

呼吸器感染症に対する LCM 筋注静注法の効果

中村 隆・松本慶蔵・横山 紘一

東北大学中村内科

林 雅人・田村 譲

平鹿総合病院内科

斎藤 順治・川上 倅司

仙北組合総合病院内科

伊藤 政志

由利組合総合病院内科

(昭和 43 年 2 月 22 日受付)

序 言

病原菌の各種抗生剤に対する耐性の促進はかかる病原菌による感染症の治療を困難にしているのは事実であるが、耐性化を強調することにより、病原菌の各種抗生剤に対する感受性分布が地域により大きく異なるとの事実を忘却させていることも事実であろう。慢性感染症を主として収容する大学病院と第一線病院の分離菌の感受性はかなり異なっているものがある¹⁾。

次に、各種 Macrolide 系抗生剤の出現は交叉耐性や各個薬剤の特殊性に混乱を招いているかの印象がある。LCM は感受性の立場から Macrolide 系抗生剤と著しく類似するが、その抗菌力は LM, SPM に近く、EM, OM とは異なつた範疇に入る^{2,3)}。更に内服ともに注射用製材の効果も大いに期待されるので、呼吸器感染症を中心にその効果を主として第一線病院に於いて検討した。

第3に、近年注目せられている L 型菌は主として泌尿器科系に於いて注目されるが^{4,5)}、敗血症等に於いてもその存在が推定され、かかる症例に於いて LCM(Linco-

cin : 以後 LCM と略) 治療により興味ある結果を得たので報告する。

A. 基礎編

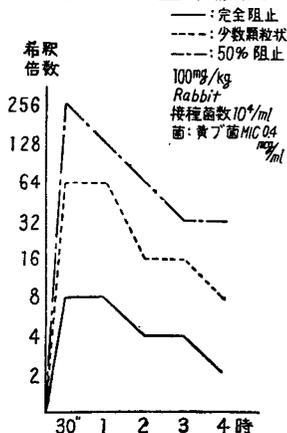
1) LCM の血中濃度(図 1)

3 kg 家兎に LCM 100 mg/kg を筋注し、血清希釈系列に LCM MIC 0.4 mcg/ml の菌 10⁴/ml を加えてその増殖阻止を経時的に検討した。判定は 24 時間後に行ない、i) 完全阻止、ii) 顆粒形成は認められるが平等混濁は無いもの、iii) 濁度で対照濁度と比較し、50% 抑止されていると判定されるもの、以上の3段階で行なつ

表 1 ブ菌のマクロライド系抗生剤感受性の関係

No.	EM	OM	LM	SP	LCM
1	>100	100	>100	50	>100
2	>100	100	>100	>100	>100
3	>100	>100	>100	>100	>100
4	>100	>100	1.6	6.2	1.6
5	>100	>100	12.5	25	>100
6	>100	>100	100	>100	100
7	>100	>100	1.6	12.5	0.4
8	>100	>100	1.6	3.1	0.4
9	>100	>100	>100	>100	>100
10	100	50	1.6	6.2	0.8
11	3.1	1.6	3.1	12.5	12.5
12	1.6	3.1	0.8	3.1	0.4
13	0.4	1.6	1.6	3.1	0.8
14	0.4	1.6	1.6	3.1	0.8
15	≦0.2	0.4	0.8	0.4	≦0.2
16	≦0.2	0.8	1.6	3.1	3.1
17	≦0.2	0.4	0.4	0.4	≦0.2
18	≦0.2	0.4	1.6	3.1	0.8
19	≦0.2	0.4	0.8	3.1	0.4
20	≦0.2	0.4	1.6	3.1	12.5

図1 Lincocin 血中濃度



た。このような判定方法の意義については、体液と薬剤の出合に於いてこのようなことがあると推測されるからである。この成績は、i) 30分値では血清希釈8~256倍でも、なんらかの阻止効果があること、ii) 4時間でも完全阻止効果を含め64倍血清希釈でも抑えており、最高値の1/4に落ちるにすぎないことを示している。

2) フ菌の Macrolide 系抗生剤感受性の関係 (表 1)

従来の諸氏の報告⁶⁾にも見られるが、LCMのMacrolide系抗生剤4剤とのMIC相関を検討した。呼吸器由来の病原菌20株を使用した。この成績より次の3点を知り得た。

i) これら4種抗生剤に比し LCM は感受性保存が最も高いこと。

ii) Macrolide 系高度耐性菌に対しては LCM もやはり耐性を示し、交叉耐性が存在すること。

iii) 感受性面からみると、LCM は EM, OM グループとは異なり、LM, SPM グループに入るものであること。

B. 臨床編

1) 対象は関連病院の症例も含み総計22症例で、呼吸器感染症を主とした。

2) 用法22例中18例はいづれも LCM 600~1,800mg/day 筋注または1,200mg/day 静注を行なった。静注最高は90日間におよぶものがある。

3) 成績(表2)。全般に肺化膿症、気管支拡張症、気管支肺炎に秀れた効果を示した。肺化膿症6例に対し1日1,200mg 静注法を行なった場合の効果は著効例4、有効1、一時有効のち無効を示したものの1例であった。気管支肺炎8例に対しては600mg 筋注、1,200mg 静注、2.0g 経口投与等を行なった場合、著効3、有効1、良効3を示し、この8例中病原菌を分離したものが4例あり、それらは著効2、不明1、良効1の成績を示したことは興味深い。

4) 症例1(図2)

表2 Lincocin の臨床効果
著効卅, 有効卅, 良効十, 無効一

氏名	年齢	性別	病名	分離菌	Lincocin 投与法	効果
1	51	♂	肺化膿症	ナイセリヤ	1,200 mg i.v 30日 2.0 g p.o 25	卅
2	52	♂	"	グラム(+)球菌	1,200 mg i.v 30	卅
3	70	♂	"	ナイセリヤ	1,200 mg i.v 18	一時(卅) 後に(-)
4	42	♂	"	グラム(-)桿菌	1,200 mg i.v 16 600 mg i.m 8	卅
5	37	♂	"	病原ブ菌	1,200 mg i.v 30	卅
6	77	♂	"	グラム(+)球菌	1,200 mg i.v 26 600 mg i.m 3	卅
7	30	♀	気管支拡張症	溶連菌	1.0 g p.o 62	卅
8	64	♂	"	ナイセリア 溶連菌	2.0 g p.o 14	卅
9	23	♀	"	病原ブ菌 緑連菌	600 mg i.m 5 2.0 g p.o 7	卅
10	53	♀	気管支肺炎	病原ブ菌	1,200 mg i.v 3	?
11	32	♂	"	?	1,200 mg i.v 34 2.0 g p.o 14	卅
12	47	♂	"	病原ブ菌	2.0 g p.o 17	卅
13	29	♀	"	?	1,200 mg i.v 7 2.0 g p.o 14	卅
14	29	♀	肺(十胃)炎 癌	病原ブ菌	1,200 mg i.v 1 600 mg i.m 7	+
15	46	♂	肺炎	緑連菌	600 mg i.m 3 2.0 g p.o 5	+
16	15	♂	"	グラム(-)桿菌	2.0 g p.o 15	+
17	34	♀	"	病原ブ菌	600 mg i.m 3 2.0 g p.o 22	卅
18	70	♂	慢性気管支炎	肺炎球菌	1,200 mg i.m 5	卅
19	40	♂	気管支梢炎	インフルエンザ 菌(10 ⁶ /ml)	1,800 mg i.m 15	-
20	64	♀	膿胸	グラム(+)球菌	1,200 mg i.v 90	+
21	31	♂	(十気管支拡張症) (細菌性心内膜炎) +P.D.A	グラム(-)桿菌	1,200 mg i.v 29	+
22	30	♀		緑連菌	1,200 mg i.m 8	卅

77 歳, 男, 肺化膿症

約50日前より感冒感, 喀痰, 右胸痛があり, 約10日

図2 症例 77才♂肺化膿症

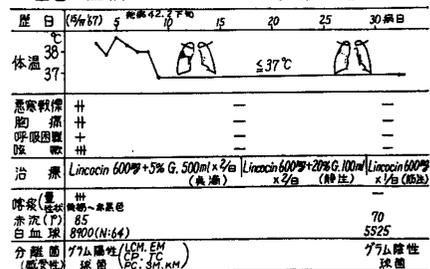




写真 1

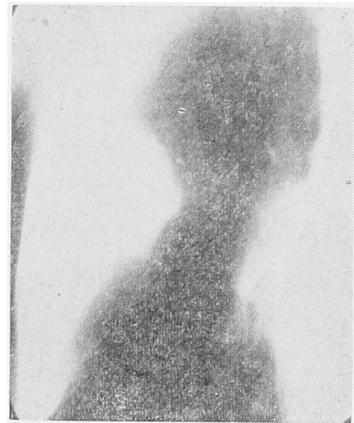


写真 3



写真 2

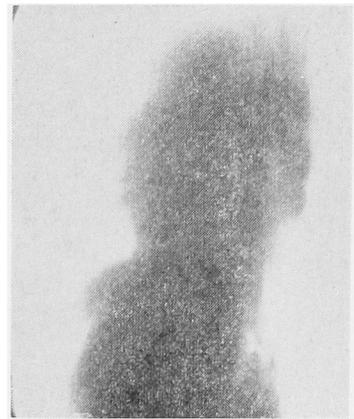


写真 4

後より某医の治療を受けていたが軽快せず、赤黒色の痰を喀出するようになり転院入院した。39°Cの発熱、呼吸困難もあり、多量の黄褐～赤黒色痰があつた。分離菌はグラム陽性球菌で、LCMに感受性を示した。直ちにLCM 600 mg+5% Gulcose 500 mlの点滴静注を1日2回施行し、入院後9日目には完全に解熱した。入院17日目よりLCM 600 mg+20% Glucose 100 mlの1日2回静注法を行ない、29日目よりLCM 600 mg 1日1回筋注法に変更した。効果は著明であるが、解熱が9日目であることは、発病後約50日にして治療を受けたためであろうと推定される。写真1、写真3は入院時のX線写真で、写真2、写真4は入院後36日目に撮影したものである。他の抗生剤は使用していない。副作用は認められなかつた。

5) 症例 2 (図 3)

52 歳, 男, 肺化膿症

約 20 日前より感冒感あり, 発熱, 咳嗽, 喀痰があつた。某医で感冒の治療を受けたが軽快せず, 10 日前よ

図 3 症例 52才 肺化膿症

歴日	30/4/1	42.5.7 発熱	5	10	20	29/4/87
39°C	38°C		37°C		37°C	
37°C	37°C		37°C		37°C	
疾患別	LCM+20% Glucose 20ml x 2回 x 30日間					
薬剤別	Asberin 1.0 Medicor 0.6					
全身状態	++					
呼吸器	++					
消化器	++					
泌尿器	++					
循環器	++					
血液	WBC 20,000					
尿	尿糖 陽性					
検査	分離菌 肺炎球菌 (LCM, EM, MPC Sensitive)					
治療	20% Glucose 100ml					
経過	発熱 39°C → 37°C					
検査	WBC 10,000 → 5,000					
検査	尿糖 陽性 → 陰性					
検査	尿糖 陽性 → 陰性					

り右胸痛があり、5月30日転院入院した。入院時 39°Cの発熱、悪寒、呼吸困難があり、多量の暗褐色、悪臭ある喀痰を排出した。喀痰分離菌はグラム陽性球菌で、LCMには感受性を示した。CLM 600 mg+20% Glucose 20 ml 1日2回静注法を30日間行なつた。3日後解熱し、症状も著明に改善された。他の抗生剤は使用していない。副作用はなんら認められなかつた。写真5は入院時で、写真6は入院33日目のX線写真である。

6) 症例 3 (図 4)

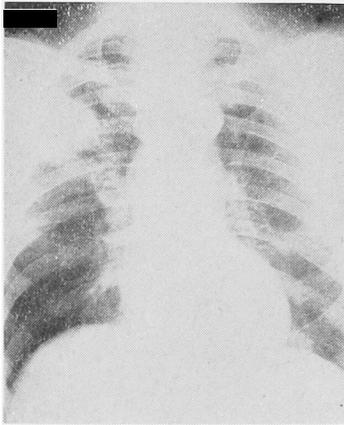


写真 5

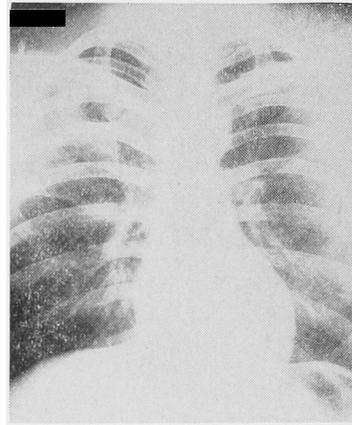


写真 7

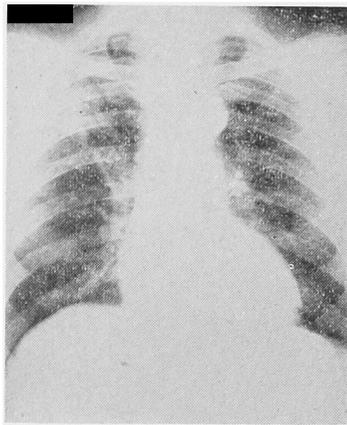


写真 6

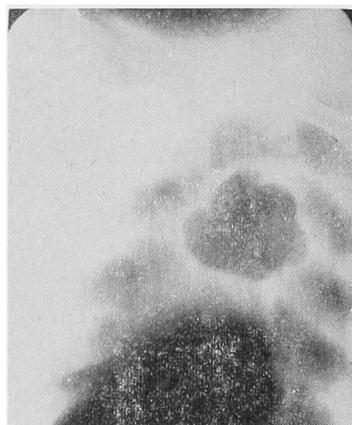


写真 8

図4 症例 37才 肺化膿症

歴日	39°	38°	37°	5	10	15	20	25
体温	39°	38°	37°			≤37°		
薬則	Lincomin 600mg + 20% Glucose 20ml × 2回 × 30日続							
高尿酸血症	-							
高血圧	-							
糖尿病	-							
尿糖	-							
尿蛋白	-							
尿潜血	-							
尿沈澱	-							
尿鏡検	-							
尿培養	-							
尿PCR	陽性 (PC-SMCP-EM LCM sensitive)							
血清抗体	-							
血清IgG	5725 (45%)							
血清IgM	8.5 (9.14%) - 0.221							
血清IgA	4.5 (4.52%) - 0.121							
血清IgE	0.01 (0.01%) - 0.001							
血清IgD	-							
血清IgF	-							
血清IgG2	-							
血清IgG3	-							
血清IgA2	-							
血清IgA3	-							
血清IgM2	-							
血清IgM3	-							
血清IgE2	-							
血清IgE3	-							
血清IgD2	-							
血清IgD3	-							
血清IgF2	-							
血清IgF3	-							
血清IgG2a	-							
血清IgG2b	-							
血清IgG2c	-							
血清IgG3a	-							
血清IgG3b	-							
血清IgG3c	-							
血清IgA2a	-							
血清IgA2b	-							
血清IgA2c	-							
血清IgA3a	-							
血清IgA3b	-							
血清IgA3c	-							
血清IgM2a	-							
血清IgM2b	-							
血清IgM2c	-							
血清IgM3a	-							
血清IgM3b	-							
血清IgM3c	-							
血清IgE2a	-							
血清IgE2b	-							
血清IgE2c	-							
血清IgE3a	-							
血清IgE3b	-							
血清IgE3c	-							
血清IgD2a	-							
血清IgD2b	-							
血清IgD2c	-							
血清IgD3a	-							
血清IgD3b	-							
血清IgD3c	-							
血清IgF2a	-							
血清IgF2b	-							
血清IgF2c	-							
血清IgF3a	-							
血清IgF3b	-							
血清IgF3c	-							

37 歳，男，肺化膿症

約 20 日前より感冒感，咳，悪臭ある膿性喀痰があり来院した。喀痰分離菌は病原菌であり LCM に感受性を示した。写真 7 は入院時の胸部 X 線写真であるが，写真 8 の断層写真では右上肺野の巨大空洞を認めた。前例と同様に LCM 静注法を行ない約 6 日で完全に解熱し，約 1 カ月後には殆んど全治に近くなった。写真 9 は入院後 37 日の写真である。この例も他抗生剤は使用していない。副作用もなから認められなかった。

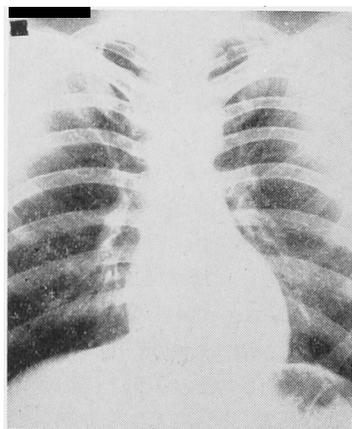


写真 9

7) 症例 4

本例は私共の考案した気管支局所採痰法⁷⁾により起炎菌を決定したインフルエンザ菌性気管支肺炎の症例である。LCM の肺内濃度が高いことを考慮し，敢えてインフルエンザ菌性感染症に LCM を用いたが，やはり無効

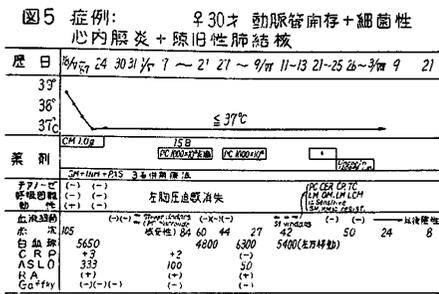


表 3 Lincocin 副作用の検討

であった。インフルエンザ菌に無効なことは、他の Macrolide 系抗生剤とともに本剤の呼吸器感染症に対する欠点であり、また起炎菌決定の重要性を示すものである。

8) 第5例 (図5)

30歳、女、動脈管開存症+細菌性心内膜炎+陈旧性肺結核

血中に緑連菌を多数証明し、PC 1,000×10⁴ 単位+5% Glucose 500 ml を毎日点滴静注し、15日間および13日間の2回にわたり治療した。しかし菌はPC 中止後再び出現するので予めL型菌感染症を推定しPC 1,000×10⁴ 単位点滴静注5日間、引きつづき LCM 1,200 mg 筋注5日間のスケジュールを組み施行した。その結果、緑連菌は完全に消失した例である。しかしL型菌を血中より検出すること、ないしは緑連菌のL型菌作製には成功しなかった。このように LCM も Mycoplasma あるいはL型菌に効果があることを充分念頭におく必要があ

ると思われる。

9) 副作用

全22症例(うち4例は経口例)に対する LCM 投与量は表2の如くである。すなわち最も多いもので LCM 1,200 mg 筋注を連続90日間使用した。副作用を認めたものは2例で、1例は全身熱感、手足のシビレ感があり、使用3日間で中止した。他の1例はめまいを訴えたが連用に耐えた。血液像、腎機能に異常を来した例は全くない。肝機能を施した10例については表3に示したように異常は認められなかった。

考 察

肺化膿症に対する効果は、その起炎菌が LCM に感受性を保存する限り著明であつた。かつまた中止を要するほどの副作用を見たものは1例のみであつた。肝機能にても異常は認められなかった。しかも中村内科分離菌(主としてブ菌)では LCM 耐性菌もかなりあるが、それらは他の Macrolide 系抗生剤に対しても耐性化がすすんでおり、EM, OM グループと LCM, LM, SPM グループの2群に分類することができることを示した。

LCM および他の Macrolide 系抗生剤の難点は呼吸器感染症に於ける主要病原菌であるインフルエンザ菌に対し有効でないことに存し、私共の開発した気管支局所採痰法による効果判定に見られる結果からしても明らかである。

動脈管開存症に合併した緑連菌性心内膜炎の治療に最近私共が多用している PC 1,000×10⁴ 点滴静注法を施行し一時的に治療中は菌の消失を見、赤沈も改善されるが、中止後再び菌出現をみた例があり(本菌は PC, LCM ともに感受性を示した)、予じめL型菌の存在を推定し、PC 1,000×10⁴ 点滴静注5日間、直ちにその後 LCM 1,200 mg 筋注5日間のスケジュール治療を施行した結果、菌の完全消失を認め、以後菌の出現を見ていない。私共の血餅内細菌に対する薬剤浸透の成績によれば、PC が最も秀れ、Macrolide 系抗生剤はそれより劣る⁸⁾ のことから考えても、この症例は極めて興味深い。しかし、患者血清よりL型菌を分離することは不成功に終つた。今後かかる研究はますます積み重ねられる要がある。

結 論

1) 呼吸器感染症を主とした全22症例(うち4例は経口投与)に対する LCM 筋注静注法を主とした治療効果は、著効例10、有効4、良効5、一時有効後無効1、無効1、不明1であつた。全般に肺化膿症、気管支拡張症、気管支肺炎に秀れた効果を示した。

2) 無効1例の起炎菌はインフルエンザ菌であり、LCM の肺内濃度が高いことを考慮し、敢えて使用してみたが、やはり無効であつた。

3) 薬剤耐性の面から、LCM は EM, OM グループに遠く、LM, SPM に近い。

4) PC, LCM 感受性緑連菌による動脈管開存症に合併した心内膜炎の症例に於いて、PC 大量療法によっても再発を繰り返したが、L 型菌感染を思わしめたので PC $1,000 \times 10^4$ 点滴静注 5 日間、引続き LCM 1,200 mg 筋注 5 日間のスケジュール治療により完癒せしめ得た。

5) 全 22 症例に於いて、肝機能、血液像等にとくに注目し副作用を検討したが、1 例のみ全身熱感、手足のシビレ感があり、3 日間で中止した例以外には殆んど見るべきものは無かつた。

文 献

- 1) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一: 未発表
- 2) 中村 隆, 松本慶蔵, 斎藤順治 Acetyl Spiramycin について. J. Antibiotics, Ser. B 19(6): 428, 1966
- 3) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一: 第 1 回東北臨床病理学会追加発表. 1966, 10 月
- 4) GUTMAN, L. T., TURK, M., PETERSDORF & WEDGWOOD, R. J. . Significance of bacterial variants in urine of patients with chronic bacteria. J. Clin. Invest. 44: 1965~1952, 1965
- 5) TURCK, M., ANDERSON, K. N., PETERSDORF, R. G. : Relapse and reinfection in chronic bacteriuria. New Engl. J. Med. 275(2) : 70, 1966
- 6) 中沢昭三, 他 . 新抗生物質 Lincomycin に関する細菌学的研究. J. Antibiotics, Ser. B 18(2) : 10, 1965
- 7) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山紘一: (第 7 回日本胸部疾患学会総会発表) (投稿中)
- 8) 中村 隆, 松本慶蔵, 斎藤順治, 横山紘一: PC 大量療法について. 第 15 回日本化学療法学会総会発表

EFFECTIVENESS OF THE INJECTION THERAPY OF LINCOMYCIN FOR THE BACTERIAL RESPIRATORY DISEASES

TAKASHI NAKAMURA, KEIZO MATSUMOTO and KOICHI YOKOYAMA

The 1st Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

Effectiveness of the intramuscular or intravenous injection therapy of lincomycin for the bacterial respiratory diseases and the other bacterial diseases (total 22 cases) was examined.

The results of this therapy were high effective for lung abscess, bronchiectasis or bacterial pneumonia and no effective for H. influenza bronchiolitis. Finding from the drug resistance, lincomycin belonged to the leucomycin-spiramycin group, but not to the erythromycin and oleandomycin group.

Relapsed case of *Streptococcus viridans* endocarditis receiving a large amount of penicillin therapy had cured with the schedule therapy which was penicillin $1,000 \times 10^4$ units intravenous therapy following lincomycin 1,200 mg intramuscular injection.

Liver functions and blood pictures of this therapeutic cases were almost normal, except for one case with paralytic (Shibire) feeling of hands and legs.