

外科領域に於ける Cephalexin-Glaxo の基礎的、臨床的検討

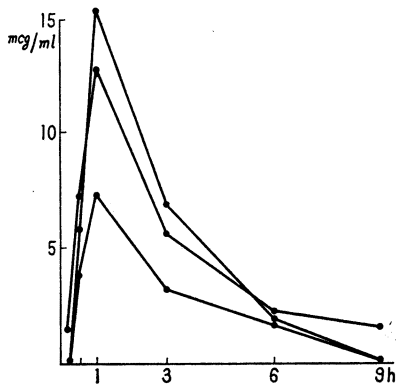
柴田 清人・加藤 剛美・伊藤 忠夫  
 水野 貴男・藤井 修照・奥田 泰夫  
 名古屋市立大学医学部第一外科 (主任: 柴田清人教授)

(昭和 44 年 8 月 5 日受付)

我々は今回 Glaxo-Research で開発された経口投与可能な合成 Cephalosporin 系新抗生物質 Cephalexin-Glaxo (以下 CEX と略す) について血中濃度, 尿中排泄率, 胆汁中濃度, 抗菌力ならびに外科的感染症に対する臨床効果を検討したので報告する。

Fig.1 Serum level of CEX  
 (Oral administration 500mg, 3cases)

Case	Time	15min	30min	1h	3h	6h	9h
A (63kg ♂)		1.45	7.1	12.7	5.6	2.2	1.50
B (57kg ♂)		0	5.8	15.3	6.9	1.8	0
C (58kg ♂)		0	3.8	7.3	3.2	1.75	0



1) 血中濃度 尿中排泄率 (Fig. 1, Fig. 2): 健康 3 例について CEX 500 mg 内服投与時の血中濃度ならびに尿中排泄率を *Bacillus subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法で測定した。なお, 検定用培地は Heart infusion agar を用い, 培地の pH は 6.5 であり, 検体の稀釈, 標準液の調製には 0.1 M Phosphate buffer (pH 6.0) を使用した。血中濃度の Peak は 3 例とも 1 時間後にあり, 15.3~7.3 mcg/ml の値を示し, 3 時間では 6.0~3.2 mcg/ml, 6 時間では 2.2~1.8

Fig.2 Urinary Recovery  
 (Oral administration CEX 500mg, 3cases)

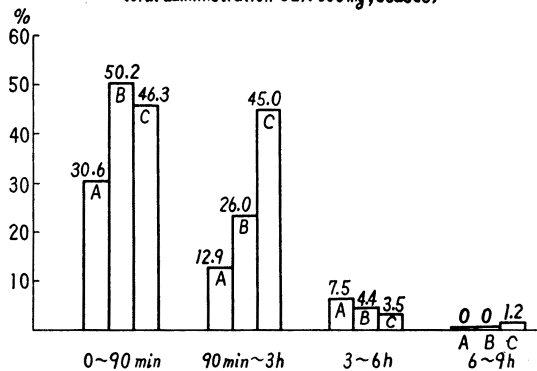


Table 1 Sensitivity distribution of Staphylococci and Gram(-) bacilli to CEX

Strain	Antibiotics	mcg/ml								
		100≤	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	0.8	0.4≥
<i>E. coli</i> (20 str.)	CEX	7		10	2	1				
	CER	5	1		2	5	7			
<i>Pseudomonas</i> (10 str.)	CEX	10								
	CER	10								
<i>Klebsiella</i> (10 str.)	CEX	4	3	2		1				
	CER	3		4	1		2			
<i>Proteus</i> (10 str.)	CEX	7	1	1	1					
	CER	6		2	2					
<i>Staphylococcus</i> (20 str.)	CEX	4	1	2	1	3	2	6		1
	CER		1	2	6	1	2	3	2	3

mcg/ml で9時間後でも1例はなお1.5 mcg/mlと測定可能であった。

Fig. 2 は尿中排泄率を示すが90分以内に50.2~30.6%と高率に排泄されており, 90分~3時間までに45~12.9%, 3~6時間までに7.5~3.5%の排泄率を示し, 6時間以内の平均排泄率は75.7%である。

2) 抗菌力 (Table 1): Table 1 は外科病巣分離菌の CEX, CER に対する感受性を寒天平板希釈法で測定した成績である。試験培地は pH 6.5 の普通寒天培地を使用, 接種菌はトリプトソイブイオン 24 時間培養液 10<sup>8</sup> オーダーを用い, 37°C 24 時間培養後判定した。

*E. coli* では CER については 6.3 mcg/ml, 3.2 mcg/ml

ml に感受性の Peak があるに反し, CEX では全株が 6.3 mcg/ml 以上の MIC を示し, 25 mcg/ml に感受性の Peak がみられる。

*Pseudomonas* に対しては CER, CEX とも 100 ≤ mcg/ml の耐性を示している。

*Klebsiella, Proteus* では CER, CEX ともほとんどの株が 12.5 mcg/ml 以上に分布している。

*Staphylococcus aureus* では 6.3 mcg/ml 以下に CER では 55%, CEX では 60% が分布し, 両者間にほとんど感受性の差異は認められない。

次に *E. coli* と *Staph. aureus* について CEX と CER との交叉耐性を検討した (Fig. 3)。黒丸印は *E. coli* を白丸印は *Staph. aureus* を示している。*E. coli* では CER のほうが 1~3 段階程度感受性が鋭敏である株もみられ

Fig. 3 Comparison of in vitro Antibacterial Activity between CER and CEX

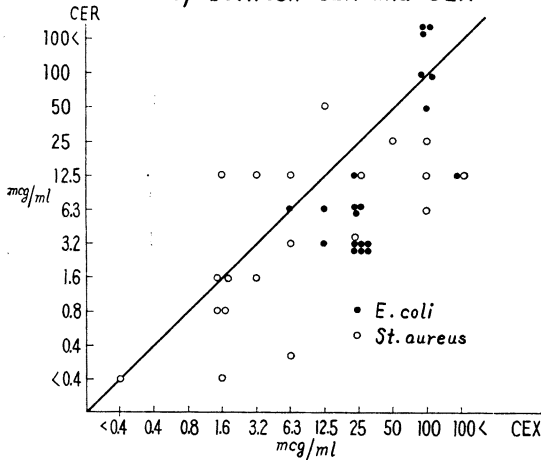


Fig. 4 Pus Level of CEX  
Oral Administration of 500 mg

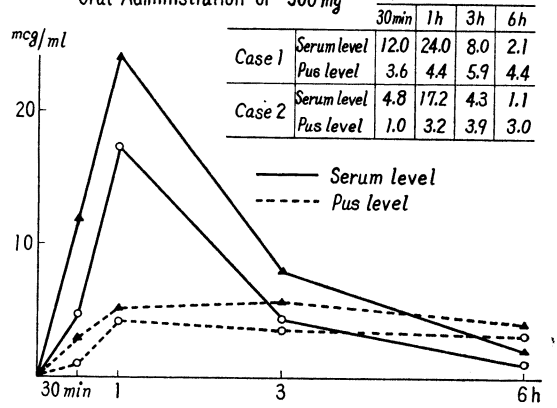


Table 2 Clinical effect of CEX in the surgical field (I)

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity	Dosis × Duration	Effect	Side effect	Re-marks
1	T. A.	27 ♀	Abscess	<i>Staphylococcus aureus</i>	SM. CP. KM. MPI-PC(##) CER 0.8, CEX 1.6	2×3	good	none	incision
2	K. T.	20 ♀	"	"	PC. SM. CP. KM. AB-PC(##) CER 12.5, CEX 3.2	2×5	"	"	"
3	H. K.	24 ♂	"	Culture(-)		2×3	"	"	"
4	M. O.	31 ♂	"	<i>Staphylococcus aureus</i>	SM. CP. TC. EM KM. LM(##)	2×3	"	"	"
5	T. Y.	37 ♀	"	"	SM. CP. TC. EM KM. LM(##)	2×3	excellent	"	"
6	S. F.	42 ♀	Rest abscess of adbominal wall	Culture(-)		2×10	"	"	incision and drainage
7	M. M.	15 ♀	Frunclle	<i>Staphylococcus aureus</i>	CP. KM. EM. TC CER(##)	2×3	"	"	
8	Y. K.	21 ♀	"	"	CP. EM. KM. CER(##) TC(+)	2×5	good	"	
9	S. T.	35 ♂	"	"	SM. CP. TC. EM. KM LM. PC(##)	2×3	excellent	"	
10	T. T.	25 ♂	"	"	SM. CP. TC. EM KM. LM. CER(##)	2×4	good	"	

Table 3 Clinical effect of CEX in the surgical field (II)

No.	Case	Age Sex	Diagnosis	Organism	Sensitivity	Dosis × Duration	Effect	Side effect	Remarks
11	J. S.	12 ♂	Frunculosis	<i>Staphylococcus aureus</i>	CP, TC(##), EM(++) CER 0.4, CEX 6.3	2×5	good	none	Continue after CER
12	R. F.	24 ♀	Perforated peritonitis	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	CP(++) TC(++)	2×4	"	"	
13	O. H.	36 ♀	"	<i>E. coli</i>	CP, TC, KM CER(##)	2×5	"	"	
14	I. S.	62 ♀	"	"	KM(##), CP(++) CER(+)	2×4	none	"	
15	T. Y.	50 ♀	Mastitis			2×3	excellent	"	Protease
16	S. T.	32 ♀	"			2×5	good	"	"
17	A. M.	46 ♂	Wound infection after appendectomy	<i>Pseudomonas</i>	SM(##), CL(##)	2×3	none	"	No drainage with purulent ascites
18	Y. N.	8 ♂	Acute appendicitis	<i>E. coli</i>	TC(##), CP, KM(++) CER 3.2, CEX 6.3	2×6	good	"	
19	I. T.	33 ♂	Acute lymphadenitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	SM, CP, TC, EM KM, CER(##)	2×5	"	"	

たが、CER 100 mcg/ml 耐性菌は CEX 100 mcg/ml で両者に交叉耐性が認められた。*Staph. aureus* でも CER では 2~3 段階程度感受性が鋭敏となつている株もみられるが、一部にはその反対の現象もみられた。

3) 膿汁中濃度 (Fig. 4) : Fig. 4 は 22 才の女子で食道狭窄術後の頸部創感染を来した患者と 44 歳の女子の腹膜炎の患者に CEX 投与時の創液、腹水中の濃度を血清中濃度と比較したものである。膿汁中の Peak は血中の Peak より遅れて現われ、血中のほぼ 1/4 の値を示し、以後かなりの持続性が認められた。

4) 臨床使用成績 (Table 2, Table 3) : 我々は 19 例の外科的感染症に本剤を使用した。内訳は熱性膿瘍および残膿瘍 6 例、癰および癰症 5 例、穿孔性腹膜炎 3 例、乳腺炎 2 例、手術創感染、リンパ腺炎、急性虫垂炎各 1 例であり、その臨床効果は著効 5 例、有効 12 例、無効 2 例で有効率は 89.5% であった。

起炎菌を検出し得たものはブドウ球菌が 10 例と大半を占め、全例有効である。大腸菌等グラム陰性桿菌を検出したものは 5 例でそのうち 2 例は無効であった。

投与量はすべて 1 日 2 g 投与で、投与日数は最短 3 日から 10 日まで、最高投与総量は 20 g である。

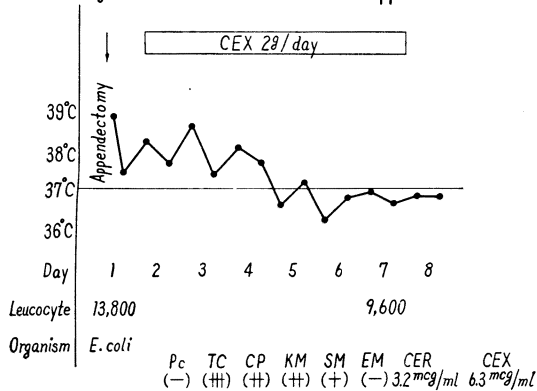
無効症例を検討してみると、症例 14 は虫垂穿孔による腹膜炎の患者で膿性腹水から CER 耐性の大腸菌を検出した症例である。症例 17 は虫垂切除術後創感染の患者で、術後 7 日目手術創の発赤、腫張を来し、創感染が疑われたため CEX を投与したものであるが、投与後 3 日目創縁開し膿汁中から *Pseudomonas* を検出した症例である。

Table 4

Case	Laboratory test	Before administration	After administration
S. F. (42 ♀)	Erythrocyte	454 × 10 <sup>4</sup>	473 × 10 <sup>4</sup>
	Ht	46.5%	48.4
	Hb	80.3%	81.3
	GOT	31 K. unit	40
	GPT	38 "	32
	Al. phosph.	12.8 K. A unit	13
	BUN	12 mg/dl	10
O. H. (36 ♀)	Erythrocyte	432 × 10 <sup>4</sup>	470 × 10 <sup>4</sup>
	Ht	41	45
	Hb	86.5	84.1
	GOT	28	36
	GPT	17	15
	Al. phosph.	8.6	10.2
	BUN	19	15
I. S. (62 ♀)	Erythrocyte	326 × 10 <sup>4</sup>	324 × 10 <sup>4</sup>
	Ht	35.6	38.2
	Hb	70.9	74.6
	GOT	28	32
	GPT	17	20
	Al. phosph.	7.6	9.2
	BUN	8	10

次に 2, 3 の有効であった症例についてのべる。症例 6 は 42 歳の女子、虫垂切除後 1 年してから手術痕部に超鶏卵大の硬結を認め、切開、排膿を施行した患者であるが、大量の排膿持続するため CEX と蛋白分解酵素

Fig.5 Case 18 Y.N (8.♂) Acute appendicitis



とを併用し、投与後3日目ほとんど膿汁分泌の消失をみた症例である。この症例では日をかえて菌検索を2回行なっているが培養陰性であった。

症例12は虫垂穿孔による腹膜炎の患者で術後3日間、Ceporan 500 mg の筋注を行ない効果を得ていたが CEX

の投与に切り変えても有効であった症例である。Fig. 5 は8才の男子、急性虫垂炎で穿孔性であり、腹腔には膿性腹水を認めており、虫垂切除を行ないドレーンを挿入せず閉腹した患者であるが CEX 投与後4日目から下熱、1週間で治癒した症例である。なお、膿性腹水から検出した大腸菌の CEX 感受性は 6.3 mcg/ml であった。

最後に副作用であるが、我々は 19 例中 1 例にも、なら副作用は認めていない。Table 4 に比較的長期間投与した 3 例について投与前後の血液、腎機能、肝機能についての成績を示したが、とくに異常は証明されなかつた。

以上、Cephalexin は内服投与後速やかに高い血中濃度を示し、尿中にも極めて高率に排泄され、膿汁中にも比較的高濃度に移行する。

臨床的にはとくに副作用はなく、高い臨床効果が得られた。

## BASIC AND CLINICAL STUDIES OF CEPHALEXIN IN THE SURGICAL FIELD

KIYOHITO SHIBATA and TAKEMI KATO

The 1st Department of Surgery, Nagoya Municipal Medical College, Nagoya

An evaluation of the antimicrobial activity, absorption, excretion and therapeutic efficacy of cephalixin was made. Results were as follows:

1. Antimicrobial activity: Sensitivities of *Staph. aureus* and Gram-negative rods by cephalixin were compared with cephaloridine and cephalothin. Cephalixin was less active than cephaloridine or cephalothin against clinical isolates from surgical infections.

2. Absorption and excretion: In 3 cases peak serum levels of cephalixin, 7.3~15.3 mcg/ml, were obtained 1 hour after an oral dose of 500 mg. Levels at 6 hours were 1.75~2.2 mcg/ml, and in 1 case measurable levels were present after 9 hours.

Six hours after administration 34.8~50.5% had been excreted in the urine. Following a 500 mg dose, 2 cases gave levels in the pus which reached a maximum 2 hours after the serum level peak. These levels were about one quarter of the concentration in the blood.

3. Clinical results: In 14 cases of various surgical infections, cephalixin gave an excellent result in 5, was effective in 8 and failed in 1 case. No side effects were observed.