

Clindamycin の実験的、臨床的研究

大久保 滉 藤本安男 岡本 緩子・東田二郎 中井 勇
鉄谷多美子・小川道子 牧野 純子

関西医科大学第1内科

はじめに

Lincomycin (以下 LCM と略) の新誘導体である 7-Chlor-lincomycin (Clindamycin) (以下 CLM と略) は抗菌力、血中濃度などの点で LCM よりもすぐれた性質を持つとされている。われわれは本剤について動物における体内分布、胆汁内排泄、ブドウ球菌の感受性、ヒトにおける血中濃度、尿中排泄を検討し、また少数例ながら臨床例にも試用したので、その成績を報告する。

I. 動物実験

1. 臓器内濃度 (ラット)

a) 回収実験

ラットを瀉血死させ、各臓器をとり出し、5倍希釈エマルジョンとし、これに一定量の CLM を加え、24 時間 4°C に保存し、上清の濃度を測定した。測定には *Bac. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする Band culture method (帯培養法) を用いた。表1は3匹を1群とした平均値であり、各臓器のエマルジョンからの回収率はかなり良い。

b) 臓器内濃度

体重 200~300 g のラットに経口的に CLM を体重 kg 当り 50 mg 投与し、1時間、2時間、6時間目に瀉血して各臓器内濃度を上記、回収実験と同方法で測定した。その値を上記回収率によつて補正した。1群3匹の平均値をしめすと表2のようである。臓器内濃度は肺>肝>腎>脾>筋>血液>脳の順で、肺に高いのが特徴的である。

2. 胆汁内排泄 (家兔)

体重 2~3 kg の家兎を開腹、総胆管にビニール・チューブを入れ、胆汁を時間的に採取し、同時に血中濃度を

表1 Clindamycin recovery

	0.8	8.0		0.8	8.0
Liver	0.73	5.8	Muscle	0.60	6.1
Spleen	0.75	5.8	Brain	0.65	4.2
Kidney	0.64	4.3	Blood	0.85	6.2
Lung	0.60	4.7			

mcg/g

測定した。CLM を体重 kg 当り 20 mg 静注した3例の結果は図1のように胆汁中には血液に較べて非常に高濃度に排泄され、他の Macrolide 系の抗生剤と同じ傾向にある。胆汁内の回収率は 0.5~0.95% であつた。

II. 感受性検査

患者から分離した *St. aur.* 28 株の感受性を測定した。

方法：化学療法学会試案にもとづく寒天平板希釈法によつた。

結果：*St. aur.* 28 株の CLM の感受性はその約 3/4 が M.I.C. 0.25 mcg/ml 以下にあり (22 株)、LCM ではほとんどの株 (24 株) が 0.5~4 mcg/ml の M.I.C. をしめた (図2)。

Erythromycin は CLM より、ほぼ1段階の差で後者

表2 Clindamycin organ concentration
50 mg/kg, p.o.

	1 h.	2 h.	6 h.
Liver	20.0	37.0	23.0
Spleen	26.0	33.0	14.0
Kidney	37.5	28.0	13.0
Lung	30.5	78.0	37.5
Muscle	12.5	7.0	1.7
Brain	0	0	0
Blood	2.7	3.9	1.3

mcg/g

図1 Clindamycin bile concentration

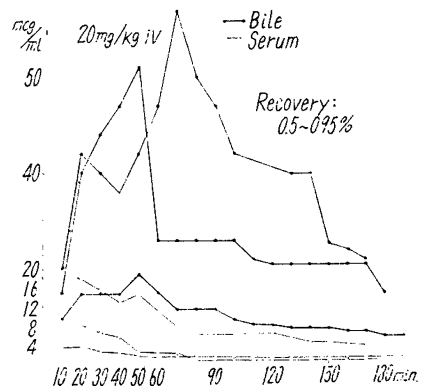


図 2

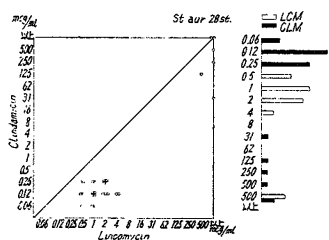


図 3

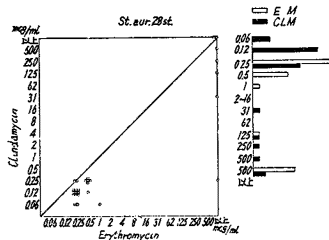


図 4

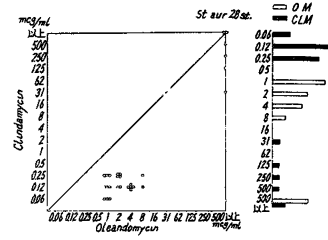


図 5

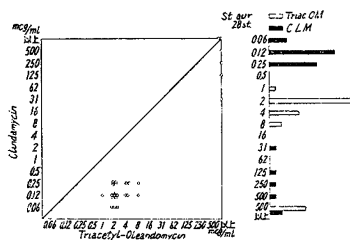


図 6

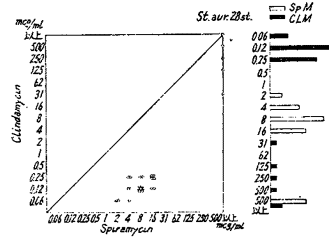


図 7

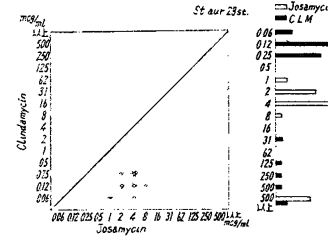


図 8

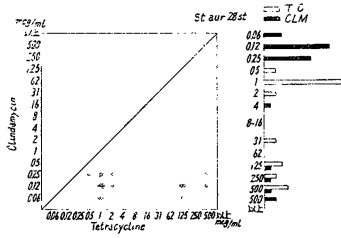


図 9

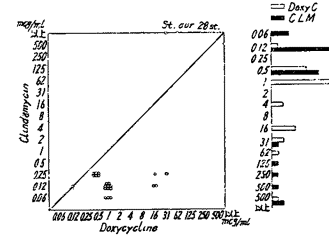


図 10

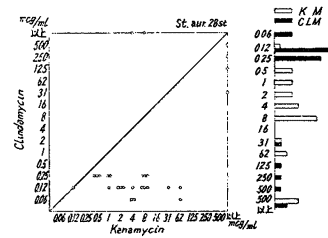
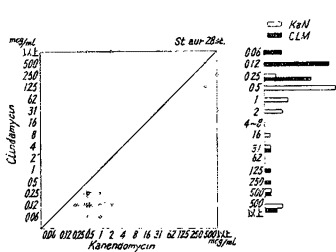


図 11



のほうが M.I.C. が低い(図 3)。

Oleandomycin および Triacetyl-Oleandomycin の M.I.C. は 1~8 mcg/ml にあり, Spiramycin では 2~16 mcg/ml にあるものがほとんどで (28 株中 23 株), CLM より相当ひくい感受性にあり(図 4, 5, 6), Josamycin でも同様な差を示した(図 7)。

Tetracycline および Doxycycline は, とともに 2 相性の感受性分布を示し, CLM より 2~3 段階たかい M.I.C. を示した(図 8, 9)。

Kanamycin は, ばらつきが見られたが, 1 株が CLM に一致し, 他の株はすべて CLM に高い感受性を示して

いる(図 10)。

Kanamycin と較べても CLM は 1~4 段の差でひくい M.I.C. を示した(図 11)。

以上のように, いずれの抗生剤 (10 種) よりも CLM は高い感受性を示した。

III. 血中濃度

4 名の健康成人に空腹時に CLM あるいは LCM を経口投与し (cross over), その血中濃度を Band culture method (帯培養法) で測定し, CLM と LCM とを同一人について比較検討した。この場合, 検定菌としては教室保存のブドウ球菌のうち感受性の高い (M.I.C.: 0.25 mcg/ml) 1 株を選択した。

一般に帯培養法では枯草菌 PCI 219 株を用いているが, 本剤の場合, 感受性があまり高くなく, 低濃度の測定には正確を期し得ないので特に上記のブ菌を用いた。この場合, 培地に検定菌を混入して後, ガラス板に流し込むまで, 温度を 45℃ 以上にならぬように注意すれば, 失敗なしに鮮明な阻止帯が得られる。

CLM 300 mg 経口投与時の血中濃度は図 12 のように

図 12

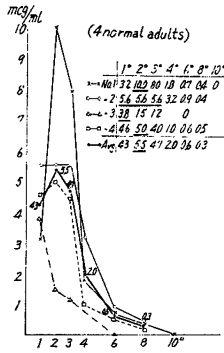


図 13

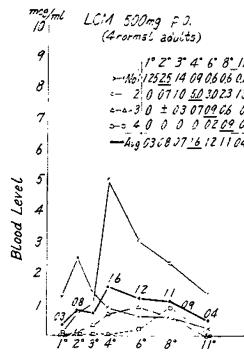


図17 Urinary excretion

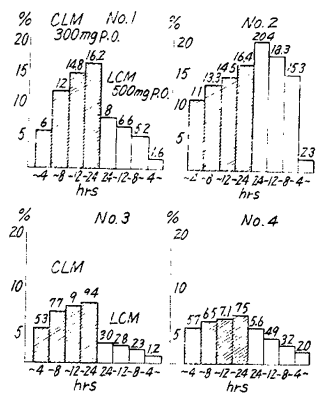


図14 Comparison of blood levels in each individual

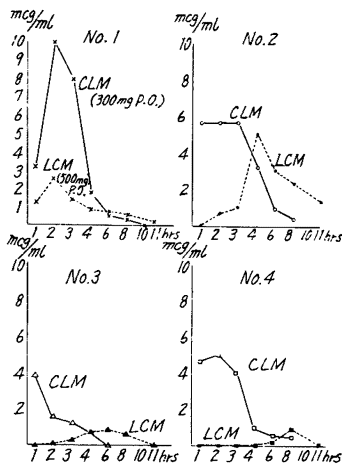


図15 持続投与時血中濃度

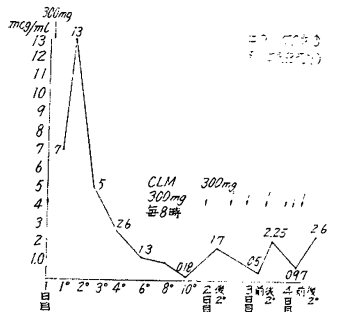
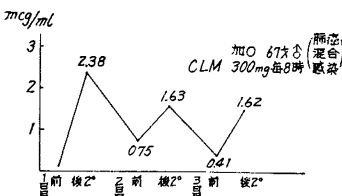


図16 持続投与時血中濃度



ピークは2時間後にあり、平均 5.5 mcg/ml, LCM 500 mg 経口投与時には図 13 のようにピークは 2~4 時間後にあり、平均 1.6 mcg/ml で、CLM のほうが投与量が少ないにもかかわらず血中濃度が早く上昇し、ピークもはるかに高い。血中濃度の持続については CLM は 10 時間後には血中に証明できないが LCM は 11 時間後にも 2 例において微量が検出された。それぞれの例で両者を比較してみると図 14 のように、すべての例で CLM のほうが投与量が少ないにもかかわらず血中濃度の上昇が速く、かつ高い。なお 2 例の患者について、CLM 300 mg 毎 8 時間連続投与時の血中濃度を測定したが、図 15, 16 のように蓄積効果は認められなかった。

IV. 尿中濃度

上記、血中濃度測定を行なった健康者 4 例について尿中排泄量を測定した。尿中濃度の測定には pH 7.2 の Phosphate buffer で尿を 20 倍に希釈し、血中濃度測定と同じく、ブドウ球菌を用いる帯培養法で行なった。

図 17 のように上記健康者 4 例についての CLM の尿中排泄量は全般的に悪く、24 時間で最高の例でも 16.4 % であつた。しかし 4 例中 3 例では LCM より排泄率が高い。LCM のほうが高かつた 1 例 (No. 2) は、LCM 血中濃度がよく上つた例である。

V. 臨床使用経験

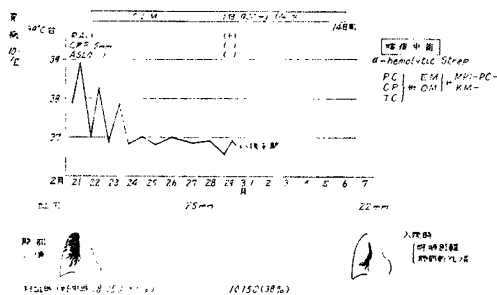
第 1 例 55才 ♂ 肺炎

約 10 日前より寒感、39℃ 台の発熱、感冒として他医で加療するも不変で来院。呼吸困難があり、右肺部全野に乾性ラ音を聴取、X 写真：右肺に瀰漫陰影あり、CLM 1 日 900 mg (分 3) 14 日間投与により肺陰影全く消失し、著効を呈した(図18)。

第 2 例 28才 ♂ 気管支炎

喀痰に *Klebsiella* 属 (卅), *St. aur.* (+), α -hemol. *St.*

図18 肺炎 55才 ♂



(+)と諸種の菌を認めた気管支炎例で、CLM 1日 600 mg (分2) 3日間で治癒せしめ得た。なお *Klebsiella* の感受性は、SM, CP および KM に(+)、TC に(++)であった。

第3例 23才 ♂ 扁桃炎

咽頭より α -hemolyt. *Strept.* (PC および CP ++, OM +, SM - の感受性) を証明した急性扁桃炎で、1日 600 mg (分2) の CLM を6日間投与し全治した。

第4例 70才 ♂ 慢性気管支炎および心筋障害

従来、咳、痰、呼吸困難、時に発熱をくり返し、諸種抗生剤使用により一進一退していた症例で、CLM 1日 900 mg 8日間使用により著効をみとめ、再度発作時にもやや有効であった(図15)。

第5例 31才 ♀ 淋巴腺炎

左湿性肋膜炎で化学療法中、顆粒球減少症を来し、淋巴腺炎を併発し、発熱した例で CLM を1日 900 mg 2日間使用し、心窩部不快感を来して中止したが、その後、経過良好であった。

第6例 67才 ♂ 肺癌混合感染症

CLM 300 mg を毎8時間投与したが効果判定は不能であった(図16)。

以上のように、6例の臨床使用例のほとんどに有効で、また著明な副作用を認めなかつた。

VI. 結 び

CLM は動物実験で肺に濃度が高く、胆汁中にも多く排泄され、他の Macrolide 系と同様な態度を示し、*Staph. aureus* に対して M.I.C. が低い有望な抗生剤である。

文 献

- 1) 大久保・内科室函。2: 906, 1955
- 2) R.J. MAGERLEIN, R.D. BIRKENMEYER & F. KAGEN: Clinical modification of lincomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* p. 727~736, 1966.
- 3) Clinimycin Medical Brochure. June 1967, The Upjohn Company

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON CLINDAMYCIN

HIROSHI OKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO, JIRO TSUKADA,
ISAMU NAKAI, TAMIKO TETSUTANI, MICHIKO OGAWA & JUNKO MAKINO

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School, Moriguchi City, Osaka

I) Distribution of clindamycin (CLM) in rats:

a) Recovery from organ emulsions: The recovery rates of *in vitro* added CLM from organ emulsions were fairly well.

b) Concentration in organs: Concentrations of CLM (corrected by the recovery rates) in organs after oral administration were examined. The lung showed the highest concentration, which was characteristic of this antibiotic. The order of the concentration was: lung>liver>kidney>spleen>muscle>blood>brain.

II) Biliary excretion in rabbits:

Intravenously injected CLM was excreted in much higher concentration into bile than the simultaneously assayed serum level, similarly to the other macrolides. The recovery of CLM from bile in 3 hours was 0.5 to 0.95%.

III) *In vitro* sensitivity of staphylococci against CLM:

Twenty-two strains of *Staphylococcus aureus* showed M.I.C. under 0.25 mcg/ml of CLM; while almost all (24 strains) of them showed M.I.C. of 0.5 to 4 mcg/ml of LCM. Those staphylococci were found to be most sensitive to CLM among the antibiotics tested; *i.e.* CLM, LCM, erythromycin, oleando-

mycin, triacetyl-oleandomycin, spiramycin, josamycin, tetracycline, doxycycline, kanamycin and kanandomycin.

IV) Blood levels in human adults:

Assays of the blood levels after cross-over oral dosage of 300 mg CLM or of 500 mg LCM were performed in 4 healthy human adults. The peak of the blood level was reached earlier by CLM (in 1 to 2 hours) than by LCM (in 4 hrs.); moreover, the peak was much higher in the former in spite of the smaller dosage (average: 5.5 mcg/ml) than in the latter (1.6 mcg/ml). Accumulation of the drug in blood was not observed during serial administrations of CLM (300 mg every 8 hrs.) to 2 patients.

V) Urinary excretion in human adults:

In three of the above healthy human adults, urinary recovery rates of CLM were higher than those of LCM, excepting one person whose blood level of LCM was rather high. The urinary recovery rates of CLM were 7.5 to 16.4% in 24 hours.

VI) Clinical trials:

Five cases (1 pneumonia, 1 tonsillitis, 2 chronic bronchitis and 1 lymphadenitis) were successfully treated with CLM (600 to 900 mg daily). No marked adverse effects were observed.