

Clindamycin の基礎的臨床的検討

中川 圭一・福井 洸・庄司 文久

東京共済病院内科

横 沢 光 博

同 検査科

最近アメリカ Upjohn 研究所で開発された 7-Chloro 7-deoxy lincomycin (一般名, Clindamycin, 以下 CLM と略す) は Lincomycin (以下 LCM と略す) の誘導体で, LCM と同様 Gram (+) 球菌に抗菌スペクトルを有する新抗生物質であるが, その特徴とするところは抗菌力でややすぐれ, 吸収, 排泄の点では LCM に比しはるかにすぐれていることが知られている。

われわれは CLM を各種感染症に投与し, その効果を観察し, 若干の基礎的検討をも加えたのでここに報告する。

I. CLM のコアグララーゼ陽性ブ菌 65 株に対する感受性(表 1)

病巣由来のコアグララーゼ陽性ブ菌 65 株につき, 日本化学療法学会感受性測定法に従って CLM に対する感受性と他剤とのそれを比較したのが表 1 である。LCM とは交叉耐性を示すが LCM に対する MIC が 0.4~3.2 mcg/ml の株に対して CLM は 0.2 mcg/ml あるいはそれ以下で, MIC の小さい群に対しては CLM の抗菌力がややすぐれていた(表 2)。また EM ともだいたい交叉性を示したが, EM 耐性で CLM 感受性の株が数株みとめられ, CLM は EM よりややすぐれた抗菌力を示した(表 3)。

II. CLM 投与時の血中濃度および尿中排泄(表 4, 5)

Streptococcus hemolyticus Cook を検定菌とする鳥居, 川上氏重層法により CLM 投与時の血中濃度および尿中排泄率につき検討した。血中濃度を 50 mg 経口投与例 9 例についてみると, だいたい 1, 2 時間が Peak で 1.15~2.0 mcg/ml, 平均では 1 時間が Peak で 1.7 mcg/ml を示し, 12 時間後でも 0.56 mcg/ml を示した。また 300 mg 投与例は 1 例であるが, その Peak は 3.6 mcg/ml を示し, 8 時間後でも 1.7 mcg/ml を示した。また 600 mg を 8 時間毎に投与した例につき 6 日目に血中濃度を測定したところ表に示すごとく, その Peak は 3.9 mcg/ml で 300 mg 投与時とほとんど同程度であった。

尿中排泄率は 150 mg 投与例 4 例において 24 時間ま

で測定したが, 尿中排泄率は 4.3~34.6% で平均 17.7% であった。

また化膿性髄膜炎の患者に 1 日 600 mg 3 回投与中に髄液中濃度を 2 回測定したが, 投与後 4, 7 時間において, いずれも 0.13 mcg/ml を示した(図 1)。

III. 臨床成績(表 6)

急性気管支炎 2 例, 気管支肺炎 3 例, 急性肺炎 5 例, 肺化膿症兼膿胸 1 例, 化膿性髄膜炎, 顆粒細胞減少症, リウマチ熱, 胆のう炎, 急性腎盂膀胱炎各 1 例の計 16 例に CLM を投与し, その臨床効果を観察した。CLM はすべて経口投与で 1 カプセル 150 mg のものを使用し, 投与量は 1 日 600 mg を原則としたが 4 例に大量投与を行なった。投与期間は 4~32 日であった。

表にみるごとく呼吸器感染症中軽症の急性気管支炎 2 例には有効, 細菌性肺炎 8 例中 5 例に有効 3 例に無効であった。無効例を検討してみると No. 3 は喀痰中に *Pseudomonas* が検出され, No. 4 は心不全を併発し死亡した重症例であったので無効の結果も当然と思われる, No. 10 は大葉性の肺炎であったが, 他の抗生剤投与後かなり改善した時期に CLM を投与した例で投与時期が効果判定には不適当な時期であった上に, 低蛋白血症があつた。また No. 11 の肺化膿症は膿胸を合併していた

表 1 黄色ブ菌 65 株の各種薬剤感受性
MIC (mcg/ml)

	≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	100 <
CLM	51									1	13
LCM		30	19	1	1		1				13
EM	39	1	2	1			1	1		2	18
TC			28	13	2	3					19
CP					3	53	5	1	2	1	
PCG	14	3	1	5	6	5	8	3	5	10	5
MPI- PC	31	24	9	1							
SM				16	18	8	1		4	5	13
KM			34	20					1	6	4
CER	49	9	1	2		2	1	1			

表2 CLM と LCM の MIC の相関表

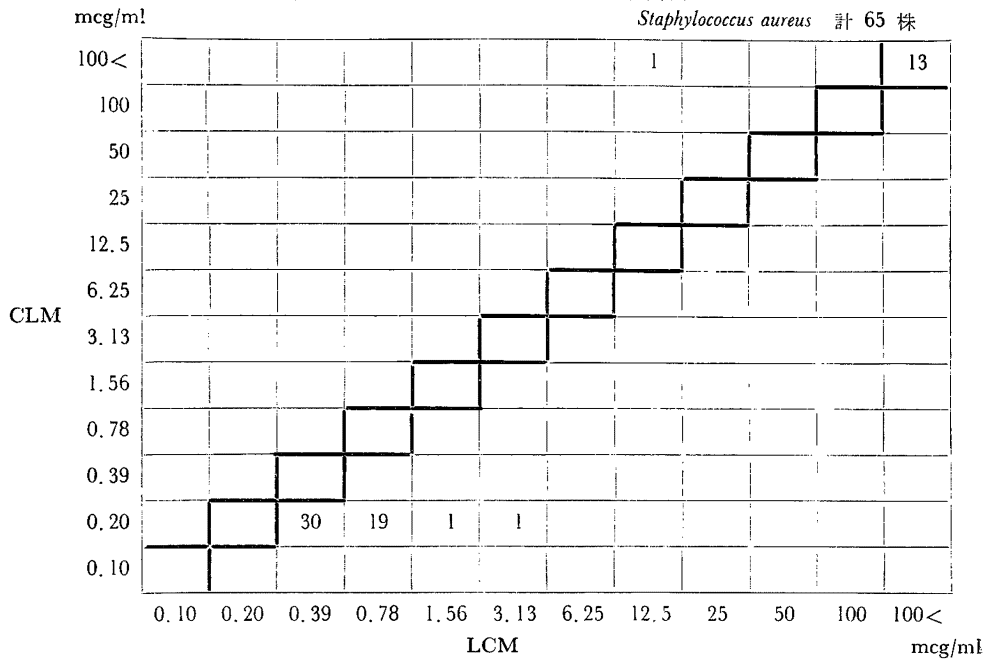
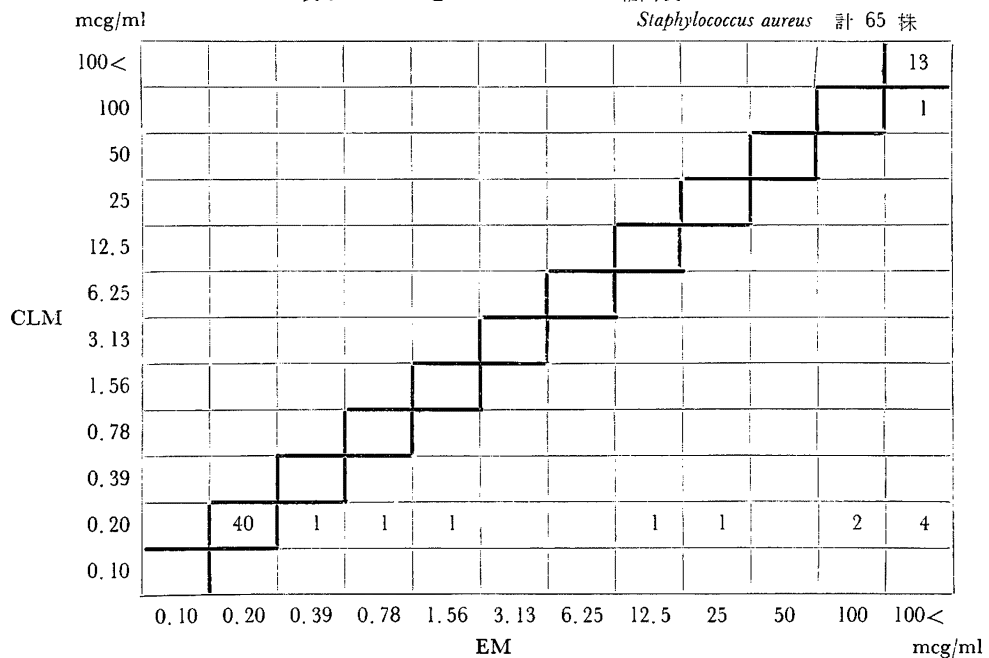


表3 CLM と EM の MIC の相関表



ためか 900 mg 20 日間の投与では肺の陰影は不変であつた。その他の疾患で無効であつたものは No. 16 の胆のう炎で、他の症例には有効で、ことに化膿性髄膜炎、急性腎盂膀胱炎には著効を呈した。

また表6にみるごとく起炎菌のはつきりわかつたもの

は、第5例の *β-Streptococcus*、第11例の *Staphylococcus aureus*、第13例の *E. coli* の3例であり、第11例の *Staphylococcus aureus* に対する CLM の MIC は ≤ 0.2 mcg/ml であつた。

2例の著効例についてのべてみよう。

表4 CLM 150 mg 投与後の血中濃度

症	例						
		1	2	3	6	8	12
1	60才 ♀ 35 kg	2.0	1.63	1.15	0.27		
2	"/			1.98			
3	32才 ♀ 46 kg					0.78	
4	25才 ♀ 46 kg					0.24	
5	31才 ♀ 47 kg		1.15				
6	14才 ♀ 46 kg	1.7	1.7	1.32	0.92		0.58
7	"/	1.4	1.4	1.4	0.99		0.52
8	66才 ♂ 40 kg		1.15	1.07	0.45		
9	41才 ♂ 53 kg			1.41	1.07		0.57
平	均	1.7	1.41	1.39	0.74	0.51	0.56

表5 CLM 300 mg 投与後の血中濃度

症	例						
		1/2 h	1 h	2 h	3 h	6 h	8 h
1	66才 ♂ 44 kg	2.1	3.6	3.6	3.6	2.4	1.7

CLM 600 mg 投与後の血中濃度

2	19才 ♂ 55 kg		3.9	3.9	3.9	0.95	0.63
			3.15	3.15			

150 mg 投与例の尿中排泄量

症	例						
		3	6	12	24	Total mg	%
1	60才 ♀	1.9	2.9	1.38	0.13	6.4	4.3
2	14才 ♀	11	14.3	14.6	11.4	52.0	34.6
3	66才 ♂	4.5	4.7	2.0	1.78	13.0	8.7
4	41才 ♂	0.9	4.9	1.2	12.8	19.9	13.3
平	均					22.8	17.7

No. 12 19才 ♂ 化膿性髄膜炎(図1)

高熱、頭痛を主訴として第2病日に入院。

第4病日に化膿性髄膜炎なること判明。MPI-PC と Steroid を3日間併用したが下熱しないので CER 1.5 g に CLM 600 mg 1日4回内服を併用したところ翌日より下熱、自覚症状も改善してきたので第10病日から CLM を1日600 mg 3回とし、CER は7日間で中止した。以後 CLM のみで治療したが図にみるごとく髄液所見はすみやかに改善にむかったので、第25病日から CLM 1日300 mg 3回とし、第38病日まで使用し完治した。CLM の総使用量は48.3 g であつた。本例の髄液所見は最初の2回は好中球が大部分であつたが、塗抹、培養ともに細菌を検出できなかつた。しかし

咽頭培養で *Streptococcus hemolyticus* が検出されたことと、ASLO 値が166 T.U. から500 T.U. に上昇したことから Streptococcal Meningitis と考えられる。なお髄液所見の改善した第17病日と第24病日に髄液中の CLM 濃度を測定したところ 0.13 mcg/ml の CLM が検出されたことから、急性炎症の Peak 時の発病初期においてはかなりの CLM が髄液中に移行したことが推測される。

本例は一時 CER を併用したとはいえ、CLM 投与後も髄液所見の改善がすみやかであつたことから、いちおう CLM の著効例と認めた。

No. 13 42才 ♂ (図2)

高熱、悪寒戦慄、腰痛を主訴として、入院。入院時、頻尿、排尿痛を伴う。入院日(診断確定前)から CLM 1日150 mg ずつ12時間毎に開始したところ、やや下熱傾向が認められたので大腸菌性尿路感染症とわかつたが、あえて CLM を1日900 mg に増量して投与しつづけたところ、図2に示すごとくすみやかに諸症状改善し治癒した。CLM は Gram (-) 桿菌に対してはきわめて弱い抗菌力を示すものであるが、pH 8~9 の培地では Gram (+) 菌類のみならず Gram (-) 桿菌に対しても抗菌力が増強される (*E. coli* に対する M.I.C. < 100 mcg/ml)

ことが小酒井氏(第16回日本化学療法学会総会 CLM シンポジウム)によつて報告されているので、大腸菌性尿路感染症に対しても CLM が有効であることは尿中排泄率の高いことも手伝つて、当然考えられるのである。

以上の臨床成績は CLM 投与例16例中11例に有効で、有効率69%である。しかし Gram (+) 球菌感染症と思われるもの13例中無効2例で、有効率84.6%であるので、すぐれた臨床成績といえよう。また CLM 投与時の臓器内分布では肺に最も高濃度移行することが知られているが(第16回日本化学療法学会総会 CLM シンポジウム)、この点は呼吸器感染症の治療に有利であると思われる。

副作用としては1例に食思不振を訴えたものがあつた

表 6

症 例	病 名	投 与 量		検 出 菌	効 果	併 用 薬	副 作 用
		1 日 量	日 数				
1 22才 ♀	急性気管支炎	300 mg	5	<i>Strept. viridans</i>	+	—	—
2 22才 ♂	“ “	600 mg	7		+	—	—
3 66才 ♂	気管支肺炎 気管支喘息	300 mg 600 mg	7 10	<i>Strept. virid.</i> <i>Pseudomonas</i>	—	ステロイド ネオフィリン	—
4 54才 ♀	気管支肺炎 心不全	600 mg	4	<i>Strept. virid.</i> <i>Staphyl. epid.</i>	—	ステロイド 強心剤	—
5 80才 ♂	気管支肺炎 脳動脈硬化症	600 mg	10	<i>Strept. virid.</i> <i>Staphyl. epid.</i>	+		—
6 67才 ♀	急性肺炎 関節ロイマチ	600 mg	5		+		—
7 20才 ♀	急性肺炎	600 mg	7		+		—
8 74才 ♂	急性肺炎	600 mg	9		+		—
9 25才 ♀	急性肺炎	600 mg	12	<i>Strept. haemoly.</i> <i>Strept. virid.</i>	+		—
10 76才 ♂	急性肺炎	900 mg 600 mg	15 17	<i>Neisseria</i>	±		GOT↑
11 66才 ♂	肺化膿症, 膿胸	900 mg	20	<i>Staphyl. aureus</i>	—	—	GOT↑ ALP↑
12 19才 ♂	化膿性髄膜炎	2,400 mg 1,800 mg	4 11	<i>Strept. haemoly.?</i>	+	セポラン	—
13 42才 ♂	急性腎盂膀胱炎	300 mg 900 mg	2 9	<i>E. coli</i>	+		—
14 60才 ♀	Agranulocytose	300 mg	12	<i>Strept. virid.</i> <i>Staphyl. epid.</i> (sputum)	+	ステロイド	—
15 14才 ♀	リウマチ熱	300 mg	13	<i>Neisseria</i> (咽頭培養)	+	ステロイド	—
16 36才 ♀	胆のう炎	600 mg	4		—		—

図1 化膿性髄膜炎 19才 ♂

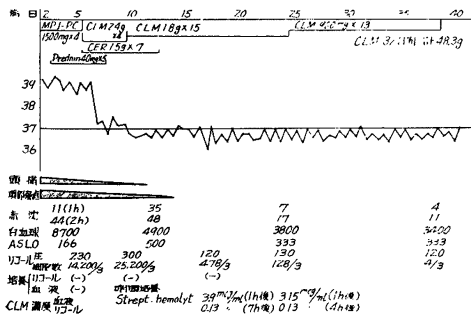
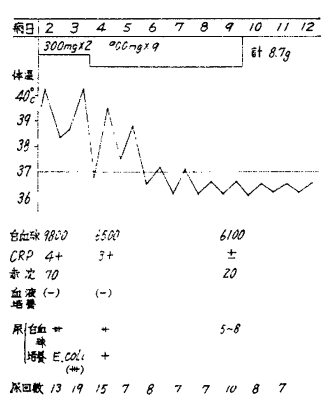


図2 急性腎盂膀胱炎 42才 ♂



が、化膿性髄膜炎のごとく1回600 mg 4回投与でもほとんど副作用はなかつたのでわれわれの症例では副作用としての胃腸症状はきわめて少なかつたといえる。

また肝機能を全例において投与前、後に検査したが No. 10, No. 11 の2例において投与後 GOT のみ各 30 → 49, 27 → 46 (国際単位) と投与前からやや上昇していたものがさらに上昇したが、No. 10 は CLM 投与中止後元に戻つた。

No. 11 は GOT の推移を追跡できなかつたが、いずれの症例も CLM の影響による GOT の上昇か、原病に由来するものかは不明であつた。

む す び

1. コアグラゼ陽性ブ菌に対して CLM は LCM と交叉耐性を示すが MIC の低い株においては CLM の抗菌力がすぐれ、EM よりややすぐれた感受性を示した。
2. CLM の吸収および排泄は LCM に比しはるかにすぐれ CLM 300 mg 経口投与により 3.0 mcg/ml 以上

の血中濃度がえられたことから、1日投与量は 300 mg 2回投与が適当と思われる。また尿中排泄率は 150 mg 投与で 24 時間までに平均 17.7% 排泄されたので尿路感染症の治療にも有利である。

1例の髄膜炎患者で髄液中濃度を測定したが 0.13 mcg/ml を示した。

3. 16例の各種感染症に原則として1日600 mg を投与したが 69% の有効率をえた。また大腸菌性尿路感染症の1例に著効を呈した。

副作用としては特記すべきものはなかつた。

以上の成績から CLM は LCM に代り Gram (+) 陽性感染症の治療に使用すべき新抗生剤と考えられる。

文 献

- 1) 中川圭一, 庄司文久: 呼吸器感染症に対する Lincomycin の使用経験. *J. Antibiotics, Ser. B* 18(2): 289~290, 1965.
- 2) Clinimycin Medical Brochure. June 1967, The Upjohn Company

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF CLINDAMYCIN

KEIICHI NAKAGAWA, KO FUKUI & FUMIHISA SHOJI

Internal Department, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Laboratories, Tokyo Kyosai Hospital

Clindamycin, a lincomycin derivative recently developed at the laboratories of the Upjohn Company, U.S.A., has been evaluated at our hospital to obtain the following results.

1. Clindamycin was cross-resistant with lincomycin in coagulase-positive staphylococci. In the same staphylococcal strains of lower M.I.C., however, clindamycin was superior in antibacterial activity to lincomycin, also somewhat to erythromycin.

2. In absorption and excretion, clindamycin was by far better than lincomycin. The fact that a single oral administration of 300 mg of clindamycin attained a blood level higher than 3.0 mcg/ml suggests that 300 mg twice a day would be a sufficient daily regimen with this antibiotic. Average 17.7% of clindamycin urinary recovery within 24 hours after a single oral dose of 150 mg indicates usefulness of this agent for treatment of urethral infections.

Clindamycin concentration in cerebrospinal fluid was determined as 0.13 mcg/ml in one meningitis patient given oral doses of 600 mg three times a day.

3. Clindamycin resulted effective in 11 (69%) of 16 cases of various infections treated as a rule with oral doses of 600 mg a day. Excellent response was observed in one patient with colibacillary urethral infection.

4. No particular side effects were observed.