

Cephalexin-Lilly の外科領域における使用経験

上村良一・石井哲也・島本 学・横山 隆

広島大学外科学第一教室(主任:上村良一教授)

横山 吉宏・伊藤 一郎

東洋工業病院外科

(昭和 44 年 6 月 12 日受付)

緒 言

1955 年, NEWTON, ABRAHAM は放線菌 *Cephalosporium acremonium* が Penicillin に類似した物質を産生することを発見し, これを Cephalosporin C と名づけた。

現在までに市販されている合成 Cephalosporin C 系抗生剤には Cephalothin (以下, CET と略す), Cephaloridine (以下, CER と略す) の 2 種類があり, いずれも広範囲な抗菌スペクトルを有し, Penicillinase に安定であると云う特性を持つほか, 他の抗生剤との交叉耐性がなく, さらに殺菌的に作用する等の特徴をもっている。

しかしながら, これらは内服しても消化管から吸収されず注射剤として使用されていた。

今回, Cephalosporin C 系抗生剤の 1 つとして, Lilly 社が経口剤 Cephalexin (以下, CEX と略す) を開発し, 教室でもこれを使用した臨床例を経験したので報告する。

感受性分布

感受性試験は階段平板希釈法に従がい 0.2~100 mcg/ml の各濃度系列の CEX を加えたハート・インフュージョン培地を作製し, トリプトソイブイオン 37°C, 24 時間培養菌液を画線塗抹し, 37°C, 24 時間培養後, 最小発育阻止濃度 (以下, MIC と略す) を測定した。

1. Gram 陽性菌の CEX に対する感受性

1968 年に病巣から分離した病原性ブドウ球菌 (以下,

ブ菌と略す) 39 株の CEX に対する感受性をみると, 図 1 のような成績を得た。すなわち, MIC 0.78 mcg/ml に 43.8% のピークがあり, 100 mcg/ml 以上の高度耐性株は 5.1% であった。その MIC の平均値 (以下, M と略す) は 1.94 mcg/ml で標準偏差 (以下, S. D. と略す) は 2.09 であった。

この成績は従来の CET, CER にはややおとるが, 39 株中耐性株は 2 株という良い感受性を示している。

ブ菌に対する CEX, CET, CER の MIC の相関 r をみると, CER-CET, $r=0.915$, CET-CEX, $r=0.816$, CER-CEX, $r=0.749$ といずれも高い相関を示した。

CEX は Penicillinase によつてほとんど分解されないで PC 耐性ブ菌に対しても強い抗菌力を示すとされている。

2. Gram 陰性桿菌の CEX に対する感受性

病巣分離 Gram 陰性桿菌 102 株の CEX に対する感受性は図 2 のとおりで, MIC 12.5 mcg/ml に 11.8% と低いピークを示し, 100 mcg/ml 以上に 56.9% と高いピークを持つ 2 峰性である。これは CET, CER とほぼ同様の成績である。

次に Gram 陰性桿菌の各菌種別に, その感受性分布をみると緑膿菌 32 株については図 3 のとおり, 12.5 mcg/ml が 1 株あるのみで他の 31 株は全て 100 mcg/ml 以上であり, ほとんど感受性はない。

大腸菌 23 株の感受性は図 4 のように, 3.13 mcg/ml

図1 病巣分離菌の感受性分布
ブ菌 39 株

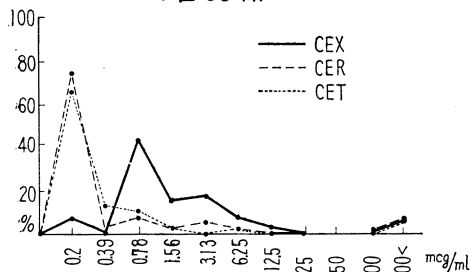
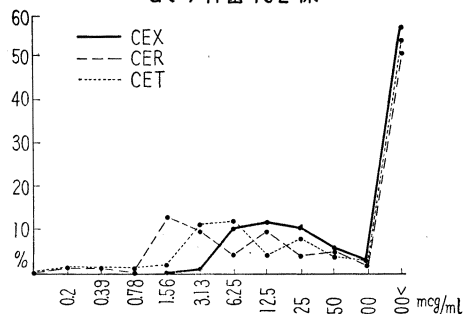


図2 病巣分離菌の感受性分布
G(-) 桿菌 102 株



に1株(4.3%), 6.25 mcg/ml に4株(17.4%), 12.5 mcg/ml に5株(21.7%), 25 mcg/ml に6株(26.1%)で, 他の7株(30.4%)は100 mcg/ml 以上の高度耐性株であつた。

肺炎桿菌 17 株は図5のとおり, 6.25 mcg/ml に6株(35.3%)とピークを示すが, 100 mcg/ml 以上にも3株

(17.6%) が認められた。

変形菌 17 株では 12.5 mcg/ml 以上で, 100 mcg/ml を越すものが7株で 41.2% を占めていた(図6)。

それぞれ菌種別に M と S.D. でみると, 緑膿菌 M=190 mcg/ml, S.D.=0.70, 大腸菌 M=30 mcg/ml, S.D.

図3 Pseudomonas 32株

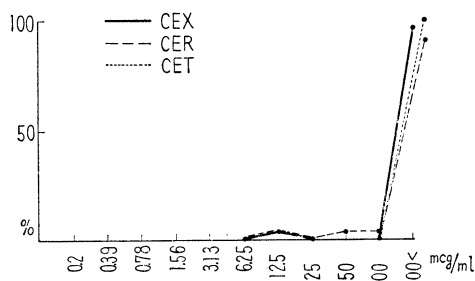


図4 E.coli 23株

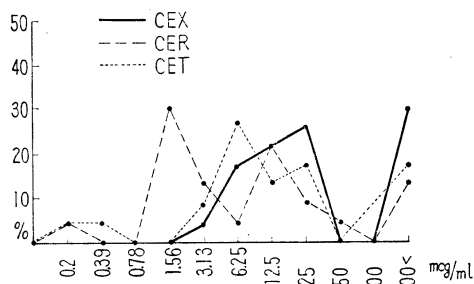


図5 Klebsiella 17株

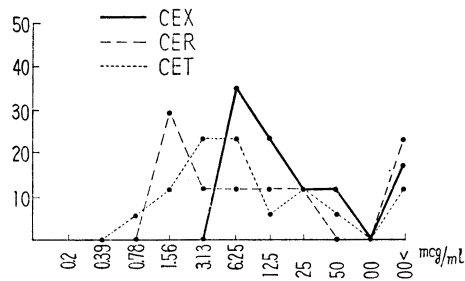


図6 Proteus 17株

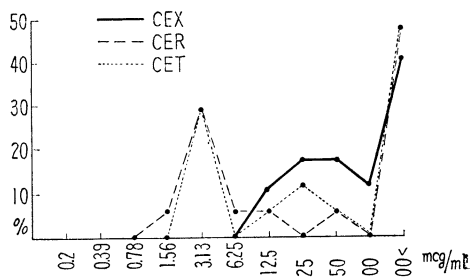


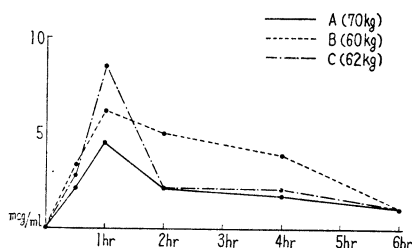
表1 各種抗生剤間の MIC 相関係数 (GNB について)

	KM	NK	AM	PL-B	AB-PC	CB-PC	DOX	C L	G M	CER	CET	CEL
KM		0.681	0.797	0.067	0.504	0.160	0.431	0.129	0.586	0.523	0.499	0.400
NK			0.786	0.071	0.511	0.265	0.540	0.247	0.590	0.451	0.393	0.382
AM				0.134	0.666	0.364	0.671	0.230	0.693	0.457	0.408	0.331
PL-B					0.009	0.150	0.176	0.613	0.242	0.203	0.143	0.250
AB-PC						0.618	0.555	0.065	0.533	0.499	0.381	0.309
CB-PC							0.426	0.028	0.265	0.129	0.031	0.046
DOX								0.266	0.575	0.190	0.115	0.034
C L									0.285	0.169	0.142	0.185
G M										0.415	0.459	0.394
CER											0.804	0.732
CET												0.841
CEL												

N=104

$t \geq (104, 005) \geq (0.195 = r)$

図7 CEX 250mg 経口投与時の血中濃度



=2.00, 肺炎桿菌 M=21.2 mcg/ml, S.D.=1.81, 変形菌 M=74 mcg/ml, S.D.=1.46 という成績で, 肺炎桿菌, 大腸菌が一部感受性域を持つ以外はほとんどが耐性域にあつた。

Gram 陰性桿菌に対する抗生剤の MIC の相関は表 1 のようである。

この中で相関関係の高い順にみると, CET-CEX>CER-CET>KM-AM>NK-AM>CER-CEX>AM-GM 等の順となる。CET・CER と CEX との MIC の相関は当然のことながら, ひじように高い。

血 中 濃 度

CEX-Lilly の血中濃度の測定は健康男子 3 名に 250 mg 経口投与後 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間経過後採血し, 検定菌は *B. subtilis* PCI 219 を用い, ハート・インフュージョン培地上にて, 薄層カップ法で検査を行なつた (図 7)。

成績は図 7 のとおりで, いずれも 1 時間後にピークを示し, 最高 8.5 mcg/ml であつた。平均値をみると 30 分 2.8 mcg/ml, 1 時間 6.4 mcg/ml, 4 時間後 2.5 mcg/ml, 6 時間後 1.0 mcg/ml であつた。なお, 継続投与例が 1 例あつたが, 6 時間毎に 250 mg 経口投与した例で投与後 1 時間, 2 時間, 4 時間で採血検査したところ, 1 時間 12 mcg/ml, 2 時間 9.2 mcg/ml, 4 時間 1.4 mcg/ml であつた。

胆 汁 内 濃 度

胆汁内濃度の測定も血中濃度と同様の測定法で検査を

図8 CEX-500mg 経口投与時胆汁内濃度

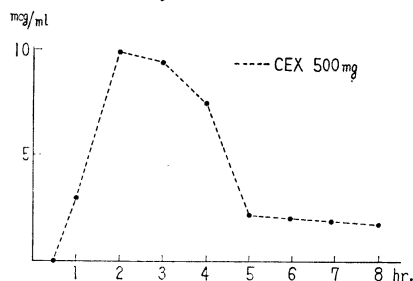
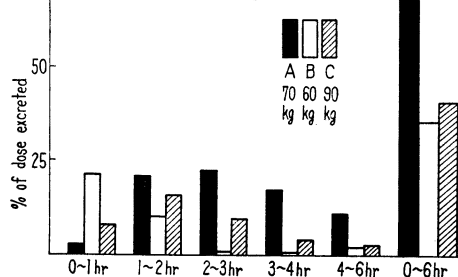


図9 CEX 250mg 経口投与時尿中排泄量



行なつた (図 8)。

閉塞性黄疸で外胆嚢造設術を行なつた 50 歳男子の患者に CEX-Lilly 500 mg 経口投与したところ, 図 8 のとおり, 2 時間でピークに達し, 10 mcg/ml を示し, 8 時間後でも 1.8 mcg/ml の濃度を維持していた。

この成績から胆汁中へもかなり移行するように考えられる。

尿 中 排 泄 量

健康男子 3 名に 250 mg 経口投与して 30 分, 1 時間, 2 時間, 3 時間, 4 時間, 6 時間後にそれぞれ採尿し, 血中濃度と同様の測定法で尿中排泄量を測定した (図 9)。

2 時間後までに 24~31.6%, 6 時間後までに 35.2~75.5% が排泄されており, 平均すると 2 時間後までに 26.8%, 6 時間後までに 50.3% が排出されたことになる。

表 2 CEX 投 与 例

症 例	病 名	検出菌	CEX-S 投与量 (mg)	効 果	副 作 用
1 Y.T.29♂	右 拇 指 瘰 疽	<i>Staph. aur.</i>	1,000×8	(+) 投与後 4 日目抜爪 8 日目治癒	(-)
2 T.S.23♂	化 膿 性 粉 瘤	"	750×5	(++) 切開排膿 2 日目から疼痛排膿減	(-)
3 H.K.61♀	右 上 顎 部 潰 瘍	"	1,000×5	(++) 術前投与排膿減少	(-) GOT 11 GPT 18.
4 K.I.20♂	右 示 指 瘰 疽	"	1,000×3	(++) 切開排膿	(-)
5 K.K.33♂	右 拇 指 瘰 疽	"	1,000×3	(++) 切開排膿	(-)
6 I.I.32♂	顔 面 ム ウ	"	750×4	(++) 2 日目から疼痛, 炎症々状緩解	(-) GOT 10 GPT 8
7 M.N.28♂	右第 1 趾爪周囲炎	"	1,000×3	(++) 切開排膿 3 日目から疼痛減	(-)

臨床成績

臨床投与例は表2のような成績を示した。効果判定は、著効(卅)：投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの。有効(十)：投与後しだいに症状の軽快をみたもの。やや有効(+)：投与後しだいに症状の軽快をみたが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの。無効(一)：症状の不変もしくは増悪したもの、という教室の判定基準に従った。

著効例は7例中3例、有効例は3例、やや有効例1例で、全例有効であった。

外科領域で内服用抗生剤を投与する症例は主として外来患者であり、副作用についての検索は不充分であるが、投与後の肝機能検査や尿量、尿所見等のできたものでは異常はみとめなかつた。また、その他の副症状、副作用もみとめなかつた。

総括

内服 Cephalosporin C 系抗生剤として CEX-Lilly が開発され教室で基礎的検索ならびに臨床的使用の機会を得たので、その結果を報告した。

1) CEX はブ菌に対して強い抗菌力を持っている。また、Gram 陰性桿菌に対しては、大腸菌、肺炎桿菌の一部が感受性を持つ以外はほとんど耐性域にあつた。

2) ブ菌および Gram 陰性桿菌について CEX, CET, CER の MIC の相関関係は共にそれぞれの間に高い相関性を有していた。

3) 血中濃度は1時間後にピークを示し、250 mg 投

与例で最高 8.5 mcg/ml であつた。平均すると、30 分 2.8 mcg/ml, 1 時間 6.4 mcg/ml, 4 時間 2.5 mcg/ml, 6 時間 1.0 mcg/ml であつた。

4) 胆汁内濃度は 500 mg 経口投与の1例のみであるが、2時間でピークに達し、10 mcg/ml を示し、8時間後で 1.8 mcg/ml であつた。

5) 尿中排泄量については健康男子3名で 250 mg 経口投与して測定したが、平均すると2時間後までに 26.8 %, 6時間後までに 50.3% が排泄された。

6) 臨床例は7例で、症例は少なかつたが、全例ブ菌感染で、著効3例、有効3例、やや有効1例で、無効例はなかつた。

7) 副作用、副症状については我々の症例では全くみられなかつた。

参考文献

- 1) W. E. WICK : Cephalixin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Applied Microbiol.* 15 : 4, 765, 1967
- 2) Cephalixin-Lilly Information: 塩野義製薬, 1968
- 3) S. SASLAW, *et al.* : Studies on therapy of Staphylococcal infections in monkeys. III. Comparison of cephalothin, cephaloridine and cephalixin. *Am. J. Med. Sci.* 256 : 136, 1968
- 4) P. BRAUN, *et al.* : Cephalixin and cephaloglycin activity *in vitro* and absorption and urinary excretion of single oral doses in normal young adults. *Applied Microbiol.* 16 : 11, 1684, 1968

STUDIES ON CEPHALEXIN (LILLY) IN SURGICAL FIELD

RYOICHI UEMURA, TETSUYA ISHII, MANABU SHIMAMOTO and TAKASHI YOKOYAMA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

YOSHIHIRO YOKOYAMA and ICHIRŌ ITO

Department of Surgery, Toyōkōgyo Hospital

Cephalexin, an orally absorbed cephalosporin C, was studied through laboratory and clinical investigations and the following results were obtained :

1. Cephalexin was highly sensitive *in vitro* against *Staph. aureus*, but not sensitive against most strains of gram negative bacilli, excepting for some of *E. coli* and *Klebsiella*.

2. A high correlationship of sensitivities between cephalixin, cephalothin and cephaloridine was observed against *Staph. aureus* and gram negative bacilli.

3. The peak blood level was obtained at 1 hour after oral administration of cephalixin and the average blood levels with 500 mg at 30 minutes, 1, 4, and 6 hours were 2.8, 6.4, 2.5 and 1.0 mcg/ml respectively.

4. Biliary concentrations after oral administration of 500 mg to one case were the peak of 10 mcg/ml at 2 hours and 1.8 mcg/ml at 8 hours.

5. Urinary recoveries obtained during 2 and 6 hours after 250 mg oral administration were 26.8% and 50.3% respectively at the average of 3 cases.

6. Clinical experiences of cephalixin were made with 7 cases of skin and soft tissue infections and all cases responded clinically to the drug. No noticeable side effect was observed.