

Clindamycin に対する基礎および臨床的研究

五味二郎 青柳昭雄 富岡 一 小穴正治 吉村幸高
 満野嘉造 河合 健 山田淑儿 山田幸寛 竹下隆裕
 慶大内科

Clindamycin (7-Chlorolincomycin) について、基礎および臨床的実験を行なったので報告する。

I. 試験管内抗菌力

実験方法：病巣分離のコアグラエゼ陽性ブドウ球菌51株、緑連菌 12 株、溶連菌 16 株に対する感受性を、EM, LCM と比較しながら検討した。測定法は平板稀釈法により、培地は、Heart infusion 寒天培地 (栄研) を用い、Tryptosoy broth 24 時間培養菌液 1 白金耳を画線塗抹し、37°C, 24 時間培養後判定した。

実験成績：(図 1~3)

コアグラエゼ陽性ブドウ球菌に対する本剤の MIC は、0.2 mcg/ml 32 株、0.4 mcg/ml 2 株、12.5 mcg/ml 3 株、50 mcg/ml 1 株、100 mcg/ml 2 株であり、100 mcg/ml 以上の高度耐性株は 8 株であつた。これを EM と比較すると、図 1 に見るごとく、EM と同等の抗菌力を示した株は、17 株で、他の 34 株は全て EM よりすぐれた抗菌力を示した。とくに、EM 100 mcg/ml 以上の高度耐性株 20 株中 9 株に対して、本剤は 0.4 mcg/ml 以下のすぐれた抗菌力を示した。

溶連菌については、図 2, 3 に見るごとく、16 株すべてに対して 0.2 mcg/ml 以下の抗菌力を示し、EM, LCM と等しかつた。

緑連菌については、0.2~25 mcg/ml の MIC を示し、EM に比較してややおとり LCM に比較してややすぐれた抗菌力を示した。

II. 血中濃度および尿中回収率(図 4, 表 1)

実験方法：健康成人男子 2 名 (体重 70 kg 以上) に 300 mg, 4 名 (体重 65 kg 以下) に 150 mg の本剤を、早朝空腹時に内服せしめ、1, 2, 6 時間後に採血、24 時間蓄尿をして、血中濃度および尿中回収率を、Cook 株を用いた鳥居・川上氏重層法で測定した。なお、血中濃度測定の際の Standard curve は、馬血清にて薬剤を稀釈したものを用い、尿中回収率測定には、尿をザイツで、汙過した後、pH 7.4 の phosphate buffer にて 5 倍に稀釈し、Standard curve は、薬剤を pH 7.4 の phosphate buffer を用いて稀釈したものを用いた。

実験成績：① 血中濃度 結果は図 4 のごとくである。300 mg 服用の 2 例の平均は、1 時間 1.65 mcg/ml, 2 時間 1.5 mcg/ml, 6 時間 0.7 mcg/ml であつた。150 mg 服用の 4 例の平均は 1 時間 1.5 mcg/ml, 2 時間 1.15 mcg/ml, 6 時間 0.31 mcg/ml であつた。300 mg 服用の 2 例はいずれも体重 70 kg 以上であつたが、6 時間後の血中濃度は、150 mg 服用の 4 例の約 2 倍以上の濃度を示した。

② 尿中回収率 24 時間までの尿中回収率は表 1 のごとく 4.7~16.2%, 平均 9.0% と、かなり低値であつた。これは Contamination をおそれて、被験尿をザイツで汙過したため薬剤が汙紙に吸着されたためと考えられる。われわれのデータでは、他の薬剤で、最高 90% が、汙紙に吸着されたものもあるので、この問題に関しては、今後さらに検討を加えたい。

図 1 試験管内抗菌力

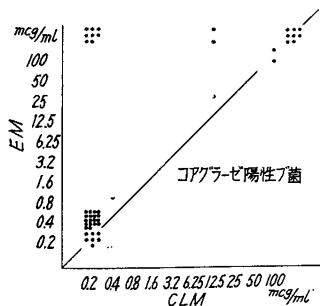


図 2 試験管内抗菌力

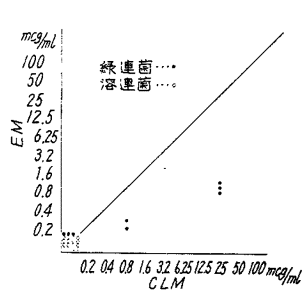


図 3 試験管内抗菌力

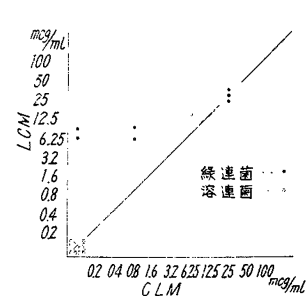


図4 血中濃度 (CLM)

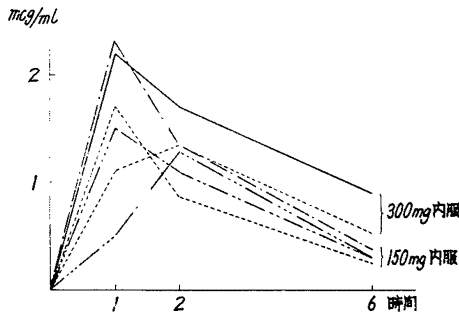


表1 尿中排泄量 (CLM) (mg)

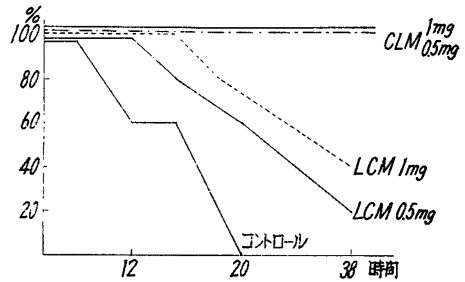
	0~6	6~12	12~24	合計	%
A	16.8	6.2	3.6	26.7	8.9
B	8.5	6.1	9.0	23.6	7.9
C	3.0	2.6	1.5	7.09	4.7
D	6.7	1.9	2.0	10.6	7.1
E	15.3	4.8	4.2	24.3	16.2
F	8.1	3.4	2.5	14.0	9.4

平均 9.0

III. マウス実験的感染症に対する治療効果 (図5)

実験方法: DD系オス, マウス (平均体重 15g) を用い、コアグラゼ陽性ブドウ球菌による実験的感染症に対する治療効果を LCM と比較して検討した。使用したブドウ球菌に対する本剤の MIC は 0.2 mcg/ml, LCM の MIC は 0.4 mcg/ml であった。本菌株を 24 時間ブイ

図5 マウス実験的感染症に対する治療効果 (生残率)



ヨンにて増菌後、5% Gastric mucin を加え、その 0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。感染成立後 30 分および 12 時間後に、本剤 1 mg, 0.5 mg, LCM 1 mg, 0.5 mg をそれぞれ経口投与し、生残率を検討した (マウスは 1 群 10 匹とした)。

実験成績: 図5に見るごとく、感染コントロール群は、20 時間以内に全て死亡したのに対し、本剤投与群は、1 mg, 0.5 mg 群ともに、生残率は 100% であり、すぐれた治療効果を示した。また、LCM 1 mg, 0.5 mg 群に比較しても、本剤の治療効果は、明らかにすぐれていた。

IV. 血清蛋白との結合率

実験方法: 本剤 10 mcg/ml の馬血清溶液を作成し、これを 4°C, 55,000 rpm 15 時間超遠心を行なった。この際得られた最上部の蛋白質含有量は、Biuret 法にて検出不能の低濃度である。したがって、この部分に含まれる薬剤を蛋白と結合していない薬剤として、重層法にて

表2 臨床成績

600 mg/日

番号	姓名	性	年	病名	原因菌	感受性	投与日数	効果	副作用
1	S.H.	♂	50	肺炎	?		1	無	発疹
2	Y.M.	♂	72	腎盂腎炎	<i>E. coli, Klebsiella</i>	KM, TC, SM, WM.	9	無	(-)
3	T.N.	♂	65	気管支炎	常在菌		7	有	(-)
4	C.H.	♀	44	"	"		7	有	(-)
5	N.H.	♀	54	"	"		14	有	(-)
6	T.A.	♀	42	"	"		7	有	(-)
7	M.H.	♀	27	気管支炎+喘息	<i>Pneumococcus</i>	TC, EM, PC, CP.	7	有	むねやけ
8	T.A.	♂	65	"	常在菌		14	有	(-)
9	H.M.	♂	20	腺窩性アングーナ	"		7	無	(-)
10	S.N.	♀	38	"	β -Strept.	PC, EM, TC	7	有	下痢
11	K.Y.	♀	20	"	常在菌		7	有	胃部不快感
12	Y.M.	♀	21	"	"		7	有	(-)
13	S.M.	♀	19	気管支拡張症	β -Strept.	PC, EM, TC	7	有	(-)
14	K.M.	♀	20	頸部リンパ腺炎	常在菌		7	無	(-)
15	A.K.	♀	42	腎盂腎炎	<i>Staph. aureus</i>	KM, AB, PC	7	有	(-)

この濃度を測定し、結合率を算出した。なお、この際の Standard curve は、馬血清にて薬剤を稀釈したものをを用いた。

実験成績：本剤の馬血清蛋白との結合率は、

検体 1.	72%	
検体 2.	70%	
平均	71%	であつた。

V. 臨床成績

主として呼吸器感染症に対して本剤1日600mgを投与してその臨床効果および副作用を検討した。結果は表2のごとくである。

症例1は、原因菌を明らかにすることができなかつたが、臨床症状、胸部X線写真上より肺炎と診断された症例であるが、本剤450mg(3錠)服用後、全身に Toxicodermie 様の発疹をきたし、投与を中止した症例である。なお発疹は、投与中止後すみやかに消失した。症例2は、心筋硬塞に腎盂腎炎を合併したもので、原因菌は、*E. coli*, *Klebsiella* のグラム陰性桿菌であつた。本剤投与後、解熱し、血沈値も好転したが、尿中の菌は消失せず、無効と判定したものである。

症例15は、*Staph. aureus* による腎盂腎炎であるが、EM耐性菌にもかかわらず、本剤7日間の投与で、尿中の菌が陰性化し、著効を示した症例である。

副作用としては、上記の発疹の外に、症例7にむねやけ、症例10に下痢、症例11に胃部不快感をみとめたが、いずれも投与を中止するに到らぬ軽いものであつた。

ま と め

1. 本剤は、コアグラールゼ陽性ブドウ球菌、緑連鎖菌、溶連菌のグラム陽性球菌に対して、すぐれた感受性を有する。特にブ菌においては、EM高度耐性株に対してもすぐれた感受性を示した株がかなりみとめられた。

2. 本剤150mg投与にて、すみやかに血中濃度は上昇し、6時間後においてもある程度の濃度を維持する。300mg投与すれば6時間後の血中濃度は150mg投与時の2倍以上を示した。尿中回収率は24時間で9%と低値であつたが、ゼイツの影響も考えられるので今後さらに検討したい。

3. マウス実験的ブ菌感染症に対して、すぐれた治療効果を示した。この効果は、同量の LCM によるものよりすぐれていた。

4. 本剤の馬血清蛋白との結合率は、超遠心法によると71%であつた。

5. 主として呼吸器感染症に対し本剤1日600mgを投与して臨床成績を検討したところ、15例中11例(73.3%)に有効であつた。

副作用としては、発疹、下痢、むねやけ、胃部不快感を各1例ずつみとめた。

参 考 文 献

- 1) MAGERLEIN, B.J. BIRKENMEYER, R.D. & FRED KAGAN: Chemical modification of lincomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1966: 727~736 (1967).
- 2) Clinimycin Medical Brochure. June 1967, The Upjohn Company

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CLINDAMYCIN

JIRO GOMI, TERUO AOYAGI, SUSUMU TOMIOKA, MASAHARU OANA,
YUKITAKA YOSHIMURA, YOSHIZO MITSUNO, KEN KAWAI,
YOSHIHITO YAMADA, YOSHIHIRO YAMADA &
TAKAYASU TAKESHITA

Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

1. The sensitivities of 51 strains of *Staph. aureus*, 12 strains of *Strept. viridans* and 16 strains of *Strept. hemolyticus* for clindamycin were measured by plate dilution method. The strains, which indicated less than 0.4 mcg/ml were 32 among 51 strains of *Staph. aureus*. However, 10 strains indicated not less than 100 mcg/ml of MIC. MIC of all strains of *Strept. hemolyticus* was less than 0.2 mcg/ml. MIC of *Strept. viridans* were ranged from 0.2 to 25 mcg/ml.

2. The average blood levels by an oral administration of 300 mg of clindamycin were 1.65 mcg/ml after 1 hour, 1.5 mcg/ml after 2 hours and 0.7 mcg/ml after 6 hours. The average urinary recovery was 9.0% in 24 hours.

3. The therapeutic effect on the experimental Staphylococcal infection of mice was excellent.
4. The binding ratio to serum protein was measured by the ultracentrifuge method. The binding ratio was 71%.
5. Fifteen patients with various infectious diseases were treated by daily dosis of 600 mg of clindamycin. Eleven patients were improved, but 4 patients failed. The number of cases indicated side effects such as diarrhea, exanthema, epigastric discomfort and water brash was one, respectively.