

## Clindamycin の体液中濃度測定法, 感受性ディスク法ならびに臨床経験

金沢 裕・倉又利夫

新潟鉄道病院

Lincomycin の新誘導体 Clindamycin についての、臨床検査としての体液中濃度測定法、ディスクによる感受性測定法について検討し、臨床的治療効果についても多少の経験を重ねたので報告する。

## I. 体液中濃度測定法

私どもがすでに各種の化学療法剤の体液中濃度測定法として、たびたび報告した薄層カップ法 (宮村)<sup>1,2)</sup> を適用した。

## II. 実験方法

検定菌 私ども<sup>2)</sup> が分離し、Lincomycin の検定菌として用いた *Staphylococcus epidermidis* ER-2 (Erythromycin resistant strain) を用いた。

検定菌浮游液: 2 ml の滅菌水に 24 時間培養菌苔 1 白金耳を均等に浮游して調製した。

培地: 普通寒天培地。pH 7.8 に調製。

検定平板作製: 溶解して 50°C 前後に保つた上記寒天培地に、検定菌浮游液を 1% に加えて混和し、水平におかれた底の平らな規格型ペトリ皿に 5 ml すつ分注する。

標準ならびに被検体の調製: 血清は pH 7.8 の M/15 燐酸 Buffer で 4 倍に希釈、尿も 20 倍程度に同様 Buffer で希釈した。血清の標準サンプルは化学療法剤の投与をうけていない人の血清 (血漿) で検体と同様に調製し、8, 2, 0.5, 0.125, 0.031  $\mu\text{g/ml}$  の 4 倍希釈系列をつくつた。

培養: 寒天平板上にカップを立て、標準ならびに被検体を満たし、冷所に 4 時間放置したのち 37°C に培養する。

濃度測定: あらわれた阻止円直径を直角 2 方向から 0.5 mm まで測定し、その平均値を求める。半対数方眼紙上に標準サンプルの測定値の座標をとり、標準曲線を画き、その上に被検体の阻止円の大きさに相当する濃度を求めて被検体濃度とする。

## III. 実験成績

培地の pH の影響: 培地の pH を 7.8, 7.4, 7.0, 6.4 に調製して、阻止円の大きさに及ぼす影響を観察した。

Fig. 1 に示すように、アルカリ側で阻止円が大きく測定

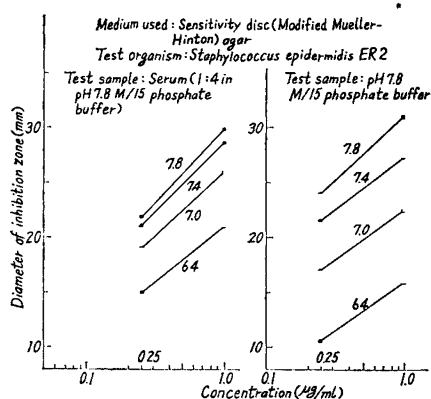
感度のよい成績がえられたので、以下の実験は培地 pH を 7.8 に調製して実験を進めた。

サンプル pH の影響: サンプルの pH を 7.8, 7.4, 7.0, 6.4 に調製して阻止円を計測すると、Fig. 2 のように、アルカリ側、すなわち pH 7.8 で最も感度のよい成績がえられたので、以下サンプルも pH 7.8 の M/15 燐酸 Buffer で希釈調製して実験を行なつた。

薬剤濃度と阻止円の関係: 血清に標準力価の Clindamycin を含有させて本法を行なつた。Fig. 3 に示すように 8.0~0.031  $\mu\text{g/ml}$  の間にはほぼ直線関係が成立することがみとめられた。したがって通常のカップ法的方式によつて未知濃度を推定することができるわけである。

薬剤投与時の体液中濃度測定成績: 300 mg 服用後の血清中濃度、4 名について測定した成績は、Fig. 4 のように、そのピークは 1~4 時間後で 2.8~4.0  $\mu\text{g/ml}$  で、

Fig. 1 Effect of pH of agar on the diameter of inhibition zone in the thin-layer cylinder-plate method



Concentration	Diameter of inhibition zone*	
	pH 7.8 buffer	Serum (1:4 in pH 7.8 buffer)
8	43.3	42.5
2	38.2	36.3
0.5	32.5	30.5
0.125	26.7	24.7
0.031	20.4	18.3

\* average of 4 plates

Fig. 2 Effect of pH of sample on the diameter of inhibition zone  
 Medium used: Sensitivity disc agar adjusted to a pH of 7.8  
 Test sample: M/15 phosphate buffer

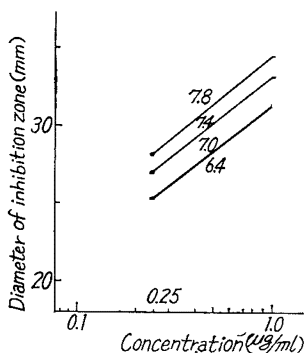
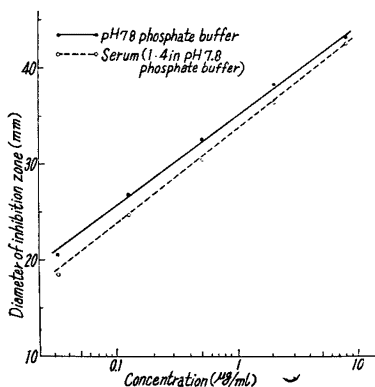


Fig. 3 Relation between concentration of clindamycin and diameter of inhibition zone in the thin-layer cylinder-plate method



10 時間にわたり 0.28 µg/ml 以上の濃度が証明された。Lincomycin 500 mg 服用とのクロスオーバ 3 名についてもそのピーク、1.3~1.7 µg/ml よりもいずれも Clindamycin が高い成績であった。

尿中排泄は Fig. 5 のように、500 mg 服用後の濃度ピーク最高 54~280 µg/ml で、24 時間の回収率は 16~20% であった。

IV. ディスク法による感受性測定法

つぎに臨床検査としての感受性ディスク法に検討を加えた。Clindamycin などのように新しく出現した薬剤の臨床的感性、耐性に相当する最小発育阻止濃度 (MIC) の基準は全く不明で、多くの起因菌についての MIC と薬剤投与による臨床効果の集計の上に、将来定められるべきものであり、必ずしも根拠の明らかでない薬剤量を含むディスクにより +, - などの成績のみが検査室

Fig. 4 Blood level following single oral administration  
 Volunteer: A 78 ♀ 45 kg C 16 ♂ 56 kg  
 B 50 ♂ 64 kg D 62 ♂ 48 kg

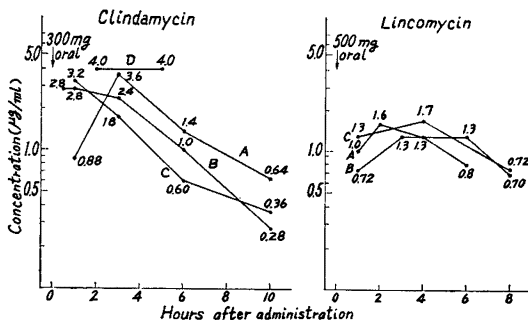
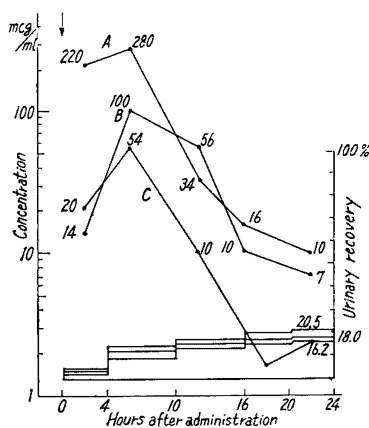


Fig. 5 Urinary concentration and urinary recovery following single oral administration of 300 mg clindamycin



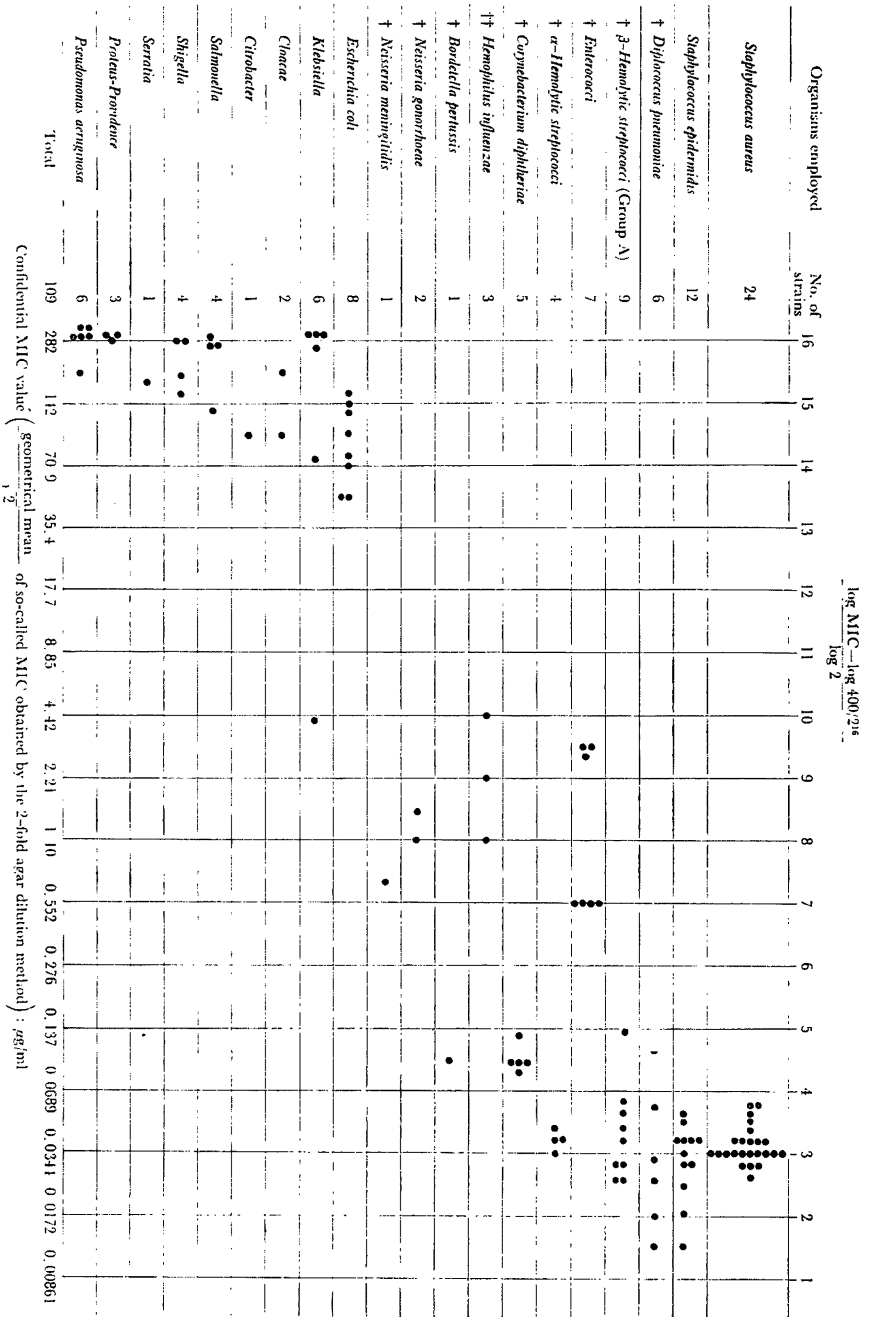
から天下り式に臨床家におしつけられるべきものではなく、適当に規定された実験条件での MIC を検定することが、臨床的感性検査の目的と考えられる。私ども<sup>2-5)</sup>は単一ディスク (Single-disc) を用いる定量測定をふくめて、化学療法剤の感受性測定法についてたびたび報告してきた。今回は Clindamycin についても本法が適用されるかについて検討した。

V. 実験材料

培地: つぎのような組成の粉末寒天培地 (感受性ディスク用培地)<sup>3,4,5)</sup>を用いた。

Heart infusion	300 ml
Casamino acid	16.5 g
Starch	1.5 g
Glucose	2 g
L-Tryptophane	0.05 g
L-Cystine	0.05 g
Biotine	0.000005 g

Fig. 6 Microorganisms employed for constructing regression lines and their sensitivities against clindamycin expressed in terms of MIC\*



\* MIC was obtained by the 2-fold agar\*\* dilution method after 16~24 hours incubation

\*\* Agar medium used: Modified MOELLER-HINTON agar pH 7.4

with 5% sheep blood

† Chocolate agar

Inoculum size: approximately 10<sup>3</sup>~10<sup>4</sup>/cm<sup>2</sup>

††† 10<sup>4</sup>~10<sup>5</sup>/cm<sup>2</sup>

Table 1 Influence of 5% sheep blood on the MICs of clindamycin obtained by the 2-fold agar dilution method

Basal medium: Modified MUELLER-HINTON  
(Sensitivity disc) agar pH 7.4

Strain employed:

<i>Staphylococcus aureus</i>	24
" <i>epidermidis</i>	12
<i>Enterococci</i>	6
$\alpha$ -Hemolytic <i>streptococci</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	6
Total	50

Ratio of MIC ( $\frac{\text{with blood}}{\text{without blood}}$ )	Number of data obtained
4	
2	2
1	45
1/2	3
1/4	
Geometrical mean $\approx 0.97$	

Agar 15 g  
Distilled water 1,000 ml  
pH 7.3~7.4 NaCl 濃度 0.8%  
5% 血液添加または非添加

供試菌株: Fig. 6 に示すように臨床検査の対象になることが多いと考えられる 19 種 109 株を用いた。

## VI. 実験方法ならびに実験成績

希釈法による MIC 値測定: Clindamycin の 2 倍希釈系列 (400, 200, 100, 50, ……  $\mu\text{g/ml}$ ) 濃度含有の寒天平板培地上に発育がよくコロニー形成の比較的早い菌は、寒天平板  $\text{cm}^2$  当り  $10^3 \sim 10^4$  程度、コロニー形成のややおそい菌は、 $\text{cm}^2$  当り  $10^4 \sim 10^5$  程度に接種した。37°C に 16~24 時間培養し、肉眼的に発育阻止濃度を測定し、約 6 回繰返して得た値の幾何平均の  $1/\sqrt{2}$  を最も信頼すべき最小発育阻止濃度 (MIC) 値とした。

血液添加の影響: Table 1 に示すような菌株を用いて、メン羊血液を 5% 添加、非添加の際の MIC 値の変動を検し、5% 血液添加で平均 0.97 程度 MIC 値に変動がみられた。したがって、5% 血液添加の影響は著るしくないと考えられた。

ディスク法の実施: 内径 85~90 mm の規格型ペトリ皿に培地を 20 ml ずつ分注し水平に固めた。供試菌コロニーの 1~2 白金耳程度を 1 ml の滅菌水または broth に懸濁し、ブドウ球菌、腸内細菌の場合はその 1 白金耳

を淋菌、ヘモフィルス、レンサ球菌、肺炎球菌などはその 1 滴 (0.03 ml 程度) を 1 枚の寒天平板上におとし、20 個程度の小ガラス玉をゆりうごかして均等に拡げる。この際の接種菌量は、前者では  $\text{cm}^2$  当り  $10^3 \sim 10^4$  程度、後者では  $10^4 \sim 10^5$  程度のがたしかめられている。

ディスクをおいてただちに培養し、16 時間後に阻止円直径を計測 (簡易法)。

寒天平板  $\text{cm}^2$  当り  $10^6 \sim 10^7$  程度に濃厚に菌を接種して、3~4 時間で阻止円の出現した場合、5~6 時間で阻止円の出現した場合に分けて判定する (迅速法)。

簡易法の 1/10 程度に菌を接種し、28°C 程度で培養して、16 時間で阻止円が出現せず、24 時間以内で阻止円の出現した菌株についてのみ阻止円を計測する (遅延判定)。

ディスク薬剤含有量: Clindamycin の臨床的耐性下限として普通量投与時の尿中濃度の下限である 100~50  $\mu\text{g/ml}$  程度の MIC の菌に対して阻止円を生ずるのが適当と考えられる。20, 30, 50  $\mu\text{g}$  の Clindamycin 含有ディスク (直径 8 mm) の阻止円出現の境界濃度を検討し、30  $\mu\text{g}$  含有ディスクがこの目的にかなうという成績が予備実験でえられたので、以下 30  $\mu\text{g}$  含有ディスクを用いることにした。

阻止円の計測 上述のそれぞれの方法によつて現われた阻止円直径を直角 2 方向から計測し、平均値を求めた。また、迅速法では、4 時間以内に肉眼的に充分な阻止円の現われた場合と 6 時間以内の場合の 2 つのグループに分けて阻止円直径を計測した。

標準曲線の調製: 普通法は 6 回、迅速法、遅延法は 2 回に分けて実施し、それぞれの菌種の阻止円直径の平均値を求めた。ついで半対数方眼紙上に阻止円直径を整数目盛に、希釈法による MIC 値を対数目盛にとり、各々の実験条件の下で MIC と阻止円直径の関係を示す 1 次回帰式および相関係数を求めた。

感受性測定法: 普通法において 16 時間培養で測定に充分な阻止円が出現した場合は簡易法、16 時間で充分な阻止円が出現せず、24 時間で出現した場合は遅延判定の曲線を用いて、MIC を検定できるわけである。

迅速に感受性をするために 0.1 ml の滅菌水に 10 白金耳程度に菌を濃厚に浮遊し、濃厚菌液をつくり、その 1 白金耳を寒天平板上にガラス玉法で接種して、37°C 4 時間以内に阻止円の出現した場合には迅速 3~4 時間の曲線で、5~6 時間で阻止円の出現した場合には迅速 5~6 時間の曲線で、感受性をスクリーニングすることができるわけである。

また、被検体 (膿、尿など) を直接接種した寒天平板

Table 2 Clindamycin  
Statistical analysis of the relationship between MIC  
and diameters of inhibition zones

Method (Incubation time) (in hours)	No. of data employed	Correlation coefficient	Regression equation
Conventional method (about 16 hours)	462	0.939	25.50— 9.51 log MIC
delayed assay (about 24 hours)	126	0.936	30.91—11.71 log MIC
Rapid method (6 hours)	120	0.880	21.72— 7.68 log MIC
(4 hours)	120	0.899	17.50— 5.40 log MIC

Fig. 7 Standard curves representing the relationship between the size of inhibition zone and MIC Disc: 8 mm in diameter: water absorption;  $0.027 \pm 0.004$

Conventional method

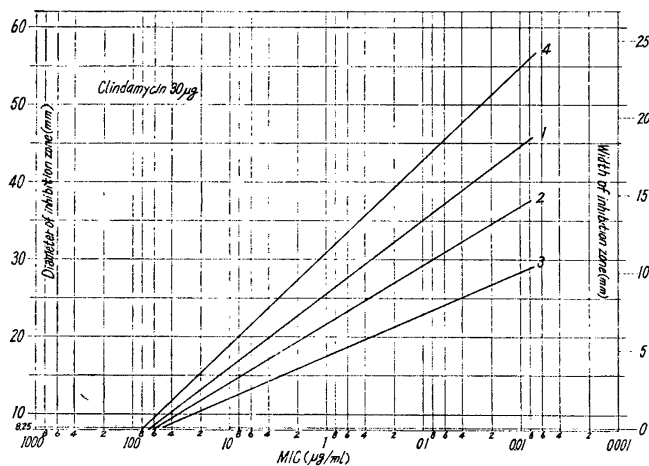
usual determination (about 16 hours incubation) .....(1)

delayed determination (about 24 hours incubation) .....(4)

Rapid method

3~4 hours incubation with heavy inoculum .....(3)

5~6 hours incubation with heavy inoculum .....(2)



にディスクをおいて感受性試験を行なう Primary culture sensitivity disc 法の際は、接種菌量を規定することが時に困難なことがあるので、測定に充分な阻止円の出現した時間に応じて、すなわち迅速 3~4 時間法、迅速 5~6 時間法、簡易法 (16 時間培養)、遅延法 (24 時間培養) のいずれかを適用して感受性を推定することが可能であろう。

実験誤差について：本ディスク法の実験誤差を検討するために簡易法について行なつたすべての成績の標準曲線からのへだたりの存在範囲を棄却限界の式 ( $\alpha=0.05$ ) を適用して計算し、Table 3 の値がえられた。いつぼう参考としての寒天平板の 2 倍希釈法の実験誤差を検討す

る意味で、すべての寒天平板 2 倍希釈法による MIC 値を同一菌株について 6 回ずつ行ない、その各菌株ごとの成績を総合して、MIC 値の存在範囲の棄却限界の幅を求め Table 4 の成績がえられた。

両者は実験条件がすべて同一ではなく、またディスク法評価の基準となる MIC 値が寒天平板 2 倍希釈法の実験誤差を必然的に含んでいるので、厳密な比較はやや困難と思われるが、測定値の存在範囲の幅から推定すると、本ディスク法の精度は、寒天平板 2 倍希釈法のそれにある程度近く、臨床的感受性測定法としては充分用いられると推定された。

## VII. 臨床使用経験

つぎに Clindamycin を少数例ではあるが、臨床的に使用したので、その概要を報告する。

症例 1 61才 女子、病名、亜急性細菌性心内膜炎 (Fig. 8)

S 42, 10 月初旬頃から全身倦怠感、11 月初旬から発熱、腰痛あり、11 月 13 日入院、 $39^{\circ}\text{C}$  に達する弛張型発熱、胸部理学的に心濁音界の左側拡大、心尖部収縮期雑音聴取、胸部 X 線上肺野に異常なく、心臓像は僧帽弁型に大動脈硬化の合併した所見あり、EKG で左室肥大所見あり、脾腫はふれないが、X 線写真上脾腫大像を証明す。血中細菌、動脈血培養共に (-)、尿細菌培養 (-)、赤沈 1 時間 37 mm、白血球数 9,200、CER 500 mg ずつ 3 回 1 日量 1,500 mg の 7 日間の使用で一時的解熱、CER 中止後再発熱あり、つづいて CER 500 mg ずつ 4 回、1 日量を 18 日間投与で解熱したが、中止後ただちに再発熱あり、Dexamethazone 0.75 mg 3~4 錠の使用で解熱傾向全くなく、患者は激しい腰痛を訴えたので整形外科、泌尿器科的診断をうけたが、X 線上脊椎、腎盂には異常所見は見られず、Dexamethazone 投与による疼痛軽減はみられなかつた。その間動脈血各 6 回、計 12 回の血中菌検出を試みいづれも陰性に終つたが、上記の所見から亜急性細菌性心内膜炎の診断の下に、Clindamycin 300 mg ずつ 1 日 6 回、計 1,800 mg 投

Table 3 Range of deviation of 7MICs obtained by the disc method from MICs determined by the agar dilution method expressed as rejection limit ( $\alpha=0.05$ )\* \*\*

Method	Range of diameter of inhibition zone in mm					
	10	20	30	40	50	60
Conventional method (about 16 hours incubation)	2.9 ~ 0.35	2.9 ~ 0.35	2.9 ~ 0.34	3.0 ~ 0.33		
delayed assay (about 24 hours incubation)	3.4 ~ 0.29	3.3 ~ 0.30	3.2 ~ 0.31	3.3 ~ 0.30	3.4 ~ 0.29	
Rapid method 3~4 hours incubation	3.7 ~ 0.27	3.5 ~ 0.29				
5~6 hours incubation	3.4 ~ 0.29	3.2 ~ 0.31	3.2 ~ 0.32			

\* Rejection limit was obtained by the following formula

$$\pm t_{0.05} \sqrt{S^2_{yx} \left( 1 + \frac{1}{n} + \frac{(x - \bar{x})^2}{S^2_x} \right)}$$

where,  $x$  : diameter of inhibition zone

$$y : \frac{\log \text{MIC} - \log 400/2^{16}}{\log 2}$$

$t$  :  $t$ -distribution coefficient of STUDENT  
 $S^2$  : variance from regression line

\*\* where MIC obtained by the agar dilution method is taken as 1.0;  $\alpha=0.05$

与を開始した。開始翌日より解熱し、以後平温をつづけ、腰痛も漸次消失し、血沈も好転傾向を示し、本剤の効果が明らかであったが、Clindamycin 終了後も本剤の特性を考え念のためにPhenoxypropyl-PC 3,000 mgずつ25日間、つづいてAminobenzyl-PC 300 mg ずつ10日

Fig. 8

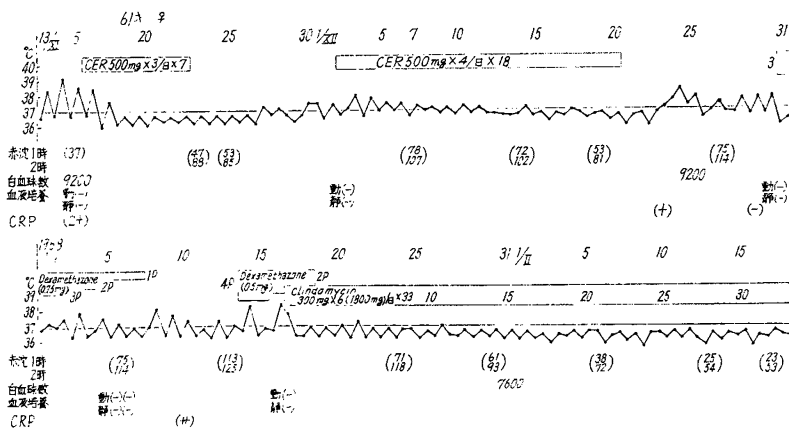


Table 4 Range of MIC values obtained by the 2-fold agar dilution method

Organisms employed	No. of data employed (n)	Rejection limit* ( $\alpha=0.05$ )
98 strains of bacteria	588	2.10~0.47

\* where sample mean is taken as 1.0 rejection limit :  $\pm St_{0.05} \sqrt{\frac{n+1}{n}}$

S : for sample standard deviation obtained from the formula  $\left( \sqrt{\frac{\sum R^2}{n}} \right)$

R : sample standard deviation of MIC values for each organism obtained by the multiplicative test repeated 6 times  $\left( \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{5}} \right)$

間投与したが、その間 SM 1g ずつ7日間、KM 1g ずつ8日間、前記薬剤内服と併用投与した。全薬剤中止4ヵ月後も再発の徴はみられない。

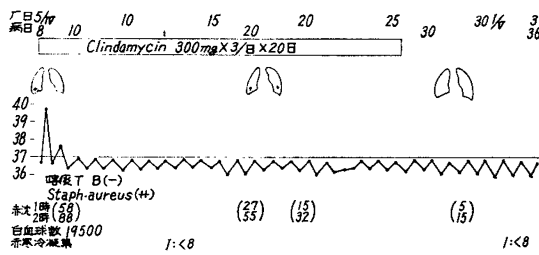
症例2 21才 男、気管支性肺炎 (ブドウ球菌性) (Fig. 9)

7日前から「セキ」「タン」を伴い夜間に高く39℃に達する弛張熱あり、X線上肺野に陰影あり、TCの投与を4日間にわたつてうけたが、軽快の徴なく、肺炎として送院され、S. 43年4月5日入院、入院時一般状態に著変はないが、胸部両肩胛下部に湿性ラ音聴取、胸部X線上両下肺野ともに不整塊状影あり、平面撮影、断層撮影上いずれにも空洞は見出しえない。タンは一部膿性で培養上黄色ブドウ球菌を多数証明、白血球数 19,500、血沈の促進あり、気管支性肺炎の疑いのもとに入院日から、Clindamycin 300 mg ずつ1日3回、計900 mgを投与開始した。2日目より明らかな解熱傾向を示し、3

日目より全く平熱となり、タン減少、血沈の平常化がみられた。治療開始14日目撮影X線上においては下肺野に軽度の影がみられたが、23日目には陰影は全く消失していた。Clindamycin は20日間使用中止したが、再燃の様子もないので36病日退院した。

副作用について：大量長期投与 (1,800 mg

Fig. 9 21才 男 気管支性肺炎



分離 *Staph. aureus* の薬剤感受性 (1 濃度ディスクによる)

	PC-G	SM	KM	TC	CP	EM
MIC $\mu\text{g/ml}$	4.0	>100	3.2	>60	>100	0.42
感 性 度	+	-	卅	-	-	卅
	OM	LM	SP	LCM	CLM	
MIC $\mu\text{g/ml}$	0.82	1.2	4.2	1.2	0.42	
感 性 度	卅	卅	卄	卅	卅	

Table 5 Clindamycin 使用前後の肝腎機能検査成績の推移 (1,800 mg/日×33)

	前	使用開始後日数			CLM 終了後* 8日	
		15日	23日	25日		
尿	尿 量 ml	1400~1900	1000~1700		1750	
	蛋 白	- 士	-	-	-	
	赤 沈 渣	6/F	-	-	-	
	白 円 柱	2/F	-	-	干	
	糖	14/F	-	-	干	
血	BUN mg/dl	-	-	-	-	
	ウロビリノーゲン	-	-	-	-	
	BUN mg/dl	17	19	23	15	
	尿 酸 "	5.5	7.4	6.1	5.3	
	クレアチニン "	0.65	0.5	0.5	0.75	
	Na mEq/L	147	150	145	136	
	K "	4.8	5.0	4.5	4.1	
	Cl "	102	108	107	108	
	無機磷 mg/dl		3.2	3.4	3.4	
	鉄 $\mu\text{g/dl}$	32.0	81.2	180.0	127.0	
銅		150.0	123.0			
清	総コレステロール mg/dl	229	240	264	338	297
	$\beta$ -リポプロテイン	2.0				2.2
	アミラーゼ W.	8	16	8	8	8
	アルカリフォスファターゼ (K. A)	8	8	6.3	9.0	
	モイレングラハト U.	5	7	6	8	10
	ビリルビン(総) mg/dl	0.3	0.18	0.2	0.2	1.0
	Z.T.T.	4.0	11.2	15.4	12.6	16.2
	C.C.F.	-	-	+	+	+
	T.T.T.				5	
	G.O.T.	11	12	10	19	7
G.P.T.	6	7	4	10		

\* ただし P.P-PC 3,000 mg/日服用中

また大量投与の1例についてやや詳細に検討した検査成績では、Table 5 に示すように腎機能障害と思われる所見はなく、肝機能では一時総コレステロール、ZTT, CCF, 血沈ビルビン値の軽微な上昇がみられたが、GOT, GPTなどは常に正常値を示していた。したがって健康者にも時に鋭敏に反応する膠質反応などの軽度の上昇が、本例で肝機能障害を示したのかは不明であつた (Table 5)。

VIII. 考 察 (とくに臨床経験について)

Clindamycin はグラム陽性菌に特異的に抗菌力を有し、その抗菌力は Lincomycin に比し、さらにすぐれていることを基礎的検討の結果確認したが、臨床的にも菌検出は不能ではあつたが、おそらくグラム陽性菌によると想像される亜急性細菌性心内膜炎の1例に、また黄色ブドウ球菌による気管支性肺炎の1例に著効がみられた。

副作用としては大量長期投与を行なつた例についても、内服に際しての消化器

症状はみられず、腎機能にも悪影響は全くなかつた。肝機能検査上では GOT, GPTなどは常に正常値を示した

ずつ 33 日、計 59.4g 投与) の第 1 例をふくめて、2 例とも、本剤による消化器症状は全くみられなかつた。

が、ビリルビン、コレステロール、膠質反応の一部に軽微の上昇がみられたが、これは明らかな肝機能障害といえるほどの成績ではなかつた。しかし肝から胆汁へ高濃度に排出される特徴のある本剤の多量投与にあつては、今後とも肝機能の検討を要することを示していると推定された。

### 結 語

新抗生剤 Clindamycin について細菌学的、臨床的検討を行なつた。

その結果を要約すると、つぎのようであつた。

1) 19 種 109 株の Clindamycin に対する感受性を寒天平板希釈法で測定したが、ブドウ球菌、肺炎球菌、 $\beta$ -溶連菌、 $\alpha$ -溶連菌、ジフテリア菌は 0.19  $\mu\text{g/ml}$  以下の MIC を示し高度の感受性がみられた。

2) 単一ディスク法の臨床応用のための感受性測定法に適用するために、MIC と阻止円直径の関係を示す図表を i) 1 夜 16 時間培養の普通法、ii) 24 時間後判定の遅延判定、iii) 濃厚接種による 3~4 時間培養後の 4 時間迅速法、vi) 同様にして 5~6 時間培養後判定を行なう 6 時間迅速法、の各々について調製した。また本ディスク法における実験誤差をも希釈法のそれと比較しつつ検討した。

3) Clindamycin の体液中濃度は *Staphylococcus epidermidis* ER-2 株を用いる薄層平板カップ法で、最低 0.03  $\mu\text{g/ml}$  まで測定可能であつた。300 mg 服用後の血中濃

度は、内服 1~4 時間後に 2~4.0  $\mu\text{g/ml}$  のピークを示し、10 時間にわたり 0.2  $\mu\text{g/ml}$  程度以上を持続した。また、本剤は尿に高濃度に排泄され、その 16~20% 程度が尿から回収された。

4) 臨床的に亜急性細菌性心内膜炎の 1 例および気管支性肺炎の 1 例に著効を奏した。

5) 本剤内服の消化器障害は全くみられず、また多量投与を行なつた 1 例についての腎肝機能検査では本剤による明らかな障害は見出しえなかつた。

### 文 献

- 1) 宮村定男, 金沢 裕: カップ法による体液中抗生物質濃度測定法について。臨床 4(7): 678~689, July 1951
- 2) 金沢 裕, 倉又利夫, 七里義雄: Lincomycin の体液中濃度測定法, 感受性ディスク法ならびに臨床経験。J. Antibiotics, Ser. B 18(2): 64~69, Apr. 1965
- 3) 金沢 裕: 細菌の化学療法剤感受性測定法としての感受性ディスク法。Chemotherapy 9(1): 50~67, Jan. 1961
- 4) KANAZAWA, Y.: Clinical use of the disc sensitivity test. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1961: 926~942, 1961
- 5) KANAZAWA, Y.: Single disc method for MIC determination. J. Antibiotics, Ser. A 19 (4): 175. ~189, July 1966

## LABORATORY AND CLINICAL EVALUATIONS ON CLINDAMYCIN

YUTAKA KANAZAWA & TOSHIO KURAMATA

Niigata Railway Hospital

A new antibiotic, clindamycin was studied bacteriologically and clinically, with the results which may be summarized as follows:

1) In a study with the agar-dilution method on a total of 109 strains of 19 bacterial species, *Staphylococci*,  $\beta$ -hemolytic *Streptococci*,  $\alpha$ -hemolytic *Streptococci*, *Pneumococci* and *Corynebacterium diphtheriae* were found to be markedly susceptible to the agent, showing their MICs of 0.19  $\mu\text{g/ml}$  or less.

2) With the view of preparing grounds for application of the single-disc method to the sensitivity test in clinical laboratory, graphic analysis of the dose-response data concerning interrelations between the MIC values and the diameters of inhibition zones were conducted on each of 1) conventional (overnight: about 16 hour) assay, ii) delayed (about 24 hour) assay for slowly growing bacteria, iii) 4-hour rapid assay with heavy inocula, and iv) 6-hour rapid assay with heavy inocula.

Experimental errors inherent were also studied in comparison with the ones in the 2-fold agar-dilution method.

3) By the thin-layer cylinder-plate assay technique using *Staphylococcus epidermidis* ER-2 as a test organism, the concentration of the agent was assayable to the lower limit of 0.03  $\mu\text{g/ml}$ .

Following a single oral administration of 300 mg clindamycin, serum peak levels of 2~4  $\mu\text{g/ml}$  were



obtained at 1~4 hours, with a persistence of serum levels at least 0.3  $\mu\text{g/ml}$  over ensuing 10 hours. After the oral administration the urinary recovery was found to be about 20% within 24 hours.

4) Treatment with clindamycin was reasonably effective in each one case of subacute bacterial endocarditis and bronchopneumonia.

5) Any side-effects on the digestive tract associated with the oral administration of the agent were not observed. There was no apparent evidence of hepatic or renal functional impairment in the two patients administered orally the agent at a dose of 180 mg for 33 days and at a dose of 90 mg for 20 days.