

産婦人科領域における Cephalexin の基礎的、臨床的研究

水野重光・高田道夫・松田静治・森 操七郎

黒川徹男・佐野慎一・上山卓也

順天堂大学医学部産婦人科学教室

(昭和 44 年 6 月 12 日受付)

はじめに

最近の抗生物質の開発は、主として耐性菌感染症に向けられ、日常臨床において大にその恩恵にあずかっている。

Cephalexin (以下、CEX) は Cephalosporin C 系抗生物質の経口投与剤として開発されたもので、Cephalexin (以下、CER) の特性を備えているばかりでなく、経口剤としての種々の利点を具備している。今回米国 Lilly 社ならびに英国 Glaxo 社から、塩野義製薬および鳥居薬品を介して提供された本剤を産婦人科領域に応用し、感受性、体液臓器内濃度、尿中排泄および臨床効果について検討を加えたので、その成績を報告する。

基礎的研究

1. 抗菌力試験

各種病巣分離株について化学療法学会標準法にしたがい測定した。

Staph. aureus (41 株) に対する CEX の MIC は 1.56 ~ 3.13 mcg/ml に集り、*Staph. epidermidis* においてもほぼ同様であるが、*Strept. faecalis* では 6 株中いずれも耐性である。

グラム陰性桿菌中 *E. coli* (76 株) では 6.25 ~ 12.5 mcg/ml にピークがあり、耐性菌も約 1/5 に認められている。*Klebsiella* では *E. coli* とほぼ同様の感受性分布

を示し、*Proteus* においても比較的良好な感受性を認めるが、*Pseudomonas* ではすべて耐性である。

CEX の感受性を同系列の CER, Cephalothin (以下、CET) および Cephaloglycin (以下、CEG) の MIC と比較すると、グラム陽性球菌においては、CER, CET, CEG および CEX の順にすぐれ、グラム陰性桿菌でも、ほぼ同様の傾向が認められている (図 1, 表 1)。

2. 吸収・排泄

体液・臓器内濃度および尿中排泄量を *Strept. haemolyticus* D, *B. subtilis*, *Sarcina lutea* および *Staph. aureus* を検定菌とする重層法ならびに平板カッパ法により測定した。なお標準稀釈系列作製には pH 7.0 のリン酸緩衝液を用い、測定培地には pH 7.0 の普通寒天培地を使用した。

1) 血中濃度

CEX の血中濃度は CEG とことなり上記検定菌の種類によつて影響を受けない。

空腹時 500 mg 1 回経口投与 3 例の平均血中濃度は 1 時間で 13.9 mcg/ml とピークに達し、2 時間で 8.7 mcg/ml、以後急速に下降して 6 ~ 8 時間ですでに測定不能である。1 回 1,000 mg 投与では約 2 倍の最高血中濃度を認めるが、その持続時間には差がない。なお食事による影響を観察すると、最高血中濃度は同じく 1 時間にあり、空腹時と同程度の濃度を示すが、2 時間値は約 30% 低下し、4 時間以後ではほとんど測定不能である (図 2, 表 2, 3)。

2) 尿中排泄

血中濃度測定例における尿中排泄率は非常に高く、6 ~ 8 時間で 70 ~ 100% とそのほとんどが尿中に排泄され、各測定時間における排泄ピークは 1 ~ 4 時間にあり、4 時間以後は急速に減少している。尿中排泄も食事によりかなり影響され、約 20% の減少を認める。また 250 mg 1 回経口投与時の尿中排泄は 500 mg の場合よりもややおくれ、総回収率も低率である (図 4)。

3) 性器内移行

500 mg 1 回経口投与 4 列での子宮、卵巣および卵管濃度は約 6 時間までの観察では 1 mcg/ml 以下と比較的低値を示している。また卵管溜水腫液中にも 0.45 mcg/ml

図 1 CEX 感受性分布

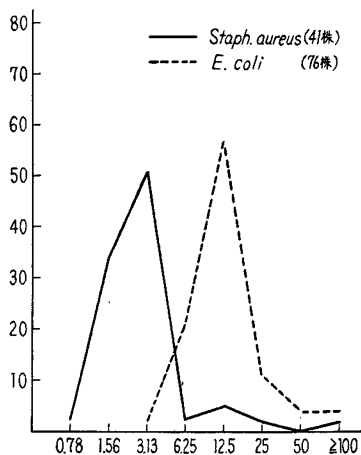


表 1 CEX, CEG, CER, CET の MIC の比較

(mcg/ml)

被検菌	株数	薬剤	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staph. aureus</i>	19	CEX					7	9	1	2				
		CEG			1	5	10	2	1					
		CER	6	9	1	2	1							
		CET	4	9	4	1		1						
<i>Staph. epid.</i>	9	CEX					1	2	2	1	1			2
		CEG				1	4	2					1	1
		CER	5	1				1			1			1
		CET	2	1	1	1				1		1	1	1
<i>Strept. faecalis</i>	6	CEX											3	3
		CEG									3	2	1	
		CER								1		2	2	1
		CET									4	1		1
<i>E. coli</i>	57	CEX						1	10	35	7	2		2
		CEG					8	29	11	4	1	2	1	1
		CER		1			13	31	9	2				1
		CET			1			1	20	14	16	3	1	1
<i>Klebsiella</i>	9	CEX							4	4				1
		CEG					1	6				2		
		CER					5	3						1
		CET						1	3	2	2			1
<i>Proteus</i>	16	CEX								9	4		1	2
		CEG						3	9	2				2
		CER					1		7	4	2			2
		CET						2	12			1		1
<i>Pseudomonas</i>	2	CEX												2
		CEG												2
		CER												2
		CET												2

化学療法学会規準 (ただし CEG 測定培地 pH 6.8)

とわずかながら証明されているが、胎盤には1時間15分後の測定で痕跡程度にしか証明されなかつた(表4)。

4) 臍帯血中ならびに羊水中濃度

500 mg 1回経口投与時の臍帯血中濃度は33例の検索において約30分ですでに移行が認められ、1時間で1~2 mcg/ml, 2時間で約4 mcg/ml と母体血中濃度の約1/2を示し、以後4時間まではほぼ同様の濃度を維持して、5時間以後は血中濃度と逆転し、約7時間まで測定可能である。その際羊水中濃度は1.5時間ですでに測定可能であり、4時間で約3.5 mcg/mlを示し、その後漸次上昇して9時間後においても同様の濃度が維持されている。したがって羊水内において CEX は非常に安定しているといえる(図5, 6)。

5) 乳汁中濃度

乳汁中濃度は乳汁分泌量、哺乳、搾乳の有無によつて大きく左右されるが、500 mg 1回経口投与後測定時毎に全搾乳と施行した例では、測定不能例が6例あり、測定可能例では約2時間で3.5 mcg/ml とピークに達し、4時間以後急速に低下し血中濃度よりややおくれて消失している(図7)。

臨床成績

内臓器感染症13例、頸管淋1例、外陰膿瘍および術創感染それぞれ4例、産褥乳腺炎3例、急性膀胱炎62例、慢性膀胱炎5例、子宮癌術後尿路感染4例、腎盂炎4例、計93例に CEX 1日1.0g, 1.5g, 2.0g 投与を行ない良好な成績を得た。

表2 血中濃度 (測定法による検討)
CEX 500 mg 1 回経口投与 (空腹時)

被検者	測定法	検定菌	1/2 hr.	1	2	4	6
T.M.	重層法	<i>St. haem. D</i>	15.8	21.4	4.1	0.98	0.98
	カップ法	<i>S. lutea</i>	15.0	20.0	4.4	1.2	0.3
	カップ法	<i>B. subtilis</i>	13.6	18.8	4.2	0	0
K.N.	重層法	<i>St. haem. D</i>	7.2	10.8	19.4	9.6	0.2
	カップ法	<i>S. lutea</i>	6.6	10.0	18.0	10.0	0.2
	カップ法	<i>B. subtilis</i>	6.4	10.0	18.0	12.4	0
平均	重層法	<i>St. haem. D</i>	11.5	16.1	11.7	5.29	0.82
	カップ法	<i>S. lutea</i>	10.8	15.0	11.2	5.6	0.25
	カップ法	<i>B. subtilis</i>	10.0	14.4	11.1	6.2	0

図2 血中濃度 (食事との関係)
CEX-S 500mg 1回経口投与

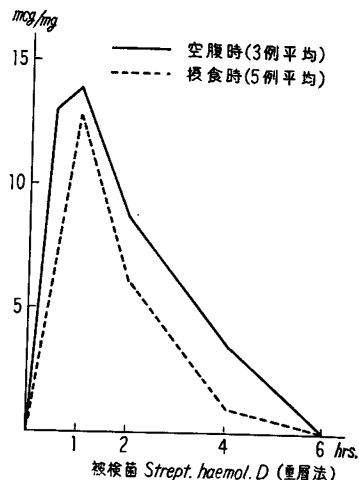


表3 血中濃度 (食事との関係)
CEX-S 500 mg 1 回経口投与

空腹時

被検者	時間	1/2	1	2	4	6
1. Y. H.		16.0	9.6	2.7	0.31	0
2. T. M.		15.8	21.4	4.1	0.98	0.37
3. K. M.		7.2	10.8	19.4	9.6	0.2
平均		13.0	13.9	8.7	3.63	0.13

摂食時

被検者	時間	1	2	4	6	8
1. A. O.		11.8	8.1	0.93	0	0
2. T. Y.		15.0	4.4	1.16	0	0
3. T. I.		8.6	11.0	1.75	0.3	0
4. S. T.		13.4	5.2	0.90	0	0
5. M. K.		15.3	2.16	0.33	0	0
平均		12.82	6.17	1.01	0.06	0

被検菌 *Strept. haemol. D* (重層法)

1. 性器, 乳腺および術創感染

内性器感染症16例 (子宮内感染5例, 付属器炎8例, 骨盤腹膜炎1例, 子宮旁結合織炎1例, 頸管淋1例) における有効率は80%であり, 妊・非妊別の差は認められない。外陰膿瘍4例においては切開排膿した2例を除き50%に有効であり, 術創感染3例では75%, 産褥乳腺炎3例では100%に有効であった。投与量別にみると1日1.5g投与と2.0g投与との間では治療効果の面で

表4 性器内移行 (CEX-T)

No. 氏名	投与量	採取までの時間	母体血	性器
1. M. N.	500 mg × 1	1時間15分	8.64	胎盤・痕跡
2. E. K.	500 mg × 1	2時間40分	5.40	卵管溜水腫 0.45
3. H. S.	500 mg × 1	6時間00分	1.10	子宮 0.69 卵管 0.87
4. K. T.	500 mg × 1	5時間35分		卵巢のう腫 0

(mcg/ml)

図3 血中濃度 (投与量との関係)
CEX-7 1回経口投与

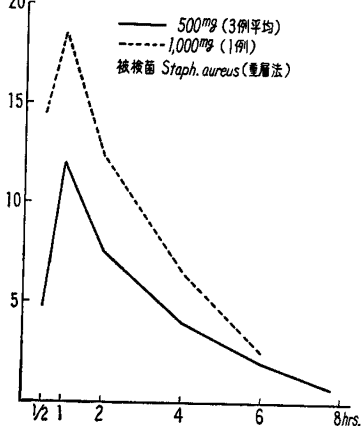


図4 尿中排泄 被検菌 *Strept. haemolyticus D* (重層法)
CEX 1回経口投与

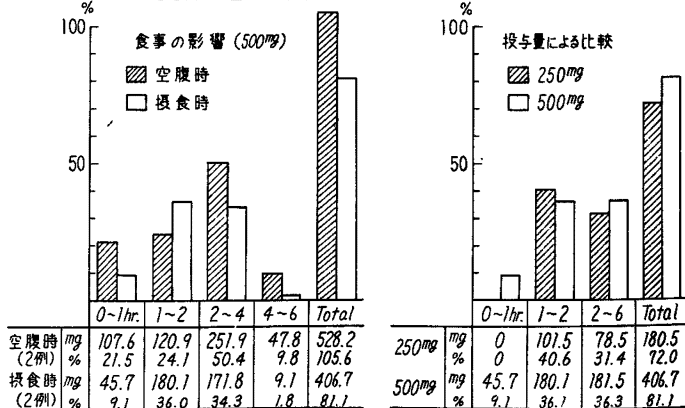


図5 脐帯血移行

CEX-S 500mg 1回経口投与
被検菌 *Strept. hemol. D* (重層法)

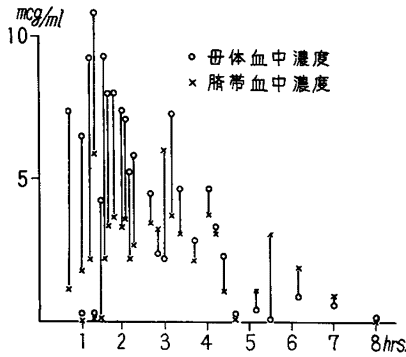


図6 羊水中移行

CEX-S 500mg 1回経口投与
被検菌 *Strept. hemol. D* (重層法)

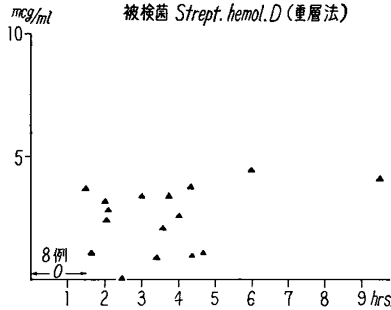
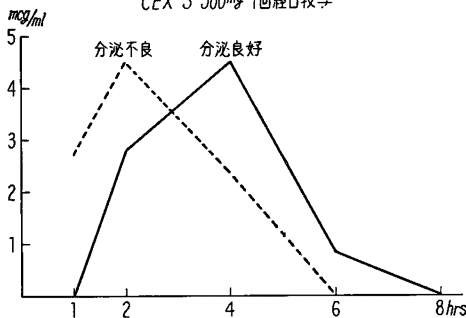


図7 乳汁中濃度 (全搾乳例)
CEX-S 500mg 1回経口投与



症例	時間	1	2	4	6	8
1 K.T.(分泌不良)		2.7	4.7	2.35	0	0
2 T.S.(分泌良好)		0	2.8	4.5	0.85	0

被検菌 *Strept. haemolyticus* (重層法)

差異を認め難い。なお起因菌の証明されたものは 23 例中 12 例で、検出菌の種類は *Staph. aureus* 5 株, *Staph. epidermidis* 1 株, *Strept. faecalis* 3 株, *N. gonorrhoea* 1 株, *Peptococcus* 1 株, *Peptostreptococcus* 1 株, *E. coli* 6 株, *Klebsiella* 1 株, 嫌気性グララ陰性菌 1 株であり, 23 症例における無効例 4 例の検出菌は *Strept. faecalis*

1 例, *Staph. aureus* 1 例, 菌検出不能 2 例である。検出菌の MIC と臨床効果とは必ずしも一致せず, 疾患局所の状況が臨床効果に複雑な影響を与えているものと考えられ, このような現象は特に外性器感染症において著しい (表 5)。

2. 尿路感染症

尿路感染症 75 例に対する CEX 投与の成績は次のとおりである。

1) 急性膀胱炎

急性膀胱炎 62 例における有効率は 91.9% と非常に高く, 1 日 1.5g 投与と 2.0g 投与との間ではその成績に著差を認めないが, 1.0g 投与では有効率 80% とやや低率であり, 症状改善の速度も遅延する傾向が認められる。検出菌の種類は表記のように *E. coli*, *Klebsiella*, *Providencia*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Corynebacterium*, *Staph. epidermidis*, *Strept. faecalis* であり, 本剤投与により消失しなかつた起因菌は *E. coli* 2 株, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staph. epidermidis*, *Strept. faecalis* 各 1 株である。検出菌の MIC と臨床効果とを比較すると無効例ではすべて耐性菌であるが, 有効例中にも 7 株の耐性菌が認められている (表 6, 7)。

2) 慢性膀胱炎および術後膀胱炎

慢性膀胱炎 5 例および術後膀胱炎 5 例共に有効率は 60% であり, 両者の無効例 4 例における検出菌は *Proteus*, *E. coli*, *Morganella*, *Staph. epidermidis* 各 1 株である。MIC と臨床効果との関係はほぼ一致している (表 8, 9)。

3) 上部尿路感染症

上部尿路感染症 5 例における有効率は 80% であり, 1 日投与量は 1.5g から 2.0g, 総投与量は 7.5g から 13.5g である。検出菌の種類は *E. coli* 単独例 4 例, *E. coli* および *Proteus* 混合感染 1 例で, 無効例の 1 例は 1 日 2.0g, 総量 10g 投与, *E. coli* 検出例である。なお, 臨床効果と MIC との関係は必ずしも一致せず, 腎盂腎炎の治療効果が単に起因菌の感受性のみから決定し難い他の要素をもっていることを意味している (表 10)。

3. 副作用

以上の症例について肝機能 (MG, TTT, アルカリフォスファターゼ, GOT, GPT), 腎機能 (BUN) を測定したものの中には, 表記のように 1~2 例正常値より異常値へ移行したものがみられているが, 逆に異常値より正常値へ移行したものがかなりあり, 総じて大きな影響はないものと考えられる。ただし Sulfa 剤により薬疹を生じ, GOT, GPT の上昇を認めた例では CEX 投与によりさらに上昇傾向を示した (図 8)。副作用として軽度の胃腸障害が認められた程度で, 投与を中止するほどの重症

表5 産婦人科領域炎症性疾患の治療成績

(S) : CEX-S, (T) : CEX-T

症 例	年 令	診 断 名	CEX 投与量 (g)		効 果	検 出 菌	CEX MIC (mcg/ml)	備 考	副 作 用
			1 日 量	総 量					
1. H. T.	43	骨盤腹膜炎 右卵管瘤腫	1.5	7.5	+	<i>E. coli</i> <i>Strept. faec.</i>	6.25 100<	症状軽快後右卵管摘出術 (S)	—
2. T. U.	32	帝王切開術後子宮内 感染	1.5	9.0	+	<i>E. coli</i>		白血球 11,200→5,500 (S)	—
3. S. T.	24	右バルトリン腺膿瘍	1.5	13.5	—	<i>Strept. faec.</i>	100<	自然排膿, 異種菌再発 (S)	—
4. S. Y.	20	右附属器炎	1.5	18.0	+			白血球 10,100→7,500 (S)	—
5. Y. K.	22	帝王切開術後腹壁膿 瘍	2.0	9.5	+	<i>Staph. aur.</i>	3.13	自然排膿 (S)	—
6. E. T.	22	左乳腺炎	1.5	9.0	+			切開せず軽度硬結を残し 治療, 白血球 13,100→ 8,600 (S)	—
7. A. O.	27	右附属器炎	1.5	16.5	+			白血球 18,00→8,400 症状軽快後右卵管摘出術 (S)	—
8. T. O.	48	外陰瘤	1.5	12.0	+	<i>Staph. epid.</i>	25	切開排膿 (S)	—
9. F. Y.	26	流産後右附属器炎	1.5	9.0	+			白血球 18,000→8,400 (S)	—
10. Y. K.	24	子宮附属器炎 (流産後)	1.5	9.0	+			消炎剤併用 (T)	—
11. S. T.	29	子宮附属器炎 兼子宮内膜炎	1.5	6.0	+			(T)	—
12. H. N.	35	子宮附属器炎 兼子宮内膜炎	1.5	6.0	—			消炎剤併用 附属器所見不変 (T)	—
13. T. K.	29	頸管淋	1.5	10.5	+	<i>N. gonorrh.</i>		4日後培養 (—) <i>Staph. alb.</i> (+) (T)	—
14. H. O.	28	産褥悪露滞留	1.5	6.0	+	<i>Staph. aur.</i> <i>E. coli</i>		(T)	—
15. K. F.	28	産褥熱兼術創化膿 尿路感染症	1.5	12.0	+	子宮 尿 術創 <i>E. coli</i> <i>Peptococcus</i>		尿(—)→後に腸球菌 (T)	—
16. R. M.	47	子宮旁結合織炎 (頸瘤)	2.0	16.0	—			(T)	—
17. M. T.	29	右子宮附属器炎	1.5	4.5	+			(T)	—
18. E. O.	28	左子宮附属器炎	1.5	9.0	+			(T)	—
19. N. U.	45	バルトリン腺炎	1.0	14.0	+	<i>Peptostreptococcus</i> 嫌気性G(—)桿菌, 腸球菌		硬結軽快 排膿少 (T)	—
20. T. M.	26	左産褥乳腺炎	1.5	7.5	+	<i>Staph. aur.</i>		穿刺 (1.56:) (T)	—
21. T. N.	29	外陰膿瘍	1.5	9.0	—	<i>Staph. aur.</i>		2日後切開 膿瘍傾向大 (3.12:) (T)	—
22. M. I.	73	術創化膿 (子宮膀胱術後)	1.5	7.5	+	<i>Staph. aur.</i> <i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i>	卅 卅 卅	消炎酵素併用 (T)	—
23. T. Y.	28	右産褥乳腺炎	1.5	6.0	+			(T)	—

例は認められなかつた。

ま と め

化学療法の主眼は近年耐性菌感染症に向けられ、合成ペニシリンをはじめとして広領域抗生物質が次々と開発されてきた。Cephalosporin C系抗生物質として1963年開発されたCERはその中でもグラム陽性球菌、グラ

ム陰性桿菌両者にわたる広いスペクトルをもち、抗菌力がすぐれているばかりでなく、他の抗生物質と交叉耐性が認められず、わずらわしいペニシリンとの交叉アレルギーがほとんどないという特徴をもち、日常対策に苦慮している耐性菌感染症を一挙に解決した観がないでもない。その後Cephalosporin C系の経口吸収性製剤の開

発が急がれ、1965年 CEG が登場し、われわれも基礎的、臨床的研究を行ない、第15回化学療法学会東日本支部総会シンポジウムにおいて発表したが、CEGは体内で desacetyl 化され活性が低下するため血中濃度は低く、臓器内濃度も目的とする濃度が得られないため、そ

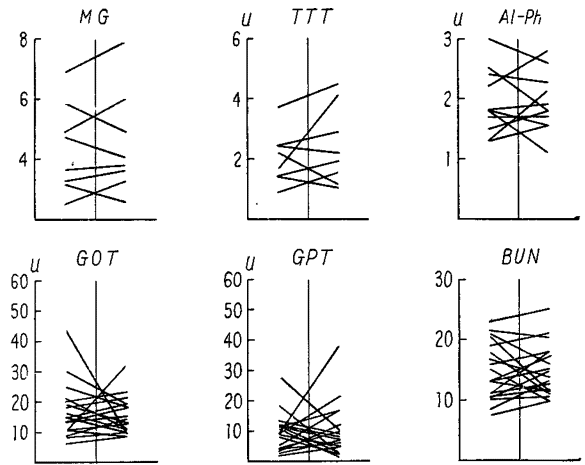
表 6 急性膀胱炎の治療成績

1日投与量		症例数	有効	無効	有効率 (%)
1.0g	CEX-S(250×4)	13	11	2	84.6
	CEX-T(500×2)	2	1	1	50.0
	小計	15	12	3	80.0
1.5g	CEX-S	34	32	2	94.1
	CEX-T	9	9	0	100
	小計	43	41	2	95.3
2.0g	CEX-T(500×4)	4	4	0	100
合計		62	57	5	91.9

急性膀胱炎の検出菌

検出菌	CEX-S	CEX-T	総株数	菌消失せず
<i>E. coli</i>	27	9	36	2
<i>Klebsiella</i>	5	0	5	1
<i>Providencia</i>	1	0	1	0
<i>Proteus</i>	2	0	1	1
<i>Enterobacter</i>	1	0	1	0
<i>Citrobacter</i>	0	1	1	0
<i>Morganella</i>	0	1	1	0
<i>Bacteroides</i>	0	1	1	0
<i>Corynebact.</i>	0	1	1	0
<i>Staph. epid.</i>	11	6	13	1
<i>Strept. faec.</i>	0	2	2	1

図8 CEX投与前後の諸検査成績



の臨床応用範囲は尿路感染症に限られ、さらにすぐれた経口 Cephalosporin C 系抗生物質の出現が望まれていた。

CEX はかかる時期に登場した広領域抗生物質であり、その安定性は非常にすぐれ、高い血中濃度が得られるばかりでなく、尿中排泄率も非常に高く、ほとんどそのまま排泄されるという特徴をそなえている。

今回のわれわれの成績でも、500 mg 1回経口投与時の最高血中濃度は 13.9 mcg/ml を示し、1,000 mg 投与では約 20 mcg/ml の濃度が得られたが、有効濃度持続時間は経口投与剤としては長いほうではなく、4時間で急速に減少し約 6~8 時間ですでに測定不能である。

その際の6時間までの尿中排泄率は70~100%とほとんどそのまま排泄され、これは他の抗生物質ではいまだみられない本剤の特徴といえる。

表 7 急性膀胱炎の治療成績と検出菌 MIC との関係

検出菌	MIC (mcg/ml)							Excellent	Good	Failure
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			
<i>E. coli</i>			1	7	4	1	1	11	2	1
<i>Klebsiella</i>			1				1	1		1
<i>Staphy. epiderm.</i>		1	2				1	3	1	
<i>Proteus</i>				1				1		
<i>Enterobacter</i>							1		1	
<i>Providencia</i>			1					1		
Excellent		1	5	7	3	1	2			
Good				1			1			
Failure					1		1			
合計		1	5	8	4	1	4	17	4	2

表 8(1) 慢性膀胱炎の治療成績

症 例	年齢	CEX*投与量 (g)		効果	検 出 菌	MIC(mcg/ml)			
		1日量	総量			CEX	CEG	CER	CET
1. M. Y.	42	1.5	7.5	-	<i>Proteus</i>	100<	100<	100<	100<
2. S. I.	24	1.5	7.5	+	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	3.13	6.25
3. K. K.	35	1.5	7.5	+	<i>E. coli</i>	12.5	6.25	1.56	12.5
4. S. K.	33	1.5	12.0	+	<i>Staph. epid.</i>	1.56	0.78	0.02>	0.09
5. M. O.	22	1.5	7.5	-	<i>Staph. epid.</i>	3.13	1.56	0.02>	100

* CEX-S

表 8(2) 術後膀胱炎の治療成績

症 例	CEX*投与量 (g)		効果	検 出 菌	MIC (mcg/ml)
	1日量	総量			
1. T. K. (帝切術後)	2.0	8.0	+	<i>E. coli</i>	6.25
2. M. S. (筋腫術後)	1.5	7.5	+	<i>E. coli</i>	
3. K. M. (子宮頸癌術後)	1.5	7.5	-	<i>E. coli</i>	12.5
4. K. S. (子宮頸癌術後)	1.5	6.0	+	<i>E. coli</i>	25
5. S. S. (子宮体癌術後)	1.5	6.0	-	<i>Morganella</i>	

** CEX-T

性器内濃度は 500 mg 1 回経口投与後 6 時間までの測定においていずれも 1 mcg/ml 以下ではあるが、子宮で 0.69 mcg/ml、卵管 0.87 mcg/ml の値が得られ、卵管溜水腫液中にもわずかながら認められ、連続投与によつてさらに高濃度が得られると推測される。

臍帯血中移行は非常に高く約 2~3 時間で母体血中濃度の 40~50% が移行し、羊水中濃度はさらに高く、しかも 9 時間以後においても同様の濃度が維持されている。このことは CEX が血中のみでなく、羊水中においても非常に安定していることを意味しており、羊水内感染症などに対して好都合である反面、羊水中にプールされてさらに血中に逆吸収される可能性もあり、胎児に対する影響と共にさらに今後検討を要す

表 9 慢性並びに術後膀胱炎の治療成績と検出菌 MIC との関係

検 出 菌	MIC(mcg/ml)								Excel- lent	Good	Failure
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<			
<i>E. coli</i>			1	3	1				4		1
<i>Proteus</i>								1			1
<i>Staph. epid.</i>	1	1							1		1
Excellent	1			2							
Good					1						
Failure		1		1				1			
合 計	1	1	1	3	1			1	5		3

表 10 上部尿路感染症の治療成績

症 例	年齢	診 断 名	CEX 投与量 (g)		効 果	検出菌	MIC(mcg/ml)			
			1日量	総量			CEX	CEG	CER	CET
1. S. U.	32	腎 盂 炎	1.5(S)	7.5	Excellent	<i>E. coli</i>	12.5	3.13	3.13	6.25
2. M. H.	41	腎 盂 膀 胱 炎 腎 臓 結 石	1.5(S)	13.5	Excellent	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	3.13 12.5	3.13 6.25	0.19 6.25	0.39 6.25
3. M. I.	44	慢性腎盂腎炎	1.5(S)	12.0	Excellent	<i>E. coli</i>	25	12.5	6.25	25
4. T. K.	56	頸癌術後腎盂炎	1.5(S)	7.5	Excellent	<i>E. coli</i>				
5. S. K.	41	腎 盂 腎 炎	2.0(T)	10.0	Failure	<i>E. coli</i>				

S: CEX-S, T: CEX-T

る問題である。

乳汁中への移行も認められ、今回の臨床成績でも良好な結果が得られた。

性器感染症、術創感染症に対してもすぐれた治療効果を示し、子宮内感染、付属器炎、骨盤腹膜炎、子宮旁結合織炎など内性器感染症 16 例中 80% が有効であり、その術創感染では 75%、外陰膿瘍で 50% の成績が得られている。

尿路感染症中、急性膀胱炎の治療成績は有効率 91.9% と高く、慢性膀胱炎、子宮頸癌術後膀胱炎でも 60% に有効である。このことは CEX の尿中排泄がきわめて高いことによると考えられ、腎盂腎炎の有効率も 80% と良好である。

各種細菌に対する CEX の抗菌力は CER, CET よりも劣るが、グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対し広い抗菌スペクトルを示し、*Staph. aureus* では 1.56~3.13 mcg/ml の株が最も多く、*Staph. epidermidis* でもほぼ同様の傾向を示し耐性株は認められていないが、*Strept. faecalis* ではすべて耐性である。グラム陰性桿菌のうち *E. coli*, *Klebsiella* は共に 6.25 mcg/ml から 12.5 mcg/ml の株が最も多いが、約 1/5 に耐性株が認められ、*Proteus* でも約半数が耐性株である。また *Pseudomonas* には感受性は認められない。

CEX 投与例における性器、尿路その他の病巣から分離した起因菌においてもほぼ同様の感受性分布が認められているが、臨床成績と MIC とは必ずしも一致せず、性器感染症では外性器感染症においてその傾向が著しい。

また急性尿路感染症では無効例はすべて耐性菌であるが、有効例中にもかなり耐性菌が認められている。このような現象は急性膀胱炎の治療に際して他の薬剤でもしばしばみられることであり、自然治癒の傾向がある急性尿路感染症の有効率をもつて、ただちに本剤の効果を決定することはできないが、尿中排泄の非常に高いことが中等度耐性菌検出例の治療効果に影響を与えているとも考えられる。腎盂炎では逆に感受性菌検出例において無効例が認められ、これは腎盂炎の治療成績が単に起因菌の MIC のみによらない複雑な諸条件に関係するためと考えられる。

1 日投与量と臨床効果との関係についてみると、通常 1 日 1.0 g と 1.5 g との間には著差は認め難いが、重症性器感染症、子宮頸癌術後尿路感染症においては明らかに 1.5 g 以上 2.0 g 程度の投与が必要であり、血中濃度からみて 1 日 4 回の分割投与が望ましい。ただし 1 日 2.0 g 以上の投与はその吸収・排泄状況から不必要と考えられ、臍帯血、羊水中移行の成績からもあまり望ましいことではない。もし 1 日 2.0 g 投与で症状の改善されない場合は、さらに抗菌力のすぐれた CER などの筋肉内注射に切りかえる必要がある。

以上、CEX を基礎的、臨床的に検討した成績を述べたが、本剤は副作用もきわめて少なく、産婦人科領域感染症に使用しうる、すぐれた内服抗生物質の 1 つであるといえる。

本論文要旨は第 16 回日本化学療法学会総会シンポジウムにおいて発表した。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHALEXIN IN GYNECOLOGICAL FIELD

SHIGEMITSU MIZUNO, MICHIO TAKADA, SEIJI MATSUDA,
SOHICHIRO MORI, TETSUO KUROKAWA, SHINICHI SANO
and TAKUYA UHEYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendō University, School of Medicine

Laboratory and clinical studies on cephalixin were made, and the following results were obtained.

The MIC distributions of cephalixin were mostly 1.56 to 3.13 mcg/ml against *Staph. aureus* and 6.25 to 12.5 mcg/ml against *E. coli*. Cephalixin was considerably sensitive to *Proteus*, but not sensitive to *Strept. faecalis* and *Pseudomonas*.

The peak blood level of cephalixin after a single oral administration of 500 mg was 13.9 mcg/ml at one hour and the peak with 1,000 mg reached about two times of 500 mg. Cephalixin was no more observed in the blood after 8 hours, and it was excreted in the urine as cephalixin itself at the rate of 70 to 100% during 6 hours. The average concentration of cephalixin in umbilical cord blood of 33 cases was about 4 mcg/ml at 2 hours which value was about half of that of maternal blood. The level in umbilical cord blood after 5 hours was higher than that of maternal blood and it could be observed even at 7 hours after single administration. It was also observed in amniotic fluid and milk to such.

extent as 1 to 4 mcg/ml and 2.8 to 4.5 mcg/ml respectively, and this level in amniotic fluid sustained until 9 hours.

Cephalexin was clinically evaluated at the daily dosage of 1, 1.5 and 2 g in 93 cases of various types of infections as follows ; 13 cases of internal genital organ infections, 1 case of gonorrhoea, 4 cases of vulvar abscess, 4 cases of post-operative wound infections, 3 cases of puerperal mastitis, 62 cases of acute cystitis, 5 cases of chronic cystitis, 4 cases of urinary tract infections after operation of uterine cancer and 4 cases of pyelitis. A good clinical result was observed in those cases, and there observed no adverse reaction on renal and hepatic function and almost no noticeable side effect.