

抗微生物剤の生体内動態に関する研究
Clindamycin (7-Chlorolincomycin) について

北本 治・深谷一太・友利玄一
東大医科研内科 (主任: 北本 治教授)

I. ま え が き

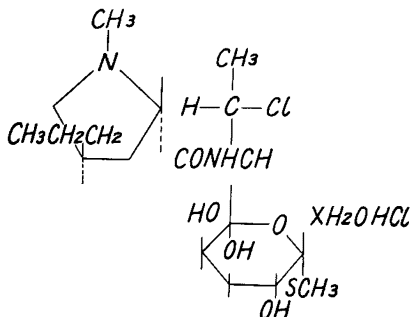
Lincomycin (LCM) は *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* nov. sp. からえられた抗生物質で、マクロライド群に近い構造を有し、抗菌スペクトルもほぼこれに近いものを示し、私どももかつて検討成績を報告したが、現今ひろく用いられていることは周知のことである。さらにこの LCM に Cl をつけた 7-Chloro-LCM (CLM) が提供され、Clindamycin と名づけられた。その構造式は図 1 のごときものである。このものは LCM と抗菌スペクトルはだいたい同一であるが、抗菌力はさらに強化され、2~10 倍に達することも報ぜられている。また吸収が良好で、経口投与時の血中濃度上昇が早く、さらに同量投与時のピーク値は 3~4 倍に達し、LCM の約 2 倍の生体内抗菌作用を示したといわれる。毒性も低くすぐれた特性を有する抗生物質として提供された。私どもこのものに対する 2, 3 の検討成績について述べる。

II. 方法および成績

1) 感受性測定

病巣分離黄色ブドウ球菌 73 株について、CLM に対する MIC 値を LCM とともに、肉水寒天平板を用い、ブイヨン 1 夜培養原液の 1 白金耳塗抹により測定した。その成績は表 1 のごとくで、MIC 値 100 mcg/ml ないしそれ以上のもの 35 株と、0.2 ないし 0.05 あるいはそれ以下のもの 38 株の 2 群にわかれた。LCM との比較では耐性菌については全く交叉耐性が存在したが、

図 1 CLM の構造式



感受性菌においては明らかに LCM に比して MIC 値は小さく、2 倍希釈平板 3~4 枚程度すぐれた成績であった。

これらの菌の MIC 値を、EM, SPM, OM, LM らについて同様の方法で測定したときの MIC 値を、各株ごとに直線で連結したものが図 2 である。CLM のそれは他の諸剤に比してもつとすぐれていることが明瞭であった。太い線は高頻度にあらわれるパターンのもを意味している。CLM 耐性菌はすべてに交叉した。

また EM 耐性ブドウ球菌 42 株をとりあげ、各種マクロライド系抗生物質に対する交叉耐性についてみると、表 2 のごとく 35 株 (83.3%) はすべてのものに対して交叉耐性を示し、5 株 (11.9%) は EM のほか OM にも耐性を示し、2 株 (4.8%) は EM 以外のす

表 1 黄色ブドウ球菌の感受性
寒天平板, 原液 1 白金耳塗抹

MIC	CLM	LCM	MIC	CLM	LCM
≥100 mcg/ml	35	35	0.8	1	16
50			0.4		4
25			0.2	8	
12.5			0.1	24	
6.3			≤0.05	5	
3.1		1			
1.6		17	計	73	73

図 2 黄色ブドウ球菌の感受性値
各種マクロライド系抗生物質との比較

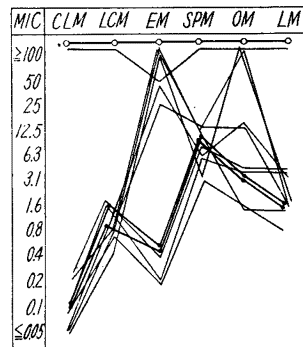
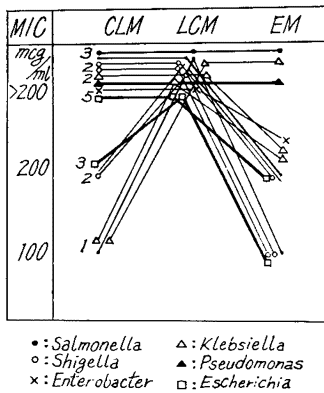


表2 EM 耐性黄色ブドウ球菌の CLM, LCM などに対する感受性

株数	CLM	LCM	EM	SPM	OM	LM
35	R	R	R	R	R	R
2 5	S	S	R	S	S R	S

計 42 株中
 35 株 (83.3%) CLM・LCM・SPM・OM・LM に R
 5 株 (11.9%) { CLM・LCM・SPM・LM に S
 OM に R
 2 株 (4.8%) CLM・LCM・SPM・OM・LM に S

図3 グラム陰性桿菌の感受性値 CLM, LCM, EM 3 者の比較



べてに感受性を示した。

各種グラム陰性桿菌の CLM, LCM, EM に対する MIC 値を同様の方法で測定した成績は、同一株の MIC 値を直線で結んであらわすと図3のごとく、CLM は明らかに LCM よりも小さい MIC 値を示す株が多く、EM につぐよい成績であった。

2) 制菌, 殺菌作用

黄色ブドウ球菌を用い、液体培地 2 倍希釈法にて型のごとく MIC 値を測定して制菌的 MIC 値としたのち、菌発育をみとめない試験管から 1 白金耳を、薬剤をふくまない寒天平板に塗抹して発育の有無を検し、殺菌的 MIC 値をみたところ、表3のごとく制菌的 MIC 値との差は試験管 0~4 本の間にあつた。ふつうマクロライド系抗生剤では主として制菌的作用を呈し、差が大きいきが多いのに比し、CLM の有する差は小さく、かなり殺菌的作用を有することが推定された。

3) 接種菌量の影響

黄色ブドウ球菌を用い、寒天平板法で検査した成績は表4のごとく、 10^5 希釈液を塗

表3 制菌, 殺菌作用 (CLM)

S: 制菌的 C: 殺菌的 使用菌・黄色ブドウ球菌

菌株 No.	mcg/ml	MIC 値							
		0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3
1	S	+	-	-	-	-	-	-	-
	C		+	+	+	+	-	-	-
2	S	+	+	+	-	-	-	-	-
	C				-	-	-	-	-
3	S	+	+	+	-	-	-	-	-
	C				-	-	-	-	-
4	S	+	+	-	-	-	-	-	-
	C			+	+	-	-	-	-
5	S	+	+	-	-	-	-	-	-
	C			-	-	-	-	-	-
6	S	+	-	-	-	-	-	-	-
	C		+	+	+	-	-	-	-

抹した場合と、原液を用いた場合の MIC 値の差は平板 1~2 枚にとどまりわずかであつた。100 mcg/ml 以上の MIC 値を示す耐性菌では、 10^5 希釈時までは全く不変であつた。

4) 標準曲線の作製

ブドウ球菌 209P を用いる重層法により、pH 7.2 磷酸緩衝液にて薬剤を希釈して標準曲線を作製した。0.01 ないし 100 mcg/ml の広い範囲において測定可能であつた。

5) 赤血球吸着性

型のごとき方法にて検討した成績は図4のごとく、吸着後の上清中濃度であらわすと、赤血球濃度の濃いほうに、上清中の CLM 残存量がやや多く、吸着はあまり多くないようであつた。

表4 接種菌量の影響 CLM, 黄色ブドウ球菌, 寒天平板法

菌株	菌量						
	原液	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}
No. 1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05	0.05
3	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05
4	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.8
5	>100	>100	>100	>100	>100	>100	3.1
6	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0.2

MIC 値 (mcg/ml) で示す

図4 CLM 赤血球吸着, 吸着後の上清中濃度

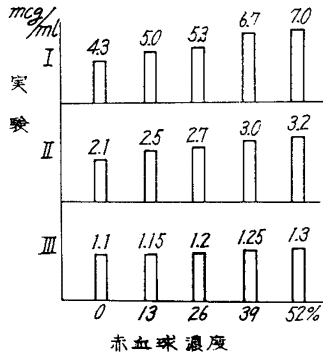


表5 CLM のセロファン嚢透析による血清蛋白結合

実験	対緩衝液, 外液中濃度	対馬血清, 外液中濃度	血清蛋白結合率
I	70 mcg/ml	22 mcg/ml	68%
II	37	10	73
III	13	5.7	56
IV	7	3.3	52
V	3.2	1.6	50
VI	1.4	0.57	59
	平均	平均	60%

6) 血清蛋白結合率

セロファン嚢透析による血清蛋白結合率を, 馬血清を用いて 48 時間後の成績でみると, 表5のごとくで, その平均は 60% となり, 結合率は中等度とみなされた。

7) 吸収・排泄

a) 家兎に経口投与時の血中濃度

家兎3羽に 100 mg/kg の CLM を経口投与したときの血中濃度は図5のごとくで, ピーク値は 30 分ないし 3 時間後にあり, 5~25 mcg/ml と個体差が大であった。

LCM 同量投与との cross over ときの成績は図6のごとくで, LCM に比して CLM では, 2~3 倍高いピーク値をうるようであった。

図5 家兎の CLM 経口投与時の血中濃度 100 mg/kg 経口投与 3 羽

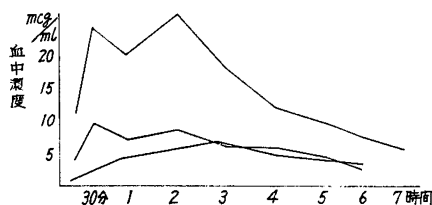


図6 家兎の CLM の cross over 血中濃度 100 mg/kg 経口投与

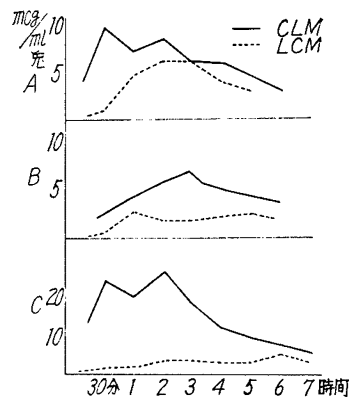
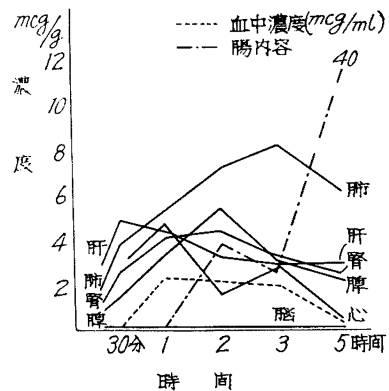


表6 ラットに CLM 経口投与時の臓器内濃度 50 mg/kg 投与

	30分後	1時間後	2	3	5
肝	4.8 mcg/g	4.3	3.1	2.8	2.8
脾	1.4	3.3	5.3	2.9	2.1
腎	2.6	4.0	4.3	3.1	2.4
肺	3.7	5.2	7.0	8.0	5.8
心	/	4.6	1.5	3.0	0.3
脳	0.05	0.07	0.07	0.11	/
腸内容	/	/	3.7	2.5	40
血清	0.48 mcg/ml	2.2	2.0	1.9	0.32

図7 ラットに CLM 経口投与時の臓器内濃度 50 mg/kg 投与



b) ラットに経口投与時の臓器内濃度

ラットに 50 mg/kg を経口投与したときの臓器内濃度は表6, 図7のごとくで, 臓器移行は良好であり, そのピーク値は肺, 脾, 肝, 心, 腎, 血清, 脳の順であった。臓器内濃度は脳を除きすべて血中濃度を上回り,

2~2.5 倍に達した。

c) マウスに経口投与時の臓器内濃度

マウスに 100 mg/kg の CLM を経口投与したときの臓器内濃度は図8のごとくで、ピーク値は1時間後であり、肝、腎、肝、脾、血清の順を示した。

マウス臓器ホモジネートとの接触による力価の減少を LCM とともに検討すると、既知濃度の薬剤は、型のごとき臓器内濃度測定法に準じて操作して上清中の濃度を測定すると、残存率は表7のごとくで、CLM では肝における力価の低下がかなり大であつたが、他の臓器においては LCM と大差なく、不活化は少ないものと思われた。

この力価減少が仮りに実際そのままあつたものとした場合の値で、図8を書き直すと、表8のごとくになりピーク値の順序は肝、肺、腎、脾の順になつた。

また、マウスに LCM を同量経口投与したときの臓器内濃度をならべて示すと、表9のごとくで、腎においては LCM で高く、肺、肝などにおいては CLM で数倍高い値を示した。

図8 マウスに CLM 経口投与時の臓器内濃度 100 mg/kg 投与

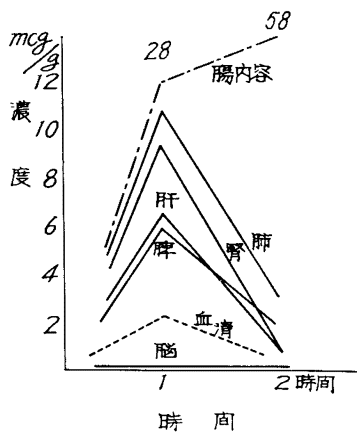


表7 臓器ホモジネートの力価減少 CLM および LCM (残存率で示す)

臓器	CLM	LCM
肝	51%	84%
脾	100	78
腎	81	81
肺	91	81
脳	73	92
血清	>100	81
腸内容	>100	78

表8 マウスに CLM 経口投与時の臓器内濃度 100 mg/kg 投与

(ホモジネートにおける力価減少が仮りに実在したと考えた場合)

	1時間後	2時間後
肝	15.8 mcg/g	1.0
脾	6.3	0.6
腎	7.0	1.7
肺	11.5	2.9
脳	0.1	0
血清	1.3 mcg/ml	0.14
腸内容	22	47

表9 マウスに CLM および LCM 100 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度 (各々の標準曲線で示す)

	CLM		LCM	
	1時間後	2時間後	1時間後	2時間後
肝	8.0 mcg/g	0.5	0.7 mcg/g	2.6
脾	6.3	0.6	1.1	5.0
腎	5.8	1.4	3.9	23
肺	10.5	2.6	1.4	3.9
脳	0.1	0	0	0
血清	2.1 mcg/ml	0.2	1.0 mcg/ml	2.9
腸内容	28	58	35	>4,000

8) 実験的感染症に対する治療効果

1群4匹のマウスの背部皮下に病原分離黄色ブドウ球菌 10⁹ コないし 10⁸ コを接種し、ただちに CLM, LCM, EM をそれぞれ 100 mg/kg ずつ経口投与し、48 時間後に膿瘍の大きさを検索すると、表 10 のごとくで評価を与えて平均値を出すと、10⁹ コ接種時にはその値は CLM, LCM, EM の順に小さく、CLM はもつともすぐれた効果を示した。10⁸ コ接種時には EM, CLM, LCM の順であつた。

9) 臨床使用成績

症例1 H.Y. 74才 男 気管支拡張症(図9)

急性増悪に対して CLM 1日 600 mg 分4にて約3週間投与し、下熱、喀痰減少をみ、X線上陰影の縮少をみとめ有効と判定された。起炎菌については不明であつた。

症例2 N.K. 38才 男 気管支炎

ラ音聴取 喀痰あり。CLM 1日 600 mg 分4にて5日間経口投与し、喀痰の減少をみ、有効とされた。

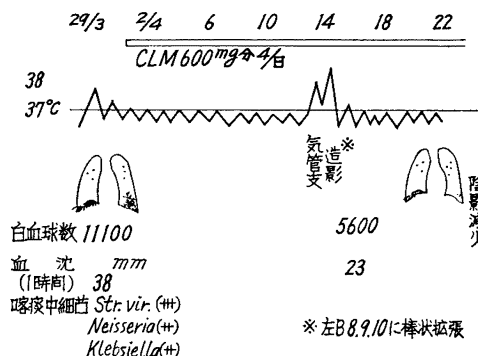
症例3 K.T. 71才 男 気管支炎

同じく咳嗽・喀痰・ラ音聴取し、CLM 1日 750 mg

表10 マウスのブドウ球菌感染に対する治療効果
各抗生剤 100 mg/kg 経口投与
ブドウ球菌背部皮下接種

菌量	10 ⁹			10 ⁸		
	膿瘍の大きさ	点	平均	膿瘍の大きさ	点	平均
CLM	4 mm × 5 mm 5.5 × 5 5 × 5 3 × 3	1.5 2 1.5 1.5	1.6	3.5 × 3.5 4.5 × 2.5 4.5 × 4.5 4.5 × 3	1.5 1.5 1.5 1.5	1.5
LCM	4.5 × 4.5 8.5 × 4.5 4.5 × 4.5 13 × 3	1.5 2 1.5 2	1.8	4.5 × 6 3 × 5 5.5 × 4 4 × 4	2 1.5 1.5 1.5	1.6
EM	6 × 6 6 × 4.5 5.5 × 8 5.5 × 5.5	2 2 2.5 2	2.1	0: 充血 .3.5 × 5 4.5 × 4.5 6 × 3.5	1 1.5 1.5 2	1.3
対照	22 × 13.5 18 × 16.5 11 × 12	4 4 3	3.7	8.5 × 7 9 × 5 7.5 × 6.5 6 × 5	2.5 2.5 2 2	2.3

図9 症例1 H.Y. 74才 ♂ 気管支拡張症



分3にて2週間投与し、症状を軽快をみ、ラ音の減少を認めた。

症例4 S.K. 20才 女 急性気管支炎

咳嗽・微熱あり、CLM 1日 600 mg 分4にて5日間投与し、症状軽快し有効であった。

症例5 K.A. 48才 男 急性外耳炎

肺結核にて入院中、右耳より漿液性分泌物をみ、*Staphylococcus epidermidis* を純培養状に抽出し、CLM 1日 600 mg 分4にて6日間投与により、治癒した。よつて有効と判定された。

III. 考 察

Clindamycin (7-Chlorolincomycin) は LCM の誘導体であつて、抗菌スペクトルも同一であり、耐性菌においてはすべて交叉耐性を示すことが知られ、さらにマクロライド系抗生剤にも交叉がおよんでおり、この点においては、EM 耐性ブドウ球菌にはさしたる期待がかけないのではなからうかと思われた。しかし、こと感受性菌に関する限りでは、CLM は他の同類の抗生剤中では抜群の抗菌力を示しており、投与量の減少がすすめられていることも十分理解しうることが判明した。本剤の価値の第1の点としてまず抗菌力のよさをあげることができよう。また本剤でかなり殺菌的作用がみとめられたことは、マクロライド系抗生剤に近いとされる点からは注目すべきことであろう。

吸収・排泄の点においても、動物実験であるが、本剤は明らかに母体 LCM よりすぐれ、速やかで、しかも高い血中濃度値を示したところから、この方面からも投与量の減少を図ることが可能である根拠が与えられたと考えられる。臓器内濃度の分布で肺濃度が高いことは、マクロライド系一般の抗生剤の有する特性と思われ、すでに SPM などでも知られていることと同様であつたが、母体 LCM では腎濃度が高く、肺に比較的低いことから、LCM と比較したときの1相違点として注目される。呼吸器感染症に対する治療に LCM を凌駕するよい成績を収めうるかどうかを検討されるべきであろう。また臓器内濃度の血中濃度に対する比が5~4:1と大きいことも有利なことで、LCM に比してかなりすぐれた数字であり、同じ数値の血中濃度をえたとしても、実際の罹患臓器への分布はさらに多いことが考えられる。

総的にみて CLM は交叉耐性による制約を除けば、マクロライド群ならびに類似抗生物質中随一の抗菌力ならびに吸収・排泄・分布の動態に長所を有しており、十分な利用価値を承認せられるであろう。

なお私どもは臨床使用経験に乏しく、この方面での副作用などの検討が不十分であるため、結論的なことは差控えたい。いかにすぐれた利点を備えていても、副作用の発現は十分監視せねばならないことは当然であろう。

グラム陽性菌用の抗生剤はすでに数多く、中にはほとんど全く耐性菌の存在をみとめないものもいくつかみられる現状であるが、本剤は単に経口少量投与によつて有効性をうるに止まるばかりでなく、さらに大量を用い、重症感染症に対する治療をも試みる価値があり、他の注射剤に伍して成績を競うごとき事態がえられるかもしれない。

IV. 結 論

新しい LCM 誘導体 Clindamycin (7-Chlor-LCM) (CLM) について 2, 3 の検討を行ない、つぎの成績をえた。

1. 抗菌力試験では黄色ブドウ球菌は CLM に対し、LCM よりも 2 倍希釈平板 3 枚程度小さい MIC 値を示したが、耐性菌ではすべて交叉耐性を示した。

2. 殺菌的 MIC 値と制菌的 MIC 値の差は 2 倍希釈で 0~4 段階であり、殺菌的作用を有することも示された。

3. 赤血球吸着性は大でなく、セロファン囊透析による血清蛋白結合率は平均 60% であつた。

4. 家兎に 100 mg/kg 経口投与時の血中濃度のピーク値は 5~25 mcg/ml で 1~3 時間後にあつた。LCM との cross over test で、LCM よりかなり高い値をえた。

5. ラットに 50 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度は、

ピーク値の順序、肺、脾、肝、心、腎、血清を示した。

6. マウスに 100 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度のピーク値は肺、腎、肝、脾、血清の順であつた。臓器ホモジネートとの接触による力価の減少は、肝で 50% であつたほかは、わずかであつた。LCM 投与と比較すると、腎のみで低かつたが、他のすべての臓器においては高濃度を示した。

7. マウスのブドウ球菌皮下感染における治療効果は、LCM, EM よりすぐれた成績をえた。

薬剤を提出された日本アブジョン K K に感謝する。

文 献

- 1) 北本 治, 深谷一太: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究—Lincomycin について—。J. Antibiotics, Ser. B 18(2): 80~81, 1965
- 2) 深谷一太, 谷 莊吉, 友利玄一: Lincomycin の細菌性赤痢に対する使用経験。ibid. 18(6): 506~508, 1965
- 3) CLM 研究報告集。日本アブジョン K K

STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENT ON CLINDAMYCIN

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA & GEN-ICHI TOMORI

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo
(Director: Prof. O. KITAMOTO)

Summary

On a new lincomycin (abbreviated as LCM) derivative, clindamycin or 7-chlorolincomycin (abbreviated as CLM) several experiments were carried out and the following results were obtained.

1. So-called sensitive *Staphylococcus aureus* showed the smaller MIC values against CLM than LCM at about three degree of plates in two-fold dilution method.

2. The difference between bactericidal and bacteriostatic MIC values was zero to four grades.

3. CLM had no strong adsorption to red blood corpuscle. The serum protein binding rate by means of cellophane bag dialysis was 60% on the average.

4. The peak serum level following oral administration of CLM to rabbits in dose of 100 mg per kg was 5 to 25 mcg/ml at 1 to 3 hours after starting. At cross over test of CLM and LCM, CLM showed considerably higher levels in each animal.

5. The peak organ level after oral administration of CLM to rats in dose of 50 mg per kg ranked in the order as lung, spleen, liver and kidney, each exceeding serum level.

6. The similar experiment to mice gave the same results as the above ones. The mixing with organ homogenates brought the reduction of CLM concentration of about 50% in that of liver, but was slight in other organs. Comparing with LCM oral administration, only kidney level was higher in this case, and CLM was always superior to LCM in other organ distribution.

7. The treatment of CLM against staphylococcal subcutaneous infection to the back of mice showed more excellent effect than that of LCM or erythromycin.