

Cephalexin の 基 礎 的 ・ 臨 床 的 研 究

松本慶蔵・荒井澄夫・横山絃一

西岡きよ・荒井一男・中村 隆

東北大学医学部中村内科

斉 藤 順 治

仙北組合総合病院内科

(昭和 44 年 7 月 9 日受付)

Cephalosporin C 系抗生剤が種々の重症感染症の治療に卓効を奏し、PC 系薬剤に類似の構造をもつとはいえ、耐性菌にも有効であり、かつ副作用が少なく、化学療法係数の高い抗生物質であることは既に多くの報告がみられるが、しかしこれまで Cephaloglycin を除いては、経口剤として有用なものはなく、Cephaloglycin¹⁾にしても、必ずしも充分な期待がもてない点もあつた。こういう段階において、英国の Glaxo、米国の Lilly 両社研究陣から Cephalosporin C 系抗生剤の中で経口剤として有用な Cephalexin が開発された²⁾。そこで私共は種々の基礎的・臨床的観点から実験を行ない、本剤の抗生物質の中の位置づけを行ない得たので報告する。

実験方法ならびに成績

A) 基礎成績

(1) 喀痰由来病原菌の CER と CEX に対する感受性分布 (第 1 表)

中村内科の入院・外来患者の喀痰から昭和 43 年 2 月から昭和 44 年 3 月に至る 1 年 2 カ月に亘る病原菌の CER と CEX に対する感受性分布を日本化学療法学会標準法に従がい MIC を測定した。

この成績によると CER に対しては ≤ 0.2 mcg/ml にピークをもつ感受性群と、3.13 mcg/ml にピークをもつ群と、100 mcg/ml に 1 株の分布が認められた。CEX に対しては、6.25 mcg/ml にピークをもつ大きな山と ≥ 100 mcg/ml の小さな山の 2 つの山として分布を把握できる。以上の成績から CEX の MIC 分布は CER のそれに比し著しく右方によつてゐることが知られる。また CER の中等度耐性菌は CEX では高度耐性菌とな

第 1 表 病原菌の CER と CEX に対する感受性

	MIC										
	≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	> 100
CER	36	8	4	5	5	3	2			1	64
CEX				2	17	26	15	1		1	64

1968. 2~1969. 3 月 中村内科

つているケースが多い。CER の ≥ 100 mcg/ml 以上の MIC の菌が多くなつた時点で CER と CEX の関係がより明らかになるであろう。

(2) 喀痰由来グラム陰性桿菌の CER と CEX に対する感受性 (第 1 図)

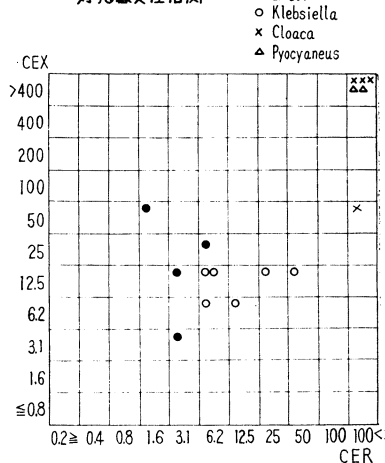
1968 年に喀痰由来の大腸菌 4 株、肺炎桿菌 6 株、クロアカ 4 株、緑膿菌 2 株の CER と CEX に対する感受性を MIC にて測定した。測定法は(1)と同様である。

第 1 図にその両者の関係を図示した。特に目立つ成績は肺炎桿菌がいずれも CEX 6.2~12.5 mcg/ml で抑えられるが、CER では 6.2~50 mcg/ml に分布すること、クロアカ、緑膿菌に対しては、CEX はほとんど CER 同様に効果は望み得ない点である。ただし被検数が少なく断定できない。

(3) 臓器内濃度

ラット 100 g 3 匹 1 群に 300 mg/kg になるように CEX を経口投与し、経時的に断頭、充分放血後臓器の各乳剤を作り(2~10 倍)、10,000 r.p.m. 30 分遠心後、各上清をカップ法にて活性を検討した。被検菌は *B. subtilis*

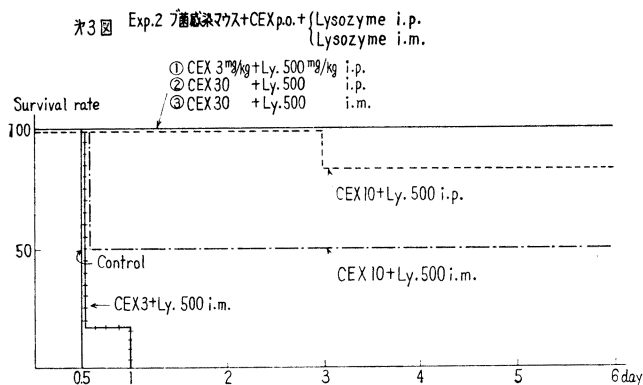
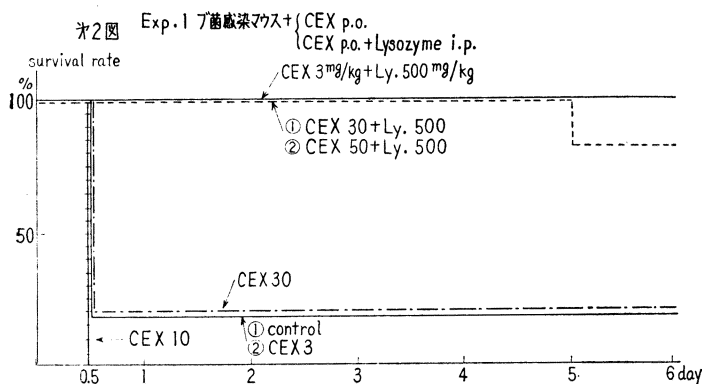
第 1 図 喀痰由来グラム陰性桿菌の CER と CEX に対する感受性相関



第2表 Cephalexin 臓器内濃度: 300 mg/kg (Rat 100 g)

Tissue	Time	30'	1°	2	3	6	備 考
血 液		48.5*	42.5	36.5	17.5	3.0	ブイヨンにて希釈 (5倍)
肺		44	76	60	5?	2.4	ホモジナイザーの さい2倍希釈
肝		60	96	64	24	5.6	"
腎		250	260	220	96	84	血液に同さらに肺 に同 (10倍)

* mcg/ml Standard 希釈は50% 家兎血清にて行なう



PCI-219 株であり、標準液は 50% 家兎血清を用いた。その成績を第2表に示す。すなわちピーク値は血液を除きいずれも1時間値にあり、腸管からの吸収がすみやかで、良好であり各臓器に高濃度に分布すること、かつ1時間値でも腎>肝>肺>血液の順であり、2時間値でも臓器濃度の順位は変っていない。

(4) プ菌感染マウス治療実験と Lysozyme の併用

dd 系 10g マウスを用い1群を6匹とし、病原菌 Smith 株 2% ムチン加ブイヨン液を 0.5 ml 腹腔内に接種して感染させる系に、CEX 単独、CEX+Lysozyme の併用を行ない、その効果を検討した。CEX と Lysozyme の併用の目的は Cephalosporin C 系抗生剤が細菌

細胞壁の作用物質であり Lysozyme との併用によつて、いかに作用が強められるかを追求することにあつた。接種菌の接種部位と Lysozyme の接種部位を代えた場合に効果は如何に変わるかについても検討した。

i) 第1回実験とその成績 (第2図)

感染マウスに CEX 3, 10, 30 mg/kg を経口的に投与した群、および Lysozyme を 500 mg/kg になるように腹腔内に併用した群について、生存率を6日間観察して効果を比較した。単独群での ED_{50} は、CEX > 3 mg/kg であるが、併用群の ED_{50} は CEX < 3 mg/kg となり著明な併用効果が確認された。

ii) 第2回実験とその成績 (第3図)

CEX 投与量、Lysozyme 併用量は第1回と同様であるが、CEX 経口で、Lysozyme は腹腔内と大腿筋肉部位の2つに別けた。

CEX+Lysozyme i.p. の ED_{50} は第1回同様 < 3 mg/kg であるが、CEX+Lysozyme i.m. の ED_{50} は約 CEX 10 mg/kg であり、i.p. が i.m. より優れた効果を示す。

第1回と第2回実験を小括すると、 ED_{50} でみると CEX 単独 > 30 mg/kg, CEX+Lysozyme i.p. 10 mg/kg, CEX+Lysozyme i.p. < 3 mg/kg の順となり、ブ菌と Lysozyme を同部に加えたものが最もすぐれ、次いでブ菌と Lysozyme が各々異なつた部位のものであり、いずれにせよ、CEX 単独治療群より CEX+Lysozyme 併用が秀れていることが確認された。

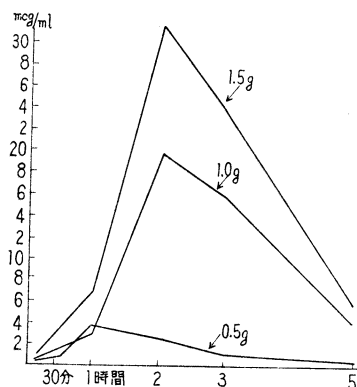
B) 臨床成績

1) 血中濃度: 18 歳, 55 kg, 高校生男子に1日おきに空腹時 0.5 g, 1.0 g, 1.5 g を服用させ、30分, 1時間, 2時間, 3時間, 5時間に採血し、室温放置し血清を分離し、その血清の抗菌活性を上記の臓器内濃度測定法に準拠して測定した (第4図)。同様に cross over 法を28歳男子に行ない、ほぼ同様の成績を得た (第3表)。この成績から 1.0 g 1回投与で 20 mcg/ml に近い値が得られること、かつピークは各2時間で、5時間には急速に活性値が低下することが知られた。標準曲線は磷酸緩衝液 (pH 7.2) を用いた。

2) 臨床応用成績: 第4表に示すように、12 症例に本剤を応用した。肺感染症6例、尿路感染症5例、胆嚢

炎1例である。著効4, 有効2, 良効3, 無効3の成績であつた。1日の投与量は1.5~3.0gであり, 投与総

※4図 Cephalixin 血中濃度
K.W. 18才 ♂ 55kg
Cross over (縫口)



第3表 CEX 血中濃度 28才 ♂ 62kg

	30分	1時間	2	3	5
500 mg	1.0	3.0	3.2	1.5	<0.1
1.0 g	1.2	3.0	18.0	14.5	4.0
1.5 g	2.0	5.4	28.0	20.3	5.2

(mcg/ml)

第4表 CEX の臨床成績

No.	氏名	年齢	性	病名	起炎菌	投与量		経過	効果
						g × 日	Total		
1		59	♂	気管支喘息	肺炎球菌 10 ⁵ /ml	1.5 × 20	40 g	喀痰量 (150→30 ml) 喘息発作	++
2		24	♂	急性肺炎	G(-) 桿菌(卅) 黄ブ菌(+)	3.0 × 4	12	喀痰量やや減少するも解熱傾向なし	±
3		31	♂	慢性肺炎	混合菌	1.5 × 14	21	不変	-
4		35	♂	腎盂炎	大腸菌 >500 万/ml	3.0 × 4	12	大腸菌消失 臨床症状改善	++
5		39	♀	尿路感染症	大腸菌 >500 万/ml	2.0 × 7	14	菌陰性化, 臨床症状改善 (投与中止後10日目再発)	++ (?)
6		54	♂	肝膿瘍? 腎盂腎炎		2.0 × 3	6	一時解熱するも再発 CER+CP→著効 尿所見は改善	-
7		56	♀	胆のう炎	黄ブ菌	3.0 × 7	21	圧痛消失 白血球, 血液像好転	+
8		72	♂	慢性肺気腫 肺炎	G(-) 桿菌 10 ⁴ /ml	1.5 × 6	9	喀痰量減少傾向 ラ音やや減少	±
9		51	♂	気管支拡張症	混合菌	1.5 × 14	21	不変	-
10		17	♀	肺動脈管開存症	"	2.0 × 10	20	喀痰性状やや改善	±
11		46	♀	尿路感染症	大腸菌 >500 万/ml	2.0 × 7	14	菌陰性化 臨床症状改善	++
12		53	♀	尿路感染症 癌性腹膜炎	黄ブ菌, 腸球菌	1.5 × 5	7.5	尿細菌減少	+

量は6~30gに亘る。著効4例は呼吸器の肺炎球菌感染症1, 基礎疾患を有しない大腸菌性急性尿路感染症3であるが, 尿路感染症3例のうち1例は本剤投与中止後に再発した。有効2例は1例が悪性腫瘍に合併した尿路感染症であり, 他の1例は病原菌性胆嚢炎であつた。

良効3例は慢性肺気腫1, 動脈管開存症に合併した肺炎1, 急性肺炎1でいずれも起炎菌は混合感染菌であつた。無効3例は, 気管支拡張症, 慢性肺炎, 肝膿瘍? 或いは腎盂腎炎の合併症例で前2者の起炎菌は不明, 最終例は起炎菌不明であつた。

肝膿瘍? + 腎盂腎炎例は, 本剤の使用で一時的に解熱したが, 再び高熱を發し, CER+Cpの併用で急速に解熱し, 尿所見も肝腫脹も改善された。

以上を要約すると, 単純な合併症を伴わない感受性を有する起炎菌により惹起される呼吸器感染症と尿路感染症には有効であるが, 混合感染菌による慢性感染症には投与法, 投与量等を向後考慮しなければ有効を期待し得ない。この点は先述の最終例がCER+Cpの併用で改善した点でも示される。

3) 副作用 (第5表): 一括して第5表に示す。末梢血, 肝機能, 尿所見, 自覚症に分類, 表示した。末梢血, 尿, 自覚症は投与前, 投与後に全く異常はないが, 肝機能で投与後のGPTが66になった例があり (第4例),

第5表 CEX の 副 作 用

No.	投与量 Total	末 梢 血			肝 機 能				尿					自覚 症	
		赤	白	血 像	モイレ	膠反	G O T	G P T	蛋白	糖	ウロビ リノー ゲン	赤血球	白血球		円 柱
1	30 g		9600 ↓ 9560		8 ↓ 9	正 ↓ 正	12 ↓ 28	7 ↓ 19	± ↓ ±	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	3~4/視 ↓ 4~6	— ↓ —	なし
2	12	516万 ↓	11600 ↓ 13200	桿状球 19 ↓ 13	7 ↓ 6	正 ↓ 正	15 ↓ 15	8 ↓ 10	± ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	2~3/ ↓ —	— ↓ —	なし
3	21		4400 ↓ 5500		6 ↓ 6	正 ↓ 正	24 ↓ 16	35 ↓ 25	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —				なし
4	12		11500 ↓ 3700				↓ 30	↓ 66	± ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	卅 ↓ —	± ↓ —	なし
5	14		17000 ↓ 7200	好中球 92 ↓ 75	6.3 ↓ 5	正 ↓ 正	24 ↓ 18	18 ↓ 10	± ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	卅 ↓ —	± ↓ —	なし
6	6	517 ↓	10500 ↓ 5700	左方移動 左方移動	5.2 ↓	正 ↓	86 ↓ 38	95 ↓ 38	± ↓ —	— ↓ —	± ↓ ±	3~4/視 ↓ —	卅 ↓ ±	± ↓ —	なし
7	21	435 ↓	12500 ↓ 8300	好中球 77 ↓ 69	7.3 ↓	正 ↓	22 ↓ 26	50 ↓ 8	— ↓ —	— ↓ —	± ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	なし
8	9		7550 ↓ 8500		6 ↓ 5	正 ↓ 正	15 ↓ 15	6 ↓ 4	— ↓ —	± ↓ ±	± ↓ ±	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	なし
9	21		6300 ↓ 5800		↓ 6	↓ 正	↓ 13	↓ 9	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —				なし
10	20	571万 ↓	9650 ↓ 9750	Eosino 15 ↓ 10	7 ↓ 7	正 ↓ 正	13 ↓ 15	2 ↓ 8	± ↓ ±	— ↓ —	— ↓ —	4/視 ↓ —	4/視 ↓ 2~3/視	6~7/視 ↓ —	なし
11	14		8900 ↓ 6200	左方移動 正	7 ↓ 5	正 ↓ 正	20 ↓ 16	18 ↓ 11	± ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	— ↓ —	卅 ↓ —	± ↓ —	なし
12	7.5	462 ↓ 332	4000 ↓ 3900	異 常 ↓ 異 常	9 ↓ 8	正 ↓ 正	19 ↓ 20	15 ↓ 15	± ↓ —	— ↓ —	± ↓ ±	3~5/視 ↓ 2~3/視	卅 ↓ 3~4/視	卅 ↓ 3~4/視	なし

異常値ではあるが、投与前の成績なく意味づけは困難である。胃腸障碍（嘔気、下痢、窩部痛）はなく、難聴等の自他覚愁訴はなかった。

註：i) Glaxo, Lilly 両社から寄せられた薬剤で抗菌力や臓器内濃度に有意の差はなかった。ii) 臨床例中第2例～第7例まで Glaxo 製の本剤、第8～12例は Lilly 社製の本剤を用いたが、第1例は両社製の本剤を半期ずつ投与したことを附記する。

考 察

Cephalosporin C 系抗生剤が、広領域抗生物質として東北大学中村内科において使用された始めは 1966 年の

ことであり、私共は高い血中濃度、高い抗菌力、作用域の広さ、耐性菌に対する有効性、副作用の少ないこと等の故に重症感染症に重用して来し、多くその期待に応え得た抗生物質であつた。しかも大量点滴法³⁾も可能であり、気管支噴霧注入⁴⁾した際にも、有意の副作用を見ることなく、また気管支から血中への移行も優れた抗生物質であることも私共の充分証明した事実であつた。

PC-G から始まり AB-PC に至つた PC 系抗生剤の歴史は Cephalosporin C 系抗生剤にも、同じ過程を期待させるものであつた。我々は、Cephaloglycin を基礎的にも臨床的にも応用の経験がないので、Cephaloglycin

の真の位置づけを知らないが、他の報告をみると経口剤として従来の CER, CET を凌駕する、ないしは匹敵するとは言い難い。

我々は Cephaloglycin に次いで Cephalosporin C 系経口剤 Cephalexin が開発され、Cephalexin について我々自身の手で基礎的に、また臨床的に評価することができた。

抗菌力の面からみて病原菌、大腸菌等に関し検討してみると、他の CER, CET に比しかなり劣ることは明らかである。殊にこの傾向は菌に於いて著明であった。しかし、臓器内濃度、血中濃度の検討成績から見て経口投与でも吸収の極めて良い薬剤であり、かつ臓器内分布も極めてすぐれていることが知られた。抗菌力の劣性を吸収と臓器内分布の良さでカバーできるかどうかは、向後解決しなければならない問題点であろう。

基礎的な問題として臓器内濃度の検討方法について既に報告したが、本剤においては必ずしも十分な検討を加えたとは言い難いが、今日まで同様な方法で行なってきた成績に比較すると臓器内濃度は優れていると言える。

次に、いわゆる細菌細胞壁作用物質 (PC 系抗生剤) と Lysozyme の併用効果は、既に多くの報告をみているが⁵⁾、Cephalosporin C 系抗生剤との併用については未知であるので、Cephalexin と Lysozyme の併用効果を検討した。その結果は極めて著明な併用効果を認めた。すなわち、菌感染マウスの治療を軸として行なったところ CEX+Lysozyme i.p. の効果は CEX 単独の 10 倍以上、CEX+Lysozyme i.m. 併用の効果は CEX 単独の 5 倍の効果があることを *in vivo* を場として確認した。この基礎的実験成績を臨床的には、なお未確認の状態であり、向後この方面の研究を早急に進めたいと考えている。

臨床応用の成績では、単純な合併症のない急性感染症のうち CEX 感性菌の感染症 (呼吸器、尿路感染症) には著効を収め得たが、腎盂腎炎から肝膿瘍を併発した症例には CEX は効果なく、CER+Cp 療法で完治させ得た点は本剤の適応の限界を示すのかも知れない。しかし重症感染症 (基礎疾患の有無に拘わらず) に示した CER と比較した場合、前記の使用法では CEX の効果はやや CER に劣ると断ぜざるを得ない。

しかしながら我々は、本剤の 1 回投与量の検討、1 日投与量の検討が前記実験で終了したとは考えていない。

CEX を CER のレベルにまで効果を増す方法として 1 回使用量を 1.5~2.0 g にし、1 日 2 回法ではどうか等の考慮が向後ますます検討されねばならないであろう。

また、いつばう Cephalosporin C 系抗生剤として、Cephalexin より進んだ、抗菌力が高く、CEX と同程度の抗生剤の出現をも期待している。

Cephalexin 12 経験例でほとんどみるべき副作用を認めなかつた点は CER と同様であつた。

結 語

(1) 喀痰由来菌 64 株の CEX に対する感受性は、6.25 mcg/ml に大きな山をもつ群と ≥ 100 mcg/ml に小さな山をもつ群とに 2 大別される。

(2) 喀痰由来グラム陰性桿菌中 CER より CEX により高い感受性を示す菌は肺炎桿菌であつた。

(3) ラットを使用し臓器内濃度を検討したところ、ピーク値は血液を除き 2 時間値にあり、2 時間値を比較すると腎>肝>肺>血の順となつた。

(4) 菌感染マウスの CEX と CEX+Lysozyme の併用実験を行なつたところ、CEX 単独治療に比し Lysozyme i.p. 併用群は 10 倍以上、Lysozyme i.m. 併用群は 3 倍以上の併用効果を認めた。

(5) CEX 1.5~3.0 g 1 日~6~20 日間の治療を呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 5 例、胆嚢症 1 例、計 12 症例に用いたところ、著効 4、有効 2、良効 3、無効 3 の成績を得た。見るべき副作用はなかつた。臨床効果増大のため 1 回投与量の増加等、試むべき問題が残されていることを示唆した。

文 献

- 1) WICK, W. E. & BONIECE, W. S. : *In vitro* and *in vivo* laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine. *Appl. Microbiol.* 13 : 248, 1965
- 2) WICK, W. E. : Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Appl. Microbiol.* 15, 765, 1967
- 3) 投稿中, 松本慶蔵他
- 4) 投稿中, "
- 5) 中村 隆, 松本慶蔵他 : Flucloxacillin の臓器内濃度を中心とした基礎的研究と、Lysozyme との併用効果について。 *Chemotherapy* 17(7) : 1343~1351, 1969

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CEPHALEXIN

KEIZO MATSUMOTO, SUMIO ARAI, KOICHI YOKOYAMA, KIYO NISHIOKA,

KAZUO ARAI, TAKASHI NAKAMURA and JUNJI SAITO

The 1 st Department of Internal Medicine,

Tohoku University, Sendai, Japan

On cephalexin, fundamental and clinical experiments were performed.

1) The minimum inhibiting concentrations of cephalexin against *Staphylococcus aureus* from sputum of respiratory infectious diseases were divided to the two types. The first type was one group of peak titer 6.25 mcg/ml and the second type was the other group of ≥ 100 mcg/ml.

2) Friedländer bacilli were more inhibited by cephalexin than cephaloridine.

3) The tissue concentrations of rats with cephalexin were measured by cup assay. The results of this experiment were that at one hour after indicated that they distribution were kidney>liver>lung>blood.

4) The infected mice by *Staphylococcus aureus* (Smith strain) were treated by cephalexin only and the combination therapy of cephalexin and lysozyme i.p. The results of this therapeutic forms were that cephalexin+lysozyme was best, and secondary good result was gained by cephalexin+lysozyme i.m.

5) Twelve cases of various infections including respiratory infectious diseases 6, urinary infections 5, cholecystitis 1 were treated by cephalexin (1.5~3.0 g/day). The significant effects were demonstrated in 9 of 12 cases.

There were no side effects in all cases.