

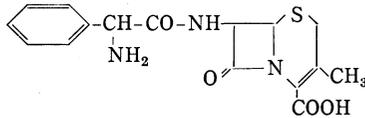
## Cephalexin に関する基礎ならびに臨床的研究

五味二郎・青柳昭雄・小穴正治・満野嘉造  
河合 健・山田淑儿・山田幸寛  
慶応義塾大学医学部内科

(昭和 44 年 6 月 27 日受付)

新抗生物質 Cephalexin (Glaxo) について基礎的なならびに臨床的検討を行なったので報告する。なお血中濃度及び尿中排泄の検討についてのみ Cephalexin (Lilly) を用いて行なった。

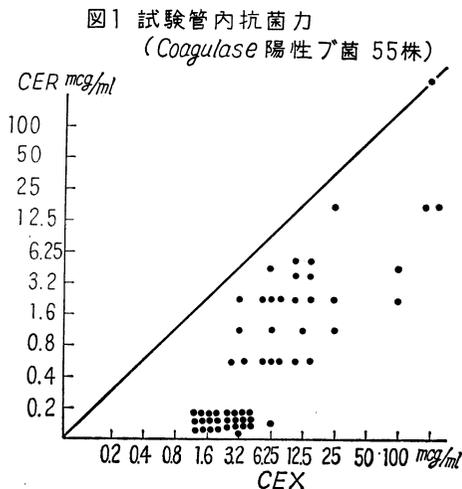
Cephalexin は Cephalosporin C から化学的に合成された物質で、下図のような構造を有し、経口投与により良く吸収され高い血中濃度が得られるのが特徴とされている。



## 1. 試験管内抗菌力

実験方法：患者病巣から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 55 株について CEX の試験管内抗菌力を、日本化学療法学会指定の平板希釈法により CER と比較しながら検討した。使用培地は Heart Infusion Agar (pH 7.4) である。菌株は全て Trypticase Soy Broth にて 37°C 1 昼夜培養後その 1 白金耳を平板上に画線塗抹し 37°C 18 時間培養後肉眼的集落発生の有無をもって判定した。

実験成績：CEX の Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する MIC の分布は、図 1 のとおりであり、1.6 mcg/ml 12



株 (21.8%), 3.13 mcg/ml 17 株 (30.9%), 6.25 mcg/ml 9 株 (16.4%), 12.5 mcg/ml 9 株 (16.4%), 25 mcg/ml 3 株 (5.4%), 100 mcg/ml またはそれ以上 5 株 (9%) であつた。血中濃度から見て MIC 12.5 mcg/ml 以下の株を CEX 感受性株とすれば、被検菌株の 85.5% が感受性といえる。

次に CEX と CER の抗菌力を比較すると、CER は被検菌株の約半数 (26 株) に対し、0.2 mcg/ml 以下の抗菌力を示している。さらに全ての菌株に対して CEX の 2~16 倍すぐれた抗菌力を示している。

CER 100 mcg/ml 以上に耐性を示した 1 株については CEX についても 100 mcg/ml 以上で耐性であり、交叉性がみとめられた。

## 2. 血中濃度および尿中排泄

実験方法：健康成人男子 4 例に CEX (Lilly) 500 mg を早朝空腹時に内服させ 1, 2, 6 時間後の血中濃度および 12 時間までの尿中排泄量を *Strept. hemolyticus D* による重層法により測定した。なお血中濃度測定時の Standard Curve は Pooled Human Serum をもつて薬剤を希釈したものを用い、尿中排泄量測定には、pH 7.4 の Phosphate Buffer をもつて薬剤を希釈したものを用いた。しかしこの両者の間には図 2 に示すとおり、大きな差はみとめられなかつた。

実験成績：血中濃度は図 3 のとおり、4 例中 2 例が 1 時間後に、他の 2 例が 2 時間後に最高血中濃度を示した。1 時間後に最高血中濃度を示した 2 例は、いずれも

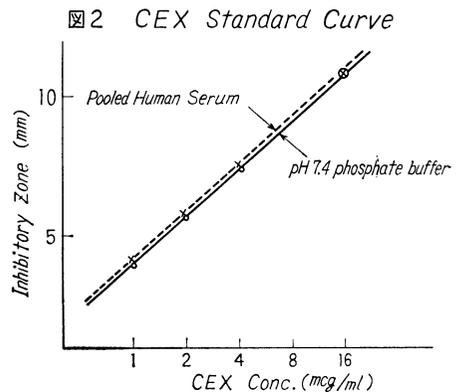


図3 血中濃度 (健康人男子 4例)  
CEX 500mg 内服

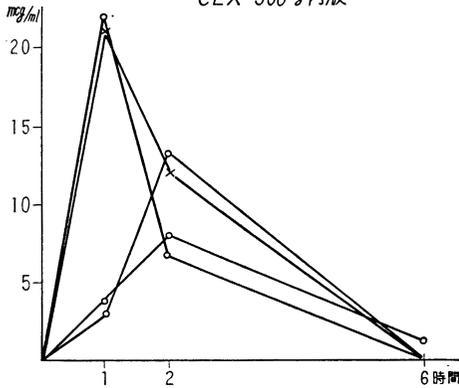


表 1 尿中排泄 CEX 500 mg 内服  
(健康人 4 例)

症 例	0~6時間	6~12時間	計	回 収 率
1	409.5 mg	16.5 mg	426.0 mg	85.3%
2	431.3	43.6	474.9	94.9
3	540.0		540.0	108.0
4	465.0	21.9	486.9	97.4

20 mcg/ml 以上のすぐれた値を示した。平均血中濃度は 1 時間 12.6 mcg/ml, 2 時間 10.0 mcg/ml であったが, 6 時間後には 1 例が 1.1 mcg/ml の濃度を示したのみで他は測定不能であった。

尿中排泄量: 表 1 に示すとおり, CEX は 0~6 時間の間に 409.5~540 mg (82~108%) と大部分の薬剤が尿中に排泄され 6~12 時間の間には 3.4~8.7% が排泄さ

れるにすぎない。12 時間までの総排泄量は 426~540 mg で, 投与量の 85.3~108% であった。

3. 血清蛋白との結合率

実験方法: 馬血清を用い, CEX と血清蛋白の結合率を CER と比較しながら平衡透析法にて測定した。すなわち Visking Tube を用いて, 内液を CEX 10 mcg/ml 含む馬血清 4 ml (馬血清 99%) とし, 外液を pH 7.4 の Phosphate Buffer 16 ml として, 9°C 48 時間平衡透析を行なった後, 内, 外液中濃度を Cook 株を用いた鳥居・川上の重層法により測定し, 結合率を算出した。なお内液中濃度測定時の Standard Curve は薬剤を馬血清で稀釈したものを用い, 外液中濃度測定には, 薬剤を Buffer で稀釈したものをそれぞれ用いた。

実験成績: 本剤の馬血清蛋白との結合率は 39.9% であった。同時に測定した CEX の結合率は 69.3% であり, CEX は CER に比べ, 血清蛋白との結合率は低率であり, Glaxo の限外濾過法による成績<sup>1)</sup>とは逆の成績であった。

4. 臨床成績

CEX を各種感染症患者 12 例に投与し, 本剤の臨床効果を検討した。症例は, 男 7 例, 女 5 例である。内わけは, 表 2 に示すとおりで, 気管支拡張症 4 例, 気管支炎 4 例, 肺化膿症 1 例, 肺炎 1 例, 腎盂炎 1 例, 急性骨髄性白血病+咽頭膿瘍 1 例である。投与量はいずれも 1 日 2 g とし, 投与期間は 4~35 日である。12 例のうち, 著効, 有効合わせて 9 例 (75%), やや有効 1 例 (8.3%), 無効 2 例 (16.7%) であった。

副作用としては, 1 例に CEX によると思われる肝機能障害が出現した。すなわち, 咽頭膿瘍から *Klebsiella*

表 2 臨 床 成 績

No.	使用薬剤	症例	年齢	性	病 名	検 出 菌	感受性薬剤	効果	副作用
1	CEX	T. T.	38	♂	急性気管支炎	<i>α-Hemoly. Strept. Neisseria</i>		有効	なし
2	"	K. I.	78	♂	慢性気管支炎	<i>α-Hemoly. Strept. Neisseria</i>		無効	なし
3	"	Y. S.	67	♀	慢性気管支拡張症	<i>α-Hemoly. γ-Hemoly. Neisseria</i>		やや有効	なし
4	"	M. F.	55	♀	"	<i>Pneumococcus</i>	TC, PC, EM, CER, SM	有効	なし
5	"	H. S.	26	♀	"	<i>α-Hemoly. Neisseria</i>		無効	なし
6	"	Y. T.	18	♂	気管支拡張症	<i>Serratia α-Hemoly. Neisseria</i>	CP, KM	有効	なし
7	"	M. N.	38	♀	肺化膿症	<i>E. coli</i>	KM, CL, PL-B, NA, CP	有効	なし
8	"	K. I.	65	♂	急性気管支炎	<i>α-Hemol. Strept. Neisseria</i>		有効	なし
9	"	H. S.	41	♀	"	<i>Klebsiella</i>		有効	なし
10	"	J. N.	57	♂	肺 炎	<i>Pneumococcus</i>	TC, CP, EM, SM	著効	なし
11	"	T. Y.	42	♂	急性骨髄性白血病+	<i>Klebsiella</i> (咽頭培養より)	TC, CP, KM, SM, PL-B	有効	肝障害?
12	"	Y. N.	47	♂	腎 盂 腎 炎	<i>Staphylo. epid.</i>		有効	なし

を検出した急性骨髄性白血病の症例で、本剤投与 31 日目から GOT, GPT の急激な上昇をみとめ 35 日目に投与を中止したところ、50 日目に GOT, GPT は、ほぼ正常となつた症例である。本例は原病が白血病のため、輸血、6-MP 等の治療も行なわれているので、血清肝炎、他剤による薬剤肝炎も十分に考えられるが、本剤投与中止後、2 週間で肝機能が正常化したことを考えると、本剤による肝機能障害と考えるのが最も妥当と思われる。

#### 総 括

(1) CEX の Coagulase 陽性ブドウ球菌 55 株に対する抗菌力を平板希釈法により測定した。55 株中 47 株に対し CEX は 12.5 mcg/ml ないしそれ以下の MIC を示した。しかし CER の抗菌力に比較すると、いずれも 1/2~1/16 の値であつた。

(2) CEX 500 mg 経口投与時の平均血中濃度は、1 時間 12.6 mcg/ml, 2 時間 10.0 mcg/ml であつた。12 時間までの尿中への排泄率は 85.3~108% で、この大部分が 6 時間以内に排泄された。

(3) 平衡透析法により測定した本剤と馬血清蛋白の結合率は 39.9% であつた。

(4) 12 例の各種感染症患者に CEX を投与して臨床効果を検討したところ、10 例に有効であつた。副作用として CEX によると思われる肝機能障害が見られたが、投与中止後 2 週間で肝機能は正常化した。

#### 参 考 文 献

- 1) Cephalexin (Cephalosporin Analogue 26/68) : Glaxo Research, 1968
- 2) Cephalexin 研究会記録, 1969

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHALEXIN

JIRO GOMI, TERUO AOYAGI, MASAHARU OANA,  
YOSHIZO MITSUNO, TAKESHI KAWAI, YOSHIHITO YAMADA and  
YOSHIHIRO YAMADA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

1) The sensitivities of Cephalexin (CEX) against 55 strains of coagulase positive *Staph. aureus* were measured by plate dilution method. Fourty-seven out of 55 strains of *Staph. aureus* were inhibited by 12.5 mcg/ml or less of CEX. The sensitivities of CEX against those 55 strains were from 2 to 16 times inferior than those of CER.

2) The average blood levels at one hour and two hours after an oral administration of 500 mg of CEX were 12.6 mcg/ml and 10.0 mcg/ml respectively. Urinary recoveries in 12 hours were from 85.3 % to 108%.

3) The binding rate of CEX with horse serum protein was measured by equilibrium dialysis method. The binding rate was 39.9%.

4) Twelve patients of various infectious diseases were treated by CEX. Ten patients were improved by CEX treatment. The elevations of GOT and GPT were observed in one patient of pharyngeal abscess, who received the CEX treatment for 31 days. The liver functions returned to normal range within 2 weeks after the removal of the drug.