

Cephalexin の基礎的臨床的検討

中川圭一・福井 洸・可部順三郎

東京共済病院内科

横 沢 光 博

東京共済病院臨床検査科

(昭和 44 年 6 月 12 日受付)

我々は Cephalosporin-C 系統の内服薬として登場した新しい抗生物質 Cephalexin (Glaxo および Lilly 製) につき、基礎的臨床的検討を加えたので報告する。

I. 黄色ブドウ球菌 70 株の Cephalosporin-C 系薬剤に対する感受性 (第 1 表)

当院細菌検査室保存の病巣分離株 70 株の Cephalexin (CEX と略す), Cephaloridine (CER と略す), Cephalothin (CET と略す) Cephaloglycin (CEG と略す) に対する MIC を日本化学療法学会標準法 (pH 7.4) で測定したところ、表に示すとおり、CEX の感受性は CER, CET より劣り CEG とほぼ同様であった。

II. 大腸菌 50 株の各種薬剤感受性 (第 2 表)

大腸菌に対する CEX の MIC は CER よりやや劣るが CET よりややすぐれ、CEG とほぼ同様であった。

TC, CP, SM に対する高度耐性菌の大部分に対して CEX は感受性であった。

III. 吸収および排泄 (第 3 表)

健康度人 5 例に CEX (Lilly) 250 mg を投与し、血中濃度および尿中排泄率をしらべたところ、その Peak 平均は 1 時間で 4.3 mcg/ml を示し、6 時間では 0 となり、尿中排泄率は 8 時間までで平均 62% を示した。

CEX (Lilly) 500 mg を同一対象 5 例に投与したところ、その Peak の平均は 5.95 mcg/ml で 250 mg の際とあまり差がなく尿中排泄率もわずかながら少なかった。同一対象 5 例に CEX (Glaxo) 500 mg を前記実験の 1 週後に投与したところ、その Peak は 2 時間で 11.6 mcg/ml を示し、尿中排泄率も CEX (Lilly) に比し、すぐれていた。

第 1 表 *Staphylococcus aureus* 70 株の Cephalosporin C 系薬剤に対する感受性

薬剤	最小発育阻止濃度 (MIC) mcg/ml											209 P の MIC
	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	
CEX						18	29	14	7	1	1	1.56
CER	15	5	20	11	6	4	9					0.78
CET		2	21	38	9							0.1
CEG						2	29	32	1	4	2	0.78

化学療法学会標準法：pH 7.4

第 2 表 *E. coli* 50 株の各種薬剤感受性

薬剤	最小発育阻止濃度 (MIC) (mcg/ml)										NIHJ の MIC
	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
CEX	1				4	34	10		1	12.5	
CER	1		18	21	7	2			1	6.25	
CET	1			2	1	4	33	8	1	12.5	
CEG	1				6	28	12	1	2	3.13	
TC	1				2	15	7	1	24	3.13	
KM	1	1	8	11	27	2				6.25	
CP	1		1	18	3	1	1	1	24	<0.78	
SM	1	1	10	1		1	7		29	6.25	

第 3 表

健康成人 5 例の CEX-Lilly 250 mg 投与時の血中濃度 (mcg/ml) および尿中排泄率

症例	測定時間	1/2 h	1 h	2 h	3 h	6 h	8 h	尿中排泄率 (8 h)
56 kg ♂ 43 j		7.9	8.8	3.6	2.6	0	0	47.4%
62 kg ♂ 25 j		0	1.75	3.6	2.3	0	0	79.0%
78 kg ♂ 29 j		0	2.6	4.2	2.35	0	0	72.0%
63 kg ♀ 43 j		0	6.6	5.2	2.5	0	0	56.3%
49 kg ♀ 20 j		0	1.75	4.4	2.5	0	0	57.7%
平均		1.58	4.3	4.2	2.45	0	0	62.4%

健康成人 5 例の CEX-Lilly 500 mg 投与時の血中濃度 (mcg/ml) および尿中排泄率

症例	測定時間	1/2 h	1 h	2 h	3 h	6 h	8 h	尿中排泄率 (8 h)
56 kg ♂ 43 j		15.0	13.4	6.6	3.25	0	0	31.6%
62 kg ♂ 25 j		0	0.69	6.6	5.0	0	0	75.1%
78 kg ♂ 29 j		2.15	3.5	9.3	0	0	0	74.3%
63 kg ♀ 43 j		0	1.65	3.05	5.5	2.05	0.39	23.3%
48 kg ♀ 20 j		7.4	8.3	4.2	2.15	0	0	77.8%
平均		4.91	5.5	5.95	3.18	0.41	0.06	56.4%

健康成人 5 例の CEX-Glaxo 500 mg 投与時の血中濃度 (mcg/ml) および尿中排泄率

症例	測定時間	1/2 h	1 h	2 h	3 h	6 h	8 h	尿中排泄率 (8 h)
56 kg ♂ 43 j		13.0	17.2	9.7	6.1	0	0	87.9%
62 kg ♂ 25 j		2.3	13.4	13.4	4.2	0	0	116.8%
68 kg ♂ 29 j		2.15	8.4	6.4	6.4	1.5	0	61.7%
63 kg ♀ 42 j		0	0	17.1	11.2	2.0	0	>62 %
48 kg ♀ 20 j		0	14.3	11.6	6.4	0	0	>32 %
平均		3.49	10.6	11.64	6.86	0.7	0	

健康成人 5 例 : CEX 500 mg 投与時の血中濃度—Cross over 法

CEX-Lilly	前値	1 h				2 h				4 h				8 h				尿中排泄量 (8 h)																		
		57 kg ♂ 35 j	61 kg ♂ 34 j	56 kg ♂ 34 j	62 kg ♂ 34 j	61 kg ♂ 29 j	平均	57 kg ♂ 35 j	61 kg ♂ 34 j	56 kg ♂ 34 j	62 kg ♂ 34 j	61 kg ♂ 29 j	平均	57 kg ♂ 35 j	61 kg ♂ 34 j	56 kg ♂ 34 j	62 kg ♂ 34 j		61 kg ♂ 29 j	平均																
	0	18.8	10.4	1.8	0	105.6%	0	19.6	12.0	2.4	0	102.1%	0	17.2	6.6	1.6	0	87.2%	0	15.0	7.5	2.2	0	81.4%	0	17.2	9.6	5.4	0	94.5%	0	17.6	9.2	2.7	0	92.2%
	0	13.5	8.0	1.1	0	72.6%	0	1.1	10.1	2.8	0	95.0%	0	15.0	6.8	0.7	0	73.2%	0	12.5	6.8	1.0	0	88.8%	0	9.3	7.9	0.8	0	81.2%						
CEX-Glaxo	0	10.3	7.9	1.3	0	82.1%																														

患者 2 例の CEX-Lilly 500 mg 投与時の血中濃度 (mcg/ml) および尿中排泄率

症例	測定時間		1 h		2 h		3 h		6 h		尿中排泄率 (6 h)
	1/2 h	1 h	5.2	8.9	3.5	0.59	61 %				
肺結核 23 j ♂	0.74	5.2	8.9	3.5	0.59	61 %					
肺化膿症 70 j ♂	3.1	10.5	2.65	1.65	0	30 %					
平均	1.92	7.85	5.78	2.58	0.30	45.5%					

濃度測定法 : Cook 林重層法

第4表

CEX-Lilly の臨床成績

症 例	病 名	検査材料	検 出 菌	1回投与量	投与回数	臨床効果	細菌学的効果	副作用
1. 56才♀	肺 線 維 症	喀痰	<i>E. coli, Pseudomonas</i>	3.0 g	28	—	—	—
2. 76才♂	気 管 支 拡 張 症 慢 性 気 管 支 炎	喀痰	<i>Neisseria, Strept. virid.</i>	1.5 g	13	+	—	食欲不振
3. 27才♂	肺 化 膿 症・気管支拡張症	喀痰	<i>Klebsiella sp.</i>	2.0 g 1.5 g	14 5	+	+	—
4. 35才♂	急 性 気 管 支 炎	喀痰	β - <i>Strept.</i>	1.0 g	6	++	+	—
5. 26才♂	大 葉 性 肺 炎	咽頭	<i>Neisseria, Strept. virid.</i>	1.5 g	14	+	—	—
6. 42才♂	大 葉 性 肺 炎	咽頭	"	1.5 g	8	++	—	—
7. 32才♀	気 管 支 肺 炎	喀痰	"	1.5 g	9	+	—	—
8. 40才♀	急 性 膀 胱 炎	尿	<i>E. coli</i>	0.75 g	7	++	+	—
9. 36才♀	急 性 腎 盂 炎	尿	<i>E. coli</i>	2.0 g	10	+	+	—
10. 31才♀	急 性 膀 胱 炎	尿	<i>Klebsiella sp.</i>	1.5 g	14	+	+	しびれ 感嘔気

CEX-Glaxo の臨床成績

症 例	病 名	検査材料	検 出 菌	1回投与量	投与回数	臨床効果	細菌学的効果	副作用
1. 70才♂	肺 化 膿 症・心 房 細 動	喀痰	<i>Klebsiella sp.</i>	2.0 g	7	—	—	—
2. 66才♂	慢性気管支炎・心 房 細 動	喀痰	<i>Pneumococcus</i>	1.5 g	10	—	—	—
3. 68才♂	気管支肺炎・肝 硬 変 症	咽頭	<i>Neisseria, Strept. virid.</i>	2.0 g	10	+	—	—
4. 50才♀	急 性 気 管 支 炎	喀痰	<i>Neisseria, Strept. virid.</i>	1.5 g 1.0 g	4 7	++	—	—
5. 23才♀	慢性扁桃炎・慢性腎炎	咽頭	β - <i>Streptococcus</i>	1.0 g 1.5 g	5 8	症状なし	+	—
6. 62才♂	尿路感染症・気管支喘息	尿	<i>Klebsiella sp.</i>	2.0 g	10	症状なし	+	—
7. 72才♀	尿路感染症・関節リウマチ	尿	<i>E. coli</i>	2.0 g	7	+	+	—
8. 25才♀	急 性 膀 胱 炎	尿	<i>E. coli</i>	1.5 g	7	+	+	—
9. 21才♀	急 性 腎 盂 腎 炎	尿	<i>E. coli</i>	1.5 g	16	+	+	—
10. 68才♀	胆 の う 炎・肝 硬 変 病	胆汁	<i>E. coli</i>	2.0 g 3.0 g	9 12	症状なし	+	—

そこで他の健康成人5例に cross over study で同じ実験を行なったところ、本実験においては CEX(Lilly) のほうが CEX(Glaxo) より血中濃度の Peak も高値を示し、前実験とは逆の結果が示された。

これらの結果から同一人といえども、宿主の吸収条件は日によつて変動があることが判明し、さらに CEX(Glaxo) と CEX(Lilly) の製剤間には吸収および排泄において大した差異がないように思われた。

また2例の患者については CEX(Lilly) 500 mg 投与時の血中濃度を測定したが、両例とも 10 mcg/ml 前後の Peak を示した。

なお測定法は鳥居氏重層法原法を用いて試験菌は *Streptococcus hemolyticus* (COOK 株) を用いた。

IV. 臨床成績 (第4表)

投与対象はすべて当院内科入院患者である。

a) CEX-Glaxo の投与例は呼吸器感染症5例、尿路

感染症4例、胆道感染症1例の計10例である。

CEX-Glaxo は1カプセル 500 mg を含有し、投与量は1日3カプセル 1,500 mg を原則としたが、症状に応じて増減し、1日量 1.0~3.0 g を使用し投与期間は7~21日であつた。

臨床成績は第4表に示すとおりである。No.1 は左下葉の気管支拡張症に2次感染として起つた慢性の肺化膿症で、1日 2.0 g 7日間の投与で無効であつたが、投与日数が不足であつたと思われる。No.2 は心不全を合併し、心不全の改善とともに臨床症状は改善したが、*Pneumococcus* は消失せず、CEX の有効性は判然としなかつた。No.3 は黄疸を合併し、胸部 X-P で右肺野にびまん性の陰影があり、治療前体温は 38.4°C であつたが、10日間の CEX 投与により、胸部 X-P は著明に改善、下熱はすみやかではなかつたが、CEX 投与6日目から 37°C 以下となり、以後順調に経過した。No.4

は 40°C の発熱、咳嗽、喀痰を主訴として入院したが CEX 投与により翌日 37°C 以下となり、すみやかに諸症状も改善した。No. 5 は慢性腎炎に扁桃腺肥大を伴なつたので、扁桃摘したが、その後咽頭培養で β -*streptococcus* を検出したので CEX を投与し、菌は消失した。No. 5~No. 8 の 4 例の尿路感染症はすべて臨床的にも細菌学的にも有効であつた。また 1 例の胆のう炎 No. 10 も菌陰性化をみた。

CEX-Glaxo 投与例は 10 例中 8 例に有効で、有効率は 80% ということになる。

b) CEX-Lilly の投与例は呼吸器感染症 7 例、尿路感染症 3 例の計 10 例である。CEX-Lilly は 1 カプセル 250 mg で投与量は CEX-Glaxo と同じく原則として 1 日投与量は 1.5 g で症状に応じて増減し、1 日 0.75~3.0 g を投与し、投与日数は 7~28 日間であつた。

臨床成績は第 4 表に示すとおりである。No. 1, No. 2, No. 3 は低肺機能に合併した 2 次感染症であつたが、No. 1 以外には有効であつた。No. 1 は肺線維症・肺性心に 2 次感染を起こしたもので *Pseudomonas*, 時に *Proteus* をも喀痰中から検出された例であつたためか、1 日 3.0 g の CEX を 28 日間投与したが *E. coli* も陰性化しなかつた。No. 2, No. 3 は喀痰多量で No. 3 は 1 日 200 ml にもおよんだが、CEX 投与後両例とも喀痰量が半減した。No. 4 は 40°C の発熱があつたが、CEX 投与翌日には 37°C 以下となり、他の症状もすみやかに改善した著効例である。No. 5, No. 6, No. 7 の 3 例の肺炎はいずれも発熱は入院時にはほとんどなかつたが、7 日後には胸部 X-P の改善、白血球の正常化、血沈の改善等がみられ以後順調に経過した。No. 8, No. 9, No. 10 の尿路感染症は単純性のものであつたためか、全例とも治癒し No. 8 は 1 日量 750 mg で著効を呈した。CEX-Lilly 投与例 10 例中 9 例に有効であつた。

CEX-Lilly, CEX-Glaxo 両者をあわせると、呼吸器感染症 12 例、尿路感染症 7 例、胆道感染症 1 例の計 20 例となり、この中無効と判定したものは呼吸器感染症の 3 例で、尿路感染症胆道感染症は全例有効で、有効率は 85% であつた。

V. 副作用

血液所見、尿所見、BUN, GOT, GPT, Alkali-P 等につき CEX 使用前または使用後に検査したが、CEX 投与によつて影響をうけたと思われたものは 1 例もなかつ

た。

自覚症状として 1 例に食欲不振、他の例に一過性の手足のしびれ感を訴えたものがあつたが、CEX の投与を中止したものはなかつた。

手足のしびれ感を訴えた例においては、CEX によるものかどうかは疑問である。

結 語

1) CEX の黄色ブ菌に対する抗菌力は、CER, CET よりやや劣り、CEG とほぼ同じであつた。

2) CEX の大腸菌に対する抗菌力は、CER より劣るが CET よりややすぐれ、CEG とほぼ同じであつた。

3) CEX(Lilly), CEX(Glaxo) とともに吸収は良好で 500 mg 内服で 10 mcg/ml 以上の高い血中濃度がえられるが、尿中排泄も良好で、8 時間後には血中にはみとめられなかつた。

4) CEX(Lilly), CEX(Glaxo) 両者ともに、その臨床効果は同程度で、呼吸器感染症 12 例、尿路感染症 7 例、胆道感染症 1 例に原則として 1 日量 CEX 500 mg 3 回投与し、85% のすぐれた有効率をえた。

5) 副作用としては自覚的に胃症状、しびれ感を訴えたものが 20 例中 2 例にあつたが、投与を中止したものはなく、他覚的には、腎、肝機能、血液所見に影響を与えなかつた。

References

- 1) W. E. WICK: Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Applied Microbiol.* 15: 4, 765, 1967
- 2) P. BRAUM, *et al.*: Cephalexin and cephaloglycin activity *in vitro* and absorption and urinary excretion of single oral doses in normal young adults. *Applied Microbiol.* 16: 11, 1684, 1968
- 3) S. SASLAW, *et al.*: Studies on therapy of Staphylococcal infections in monkeys. III. Comparison of cephalothin, cephaloridine and cephalexin. *Am. J. Med. Sci.* 256: 136, 1968
- 4) R. S. GRIFFITH, *et al.*: Cephalexin: A new antibiotic. *Clin. Med.* 75: 14, 1968
- 5) R. L. PERKINS, *et al.*: Cephalexin: *In vitro* bacterial susceptibility, absorption in volunteers, and antibacterial activity of sera and urine. *Am. J. Med. Sci.* 256: 122, 1968
- 6) Cephalexin. Glaxo Research, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHALEXIN

KEIICHI NAKAGAWA, HIROSHI FUKUI, JYUNSAURO KABE and

MITSUHIRO YOKOSAWA

Tokyo Mutural Aid Hospital

Summary

Experimental and clinical studies on cephalexin (Glaxo's and Lilly's), a new oral cephalosporin C derivative, were performed. The results obtained were as follows.

(1) The sensitivity of cephalexin against *Staphylococcus aureus* was a little inferior to cephaloridine and cephalothin, but it was the same as cephaloglycin.

(2) The sensitivity of cephalexin against *E. coli* was superior to cephalothin and the same as cephaloglycin, but it was inferior to cephaloridine.

(3) Very high blood levels were obtained by oral administration. There was no difference between Lilly's and Glaxo's. Oral administration of 500 mg produced more than 10 mcg/ml peak blood levels and no detectable levels in the serum after 8 hours. The total amount recovered in the urine were very high.

(4) Excellent clinical response were obtained with Lilly's or Glaxo's. 85% of 12 respiratory tract infections and 7 urinary tract infections and one biliary tract infection showed good response with administration of average daily dose of 1.5 g in divided 3 times.

(5) Any side effects were not observed except one gastric disturbance and one temporal slight numbness which were not necessary to stop the administration. No abnormal findings of renal, liver, and blood function were not observed.