

Clindamycin (7-Chloro-7-deoxylincomycin) の基礎および臨床検討

真下啓明 加藤康道・斉藤 玲 富沢磨須美・松本義孝  
 桜庭喬匠 田中一志・松井克彦 出内秀人 矢島 戔  
 北海道大学医学部第二内科

Lincomycin のあたらしい誘導体 Clindamycin (7-Chloro-7-deoxylincomycin, 以下 CLM と略) について以下の研究をおこなったので発表する。

I. 実験方法および実験成績

1) 黄色ブドウ球菌に対する抗菌力

病巣から分離した教室保存の黄色ブドウ球菌 60 株を用い、Heart Infusion Agar による平板希釈法で CLM および Lincomycin (LCM) に対する感受性を測定した。抗生物質の希釈濃度は 100 mcg/ml から 2 倍希釈で 0.1 mcg/ml までである。Trypto-soy broth 16 時間培養菌液 1 白金耳を塗抹し 16~18 時間培養して肉眼的に集落の発生の有無で判定した。結果は表 1 にしめすように、LCM では 60 株中 48 株が 0.8 mcg/ml 以下の濃度で阻止される。しかし LCM では 48 株が 6.4 mcg/ml で阻止され、CLM にくらべ 4~8 倍高い。また 100 mcg/ml でも阻止されない株が CLM で 11 株、LCM で

12 株あつた。この両者の関係を相関図でしらべた。図 1 のように、LCM 1.6 mcg/ml, CLM 0.2 mcg/ml の MIC を有する株が 22 株で最も多い。相関係数は  $r=0.84$  ( $p<0.01$ ) で相関が認められ、したがって LCM と CLM の間には交叉耐性が成立する。

2) ヒトに経口投与後の血中濃度と尿中排泄

腎および肝障害のない臨床例 4 例に CLM 1 カプセル (150 mg) を投与し 1~6 時間まで経時的に採血し、6 時間まで蓄尿してその濃度を測定した。なお以下の測定はすべて溶連菌 S-8 株を用いる重層法でおこなった。結果は表 2 にしめた。血中濃度の平均値は 1 時間目 0.62 mcg/ml でもつとも高く、6 時間目にも 0.23 mcg/ml の濃度をたもっている。尿中濃度は 6 時間までの平均値は 40 mcg/ml であり、回収量は平均 8.5 mg で投与量の 5.7% に相当する。

3) イヌに静注時の血中濃度、尿中胆汁中排泄および各クリアランス値と減少率

チオペンタール Na 麻酔下に開腹し総胆管から胆汁採取可能なイヌに CLM を 5 mg/kg 静注し、経時的に採血、採尿し胆汁を採取した。この濃度を重層法で測定した。なお胆汁自身の影響をのぞくため、10 倍希釈胆汁で標準系列を作製し、測定時資料は 10 倍に希釈した。結果は図 2 にしめた。この値から血中半減時間、分布容積、血中、腎および胆汁からのクリアランス値ならびに各減少率を求めた<sup>1)</sup>。比較のため Erythromycin を同量投与した場合の各数値をかかげた(表 3)。

Table 1 Susceptibility of *Staphylococcus aureus* to lincomycins (60 strains)

	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	>100 mcg/ml
CLM		28	17	3					1			11
LCM					28	18	2					12

Fig. 1 Correlogram of susceptibility between CLM and LCM

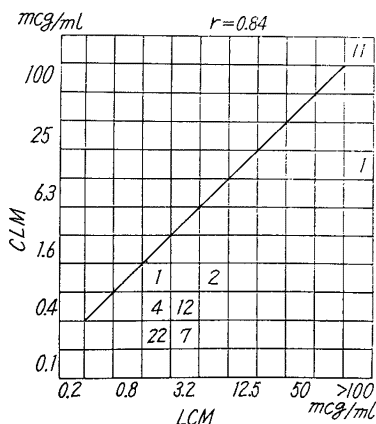


Table 2 Blood level and urinary recovery of clindamycin following single 150 mg oral dose (4 subjects)

blood level			
1	2	4	6 hour
0.62 (1.0~0.4)	0.57 (0.7~0.4)	0.35 (0.6~0.2)	0.23 mcg/ml (0.5~0.13)
urinary recovery in 6 hours			
8.5 mg (11.3~4.0)		5.7%	

Fig. 2 Blood level and urinary and biliary excretion of CLM following 5 mg/kg intravenous dose

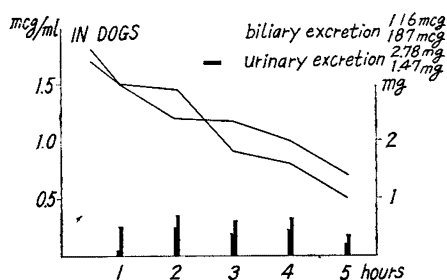


Table 3 Half-life, clearances and rates of removal of clindamycin and erythromycin in dogs

	half-life hour	Cs	Cr	Cb	Ks	Kr	Kb	volume of distribut. litre
		ml/min/kg						
CLM	3.1	9.1	0.7	0.05	0.22	0.02	0.001	2.5
EM	1.2	70	3.9	1.3	0.6	0.04	0.01	7.0

Table 4 Tissue level of lincomycins following 20 mg/kg intramuscular dose in rats (mean of 3 rats)

	clindamycin							mcg/ml
	plasma	liver	lung	kidney	heart	spleen	muscle	
1 h.	1.5	7.4	31.0	8.0	5.0	9.0	1.1	
3	0.6	4.3	12.8	4.7	1.2	1.0	0.7	
5	0.3	1.9	10.6	3.7	0.9	1.6	0.5	
lincomycin								
1 h.	5.5	2.6	6.6	66.0	4.0	7.6	3.7	
3	1.1	1.6	1.9	5.6	1.2	3.8	2.3	
5	0.4	1.1	1.0	1.1	1.2	1.5	1.2	

Table 5 The ratio of tissue level to plasma level (20 mg/kg intramuscular dose)

	clindamycin						
	liver	lung	kidney	heart	spleen	muscle	
1 hr.	4.9	20.6	5.3	3.3	6.0	0.7	
3	7.7	23.5	8.4	2.1	1.8	1.2	
5	6.4	35.0	12.3	2.7	5.0	1.5	
lincomycin							
1 hr.	0.5	1.2	12.2	0.7	1.4	0.7	
3	1.5	1.7	5.1	1.1	3.5	2.1	
5	3.1	2.9	3.1	3.5	4.3	3.7	

血中半減時間は 3.1 時間で EM よりも著しく長い。腎クリアランスは 0.7 ml/min/kg で胆汁からのそれは 0.05 ml/min/kg で共に EM よりもきわめて低い値である。分布容積は 2.5 l/kg で他剤にくらべ大きい。腎からの減少率は毎時 2%、胆汁からのそれは 0.1% にすぎない。Ks-Kr-Kb は体内で代謝その他により不活化される率をあらわすと考えられるが、CLM ではこの値は約 20% であり、大部分が体内で変化をうけることになる。

#### 4) ラットおよびイヌの組織内濃度

体重 100~150 g の Wistar 系ラットに CLM を 20 mg/kg 筋注し、1, 3 および 5 時間目に 3 匹ずつ放血致死させ、血漿、肝、肺、腎、心、脾および筋肉濃度を測定した。結果は表 4 にしめた。いずれの時点でも各組織濃度は筋肉をのぞき血中濃度よりも高く、とくに肺濃度が高い。各組織濃度と血中濃度の比を求め、表 5 にしめてある。比較のため LCM の場合の数値をかかげた<sup>2)</sup>。CLM ではいずれの時点でも筋肉のほかはこの比は 2~5 となり、肺では 20 倍をこえる。

イヌに 5 mg/kg 静注後 5 時間目の各組織濃度を測定した。この場合も血中濃度にくらべきわめて高く、とくに肺濃度が高かつた(表 6)。

#### 5) ラット臓器による不活性化

Wistar 系ラットの肺、肝、腎、スライス 1 g に 100 mcg/ml の CLM および LCM BSS 溶液 5 cc を加え、37°C に放置して 2 時間目まで力価の低下をしらべた。資料はただちに 80°C 10 分間加熱してのち力価を測定した。結果は表 7 にしめた。CLM では肝でやや不活化されるようであるが、LCM にくらべて力価の減少が少ない。

#### 6) 血清蛋白との結合率

セロファン嚢による透析法で、50% ウン血清に対する LCM、CLM および PC-G の結合率を測定した。抗生剤濃度は 10 および 1.0 mcg/ml とした。

結果は表 8 のように CLM では 10, 1.0 mcg/ml の場合いずれも LCM より低い値をしめた。

この値から SCHOLTAN<sup>3)</sup>にしたがつて  $\log C_p = \log K + m \cdot \log C_f$

Table 6 Tissue level of clindamycin in dogs  
(5 hours after 5 mg/kg intravenous dose)

serum	liver	kidney	lung	spleen
0.6	5.6	6.3	12.0	3.3 mcg/ml

dog No.	A dosis mg	B present in blood mg	C urinary + biliary excretion mg	D (A - B - C) mg
1	35	3.8	2.9	28.3 (4.0 mg/kg)
2	50	3.9	1.7	45.4 (4.5 mg/kg)

Table 7 Inactivation of lincomycins by the rat tissue  
(100 mcg/ml)

	1/2	1	2 hour	
CLM	liver	90 mcg/ml	60	40
	kidney	86	90	58
	lung	100	86	58
LCM	liver	56	46	30
	kidney	54	52	25
	lung	54	28	21

Table 8 Protein binding of clindamycin, lincomycin and penicillin-G to 50% bovine serum

	clindamycin	lincomycin	PC-G
10 mcg/ml	12%	10%	52%
1.0 mcg/ml	20%	29%	70%

cellophane bag dialysis 4°C 72 hours

Table 9

	clindamycin	lincomycin	PC-G
<i>m</i>	0.84	0.34	0.86 (0.91)
<i>K</i>	0.2	0.4	1.6 (2.6)

$$\log C_g = \log K + m \log C_f$$

( ): SCHOLTAN, W. 1963

$C_g$ : 蛋白結合した抗生剤濃度

$C_f$ : 遊離の抗生剤濃度

とした場合の *m* および *K* を求め、表9にしめしてある。

#### 7) Phenobarbital 前処置ラットにおける代謝実験

Wistar 系ラットに 30 時間前に phenobarbital 80 mg/kg を腹腔内投与し、CLM を 20 mg/kg 筋注後 1, 3, 5 時

間目に 4 匹ずつ放血致死させて、その血中濃度を測定した。また同様に処置したラットの肝を剔出し、スライスとしたもの 10 g を CLM の BSS (pH 7.0) 100 mcg/ml 溶液中に加え、2 時間まで 37°C に放置して残存抗菌力を重層法で測定した。また CLM の代謝物の一つである N-Demethyl-7-chlorolincomycin の抗菌力を溶連菌 S-8 株を用いる重層法で検討した。この代謝物と CLM の 100 mcg/ml から 4 倍希釈で 0.1 mcg/ml までの系列をつくり、その阻止帯長を測定し比較した。

血中濃度は図3のように 1 時間目は平均 2.83 mcg/ml で対照群の平均 1.72 mcg/ml にくらべ有意に上昇をせしめす。しかし 3, 5 時間目では対照と同様かむしろ低下する。また不活化実験では図4のような対照無処置肝にく

Fig. 3 Influence of phenobarbital pretreatment on the serum level of clindamycin in the rat (20 mg/kg intramuscular dose)

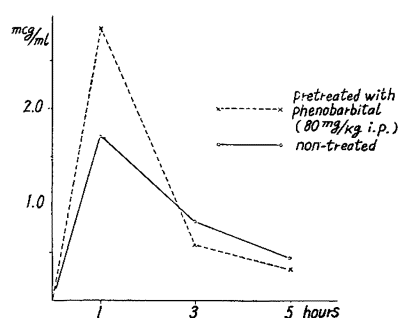


Fig. 4 Inactivation of clindamycin by the rat level *in vitro*

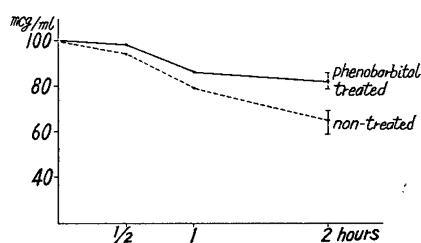
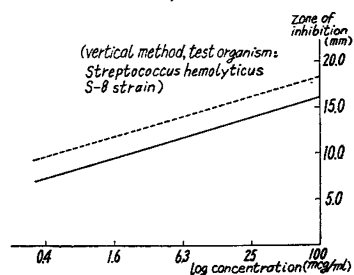


Fig. 5 Standard curve for clindamycin and demethyl-7-chloro-lincomycin



らべ残存抗菌力はみかけ上有意に高い。また図5のように、demethyl 代謝物の阻止帯長は CLM にくらべて延長し、抗菌力とすると4倍程度すぐれている。

以上の事実から phenobarbital 前処置ラットの血中濃度が初期に高まり、また phenobarbital 前処置ラット肝での抗菌力の低下が対照にくらべてみかけ上すくないのは、薬物代謝酵素活性の誘導により、抗菌力の一層高い demethyl 代謝物などにすみやかに変化するためではないかと考える。

#### 8) ラット腹腔内連続投与時の肝および腎の組織学的所見ならびに肝機能

体重 120~150 g のウイスター系ラットの腹腔内に CLM, LCM および生食を 100 mg/kg (0.5 ml/100 g) 1 週間連続投与後 24 時間目に肝および腎を剔出して重量を測定し組織標本を作製した。また血清 GOT および GPT 値を Shino-Test (シノテスト研究所) により、さらに血中残存抗菌力を測定した。結果は表 10 にしめた。肝臓では対照にくらべ細胞浸潤、うつ血浮腫、変性がみられ、CLM のほうがやや強かつた。腎には著明な変化はみとめられなかつた。血清 GOT, GPT 値は対照にくらべて有意の上昇はみとめられなかつた。また投与終了後 24 時間目には CLM, LCM とも血中濃度は 0.1 mcg/ml 以下であつた。

#### 9) 臨床効果

20 例の各種感染症に CLM を主として1日 600 mg (150 mg×4) 経口投与してその効果をみた。

Table 11 Effect of clindamycin

name	age sex	diagnosis	bact. findings	daily dosis	effect	side effect
T.K.	28F	broncho-pneumonia		600mg 10	+	—
U.T.	61F	"	<i>Streptococci</i> <i>G(-) rod</i>	5	+	—
M.O.	66M	"	<i>Streptococci</i> <i>Staph. albus</i> <i>Neisseria</i>	8	+	—
T.E.	49F	acute bronchit.	<i>Streptococci</i>	5	±	—
N.T.	15F	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Alpha-str.</i>	10	+	—
H.T.	17F	"		5	+	—
K.K.	20F	" (asthma br.)	<i>Beta-str.</i>	15	+	—
T.K.	13F	"	<i>Diphtheroid</i> <i>Neisseria</i>	4	+	—
H.S.	28F	" tonsilli.	<i>Staph. albus</i>	3	—	exanthema nausea (with sulpyrin)
T.S.	22F	"		5	+	—

Table 10 Histological and liver function study of rats (100 mg/kg intraperitoneal dose for 7 days)

no. of rats	CLM 6	LCM 6	Saline 6
cellular reaction	3	0	1
necrosis and degeneration	2	0	0
congestion and edema	3	2	1
deposition of fat	0	0	0
proliferation of Kupffer cell	5	3	0
histological changes of kidney	0	0	0
GOT	94.7 (110 ~62)	83.7 (112 ~40)	75.8 (82 ~58)
GPT	31.3 (60 ~20)	32.7 (40 ~23)	36.0 (45 ~29)

症例のうちわけは気管支肺炎 3、急性気管支炎 7、扁桃炎を主とする上気道感染症 10 例である。投与日数は最長 15 日から最短 4 日であり、著効 8、有効 10、無効 2 の成績をえた。とくに肺炎、扁桃炎で有効例が多かつた。全例の集計を表 11, 12 にまとめてある。また気管支肺炎で著効をしめた 1 例 (M.O. 66才 男子) の経過を図 6 にしめた。

副作用として急性気管支炎の 1 例に投与開始 2 日目に全身に薬疹様発疹と嘔気が出現し、投与を中止した。この例ではスルピリンが併用されており、確認のための再投与試験はおこなわれていない。

## II. 考案と総括

近年既存の化学療法剤の誘導体が種々検討されており、中にはすぐれた特徴をしめすものが見出されている。CLM は 7-Chloro-7-deoxylincomycin であるが、その抗菌力はブドウ球菌に対し LCM よりも数倍まさつており、またその他のグラム陽性菌に対しても LCM よりすぐれているとのことである。グラム陰性桿菌に対する抗菌力も LCM に比較してまさつていられる。本研究でも黄色ブドウ球菌 60 株に対する抗菌力は LCM の 4~8 倍であり、48 株が 0.8 mcg/ml で阻止されている。しかしながら 100 mcg/ml 以上でも阻止されない株が 11 株あり、また LCM との間には交叉耐性が

Table 12 Effect of clindamycin

name	age sex	diagnosis	bact. findings	daily dosis	effect	side effect
S.S.	36F	tonsillit purulenta	<i>Gamma-str.</i>	600mg 15	++	—
Y.N.	20F	tonsillit lacunalis		11	++	—
H.F.	18F	tonsillit		5	+	—
G.M.	36M	〃		5	++	—
A.F.	31M	〃		5	++	—
T.T.	34F	tonsillit lacunalis	<i>Alpha-str. Neisseria</i>	6	+	—
M.N.	17M	tonsillit follicul	<i>Staph. Alpha-str.</i>	6	+	—
H.O.	7M	angina gangre.	<i>Staph. aureus</i>	450mg 7	++	—
A.N.	34F	tonsillit	<i>Streptococci</i>	600mg 7	+	—
M.T.	32F	〃	<i>Staph. aureus</i>	4	+	—

成立するようである。

LCM では経口投与した場合 500 mg でも 1.5~0.5 mcg/ml の濃度で吸収が充分でないと考えられるが、CLM 150 mg 1 回投与では 0.6 mcg/ml から 0.35 mcg/ml の濃度をしめし 6 時間でも 0.2 mcg/ml であつた。しかしながら尿中排泄量は低い値である。イスに静注した場合の血中半減時間は 3.1 時間で、EM あるいは PC-G にくらべきわめて長い。しかし腎および胆汁クリアランスは EM に比し小さく、したがつて各減少率も小さい。Ks-Kr-Kb は体内で不活化される率をあらわすと考えられるが、この値は 20% であり、EM の約 1/3 である。これは CLM が体内で比較的安定のため EM などにくらべて代謝されにくく、したがつて血中濃度の持続も長いのである

Fig. 6 M.O. age 66 ♂ 1. bronchopneumonia

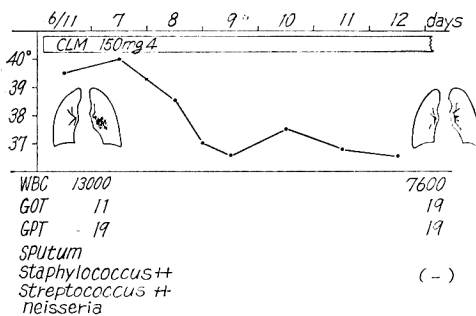


Fig. 7 CLM 連続投与時のラット肝組織所見

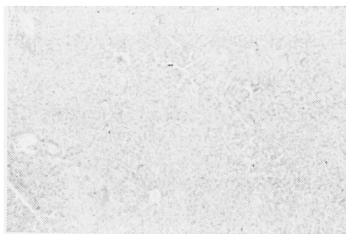
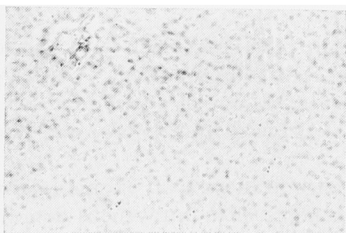


Fig. 8 CLM 連続投与時のラット肝組織所見



と考える。体内分布容積も 2.5 l/kg で組織内移行がよいと考える。ラットの臓器内濃度は血中濃度にくらべて筋肉以外はいずれも高く、とくに肺濃度が高い。これはイスの場合も同様であつた。元来、macrolide 抗菌剤は組織内移行の高いものが多いが、この点 CLM の 1 つの特徴といえる。イスの静注実験から、5 時間目に血中に存在すると考えられる量および尿中胆汁中へ排泄された量を投与量から差引いた値は表 6 のように投与量の約 85% であり、これは 4.2 mg/kg となるが、組織内濃度と大略の一致をしめす。ラット臓器による代謝実験でも CLM は LCM より活性値の低下がみかけ上すくない。

Phenobarbital その他の薬剤により肝の薬物代謝酵素活性が高まることはすでに報告されている。この薬物代謝酵素活性の誘導によつて EM などの抗生物質は、その血中濃度の影響をうけることは報告した<sup>5)</sup>。CLM もイスの体内動態実験でみられたように、その大きな部分が肝で代謝をうけると考えられるので、phenobarbital 前処置によつて代謝に影響をうけるか否かを検討した。ラットの血中濃度は初期に対照群にくらべて著明に上昇し、また *in vitro* での肝による不活性化もみかけ上は対照にくらべてすくないが、これは phenobarbital 前処置により肝薬物代謝酵素の誘導をおこし、より抗菌力の高い demethyl-代謝物などにすみやかに変化するためと考えられる。この点につき現在薄層クロマトグラフを用いて代謝物の検討をおこなつている。

血清蛋白との結合率はセロファン囊による透析法で検討したが、他の報告にくらべて低値をしめた。抗生物質は血清蛋白のアルブミン分画に結合するとされている

が、組織蛋白とどの程度に結合するかは血清蛋白結合率から予測することはできない。とくに macrolide のように組織内濃度の高い薬剤では組織蛋白との結合率が高いことが推定される。

CLM はイスに大量経口投与した場合、血清 GPT の上昇することが報告されている。ラットに 100 mg/kg 腹腔内投与した場合、1 週間後の組織所見では CLM, LCM とともに肝に軽度の変化がみとめられ、CLM のほうがやや変化が強かつた。また肝機能では血清 GOT, GPT 値には対照にくらべて有意の上昇はみられていない。しかしながら CLM が肝にどのような変化をおこすかは充分明らかにされてはおらず、また動物の種によつて差がみられるので、今後ともこれらの点について検討を要する。臨床例の集計では、発疹などの皮膚症状の発現が LCM にくらべてやや高いようであり、また肝障害をおこした例が報告された<sup>4)</sup>。本研究においても投与直後に薬疹様発疹の出現した 1 例があつたが、この例ではスルピリンが併用されており、また再投与試験がおこなわれていないので、CLM の副作用に帰しうるか否か充分明らかではない。

上気道感染を含む呼吸器感染症 20 例に CLM を投与し、著効および有効 18 例の成績をえた。とくに肺炎および扁桃炎には有効例が多かつた。動物実験において肺濃度の高いことを考えあわせると呼吸器感染症に有望であると考えられる。

### III. 結 語

CLM についてその抗菌力、経口投与時の吸収排泄、イスに静注時の動態、ラットの組織内濃度、試管内不活化、蛋白結合率および臨床効果ならびにラットに対する副作用を検討した。従来の LCM よりも基礎的検討の面ではすぐれた点が多いが、臨床的検討、とくに副作用の面でさらに今後の検討を要する。

### 文 献

- 1) 加藤康道, 富沢磨須美, 千秋肇, 小島愛司, 松本義孝, 桜庭喬匠: 肝疾患および腎疾患における抗生物質療法. *Chemotherapy* 12(6): 469~470, 1964.
- 2) 加藤康道, 富沢磨須美, 千葉享, 千秋肇, 小島愛司, 松本義孝, 桜庭喬匠: Lincomycin の基礎的臨床的研究. *J. Antibiotics, Ser. B* 18(2): 74~79, 1965.
- 3) SCHOLTAN, W. & SCHMID, J.: Die Bindung der Penicilline an die Eiweiß Körper des Serums und des Gewebes. *Arzneimittel Forsch.* 12: 741~750, 1962.
- 4) 加藤康道: 第 16 回日化療総会シンポジウム: グリニマイシン, 1968.
- 5) 古川 博: Erythromycin およびその誘導体の体内動態および代謝に関する研究. *Chemotherapy* 16(6): 799~804, 1968.

## CLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON CLINDAMYCIN (7-CHLORO-7-DEOXYLINCOMYCIN)

KEIMEI MASHIMO, YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA, YOSHITAKA  
MATSUMOTO, TAKANORI SAKURABA, KAZUSHI TANAKA, KATSUHIKO MATSUI,  
HIDETO IDEUCHI & OSAMU YAJIMA

The Second Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

1) In the sensitivity test of *Staphylococcus aureus* isolated from patients using plate dilution method, 48 strains were found to be less than 0.8 mcg/ml in M.I.C. and 11 strains to have natural resistance. Lincomycin is found to be less active than clindamycin and to have cross-resistance with it.

2) In absorption and excretion study of clindamycin following 150 mg oral dose in human subjects, a sustained blood level (maximum 0.6 mcg/ml) and poor urinary recovery (5.7% of dose in 6 hours) were observed.

3) In urinary and biliary excretion study in dogs, low but prolonged blood level and low urinary and biliary output were observed following 5 mg/kg intravenous administration. Values worked out through the study are as follows: half-life in blood 3.1 hours, volume of distribution 2.5 l/kg, renal and biliary clearance 0.7 and 0.05 ml/min/kg, and rates of removal from kidney and bile 0.02 and 0.001 respectively.

4) In tissue distribution study in the rats, higher tissue concentrations than plasma level were found 1, 3, and 5 hours after 20 mg/kg intramuscular dose. Five hours after intravenous dose in dogs, the

amount of the substance in extravascular space was estimated at 85% of dose. In both study, concentration of the antibiotic was found to be highest in the lung tissue.

5) In *in vitro* degradation study in the rat, clindamycin seems to be inactivated more slowly than lincomycin.

6) In protein binding study using cellophane bag dialysis, low binding rate with bovine serum was observed.

7) In preliminary studies on metabolism of clindamycin, one hour blood level of rats with 80 mg/kg phenobarbital pretreatment is higher than those without treatment, and *in vitro* inactivation study showed the activity in the liver of rat treated as above is less decreased than those non-treated. These studies seem to indicate that clindamycin is metabolized more rapidly to the more active demethyl metabolite in rats pretreated with phenobarbital.

8) Toxicological study of clindamycin in rats was carried out. Following intraperitoneal injection of 100 mg/kg/day for 7 days, histological study showed slight changes in the liver with clindamycin and lincomycin but not in the kidney. There were no significant changes in values of SGPT and SGOT of rats.

9) Clinical observation in 20 cases with respiratory infections treated with daily 600 mg oral dose showed 8 excellent, 10 good, and 2 poor results. There were no side-effects with the exception of a possible case with skin rash and nausea.