

Cephalexin の基礎的検討および呼吸器感染症への応用

— Aminobenzyl PC との比較成績について —

高平好美・齋藤 厚・加来正敏・原 耕平

長崎大学医学部内科学第二教室

井上 和義・猿 渡 勝彦

長崎大学医学部中央検査部細菌室

(昭和 45 年 1 月 30 日受付)

緒 言

最近相次いで登場した新しい抗生物質の中でも、合成 Cephalosporin C 系薬剤には多くの人の目が向けられ、今日の重症感染症に対する第 1 選択抗生剤であることは異論がないと考えられる。

この合成 Cephalosporin C 系薬剤の内服錠が出来れば、その臨床応用は拡大するし、また外来患者にも使用出来るということから、その登場に大きな期待がかけられていたのであるが、今回その生産が可能となつた。著者らは、供試品 Cephalexin-Lilly(以下、CEX と略す)の供与をシオノギ製薬から受け、基礎的検討(Aminobenzyl Penicillin(AB-PC)との比較)、および呼吸器感染症への応用を試みたので報告する。

基礎的検討

(1) 各種菌株の薬剤感受性について

長崎大学医学部中央検査部細菌室に提出された各種臨床検体からの分離株について、その薬剤感受性のパターンを表 1, 2 に示した。感受性検査には 3 濃度ディスクを用い、(++) 以上を感受性と判定した。CEX のディスク(栄研製)は 5, 10, 30 mg/disk の濃度のものを用いたが、被検株は本年 8~9 月に分離されたものの中から、各種に様にわたるよう菌株を適宜選出して(ディスクの枚数に制限があるため)感受性テストを行なつたが、菌株数が少ないものでは検出頻度に差があることは否めない。

表 1 に示したように、グラム陰性桿菌の薬剤感受性成績では、一般に CER, CET, AB-PC などより CEX のほうに、感受性を有する株が 高率に認められた。その概略について述べると、*E. coli* は CEX に対して 77% の感受性率を示したのに、CET に対しては 67%、CER には 59%、AB-PC には 51% という成績を示しており、CEX と後 3 者との間にはかなりの感受性率の差が認められた。また *Klebsiella* は AB-PC に極めて感受性率が低く(わずか 9%)、CER, CET に対しても 50%、その他の抗生物質にも 32~66% の感受性率を示したのに、

CEX には 89% と最もすぐれた感受性率を示した。病原性が弱いグラム陰性桿菌は、一般に AB-PC および合成 Cephalosporin C 系薬剤に対する感受性率が低いものの、CEX が最も高い感受性を示した。*Haemophilus* は、CEX に対する感受性率が 94% と高かつたが、臨床応用の場合は無効例がみられた。このことについては、後で詳述する。

グラム陽性球菌の薬剤感受性の成績は表 2 に示した。検査株数は少なかつたが、CEX に対し、一般に高率の感受性を示した。*Streptococcus faecalis* は AB-PC に対し感受性が高かつたのに対して、CEX は感受性が全く認められなかつたことは、注目すべき所見である。一般に、臨床的に問題となる *Staph. aureus*, β -*Streptococcus*, *Diplococcus pneumoniae* などは、CEX に対し 100% の感受性率を示していた。

なお、表 1, 表 2 には、昭和 44 年 1 月から 5 月までに各種検体から分離された各菌株の総株における薬剤感受性率を、参考までに各下欄に附記した。

(2) ラットの臓器移行性について

150 g 程度のラットを選び、前日から食餌を制限して空腹の状態、エーテル麻酔後、CEX 30 mg/匹をゾンデを用いて胃内に投与した。1 群 3 匹として、投与後 1/2, 1 $\frac{1}{2}$, 3, 6 時間毎に、断頭により屠殺剖検し、血液、肺、肝、腎を取り出し、生食水を加えてホモゲナイザーで 5 倍の臓器エミュルジョンを作成した^{1,2)}。それらの検体および対照ラットの同様操作の検体は 5°C で 1 昼夜保存した^{1,3)}。

検定菌には *Sarcina lutea* ATCC 9341 を用いて、カップ法で力価を測定、算出した⁴⁾⁵⁾。

なお、AB-PC(Anhydrous 型)も同時に同じ方法で行なつた。

各臓器内濃度の各群の平均値(3 匹平均)を時間毎に図 1 に示したが、ラットの個体差は予想外に少なかつた。

CEX の臓器移行性は、時間的には血中濃度と大略平行し、投与後 1 $\frac{1}{2}$ 時間が最高で、3 時間後もかなり高濃

表 1 Gram 陰性桿菌の薬剤感受性率

菌種	薬剤 検査 株数	CEX	CER	CET	AB- PC	SX	CP	TC	SM	KM	CL	NA	FT	GM
<i>Salmonella</i>	2 0*	100	100	50	50	0	100	100	0	100	100	100		
<i>Citrobacter</i>	5 21*	20	0 10	25 5	20 5	25 43	20 67	40 48	40 67	60 71	100 90	80 76	96	100
<i>E. coli</i>	61 208*	77	59 64	67 58	51 42	11 34	38 53	34 56	41 53	80 63	82 92	89 93	96	98
<i>Klebsiella</i>	44 172*	89	64 56	43 49	9 2	32 41	34 56	48 59	43 59	64 73	89 91	66 75	96	88
<i>E. aerogenes</i>	11 25*	9	0 12	9 17	0 9	27 60	73 56	73 52	73 56	91 60	73 92	91 80	96	95
<i>E. cloacae</i>	2 17*	100	50 35	0 43	100 6	100 56	100 71	100 65	100 65	100 71	100 94	100 82	100	100
<i>Hafnia</i>	2 1*	50	0 0	0 0	0 0	0 100	0 100	50 100	50 100	50 100	100 100	100 100	100	0
<i>Serratia</i>	3 27*	33	0 4	0 0	0 0	0 0	0 15	0 11	0 15	0 15	67 44	33 11	100	96
<i>Proteus</i>	21 50*	52	48 42	52 72	33 50	24 36	76 62	14 18	95 58	81 76	14 6	90 80	66	96
<i>Morganella</i>	4 8*	25	0 13	25 13	25 13	25 29	75 50	50 0	75 52	75 50	0 0	75 75	75	63
<i>Retterella</i>	2 10*	0	0 0	0 0	50 10	0 0	0 40	0 20	0 30	50 60	0 10	0 30	50	90
<i>Pseudomonas</i>	28 65*	4	0 3	0 5	0 3	0 3	7 17	11 15	71 65	18 14	100 100	0 2	9	78
腸内細菌 類似菌	21 65*	29	29 29	24 28	38 30	62 41	62 51	71 65	71 52	71 52	90 78	67 59	63	83
<i>Haemophilus</i>	17 72*	94	82 78	80 86	100 83		100 99	100 97	100 97	100 96	94 97	70 86	100	99

* S 44.1~44.5 分離総株数

度に認められたが、6時間後ではほとんど排泄されていた。

1½時間における各臓器の濃度の順位は、腎 179.7 mcg/g、肝 175.9 mcg/g と両者に大差なく高い濃度であるが、血液は 57.0 mcg/g で、さらに肺は 13.6 mcg/g と最も低い値を示した。要するに CEX は肝、腎に高濃度に移行し、血液には中濃度、肺には低濃度に移行する成績が得られた。

AB-PC の等量投与をこれと比較してみると、各臓器の時間的傾向は大略一致するものの、3時間後における

AB-PC の各臓器濃度はかなり低下していて、排泄が早い結果が得られた。しかし、本実験には Anhydrous 型の AB-PC を使用している。

両抗生剤の各臓器における比較では、肝では AB-PC は CEX の 1/2 以下、腎では 1/3 以下、血液で 2/3 程度の濃度で、CEX は AB-PC より著しくすぐれた高い濃度を示した。しかし、肺への移行性は両者の抗生剤に大差を認めなかつた。

(3) 健康人の血中濃度および尿中回収率

健康成人男子において、朝食を絶食し、空腹の状態

表 2 Gram 陽性球菌の薬剤感受性率

	検査株数	CEX	CER	CET	AB-PC	PC-G	EM	OM	LcM	LM	CP	TC	SM	KM	FT	GM
<i>Staphylo. aureus</i>	11 137*	100	100 96	100 97	100 78	64 70	64 71	73 72	82 78	100 77	82 79	100 72	91 69	73 81	97	99
<i>Staphylo. epidermidis</i>	10 161*	90	90 98	90 98	100 83	100 83	60 55	50 58	70 73	100 71	80 63	50 47	80 70	90 75	98	99
<i>Micrococcus</i>	10 84*	100	90 96	90 96	90 89	90 87	60 68	60 69	60 77	70 71	80 73	50 57	60 60	60 70	100 96	100 93
<i>α-Strepto.</i>	15 64*	100	100 93	100 95	100 100	100 93	100 96	100 93	100 92	100 95	100 98	80 67	100 84	100 33	100	81
<i>β-Strepto.</i>	3 24*	100	100 100	100 100	100 100	100 95	100 100	100 95	100 95	100 100	100 95	66 50	0 42	0 13	100	55
<i>Str. faecalis</i>	14 96*	0	0 23	25 20	100 73	29 28	7 21	7 20	7 19	25 10	36 39	0 5	29 1	71 13	98	36
<i>Diplo. pneumoniae</i>	6 67*	100	100 100	100 94	100 100	100 96	100 100	100 100	100 100	100 100	100 100	100 58	50 61	17 10	100	67

* S44年1月~5月分離総株数

表 3 健康人5名の CEX 500 mg 1回経口投与後の血中濃度の推移 (*S. lutea* によるカップ法)

症 例				血中濃度 (μg/ml)				
氏名	年齢	性	体重 (kg)	1/2 h	1 h	2 h	4 h	8 h
K. I.	40	♂	58	0.7	20.5	29.0	3.5	0
S. N.	24	♂	48	1.1	5.5	6.9	6.0	0.35
Y. T.	36	♂	65	11.5	10.05	10.05	3.2	0
K. S.	27	♂	51	0	36	9.8	1.9	0
H. H.	21	♂	53	18.5	28.0	10.5	2.0	0
平均	29	♂	55	6.36	20.01	13.3	3.3	0.07

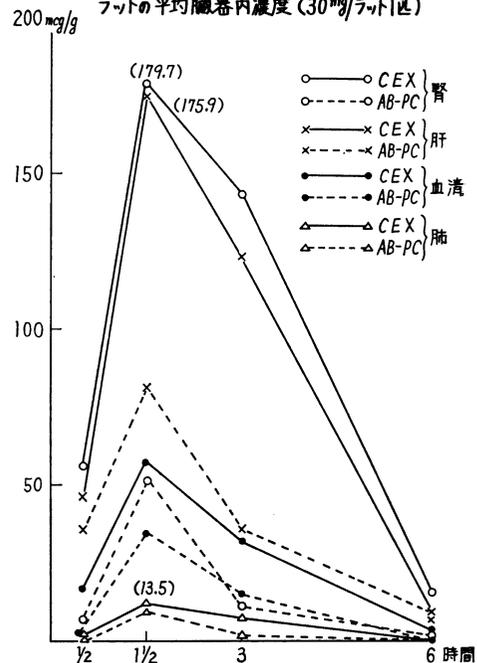
排尿後、直ちに CEX 500 mg を経口投与した。CEX 投与後、30分、1、2、4、8時間の5回採血を行なうと共に、採尿も出来る限り同時刻に採取した。検体中の抗生剤の濃度測定は、先に述べた方法に準じて行なつた(表3、図2)。

平均血中濃度は30分で6.36 mcg/ml、1時間で20.0 mcg/mlと最高に達し、2時間で13.3 mcg/ml、4時間で3.3 mcg/mlと降下し、8時間ではほとんど血中の CEX の測定は不能であつた。500 mg 投与の場合、血中では CEX は4時間までは有効濃度内に保たれていることが認められた。

試みに同じ方法で測定した AB-PC (Anhydrous 型) の血中濃度の平均値と比較すると、CEX は AB-PC の約5倍の血中濃度に達する成績が得られた。

尿中濃度および回収率の成績は表4、図3で示される

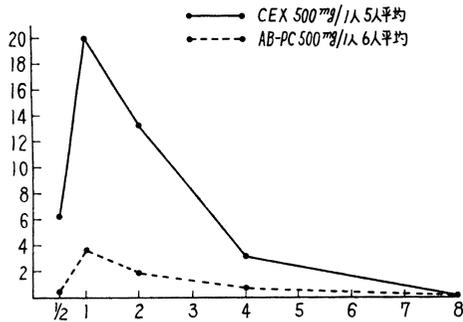
図1 CEXおよびAB-PC (Anhydrous型) 経口投与によるラットの平均臓器内濃度 (30mg/ラット日)



ように個体差がみられた。平均回収量と率からみると2時間が197 mg (34.2%) で最も高く、次いで4時間の195.2 mg (33.8%) とほぼ同じ傾向にあつた。

回収率の総量を時間的にみると、図3で示されたとおり、30分で2.6%、1時間で20%、2時間で54%、4

図2 CEXおよびAB-PC(Anhydrous型)の1回投与における平均血中濃度



時間で 88% に至っていた。投与後 4 時間に 88%, さらに 8 時間後には 100% と全量の排泄がみられ, CEX の吸収, 排泄のすぐれていることが窺われた。

呼吸器感染症への応用

(1) 症例

CEX を呼吸器感染症に使用したもののうち, 比較的経過に興味があつた 3 症例のみを示す。

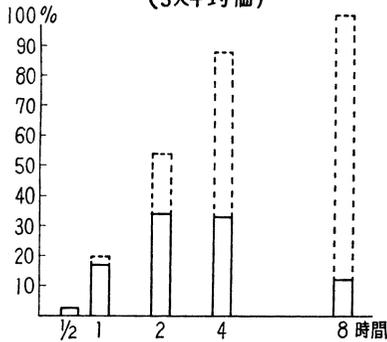
症例 1 24 才 男子 会社員

主 訴 咳嗽, 喀痰および発熱

既往歴 幼少時に肺炎に罹患

家族歴 特記すべきものない

図3 尿中回収率 (5人平均値)



現病歴 幼少時は風邪に罹り易かつた

昭 44. 5. 31 昼頃, 全身倦怠感, 咳嗽, 黄色痰を認め, 6 月 1 日 39°C の発熱と悪感, 頭痛が加わつた。6 月 2 日某病院を受診し, 胸部レ線異常陰影を指摘されて当科に紹介され入院した。

検査所見:

1) 検出 *Haemophilus* (XV 因子要求性) の感受性成績: CEX(##), CER(##), CET(##), AB-PC(+), PC-G(+), EM(+), LiM(-), OL(-), CP(##), TC(##), KM(##), SM(##), CL(##), NA(##), FT(##)。

2) 気管支造影: 右 B_{4,5,12} 枝に軽度の棍棒状拡張と辺縁の不整がみられる。右中葉枝の集束像を認める。

3) Virus (インフルエンザ, アデノ, コクサッキー, エコー), および *Mycoplasma* の抗体の上昇を認めない。

4) 血液検査: 白血球数正常であるが, 急性期に核左方移動があつた。

経過と治療: 図 4 に詳しく呈示した。

臨床診断: 急性気管支肺炎

推定起炎菌: *Haemophilus influenzae*

CEX の効果: 本症例は気管支拡張症に *Haemophilus* が起炎菌となつた気管支肺炎で, レ線所見と臨床所見で

図 4 症例 1 の経過と治療

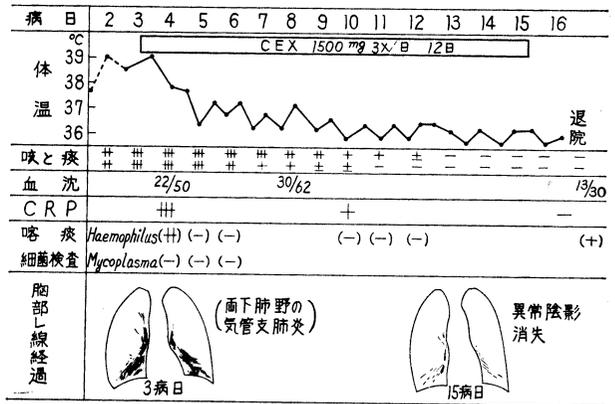


表 4 健康人 5 名の CEX 500 mg 1 回経口投与後の尿中濃度および回収量 (*S. lutea* によるカップ法)

氏名	K. I.			S. N.			Y. T.			K. S.			H. H.			平均回収量 (%)
	尿量 ml	濃度 μg/ml	回収量 mg	尿量 ml	濃度 μg/ml	回収量 mg	尿量 ml	濃度 μg/ml	回収量 mg	尿量 ml	濃度 μg/ml	回収量 mg	尿量 ml	濃度 μg/ml	回収量 mg	
2/1時間	12	160	1.9	19	59	1.1	32	870	27.8	26	0	0	21	2100	44.1	15.0 (2.6)
1 "	12	6300	75.5	15	1300	19.5	22	4200	92.4	30	6000	180	21	6200	130.2	99.5 (17.3)
2 "	32	9000	288.0	26	2700	70.2	43	3800	163.4	50	3600	180	35	8100	283.5	197.0 (34.2)
4 "	48	3000	144.0	59	5600	330.4	112	1900	212.8	240	640	153.6	50	2700	135.0	195.2 (33.8)
8 "	164	620	101.7	86	950	81.7	180	360	64.8	210	320	67	150	240	36.0	70.2 (12.1)
計			611.1			502.9			561.2			580.6			628.8	576.8

CEXが著効を認めた。しかし、CEX投与中止後 *Haemophilus* が再び検出され、退院後も DM-TC を投与した。副作用はなんら認めなかつた。

症例 2 38才 女子 家婦
主訴 喀痰、喘鳴
既往歴 特記すべきものない
家族歴 父、気管支喘息

現病歴 幼少のときから風邪を引き易かつた。昭42年6月頃から発熱を伴う咳、喀痰、呼吸困難を来し、某医で投薬をうけて軽快したが感冒症状を繰返していた。昭和43年7月に同様の症状で某医を受診し、胸部レ線異常陰影を指摘されたが、1週間の治療で陰影が小さくなつたと言われた。その後冬に症状が悪化し、また暖くなつても症状が軽快しないので昭和44年4月15日精査のため入院した。

入院時現症 肺打診上両下肺野やや短、聴診にて両下肺野に大小の水泡音、所々に乾性ラ音も聴取されるが、その他に異常を認めなかつた。

検査所見：

1) 肺機能検査： 4月17日 5月15日
%肺活量 57% 68%
残気率 51.8% 38%
1秒率 64% 71%
%最大換気量 68% 82%
O₂ 摂取量 250 ml/min. 267 ml/min.

2) *Haemophilus* (XV 両因子要求性)、*β-Strepti*, *Pneumococcus* の感受性

	CEX	CET	CER	AB-PC	PC-G	EM	LiM	OL	CP	TC	KM	SM	GM	CL	NA	FT
<i>Haemophilus</i>	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
<i>β-Strepti.</i>	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
<i>Pneumo.</i>	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

3) 気管支造影：左右中下肺気管支に棍棒状の気管支拡張が著しい。

経過と治療：図5に呈示

臨床診断：気管支拡張症

推定起炎菌：*Haemophilus influenzae*

CEXの効果：最初に CEX 1,000 mg 4×1日、7日間投与し、この間 *Haemophilus* の検出菌量がほとんど減少せず、チョコレート寒天上のコロニーは純培養状であつた。しかし、臨床的には喀痰の減少、自覚症の軽度改善がみられた。CEXを2,000 mg 4×1日に増量し14日間経過をみたところ、*Haemophilus* の菌量はやや減少したが、なお多数のコロニーが出現し、ほとんど無

図5 症例2の経過と治療

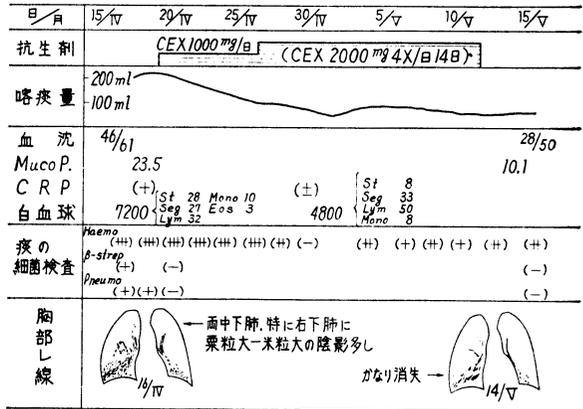


表5 症例の総合成績

症例	年齢	性別	疾患名	推定起炎菌	菌減少効果 CEX投与*			CEX		副作用	総合効果
					同時検出菌	前	中	後	1日量 (mg)		
症例 1	25	♂	急性気管支肺炎	<i>Haemophilus</i>	(+)	(+)	(+)	1500	12	なし	少数の再排菌をみるも他の臨床所見に有効
症例 2	60	♂	急性気管支肺炎	<i>Pneumococcus</i> <i>Haemophilus</i>	(+)	(+)	(+)	1500	14	なし	菌に対してはやや無効 臨床所見に有効
症例 3	54	♂	急性肺炎	<i>Pneumococcus</i> <i>Haemophilus</i>	(+)	(-)	(-)	1500	14	なし	菌および臨床所見から著効
症例 4	63	♀	肺炎	<i>Pneumococcus</i>	(+)	(-)	(-)	2000	7	なし	菌および臨床所見から有効
症例 5	37	♀	気管支拡張症	<i>Haemophilus</i> <i>β-Strepti.</i> <i>Pneumococcus</i>	(+)	(+)	(+)	1000 2000	7 14	なし	臨床所見のみやや有効 起炎菌に対して無効
症例 6	39	♂	肺化膿症	<i>Pneumococcus</i> <i>Staphy. aureus</i>	(+)	(+)	(-)	2000	28	なし	菌、臨床所見ともに有効

* (++) 分離培地上 Calinil 無数, (++) 50~200, (+) 約 50 以下, (-) なし

効と考えられた症例である。胸部レ線、臨床所見は CEX 投与後 3 週間で、かなり改善を認めている。副作用は全くなかった。

症例 3 39 才 男子 土建業

主 訴 咳嗽、喀痰

既往歴 家族歴に特記すべきものなし

現病歴 昭和 44 年 5 月 28 日夜、急に発熱、発汗、軽度の呼吸困難があり、某医にて投薬をうけて昼間は気分がよかつた。しかし夜になると症状が増悪した。5 月 31 日胸部レ線で右中肺野に異常陰影を指摘されて紹介入院した。

検査所見：

Staphylococcus および *Pneumococcus* の感受性

	CEX	CER	CET	AB- PC	PC- G	EM	OL	LiM	LM	CP	TC	FT	SM	KM	GM	された。
<i>Staphylo.</i>	(卅)	(卅)	(卅)	(+)	(+)	(卅)	2,000 mg/日に増									
<i>Pneumo.</i>	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(卅)	(+)	(-)	(+)	量しても <i>Haemo-</i>

philus influenzae との合併例で、その中の 1 例に β -*Strept.* が少数検出されたものがあつた。*Staphylococcus aureus* は、肺化膿症の 1 例で *Pneumococcus* と併存して認められた。

起炎菌に対する CEX の効果は、*Pneumococcus*, β -*Strept.*, *Staph. aureus* などに対しては、有効または著効な成績を示した。しかし、*Haemophilus influenzae* に対しては、再排菌、持続排菌が 4 例中 3 例にみられ、CEX はこれらの菌に抑制的に作用したとは考えられなかつた。特に気管支拡張症（症例 3 で表 5 中の No. 5）では、CEX 投与前に無数にみられた *Haemophilus* が 1,000 mg/日投与により、*Pneumococcus*, β -*Strept.* および常在菌が消失して *Haemophilus* が純培養状に多数検出された。また CEX 2,000 mg/日に増量しても *Haemophilus* は減少せず持続排菌をみたため 3 週間で中止した。

全例において、肝、腎機能、尿所見を主とした副作用の追求を行なつたが、みるべき副作用はなかつた。

考 案

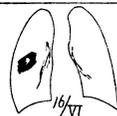
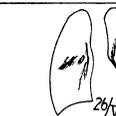
薬剤感受性の成績から考察すると、一般に合成 Cephalosporin C 系および AB-PC はグラム陰性桿菌に対してはやや感受性率が低い傾向にあるが、これらの菌に対しても、CEX は一段とすぐれた感受性を示したことは注目に値する。

Klebsiella の場合、CEX は最もすぐれた感受性率を示したのに、AB-PC にはほとんど感受性が認められなかつた。また、*Streptococcus*

faecalis には AB-PC が最も感受性率が高かつたのに、CEX は全株感受性が極めて低かつたことは、菌の自然に存する性質のように感じられた。この点に関してはまだ報告が見当らず、興味ある問題と言えよう。検査株数を増して今後追求したいと考えている。

CEX のラットの臓器移行性については、腎、肝に高濃度に移行し、血液に中等の濃度、肺に低濃度の移行がみられた。西村ら⁷⁾の成績によると CEX 100 mg/kg をマウスに 1 回経口投与した後、血中濃度が最高を示した 1 時間目に各臓器内移行濃度も最高を示し、腎臓が 60 mcg/g と最も高く、次いで血液の 24 mcg/g、さらに著しく低く肺臓(4.2 mcg/g)、肝臓(1.2 mcg/g)の順となつている。著者らの成績と西村らの成績とでは、肝臓における濃度の点で著るしく異なつていたが、CEX は腸管からの吸収がよく、従がつて血中濃度が高く上昇する

図 6 症例 3 の経過と治療

日/月	1/VI	5/VI	10/VI	15/VI	20/VI	25/VI	30/VI
抗 生 剤	CEX 2000 mg 4x/日 28日						
咳 嗽	+	+	+	+	-	-	-
喀 痰	+	+	+	+	+	+	-
ラ 音	/ / / / / / / /						
血 沈	6/104		25/57		10/25		5/15
白血球	10020			6400			3750
G O T		50					23
G P T		85					30
痰の細菌検査	<i>Staphylo.</i> (+)(+)		(-)				
	<i>Pneumo.</i> (+)(+)		(-)				
胸部レ線							

経過と治療：図 6 に示す。

臨床診断：肺化膿症

推定起炎菌：*Staphylococcus aureus*, *Diplococcus pneumoniae*

CEX の効果：投与後、臨床所見と自覚症状はほぼ改善された。*Pneumococcus* および *Staphylococcus* は 1 週後に検出されず除菌効果を認めたが、3 週後も陰影がわずかに残つていて CM に変更した。肺化膿症としては、ほぼ満足すべき結果が得られた。副作用は認めなかつた。

(2) 総合成績

6 症例に対する総合成績を表 5 に示した（前述の症例 1, 2, 3 は、それぞれ表 5 中の No. 1, No. 5, No. 6 に当る）。病気の度合により差がみられるが、臨床所見と自覚症状に関しては、いずれも有効な成績を示した。

起炎菌は 6 症例中 3 症例が *Pneumococcus* と *Haemo-*

理由から、その中間臓器の肝の濃度が高くても、理由にかなうものと解釈したい^{7,8)}。

いずれにしても肺への移行性は低いので、呼吸器感染症に対しては、成人の1日量を2,000 mg とすることが望ましいと思われる。尿路感染症、胆嚢感染症には1,000 mg 投与で充分の濃度に達するであろう^{1,7)}。

健康人に CEX 500 mg 1 回投与した場合、血中の有効濃度持続時間はおよそ4時間程度であろう^{8,9)}。尿中の回収率は4時間で約90%に達し、吸収、排泄のすぐれた薬剤であることはすでに他の報告でも述べられているところである^{1,8,9)}。

呼吸器感染症への応用については、予想外に著効例が少なかった。その理由としては、第1に CEX の肺臓への移行性が乏しいことが大きな因子であろう。第2に、検討症例の中に、その起炎菌として *Haemophilus influenzae* がかなりの頻度で検出された(気管支拡張症、慢性気管支炎、気管支肺炎の起炎菌として *Haemophilus influenzae* が主役を演じ、これに60~80%も関与すると言われる)^{10~13)}。グラム陰性桿菌である *Haemophilus influenzae* に対しては、合成 Cephalosporin C 系薬剤は、ディスクの感受性とは別に MIC がやや高い傾向にある^{4,10)}ことが認められているので、この菌に対する CEX の抗菌力の如何が問題となろう。第3に、CEX の痰中への移行、すなわち Blood-bronchial barrier に、他の抗生剤と比して差があるかどうか今後追求すべき問題がある。

副作用については AB-PC に多い発疹、アレルギー反応など全く認められず、肝および腎機能、胃腸障害もなら認められなかった。

現在、尿路および胆嚢感染症に対して、臨床効果、除菌効果を検討中であるが、CEX は、それらの臓器移行性、広域抗生剤の中でもすぐれた bacteriocidal な作用、副作用のみられないことなどで、著明な効果を期待出来るものと考えている。

結 語

(1) 臨床検査材料からの分離株を3濃度ディスクを用いて感受性検査を行なったが、グラム陰性桿菌については、CEX が CER, CET および AB-PC よりすぐれた感受性率を示した。

(2) ラットを用いての CEX の各臓器移行性は、腎および肝に高濃度、血液には中濃度、肺には低濃度に移行する成績が得られた。

(3) CEX 500 mg 投与による健康人の血中濃度は、1時間が最高で20 mcg/ml に達し、有効濃度持続は約4時間であった。等量の AB-PC 投与の約5倍の血中濃度を示した。

尿中回収率は投与後4時間で88%の排泄がみられ、CEX は、吸収、排泄が極めて良好であることが確かめられた。

(4) 呼吸器感染症への CEX の応用は、その起炎菌がグラム陽性球菌 (*Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus* など) では有効であるが、*Haemophilus influenzae* が関与する気管支拡張症、気管支肺炎、慢性気管支炎などに於いては有効とは言い難い。

(5) 副作用については、発疹、アレルギー反応など認められず、肝および腎機能、胃腸障害なども認められなかった。

稿を終るに当たり、御校閲戴いた篠島四郎教授に感謝する。

文 献

- 1) 西村治雄: Cephalosporin C 系新抗生物質 Cephalexin (Lilly) に関する実験的評価。最新医学 24: 1756~1766, 1969
- 2) 藤本安雄: 諸種抗生物質の臓器別分布と胆汁内排泄態度に関する研究, 第1編。J. Antibiotics, Ser. B 9(6): 272~293, 1956
- 3) 西村治雄: Cephalosporin C 系新抗生物質 Cephalexin (Lilly) に関する実験的評価。最新医学 24: 1983~1989, 1969
- 4) BRAUN, P. et al.: Cephalexin and cephaloglycin activity *in vitro* and absorption and urinary excretion of single oral doses in normal young adults. Appl. Microbiol. 16: 1684~1694, 1968
- 5) 田中信男, 中村昭四郎: 抗生物質大要——化学と生物活性——。p. 23~28, 東京大学出版会, 1967
- 6) POOLS, J. W., et al.: Physicochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrous forms of ampicillin. Current Therapeutic Research 10: 292~303, 1968
- 7) Glaxo Research: Cephalexin (Cephalosporin Analogue 26/68). 7 Experimental studies. C metabolic studies. 71~110, 1968
- 8) 上田 泰ほか: 新抗生剤の現況。最新医学 24: 1904~1914, 1969
- 9) GRIFFITH, R. S., et al.: Cephalexin; A new antibiotic. Clin. Med. 75: 14, 1968
- 10) UEHARA, S., et al.: The role of *Haemophilus influenzae* in recurrent bronchitis in infants and children. XII international congress of pediatrics. Dec. 1~7, 1968, Mexico.
- 11) MAY, J. R.: The bacteriology and chemotherapy of chronic bronchitis. Brit. J. Dis. Chest. 59: 57~65, 1965
- 12) 上原すず子, ほか: 小児呼吸器感染症の細菌学的診断。小児科診療 31: 18~27, 1968
- 13) 小酒井 望: 肺気管支感染症の細菌検査——痰の検査方法と問題点——。最新医学 8: 715~721, 1963

FUNDAMENTAL STUDIES ON CEPHALEXIN AND
CLINICAL UTILIZATION FOR THE PATIENTS OF RESPIRATORY
INFECTIOUS DISEASES

YOSHIMI TAKAHIRA, ATSUSHI SAITO, MASATOSHI KAKU, KOHEI HARA,
The 2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

KAZUYOSHI INOUE and KATSUHIKO SARUWATARI
Clinical Laboratory, Nagasaki University School of Medicine

1) The drug sensitivity test for the isolated strains from the samples of the patients was conducted by the disk diffusion method, using 3 kinds of concentration in each disk. As the result of the test, CEX was superior to CER, CET and AB-PC as far as gram negative bacilli are concerned.

2) The concentration of CEX in the organs of rats after the administration was high in the kidney and the liver, moderate in the blood, and low in the lungs.

3) In human beings, the maximum concentration in the blood was 20 mcg/ml in 1 hour after 500 mg of CEX administration, the effective concentration in the blood may be retained for 4 hours. This concentration was 5 times higher than that of AB-PC. The recovery rate of CEX in the urine was 88% within 4 hours after administration. It can be said that the absorption and excretion of CEX are smooth.

4) The application of CEX to the infectious disease of the respiratory organs is considered to be effective as long as the pathogens are gram positive cocci (*Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*, etc.). However, it is not so effective for chronic bronchitis, bronchopneumonia, bronchiectasis of which "*Hemophilus influenzae*" takes a part.

5) Any ill effects such as rash, allergic reaction, damage to the liver or the kidney, gastrointestinal distress could not be observed at all.