Cefamandoleのヒト胆汁中への排泄

中間輝次・西方不二彦・中山文夫
九州大学第一外科

新しく開発されたセファロスポリン系抗生物質 Cefamandole (以下 CMD と略記) のヒト胆汁中への排泄と臨床効果について検討した。

総胆管ドレナージ症例 4 例, PTCD 症例 1 例の合計 5 例 (いずれも肝機能は正常) に CMD 1 g 静注後 6 時間まで血中濃度ならびに胆汁中排泄を経時的に測定した。血中濃度は CMD 投与後 30 分に 32.9±4.7 μg/ml と最高値を示し, 以後漸減した。胆汁中濃度は, 投与後 1～2 時間 32.3±17.8 μg/ml, 2～3 時間 8.9±3.5 μg/ml, 3～4 時間 3.1±1.1 μg/ml, 4～5 時間 1.3±0.5 μg/ml, 5～6 時間 0.5±0.1 μg/ml であった。症例により胆汁中への移行濃度に若干の差がみられたが, 肝機能との関連は判然としなかった。

胆道感染症 1 例, 腹腔内膿瘍 4 例, 尿路感染症 2 例, 感染性皮膚潰瘍兼肺炎 1 例の合計 8 例に本剤の 1 回 1～2 g を 1 日 2 回, 3～37 日間静注または点滴静注にて投与した。臨床効果は 8 例中有効 6 例, やや有効 1 例, 無効 1 例であった。全症例とも副作用は全く認められなかった。

I. はじめに

Cefamandole (CMD) は, 米国 Eli Lilly 社において Cefamandole nafate (formyl ester) として開発された注射用の新しい Cephalosporin 系抗生物質で, Cefamandole sodium (化学名 : 7-D-mandelamido-3-[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)-thio]methyl]-3-cephem-4-carboxylic acid, sodium salt という安定なナトリウム塩が作られるに及び, このナトリウム塩が日本に導入された。胆道感染症における化学療法剤の選択は, 胆汁中への移行と細菌感受性の有無が重要であるが, 本剤はグラム陽性菌に対する抗菌力のほかに, *Pseudomonas* を除くグラム陰性菌にも強い抗菌力を示す。*E. coli, Klebsiella* には CEZ よりも抗菌力は優り, *Proteus* (*P. vulgaris* を除く), *Enterobacter, Citrobacter* に対しても抗菌力が強いとされる。また, その排泄経路は主として尿中であるが, 胆汁中への移行は CEZ より良好であり, 腎・肝毒性も CEZ と CET の中間に位置して低いことから, 胆道系感染症にも極めて好ましい抗生物質と考えられる。今回, 著者らは CMD の胆汁中移行を経時的に追究し, あわせて血中濃度の推移との関係を検討し, さらに若干の臨床例を経験したので報告する。

II. 研究方法

1) 試料採取

対象症例は 5 症例で, 胆石症手術と関連して総胆管ドレナージの施行された 4 症例と, 胆石症による胆嚢摘出術後の総胆管結石のため著明な黄疸を生じ, 経皮経肝胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic cholangiodrainage, 以下 PTCD) が設置された 1 症例である。性別は男 3 例, 女 2 例で, 年令は 20 才～75 才 (平均 51 才) で, 全例とも全身状態は良好であった。総胆管ドレナージ胆汁採取例は胆石症術後 15～29 日目, PTCD 胆汁採取例 (Table 1, Case 5) は PTCD 設置後 102 日目であるが, 全例ともドレナージからの胆汁排泄量は 1 日量 200～400 ml であった。また, 各症例とも肝機能は total bilirubin 1 mg/ml 以下, GOT, GPT 等いずれも正常値であった。CMD 1 g を朝食 2 時間後に蒸留水 20 ml に溶解して静注し, 以後 6 時間にわたって血中濃度とドレナージ流出胆汁中への排泄濃度を調べた。すなわち, ドレナージ胆汁は自然流出する胆汁を CMD 静注後 1 時間ごとに 6 時間連続採取し, 一方採血は 30 分, 1, 2, 4, 6 時間目に施行して血清分離した。これら試料は直ちに抗生物質濃度測定まで冷凍庫 (−20°C) に保管した。

2) 血液および胆汁の抗生物質濃度の測定

試料中の抗生物質濃度測定は寒天平板せん孔法で行ない, 検定菌は *B. subtilis* ATCC 6633 を, 培地は Difco の antibiotic medium 2 を使用した。血清ならびに胆汁中の濃度測定にあたり, 標準稀釈系列の調整には両者とも M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を用い, 血清ならびに胆汁試料は両者とも M/20 phosphate buffer (pH 7.0) で 11 倍に稀釈して同様の方法で測定した。

III. 結果

5 症例での CMD 1 g 静注投与における血中ならびに胆汁中濃度の経時的変化は Table 1 に示す通りである。

CMD の血中濃度は, 静注 30 分後, 1, 2, 4, 6 時間後のうち全症例とも 30 分後で最も高値を示し, 32.9±

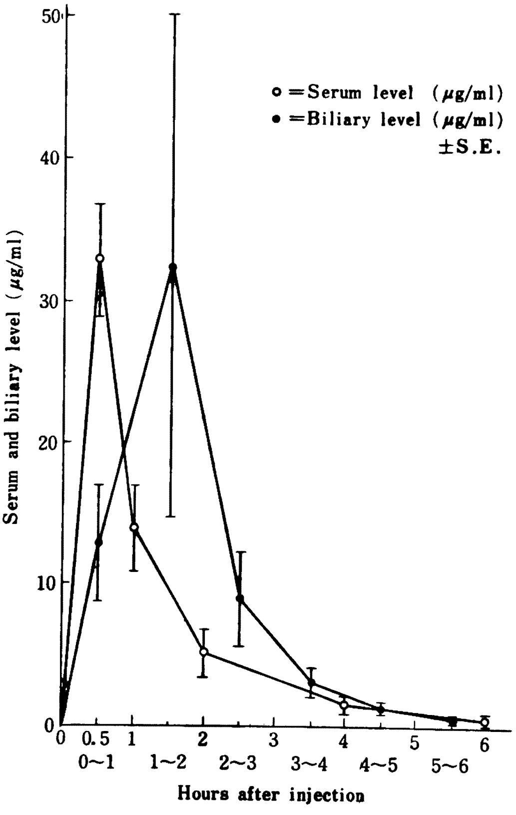
Table 1 Serum and biliary level of cefamandole after injection (CMD 1.0 g, iv)

Patient No.	Patient Age, Sex	Serum level (μg/ml) 0.5 hrs.	1	2	4	6	Biliary level (μg/ml) 0~1 hr.	1~2	2~3	3~4	4~5	5~6
1	46, M	15.0	6.3	2.5	0.6	0	17.9	102.0	21.8	4.2	1.6	0.6
2	61, M	36.3	14.8	5.7	1.4	0.4	1.1	11.8	5.8	2.1	0.9	0.4
3	75, M	42.7	24.6	11.8	4.4	1.6	6.2	29.1	3.2	0.8	0.3	0
4	20, F	33.8	10.4	2.2	0.7	0.3	24.5	6.6	2.9	6.9	3.2	0.9
5	52, F	36.7	13.5	3.3	0.6	0	14.3	12.2	10.8	1.4	0.6	0.4
Mean ± S.E. (μg/ml)		32.9±4.7	13.9±3.0	5.1±1.8	1.5±0.7	0.5±0.3	12.8±4.2	32.3±17.8	8.9±3.5	3.1±1.1	1.3±0.5	0.5±0.1

4.7 μg/ml (S. E.) であったが，1 時間後ではその半分以下と血中濃度は急激に減少し，その後は時間とともに漸減した。また，胆汁中への排泄濃度は症例 1，2，3 は静注後 1 時間目から 2 時間目にかけて最高濃度となり，各々 102.0，11.8，29.1 μg/ml であったが，以後漸減してゆく pattern を示した。これに対して，症例 4，5 は静注後 1 時間までの採取胆汁で，各々 14.3，24.5 μg/ml と最高値を示し，以後漸減する pattern を示した。これらを平均値で示すと，Table 1 のように 1〜2 時間目で peak 濃度となり，32.3 ± 17.8 μg/ml (S. E.) であった。0〜1 時間目の胆汁中濃度は 12.8 ± 4.2 (S. E.) とかなり低値であり，2〜3 時間目の胆汁中排泄濃度はさらに低く，以後時間経過とともにその濃度は減少していった。

血中ならびに胆汁中の CMD 濃度を 5 症例における平均値で図示すると Fig. 1 のようになる。症例 1 は血中濃度が特に低く，胆汁中への移行が 102 μg/ml と全症例中最高値を示し，胆汁中への移行が最も良い症例と考えられた。症例 3 は血中濃度が比較的長時間維持さ

Fig. 1 Serum and biliary level of cefamandole after injection (CMD 1 g) (n=5)



れているが，CMD の胆汁中排泄総量は最も低値を示しており，胆汁中への移行が比較的少ない症例と考えられた。Fig. 1 において 0〜1 時間目の胆汁中濃度に比較して，1〜2 時間目の胆汁中濃度が特に高値であるのは，症例 2 の胆汁中濃度がとりわけ高値であったことが影響しているが，全症例とも静注直後から 2 時間目にかけて良好な胆汁中排泄が行なわれていることが確認された。CMD 静注後の血中ならびに胆汁中濃度の時間的推移は，症例により若干の差がみられたが，全症例とも概してほぼ類似の pattern を示し，少なくとも CMD 投与後 3 時間は 3 μg/ml 以上の胆汁中濃度が維持され，1 μg/ml 以上の胆汁中濃度は約 4 時間にわたり認められた。

肝機能との関連については，この 5 症例においては，胆汁中への CMD 排泄程度との相関関係は認められなかった。

Ⅳ. 考　　案

CMD 1 g 投与後の胆汁中への移行の程度およびその pattern には，症例により若干の差が認められたが，Fig. 1 に見るように CMD の血中濃度の低下と胆汁中移行濃度の時間的変化を考慮すれば，胆汁中への移行も比較的良好に行なわれていることが推定される。しかしながら，胆汁の採取方法は partial drainage であり，胆汁中への排泄量および胆汁採取量は日時により，また症例により差があるとも考えられる。また，肝機能，腸管の吸収能力，腸肝循環，胆嚢摘出術その他の手術等も抗生物質の胆汁中への排泄に影響すると推定される。

九州大学第一外科の 1971 年から 5 年間における良性ならびに悪性胆道疾患例の胆汁中検出菌のほとんどは，グラム陰性桿菌であるが，特に頻度的に多くみられた菌種について Cephalosporin 系抗生物質のディスク法による細菌感受性検査の結果を示すと Table 2 のようになる。CER, CEX, CET, CEZ いずれも *E. coli*, *Klebsiella* では良性および悪性疾患のいずれから分離した菌も約 90% が非常に良好な感受性を示した。しかしながら，*Enterobacter* では，良好な感受性を示すのは 10〜20% だけであり，*Pseudomonas* はほとんど感受性を示さなかった。すなわち，Table 2 に示された 41 種の胆道感染菌に限れば，Cephalosporin 系抗生物質の細菌感受性検査を実施した，855 株のうち約 35% は無効であることを示している。

CMD のグラム陰性桿菌に対する MIC 値は，CER や CEZ に比較すると *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Proteus*, *Shigella* では半分以下または同等であるという[1]。しかしながら，CMD がこれら Cephalosporin 系に較

Table 2　Sensitivity of cephalosporins to several bacterial species isolated from human bile samples (1971 ~ 1975)

Cephalosporins	*E. coli*					*Klebsiella*					*Enterobacter*					*Pseudomonas*				
	No. of strains	+++	++	+	−	No. of strains	+++	++	+	−	No. of strains	+++	++	+	−	No. of strains	+++	++	+	−
		%	%	%	%		%	%	%	%		%	%	%	%		%	%	%	%
1) Benignant disease																				
CER	150	72.0	8.0	6.7	13.3	111	82.9	6.3	1.8	9.0	53	11.3	3.8	15.1	69.8	45	2.2	0	0	97.8
CEX	91	59.3	17.6	5.5	17.6	63	73.0	15.9	3.2	7.9	39	7.7	10.3	10.3	71.8	23	4.3	0	0	95.7
CET	40	37.5	52.5	10.0	0	32	50.0	15.7	9.4	25.0	13	0	7.7	0	92.3	12	0	0	0	100
CEZ	22	90.9	4.5	4.5	0	21	90.5	9.5	0	0	2	0	50.1	0	50.0	3	0	0	0	100
2) Malignant disease																				
CER	22	81.8	4.5	4.5	9.1	25	84	4	4	8	10	0	10	0	90	6	0	0	0	100
CEX	14	78.6	21.4	0	0	16	87.5	6.3	0	6.3	7	14.3	0	14.3	71.4	3	0	0	0	100
CET	3	66.7	33.3	0	0	4	75	25	0	0	1	0	0	0	100	0				
CEZ	10	90	0	0	10	10	90	0	0	10	3	0	0	0	100	1	0	0	0	100

Table 3 Clinical use of cefamandole against surgical infection

Patient No.	Patient Name Age, Sex	Diagnosis	Daily dose x duration (g x time) x days	Total (g)	Route	Drugs combined	Clinical course	Bacteria (Specimen)	Sensitivity to cephalosporins	Response	Side effect
1)	K. O. 62, F	Acute cholangitis Choledocholithiasis (Postcholecystectomy state)	(1 g x 2) x 3	6 g	iv	–	Rt. upper quadrant pain ↓, nausea ↓, fever (37.9 °C) ↓	Unknown		Good	–
2)	T. O. 51, M	Intraabdominal abscess and fistula due to inoperable cancer of ascending colon, liver metastasis (Postileotransversostomy state)	(2 g x 2) x 8 (2 g x 1) x 1	34 g	di	–	Local redness and swelling ↓, wound discharge ↓, abdominal pain ↓	*E. coli* (Discharge)	CER (+++) CEX (+++) CEZ (+++)	Good	–
3)	M. N. 68, F	Cystitis purulenta (Inoperable esophagus cancer)	(1 g x 2) x 5	10 g	iv	–	Pollakisuria ↓, pain during micturition ↓, stranguria ↓, pyuria ↓, urine protein and bacteria ↓	*Proteus mirabilis* (Catheter specimen)	CER (+++) CEX (+++)	Good	–
4)	T. U. 63, F	Cystitis purulenta (Postoperative state of anorectal cancer)	(1 g x 2) x 3	6 g	iv	–	Pollakisuria ↓, pain during micturition ↓, stranguria ↓, fever (37.3 °C) ↓, pyuria ↓, urine protein and bacteria ↓	*Proteus mirabilis* (Catheter specimen)	CER (+++) CEX (+++)	Good	–
5)	K. W. 37, F	Incurable infectious skin ulcer of rt. abdomen Pneumonia (Postileostomy state due to adhesion ileus)	(2 g x 2) x 9 (1 g x 2) x 28	92 g	di	–	Local discharge and redness ↓, sputum ↓, lung shadow ↓, fever (38.2°C) ↓, general conditions recovered	*Staphylococcus aureus* (Discharge) No isolate (Sputum)	CER (+++) CEX (+++)	Good	–
6)	T. N. 63, F	Infectious pancreas fistual after pancreatoduodenectomy	(2 g x 2) x 6 (1 g x 2) x 8	40 g	di	–	Fever (37.8 °C) ↓, wound discharge ↓, local redness and swelling ↓, general conditions recovered	*Citrobacter* (Discharge)	CER (–)	Fair	–
7)	T. I. 74, M	Suture insufficiency after partial gastrectomy (Slight renal failure)	(2 g x 2) x 7	28 g	di	–	Fever (38.1 °C) ↓, wound discharge ↓, leucocytosis (11,300) ↓	*E. coli* (Discharge)	CER (+++)	Good	–
8)	T. K. 56, M	Rt. intraabdominal abscess and fistula due to peritonitis carcinomatosa, lung metastasis (Postoperative state of total colectomy due to familial polyposis with cancer of colon)	(1 g x 2) x 6	12 g	di	–	Wound discharge →, fever (37.5 °C) →, WBC ↑ (16,700 → 24,700)	*Klebsiella* *Pseudomonas* *Citrobacter* *E. coli* *Enterobacter* (Discharge)	*Klebsiella* CER (+++) CEX (+++)	Poor	–

べ抗菌スペクトル，抗菌力ともに優れるものとしても，なお全ての菌種に完全ではありえないし，胆道系排泄が良好であるという意味で臨床的に重要な抗生物質ではあるが，常にその限界のあることも考慮すべきであると考えられる。使用に際しては，可能な限り菌の同定と細菌感受性試験を実施すべきである。

今回の胆汁中移行濃度の測定で，peak 値の最も低い症例でも 11.8 μg/ml あり，少なくとも 3 時間は 3 μg/ml の濃度を維持できるという結果は，CMD 1 g 投与により *E. coli, Klebsiella, Salmonella, Shigella,* ある種の *Proteus* や *Citrobacter* にも，これら菌種の MIC 値[2] を考慮すれば充分有効であると考えられ，胆道系感染症においての臨床的有用性が示唆される。

以下，CMD の臨床における若干の治験例を附記する。

臨床例

CMD の臨床使用例は 8 例であり，Table 3 に示したとおりである。胆道感染症 1 例，腹腔内膿瘍 4 例，尿路感染症 2 例，感染性皮膚潰瘍兼肺炎 1 例であり，症例 1 は菌不明，その他（症例 5 以外）は全てグラム陰性桿菌の感染と考えられた。細菌検査の施行されたのは 7 例であったが，6 例において CER の感受性菌が認められ，1 例は CER の感受性のない *Citrobacter* であった。症例 1 は細菌学的検査はなされていなかったが，臨床的には明らかに有効であった。症例 6 は CMD 開始後 5 日目から解熱し，全身状態が改善してきたが fair と判定した。症例 8 は全身状態が特に重篤であり，CER 感受性が（卅）であるにもかかわらず臨床症状は悪化し，CMD 無効と判定した。

副作用は全症例とも全く認められなかった。症例 7 では投与前 BUN 34 mg/dl と腎障害を合併していたが，Table 3 に示したような投与方法では，これらの値の悪化は全く認められなかった。

文　　献

1）第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム Ⅳ Cefamandole。1978（東京）

2）WASHINGTON Ⅱ，J. A.: Differences between cephalothin and newer parenterally absorbed cephalosporins *in vitro*: A justification for separate disks. J. Infect Dis. 137(Suppl.): S 32～S 37, 1978

BILIARY EXCRETION OF CEFAMANDOLE IN MAN

TERUTSUGU NAKAMA, FUJIHIKO NISHIKATA and FUMIO NAKAYAMA

The First Department of Surgery Kyushu University, Faculty of Medicine

The biliary excretion of cefamandole was studied in four patients with common bile duct drainage for cholelithiasis and one with PTC-drainage for choledocholithiasis after cholecystectomy. The drug was injected intravenously in one shot two hours after breakfast. The concentration of the drug in bile and serum was determined by the cup method using *B. subtilis* ATCC 6633 strain. After the injection of 1.0 g of cefamandole average biliary levels (M±S. E.) were 12.8±4.2, 32.3±17.8, 8.9±3.5, 3.1±1.1, 1.3±0.5 and 0.5±0.1 μg/ml during 0～1, 1～2, 2～3, 3～4, 4～5 and 5～6 hours, respectively. On the other hand, average serum levels after the injection were 32.9±4.7, 13.9±3.0, 5.1±1.8, 1.5±0.7 and 0.5±0.3 μg/ml at 0.5, 1, 2, 4 and 6 hours, respectively. The highest peak in individual biliary level was 102.0 μg/ml and that in individual serum level, 42.7 μg/ml. In these cases the biliary level of the drug was significantly correlated to its serum level.

Eight cases with surgical infection treated with cefamandole were presented.