皮膚科領域における Clindamycin の治験

川村太郎 池田重雄・富沢尊儀・小林明博
東京大学医学部皮膚科
高橋 久
日本専売公社東京病院皮泌科

Lincomycin は副作用の少ない抗生物質として，従前からよく使用されてきた。ことにそれは抗菌作用においては Macrolide 系抗生物質とよく似た態度を示すことから，ブ菌感染症の多い皮膚感染症には有利であつた。

Lincomycin の一部構造を Cl で置換した 7-Cl-Lincomycin，すなわち Clindamycin は MIC が Lincomycin より大約4ないし8倍高く，優れた誘導体として開発せられたが，同時に血中濃度も Lincomycin より高く，理論的に有効性の高いと思われる本剤を皮膚ブ菌感染症に使用して，その効力を臨床効果の上から検討したのでここに報告する。

I. 臨 床 成 績

昭和 42 年 12 月より 43 年5月にかけて，東京大学医学部皮膚科および日本専売公社東京病院皮膚泌尿科を受診した患者のうち，入院患者および外来患者で本剤投与後も再度来院して，その臨床効果を確認し得たもの27例について治療成績を検討した。

27 例を疾患別に挙げると，癤 10 例，癤腫症 2 例，毛のう炎および痤瘡 3 例の他，蜂窩織炎，慢性膿皮症各 1 例の計 17 例の膿皮症をまとめて表 1 に記載した。これら疾患では臨床症状の改善が，本剤の効力と相伴うと考えられ，治験の検討に適した症例である。

次に脂漏性湿疹の 2 次感染をはじめ，水疱性疾患や中毒疹の水疱の破潰によるびらん面への 2 次感染，炎症性粉瘤や熱傷，皮膚癌，レントゲン潰瘍，外傷などの感染などの 2 次感染症例 8 例をまとめて表 2 とした。これら症例では，1 次疾患の経過によつて，どうしても薬剤効果が左右される傾向にある。

また感染予防に使用した 2 例を表 3 として，感染防止に成功した場合を有効とした。この場合の効果判定は全く別の意味を有するものと思われる。

全 27 例の年令は 14 才より 70 才に及ぶが，1, 2 の少年を除いて，すべて 20 才以上で，したがつて投与量は成人量で 1 例を除いてはすべて 600 または 900 mg であり，投与期間はほとんどの症例で数日程度であつたが，もつとも長い症例は慢性疾患である痤瘡の 39 日および 19 日各 1 例，その他 28, 27 日使用したもの 2 例があつた。

効果判定規準は，皮膚の化膿性疾患などの簡単な症例では治癒傾向が強いため，自然治癒との判別の困難がつねに伴うものであるが，今回も治癒に向かいはしたが，自然治癒との差が余りないという印象をうけた症例にはやや効の判定を下さざるを得なかつた。

まず癤の 10 例に対する治療効果は，有効 7 例，やや効 3 例で，おおむね満足すべき成績であつた。ことに当然化膿して膿瘍化すると思われる病期に投与を開始した症例が，化膿せずに硬結として短期間に治癒にむかう場合は臨床的に明らかに治療効果をみとめうるものであるが，第 2, 5 例はそれに該当し，第 3 例もそれに準ずる経過をとつている点，本剤は相当な治効を発揮するものといえよう。

癤腫症の 2 例中 1 例は内服 2 日目より胃障害が現われたため内服が十分でなく，他の 1 例は長年来出没している癤腫症で，瘢痕が多数残存しているが，従来各種抗生物質によつて治療された経験は多いが，今回本剤の 600 mg，7 日間の内服によりきわめて良好な状態となり，患者はこれほどよく効いた薬剤の経験はなかつたという。

毛のう炎，痤瘡の 3 例では 1 例は内服中もつぎつぎと新皮疹を生ずるので無効としたが，他の 2 例は既存皮疹の治癒と新規発生の停止のため全体として良好となつた。ただ内服中止によつて約 1 週間後には第 14 例のごとく再燃をみたが，これはいかなる薬剤による治験でも，毛のう炎，痤瘡の治療経過として，通常経験するところである。これら 3 例では疾患の性質上投与期間は 39, 27, 19 日と長期にわたつたが，副作用をみとめなかつた。

第 16 例の蜂窩織炎は時に出没を繰返してきた顔面の症例であるが，所属リンパ腺の腫脹と，頸部の発赤腫脹を伴い，その都度重篤化するのをつねとするが，今回は 3 日目に症状軽減して有効であつた。第 17 例の慢性膿皮症は軀幹，ことに臀部を主として大小の膿瘍の発生するきわめて慢性経過をとる 26 才の男子例であるが，内服中は排膿軽減をみた。

表 1

No.	年，性	診断	部位，症状	投与量	治療経過	Coag.	MIC	効果	摘要
1	38♂	癤	後頭部髪内に 1,2 個，所属リンパ腺炎	600mg×5日	5日目に良好			やや効	
2	55♂	癤	右顎下に2日来小指頭大硬結	600mg×4日	2日目に化膿せず治癒			有効	
3	45♂	癤	7日来左鼻下部に小豆大硬結，所属リンパ腺炎	600mg×4日	3日目中央小化膿治癒	＋		有効	CLM卅，OL−，EM−
4	36♀	癤	左肩に小指頭大	600mg×4日	4日目排膿停止			やや効	
5	51♂	癤	前日来，後頭部	600mg×9日	3日目疼痛減少，5日目化膿せず治癒			有効	
6	19♀	癤	5日来上口唇左，右指背に	600mg×5日	2日目排膿，治癒に向う	＋	>0.2	有効	CLM, OL, SPM, EM 卅
7	24♀	癤	右耳前部に小豆大	600mg×5日	5日目に治癒			有効	
8	47♀	癤	側頭部に小指頭大	600mg×5日	〃	＋		有効	
9	37♂	癤	頸部に数個の小膿疱	600mg×5日	〃	＋		有効	
10	51♂	癤	左大腿外側	600mg×7日	3日目少々排膿，7日目治癒			やや効	
11	38♂	癤腫症	口唇に膿疱	600mg×5日	排膿せず			無効	内服2日目胃障碍
12	29♀	癤腫症	軀幹等に，多年におよび出没	600mg×7日	3日目新発生停止，7日目きわめてよい	＋		有効	「これほどよく効いた薬剤は経験しない」という
13	54♂	毛のう炎	頸等に腫脹を伴う膿疱	900mg×27日	9日目やや良好なるも再発多し	＋		無効	PC, EM, SM, TC (−) CM, CER (+)
14	16♂	痤瘡	頸，臀，顔面に膿瘍多い	900mg×19日	3日目良好，10日目新発疹なし，休薬1週間で再発	＋		有効	
15	21♀	痤瘡	顔面に高度の膿疱	600mg×39日	7日目より膿疱減少に気付く	＋	<0.2	有効	
16	35♀	蜂窩織炎	顔面に1週間来疼痛腫膿リンパ腺炎あり	600mg×7日	3日目に腫脹疼痛軽減			有効	
17	26♂	慢性膿皮症	軀幹に膿瘍瘻孔	600mg×5日	排膿減少	＋		有効	CLM卅

一方，表2の2次感染症々例の8例では，効果が低下するのをつねとするが，今回も無効5例，やや効1例をみて，良い結果とはいえない。ただ C,D,E,F,G の各症例は，すべて原疾患で入院中に発生している院内感染症例であつて，表にみられるごとく Clindamycin に耐性を有する菌により発生しており，おそらく院内感染に多剤耐性菌が多いことからも考えあわせて，むしろ原疾患による治療効果の悪さよりも，かかる起炎菌が耐性菌であるためにみられる無効症例と見たほうがよいと思われる。

表3の感染予防のための2例はいずれも奏効した。

II. 副作用

わずかでも副作用のみられた症例としては表1の第11例に内服2日目に胃障碍を起したものがあるが，重篤化しなかつた。表2のB例では脂漏性湿疹の2次感染例に内服 12 日目に全身に紅斑，丘疹を生じ，薬疹ないし中毒疹と思われる皮疹がかなりの程度に発生したので，ただちに投与を中止して，ステロイド剤の投与を相当強力に行なわなければならなかつたが，本例に後に Clindamycin, Lincomycin により貼布試験を行なつたが陰性に終つた。しかし皮疹の発生時期がちょうど内服 12～14 日目の好発時期であつたこと，貼布試験は陽性率が低いこと，皮疹が薬疹ないし中毒疹の症状であつたにもかかわらず，他に原因が考えられないことなどから，本剤による薬疹の可能性はなお多分に存在している。

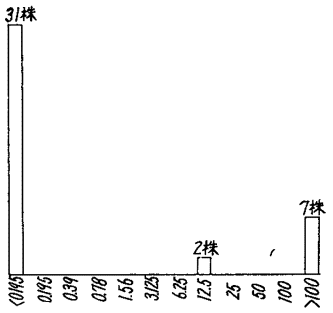
表 2

No.	年，性	診断	部位，症状	投与量	治療経過	Coag.	MIC	効果	摘要
A	14♂	炎症性粉瘤	鼻尖部	600mg×5日	5日目炎症々状消褪			有効	
B	32♀	脂漏性湿疹 2次感染	頭部に分泌物多い湿疹一部化膿	600mg×12日	分泌物減少したが12日目に中毒疹	＋	12.5 <0.2	やや効	副作用？
C	33♀	熱傷感染	額に2次感染，分泌物多	450mg×3日 ＋ 300mg×2日	病巣菌減少	＋	>100	やや効	
D	57♀	水疱性疾患 びらん面感染	全身に水疱，ところどころにびらん面	600mg×36日	不変，びらん面菌数不変	＋		無効	CLM (−)
E	49♀	中毒疹 水疱2次感染	全身発赤，ところどころにびらん面	600mg×6日	不変，びらん面菌数不変	＋		無効	CLM (−) GOT, GPT 正常
F	44♂	皮膚癌 2次感染	足	600mg×28日	不変	＋		無効	CLM (−) GOT, GPT 正常
G	55♂	レントゲン潰瘍		600mg×7日	不変	＋		無効	CLM (−)
H	19♀	外傷化膿	膝蓋部の外傷化膿	900mg×8日	4日目良好，8日目ほとんど治癒	＋		有効	硼酸軟膏外用

表 3

No.	年，性	診断	部位，症状	投与量	治療経過	Coag.	MIC	効果	摘要
1	41♂	粉瘤切除術	術後感染予防	600mg×5日				有効	感染防止
2	70♂	熱傷	足部，感染予防	600mg×5日				有効	〃

図1 Clindamycin MIC Coagulase 陽性ブ菌 40 株
寒天平板希釈法



III. *In vitro* での抗菌力

皮膚病巣より分離した Coagulase 陽性ブ菌 40 株について，日本化学療法学会の効果判定基準研究会，MIC 小委員会の定めた方法で本剤の MIC を測定した結果，31 株は 0.2 mcg/ml 以下であり，きわめてよい結果を示した。

IV. まとめ

In vitro の MIC からも想像されるように本剤は十分な抗菌力を多くの起炎菌に対して有していると考えられ，これを裏付けするように表1にみられるごとく，各種膿皮症に対してよい治効を得た。このことは本剤がおそらく皮膚濃度も十分であることを推定させる。

いつぽう，表2に見られるごとく，*in vitro* のよくない症例ではやはりよい臨床効果は得られなかつた。しかし，皮膚起炎菌においても Macrolide 耐性は徐々に増加しつつあると考えられるので，本剤のごとく inducer とならず，同時に inducible resistance に対しても有効な薬剤の出現は有意義なことといえる。ただ，今回の 27 例中に1例のみ見られた薬疹ないし中毒疹は，他施設における治験の際にも少数ながら見られたようであり，かかることは Lincomycin では経験せられなかつたことから考えると，本剤は Lincomycin に較べて効果は明らかに上昇はしたが，しかし安全性の点で低下を招いているとすれば注意せねばならないことと思われる。

今回の治験では投与量の 600 mg と 900 mg との間に差は認め得なかつた。

文献

MIC 小委員会：MIC 判定法の標準化について。Chemotherapy **16**: 98, 1968.

CLINICAL STUDIES ON CLINDAMYCIN IN DERMATOLOGICAL FIELD

TARO KAWAMURA
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
SHIGEO IKEDA, TAKANORI TOMIZAWA, AKIHIRO KOBAYASHI & HISASHI TAKAHASHI
Department of Dermatology, Tokyo Hospital of Japan Monopoly Corporation

Clinical observations were carried out in 27 cases with staphylococcal skin infections treated with clindamycin. The results were discussed by classifying the 27 cases into 3 groups, that is 17 cases of pyodermas, 8 cases of secondary infections and 2 cases of prophylactic application to posttraumatic infection.

Remarkable effects were obtained in 12 cases in the first group and also in every 2 cases of the third group, whereas no improvements were revealed in 4 cases in the second group, presumably *in vitro* resistance of their causative organisms against clindamycin in these cases are estimated as the cause of the results.

Untoward effects were observed in 2 cases, namely gastro-intestinal disturbances in the one, and heavy toxic eruption in the other.

The MICs of clindamycin by agar plate dilution methods were less than 0.2 mcg/ml in 30, and more than 100 mcg/ml in 7 of 40 strains of Coagulase positive staphylococci.