

Clindamycin の基礎的ならびに臨床的検討

木下康民 山作房之輔・鈴木啓元・土田 亮 武田 元

渡部 信・小林 裕 薄田芳丸

新潟大学医学部木下内科教室

貝 沼 知 男

新潟労災病院内科

Lincomycin (LCM) の誘導体である新抗生剤 Clindamycin (CLM) の基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

I. 試験管内抗菌力

普通ブイオン培地に 18 時間増菌した菌液 1 白金耳を Heart infusion agar 培地に塗抹した平板希釈法により *Staphylococcus aureus* の抗菌力を測定した。

1. CLM と LCM の比較 (図 1)

被検菌 160 株の最小発育阻止濃度 (MIC) を比較すると大多数の菌株は CLM に 0.063~0.125 mcg/ml, LCM に 0.25~0.5 mcg/ml で発育阻止され, 両薬剤の MIC の間には相関が認められ, CLM の MIC は LCM の 1/2~1/8 の低濃度のものが多かった。高度耐性株は LCM に 100 mcg/ml, CLM に 0.125 mcg/ml の 1 株, 双方に >100 mcg/ml の 9 株が存在した。

2. CLM と EM の比較 (図 2)

被検菌 140 株の大多数は EM に 0.125~0.25 mcg/ml で発育阻止され CLM の MIC との間に相関を認めなかった。高度耐性株は CLM に >100 mcg/ml, EM に 0.25 mcg/ml の 1 株, EM に >100 mcg/ml, CLM に 0.063~0.125 mcg/ml の 8 株, CLM, EM の双方に >100 mcg/ml の 8 株が認められた。

3. CLM と TC の比較 (図 3)

被検菌 139 株の TC の MIC は 0.125 mcg/ml と

>100 mcg/ml にピークを有し, 0.031~>100 mcg/ml の範囲に 2 峰性の分布を示し, CLM の MIC との間には相関を認めなかった。高度耐性株は TC に >100 mcg/ml, CLM に 0.063 mcg/ml の 19 株, TC に >100 mcg/ml, CLM に 0.125 mcg/ml の 14 株, 双方に >100 mcg/ml の 8 株が存在した。

II. 吸収・排泄

CLM 300 mg 1 回内服時の血中・尿中濃度を培地, サンプルの pH を 7.8 に修整し新潟鉄道病院 金沢裕博士から分与を受けた *Staphylococcus epidermidis* ER-2 (EM 耐性) 株を検定菌とする薄層 Cup 法により測定した。

図 2 *Staphylococcus aureus* (140 株) に対する CLM と EM の抗菌力の相関

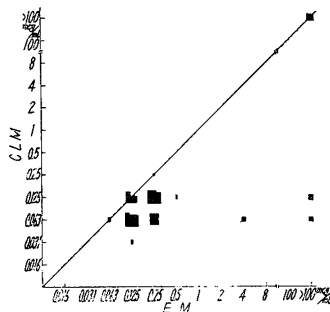


図 3 *Staphylococcus aureus* (139 株) に対する CLM と TC の抗菌力の相関

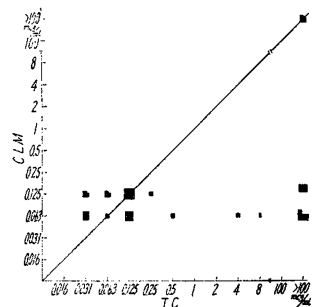
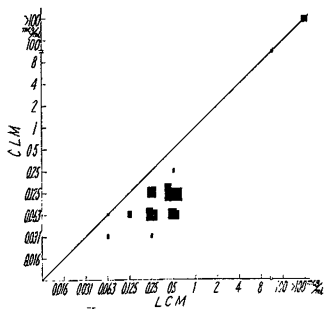


図 1 *Staphylococcus aureus* (160 株) に対する CLM と LCM の抗菌力の相関



1. 血中濃度 (図4)

腎機能正常者3例の平均血中濃度は1.5時間後に4.7 mcg/mlのピークに達し、以後速やかに下降し6時間後1.78 mcg/ml、12時間後0.71 mcg/ml、24時間後0.18 mcg/mlとなり、ピークから24時間までの血中濃度半減期は3.79時間であった。

GFR 40~70 mcg/mlの軽度腎機能障害者3例では1時間後に4.53 ml/min.のピークに達し、以後6時間後2.28 mcg/ml、24時間後0.54 mcg/mlとなり半減期は4.47時間であった。

GFR 10 ml/min.以下で高窒素血症を有する高度腎機能障害者3例では1.5時間後に4.6 mcg/mlのピークに達し、6時間後1.88 mcg/ml、24時間後0.54 mcg/mlとなり半減期は5.17時間であった。

CLM 300 mg内服1時間後からKiil型人工腎により7時間の血液透析を行なった3例では透析開始時の血中濃度は4.96 mcg/mlであったが、透析終了時には0.23 mcg/mlに低下し、半減期は2.77時間に短縮した。同様に内服1時間後から腹膜灌流を行なった3例では灌流開始時5.15 mcg/ml、4時間10分後には2.18 mcg/ml、8時間35分後の灌流終了時には1.56 mcg/mlとなり半減期は4.96時間であった。

以上、CLMの血中濃度推移ならびに半減期は腎機能障害の程度に大した影響を受けなかったが人工透析を行なった際の半減期は高度障害者の約1/2に短縮した。

2. 尿中回収 (図5)

腎機能正常者の3例に300 mgを内服させた際の平均尿中累積回収量は6時間までに34 mg (11.3%)、24時間までに53 mg (17.7%)であったが、腎機能軽度障害の3例では6時間までに46 mg (15.3%)、24時間までに60 mg (20%)を回収した。腎機能高度障害の3例では6時間までに3 mg (1%)、24時間までに4 mg (1.3%)を回収したにすぎなかった。

図4 CLM 300 mg内服時の血中濃度推移

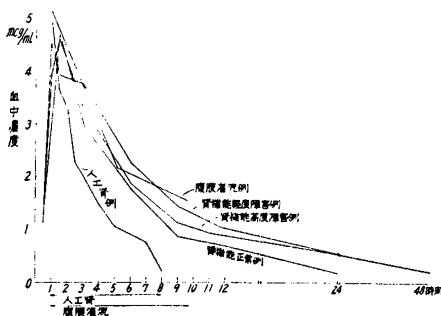
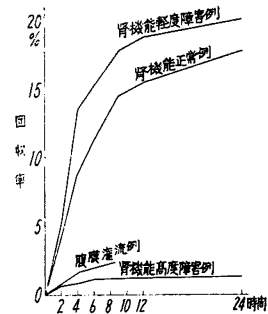


図5 CLM 300 mg内服時の尿中・透析液中への回収率



3. 腹膜灌流液中への回収 (図5)

2Lの灌流液を45分間腹腔内に留置し、10回交換する腹膜灌流(平均全所要時間8時間35分)を行なった。3例の灌流液中への平均全回収量は7 mg (2.3%)であった。

III. 臨床的検討 (表1)

CLMは全例150 mgずつ1日4回内服させた。

1. 臨床効果 (図6)

急性呼吸器感染症の6例、すなわち肺炎3例、気管支肺炎1例、寒冷凝集反応陽性肺炎(PAP)2例にCLMを用いた。

表1に各症例の診断ならびにCLM使用開始時の主要症状を示したが有熱例はCLM使用後1~3日で平熱となり、咳嗽、喀痰は3~7日で、胸痛は1週間前後で消失し、全例有効であった。胸部X線像の経過は図6に示した。喀痰培養は全例に行なったが *Neisseria*, *Streptococcus viridans* など上気道常在菌のみ検出された。

各症例の経過を略記すると、

N.T.例: 39°Cの発熱、咳、痰、喘鳴、軽度の呼吸困難、胸痛を主訴として来院し、胸部は左前後、中、下部に乾性ラ音を多数聴取し、直ちに入院した。血沈は1時間値23 mm、2時間値43 mm、白血球数6,400であったが桿状核白血球19%で核左方移動を認めた。CLM 1日600 mgずつ内服させたところ熱は3日目に平熱となり、咳は6日目から痰、胸痛は8日目にそれぞれ消失し、9日目の血沈1時間値は8 mmに改善した。

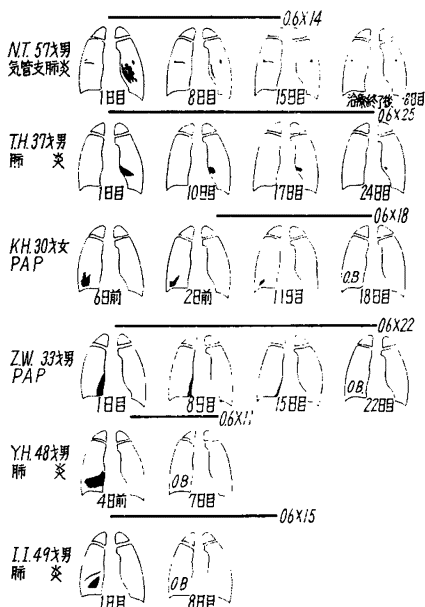
T.H.例: 悪寒、38.4°Cの発熱、関節痛、軽度の咳を主訴として来院。胸部X線撮影により左下肺野に肺炎陰影を認め、血沈1時間値48 mm、2時間値77 mm、白血球数7,100であったが15%の核左方移動を認めた。CLM 1日600 mgずつ内服により3日目に平熱となり、12日目の血沈1時間値は9 mmに改善した。

K.H.例: 最初38°Cの発熱があり、下熱後咳と背痛

表1 CLM の臨床成績ならびに使用中の肝・腎機能検査成績

症例	氏名	年齢	性別	診断	主症状	使用総量 (g)	効果判定	S-GPT		S-GOT		尿蛋白		尿沈渣	
								初回測定値	CLM使用中最高値	初回測定値	CLM使用中最高値	初回測定時	CLM使用中	初回測定時	CLM使用中
1	N.T.	57	男	気管支肺炎	熱・咳・痰・呼吸困難胸痛	8.4	有効	27		13		+	-	異常なし	異常なし
2	T.H.	37	男	肺炎	熱・関節痛・咳	15.0	有効	35	21	25	20	-	-	異常なし	異常なし
3	K.H.	30	女	PAP	熱・咳 背痛	10.8	有効		8			-		異常なし	
4	Z.W.	33	男	PAP	咳・胸痛	13.2	有効	5	240	8	80	-	-	異常なし	異常なし
5	Y.H.	48	男	肺炎	咳・痰	6.6	有効	8	12	16	11				
6	I.I.	49	男	肺炎	熱・咳・痰・胸痛	9.0	有効	8	24	10	21	-	-	異常なし	異常なし
7	K.I.	42	男	肺結核	熱・咳・痰	10.4	判定不能	18	10	12	12	-	-	異常なし	異常なし

図6 CLM 使用例の胸部 X 線像の経過



が出現して来院した。胸部X線像では気管支肺炎様陰影を認めたが寒冷凝集反応 (CHA) が128倍の高値を示し、PAPとしてCLM 1日 600mg ずつ内服させたところ咳は9日目にはほぼ消失し、CHAは12日目に16倍と低下した。

Z.W. 例：37.5℃の発熱，咳，胸痛があり，下熱したが，咳，胸痛は増悪するので来院した。胸部は右前，後とも下部で打診音短，呼吸音微弱であった。血沈1時間値28mm，2時間値65mmでCLM 1日 600mg ずつ内服により自覚症状は6日目にはほぼ消失した。経過中のCHAは64倍から124倍上昇し，治癒後に8倍に低下したのでPAPと診断した。

Y.H. 例：咳と痰と共に微熱が出現するので来院し，胸部X線撮影により右下肺野に肺炎陰影を認め4日後に入院した。白血球数7,400，核左方移動は13%であった。CLM 600mg ずつ内服により7日目には自覚症状は消失した。

I.I. 例：39.4℃の発熱，咳，痰，胸痛，頭痛を主訴として入院した。白血球数5,200，核左方移動は19%でCLM 600mg ずつ内服により自覚症状は7日目にはすべて消失した。

2. 副作用

上記6例と，肺結核を肺炎と誤り，14日間CLMを与えてから治療を変更した1例 (症例7. K.I 例) を合わせた7例について肝および腎機能を検討した。表1の初回測定値とは大部分入院時でCLM使用前であるが中にはCLM内服2~3日目のものも含まれる。CLM使用後1週間以上を経て初めて検査した際は初回測定値として扱わないで，CLM使用中の欄のみに記入した。尿量，蛋白，沈渣の尿所見によつてチェックした腎機能は追究した6例全例に異常を認めなかった。

肝機能は6例で追究したが5例では異常なく，1例にCLM使用中にS-GPT値の上昇を認めた。本例 (症例4. Z.W. 例) は入院時肝を触知せず，CLM内服3日目にはGPT 5単位，GOT 8単位，15日目にはGPT 18単位，GOT 22単位であったが22日目にGPT 152単位，GOT 80単位となり末梢血好酸球増加 (12%) を伴い，肝を2横指径触知した。PAPは治癒したのでCLM内服は同日で終了したが，その2日後にはGOT 240単位，GOT 65単位であった。以後週1回ずつ検査を反覆したが，Trans aminase 値，好酸球増加は漸次改善し，内服終了5週間後にはGPT 18単位，GOT 17単位の正常値に復し，好酸球増加も消失したが，肝はなお1.5横指径触知した。BSP, Alkaliphosphatase ZTT 値は終

始正常で黄疸, γ -globulin 上昇も認めなかつた。CLM 内服終了 10 日目に肝生検を行なつた。組織所見では相当数のスロリー体, 肝細胞の ballooning や配列不整が認められ小葉内に好中球, リンパ球の軽度の浸潤があり, 肝炎像を呈した。胆汁栓形成など胆汁うつ滞像は認められなかつた。

考 按

LCM は Macrolide 系抗生剤とよく似た抗菌スペクトルを有するが一部の高度耐性菌を除いては Macrolide 群と交叉耐性は認められない。CLM は LCM の透導体であり LCM より抗菌力が強いが, 抗菌スペクトルは LCM と同様である。

私どもの成績では CLM と LCM の *Staphylococcus aureus* 160 株に対する MIC の間には高い相関が認められた。CLM の MIC は大部分 LCM の $1/2 \sim 1/8$ の低濃度であつたが, 双方に >100 mcg/ml 以上の高度耐性株が 9 株認められた。CLM と EM, TC と MIC の間には相関が認められなかつたが 140 株中 8 株に CLM, TC, EM にそれぞれ >100 mcg/ml の高度重耐性株が存在した。

CLM 300 mg 1 回内服時の腎機能正常者の血中濃度ピークは 1.5 時間後 4.7 mcg/ml で半減期は 3.79 時間であつた。腎機能軽度障害者および高度障害者の血中濃度ピークはそれぞれ 4.53 mcg/ml, 4.6 mcg/ml, 半減期は 4.47 時間および 5.17 時間で腎機能障害の程度により半減期は僅かに延長したが明らかな差ではなかつた。24 時間後までの尿中回収率は腎機能正常者と軽度障害者では 17.7% および 20% でほぼ同程度であつたが高度障害者では 1.3% に著減した。CLM の血中濃度半減期が比較的短時間で尿中回収率が低いことは体内で代謝されて不活化されるか, あるいは主に腎以外から排泄されることを意味する。したがつて腎機能の良否は血中濃度減衰の主役とはならず, 血中濃度半減期に大きな影響を及ぼさなかつたと考えられる。

Macrolide 抗生剤の中で EM-estolate, Triacetyl-oleandomycin など Ester 化された誘導体により肝障害を来すことがあるが, 親の物質である EM あるいは Oleandomycin (OL) では肝障害は起こらない。その原因として EM あるいは OL の Desosamin が Ester 化さ

れることにより, Hapten の性格を帯びるとするアレルギー説¹⁾と肝で脱 Ester される際に肝に負荷を与えるとする中毒説²⁾が考えられている。

LCM は Macrolide 抗生剤とかなり類似した作用を有しており, すでに広く臨床的に用いられているにもかかわらず, 肝障害の報告はみられない。いつぼう, LCM の誘導体である CLM を用いた私どもの臨床例 7 例中 1 例に肝腫脹, 好酸球増加とともにその推移が CLM 内服とかなり一致する S-GPT 値の上昇が認められ肝生検組織所見では肝炎像を呈した。黄疸, Alkaliphosphatase 値上昇はなく, 肝生検標本でも胆汁うつ滞像は認められず, CLM による中毒性肝炎が疑われた。本例は寒冷凝集価の上昇により PAP と診断したが, virus 学的検査は行なわなかつた。肝炎患者材料から Myxovirus 群, Adenovirus 群, Enterovirus 群に属する既知の virus を分離した報告もあり³⁾, PAP がこれらの各群の virus によつて起こることはすでに明らかにされている⁴⁾。したがつて本例の場合, 肝障害の発生が CLM 内服と一致して起こつてはいるが, 原疾患である PAP の病原 virus による肝炎の可能性も否定できない。本剤が肝障害性を有するか否かについてはさらに多くの, 特に原疾患を惹起している病原体による肝炎発生の可能性を否定できる臨床例についての検討が必要であらう。

結 語

CLM は *Staphylococcus aureus* の大部分を LCM の $1/2 \sim 1/8$ の低濃度で発育阻止した。300 mg 1 回ずつ内服時の血中濃度推移は腎機能の良否によりほとんど影響を受けなかつた。急性呼吸器感染症の 6 例に CLM を用い全例に有効であつた。1 例に肝障害を認め, 本剤による可能性が疑われた。

文 献

- 1) GILBERT, F.I.: JAMA 182(10): 1048~1050, 1962
- 2) 真下啓明 外: 医学のあゆみ 56(5): 386~391, 1966
- 3) 鈴木司郎 最新医学 22(6): 1295~1303 S. 42
- 4) 北本 治・外 診療 20(5): 1022~1028 S. 42
- 5) 金沢 裕・外: 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, 1965

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CLINDAMYCIN

YASUTAMI KINOSHITA, FUSANOSUKE YAMASAKU, HIROYUKI SUZUKI,
RYO TSUCHIDA, HAZIME TAKEDA, MAKOTO WATANABE,
YUTAKA KOBAYASHI & YOSHIMARU USUDA

The 2nd Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata
TOMOO KAINUMA
Niigata Rosai Hospital, Naoetsu

On clindamycin, fundamental experiment and clinical application were performed.

1. The minimal inhibitory concentrations of clindamycin against 160 strains of *Staphylococcus aureus* were mainly in the range of 0.063~0.125 mcg/ml. These values were one half to one eighth of those of lincomycin, but 9 strains resisted to 100 mcg/ml of both clindamycin and lincomycin.
2. The blood peak levels and half life times of clindamycin at oral dose of 300 mg were little influenced by renal impairment.
3. Six cases of acute respiratory infections including 3 cases of pneumonia, 1 case of bronchopneumonia and 2 cases of primary atypical pneumonia were treated with daily oral dose of 600 mg of clindamycin. This drug was effective in all cases. In one of these cases, serum transaminase elevation (GPT 240 units, GOT 80 units) was found with eosinophilia and liver swelling between the third and fourth week of administration.