

## 外科領域における Cefamandole の臨床使用成績

上田 隆美・平尾 智・藤本 幹夫・酒井 克治

大阪市立大学医学部外科学第2教室

川 畑 徳 幸・土 居 進

大阪市立北市民病院外科

佐々木 武也・前 田 貞 邦

藤井寺市立道明寺病院外科

政 田 明 徳・北 野 福 男

城東中央病院外科

沢 田 晃

大阪市立桃山市民病院外科

新 Cephalosporin 系抗生物質である Cefamandole を使い若干の治験を得たので報告する。

Cefamandole を健康成人に 1 g 1 時間にて点滴静注した時の血中濃度は 30 分後平均 31.7  $\mu\text{g/ml}$ , 1 時間後平均 32.3  $\mu\text{g/ml}$ , 2 時間後平均 7.8  $\mu\text{g/ml}$ , 4 時間後平均 0.9  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間後平均 0.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。尿中排泄は 2 時間までに 492.9 mg が排泄され, 8 時間までに 609.8 mg すなわち 61.0 % が排泄された。また, 胆汁中濃度を患者 5 人に点滴静注して検討した。ピーク値は点滴終了後 30 分すなわち投与開始後 90 分で平均 64.7  $\mu\text{g/ml}$  と高値を示した。

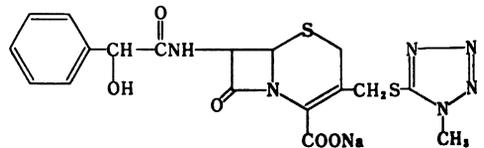
Cefamandole を外科的感染症 30 例 (術後肺炎合併症 7 例, 腹膜炎・遺残膿瘍 11 例, 創感染・軟部組織感染症 5 例, 腎周囲および肛門膿瘍 3 例, 敗血症 2 例, 胆道感染症 2 例) に, 1 回 0.5~2.0 g, 1 日 1~4 回点滴静注した。有効率は不明 2 例を除くと, 28 例中著効, 有効あわせて 19 例で 67.9 %, やや有効まで含めると 82.1 % となる。

起因菌別治療効果をみると, *E. coli* 感染症 11 例では有効率 91%, *Klebsiella* 4 例, *Enterobacter* 3 例においては有効例が少なく, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Bacteroides* の各々 1 例は無効であった。しかし, *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus parainfluenzae* の各々 1 例は有効であった。

本剤の副作用として, 悪心および口咽灼熱感が各々 1 例認められた。臨床検査では 7 例に GOT, GPT 値の上昇を認めたが, これらの症例の大部分は, 輸血および抗癌剤併用症例であった。

Cefamandole は, 1972 年米國 Eli Lilly 社で開発された注射用新 Cephalosporin 剤である。諸外国では, Cefamandole nafate として開発が進められ, 1978 年 3 月の時点ですでに 3,564 例の治験報告があり, 従来の Cephalosporin 剤にくらべて菌力が拡大されて, すぐれた臨床成績が報告されている<sup>1,2)</sup>。Cefamandole nafate は生体内で Cefamandole sodium となり抗菌力を発揮する<sup>3)</sup>。Cefamandole nafate は, 生体内で分解する時に蟻酸を生成するので, わが国では Cefamandole sodium (Fig. 1) についての基礎的および臨床的検討が進められてきた。すなわち, 以下には Cefamandole sodium (以下 CMD) について検討した。CMD の体液内濃度を測定するとともに, これを臨床症例に応用し, その効果を検討した。

Fig. 1 Chemical structure of cefamandole sodium (CMD)



## CMD の体液内濃度

体液内濃度測定は, *B. subtilis* ATCC 6633 株を用い, disc 法で行なった。なお, working standard の希釈には血清については Moni-Trol I を, 尿については phosphate buffer 液 (pH 7.0) を使用した。

## 1. CMD の血清中濃度 (Table 1, Fig. 2)

健康成人 3 人にあらかじめ 5% ブドウ糖液 200 ml に溶解しておいた CMD 1.0 g を、1 時間で点滴静注したときの血清中濃度を測定した。CMD 1.0 g 点滴静注後の血清中濃度は点滴開始の 30 分後平均 31.7  $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後すなわち点滴終了時は平均 32.3  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後平均 7.8  $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間後平均 0.9  $\mu\text{g/ml}$ 、6

Table 1 Serum levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) of CMD after 1 g intravenous drip infusion

Time (hrs.)				1/2	1	2	4	6
Cases								
Name	Sex	Yr.	kg					
R.O.	M	42	74	24.0	25.0	10.0	1.4	0.3
K.M.	M	33	53	37.0	37.0	6.5	0.6	Trace
T.K.	M	26	60	34.0	35.0	6.8	0.8	Trace
Average				31.7	32.3	7.8	0.9	0.1

Fig. 2 Serum levels of CMD after 1 g intravenous drip infusion

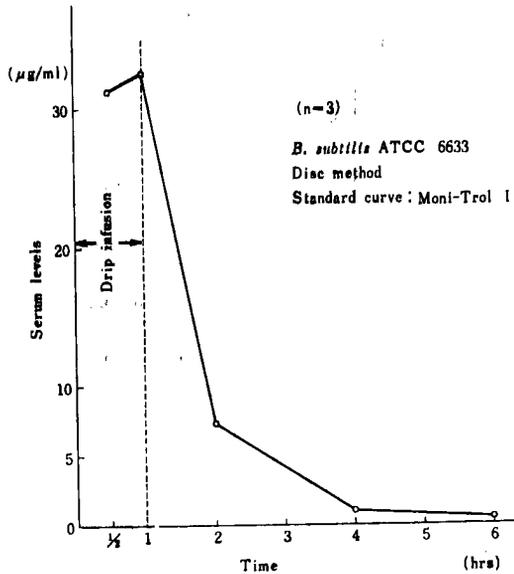
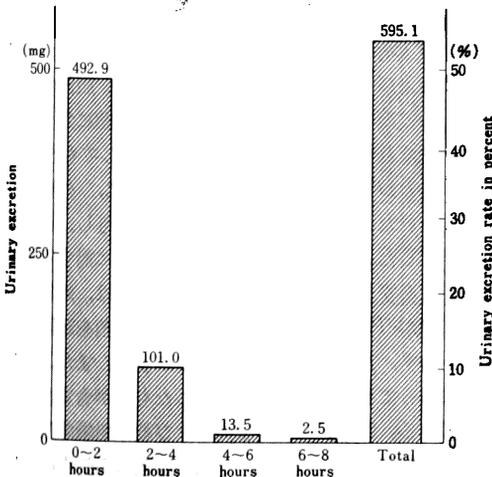


Table 2 Urinary excretion (mg) of CMD after 1 g intravenous drip infusion

Time (hrs.)				0~2	2~4	4~6	6~8	Total
Cases								
Name	Sex	Yr.	kg					
R.O.	M	42	74	507.0	96.3	18.2	3.0	624.5 (62.5)
K.M.	M	33	53	484.0	66.7	11.0	1.6	563.3 (56.3)
T.K.	M	26	60	487.6	140.0	11.2	2.8	641.6 (64.2)
Average				492.9	101.0	13.5	2.5	609.8 (61.0)

( ): Excretion rate in percent

Fig. 3 Urinary excretion (mg) of CMD after 1 g intravenous drip infusion

時間後平均 0.1  $\mu\text{g/ml}$  となり、比較的早く減少した。

## 2. CMD の尿中排泄 (Table 2, Fig. 3)

上記健康成人 3 人について血清中濃度と同時に尿中排泄量を測定した。その結果、2 時間までに平均 492.9 mg が排泄され、8 時間までに平均 609.8 mg、すなわち、61.0% が排泄された。したがって、2 時間までに、投与量のほぼ半量が排泄されるようである。

## 3. CMD の胆汁中濃度 (Table 3)

胆石症で T-tube ドレナージを施されていた患者 5 人に、CMD 1.0 g を 5% ブドウ糖液 500 ml に溶解し 1 時間で点滴静注したときの胆汁中濃度を測定した。ピーク値は投与開始後 90 分、すなわち点滴終了後 30 分にみられ、平均 64.7  $\mu\text{g/ml}$  ときわめて高い値を示した。しかも、投与 6 時間後においても平均 1.9  $\mu\text{g/ml}$

Table 3 Bile levels ( $\mu\text{g/ml}$ ) of CMD after 1 g intravenous drip infusion

Cases				Time (hrs.)							
				½	1	1½	2	3	4	5	6
No.	Yr.	Sex	Disease								
1	48	M	Cholelithiasis T-tube drainage	0.2	3.1		3.8	6.25	1.0	0.7	0.2
2	54	M	Cholelithiasis T-tube drainage		1.2	25.0	1.4	1.4	1.4	0.5	0.2
3	53	F	Cholelithiasis T-tube drainage		80.0	85.0	22.0	9.0	9.0	5.2	5.2
4	56	F	Cholelithiasis T-tube drainage		11.0		48.0	18.0	8.0	1.0	
5	27	F	Cholelithiasis T-tube drainage		34.0	84.0	90.0	27.0	11.0	3.1	
Average				0.2	25.9	64.7	33.0	12.3	6.1	2.1	1.9

を示し、胆汁内濃度は比較的長く持続されていた。ただし、検討された症例の中には胆汁中濃度が低い値を示すものもみられ、これらについて胆汁中濃度測定時の肝機能をしらべてみると、胆汁中排泄の低いものはいずれも GOT, GPT, AI-P の値が高値を示していた。

#### CMD の臨床成績

本剤が使用された外科的感染症は Table 4, 5, 6, 7 に示すように、術後肺合併症 7 例、腹膜炎・遺残膿瘍 11 例、創感染・軟部組織感染症 5 例、腎周囲および肛門膿瘍 3 例、敗血症 2 例、胆道感染症 2 例の計 30 例である。本剤 1 回投与量は 0.5~2.0 g で、1 日 1~4 回、すべて点滴静注した。投与期間は 5 日から 20 日にわたっており、したがって総投与量も 5.5 g から 80 g におよんでいる。臨床効果の判定には、Table 8 に示すように臨床症状あるいは起因菌の消失をめやすとし、それらの消失が 3 日以内の場合を著効、5 日以内の場合を有効、7 日以内の場合をやや有効、それ以外は無効とした。

つぎに疾患別臨床効果をみると、Table 9 に示すように肺感染症および敗血症の群には有効例が少なかったが、腹膜炎・遺残膿瘍および軟部組織感染症の群では有効例が多くみられた。なお、胆道感染症は 2 例とも有効であった。全体としての有効率は、不明 2 例を除く 28 例中著効、有効あわせて 19 例で、有効率は 67.9 %、やや有効まで含めると有効率は 82.1 % となる。

起因菌別治療効果をみると、*E. coli* 感染症 11 例中著効 2 例、有効 5 例、やや有効 3 例、無効 1 例で有効率 91 % を示したが、*Klebsiella* 4 例、*Enterobacter* 3 例においては、有効例が少なく、*Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Bacteroides* の各々 1 例は、無効であった。し

かし、*Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus parainfluenzae* の各々 1 例は有効例であった (Table 10)。

#### 副作用

本剤の副作用として、悪心および口囲灼熱感を訴えたものが各々 1 例認められた。悪心を訴えた 1 例は、このために投与 5 日目で治療を中止された。臨床検査上、GOT・GPT 値の上昇を認めたものが 7 例あった。しかし、このうちの 6 例には輸血が行なわれており、しかも本剤投与前他剤で治療をうけていたものや、同時に制癌剤が併用されていたものもあるため、本剤の副作用とはいいがたい。なお、他の 1 例は Table 5 の case No. 3 に示した虫垂穿孔性腹膜炎症例の 1 例で、CMD 1 回 2 g を 1 日 2 回 8 日間使用し GOT 値が使用前 11 U であったが使用開始 8 日目に 61 U に上昇した。しかし、CMD 使用中止後すみやかに正常値に復した。

#### 考案

従来の Cephalosporin 系薬剤に比べ、CMD の血清中濃度およびその尿中排泄率はやや低い、胆汁中移行がきわめて高いこと、特にグラム陰性桿菌に対する抗菌力がすぐれており、 $\beta$ -lactamase に対しても安定性が高いことが特徴といえる<sup>2,4)</sup>。われわれは、外科臨床で経験された各種感染症 30 例に本剤を投与し、治療効果を検討した。その結果、術後肺感染症例に対する本剤の効果は必ずしも良好とはいえない。これは、対象となった症例が *P. aeruginosa* あるいは嫌気性菌を起因菌とするものや、基礎疾患の重篤なものも多く、また、効果的ではあっても本剤使用中に死亡したものが含まれるためと考える。腹膜炎・遺残膿瘍および軟部組織感染症例には有効例が多くみられた。今回の臨床試用例中胆道感

Table 4 Clinical effects of CMD (respiratory tract infection)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organisms isolated	Sensitivity (disc)				Dosage schedule			Clinical course	Evaluation	Side effects
					ABPC	SBPC	CEF	CEFZ	Daily dose (g)	Duration (day)	Total dose (g)			
1	66	F	Pneumonia after total gastrectomy	<i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i>	-	#	++		2 x 4	7	56	On the 6th day, chest X finding became better	Fair	GOT elevated (50 → 109)
2	71	M	Pneumonia after esophagectomy	<i>Enterobacter</i> <i>E. coli</i>	#		#	#	2 x 2	9	36	On the 5th day, fever subsided but organisms persisted	Fair	None
3	72	M	Pneumonia after esophagectomy	<i>Klebsiella</i>	-	-	+	#	2 x 2	10	40	On the 5th day, sputa and fever disappeared	Good	None
4	51	M	Pyothorax after lobectomy (Lung cyst)	<i>Alcaligenes</i>	-	#	-	++	2 x 2	20	80	Purulent discharge and fever not disappeared	Poor	GOT, GPT elevated GOT: 18→115 GPT: 10→159
5	62	M	Pyothorax after esophagectomy	<i>Klebsiella</i> <i>Ps. aeruginosa</i>	-	+	#	++	2 x 3	10	60	Purulent discharge and fever not disappeared	Poor	Burning sensation
6	69	F	Pyothorax after esophagectomy	<i>P. morganii</i>	-	-	-	-	2 x 2	5	20	CMD administration stopped on the 5th day because of nausea	Unknown	Nausea
7	79	M	Pyothorax after esophagectomy	GNB GPC	-	-	-	-	2 x 3	8	48	On the 8th day, patient died due to bilateral pneumothorax	Unknown	None

Table 5 Clinical effects of CMD (Peritonitis and residual abscess)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organisms isolated	Sensitivity (disc)				Dosage schedule		Clinical course	Evaluation	Side effects
					ABPC	SBPC	CET	CEZ	Daily dose (g)	Duration (day)			
1	32	F	Peritonitis due to perforative small intestine	- - #	- - #	- ++ #	- ++ #	2 x 4	10	80	Fever and organisms not disappeared	Poor	GPT elevated (13 → 58)
2	18	M	Peritonitis due to perforative appendix	++	+	#	#	1 x 2	7	14	On the 2nd day, fever and organisms disappeared	Excellent	None
3	46	F	Peritonitis due to perforative appendix	+		+	++	2 x 1 2 x 2	1 8	34	On the 4th day, all symptom and signs disappeared	Good	GOT elevated (11 → 61)
4	27	F	Peritonitis due to perforative appendix	#		#	++	2 x 2	8	32	On the 5th day, purulent discharge and organisms disappeared	Good	None
5	63	M	Peritonitis due to perforative appendix	#		#	#	1 x 2	7	14	On the 3rd day, purulent discharge and fever disappeared	Excellent	None
6	18	M	Peritonitis due to perforative appendix	Not clear				0.5 x 1 0.5 x 2	1 5	5.5	On the 3rd day, purulent discharge and fever disappeared	Excellent	None
7	66	M	Peritonitis due to leakage of suture (colon cancer)	Enterobacter Enterococcus		- -	- -	2 x 3	7	42	Fever and purulent discharge not disappeared	Poor	None
8	54	F	Peritonitis after cholecystectomy	Not clear				2 x 2	6	24	On the 3rd day, fever and abdominal pain disappeared	Excellent	None
9	57	F	Residual abscess after gastrectomy	Not clear				1 x 2	9	18	On the 6th day, fever and abdominal pain subsided	Fair	None
10	47	F	Residual abscess after gastrectomy	Not clear				2 x 2	20	80	On the 2nd day, fever and abdominal pain disappeared	Excellent	None
11	42	F	Residual abscess after gastrectomy	E. coli		++	#	2 x 3 2 x 2	3 5	38	On the 3rd day, fever and purulent discharge disappeared	Excellent	None

Table 6 Clinical effects of CMD (Wound infection and soft tissue infection)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organisms isolated	Sensitivity (disc)				Dosage schedule			Clinical course	Evaluation	Side effects
					ABPC	SBPC	CET	CEZ	Daily dose	Duration	Total dose			
1	67	M	Postoperative wound infection after esophagectomy	<i>H. parainf.</i>	#	#	#	#	2 x 2	8	32	On the 5th day, swelling and redness disappeared and on the 7th day purulent discharge disappeared	Good	None
2	61	M	Postoperative wound infection after esophagectomy	Not clear					2 x 2	8	32	On the 4th day, redness and fever disappeared	Good	GOT, CPT elevated GOT: 22→310 GPT: 11→410
3	40	M	Postoperative wound infection after laparotomy (Gastric cancer)	<i>P. mirabilis</i> <i>E. coli</i>	#	#	#	#	1 x 2	9	18	On the 2nd day, fever broke and on the 5th day purulent discharge disappeared	Good	None
4	45	M	Abdominal wall abscess	<i>E. coli</i>	++	++	#	#	2 x 2	13	52	On the 5th day, fever and purulent discharge disappeared	Good	None
5	66	M	Cellulitis on right leg	Not clear					2 x 2	10	40	On the 3rd day, all symptom and signs disappeared	Excellent	None

Table 7 Clinical effects of CMD (Other infections)

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Organisms isolated	Sensitivity (disc)				Dosage schedule			Clinical course	Evaluation	Side effects
					ABPC	SBPC	CET	CEZ	Daily dose	Duration	Total dose			
1	16	F	R. perinephritis	GND	-		#	#	2 x 1 2 x 2	1 10	42	On the 3rd day, fever and purulent discharge disappeared	Excellent	None
2	53	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	-	-	#	#	2 x 2	10	40	On the 3rd day, fever broke, and on the 5th day organisms disappeared	Good	None
3	76	M	Periproctal abscess	<i>E. coli</i>	+		+	++	2 x 2	10	40	On the 5th day, fever and purulent discharge disappeared	Good	None
4	62	F	Sepsis (Gastric ulcer)	<i>St. epidermidis</i>	+	+	#	#	1 x 4	15	60	On the 4th day, fever and organisms disappeared	Good	GOT, GPT elevated GOT: 56→250 GPT: 24→175
5	28	F	Sepsis (Burn)	<i>E. coli</i>	+		+	+	2 x 2	9	36	Fever persisted, but cut down tube removed, fever subsided	Poor	GOT, GPT elevated GOT: 120→250 GPT: 112→250
6	55	M	Acute cholecystitis	Not clear					2 x 2	6	24	On the 4th day, fever and abdominal pain disappeared	Good	None
7	56	M	Acute purulent cholangitis	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	++	-	++	#	2 x 2	10	40	On the 6th day, fever disappeared but organisms persisted	Fair	None

Table 8 Criteria for evaluating effectiveness of an agent on infectious disease

1. Excellent	The principal symptoms and signs disappear completely within 3 days after onset of the treatment.
2. Good	More than half of the symptoms and signs disappear within 5 days after onset of the treatment.
3. Fair	Any of the symptoms and signs disappears within 7 days after onset of the treatment.
4. Poor	Either none of the symptoms and signs disappears or their aggravation is observed after 7 days.

Table 9 Clinical results of CMD therapy

Disease	Number of cases	Clinical effect				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
Postoperative respiratory infection	7		1	2	2	2
Peritonitis and residual abscess	11	6	2	1	2	
Wound infection and soft tissue infection	5	1	4			
Perinephritis and periproctal abscess	3	1	2			
Sepsis	2		1		1	
Bile duct infection	2		1	1		
Total	30	8	11	4	5	2
		67.9 %				
		82.1 %				

Table 10 Clinical effects of CMD on clinical isolates

Clinical isolates	No. of cases	Effectiveness	Excellent	Good	Fair	Poor	Rate (%)
<i>E. coli</i>	11		2	5	3	1	10/11 (91)
<i>Klebsiella</i>	4			1	1	2	2/4 (50)
<i>Pr. mirabilis</i>	1			1			1/1 (100)
<i>Enterobacter</i>	3				1	2	1/3 (33)
<i>Citrobacter</i>	1			1			1/1 (100)
<i>Acinetobacter</i>	1				1		1/1 (100)
<i>H. parainf.</i>	1			1			1/1 (100)
<i>Ps. aeruginosa</i>	1					1	0/1 (0)
<i>Alcaligenes</i>	1					1	0/1 (0)
<i>Bacteroides</i>	1					1	0/1 (0)
<i>Enterococcus</i>	1					1	0/1 (0)
<i>St. epidermidis</i>	1			1			1/1 (100)

染症は2例のみであったが、臨床効果は良好であり、この方面の使用に期待がもたれる。起因菌別にみると、特に *E. coli* 感染症例に有効率の高いのが注目される。ところがその効果が期待された *Enterobacter* 感染症の3例においては有効例が少なかった。なお、*Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus parainfluenzae* を起因菌とする感染症の各々1例には有効であった。また、本剤投与による血清トランスアミラーゼ値上昇が7例に認められたが、このうち6例は、輸血後および抗癌剤併用症例であり、本剤のみの副作用とは考えにくい。他の1例は他剤併用がなく、本剤由来と考えられ、本剤の肝集中性の高いことから注意すべきものと考えられる。

## 文 献

- 1) MOELLERING JR., R. C.: Cefamandole - a new member of the cephalosporin family. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S2~S9, 1978
- 2) PERKINS, R. L.; R. J. FASS, J. F. WARNER, R. B. PRIOR, T. M. EILE, R. R. TIGHT, W. G. GARDNER, D. E. RUIZ & T. G. SLAMA: Cefamandole nafate therapy of respiratory tract, skin and soft tissue infections in 74 patients. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S110~S118, 1978
- 3) KAISER, G. V.; M. GORMAN & J. A. WEBBER: Cefamandole - a review of chemistry and microbiology. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S10~S16, 1978
- 4) 第26回日本化学療法学会総会 新薬研究会報告(IV) Cefamandole. 東京, 1978

## A CLINICAL STUDY ON CEFAMANDOLE IN THE FIELD OF SURGERY

TAKAMI UEDA, SATORU HIRAO, MIKIO FUJIMOTO and KATSUJI SAKAI

The Second Division, Department of Surgery, Osaka City University Medical School

NORIYUKI KAWABATA and SUSUMU DOI

Department of Surgery, Osaka City Hospital

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA

Department of Surgery, Fujiidera City Domyoji Hospital

AKINORI MASADA and FUKUO KITANO

Department of Surgery, Jotochuo Hospital

AKIRA SAWADA

Department of Surgery, City Momoyama Hospital

Cefamandole sodium (CMD), a new antibiotic derived from cephalosporin-C, has a broad spectrum and a bactericidal action. The authors investigated on serum and bile level, urinary excretion, clinical effectiveness and untoward side effects of the agent.

1) The mean serum level showed a peak of 32.3  $\mu\text{g/ml}$  at 1 hour after a intravenous drip infusion of 1 g CMD in 3 healthy adult volunteers with mean urinary excretion of 609.8 mg (61.0%) within 8 hours. The mean bile level showed a peak of 64.7  $\mu\text{g/ml}$  at 90 minutes after a intravenous drip infusion of 1 g CMD for one hour in 5 patients.

2) CMD was given to 30 patients with infections in the field of surgery. The clinical evaluation of results was classified into excellent in 7 cases, good 12, fair 4, poor 5, unknown 2, the effectiveness rate being counter 82.1 percent.

3) Among untoward side effects, there were experienced oral burning sensation and nausea in each one case, liver dysfunctions (increased GOT and GPT) in 7 cases.