

Cephalexin に関する研究

青河寛次・加村弘幸

神戸健保中央病院産婦人科

山路邦彦

近畿母児感染センター

奥村次郎・小林森作

国立舞鶴病院

(昭和44年6月12日受付)

Cephalexin は米国 E. Lilly 社研究所で合成された新しい Cephalosporin C 系抗生物質である。Cephalosporin C 系抗生物質としては、すでに Cephaloridine および Cephalothin が臨床に供せられているが、これらはいずれも経口投与によつては消化管からの吸収がほとんど行なわれず、非経口投与によらざるを得ない欠点があった。

経口投与が可能な Cephalosporin C 系抗生物質としては、すでに Cephaloglycin が報告されており、我々もその抗菌力および臨床効果に関して報告している。

今回、我々は Cephalexin の提供を塩野義製薬から受け、このものの抗菌力、体内濃度および臨床効果について検討したので、その結果を報告する。

I. 抗菌作用

臨床病巣から最近分離した主要菌株の Cephalexin に対する抗菌力を検討した。

A. 臨床分離株の Cephalosporin C 感受性分布

最近臨床分離した *Staphylococcus aureus*: 100 株および *E. coli*: 100 株につき、諸種 Cephalosporin 系薬剤に対する感受性を追求した。

接種菌量は 10^8 /ml löse を、pH 6.6 の Agar plate 法により 37°C, 24 時間培養した。

(1) Cephalexin 感受性の分布は *Staphylococcus aureus* における分布の peak は 3.13 mcg/ml にあり、1.56~12.5 mcg/ml に主に分布しており、いつばう *E. coli* における分布は 12.5 mcg/ml を peak として、6.25~25 mcg/ml に存在する (第1表)。

(2) Cephalexin の感受性分布を他の Cephalosporin C と比較すると第1図および第2図のようになる。すなわち、病原性ブドウ球菌は、Cephaloridine では 0.2 mcg/ml を peak として 0.1~0.78 mcg/ml に、Cephalothin では 0.39 mcg/ml を peak として 0.2~0.78 mcg/ml において、それぞれ鋭い1相性の山を形成している。従がつて病原性ブドウ球菌に関しては、CER>CET>CEX の順に感受性の良好なことがわかる。また、大腸

Table 1 臨床分離 *Staphylococcus aureus* 100 株および *E. coli* 100 株に対する Cephalexin の MIC 分布

MIC (μg/ml)	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Strain									
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	34	62	50	36	6			
<i>E. coli</i>		1	5	19	30	27	8	5	5

Fig.1 臨床分離 *Staphylococcus aureus* 100 株に対する CEX (—), CER (---), CET (---) の MIC 分布

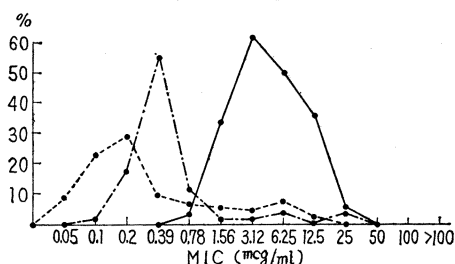
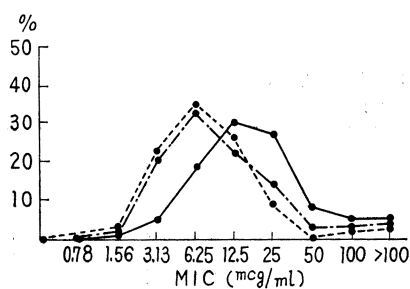


Fig.2 臨床分離 *E. coli* 100 株に対する CEX (—), CER (---), CET (---) の MIC 分布



菌は、Cephalothin では 6.25 mcg/ml を peak として 3.12~25 mcg/ml に、Cephaloridine でも 6.25 mcg/ml を peak として 3.12~25 mcg/ml に、やや鋭い1相性の山を形成している。それゆえ、大腸菌に関しては、

CER=CET>CEX の順に感受性の良好なことがうかがえる。

B. 抗菌作用に関する小括

Cephalexin の抗菌作用は従来報告された Cephalosporin C 系抗生物質にくらべてやや Mild なものである。しかしながら、本剤は経口投与による消化管吸収が極めてすぐれており、そのため極めて高い体液濃度を示すといわれている。この点については体液濃度を各種の条件で測定した成績と併せて考察したい。

II. 体液内濃度

Cephalexin は、現在までに合成された Cephalosporin C 系誘導体のうちで、消化管吸収が最も良好な薬剤であるとされている。

そこで、Cephalexin カプセルを用いて、1 回投与時の血中濃度、尿中排泄量、胎児への移行を確認し、また、連続投与時の血中濃度および尿中排泄量についても検討した。

A. 方法および投与対象

1. 測定方法

Streptococcus hemolyticus D を検定菌とする重層法によつた。

2. 投与対象

対象はすべて健康成人女性で、実験開始当日および終了日に、血液所見、肝機能、腎機能、および尿所見について検索し、異常を認めないことを確認した例である。年齢はいずれも 20~24 歳、体重は 45~55 kg の間に分布している。

3. 投与方法、投与量、および例数

(i) Cephalexin カプセル 1 回投与

10 例に対し、空腹時に 1 回 250 mg, 500 mg, 1,000 mg を、食後に 1 回 500 mg を cross-over して投与した。空腹時の場合には、投与前日夕食を摂取したあと、投与後 4 時間目まで食物類の摂取を禁じた。また前回投

与の影響を避けるために、実験の間隔は 1 週間をあけた。

採血は投与前および投与後 1, 2, 4, 8 時間目に肘静脈から行なつた。また、投与対象 10 例のうち同一の 5 例を選んで 0~2 時間、2~4 時間、4~8 時間尿を採尿した。

(ii) Cephalexin カプセル連続投与

5 例に対し、6 時間毎間隔で、1 回 500 mg の Cephalexin を 17 回連続して投与した。採血は第 1 回目は投与前および投与後 1 時間目に、2 日目から 5 日目までは各日の第 1 回投与直前および投与 1 時間目に行なつた。同一の 3 例を選んで第 1 日目は 6 時間毎に、第 2 日~第 5 日には 24 時間尿をそれぞれ区切つて採尿した。

(iii) 胎児側移行

帝王切開 2 例、経陰分娩 3 例を対象として分娩直前の胎児側移行を検討した。検体として、母静脈血、臍帯静脈血、臍帯動脈血、胎児尿、および羊水をそれぞれ採取した。

B. 結果

(1) Cephalexin カプセル 1 回投与時

空腹時投与による Cephalexin カプセルの血中濃度は第 2 表および第 3 図に示すとおりである。すなわち、

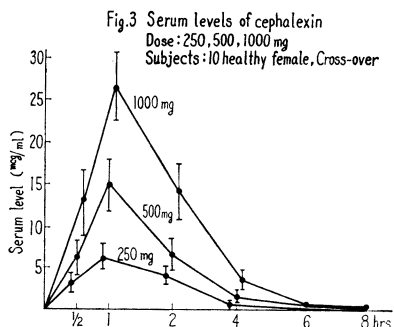


Table 2 Serum levels of cephalexin

Dose : 250, 500, 1,000 mg, fasting

Subjects : 10 healthy female, cross-over

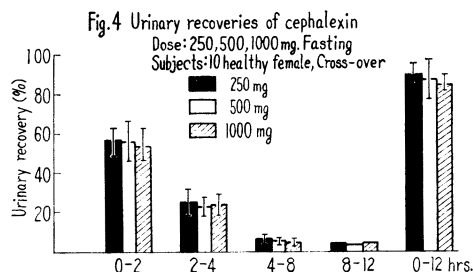
		Time after administration					
		1/2	1	2	4	6	8
	250 mg	3.0±1.3	5.9±1.5	3.9±1.0	0.4±0.5	0.1±0.2	0.0
	500	6.0±2.1	14.8±3.0	6.4±1.8	1.4±0.7	0.5±0.5	0.2±0.3
	1,000	12.5±4.0	26.4±4.2	14.0±3.4	3.4±1.2	0.7±0.7	0.2±0.3
Significance (P<0.05)	250~ 500	(*)	(*)	(*)	(*)	(—)	(—)
	250~1,000	(*)	(*)	(*)	(*)	(*)	(—)
	500~1,000	(*)	(*)	(*)	(*)	(—)	(—)

Table 3 Urinary recoveries of cephalixin

Dose : 250, 500, 1,000 mg, fasting

Subjects : 5 healthy female, cross-over

	Urinary recoveries (%)		
	250 mg	500 mg	1,000 mg
0~2 hrs.	56.2±7.1	55.8±10.6	53.2±9.0
2~4	25.0±5.5	22.6± 6.3	23.3±5.3
4~8	5.8±1.1	5.2± 1.2	4.4±1.2
8~12	2.7±0.0	2.5± 0.5	2.7±0.9
8~12	88.9±4.7	86.1± 9.4	83.6±3.5



Cephalexin 投与後の血中濃度は投与量に応じて直線的に増加し、peak は投与後 1 時間目にみられ、250 mg 投与では、 5.9 ± 1.5 mcg/ml、500 mg 投与では、 14.8 mcg/ml、1,000 mg 投与では 26.4 mcg/ml であった。Peak に達した後は血中濃度は速やかに低下し、投与後 6 時間目には、250 mg 投与で 0.1 mcg/ml、500 mg 投与で 0.5 mcg/ml、1,000 mg 投与で 0.7 mcg/ml に低下する。

尿中排泄量は第 3 表および第 4 図に示すとおりで、投与量にほとんど関係なく 2 時間目までに約 55% が、2~3 時間目に約 25% が、4~8 時間目に約 30% が尿中に排泄される。8 時間目までの総排泄量は約 85% と極めて高い値を示している。

500 mg 投与時の食事摂取の影響は、血中濃度については第 5 図および第 4 表に、尿中排泄量については第 6 図および第 5 表に示したとおりである。すなわち、血中濃度は空腹時には投与後 1 時間に 14.8 ± 3.0 mcg/ml の peak 値を示すのに対して、食後投与では 2 時間目に 9.4 ± 2.5 mcg/ml の peak 値を示した。食事摂取によつて peak に達するまでの時間がかかなり遅れ、peak 値もやや低下するようである。

(2) Cephalixin カプセル連続投与時

500 mg 連続投与時の血中濃度は第 7 図および第 6 表に示したとおりである。各回投与後 1 時間目には投与回数に関係なく、ほぼ $13 \sim 15$ mcg/ml であった。また、投与後 6 時間目には 0.4 mcg/ml 以下であり、この場合

Table 4 Effect of food on serum levels of cephalixin

Dose : 50 mg

Subjects : 10 healthy female, cross-over

Time after dose	Fasting	With food	Significance (P<0.05)
1/2	6.0 ± 2.1	2.1 ± 0.9	*
1	14.8 ± 3.0	5.4 ± 1.5	*
2	6.4 ± 1.8	9.4 ± 2.5	*
4	1.4 ± 0.7	2.7 ± 0.9	*
6	0.5 ± 0.5	0.8 ± 0.5	—
8	0.2 ± 0.3	0.2 ± 0.3	—

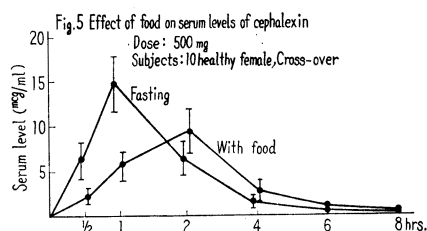
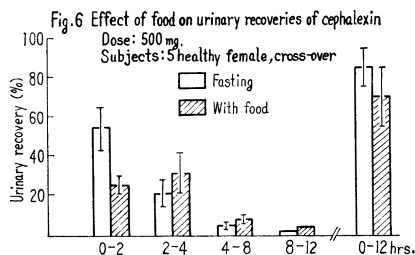


Table 5 Effect of food urinary recoveries of cephalixin

Dose : 500 mg

Subjects : 5 healthy female, cross-over

	Urinary recovery		Significance
	Fasting	With food	
0~2 hrs.	55.8 ± 10.6	25.9 ± 4.1	(*)
2~4	22.6 ± 6.8	31.6 ± 9.6	(*)
4~8	5.2 ± 1.2	8.3 ± 2.1	(*)
8~12	2.5 ± 0.5	3.9 ± 0.9	(-)
0~12	86.1 ± 9.4	69.6 ± 15.5	(*)



にも投与回数による変動は全く認められなかった。

尿中排泄量は第 8 図および第 7 表に示したとおり、投与回数に関係なく $75 \sim 82\%$ であった。

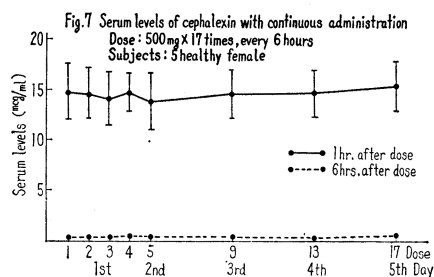
(3) 胎児側移行

Cephalexin カプセル 500 mg 投与時の胎児側移行は第 8 表に示すとおりである。症例によつてやや差異はあ

Table 6 Serum levels of cephalixin

Dosage : 500 mg×17 times, every 6 hours
Subjects : 5 healthy female

Day	Adm.	Time after adm.	
		1	6
1 st day	1 st	14.7±2.9	0.2±0.3
	2 nd	14.5±2.7	0.2±0.3
	3 rd	14.0±2.5	0.2±0.3
	4 th	14.7±1.9	0.4±0.4
2 nd day	5 th	13.7±2.9	0.3±0.4
3 rd day	9 th	14.6±2.4	0.2±0.3
4 th day	13 th	14.7±2.3	0.1±0.2
5 th day	17 th	15.3±2.5	0.4±0.4



るが、母体の静脈血にくらべて、臍帯動脈血ではほぼ等しい濃度を示し、臍帯静脈血では 1/4~1/2 の濃度を示した。胎児の尿には 240~580 mcg/ml とかなり高濃度に移行した。以上の事実から、Cephalexin は胎盤を介して胎児側へかなり移行すると考えられる。なお、羊水中には極めて低濃度に移行したにすぎなかった。

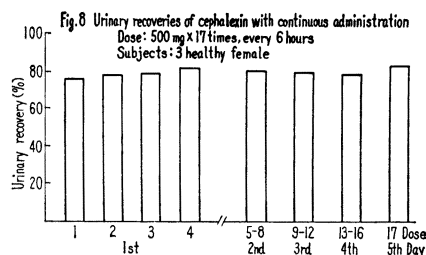
C. 体液濃度に関する小括

Cephalexin は経口投与後極めて高い消化管吸収を示し、投与量に応じて血中濃度もまた直線的に増加することがうかがわれた。主要経口抗生物質に関して従来我々が測定した血中濃度の成績と今回の Cephalexin の成

Table 7 Urinary recoveries of cephalixin with continuous administration

Dose : 500 mg×17 times, every 6 hours
Subjects : 3 healthy female

Day	Dose	Urinary recovery
1 st	1 st	75.8%
	2 nd	78.1
	3 rd	78.2
	4 th	81.5
2 nd	5~8 th	80.5
3 rd	9~12 th	79.2
4 th	13~16 th	78.0
5 th	17 th	82.4



績の比較は第9表に示したとおりである。すなわち、Cephalexin を空腹時投与した場合、peak に達するまでの時間は極めて早く、1時間であるのに対し、Erythromycin estolate および Chloramphenicol では2時間、Tetracycline では3時間目に peak に達した。Peak における濃度を比較すると、Cephalexin では 250 mg 投与で 5.9±1.5 mcg/ml, 500 mg 投与で 14.8±3.0 mcg/ml, 1,000 mg 投与では 26.4±4.2 mcg/ml と極めて高い値を示すのに対し、Erythromycin estolate 300 mg 投与では 2.3±0.5 mcg/ml, Chloramphenicol 500 mg 投与では 5.4±0.8 mcg/ml, Tetracycline 250 mg 投

Table 8 Cephalexin の胎児側移行

臨床診断	分娩経路	投与量, 投与方法	検体採取時間	体液中濃度 (μg/ml)				
				母静脈血	臍帯動脈血	臍帯静脈血	胎児尿	羊水
1 妊娠10ヵ月 CPD	帝王切開	0.5g 空腹時	52分	12.6	9.5	5.3	580	trace
2 妊娠10ヵ月前胎分娩		0.5g 空腹時	210分	4.4	4.1	1.6	—	0.2
3 妊娠9ヵ月	経産分娩	0.5g 食後2時間	74分	9.5	8.7	3.3	240	traec
4 妊娠10ヵ月		0.5g 食後4時間	125分	3.9	3.6	1.1	—	0.3
5 妊娠10ヵ月		0.5g 食直後	180分	2.6	2.2	0.5	—	—

—: 測定せず

Table 9 Serum levels and half life of some antibiotics

Antibiotics	Dose	Route of adm.	Serum level		
			Peak level	Peak-time	Half-life (min.)
Cephalexin	250 mg Fasting	Oral	5.9±1.5	1	54
	500 mg Fasting	Oral	14.8±3.0	1	57
	1,000 mg Fasting	Oral	26.4±4.2	1	60
	500 mg With food	Oral	5.4±1.5	2	58
Erythromycin estolate	300 mg Fasting	Oral	2.3±0.5	2	104
Chloramphenicol	500 mg Fasting	Oral	5.4±0.8	2	186
Tetracycline	250 mg Fasting	Oral	1.1±0.6	3	288

与では 1.1 ± 0.6 mcg/ml であつた。また、peak に達したあとの血中濃度の半減期を求めると、Cephalexin では投与量に関係なくほぼ 55~60 分であるのに対し、Erythromycin estolate では 104 分、Chloramphenicol では 186 分、Tetracycline では 288 分と、Cephalexin にくらべていずれもかなり長い半減期を示している。以上の事実からみて、Cephalexin 投与後の血中濃度の特徴は、極めて速く、高い濃度に達し、その後は速やかに血中から消失する点にあると考えられる。

食事摂取の有無によって血中濃度はある程度の影響を受け、peak までの時間が延長し、peak 濃度もやや低下すると考えられる。

連続投与時の血中濃度もまた、投与後 1 時間目に測定した値は極めて高く、500 mg 投与ではほぼ 13~15 mcg/ml に達する。しかしながら連続投与による蓄積は全く認められていない。

血中濃度が早期に peak に達し、その後速やかに消失するのに対応して、Cephalexin 投与後の尿中排泄も極めて速やかである。500 mg を 6 時間毎に連続投与した場合においても、投与量の約 72~85% であり、蓄積傾向は全く認められない。

Cephalexin の臨床分離菌に対する感受性については前項で報告したとおりであり、Cephaloridine, Cephalothin などの値よりもやや Mild な感じをうけた。しかし、本報にみられるように、Cephalexin 1 回投与時の血中濃度の peak は、250 mg でブドウ球菌に対する MIC 3.13~6.25 mcg/ml を上回る濃度を示し、500 mg 投与で大腸菌の MIC 6.25~12.5 mcg/ml を上回る濃度を示し、500 mg 投与で大腸菌の MIC 6.25~12.5 mcg/ml を上回っている点から考えると、1 回 250~500 mg の投与で十分な臨床効果が予想される。

この点については臨床研究で確認したい。

III. 尿路感染症に対する効果

前項の抗菌力および血中濃度の成績から、Cephalexin

は 1 日 250~500 mg の投与で、*Staphylococcus*, *E. coli* などの発育阻止濃度を上回る血中濃度を示すことがうかがわれる。Cephalexin の産婦人科領域における効果を検討するに当つて、その投与量をどのように定めるべきかを知る目的で、尿路感染症を対象に、1 回 250 mg 1 日 4 回投与（すなわち 1 g/day）と、1 回 500 mg 1 日 4 回投与（すなわち 2 g/day）の効果を Double blind 法を用いて比較した。

本実験に際しては、投薬担当者と、診療担当者とを区別した。

A. 実験方法

(1) 投与対象

対象は産婦人科領域における膀胱炎および腎盂腎炎、総計 80 例である。うち 40 例は他に尿路系の合併症を有しない単純性尿路感染症で、他の 40 例は、化学療法に何らかの障害を与えられられる合併症を有する複雑性尿路感染症である。

(2) 投与方法

単純性例、複雑性例それぞれ来院順に無作為割り付けにより、半数には 1 回 250 mg 1 日 4 回投与し、残りの半数には 1 回 500 mg 1 日 4 回投与した。投与期間は原則的に 1 週間とした。

(3) 効果判定の Criteria

臨床効果および細菌学的効果をそれぞれ以下に述べる基準で判定した。判定は、各症例毎にそれぞれ所定の Trace card に経過を記入し、その結果によつて行なつた。

(i) 臨床効果

投与後 7 日の時点で所定の基準に従がつて判定した。すなわち、尿中細菌が消失し、尿中白血球、赤血球、尿混濁などの尿所見が正常化し、発熱、腰痛、排尿痛などの臨床症状が消失した例を著効 (Excellent) と判定した。尿中細菌が消失し、尿所見および臨床症状が著しく改善した例を有効 (Good) と判定した。また、尿中細

菌が消失しても、尿所見および臨床症状の改善が不充分であつた例、および尿中細菌が消失しなかつたが、尿所見および臨床症状が著しく改善した例をやや有効(Fair)と判定した。尿中細菌、尿所見、臨床症状に改善が認められない例を無効(Failure)とした。なお副作用その他によつて7日間の投与をしえなかつた例は効果不詳(Questionable)として判定から除外した。

(ii) 細菌学的効果

投与前、中、後における尿中細菌の推移を、所定の基準に従がつて判定した。

細菌学的効果は、7日間の投与により菌の消失をみ、さらに14日間のFollow upを行なつたのちにも菌の再発を認めなかつた例を菌消失(PE)と判定した。7日間の投与によつて、いつたん菌の消失をみたが、Follow up期間中に同種菌が尿中に出現した例を同種菌の再発(RSP)とした。また、別の菌が尿中に出現した例を異種菌の再発(RDP)とした。7日間の投与によつて尿中細菌の消失が認められなかつた例を無効(Failure)と判定した。7日間連続して投与しえなかつた例は効果不詳(Questionable)として判定から除外した。

Table 10 1g 投与群, 2g 投与群間の Similarity

		1g/day 群	2g/day 群	両群間の 差 (P< 0.05)
年	令 (才)	23~63 (44.0)	23~66 (42.6)	(一)
体	重 (kg)	39~62 (49.5)	37~62 (50.3)	(一)
臨床 診断	単純性	膀胱炎	12	(一)
		腎盂腎炎	8	(一)
	複雑性	膀胱炎	13	(一)
		腎盂腎炎	7	(一)
検出尿中細菌	1種類	35	36	(一)
	2種類以上	5	4	(一)
尿中細菌の 種類	<i>E. coli</i>	34	34	(一)
	<i>Staph. aureus</i>	4	3	(一)
	<i>Staph. epider.</i>	0	1	(一)
	<i>Proteus sp.</i>	3	3	(一)
	<i>Klebsiella</i>	2	1	(一)
	<i>Pseudomonas</i>	2	2	(一)
	<i>Enterococcus</i>	1	0	(一)
CEX に対する MIC	3.13~6.25	10	10	(一)
	12.5~25	16	19	(一)
	50~>100	13	8	(一)
尿中白血球		39	39	(一)

両群間の差: χ^2 検定, (一) 有意差なし P < 0.05

B. 実験成績

前述の方法によつて観察した Cephalexin 1g 投与群と 2g 投与群の成績内容を分析して、以下の所見を得た。

(1) 1g 投与群と 2g 投与群における投与前病態の同一性

1g 投与群 40 例, 2g 投与群 40 例における投与前の病態について、その同一性を比較したところ、年齢、体重、臨床診断名、Cephalexin 投与前の抗生剤治療歴、起因菌、Cephalexin に対する MIC および尿中白血球に関して両群にほとんど差はなく、両群間の効果を比較するのに極めて妥当な症例であると考えられる(第10表)。

(2) 臨床効果

前述の判定基準に従がつて、両群の臨床効果を判定した結果は第11表のとおりである。すなわち、単純性膀胱炎では、1g 投与群の有効率(著効+有効)は60%(10例中6例)であるのに対し、2g 投与群では54.5%(11例中6例)とほとんど同様の成績を示した。単純性腎盂腎炎では1g 投与群の有効率が50%(8例中4例)であるのに対して2g 投与群では66.7%(6例中4例)とやや2g 投与群の効果がすぐれた傾向を示した。いつぼう、複雑性膀胱炎における成績を比較すると、1g 投与群では50%(10例中5例)、2g 投与群では33.3%(9例中3例)であつた。複雑性腎盂腎炎で

Table 11 Cephalexin の臨床効果

		1日 投与量 (g)	効果を 判定し えた例 数	効 果				効果 不詳
				著効	有効	やや 有効	無効	
単純性	膀胱炎	1	10	2	4	1	3	2
		2	11	0	6	1	4	3
腎盂腎炎		1	8	0	4	3	1	0
		2	6	1	3	2	0	0
複雑性	膀胱炎	1	10	0	5	1	4	3
		2	9	0	3	2	4	2
腎盂腎炎		1	7	0	0	2	5	0
		2	8	2	4	0	2	1
1g			35	2	13	7	13	5
2g			34	3	16	5	10	6
膀胱炎			40	3	18	5	15	10
			29	2	11	7	8	1
腎盂腎炎			35	3	17	7	8	5
			34	2	12	5	15	6
単純性								
複雑性								
総 計			69	5	29	12	23	11

Table 12 Cephalexin の細菌学的効果

		1日 投与量 (g)	効果を 確認し えた例 数	細菌学的効果*				Q
				PE	RSP	RDP	FI	
単 純 性	膀胱炎	1	10	5	1	1	3	2
		2	11	6	1	0	4	3
	腎盂腎炎	1	8	4	2	0	2	0
		2	6	4	1	0	1	0
複 雑 性	膀胱炎	1	10	3	3	0	4	3
		2	9	3	3	0	3	2
	腎盂腎炎	1	7	1	0	1	5	0
		2	8	4	1	1	2	1

* EP: 細菌消失

FI: 消失せず

RSP: 同種菌の再発

Q: 効果不詳

RDP: 異種菌の再発

はこの傾向はさらに著しくなり、1g 投与群では著効または有効例は全くみとめられなかった（7例中0）のに対して、2g 投与群では75%（8例中6例）の有効率を示した。

（3）細菌学的効果

細菌学的効果の成績は第12表に示したとおりである。すなわち、投与7日目の断面における菌の消失率（PE+RSP+RDP）をみると、単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎および単純性腎盂腎炎では、1g 投与と2g 投与の間に全く差を認めず（ $P<0.05$ ）、複雑性腎盂腎炎では明らかに2g 投与が1g 投与よりもすぐれた効果を示した（ $P<0.05$ ）。

Follow up による再発については両投与量間にいずれの疾患群においても有意差はなく、投与量の影響よりもむしろ、臨床病理的に Host 側の因子が密接に関連するものと思われた。

（4）臨床経過の推移

臨床効果が著効または有効を示した例では、尿中細菌は4日以内に大部分が消失した。いつぼう、臨床効果がやや有効または無効を示した例では尿中菌消失に至らない例が多く、*Pseudomonas*, *Proteus* group, *Klebsiella* などが病因菌の場合この傾向が目立つた。

次に、尿中白血球の推移は、著効、有効群ではいずれもきれいに消失しているが、やや有効、無効例ではきわめて不安定な経過をたどっている。

これらの所見および、頻尿、残尿感、排尿痛、尿混濁、腰痛などの臨床症状の推移は1g 投与と2g 投与の間にほとんど差がないようであった。

（5）分離菌の MIC と効果の関係

分離菌の MIC と効果の関係は第13表に示したとお

Table 13 MIC と効果との関係

投与量	臨床効果	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
		3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
1 g/day	著効	2					
	有効	2	5	3	2		
	やや有効			4	3		
	無効				4	5	8
2 g/day	著効	1	2				
	有効	4	3	7	2		
	やや有効				4		1
	無効			3	3	1	6

Table 14 臨床検査値に及ぼす Cephalexin の影響

項 目		測 定 値					正常→異常例の数値
		例数	正 常	正 常	異 常	異 常	
			↓ 正 常	↓ 異 常	↓ 正 常	↓ 異 常	
血液所見	Ht	68	22	2	0	43	39→37 39→37
	Hb	68	34	3	6	25	12.0→11.8 12.0→10.8 14.1→10.8
	RBC	68	17	9	7	35	390→372 393→370 390→360 410→390 390→360 394→370 384→370 390→374 382→345
	WBC	68	65	1	2	0	6,600→3,900
血液生化学	GOT	68	60	1	0	7	31→40
	GPT	68	55	2	1	10	39→35 34→42
	Al-Pase	68	56	2	1	9	15→21
	BUN	67	51	3	3	10	16→24 18→24 18→25

正常範囲 Ht: 38, Hb: 12~16, RBC: 380~450,
WBC: 4,000~9,500, GOT: 8~40, GPT:
5~35, Al-Pase: 7~27, BUN: 8~20

りである。すなわち、MIC が 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ では全例著効または有効であり、12.5~25 $\mu\text{g/ml}$ では有効、やや有効、または無効例がそれぞれみられ、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上ではほとんど全例が無効であった。

（6）副作用および臨床所見

副作用は1g 投与群3例、2g 投与群5例にそれぞれ認められ、副作用による投与中断例はそれぞれ1例であった。その内容は、食思不振、悪心、胃部不快感、軟便であった。

投与前後における諸種臨床検査成績は、1g、2g 投与群とも正常範囲内にある例が、ほとんどであった。投

与後異常値を示した例は、投与前にすでに異常値を示しており、Cephalexin 投与によると思われる変動は全く認めていない（第 14 表）。

C. 臨床効果に関する小括ならびに考案

尿路感染症に対する Cephalexin の臨床効果を 1 日 1 g 投与、2 g 投与にわけて検討した結果、臨床効果では単純性尿路感染症では 1 g と 2 g の間にほとんど差を認めず、複雑性膀胱炎ではやや 2 g 投与群が高い効果を示し、複雑性腎盂腎炎では 2 g 投与群が明らかにすぐれた効果を示した。

また、細菌学的成績でもほぼ同様の結果を示した。しかしながら、臨床症状の推移、尿中細菌の推移、尿中白血球の推移などには投与量にある差はほとんど見出しえなかつた。

これらの事実から考えて、Cephalexin の尿路感染症に対する投与量は通常 1 日 1 g、他に合併症を有する腎盂腎炎など重症例には 1 日 2 g の投与が適当と考えられる。

MIC と効果の関係では 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ では全例が著効または有効、1.25~25 $\mu\text{g/ml}$ では有効、やや有効、無効の例数がほぼ同数程度、50 $\mu\text{g/ml}$ 以上ではほとんど全例が無効で、MIC と効果の間にはかなり明確な関係が認められた。

しかしながら、1 g 投与と 2 g 投与の間にはとくに顕著な差を認めなかつた。しかし、この点については疾患別、起因菌別、合併症の有無別に例数を重ねて、層別し、さらに充分な検討を行なう必要があると考えられる。

副作用は 80 例中 8 例（10%）に認められたが、全例胃腸系に関係するものであり、肝障害、発疹などの重篤なものは認められなかつた。各種の臨床検査値に対しては Cephalexin は影響を与えないように思われた。

IV. 要約ならびに結語

我々は新経口 Cephalosporin C 系抗生物質 Cephalexin について抗菌作用、体液濃度および臨床効果を検討し、次の成績を得た。

(1) 抗菌作用

臨床分離 *Staphylococcus aureus* に対する MIC は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ に大多数の菌株が分布し、*E. coli* に対する MIC は 6.25~25 $\mu\text{g/ml}$ を中心として分布していた。

(2) 体液濃度

血中濃度は極めて高く、空腹時には投与後 1 時間目に peak を示した。尿中排泄率は投与総量の約 80% であった。連続投与によって血中濃度は蓄積傾向を示さなかつた。また尿中排泄率からも蓄積は否定できる。

(3) 臨床効果

1 日 1 g 投与と 2 g 投与間には、複雑性腎盂腎炎を除いて、効果に差は認めなかつた。複雑性腎盂腎炎では 2 g の効果が 1 g にくらべて明らかにすぐれていた。

副作用は消化器系に関するもののみであった。

臨床検査所見に対しては Cephalexin は影響を与えなかつた。

以上の成績により、Cephalexin は尿路感染症に対して充分な効果を持ち、副作用の少ない薬剤と考える。

本論文の要旨は第 17 回日本化学療法学会総会（昭和 44 年 4 月、大阪）において発表した。

Reference

- 1) W.E. WICK : Cephalexin, a new orally absorbed cephalosporin antibiotic. *Applied Microbiol.* 15 : 4, 765, 1967
- 2) P. BRAUN, *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

STUDIES ON CEPHALEXIN

KANJI SEIGA and HIROYUKI KAWAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kobe Health Insurance Central Hospital

KUNIHICO YAMAJI

Kinki Pre- and Post-Natal Infection Center

JIRO OKUMURA and MORISAKU KOBAYASHI

National Maizuru Hospital

Cephalexin, a new oral cephalosporin C, was evaluated through laboratory and clinical investigations and the results were obtained as follows:

1. The MIC values of cephalexin against clinically isolated strains of *Staph. aureus* and *E. coli* were distributed mostly between 1.56 to 12.5 mcg/ml and 6.25 to 25 mcg/ml respectively.

2. Cephalexin was well absorbed by oral administration. After single oral administration of the increasing doses, high blood levels were obtained in proportion to the dose and the peak was at one hour. Urinary recovery obtained during 12 hours was about 80% of the given dose. There could not be observed any cumulative tendency in blood levels or urinary recoveries after repeated administration to healthy volunteers.

3. Clinical response of cephalexin was studied on urinary tract infection on the daily dosages of 1 g and 2 g. No difference of the response was observed between 1 g and 2 g in the infections except the cases of complicated pyelonephritis in which the response of 2 g was statistically better than that of 1 g. There was observed no side effect and no adverse reaction on clinical laboratory findings, although some mild digestive side effects were encountered. It is considered that cephalexin is an effective antibiotic to the infections of urinary tract with few side effect.