

Clindamycin にかんする研究

上田 泰 松本文夫・中村 昇 齊藤 篤  
野田一雄 大森雅久 古屋千鶴子  
東京慈恵会医科大学上田内科

I. はじめに

Clindamycin は Lincomycin (以下 LCM と略) より誘導された新抗生剤で、その分子式は  $C_{18}H_{33}O_5H_2Cl-SHCl-H_2O$  であり、LCM の 7-S の位置の OH 基を Cl に置換したものである。本剤は LCM 同様に主として Gram 陽性球菌に抗菌力を有する。

以下、Clindamycin の抗菌力、血中濃度、尿中排泄、臓器内濃度などを LCM と比較検討し、あわせて内科系感染症に使用した成績をのべる。

II. 成績

1. Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する感受性

病巣由来の Coagulase 陽性ブドウ球菌 24 株の Clindamycin に対する感受性を平板希釈法によつて測定した。培地は pH 7.2 の heart infusion 寒天培地を使用。18 時間 bouillond 培養菌液の 1 白金耳 (内径 1 mm) を接種し、24 時間培養後菌の発育が完全に阻止された濃度をもつて MIC とした。成績は表 1 に示すごとくで、ブドウ球菌 24 株中 21 株 (87.5%) は 0.8 mcg/ml またはそれ以下で、3 株のみが 100 mcg/ml またはそれ以上であった。また同時に行なつた標準株 209P の MIC は 0.05 mcg/ml であつた。また同時に測定した他の抗生剤、すなわち Penicillin G (PC-G), Tetracycline (TC), Chlroamphenicol (CP), Kanamycin (KM), Lincomycin (LCM), Erythromycin (EM), Spiramycin (SPM) などの感受性成績も表 1 に示すが、本剤に 100 mcg/ml 以上の高度耐性の 3 菌株はこれら諸抗生剤に対しても 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

すなわち、Clindamycin のブドウ球菌に対する感受性は諸抗生剤に比してかなり好感受性を示した。

Clindamycin と LCM および EM との感受性の相関関係は図 1 のごとくで、LCM では高度耐性の 3 株をのぞいて他は Clindamycin のほうが 4~8 倍感受性が良好であつた。また EM では 14 株が Clindamycin, EM に好感受性菌であつたが、中には Clindamycin に 0.2 mcg/ml またはそれ以下の感受性であるのに EM に高度耐性の菌株が 7 株もみられた。このことは EM 耐性菌

の感染症にも Clindamycin の有効なことを示している。

2. 血中濃度

健康成人 3 例に、早朝空腹時 1 回 150 mg, あるいは 300 mg を経口投与し、1, 2, 4, 6, 8 時間後に採血、溶連菌 S-8 株を検定菌とした鳥居・川上重層法によつて血中濃度を測定した。

i) 150 mg 1 回経口投与 Clindamycin 150 mg 1 回経口投与時の血中濃度 (3 例平均) の推移は図 2 に示すごとくで、1 時間値 0.76, 2 時間値 1.10, 4 時間値 0.55, 6 時間値 0.22 mcg/ml, 8 時間以後は測定不能であつた。血中濃度の peak は投与後 2 時間であつた。

ii) 300 mg 1 回経口投与: Clindamycin 300 mg 1 回経口投与時の血中濃度 (3 例平均) は表 2, 図 2 に示すごとくで、1 時間値 3.2~3.28, 2 時間値 1.78~2.33,

表 1 Coagulase 陽性菌の Clindamycin に対する感受性 (24株)

	MIC (mcg/ml)									
	0.2 or <0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100 or >100
Clindamycin	18	2	1							3
LCM				3	17	1				3
EM	6			7	1			1		9
SPM					2	17	1	1		3
PC-G	3		1		1				4	15
TC	1	1	6	2					1	13
CP					3	15		4		3
KM	3	11	6							4

図 1 Clindamycin と LCM, EM の相関関係 (Coagulase 陽性菌)

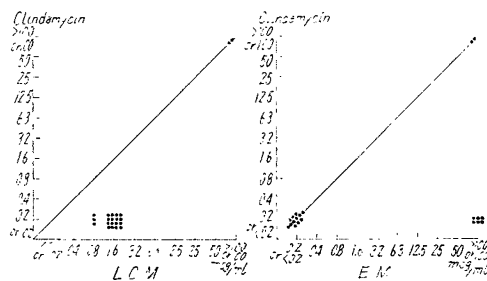
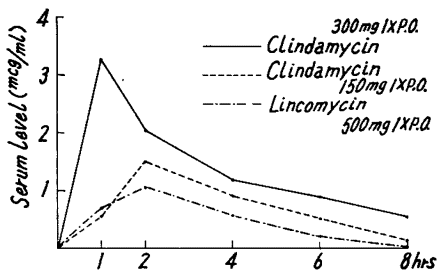


表2 Clindamycin の血中濃度  
(健康成人 3例)

Case	Dose	Serum level (mcg/ml)					Half life (hrs)
		1 hrs	2	4	6	8	
1	300 mg 1×p.o	3.28	2.18	1.08	0.86	0.56	2.7
2	"	3.28	2.33	1.14	0.84	0.56	2.7
3	"	3.20	1.78	1.37	0.92	0.52	2.8
Average		3.25	2.09	1.19	0.87	0.54	2.7

図2 Clindamycin および LCM の血中濃度



4時間値 1.08~1.37, 6時間値 0.84~0.92, 8時間値 0.52~0.56 mcg/ml であり, peak は全例とも投与後1時間にあつた。また平均値による half life は 2.7 時間であつた。

また Clindamycin 300 mg と LCM 500 mg 1 回経口投与時の血中濃度を cross over により比較すると図2のごとくになり, LCM の peak は2時間値で 1.56 mcg/ml であるのに対して本剤の peak は1時間値で 3.25 mcg/ml であつて, LCM 500 mg 投与時よりも高値を示していた。この成績は Clindamycin が LCM よりすみやかに吸収されることを示唆している。

### 3. 尿中濃度および尿中回収率

Clindamycin 300 mg 1 回経口投与後 0~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間の各尿を蓄尿採取し, 血中濃度測定と同様, 溶連菌を検定菌とした重層法によつて尿中濃度を測定した。さらに尿量に乗じて投与後8時間までの尿中排泄量を算出した。各時間ごとの尿中濃度は 0~2 時間値 250, 2~4 時間値 115~230, 4~6 時間値 130~280, 6~8 時間値 92~116 mcg/ml であり, いつぼう, LCM 500 mg 投与後8時間までの尿中濃度は 470~200 mcg/ml であり, 他の抗生剤に較べてもあまり高くはない。投与後8時間までの尿中回収率は 18.3~21.8% で, 平均 19.8% であつた。

### 4. 臓器内濃度

体重 150 g 前後の Wister 系ラットを用い, 前日の夕

図3 Clindamycin の臓器内濃度 (Rat)

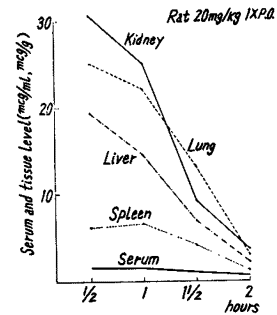
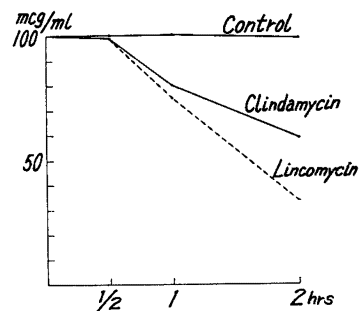


図4 Clindamycin および LCM の肝での不活性化 (Rat)



方より絶食とし, 各ラットとも 20 mg/kg の Clindamycin を経口投与し, 投与後 30 分, 60 分, 90 分, 120 分に断頭で虚血化した後, 各諸臓器を剔出した。検討した臓器は肺, 肝, 腎および脾で, これら諸臓器に 4 倍量の磷酸緩衝液 (pH 7.4) を加え, homogenizer により乳化し, これら諸臓器の emulsion を氷室に数時間保存した後, 遠心沈殿し, その上清を用いて臓器内濃度を測定した。測定は血中濃度同様に溶連菌を用いた重層法によつた。

成績は図3に示すとおりで, 各臓器とも peak は30分であり, peak 時における各臓器内濃度は腎, 肺, 肝, 脾の順に高く, 同時に測定した血中濃度と各臓器内濃度との ratio は 0.72~3.4 で, すべて臓器内濃度は血中濃度より高く, 本剤の組織内移行は良好と思われた。また LCM のそれと比較すると, LCM の臓器内濃度は腎, 肝, 肺, 脾の順に高く, 血中濃度との ratio は 4.95~1.94 であるのに対して, 本剤の臓器内濃度は肝より肺が高く, 血中濃度との ratio で 14.8 と高く, Clindamycin の肺内移行は特に良好のようであつた。

### 5) ラット肝組織の Clindamycin の不活性化

断頭放血致死させた正常ラットの肝をとり, その slice としたもの 10 g を Clindamycin, LCM 各 100 mcg/ml, 生食水溶液 5 ml 中にそれぞれ加え, 37°C で incubate し, 30, 60, 120 分までの残存抗生剤の力価を溶連菌を用いた重層法で測定して, 肝組織による Clindamycin,

表3 Clindamycin の臨床成績

症 例	年令・性	臨 床 診 断	原 因 菌	投 与 方 法			効 果	副作用
				投与量 (1日)	日 数	総量(g)		
1. S.T	33 ♂	Bacterial pneumonia	<i>Str. viridans</i>	900 mg 600	6日 5	8.4	有効	—
2. Y.K	84 ♀	"	<i>Staph. aureus</i>	600	12	7.2	"	—
3. F.I	64 ♂	"	"	"	14	8.4	不明	—
4. S.I	45 ♂	"	"	900 600	4 5	6.6	有効	—
5. Y.Y	53 ♀	"	"	"	12	7.2	"	—
6. H.K	34 ♂	Bronchitis	"	"	4	2.4	無効	—
7. T.S	35 ♂	"	"	"	6	3.6	有効	—
8. T.M	55 ♂	"	"	"	7	4.2	"	—
9. T.A	52 ♀	"	"	"	8	4.8	"	—
10. E.M	22 ♀	"	"	"	"	"	"	+
11. T.T	42 ♀	"	"	"	7	4.2	"	—
12. M.O	58 ♀	"	"	"	10	6.0	無効	—
13. H.Y	61 ♂	Bronchiectasis	"	"	6	3.6	有効	+
14. T.I	68 ♂	"	"	"	7	4.2	"	—

LCM の不活性化を検討した。その結果は図4に示すごとくで、LCM は2時間でその68%が不活性化されるのに対して、本剤はその42%が不活性化され、LCM に比して肝での不活性化はやや低率であった。この事実は両剤の血中濃度の差異をはじめとして種々の点において影響をあたえていることが考えられる。

## 6. 臨床成績

内科系諸感染症14例(細菌性肺炎5例、気管支拡張症2例、気管支炎7例)にClindamycinを使用した。投与量は重症例には1日900mg、軽症例には1日600mgを投与した。臨床効果の判定は初日投与後72時間以内に解熱、自覚症状の改善がみられたものを有効とした。臨床成績は表3のごとくで、細菌性肺炎は5例中4例に、気管支炎は7例中6例に有効の結果を得た。すなわち、14例中10例(71.3%)が有効であった。

以下、本剤使用例中有効であった細菌性肺炎の2症例の治療経過の概略をのべる。

### 症例1 ST 33才 ♂ 細菌性肺炎

発熱、呼吸困難、背部痛を主訴として来院。来院時左下肺野に湿性ラ音を聴取、胸部レ線にて左下葉全体に瀰漫性の陰影をみとめ、錆色痰あり。喀痰培養にて緑色連鎖球菌を抽出した。臨床経過は図5に示すごとくで、Kanendomycin 1日200mg 2日使用するも解熱せず、また胸部理学的所見の改善もみられなかつた。そこでClindamycin 1日900mg投与にきりかえたところ2日目より解熱し、自覚症状の改善をみ、4日目には陰

影の消失をみた。7日目より1日量を600mgとしてさらに5日間使用し治癒した。本剤の使用総量は8.4gであった。

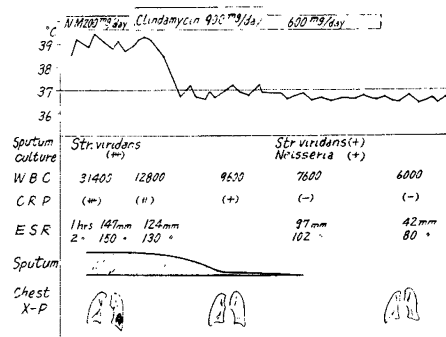
### 症例4 IS 54才 ♂ 細菌性肺炎

主訴。高熱、咳嗽。約1週間前より38℃前後の発熱、同時に咳嗽あり、近医にて解熱剤の投与を受けるも軽快せず当科に入院。入院時右下肺野および同背部に湿性ラ音を聴取し、胸部レ線にて右肺野に小児拳大の瀰漫性陰影を認めた。Clindamycin 1日900mgの投与により2日目より解熱しはじめ、4日目には胸部理学的所見の改善をみるとともに胸部レ線上陰影の消失をみた。Clindamycinの使用は9日間、総量は6.6gであった。

## 7. 副作用

14例にClindamycinを投与したところでは副作用として2例に消化器症状(1例は嘔気、胃部不快感、1例

図5 S.T. 33y. Male. Bacterial pneumonia



は下痢) をみとめた。これらはいずれも投薬を中止するほどのものではなかつた。

入院患者について本剤投与前後における肝機能, BU N, 電解質などの変動を検討したが, 全例異常はみとめられなかつた。

### III. む す び

Clindamycin について菌感受性, 血中濃度, 尿中排泄, 臓器内濃度, 臨床治療成績などを検討し, 以下のごとき結果を得た。

1) 菌感受性: Clindamycin はブドウ球菌に対してかなり良好な抗菌力を示し, Lincomycin と比較して4~8倍鋭敏である。また Erythromycin, Spiramycin など macrolide 系抗生剤, Lincomycin との交叉耐性はみられない。

2) 血中濃度: 1回 300 mg 経口投与時の血中濃度の平均値は1時間値 3.25, 2時間値 2.09, 4時間値 1.19, 6時間値 0.87, 8時間値 0.51 mcg/ml で, 投与後6時間でもなお有効血中濃度が維持できる。peak は投与後1時間で, half life は 2.7 時間であつた。

3) 尿中濃度および尿中回収率: 本剤 300 mg 1回経口投与後8時間までの尿中濃度は 250~92 mcg/ml であり, また8時間までの尿中回収率は平均 19.75% で, 本剤の尿中排泄は少ない。

4) 臓器内濃度: 健常ラットでの本剤の臓器内濃度は

腎, 肺が高く, ついで肝, 脾の順であるが, いずれの臓器内濃度も血中濃度より高値を示し, 本剤の臓器内移行は良好である。

5) ラット肝組織の不活性化: 肝組織による Clindamycin の不活性化を Lincomycin と比較検討したところ, Lincomycin に比して Clindamycin の肝での不活性化率は低い。

6) 臨床成績・内科系感染症 14例 (細菌性肺炎 5例, 気管支炎 7例, 気管支拡張症 2例) に Clindamycin を使用し, 有効 10例, 不明 1例, 無効 3例の成績を得, 内科領域では呼吸器系感染症に有効という印象である。

7) 副作用: 本剤の経口投与により 14例中 2例に消化器症状をみとめたが投薬を中止するほどではなかつた。

### 文 献

- 1) Upjohn Company: 7-Chlorolincomycin. Medical Brochure 7, 1968
- 2) MAGERLEIN, B.J.: Chemical modification of lincomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* p. 727, 1966
- 3) 上田 泰, 他: Lincomycin にかんする研究. *J. Antibiotics, Ser. B* 18: 40, 1965
- 4) 加藤康道, 他: Lincomycin の基礎的・臨床的研究. *J. Antibiotics, Ser. B* 18: 29, 1965

## STUDY ON CLINDAMYCIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, NOBORU NAKAMURA, ATSUSHI SAITO,  
KAZUO NODA, CHIZUKO FURUYA & MASAHISA OMORI

Department of Medicine, Tokyo Jikeikai University School of Medicine

#### 1. Sensitivity:

More than 3/4 of test strains of coagulase positive *Staphylococcus* were sensitive against clindamycin at the concentration below 0.8 mcg/ml.

#### 2. Blood level:

When administrated orally to normal adults, clindamycin showed higher blood level than lincomycin. When it was administered once at a dose of 300 mg, its blood level reached the peak (3.25 mcg/ml) after 1 hour and reduced to 0.87 mcg/ml after 6 hours.

#### 3. Excretion into urine:

The concentration of clindamycin in urine was low. Urinary recovery rate was 19.75% in the first 8 hours.

#### 4. Tissue level:

Rat tissue assays showed that kidney had highest activity of clindamycin and other tissue were in the order of lung, liver, spleen, serum and so on.

#### 5. Inactivation in rat liver:

Inactivation of clindamycin by tissue of rat liver was stronger than lincomycin.

6. Clinical results:

Clindamycin was administered to 14 cases of internal infections. Four cases of bacterial pneumonia and 6 cases of bronchitis were effective.

7. Side effects:

Only in two cases of the 14 cases given clindamycin, nausea and diarrhea were observed. In other 12 cases, no side effects were observed.