外科領域における Cefamandole の基礎的および臨床的検討

山本泰寛・古原　清・志村秀彦
福岡大学医学部第一外科

胆管ドレナージを施行した胆石症の術後症例 2 例に対し，Cefamandole sodium (CMD) 500 mg を 1 回静注し，経時的に血中濃度および胆汁中，尿中排泄濃度の測定を行なった。

血中濃度は，1 例は 1 時間後に 11.3 μg/ml，1 例は 30 分後に 30.6 μg/ml の peak を示し，以後漸次下降，6 時間後には 0.3 μg/ml 以下となった。一方，胆汁排泄濃度は前者が 4〜5 時間目に 5.4 μg/ml と peak を示し，後者では 3〜4 時間目に 19.8 μg/ml と peak を示し，24 時間後では，それぞれ 0 および 1.3 μg/ml となった。尿中排泄は 1〜2 時間目までは 1,664 μg/ml，あるいは 3,967 μg/ml と比較的速やかに，しかも非常に高濃度に排泄され，尿中回収率は 24 時間目までに 59〜92% を示した。

胆道感染症 5 例，創感染症 2 例，尿路感染症 2 例の計 9 例に CMD 1 日 2 g を静注または点滴静注法にて 1 日 2 回 5〜18 日間にわたって投与し，胆道感染症 4 例，創感染症 2 例および尿路感染症 1 例の 7 例に有効であり，有効率は 77.8% を示した。

副作用としては，投与 5 日目に発疹とともに GOT, GPT の上昇を示した 1 例と，GOT, GPT の上昇のみを示した 2 例の発現がみられた。

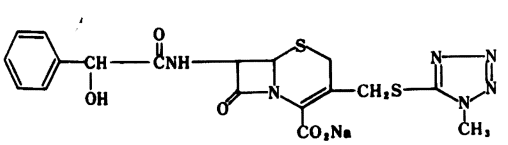
I. はじめに

CMD は米国 Eli Lilly 社で開発された新しい注射用 Cephalosporin 系抗生物質である。その化学構造式は下記に示す。

CMD の特性は，グラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力をもち，*E. coli*, *K. pneumoniae* に対しては CEZ よりもやや優れた抗菌力を示す。また，*Proteus* sp. (*P. vulgaris* を除く), *Enterobacter* sp., *Citrobacter* に対する抗菌力が強いのが特徴である。*H. influenzae* に対しては ABPC と同等の抗菌力を示す[1,2]。

また，本剤は筋注，静注により投与量に比例した血中濃度がえられ，尿中への排泄は速やかで，投与量の約 90% が 4 時間以内に回収され，特に胆汁中への移行は CEZ よりも高い。また，代謝をうけず，ヒト血清蛋白との結合率は CEZ よりも低い[1,3]。安全性の面からは，急性，慢性毒性試験，薬理作用上特に顕著な毒性は認められていない。ウサギでの大量投与時の肝腎毒性の強さは CET≪CMD＜CEZ の順であり，ウサギでの筋注時の局所刺激性は CEZ よりやや強いという基礎実験成績から，臨床的な有用性が認められている。我々も外科領域の症例について経時的な血中濃度および胆汁中および尿中排泄濃度を測定し，外科感染症に対し臨床的な使用経験について検討を加えたので，ここに報告する。

Chemical structure of CMD



II. 吸収・排泄

外科的胆道疾患で，総胆管ドレナージを施行した患者を対照にして，ドレーンからの胆汁排泄が一定した症例を選び，胆汁内排泄試験を行なった。手術および麻酔による影響がほとんどなくなったと思われる術後 2 週間以上を経過した 2 症例について，CMD 500 mg を 1 回静注し，血清中および胆汁中濃度を注射後 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間目および 24 時間目に測定した。また，尿中排泄濃度は排尿時に適宜測定した。同時に尿量を測定し 24 時間回収率を算定した。

抗生物質濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法で行なった。標準曲線は血中濃度については血清希釈または 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 希釈によるものを，また胆汁中濃度は 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) 希釈によるものを使用した。

なお，Case 1 は 64 才の女性で，GOT 105, GPT 135, Al-P 32.6 で肝障害があり，腎機能検査では BUN 11, Creatinine 0.8 で異常なし，Case 2 は 62 才の女性で，GOT 26, GPT 23, Al-P 8.6, BUN 11, Creatinine 0.9 で肝腎に異常を認めなかった。

1. 血清中濃度

Case 1 は CMD 500 mg 静注 1 時間後に 11.3 μg/ml とピーク値を示し，漸次減少して 2 時間後には 2.3 μg/ml, 3 時間後は 0.9 μg/ml と低下し，6 時間後には 0.3 μg/ml 以下の濃度となり，24 時間後は 0 であった。

Table 1 Serum levels of CMD (500 mg, I. V.)

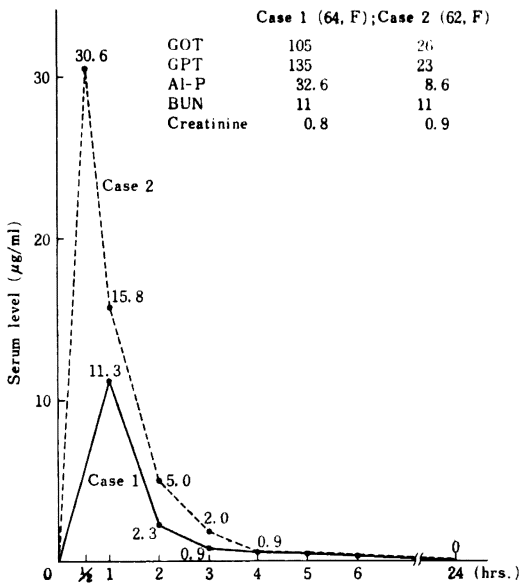
CMD was administered at 8 : 30. (μg/ml)

	Before	9:00 (1/2)	9:30 (1)	10:30 (2)	11:30 (3)	12:30 (4)	13:30 (5)	14:30 (6)	8:30 (24 hrs.)
Case 1	< 0.3	–	11.3	2.3	0.9	–	–	< 0.3	0
Case 2	< 0.3	30.6	15.8	5.0	2.0	0.9	0	0	0

Case 1 : 64, F, Cholelithiasis
(Cholecystectomy & choledochodrainage)

Case 2 : 62, F, Cholelithiasis
(Cholecystectomy & choledochodrainage)

Fig. 1 Serum levels of CMD (500 mg, I. V.)



Case 2 は CMD 500 mg 静注後 30 分には 30.6 μg/ml と非常に高濃度に達し，この時点がピークで，以後漸次下降して 1 時間後には 15.8 μg/ml，2 時間後には 5.0 μg/ml，5 時間後には 0 となり，24 時間後はもちろん 0 であった。

2. 胆汁中排泄濃度

Case 1 では 2 時間目から排泄を認め，1.3 μg/ml，5 時間目に 5.4 μg/ml とピークをしめし，6 時間目には 2.9 μg/ml と下降し始め，24 時間目は 0 であった。

Case 2 は 30 分後から排泄し始め 0.6 μg/ml，4 時間後には 19.8 μg/ml とピークに達し，6 時間後には下降し始め 3.7 μg/ml，24 時間後には 1.3 μg/ml の濃度を示した。

3. 尿中排泄濃度および回収率

尿中への排泄は 1～2 時間後に最高濃度を示し，4 時間までに大部分が排泄された。Case 1 は投与後 1 時間 10 分までに 1,664 μg/ml で，その後 2 時間後までに 1,064 μg/ml であった。Case 2 は投与後 2 時間 20 分

Table 2 Biliary excretion of CMD (500 mg, I. V.)

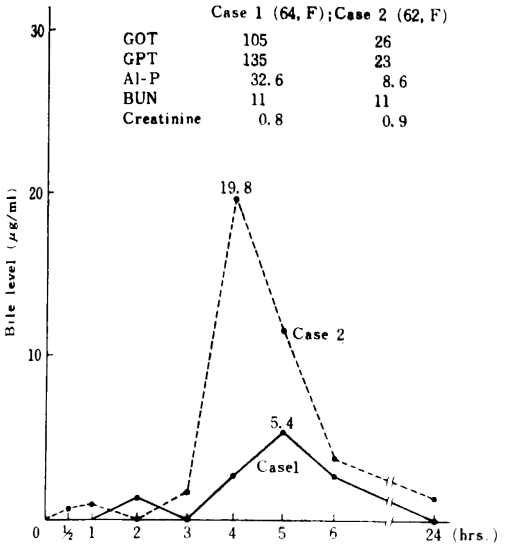
CMD was administered at 8 : 30. (μg/ml)

		Before	9:00 (1/2)	9:30 (1)	10:30 (2)	11:30 (3)	12:30 (4)	13:30 (5)	14:30 (6)	8:30 (24 hrs.)	Total
Case 1	(ml)		1.0	2.0	1.0	2.0	3.0	5.0	1.0	43	58.0
	(μg/ml)	0	0	0	1.3	0	2.9	5.4	2.9	0	
	(μg)		0	0	1.3	0	8.7	27.0	2.9	0	39.9
Case 2	(ml)		1.0	2.5	3.0	6.0	2.0	6.0	7.0	60	87.5
	(μg/ml)	0	0.6	0.9	0	1.6	19.8	11.3	3.7	1.3	
	(μg)		0.6	2.3	0	10.8	39.6	67.8	25.9	78	205.0

Case 1 : 64, F, Cholelithiasis
(Cholecystectomy & choledochodrainage)

Case 2 : 62, F, Cholelithiasis
(Cholecystectomy & choledochodrainage)

Fig. 2 Biliary excretion of CMD (500 mg, I. V.)



までに 3,967 μg/ml と非常に高濃度の排泄を見た。その後は漸次減少し，1 日尿中回収率は Case 1 では 59.0 %, Case 2 では 92.2% であり，殆んどが尿中へ排泄，回収された。

Ⅲ. 臨床使用経験

1. 使用症例

昭和 52 年 9 月から昭和 53 年 2 月まで当教室で入院加療を行なった患者で，胆道疾患，大腸疾患，胃，膵疾患の術後感染を起こした症例を対象とした。すなわち，胆道感染症 5 例，創感染症 2 例，尿路感染症 2 例の計 9 症例である。

2. 投与方法

CMD 1 日 2.0 g を点滴または静注にて 1 日 2 回に分割投与し，症状に応じ 5～18 日間投与した。この投与期間中は他の抗生剤の併用は行なわなかった。

3. 効果判定基準[1)]

著効 (Excellent)：自覚的所見の消失，他覚的所見の正常化，および起炎菌の陰性化のいずれもが 5 日以内に認められた場合。

有効 (Good)：上記 3 項目のうち 1 項目でも改善，あるいは正常化，消失，陰性化の場合。

無効 (Poor)：上記 3 項目が改善をみず，または増悪した場合。

4. 臨床成績

CMD を前記 9 症例に投与し，感染症別に見た場合，胆道感染症（胆管炎）5 症例中 4 症例に有効，1 症例に無効であった。創感染症の 2 症例にはいずれも有効であり，尿路感染症の 2 症例は 1 症例が有効，1 症例は無効であった。すなわち，9 症例中有効 7 例，無効 2 例で有効率 77.8% であった。

細菌学的検索は 5 症例については胆汁，2 症例については膿汁，また 2 症例は尿について行なった。起炎菌と思われる検出菌は，*E. coli* 3 株，*Pseudomonas aeruginosa* 3 株，*Enterobacter cloacae* 2 株，*Klebsiella bneumoniae* 2 株，*Aeromonas hydrophila* 1 株，*Bacteroides fragilis* 1 株，*Staphylococcus epidermidis* 2 株の 7 種 14 株を検出した。細菌学的には *E. coli* 1 株，*Pseudomonas aeruginosa* 2 株，*Enterobacter cloacae* 1 株，*Aeromonas hydrophila* 1 株，*Bacteroides fragilis* 1 株，*Staphylococcus epidermidis* 1 株の計 7 株は菌が存続し

Table 3 Urinary excretion of CMD (500 mg, I.V.)

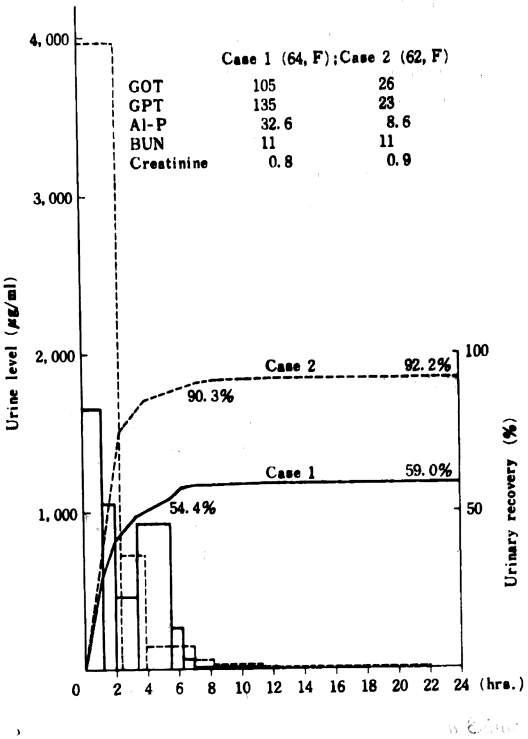
CMD was administered at 8 : 30. (μg/ml)

	Before	9 : 40	10 : 30	11 : 50	14 : 00	14 : 45	15 : 25	20 : 00	21 : 45	8 : 20	8 : 30
Case 1 (ml)	–	90	55	84	30	66	70	195	90	520	–
(μg/ml)	0	1,664	1,064	429	923	263	62	7	0	0	
(mg)		149.8	58.5	36.0	27.7	17.4	4.3	1.4	0	0	
(%)		30	41.7	48.9	54.4	57.9	58.7	59.0	total 59.0%		
	Before		10 : 50	12 : 20	15 : 30	16 : 40	19 : 50	20 : 40	1 : 05	6 : 24	8 : 30
Case 2 (ml)	–		95	70	150	105	70	200	250	200	–
(μg/ml)	0		3,967	721	161	57	21	6	2	2	
(mg)			376.9	50.5	24.1	6.0	1.5	1.2	0.5	0.4	total
(%)			75.4	85.5	90.3	91.5	91.8	92.0	92.1	92.2	92.2%

Case 1 : 64, F, Cholelithiasis
(Cholecystectomy & choledochodrainage)

Case 2 : 62, F, Cholelithiasis
(Cholecystectomy & choledochodrainage)

Fig. 3 Urinary excretion and recovery rate of CMD (500 mg, I. V.)



たが，他の株は菌も消失し臨床的にも有効であった。特に，株数は少なかったが *Klebsiella pneumoniae* 2 株はどちらも有効であったし，*E. coli* は細菌学的には 3 株中 2 株が消失し，1 株は存続したが，臨床的には 3 株ともに有効であった。

5. 副作用

副作用として発疹および GOT, GPT の上昇したもの 1 例，および投薬後 GOT, GPT の上昇をみたもの 2 例を経験した。前者の 1 例は胆石症術後胆管炎の症例で，投薬開始後 5 日目に発疹をきたし，同時に GOT, GPT の上昇を認めたので 5 日で投薬を中止したが，臨床的には解熱し，白血球の減少，菌陰性化をみたので有効とした症例である。また，この症例も，肝疵護剤投与により中止後 4 週間目には正常にもどった。

GOT, GPT が上昇した他の 2 症例のうち，1 例は胆石症の術後胆管炎で他の 1 例は上行結腸癌の肝転移の術後尿路感染症であった。いずれも BUN，クレアチニン，PSP 試験，濃縮試験などの成績は正常域内での変動で，特に異常上昇値を認めなかった。

V. 考 案

新しい注射用 Cephalosporin 系に属する抗生物質である CMD はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い

Table 4 Clinical results with CMD

No.	Case	Age • Sex	Primary disease (Infectious disease)	Isolated organism	Sensitivity					Administration (CMD)	
					CET	CER	CEZ	GM	ABPC	Dose (g)	Days
1	T.K.	47 M	Cancer of choledochus and liver metastasis (Cholangitis)	*S. epidermidis*	−	++	+	++	−	1.0 x 2, D.I.	7
2	M.N.	64 F	Cholelithiasis (Cholangitis)	*S. epidermidis*	+++	+++	+++	+++	++	1.0 x 2, D.I.	5
3	E.T.	72 F	Cholelithiasis (Cholangitis)	*A. hydrophila* *E. coli*	− −	− ++	++ +++	++ ++	− ++	1.0 x 2, D.I.	6
4	S.N.	49 M	Choledocholithiasis (Cholangitis)	*E. coli* *K. pneumoniae* *P. aeruginosa*	− ++ −	++ ++ −	+++ +++ −	++ ++ ++	++ − −	1.0 x 2, D.I.	18
5	H.H.	45 M	Cancer of pancreashead (Wound infection)	*E. cloacae* *P. aeruginosa*	++ −	++ −	+++ −	++ +	− −	1.0 x 2, D.I.	11
6	K.N.	77 M	Cancer of ascending colon and liver metastasis (Cystitis)	*P. aeruginosa*	−	−	−	+	−	1.0 x 2, D.I.	7
7	M.K.	57 F	Choledocholithiasis (Cholangitis)	*E. cloacae*	−	−	+++	+++	++	1.0 x 2, D.I.	5
8	T.S.	34 M	Periproctal abscess (Wound infection)	*E. coli* *B. fragilis*	+ −	++ −	+++ −	++ −	++ ++	1.0 x 2, I.V.	7
9	K.S.	70 F	Pelvic metastasis of the gastric cancer (Cystitis)	*K. pneumoniae*	++	++	+++	++	−	1.0 x 2, I.V.	7

Table 5 Clinical results with CMD

No.	WBC		GOT		GPT		BUN		Creatinine		Side effect	Clinical course	Efficacy
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A			
1	7,900	4,700	80	73	24	21	22	21	1.2	1.2	–	Fever →, Bile uncleared WBC ↘, *S. epidermidis* → (+)	Poor
2	10,500	6,000	30	92	25	86	8	11	0.9	0.8	Exanthema GOT ↑ GPT ↑	Fever ↓, WBC ↓ *Bacteria* → (–)	Good
3	6,300	6,100	26	66	21	58	15	23	0.8	0.9	GOT ↑ GPT ↑	Fever ↓, Bile cleared *A. hydrophila* → (+) {CET (–), CER (–), CEZ (–)}	Good
4	9,800	6,000	28	14	38	20	13	8	0.6	0.7	–	Fever ↓, WBC ↓ *Bacteria* → (–)	Good
5	14,400	10,300	372	169	259	246	9	17	0.5	0.8	–	Fever ↓, Pus ↓ *P. aeruginosa* → (+)	Good
6	12,200	12,200	91	185	26	67	23	27	1.1	1.0	GOT ↑ GPT ↑	Urine protein (+), WBC (++), RBC (++) *P. aeruginosa* → (+)	Poor
7	10,100	5,000	15	27	15	35	13	10	0.7	0.5	–	Fever ↓, WBC ↓ *E. cloacae* → *E. cloacae*	Good
8	12,700	8,800	11	12	4	8	18	16	0.9	0.9	–	Fever ↘, WBC ↓, Pus ↓ *E. coli* → *E. coli*	Good
9	14,900	11,100	10	16	5	9	20	7	1.1	0.8	–	Fever ↓, WBC ↓ DONNE (++) → (±), Urine (WBC ↓) *K. pneumoniae* → (–)	Good

B : Before, A : After

抗菌力を有する広域抗菌剤である。*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては CEZ よりもやや優れた抗菌力を示し, *Proteus* sp. (*Proteus vulgaris* を除く), *Enterobacter* sp., *Citrobacter* に対する抗菌力が強く, *Haemophilus influenzae* に対しては ABPC と同等の抗菌力を示す[1]。また, 本剤は筋注, 静注により, 投与量に比例した血中濃度がえられ, 尿中への排泄は速やかで, 肝, 腎への移行がよく, 高い尿中, 胆汁中濃度がえられるとされる[1]。特に胆汁中への移行は CEZ より高く, また代謝をうけず, ヒト血清蛋白との結合率は CEZ より少ないとされている[1]。

胆道感染症を主とした外科領域の感染症, とくに術後感染症の治療薬剤の選択にあたっては, グラム陰性菌(特に *E. coli* を主とした腸内細菌, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. など)に対する抗菌力, 血中濃度, 胆汁中移行が重要な問題である。CMD は, 前述のとおりグラム陰性菌にも強い抗菌力を示し, 血中濃度も高く, 胆汁中への移行も良好であるので, 胆道感染症や, 術後感染症などの外科的感染症の治療に適した薬剤と考えられる。

そこで我々は, 胆管ドレナージを施行した胆石症術後の 2 症例に CMD 500 mg を 1 回静注にて投与し, 経時的に血中濃度および胆汁中, 尿中排泄濃度を測定した。Case 1 においては腎障害はなかったが肝障害があり, Case 2 においては腎障害も肝障害も認めなかった。

血中濃度は Case 1 では 1 時間後に 11.3 μg/ml とピークをしめし, Case 2 では 30 分後に 30.6 μg/ml とピークをしめした。

胆汁中排泄は Case 1 では 4～5 時間後に 5.4 μg/ml とピークをしめし, Case 2 では 3～4 時間後に 19.8 μg/ml と高濃度に排泄され, この時点でピークを示した。

尿中排泄濃度は Case 1 では 1 時間 10 分までに 1,664 μg/ml の高濃度排泄をしめし, Case 2 では 2 時間 20 分までに 3,967 μg/ml の高濃度の排泄をしめした。この時点がピークで, 尿中への回収率は 4～6 時間目までにほとんどが排泄され, Case 1 では 1 日回収率は 59.0% で, Case 2 は 92.2% であった。

胆汁中への排泄は高い排泄濃度を示し, 胆道感染症の治療効果が期待された。胆汁中排泄に関する検討は総胆管ドレナージからの胆汁排泄が Partial drainage であり, 肝から分泌される胆汁成分の質と量は腸肝循環に影響され, 手術侵襲の胆汁組成への影響, 個体差などがあるのでまったく同一条件下での比較は必ずしも容易ではない。それで, 術後 1 週間以上を経過し, 胆汁排泄も比較的良好で 1 日排泄量がほぼ一定しているものについて検討したが, かなりの相違があった。

次に, CMD の臨床使用での効果については, 胆道系疾患 5 例, 大腸疾患 2 例, 胃, 膵臓疾患の各々 1 例

Fig. 4 Clinical laboratory findings before and after administration of CMD

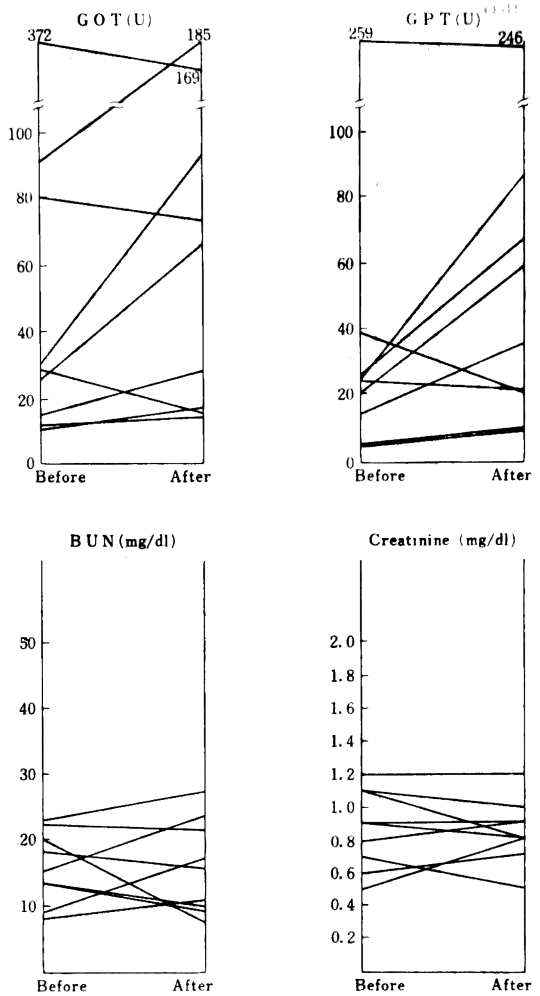


Table 6 Clinical effect of CMD

Infectious disease	Good	Poor
Biliary tract infection	4	1
Wound infection	2	
Urinary tract infection	1	1
Total (Ratio : %)	7 (77.8%)	2 (12.2%)

の術後感染症として胆道感染症 5 例，創感染症 2 例，尿路感染症 2 例の計 9 例に 1 日 2.0 g を 2 回分割投与した。胆道感染症の 1 例と尿路感染症の 1 例に無効であったが，他の症例は有効であった。無効症例は基礎疾患に悪性腫瘍をもっており，宿主側に問題があった。有効率は 77.8% で外科領域の感染症にも非常に満足すべき結果を得た。

参 考 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) NEU, H. C.: Cefamandole, a cephalosporin antibiotic with an unusually wide spectrum of activity. Antimicr. Agents & Chemoth. 6(2): 177～182, 1974

3) WATERMAN, N. G.; H. U. EICKENBERG & L. SCHARFENBERGER: Concentration of cefamandole in serum interstitial fluid, bile, and urine. Antimicr. Agents & Chemoth. 10(4): 733～735, 1976

4) 志村秀彦：作用機序からみた抗生物質の選択と使い方。臨床と研究 50: 1004～1014, 1973

Table 7 Bacteriological effect of CMD classified by causative organism

	No. of strains	Eradicated	Persisted	Efficacy
E. coli	3	2	1	2/3 (66.7%)
P. aeruginosa	3	1	2	1/3 (33.3%)
E. cloacae	2	1	1	1/2 (50.0%)
K. pneumoniae	2	2		2/2 (100%)
A. hydrophila	1		1	0/1
B. fragilis	1		1	0/1
S. epidermidis	2	1	1	1/2 (50.0%)
	14	7	7	7/14 (50%)

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON CEFAMANDOLE

YASUHIRO YAMAMOTO, KIYOSHI FURUHARA and HIDEHIKO SHIMURA
Department of Surgery, University of Fukuoka, School of Medicine

Patients with Postoperative choledocholithiasis who were undergoing choledochus drainage were given 0.5g of cefamandole (CMD) intravenously, and time-course of serum concentration, biliary concentration and urine concentration levels were determined.

The results were satisfactory, as the serum levels reached its peak of 11.3 to 30.6 μg/ml 0.5 to 1 hour after the drug administration, while excretion in bile reached a high concentration of 5.4 to 19.8 μg/ml 3 to 5 hours after the administration of CMD. Urinary levels attained peak after 1 to 2.5 hours with the value of 1,664 to 3,967 μg/ml, respectively.

Nine cases with postoperative infection were given 2.0 g of CMD daily for 5 to 18 days by intravenous drip infusion, and the result was good response in 7 cases and no response in 2 cases. The effective rate was 77.8%.

Side effects were observed in 3 cases; exanthema and elevation of GOT and GPT in one case and elevation of GOT and GPT in 2 cases.

The above findings indicate the satisfactory antibacterial effect of CMD against infections in the surgical field.