after  
1.0 g, I.V.

| Serum levels (μg/ml) |      |      |      |     |      |
|----------------------|------|------|------|-----|------|
| Hours                | 1/2  | 1    | 2    | 4   | 6    |
| Case 1               | 73.5 | 48.0 | 20.7 | 5.5 | 1.4  |
| Case 2               | 112  | 47.0 | 16.2 | 4.4 | 1.5  |
| Case 3               | 52.3 | 22.8 | 10.0 | 1.6 | 0.42 |
| Mean                 | 79.3 | 39.3 | 15.6 | 3.8 | 1.1  |

| Bile levels |       |       |        |       |       |       |       |
|-------------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
| Hours       | 0 ~ 1 | 1 ~ 2 | 2 ~ 3  | 3 ~ 4 | 4 ~ 5 | 5 ~ 6 | 0 ~ 6 |
| Case 1      | μg/ml | 11.1  | 3.15   | 0.15  | 1.83  | 3.3   | 0.11  |
|             | ml    | 77    | 60     | 52    | 42    | 47    | 15    |
|             | μg    | 854.7 | 189    | 7.8   | 76.9  | 155.1 | 1.65  |
| Case 2      | μg/ml | 5.5   | 20.6   | 9.9   | 1.98  | 0.40  | 0.21  |
|             | ml    | 36    | 28     | 28    | 16    | 23    | 16    |
|             | μg    | 197.3 | 577.6  | 277.2 | 31.84 | 9.2   | 3.36  |
| Case 3      | μg/ml | 95.0  | 21.3   | 5.1   | 1.2   | 0.5   | 0.18  |
|             | ml    | 62    | 96     | 103   | 104   | 83    | 137   |
|             | μg    | 5890  | 2044.8 | 525.3 | 124.8 | 41.5  | 24.66 |

Fig. 14    Clinical laboratory findings in patients treated with CMD

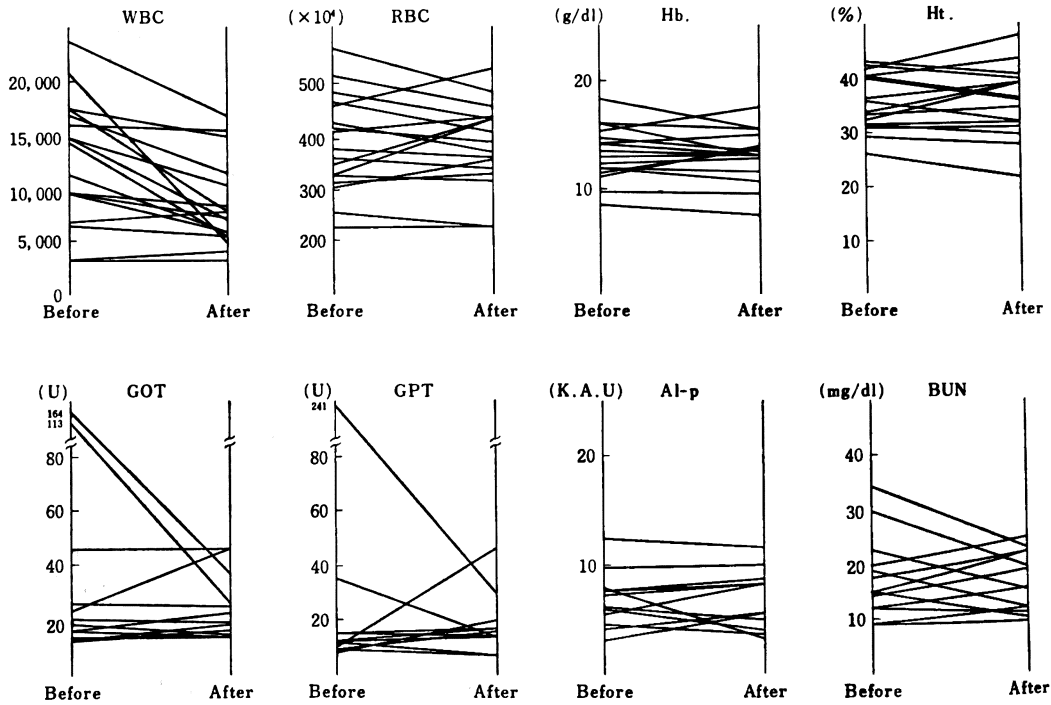


Table 2 Clinical results of CMD

| No. | Sex | Age | Disease                                      | Organism                                                   | Route | Daily dose (g x time) | Duration (day) | Total dose (g) | Side effect | Effectiveness | Remarks               |
|-----|-----|-----|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------|-----------------------|----------------|----------------|-------------|---------------|-----------------------|
| 1   | F   | 82  | Purulent arthritis                           | Negative                                                   | I.M.  | 0.5 x 3               | 6              | 9              | None        | Excellent     |                       |
| 2   | F   | 89  | Wound infection (Cancer of rectum)           | <i>Proteus</i>                                             | I.V.  | 1 x 3                 | 8              | 24             | None        | Good          | Incision              |
| 3   | F   | 73  | Phlegmon                                     | Unknown                                                    | I.M.  | 0.5 x 2               | 7              | 7              | None        | Good          |                       |
| 4   | F   | 77  | Abscess on upper arm                         | Negative                                                   | I.V.  | 1 x 3                 | 7              | 21             | None        | Good          | Incision              |
| 5   | F   | 67  | Wound infection                              | <i>E. coli</i>                                             | I.M.  | 0.5 x 2               | 7              | 7              | None        | Good          |                       |
| 6   | M   | 68  | Wound infection (Cancer of rectum)           | <i>Enterococcus</i><br><i>Klebsiella</i><br><i>E. coli</i> | I.M.  | 0.5 x 3               | 8              | 12             | None        | Good          |                       |
| 7   | F   | 39  | Perforative peritonitis (Acute appendicitis) | <i>P. aeruginosa</i>                                       | D.I.  | 1 x 2                 | 8              | 16             | None        | Unknown       | Appendectomy Drainage |
| 8   | M   | 87  | Acute cholecystitis                          | <i>E. coli</i>                                             | I.V.  | 1 x 2                 | 7              | 14             | None        | Fair          |                       |
| 9   | M   | 77  | Wound infection                              | <i>P. aeruginosa</i>                                       | I.V.  | 1 x 2                 | 8              | 16             | None        | Unknown       | Incision              |
| 10  | F   | 66  | Furuncle                                     | <i>S. aureus</i>                                           | I.M.  | 1 x 1                 | 5              | 5              | None        | Good          |                       |
| 11  | M   | 37  | Perforative peritonitis                      | <i>E. coli</i><br><i>Bacteroides</i>                       | D.I.  | 2 x 2                 | 4              | 16             | None        | Good          |                       |
| 12  | F   | 64  | Residual abscess (After appendectomy)        | Unknown                                                    | D.I.  | 1 x 2                 | 7              | 14             | None        | Good          |                       |
| 13  | F   | 85  | Infected atheroma                            | <i>S. epidermidis</i>                                      | D.I.  | 1 x 2                 | 5              | 10             | None        | Excellent     |                       |
| 14  | F   | 32  | Phlegmon                                     | Unknown                                                    | D.I.  | 1 x 3 ~ 1             | 11             | 25             | None        | Excellent     |                       |
| 15  | M   | 79  | Perforative peritonitis (Duodenal ulcer)     | <i>Candida</i>                                             | D.I.  | 1 x 2 ~ 3             | 8              | 18             | None        | Good          | Gastrectomy Drainage  |
| 16  | F   | 32  | Acute abdominal inf. (peritonitis?)          | Unknown                                                    | D.I.  | 1 x 3                 | 3              | 9              | (+)         | Excellent     | Drug eruption         |
| 17  | M   | 60  | Pneumonia (After trauma)                     | <i>P. aeruginosa</i>                                       | D.I.  | 1 x 2                 | 9              | 17             | None        | Unknown       |                       |
| 18  | M   | 26  | Infected pilonidal cyst                      | <i>E. coli</i>                                             | I.V.  | 1 x 2                 | 6              | 12             | None        | Good          | Incision              |
| 19  | M   | 75  | Purulent cholangitis Sepsis                  | <i>E. coli</i>                                             | D.I.  | 2 x 3                 | 9              | 54             | None        | Good          |                       |

は面疔で有効、症例 11 は交通外傷による消化管の穿孔性腹膜炎で有効、症例 12 は虫垂切除術後の遺残膿瘍で有効、症例 13 は感染粉瘤で著効、症例 14 は右足の蜂窩織炎で著効、症例 15 は十二指腸潰瘍穿孔による汎発性腹膜炎で胃切除術およびドレナージを併用し有効、症例 16 は腹膜炎の疑いの症例であったが著効、ただし本症例は以前から顔面に発疹があったが本剤投与により急速に増悪し、掻痒感も出現し、本剤投与中止とともに自然に改善したので一応副作用とした。症例 17 は頭部外傷に合併した肺炎で *P. aeruginosa* を検出し、臨床的に無効であったが、症例 7 と同様に効果不明とした。症例 18 は感染性の Pilonidal cyst で切開を併用し有効、症例 19 は肝内結石による化膿性胆管炎で *E. coli* の敗血症を合併した症例で、本剤投与により血液培養の陰性化と発熱の軽減を認めたので有効であった。

以上 19 例に使用した結果、著効 4 例、有効 11 例、やや有効 1 例、および *P. aeruginosa* を検出した症例は不明として 3 例であった。副作用は、症例 16 において顔面発疹の増悪を認めた他は、本剤投与によると考えられる自覚的副作用、および臨床検査値の異常は認められなかった (Fig. 14)。

#### (4) 考 察

外科領域において Cefamandole sodium の基礎的および臨床的検討をおこなった。また、抗菌力について外科病巣からの分離頻度の高い *E. coli* および *Klebsiella* について検討した結果、その MIC は CEZ<sup>3)</sup> とほぼ同等であり、わずかながら CMD の方が CEZ より耐性菌が少ないという成績であった。CMD 100 倍希釈液接種時の MIC のピークは、*E. coli*, *Klebsiella* とともに 3.2  $\mu\text{g/ml}$  と良好であった。したがって、抗菌力からみた場合、CMD は外科感染症に効果を十分に期待できるものと考え

えられた。

吸収・排泄に関しては、胆道系に疾患を有する臨床例 3 例に本剤 1g を one-shot 静注した場合、30 分後の血中濃度は 3 例平均で 79.3  $\mu\text{g/ml}$  で、以後比較的ゆるやかに減少し、6 時間後には 1.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、この際の胆汁中排泄は比較的早期であり、2 例は 1 時間までにピーク値が認められた。一般に、胆汁中濃度は胆汁量、肝障害等により一定しない場合が多いが、CMD の場合はそのピーク値は 11.1  $\mu\text{g/ml}$ , 20.6  $\mu\text{g/ml}$ , 95.0  $\mu\text{g/ml}$  と、他の Cephalosporin 系抗生剤と比べて比較的高い傾向にあり、中等度移行群と考えられた<sup>4,5)</sup>。

外科的感染症 19 例に本剤を使用したか、そのうち 3 例に *P. aeruginosa* を検出したため判定不明とした他は、著効 4 例、有効 11 例、やや有効 1 例と良好な成績であった。また、本剤投与による副作用に関しては、1 例に顔面発疹の増悪が見られ、本剤中止後すみやかに自然軽快した他は、自覚的副作用および臨床検査値の異常は認められなかった。したがって、CMD は外科的感染症に有用な抗生物質であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 松本慶蔵：新薬シンポジウム IV Cefamandole。第 26 回日本化学療法学会総会、1978
- 2) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 3) 柴田清人、伊藤忠夫、藤井修照、品川長夫、高橋英城：外科領域における Cefazolin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 18(5): 714~723, 1970
- 4) 由良二郎、土井孝司、水野 章、鈴木一也、品川長夫、柴田清人：肝、胆道外科とその感染症。日本医事新報 2782: 8~14, 1977
- 5) 鈴木芳太郎：胆道感染の化学療法に関する研究。名市大医誌 28(3): 875~898, 1977

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFAMANDOLE IN THE SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA, JIRO YURA, NAGAO SHINAGAWA, TAKASHI DOI,  
SYU ISHIKAWA, TETSUO TAKAOKA and TAKUMI HANAI  
First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School

Basic and clinical studies of cefamandole sodium (CMD) were performed and following results were obtained.

### 1) Antibacterial activity

The antibacterial activity of CMD and cefazolin(CEZ) was examined against *E. coli* and *Klebsiella*, and CMD was found to be almost the same as CEZ.

### 2) Biliary excretion

In three patients with hepato-biliary disorder, the biliary excretion of CMD was examined. The bile level of CMD was the same as those of other cephalosporins.

### 3) Clinical effectiveness

CMD was administered to 19 patients with surgical infections, and the results were excellent in 4 cases, good in 11, fair in 1 and unknown in 3. The side effect was found in one case and it was drug eruption.