

皮膚科領域における Cephalexin の検討

講師 五 島 応 安

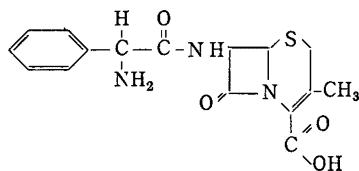
九州大学医学部皮膚科教室 (主任: 樋口謙太郎教授)

(昭和 44 年 4 月 28 日受付)

はじめに

近年多数の抗生物質が開発され感染症の治療に供され、それぞれにかなりの効果が得られているが、過去におけるペニシリン(PC)に匹敵するほどの劇的な効果を示す薬剤は少ない。その点 Cephalosporin C 系抗生物質はその有する強い抗菌力と拡大した抗菌スペクトラムによってPCに匹敵し、さらに凌駕する薬剤として評価されている。しかしながら従来のはいずれも経口投与が不可能という不便をもった。合成 Cephalosporin C 製剤で経口摂取の可能なものについて、7-Aminocephalosporanic acid(7-ACA)の生産に成功して以来、多数の誘導体が検討されていたわけである。

ここに登場した Cephalexin(CEX)は経口投与が可能で有効な血中濃度が得られる薬剤として興味をもたれる。今回、臨床的検討とあわせて試験管内抗菌力、マウスのブドウ球菌(ブ菌)皮下感染防禦実験を行ない若干の知見を得たのでここに報告する。なお CEX の化学構造式は次に示される。



試験管内抗菌力

病巣分離の黄色ブ菌 86 株、表皮ブ菌 29 株、緑膿菌 7 株、大腸菌等 19 株について CEX の試験管内抗菌力を比較検討した(表 1)。

黄色ブ菌 86 株にたいする CEX の MIC は 3.13 mcg/ml 39 株(45.3%), 6.25 mcg/ml 22 株(25.5%), 12.5 mcg/ml 15 株(17.4%) と全菌株の 88% は 3.13~12.5 mcg/ml の値を示す。その他 1.56 mcg/ml 8 株, 0.78 mcg/ml, 25 mcg/ml 各 1 株であつた。

表皮ブ菌の病原性については論を要するが、免疫機構に異常が認められるような場合、屢に大きな膿瘍を形成することは経験することで化膿巣から純培養として分離することも少なくない。また尋常性膿疱瘡において原因菌の 1 つとして論ぜられるところである。表皮ブ菌 29 株についてみると MIC は黄色ブ菌と同様の傾向をしめし、3.13 mcg/ml 11 株(37.9%), 6.25 mcg/ml 10 株(34.5%), 1.56 mcg/ml 6 株(20.7%) であつた。

緑膿菌 6 株は 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。変形菌の 3 株に対する MIC はいづれも 12.5 mcg/ml, 大腸菌 2 株では 1 株は 6.25 mcg/ml, 他の 1 株は 12.5 mcg/ml であつた。

黄色ブ菌についてのみ Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET), PC-G, Chloramphenicol (CP) との

表 1 保存菌および臨床分離菌の感受性 (141 株) Sensitivity of Bacteria to CEX(Agar streak method)

Species	No. of strains tested	No. of strains inhibited (drug concentration in mcg/ml)								
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25.0	100<
<i>Staph. aureus</i>	86			1	8	39	22	15	1	
<i>Staph. epidermidis</i>	29				6	11	10	1		1
<i>Bacillus subtilis</i>	2	2								
<i>Sarcina</i>	1					1				
<i>Proteus mirabilis</i>	3							3		
<i>Micrococcus</i>	2		1			1				
<i>Pseudomonas aer.</i>	7							1		6
<i>Strept. faecalis</i>	8								1	7
<i>E. coli</i>	2						1	1		
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1				1					
Total	141	2	1	1	15	52	33	21	2	14

図1 黄ブ菌86株のMIC分布 (CEX, CER)

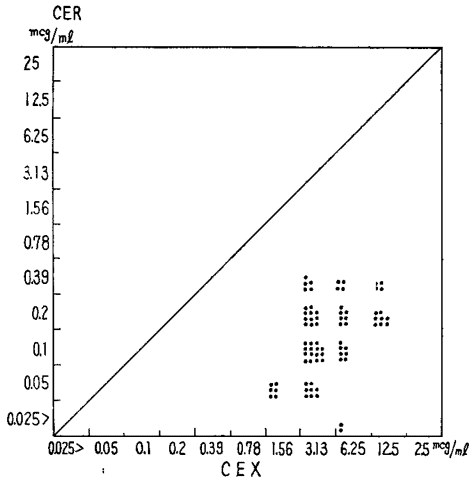


図2 黄ブ菌86株のMIC分布 (CEX, CET)

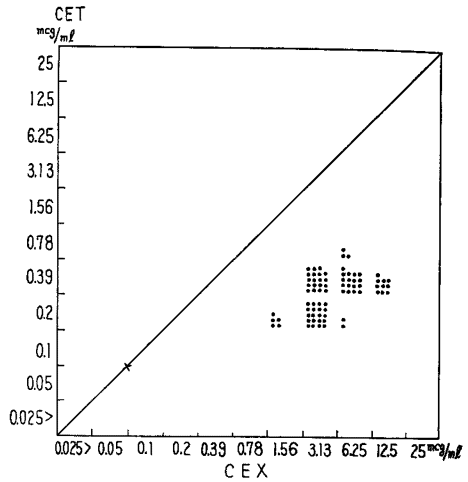


図3 黄ブ菌86株のMIC (CEX, PC)

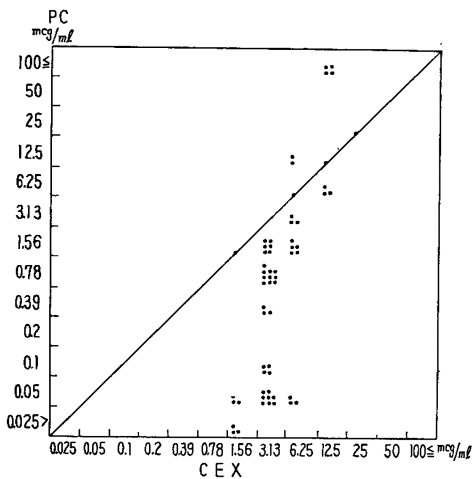
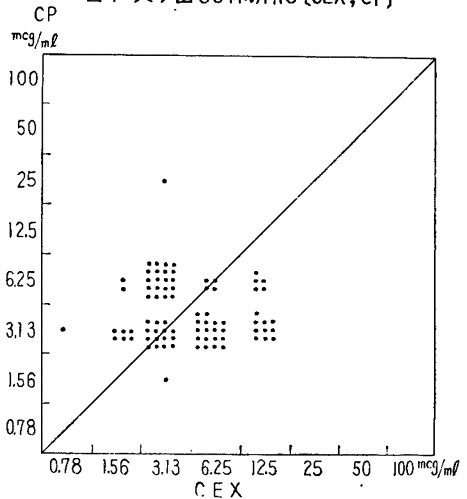


図4 黄ブ菌86株のMIC (CEX, CP)



感受性相関を検討した。成績は図1, 2, 3, 4 にしめされるが、いうまでもなく本剤は CER, CET に比して抗菌力は著しくおとる。また CP と極めて類似した感受性分布をしめす。なお PC-G にたいするブ菌の感受性分布は 3 相性をしめし、本剤はそのいづれをも 12.5 mcg/ml 以下で発育を阻止するが、PC-G の MIC の 6.25 mcg/ml 以上の菌株について CEX の MIC をみると 6.25~12.5 mcg/ml であつた。

マウスのブ菌皮下感染防禦実験

田所氏のマウス皮下感染実験を応用して CEX の生体内効果を CER およびその他数種の薬剤と比較検討した。

使用したブ菌はファージ型 81, 83 A, 3 C/71, 3 A/52 A/29 の 4 株、CEX の MIC はそれぞれ 3.13 mcg/

ml 2 株、6.25 mcg/ml 1 株、12.5 mcg/ml 1 株である。体重およそ 20 g の DD 系マウス 80 匹を 4 群にわけ、それぞれに上記菌株の 18 日間ブイオン培養液 0.1 ml を背部の皮下に接種した。各群毎に対照として 2 匹をおき、9 種薬剤を各 2 匹ずつ、菌接種直後および 24 時間後に経口薬剤は経口的に、CER のみは皮下に投与した。投与量は CEX のみ 10 mg/mouse、Minocycline は 2.5 mg/mouse、他はすべて 5 mg/mouse である。

48 時間後屠殺し、背部の腸瘍の状態により薬剤の効果を評価した。

実験 1 Tetracycline (TC) 高度耐性のファージ型 81 ブ菌の感染治療実験では主な薬剤の MIC は CEX 3.13, CER 0.05, AB-PC 0.1, TC > 100, CP 6.25 mcg/ml である。表 2 は 2 匹の平均値により治療後の腸瘍の

表 2 マウス皮下接種膿瘍に対する治療効果 (1)

菌株番号 1061 ファージ型 81

薬 剤	膿瘍の大きさ 直径の平均 値 (mm)	充血 (充血のみ +) (充血と出血++)	組織の混濁, 壊死	MIC
Control		+	21×13	
CEX	5.5	+		3.13
CER	6.0	±		0.05
AB-PC	5.5	+		0.1
AC-98		++	10×8	
Rifampicin	5.0	±		<0.2
TC		++	20×13	>100
Minocycline		+	7×5	
CP		++	14×7	6.25
Thiophenicol		++	14×10	

表 3 マウス皮下接種膿瘍に対する治療効果 (2)

菌株番号 80 ファージ型 83A

薬 剤	膿瘍の大きさ 直径の平均 値 (mm)	充血 (充血のみ +) (充血と出血++)	組織の混濁, 壊死	MIC
Control		++	14×10	
CEX	3.0	±		6.25
CER	6.25	++		0.1
AB-PC		+	15×10	1.56
AC-98		+	10×9	
Rifampicin		++		<0.2
TC		++	13×9	>100
Minocycline			14×10	
CP	5.0	+		
Thiophenicol	6.0	±		

状態をしめす。すなわち、対照ではブ菌接種部位に充血をともなつた 21×13 mm の組織の混濁、壊死をみとめた。いつぼう、CEX では径 5.5 mm の、また CER では 6.6 mm の限局性の膿瘍形成をみとめた。TC についてみると本菌は TC 100 mcg/ml 以上の耐性菌であるが局所所見に対照と差異をみない。いつぼう、CP では充血と出血にかこまれた 14×7 mm の組織の混濁、壊死をみている (表 2)。

実験 2 ファージ型 83A による実験では、対照では強度の充血と出血をともなつた 14×10 mm の組織の混濁、壊死をみたのに反し CEX では径 3.0 mm の、CER では 6.25 mm の限局性膿瘍をみとめた。TC では治療効果は認められていない。本株に対する各種薬剤の MIC は CEX 6.25, CER 0.1, AB-PC 1.56, TC 100 mcg/

表 4 マウス皮下接種膿瘍に対する治療効果 (3)

菌株番号 1103 ファージ型 3A/52A/29

薬 剤	膿瘍の大きさ 直径の平均 値 (mm)	充血 (充血のみ +) (充血と出血++)	組織の混濁, 壊死	MIC
Control		++	22×10	
CEX		++	14×7.5	3.13
CER	4.75	+		0.39
AB-PC		++	9×7	1.56
AC-98		++	13.5×11	
Rifampicin	4.5	+		<0.2
TC		++	7×5	0.78
Minocycline	5.0	+		
CP	6.25	±		
Thiophenicol	3.75	±		

表 5 マウス皮下接種膿瘍に対する治療効果 (4)

菌株番号 47 ファージ型 3C/71

薬 剤	膿瘍の大きさ 直径の平均 値 (mm)	充血 (充血のみ +) (充血と出血++)	組織の混濁, 壊死	MIC
Control	5.5	+		
CEX		++	15.0	12.5
CER	6.8	++		0.2
AB-PC	5.0	+		
AC-98	4.6	+		
Rifampicin		+	2.0	<0.2
TC	3.6	+		0.39
Minocycline	3.5	+		
CP	5.0	+	6.0	6.25
Thiophenicol		++	15.0	

ml 以上であつた (表 3)。

実験 3 ファージ型 3A/52A/29 による実験では、対照は高度の充血と出血にかこまれた 22×10 mm の組織の混濁、壊死をみたが、いつぼう CER では 4.75 mm の膿瘍の所見をしめた。CEX では限局性の膿瘍はみられず、たんに組織壊死の軽度の縮小がみられたのみである。本株に対する各薬剤の MIC は CEX 3.13, CER 0.39, Amino-benzyl PC (AB-PC) 1.56, TC 0.78 mcg/ml であつた (表 4)。

実験 4 ファージ型 3C/71 ブ菌は癰等の深在性膿皮症からも分離されることもあるが、多くは伝染性膿痂疹、表在性毛包炎等から得られる。本株の皮下接種は当初から限局性の膿瘍の形成をみる。本株に対する各種薬剤の MIC は CEX 12.5, CER 0.2, TC 0.39 であつた。

表 6 CEX 臨 床 成 績

番号	患者名	年令	性別	病名	症 状	投与量		分離菌 MIC (mcg/ml)	経 過
						1 日量 (g)	日数		
1		1	♂	瘤	腰部に示指頭大腫瘤形成	0.5	7	黄ブ菌 3.13	5日略治す
2		33	♀	瘤腫症	顔面および右前腕の紅色丘疹膿疱	15	7	表皮ブ菌 3.13	7日目膿疱消失, 顔面では軽度の紅斑残す
3		58	♂	瘤腫症	項部に扁豆大腫瘤, 黄色膿汁排泄	20	3	緑膿菌 >100	3日目不変, 以後来院せず
4		69	♀	瘤	左眉毛内上方に拇指頭大, 腫瘤	15	7	黄ブ菌 3.13	4日目略治す
5		76	♂	感染性粉瘤	右頬部に鳩卵大硬結	10	7		7日目腫脹減退
6		56	♀	汗疱状白癬2次感染 (蜂窩織炎)	左足全体の発赤腫脹	10 20 15	9 2 5	黄ブ菌 3.13	(3日目腫脹著明 6日目腫脹やや減退 8日目排膿あり 2日目腫脹完全消失 5日目完治)
7		49	♀	レイノー症候群 2次感染	右第2指の発赤腫脹, 中央は潰瘍形成	15	14		14日目潰瘍は著明に改善
8		37	♂	湿疹2次感染	両手足趾の紅斑, 落屑 膿疱形成	10	14		14日目膿疱消失, 乾燥
9		60	♂	異肉肉芽腫2次感染	陰茎の腫瘤, 一部潰瘍 形成・膿汁排出	15	14		1週後軽快
10		21	♀	分芽菌様膿皮症	両足背の拇指頭大より 鷲卵大局面, 膿汁分泌	15	7	緑膿菌 黄ブ菌	
11		39	♂	尋常性毛瘡	口囲, 項部額部の膿疱	15	7	表皮ブ菌 62.5	7日目完治
12		11	♀	虫刺症2次感染	左上眼瞼の腫脹硬結	0.75	5		12日目なお発赤腫脹中央部硬結
13		21	♂	潜 状 梅 毒	治療前梅毒血清反応 緒方氏法抗体価 160× RPCF 抗体価 20×	1.5	49		投与後 緒方氏法抗体価 160× RPCF 抗体価 20×
14		34	♀	油症に合併した膿皮症	全身特に腋窩部, 腹部 の膿瘍形成	1.5	7	表皮ブ菌 6.25	1週後なお諸所に化膿巣多数
15		7	♀	"	腎部の拇指頭大腫瘤, 膿栓	0.75 1.5	14 7	表皮ブ菌 1.56	初発部位の腫瘤は治癒せるも, 右腎部に瘤新生
16		19	♂	"	全身(顔面を含む)の 膿瘍形成	1.5 2.0	14 14	表皮ブ菌 6.25	1日量1.5gで効果なく 2.0gとしてやや改善
17		49	♀	"	右大腿部に拇指頭大の 膿瘍	1.5	14	—	2週後略治
18		21	♂	"	腎部より大腿部に膿瘍 多発	1.5	28	—	28日間投与後も化膿巣不変
19		24	♀	"	大腿部の膿瘍形成	1.5	14	—	1週後略治
20		51	♀	"	外陰部の小指頭大腫瘤, 膿汁排泄	1.5	14	—	1週後硬結は残すが略治
21		11	♂	♂	小膿疱多発	1.5	7	—	1週後略治

効果	副作用	備 考
有効	なし	初期 CP 使用, 増悪(CP の MIC 100)
有効	"	ベーチェット氏病に併発
無効	"	糖尿病に合併, 前回は黄ブ菌分離 JM 使用 30 日目略治
有効	"	
やや有効	"	1 週後, MPI-PC として治癒
有効	"	1 日量 1.0g 投与では効果充分ならず 1 日量 2.0g 投与後効果著明
有効	"	のち再発, ミノサイクリンにても 2 週後治癒す, 汎発性蕁麻疹合併
有効	"	好酸球増多
有効	"	
無効	"	1 週後より軟レ線照射を試みるも, 1 カ月後改善明らかならず
有効	"	投与前 JM 投与により軽快するも完治せず
無効	"	JM に変えて治癒
不明	"	投与中止 2 カ月後にも血清反応の改善をみず
無効	"	ミノサイクリンに切り換え, 多少軽快するも投与 1 カ月にて, 腹, 背, 腋窩の膿瘍のすべてより変形菌を検出す(菌交代)
やや有効	"	瘤新生部よりの検出菌, 変形菌 MIC 25 mcg/ml
やや有効	"	
有効	"	
無効	"	
有効	"	JM 投与も無効
有効	"	
有効	"	

CER 治療群では膿瘍の大きさは対照と差なく, TC では縮小の傾向がみられた。いつぼう, CEX 投与群では限局性の膿瘍の形成はなく, 出血と充血にかこまれた径 15 mm の組織壊死がみられた。同様の所見は CP, Thiophenicol 投与群でもみられた(表 5)。

小 括

マウスのブ菌皮下感染において菌株によつて限局性の膿瘍を形成するものと高度の充血と出血をともなつた組織の混濁, 壊死を来すもののあることを知つた。後者においては優れた抗菌力の薬剤の投与時には限局化の傾向がみられることを知つた。従がつて限局性の膿瘍への変化は治療効果とみなしている。こういう観点にたつたとき, 実験 1, 2 においては有効と判定される。また実験 3 においても組織の混濁, 壊死の縮小をみており, その効果は若干評価されてよいと思われる。実験 4 の結果は対照では逆に限局性の膿瘍をしめすものが治療群では拡大した組織壊死となつた点, 興味がある。ある程度の抗菌力を有する薬剤ではかえつて Adverse effect をおこすかとも思えるが, この解釈はなお検討の余地を残すといえよう。しかし, いちおう無効とした。

これを MIC と関連して考えると, CEX の MIC が 6.25 mcg/ml までの菌株では CER に等しい成績をあげたといえる。しかし, このことは一般薬物治療の原則でもあろうが, もちろん, すべてについて言えることではないことを実験 3 はしめすと思う。実験 4 から MIC 12.5 mcg/ml 以上の菌株では効果は充分でないことを考えねばなるまい。

臨床成績

一般皮膚化膿菌感染症 12 例, 潜伏梅毒 1 例, 西日本地区で塩化ジフェニル中毒により発症した油症に合併した化膿症 8 例, 計 21 例に CEX を投与した。成績は表 6 にしめされる。一般化膿菌感染症の内訳は瘤 2 例, 瘤腫症 2 例, 感染性粉瘤 1 例, 尋常性毛瘡 1 例, 2 次感染 5 例, 分芽菌様膿皮症 1 例である。瘤の 2 例は黄ブ菌を分離し, とともに MIC は 3.13 mcg/ml であつた。症例 1 は 1 才男子で本剤 1 日 0.5g の投与を行ない 5 日目に略治した。他 1 例は 69 才男子で 1 日量 1.5g 投与 4 日目に略治している。瘤腫症の 2 例はともに宿主側に発症要因が見い出された。すなわち, 症例 2 は 33 才女子でベーチェット氏症候群に合併した化膿巣であり, 表皮ブ菌が分離された。本剤 1.5g の投与により 7 日目膿疱は消失した。症例 3 は 58 才男子, 糖尿病を合併する。瘤の発症を繰り返すうち, 分離菌が緑膿菌に変わった。1 日量 2g 投与を行なつたが改善の徴はない。感染性粉瘤の 1 例は分離菌の検討がなされていないが, 1g 投与 7 日目腫脹は減退した。2 次感染の 5 例では 4 例に有効

な成績をおさめた。ただし症例6では1日量1g投与では効果は充分でなく1日量2g投与で略治、以後1.5g投与5日間に完治している。この点、さらに投与量の検討が望まれよう。また無効例は起因菌の検討が行われていないが、Josamycin投与にて治癒している。分芽菌様膿皮症の1例は緑膿菌と黄ブ菌を分離し、1日量1.5g7日間の投与を行なつたが7日目全く改善の徴をみなかつた。さらに他の治療にかえたが1カ月後も不変である。尋常性毛瘡の1例は本剤のMICが6.25mcg/mlの菌株による発症であり以前にマクロライド系薬剤の投与が行なわれ多少の改善はみるが完治しなかつたもので、本剤投与7日目に完治したことは評価されるべきであろう。

潜伏梅毒の1例は1.5g49日間の投与を行なつたがその抗療性と相俟つて血清学的な改善は得られなかつた。

塩化ジフェル中毒による油症患者はglobulinがかなり低値をしめし総体的に化膿症を合併する率が高い。分離菌のすべては表皮ブ菌であるが拇指頭大にも達する膿瘍の形成がみられる。もちろん、これは外科的処置を要するが薬剤の投与による化膿巣の新生の有無により効果を判定した。症例14は34才女子で初期本剤のMICが6.25mcg/mlの表皮ブ菌を分離したが本剤1日量1.5g1週間投与にて改善をみずミノサイクリンとして多少軽快したが投与中に菌交代現象がみられた。すなわち、1カ月後に変形菌を検出するに至つたわけで、これは腹、背、腋窩の3カ所の膿瘍のすべてより証明され、症例15はその長女であるが同様の結果をしめし、家族的に皮膚常在菌濃の変化がしめされた。再び本剤を増量投与したところ、1週間目から著明な改善がみられた。症例15は菌交代後来院せず母親の訴えでは化膿はなお持続するという。症例16では1日量1.5gでは効果なく2.0gとして多少の改善がえられた。症例18は28日間の長期にわたる投与にもかかわらず化膿はなお持続している。他4例では1日量1.5g投与で効果がみられた。

以上、21例に症例によつてかなり長期にわたつた投与がなされたが、認むべき副作用はなかつた。

総括ならびに考察

今日の化学療法において薬剤の1次選択は最も大きな問題の1つといえよう。選択さるべき薬剤はそのすぐれた抗菌力や組織親和性ととも副作用の極めて軽微であることが求められる。その意味でCephalosporin C誘導体は注目されたともいえる。CEXにおいても同様に臨床使用の21例で全く副作用を認めないことは1次選択剤の1つの条件を充したものとえよう。

黄ブ菌を中心に病巣分離ブ菌89株について論ずれば、MIC 1.56mcg/ml 8株(9.0%)、3.13mcg/ml 39株(43.8%)、6.25mcg/ml 22株(24.7%)、12.5mcg/ml 15株(16.7%)と分離菌株の94.3%がMIC 1.56~12.5mcg/mlの間に属する。

臨床効果は必ずしも抗菌力のみで論ぜられるものではないが、どのレベルのブ菌までが十分に効果を期待するかを知ることは、また期待できないブ菌が如何なる病巣ととくに関連を有するかを知ることは臨床極めて有意義なことといえよう。こういう観点から、上記の3.13、6.25、12.5mcg/mlのMICでしめされる菌株4株を想定して感染防禦実験を行なつたわけであるが、CEXのMIC 6.25mcg/mlの菌株でもCER(MIC 0.1mcg/ml)に等しい。またはより優れた効果が得られた。もちろん、この場合は投与量がCERの2倍量であつたことは留意を要する。しかしCEXのMIC 12.5mcg/mlでは充分の効果はなかつた。CEXの生体内での限界が或る程度うかがえよう。この点、臨床成績からみるとMIC 3.13mcg/mlの2株による癰症では著明な効果がみられた。それはともに5日以内に略治しており、従来の化学療法では7日以内の効果の評価して来たが、この点、2日間の治癒日数の短縮は評価されてよいと考える。汗疱状白癬2次感染の1例で1日量1.5g投与では効果なく2g投与として効果の発現をみた例があり、また油症に合併した化膿の治療でも同様の傾向がみられる点を思うと、本剤の副作用の少ないことも考慮すれば充分な効果をうるには2g投与が望ましいと考える。また緑膿菌感染症には効果をみないが変形菌による感染が2g投与で治癒したことも留意せねばなるまい。

マウスのブ菌皮下感染実験と合わせて臨床効果をみるに、本剤は試験管内抗菌力はさして強くないが生体内での効果にはかなりみるべきものがあり、1次選択剤としての価値は有するものといえよう。

結 語

1) 病巣分離の各種菌株にたいするCEXの試験管内抗菌力についてのべた。

ブ菌の大多数は1.56~12.5mcg/mlで発育が阻止された。

2) MIC 3.13~12.5mcg/mlに相当する菌株4株についてマウスのブ菌皮下感染を応用して生体内効果を検討した。MIC 6.25mcg/mlまでの菌株の感染で本剤はすぐれた効果をしめた。

3) 一般皮膚化膿症12例、潜伏梅毒1例、油症に合併した化膿症8例に本剤の1日量0.5~2.0gの投与を行なつた。

癰の効果からみれば本剤の臨床成績は極めてすぐれた

ものといえる。しかし投与量に問題のあることに言及し、成人1日量2g投与を推奨した。

4) 21例において認むべき副作用はなかつた。
恩師 樋口教授の御指導を感謝する。

なお薬剤の提供は塩野義製薬よりなされた。

参 考 文 献

1) Cephalixin-Lilly Information 塩野義製薬 1968

CEPHALEXIN IN THE TREATMENT OF SKIN INFECTIOUS DISEASES

MASAYASU GOTO, M. D.

Department of Dermatology, Kyushu University School of Medicine

(Director : Prof. KENTARO HIGUCHI)

Laboratory and clinical studies of cephalixin (CEX) were conducted and the results were as the following:

1) The sensitivities to CEX of various bacterial species isolated from boils and other infectious diseases were investigated by heart infusion agar dilution method. The minimum inhibitory concentration (MIC) of CEX against *Staphylococci* ranged from 1.56 to 12.5 mcg/ml.

All of 3 strains of *Proteus mirabilis* were inhibited by 12.5 mcg/ml. This drug was not sensitive to *Pseudomonas aeruginosa*.

2) The *in vivo* activities of CEX were studied on the subcutaneous abscess caused experimentally by 4 strains of *Staphylococci* in mice. For 3 strains of those which MIC of CEX was 6.25 mcg/ml or less, therapeutic effects were observed, while CEX was not effective against one strain of which MIC was 12.5 mcg/ml.

3) CEX was clinically applied to 20 cases of pyodermia and one case of syphilis. It was observed that CEX showed so remarkable effect to 2 cases of furuncle as that of cephaloridine therapy. But there were 2 cases that the daily administration of 2.0 g of CEX had moderate effect, while that of 1.0 g was not effective.

4) Noticeable side effect was not observed in this clinical trial.