Cefamandole の子宮および付属器内濃度

草場徳雄・大塚尚之・村井和夫
住吉好雄・塩島令儀
横浜市立大学医学部産婦人科

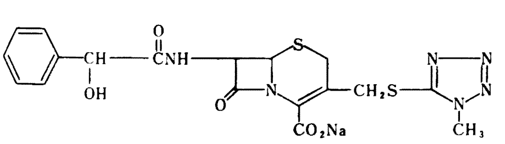
新セファロスポリン系抗生物質，Cefamandole sodium を腹式子宮単純全摘術を行なった 20 症例を 2 群に分け，各 10 症例ずつに 1 g の筋注投与または 2 g 30 分の点滴静注投与をし，血中濃度および子宮，卵巣，卵管組織内の Cefamandole 濃度の検討を行なった。血中濃度は，1 g 筋注した症例では 15 分値平均 15.1 μg/ml, 30 分値 19.3 μg/ml, 45 分値 20.5 μg/ml, 60 分値 18.7 μg/ml と，45 分にピークがみられた。また子宮，卵巣，卵管の組織内濃度は，Cefamandole sodium 1 g を筋注した症例では全例とも各組織で 12.5 μg/g 以下であったが，2 g を点滴静注した症例では，10 例中 8 例においてそれぞれの全組織に 12.5 μg/g 以上の濃度が認められた。

組織内濃度と両側の子宮動静脈結紮時の血中濃度との比較において，1 g を筋注した症例では，子宮頸部外側 (27.0%)，卵管 (22.5%)，子宮底部内膜側 (15.2%)，子宮底部漿膜側 (14.7%)，卵巣 (11.8%) の順に低値となり，また CMD 2 g をを点滴静注した症例では，子宮頸部外側 (39.9%)，卵管 (38.3%)，卵巣(28.9%)，子宮底部漿膜側 (25.5%)，子宮底部内膜側 (17.9%) の順に低値となる結果が得られた。

はじめに

感染症に対して抗生物質を投与する際に重要な点は，抗菌スペクトルの問題と組織内濃度である。従来，産婦人科領域においては，広域スペクトルの抗生物質が血中濃度を参考に経験的に投与されていた。もちろん抗生物質の種類によって血中濃度は異なるし，また，血中濃度と組織内濃度が平行しているとは限らない。したがって，抗生物質の組織内濃度を知ることは，抗生物質の投与にあたり重視しなければならない点である。

Fig. 1 Cefamandole sodium



最近，米国 Eli Lilly 社で Cephalosporin 系抗生物質の 1 つである Cefamandole sodium (以下 CMD と略す) が開発された。CMD の化学構造式を Fig.1 に示す。そこで，この新しい抗生物質である CMD を術前に投与し，腹式子宮単純全摘術を行なって得られた組織について CMD 濃度を測定し，検討したので報告する。

研究方法

1) 対象

対象は，昭和 53 年 1 月から昭和 53 年 6 月までに横浜市立大学医学部付属病院産婦人科に入院し，腹式子宮単純全摘術を行なった 20 症例である。CMD 1 g を筋注投与した 10 例を I 群，CMD 2 g を点滴静注投与した 10 例を II 群とすると，各々の疾患別内訳は，I 群では子宮筋腫 7 例，子宮腺筋症 2 例，卵巣嚢腫 1 例であり，II 群では子宮筋腫 9 例，子宮腺筋症 1 例である。年令は I 群では平均 45.8 才 (41～52 才)，II 群では平均 46.9 才 (41～53 才) である。体重は I 群では平均 54.4 kg (43～72 kg)，II 群では平均 51.7 kg (44～65 kg) である。術前検査では CMD 皮内反応は全例陰性であり，肝腎機能は正常であった。また，本態性高血圧症が I 群で 2 例，II 群で 1 例みられた。麻酔法は，I 群では GOF の全麻が 8 例，GO と硬膜外麻酔が 2 例であり，II群では GOF の全麻が 9 例，腰椎麻酔が 1 例であった。また，全例術前に他の抗生物質の投与は受けていない。

2) 投与方法および測定方法

I 群は麻酔導入後 CMD 1 g を生理食塩水 5 ml に溶解後筋注し，II 群は CMD 2 g をソリタ T_3 300 ml に溶解し，平均 33.2 分 (26～38 分) で点滴静注した。摘出標本から卵巣，卵管，子宮底部の内膜側，漿膜側，子宮頸部外側の 5 ケ所を分取した。内膜側とは Endometrium と Endometrium から約 3 mm の厚さの Myometrium を含んだ組織であり，漿膜側とは Perimetrium から，また子宮頸部外側とは Parametrium から各々約 3 mm の厚さの Myometrium を含んだ組織である。それぞれの組織片は表面に附着した血液をガーゼにて清拭後秤量し，4 倍量の pH 7.0, 1/20 M phos-

phate buffer を入れ，眼科用ハサミで細切後，ガラスホモジナイザーにて homogenize し，充分攪拌した後，3,000 回転 20 分間遠心し上清を得た。また，筋注後あるいは点滴静注後 15 分，30 分，45 分および 60 分と，両側の子宮動静脈結紮時に採血し，同様に 3,000 回転 20 分間遠心し上清を得た。筋注時あるいは点滴静注開始時から両側の子宮動静脈を結紮するまでの所要時間をもって投与後の時間とした。検体は測定まで −20°C で凍結保存した。上清の CMD 濃度の測定は，*Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする寒天平板穿孔法を用いての生物学的測定法によった。標準曲線は，血中濃度は Moni-Trol I を，組織内濃度は 1/20 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

成　績

1978 年日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおいて，*E. coli* 698 株中，90% の菌株に対する CMD の MIC は 12.5 μg/ml 以下と評価されたので，その値を基準に今回のわれわれの成績を検討する。

1) 血中濃度

I 群 10 症例の血中濃度の個々の例での時間的推移を Fig. 2 に，その 15 分毎の平均値と標準偏差を Fig. 3 に示す。測定した時間内では 10 例中 7 例がすべて 12.5 μg/ml 以上であったが，12.5 μg/ml 以下の測定値を示すものも 3 例あった (Fig. 2)。15 分値は平均 15.1 μg/ml で，以後漸増し，30 分値は平均 19.3 μg/ml で，

Fig. 2 Blood levels of CMD after IM injection (1 g) in 10 patients —— individual data

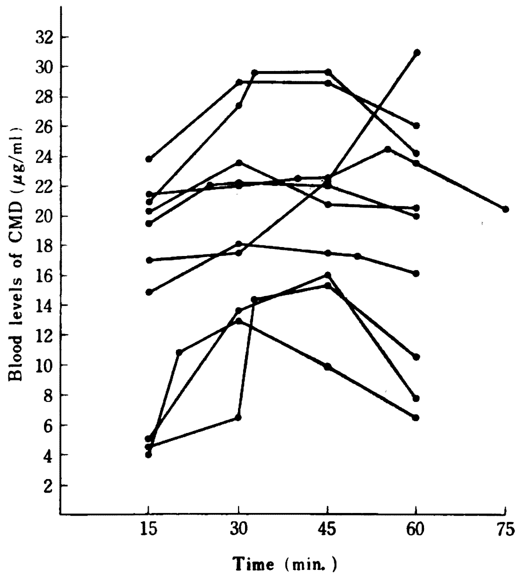


Fig. 3 Blood levels of CMD after IM injection (1 g) in 10 patients —— mean and S.D.

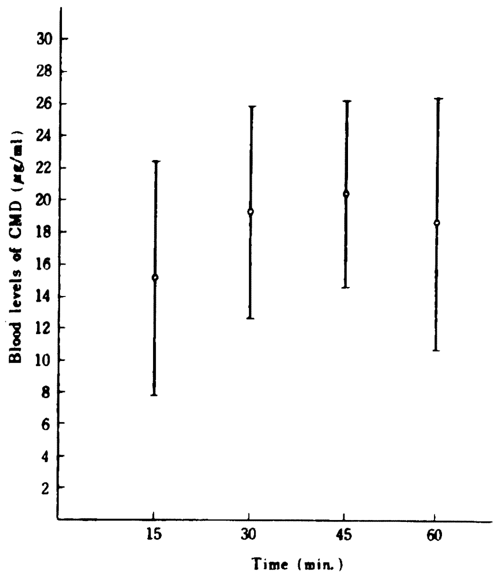
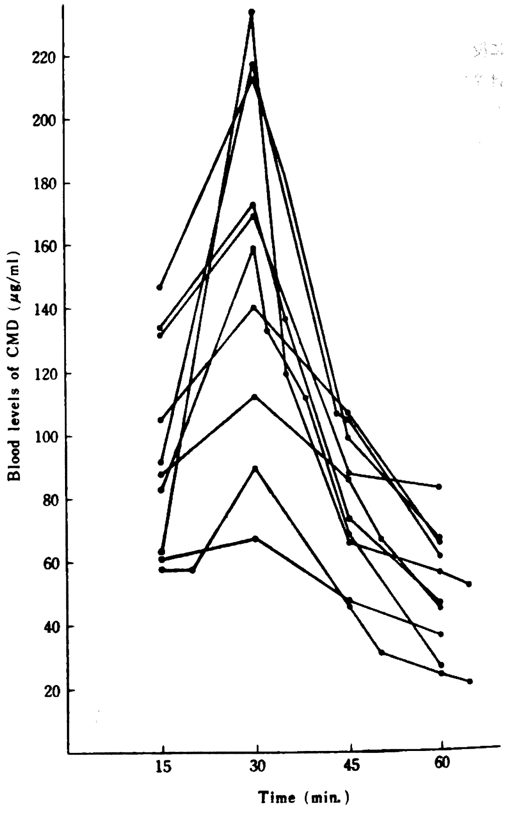


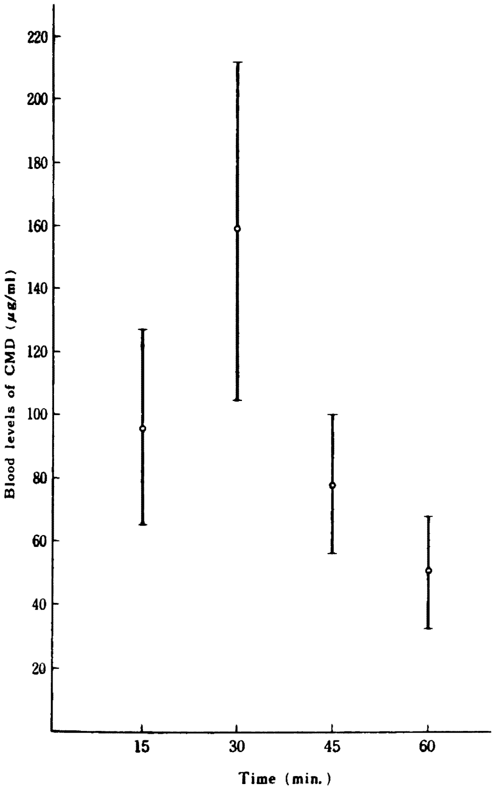
Fig. 4 Blood levels of CMD after DIV injection (2 g, DIVI time; mean 33 min.) in 10 patients —— individual data



45 分値は平均 20.5 μg/ml とピークがみられ，60 分値は平均 18.7 μg/ml とわずかに減少するが，なお 15 分値より高値を示した (Fig. 3)。

II 群 10 症例の血中濃度の個々の例での時間的推移を Fig. 4 に，その 15 分毎の平均値と標準偏差を Fig. 5 に示す。症例によりかなりのバラツキがみられるが，点滴静注終了後 30 分経過しても全例 12.5 μg/ml 以上の値を示した (Fig. 4)。15 分値では平均 96.5 μg/ml であり，点滴静注が終了する前後の 30 分値が平均 158.6 μg/ml とピークを示し，以後急速に減少し 45 分値は平均 78.4 μg/ml，60 分値は平均 50.6 μg/ml であった (Fig. 5)。

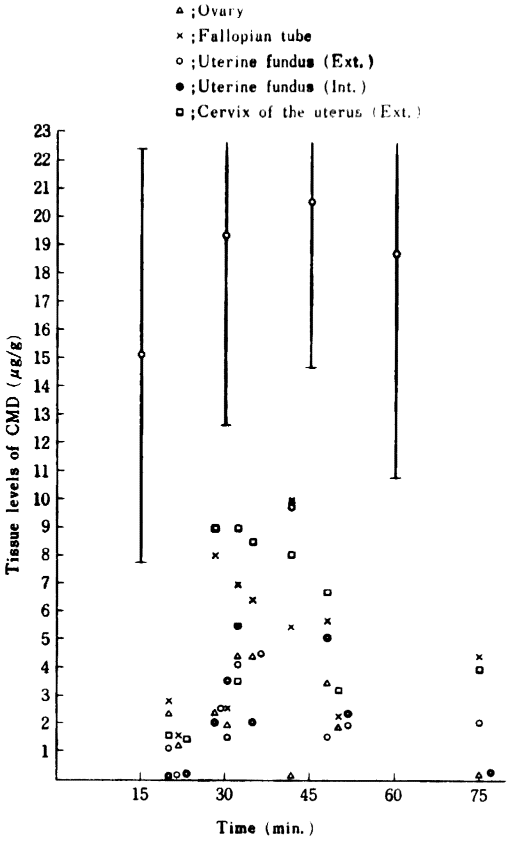
Fig. 5 Blood levels of CMD after DIV injection (2 g, DIVI time; mean 33 min.) in 10 patients —— mean and S.D.



2) 組織内濃度

I 群 10 症例の子宮，卵巣および卵管の濃度を図に示す (Fig. 6)。全例において，子宮，卵巣，卵管の濃度は，12.5 μg/ml 以下であった。しかし，投与後の時間が延長するにつれ組織内濃度は高値を示す傾向がみられ，30〜45 分の間にピークがみられた。特に卵管，子宮頸部外側にこの傾向が明らかである。

Fig. 6 Tissue levels of CMD after IM injection (1 g) in 10 patients



同様に，II 群 10 症例の子宮，卵巣および卵管の濃度を図に示す (Fig. 7)。点滴静注開始後 23 分，31 分の症例を除く他の 8 症例は，各組織とも 12.5 μg/g 以上の CMD 濃度が得られた。また，I 群と同様に血中濃度に比例して組織内濃度も高くなる傾向がみられた。

I 群 10 症例の組織内濃度と，両側の子宮動静脈結紮時の血中濃度の平均値を図に示す (Fig. 8)。最も高濃度であったのは子宮頸部外側 (5.5 μg/g) で，次いで卵管 (4.6 μg/g) であり，子宮底部内膜側 (3.1 μg/g) と子宮底部漿膜側 (3.0 μg/g) はほぼ同値で，卵巣 (2.4 μg/g) が最も低値を示した。また，それぞれの組織内濃度は血中濃度の 27.0〜11.8% であった。

同様に，II 群 10 症例の組織内濃度と，両側の子宮動静脈結紮時の血中濃度の平均値を図に示す (Fig. 9)。子宮頸部外側 (49.3 μg/g) と卵管 (47.3 μg/g) がかなり高濃度に，次いで卵巣 (35.7 μg/g)，子宮底部漿膜側 (31.5 μg/g) の順であり，子宮底部内膜側 (22.1 μg/g) が最も低値であった。各組織とも平均値では 12.5 μg/g 以上あり，I 群の症例と比べると約 10 倍の高い濃度

Fig. 7 Tissue levels of CMD after DIV injection (2 g, DIVI time; mean 33 min.) in patients

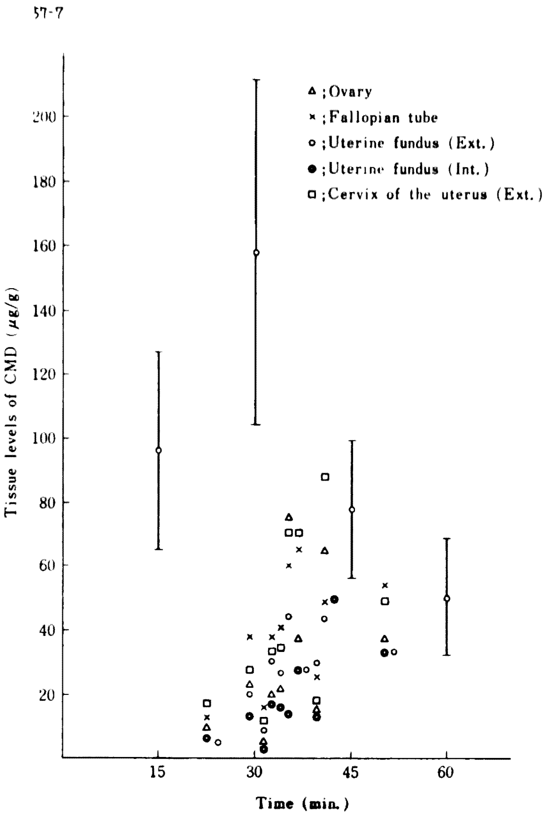


Fig. 8 Blood and tissue levels of CMD after IM injection (1 g) in 10 patients

Tissue	Levels of CMD (μg/ml, μg/g)
Blood	20.4 μg/ml (100%)
Ovary	2.4 μg/g (11.8%)
Fallopian tube	4.6 μg/g (22.5%)
Uterine fundus (Ext.)	3.0 μg/g (14.7%)
Uterine fundus (Int.)	3.1 μg/g (15.2%)
Cervix of the uterus (Ext.)	5.5 μg/g (27.0%)

Fig. 9 Blood and tissue CMD levels after DIV injection (2 g, DIVI time; mean 33 min.) in patients

Tissue	Levels of CMD (μg/ml, μg/g)
Blood	123.6 μg/ml (100%)
Ovary	35.7 μg/g (28.9%)
Fallopian tube	47.3 μg/g (38.3%)
Uterine fundus (Ext.)	31.5 μg/g (25.5%)
Uterine fundus (Int.)	22.1 μg/g (17.9%)
Cervix of the uterus (Ext.)	49.3 μg/g (39.9%)

が得られた。また，それぞれの組織内濃度は血中濃度の39.9%～17.9% であった。

考　　案

今回，われわれが研究に用いた CMD は，新しく米国 Eli Lilly 社で開発された注射用 Cephalosporin 系抗生物質である。CMD はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に強い抗菌力を示し，*E. coli*, *K. pneumoniae* に対してはCefazolin より優れた抗菌力を示し，また *Proteus* sp. (*P. vulgaris* を除く), *Enterobacter* sp., *Citrobacter* に対する抗菌力が強いことが認められている。代謝はうけず，ヒト血清蛋白との結合率は Cefazolin より少なく，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る。毒性試験では特に顕著な毒性は認められず，ウサギでの大量投与時の腎，肝毒性は Cephalothin より強く，Cefazolin より弱いという特性がある。

われわれは従来経験的に常用される 1 g 筋注，2 g 点滴静注（約 30 分）の 2 つの投与方法で，血中および組織内濃度を測定した。

血中濃度は，CMD 1 g 筋注した症例では 15 分値平均 15.1 μg/ml, 30 分値 19.3 μg/ml, 45 分値 20.5 μg/ml, 60 分値 18.7 μg/ml であり，45 分にピークがみられ，60分値は 15 分値より高値を示し，60 分以後の減少傾向は緩徐であろうと思われる。HAROLD C. NEU[1] は，各種 Cephalosporin の血中濃度を比較しているが，1 g 筋注した時の peak serum level は Cefazolin が 59 μg/ml と最も高く，次いで Cephaloridine の 38 μg/ml で，CMD は Cephalothin, Cephapirin, Cefoxitin 等と同値の 20 μg/ml と報告している。

CMD 2 g 点滴静注した症例では，15 分値 96.5 μg/ml, 30 分値 158.6 μg/ml, 45 分値 78.4 μg/ml, 60 分値は 50.6 μg/ml であった。点滴静注が終了する 30 分頃にピークが存在し，以後急速に減少し，45 分値および 60 分値は，30 分値と比べて各々 50%，32% であった。

子宮，卵巣，卵管の組織内濃度は，CMD 1 g を筋注した症例では全例とも各組織が 12.5 μg/g 以下であったが，CMD 2 g を点滴静注した症例では，10 例中 8 例においてそれぞれの全組織に 12.5 μg/g 以上の濃度が認められた。

組織内濃度と両側の子宮動静脈結紮時の血中濃度との比較において，CMD 1 g を筋注した症例では，子宮頸部外側 (27.0%)，卵管 (22.5%)，子宮底部内膜側 (15.2%)，子宮底部漿膜側 (14.7%)，卵巣 (11.8%) の順に低値となり，また CMD 2 g を点滴静注した症例では，子宮頸部外側 (39.9%)，卵管 (38.3%)，卵巣 (28.9%)，子宮底部漿膜側 (25.5%)，子宮底部内膜側 (17.9%) の順に低値となる結果が得られた。子宮頸部外側および卵管に CMD が高濃度を示したのは，これら組織が他の部位に比べて血流が豊富であるためと思われる。産婦人科領域において，抗生物質の組織内濃度を手術症例で測定した成績では，水野[2] は Cefazolin を用いて，子宮，卵巣の濃度は血中濃度の 25～50% と，森は 13 種類の抗生物質を用いて，抗生物質の種類によって異なるが 10～50% と，山田[3] は子宮の濃度は Cephalothin は 30% 以下であり，Cefazolin は 40～70% であると報告している。Kozatani[4] は，Cefazolin-Na-7-^{14}C をラットに投与して得た結果では，卵巣が 40% で子宮が 60% としている。

諸家の報告とは研究方法が異なるため正確には比較できないが，今回のわれわれの成績では，CMD は Cefazolin より組織内濃度は低いが，他の抗生物質と同程度の濃度が得られた。また，CMD には前記のような特性があり，特に 2 g 点滴静注投与法では骨盤内の組織にも高濃度に移行することが認められ，今後産婦人科領域の臨床面で効果が期待される。

文　献

1) Neu, H. C.: Comparison of the pharmacokinetics of cefamandole and other cephalosporin compounds. J. Infect. Dis. 137 (Suppl.): S 80～S 87, 1978

2) 水野重光，高田道夫，松田静治，森　操七郎，上山卓也：産婦人科領域における Cefazolin に関する研究。Chemotherapy 18(5): 763～769, 1970

3) 山田順常，矢野樹理，内田博久，橋本良子，林　進，中島　襄，城戸国利，木田明宏：産婦人科領域のセファロスポリン類の応用—CEZとCETの子宮組織内移行について。産婦人科の世界 29(5):601, 1977

4) Kozatani, J; M. Okui, K. Noda, T. Ogino & H. Noguchi: Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. V. Distribution of cefazolin-^{14}C in mice and rats after parenteral administration. Chem. Pharm. Bull. 20 (6): 1105～1113, 1972

STUDIES ON THE CONCENTRATION OF CEFAMANDOLE IN UTERUS, FALLOPIAN TUBE AND OVARY

TOKUO KUSABA, NAOYUKI OHTSUKA, KAZUO MURAI,
YOSHIO SUMIYOSHI and YOSHINORI SHIOJIMA
Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University School of Medicine

When we use antibiotics for the treatment of infection, antibacterial spectrum and the concentration of antibiotics in blood and tissue should be considered.

In obstetrics and gynecology, it is often difficult to find out the bacteria by which the infection in pelvis was caused. Therefore, the sensitivity test to antibiotics is impossible and antibiotics which have broad antibacterial spectrum are used for the infection. It is important for us to know not only the blood level of antibiotics but also their concentration in the tissues of pelvic organs. The concentration of cefamandole sodium (CMD) which was made by Eli Lilly & Co., U. S. A. in the tissues of the extirpated pelvic organs was measured and reported.

The first group consisted of 7 cases of uterine myoma, 2 cases of uterine adenomyosis and 1 case of ovarian cyst and second group consisted of 9 cases of uterine myoma and 1 case of uterine adenomyosis. All patients undergone simple hysterectomy and bilateral or unilateral salpingooophorectomy after 1 g i. m. injection of CMD in the first group and 2 g i. v. drip injection of CMD in the second group. After surgery, 5 small pieces of tissue were obtained from ovary, Fallopian tube and outer part of the uterine fundus and cervix and inner part of the uterine fundus and cervix of the extirpated specimen. These tissues were minched in 1/20 M phosphate buffer and homogenated with glass homogenizer.

The concentration of CMD in the supernatant was measured biologically with *Bacillus subtilis* ATCC 6633.

In the first group that received 1 g i. m. injection of CMD before surgery, the blood level of CMD was 15.1 μg/ml at 15 minutes, 19.3 μg/ml at 30 minutes, 20.5 μg/ml at 45 minutes, 18.7 μg/ml at 60 minutes after injection.

Concentration of CMD in the tissues in this group was less than 12.5 μg/ml (mean MIC of CMD for *E. coli*) and that in outer part of the cervix revealed 27% value of the blood level that in Fallopian tube was 22.5%, that in inner part of the uterine fundus was 15.2%, that in outer part of the uterine fundus was 14.7% and that in ovary was 11.8%.

In the second group that received 2 g i. v. drip injection of CMD, the blood level was 96.5 μg/ml at 15 minutes after injection, 158.6 μg/ml at 30 minutes, 78.4 μg/ml at 45 minutes, and 50.6 μg/ml at 60 minutes respectively. Concentration of CMD in the tissues in this group revealed much higher values than that of 1 g i. m. injection group and that in outer part of the cervix revealed 39.9% value of the blood level, that in Fallopian tube was 38.3%, that in ovary was 28.9%, that in outer part of the uterine fundus was 25.5% and that in inner part of the uterine fundus was 17.9% respectively.

From the results obtained in this experiments, concentrations of CMD in tissues of pelvic organs were almost same level as that of the other antibiotics, and especially by 2 g i. v. drip injection, higher tissue levels were obtained and good effect in clinic is expected.