

Cephalexin-T の外科領域における使用経験

上村良一・石井哲也・島本 学

岸 明宏・横山 隆

広島大学外科学第一教室

増田哲彦・沖井洋一

広島記念病院外科

(昭和 44 年 8 月 5 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出することを発見し、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もち、Penicillinase に安定であるという特性を有するだけでなく、他の抗生剤との交叉耐性がないこと、いつそう殺菌的に作用すること等の特徴も持つている。

しかしながら、これらは内服しても消化管からは吸収されないので、専ら注射剤として使用していたのであるが、今回、Glaxo 社が開発した経口剤 Cephalexin(以下、CEX と略す)を教室でも使用する機会が与えられたのでその効果について報告する。

感 受 性 分 布

感受性試験検査方法は階段平板稀釀法に従がい、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、トリプトソーヤブイヨン 37°C 24 時間培養菌液を画線塗抹し、37°C 24 時間培養後、最少発育阻止濃度(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 43.6% 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、Mean とする)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 にはやや劣るが 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 γ は

CER-CET が $\gamma=0.915$, CET-CEX が $\gamma=0.816$ CER-CEX が $\gamma=0.749$ といずれも高い相関を示した。

CEX は Penicillinase によってほとんど分解されないので PC 耐性 β -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、12.5 mcg/ml に 11.8% と低いピークを持ち 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, CET とほぼ同様の

図 1 病巣分離菌の感受性分布

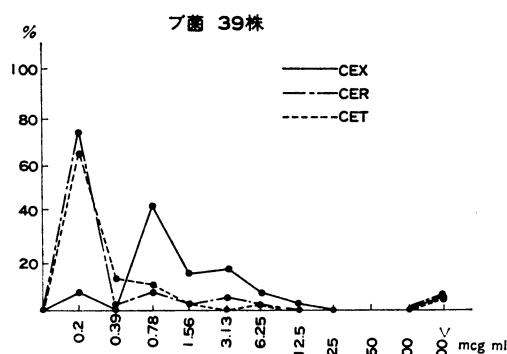


図 2 病巣分離菌の感受性分布

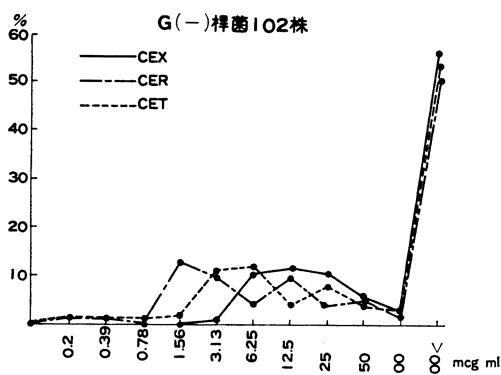


図3 Pseudomonas 32株

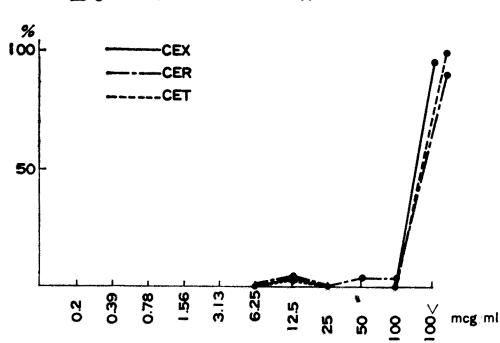
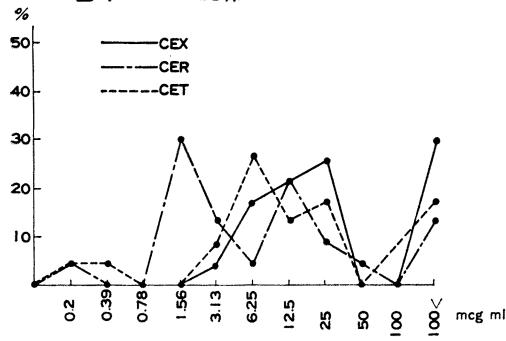


図4 E.coli 23株



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 株はすべて 100 mcg/ml 以上を示し、ほとんど感受性は認められない。

図5 Klebsiella 17株

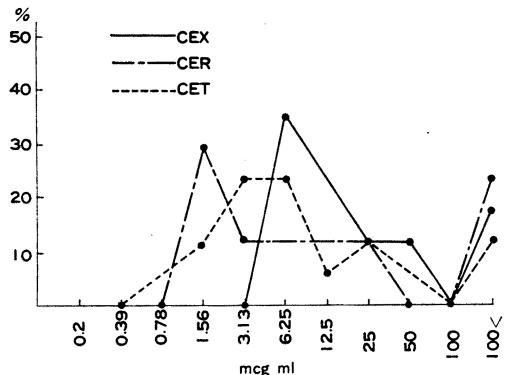
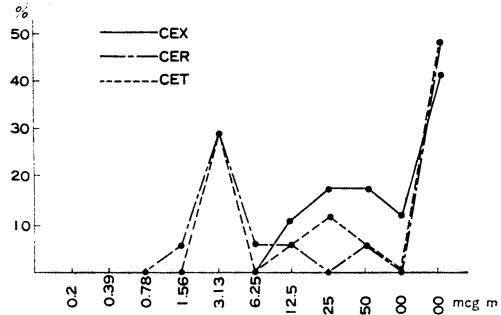


図6 Proteus 17株



大腸菌 23 株については、図4のとおり、3.13 mcg/ml 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%) が感受性を示し、他は高度耐性株であつた。

肺炎桿菌 17 株については、図5のとおり、6.25 mcg/

表1 各種抗生素間の MIC 相関係数 (GNBについて)

	KM	NK	AM	PL-B	AB-PC	CB-PC	D O X	C L	G M	C E R	C E T	C E L
KM		0.681	0.797	0.067	0.504	0.160	0.431	0.129	0.586	0.523	0.499	0.400
N K			0.786	0.071	0.511	0.265	0.540	0.247	0.590	0.451	0.393	0.382
A M				0.134	0.666	0.364	0.671	0.230	0.693	0.475	0.408	0.331
P L - B					0.009	0.150	0.176	0.613	0.242	0.203	0.143	0.250
A B - P C						0.618	0.555	0.065	0.533	0.499	0.381	0.309
C B - P C							0.426	0.028	0.265	0.129	0.031	0.046
D O X								0.266	0.575	0.190	0.115	0.034
C L									0.282	0.169	0.142	0.185
G M										0.415	0.459	0.394
C E R											0.804	0.732
C E T												0.841
C E L												

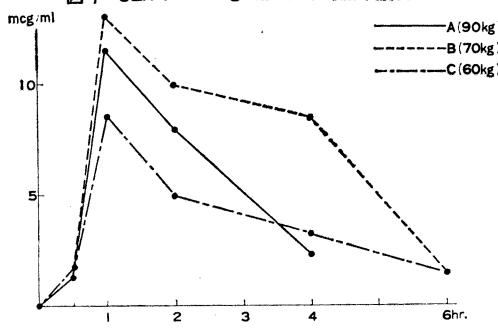
$$N = 104$$

$$t(104, 0.005) \geq (0.195 = r)$$

表 2 CEX-T 投与例

症 例	病 名	検出菌	抗 生 剂 感 受 性								
			C E R	C E T	P C	S M	C P	T C	E M	K M	G M
1 T. K. 12 ♂	限局性腹膜炎	G(-)桿菌	++	++	-	+	+	+	+	++	++
2 H. T. 65 ♀	外傷性化膿性中耳炎	Staph. aur.	++	++	-	++	++	++	++	++	++
3 H. K. 60 ♂	右拇指瘻疽	Staph. aur.	++	++	+	++	++	++	++	++	++
4 M. K. 9 ♂	右大腿部瘻疽	Staph. aur.	++	++	+	++	++	++	++	++	++
5 K. T. 45 ♀	胃癌術後膀胱炎	G(-)桿菌	++	++	-	++	+	+	-	++	++
6 Y. T. 61 ♂	直腸癌術後膀胱炎	G(-)桿菌	++	++	-	-	-	-	-	++	++
7 R. N. 78 ♀	縦隔洞腫瘍術後膀胱炎	G(-)桿菌	-	-	-	-	-	-	-	++	++

図 7 CEX-T 500mg 経口投与時血中濃度



ml に 6 株 (35.3%) の感受性をみとめ、そこにピークを示したが、100 mcg/ml 以上にも同様に感受性を示すものがあった。

変形菌 17 株は、12.5 mcg/ml から 100 mcg/ml 以上までの間に感受性があり、100 mcg/ml 以上が 7 株で 41.2% を占めておる。

Gram 陰性菌に対する抗生剤の MIC の相関は、表 1 のとおりになる。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ょうに高い。

血 中 濃 度

CEX-T の血中濃度の測定は健康男子 3 名 (90 kg, 70 kg, 60 kg) に 500 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で薄層カップ法で検査を行なつた。

成績は、図 7 のとおり、いずれも 1 時間後にピークを示し、最高 13 mcg/ml であった。平均値をみると、30 分 1.5 mcg/ml, 1 時間 11 mcg/ml, 2 時間 7.7 mcg/ml, 4 時間 4.7 mcg/ml, 6 時間 1.4 mcg/ml であった。

図 8 CEX 500mg 経口投与時胆汁内濃度

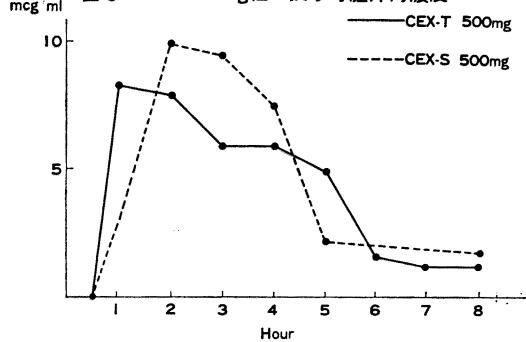
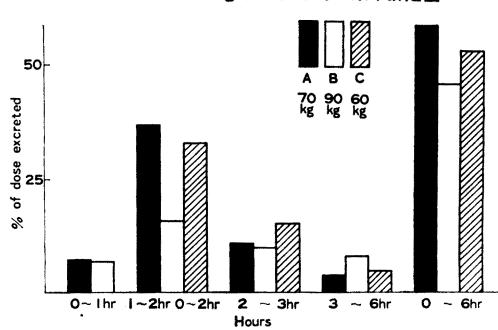


図 9 CEX-T 500mg 経口投与時の尿中排泄量



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した。

閉塞性黄疸で、外胆瘻造設を行なつた 45 歳男子の患者に、CEX-T 500 mg 経口投与して、投与後 30 分から 8 時間まで胆汁を採取し測定した。

成績は図 8 のとおり、1 時間で 8.4 mcg/ml とピークに達し、5 時間まで漸次減少 12.5 mcg/ml, 6 時間から 8 時間までは 1.56 mcg/ml から 1.2 mcg/ml の濃度になつた。

CEX-T 投与量		効 果	副 作 用
mg 1000×5	mg 5000	(++)虫垂切除ドレナージ 投与後1日目下熱	(-)
1000×7	7000	(+)腰痛減少下熱	(-)
1500×3	4500	(++)抜爪切開	(-)
500×3	1500	(++)切開排膿	(-)
2000×7	14000	(++)24時間後下熱	GOT30.5 GPT18
2000×7	14000	(+)72時間後下熱	GOT15.5 GPT30.5
2000×4	8000	(-)症状改善せぬため薬剤変更	GOT16 GPT13.5

この成績から胆汁内への移行もかなりあると考えられる。

尿 中 排 泌 量

健康男子3名に CEX-T 500 mg を経口投与し、1時間後~6時間後まで採尿し、血中濃度の測定と同様の方法で尿中排泄量を測定した。

成績は、図9のとおりになった。

2時間後 22.4~44.2%, 6時間後 40.6~58.6% 排泄されており、平均すると2時間までに 32.5%, 6時間後までに 50.8% が排泄されたことになる。

臨 床 成 績

臨床投与例は、表2のとおりである。

効果判定は著効(++)：投与後48時間以内に著しく症状の改善をみたもの。

有効(+)：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見るが、他の因子が大きく関与したと考えられるもの。

無効(-)：症状の不变もしくは増悪したもの。

という教室の判定基準に従がつた。

症例は7例で、そのうち Gram 陰性桿菌感染4例、
ブ菌感染3例であった。

Gram 陰性桿菌感染の1例は無効であった。

その他は、著効2例、有効2例、やや有効2例であつた。

ブ菌感染例では3例共に CER, CET に感受性(++)であり、Gram 陰性菌で有効であった3例は共に CER, CET に(++)以上の感受性があつた。

入院患者の投与例では投与前後の肝機能、腎機能(尿量、尿所見)について検討したが異常はみとめられず、また投与時にその他の副症状、副作用は起こらなかつた。

総 括

内服 Cephalosporin C 系抗生剤として CEX-T が開発され、教室でそれを基礎的に検索し、また臨床的に使用する機会を得たので、その成績を報告した。

1) CEX はブ菌に対して強い抗菌力を持つておる。しかし、Gram 陰性桿菌は大腸菌、肺炎桿菌の一部が感受性を持つている以外はほとんど耐性域にあつた。

2) ブ菌および Gram 陰性桿菌に対する CEX, CET, CER の MIC の相関関係は共に高い値を示した。

3) 血中濃度は、1時間後にピークをつくり、最高 13 mcg/ml を示した。その平均値は 30 分 1.5 mcg/ml, 1 時間 11 mcg/ml, 2 時間 7.7 mcg/ml, 4 時間 4.7 mcg/ml, 6 時間 1.4 mcg/ml であつた。

4) 胆汁内濃度の成績は、500 mg を経口投与した1例のみであるが、1時間でピークを示し、8.4 mcg/ml, 8 時間目も 1.56 mcg/ml に認められ、胆汁中への移行もかなりあるようである。

5) 尿中排泄量については、健康男子3名について検査したが、500 mg 経口投与後、2時間後までに平均 26.8 %, 6時間後までに平均 50.3% が排泄されていた。

6) 臨床使用例は7(例)であるが、CER, CET に感受性のなかつた Gram 陰性菌感染症だけ無効で、他のブ菌感染症3例、Gram 陰性菌感染症3例は有効であつた。

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。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CEPHALEXIN-T IN SURGICAL INFECTIONS

RYOICHI UEMURA, TETSUYA ISHII, MANABU SHIMAMOTO,
AKIHIRO KISHI and TAKASHI YOKOYAMA

The First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

Cephalexin was developed as oral cephalosporin C antibiotic. We had the opportunity of its basic study and of employing it clinically and the result will be reported as follows.

- 1) Cephalexin has strong antibacterial activity against *Staphylococcus* but is resistant to gram negative bacilli except that cephalexin has sensitivity to a part of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*.
- 2) Correlation coefficient of minimum inhibitory concentration in cephalexin, cephalothin, cephaloridine against *Staphylococci* and gram negative bacilli presented high level.
- 3) Blood concentration reached maximum, 13 mcg/ml 1 hour after administration of cephalexin. The average was 1.5 mcg/ml after 30 minutes, 11 mcg/ml after 1 hour, 7.7 mcg/ml after 2 hours, 4.7 mcg/ml after 4 hours and 1.4 mcg/ml after 6 hours.
- 4) Bile concentration reached maximum, 8.4 mcg/ml 1 hour after oral administration of cephalexin 500 mg in only 1 case and 1.56 mcg/ml after 8 hours and cephalexin seems to remove to bile in considerable degree.
- 5) Urinary recoveries were examined in 3 healthy males. Cephalexin was excreted 26.8% after 2 hours and 50.3% after 6 hours on the average.
- 6) Cephalexin was clinically employed to 7 cases and was effective to 3 cases of Staphylococcal infection and 3 cases of gram negative bacillus infection except one gram negative bacilli infection which has no sensitivity to cephaloridine, cephalothin.
- 7) No side effect was recognized in our clinical cases.