

外科における Clindamycin および Lincomycin の比較研究

石山俊次 坂部 孝 古橋雅一 高橋右一
 笠置 達 長崎祥祐 川上 郁 中山一誠
 岩井重富・岩本英男・大島聡彦・鷹取睦美
 日本大学石山外科

I. 抗菌スペクトラム

Heart infusion agar の培地を使用し、グラム陽性菌、陰性菌に対する抗菌力、抗菌スペクトラムをしらべ、Lincomycin (以下 LCM と略す) と比較検討した。

その成績は(表1), *Staphylococcus aureus* 209P をはじめその他のブドウ球菌も 0.05 mcg/ml 以下で発育を阻止され、いずれも LCM の1.56~0.8 mcg/ml より強い抗菌力をしめた。しかし *Escherichia coli* では LCM と同様 100 mcg/ml 以上に抵抗し無効であった。

II. 病巣ブドウ球菌の Clindamycin に対する感受性

最近、外来および病棟の外科的感染症患者から分離し

表1 Spectrum

NIH	LCM	Clindamycin
1. <i>E. coli</i> 1253	>100 mcg/ml	>100 mcg/ml
2. " B	>100	>100
3. " BMW	>100	>100
4. " K 12	>100	>100
5. " NIH	>100	>100
6. " C 14	>100	>100
7. <i>Staphylococcus aureus</i> 209P	1.56	0.05
8. " " NEWMAN	0.8	0.05
9. " " TERAJIMA	0.8	0.05
10. " " SMITH	0.8	0.05
11. <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	50	50
12. " " PCI 219	>100	50
13. <i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9634	12.5	0.4
14. <i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.4	<0.0125
15. " " ATCC 9341	0.2	<0.0125
16. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100	>100
17. <i>Micrococcus flavus</i>	50	3.12
18. <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	100	50
19. <i>Streptococcus</i> T 12	<0.0125	<0.0125
20. " Mg	0.5	<0.0125
21. " S 23	<0.0125	<0.0125
22. <i>Streptococcus faecalis</i>	12.5	6.25
23. <i>Enterococcus</i> (field)	>100	>100

た病巣ブドウ球菌 100 株の Clindamycin 感受性をしらべた。

測定法は寒天平板希釈法で、培地は Heart infusion agar を用い、前培養には Bacto-Peptone (Difco) を使用した。

その成績は(表2), 100 株中 0.05 mcg/ml で発育を阻止されたものが4株(4.0%), 0.1 mcg/ml が33株(33.0%), 0.2 mcg/ml 2株(2.0%), 0.4, 0.8 mcg/ml に各4株(4.0%), 1.56 mcg/ml に1株(1.0%)でそれ以上では100 mcg/ml 以上の高度耐性株が52株(52.0%)であった。なお病棟患者より分離した50株はほとんどすべてが100 mcg/ml 以上をしめていた。

これを LCM の成績と比較すると、Clindamycin の感受

性株は 0.1 mcg/ml にピークをしめし、LCM の 1.56 mcg/ml のピークに対し低濃度に分布しているが、100 mcg/ml 以上の高度耐性株は共に52株と変りなかつた。すなわち LCM に高度耐性のブ菌は Clindamycin にも耐性であるが、LCM 感受性株は Clindamycin に対していつそう感受性が強い。

III. 吸収, 排泄

健康成人2名に Clindamycin 300 mg, 同一人物に数日後 600 mg を内服させ、その血中、尿中濃度を測定した。

測定法は、検定菌に *Sarcina lutea* PCI 1001 を用い、Cylinder plate method を適用した。使用培地は Mycin assay agar に 0.3% のイーストラクトを加え、10 cc の薄層法とした。菌量は 10^6 とし、前培養には極東ブイオンを使用した。

1) 血中濃度

成績は(表3), 300 mg 使用の場

表2 Sensitivity distribution of staphylococci to clindamycin in surgical fields (100 str.)

	MIC (mcg/ml)													
	≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
clindamycin	—	4	33	2	4	4	1	—	—	—	—	—	—	52
lincomycin	—	—	—	2	4	13	28	1	—	—	—	—	—	52

表3 Serum levels of clindamycin (per os 300 mg) (*S. lutea* PCI 1001) (Cylinder plate method)

	Vor.	1/2	1	2	4	6 hours
T.F. ♂ 54 kg (11.1 mg/kg)	—	0.55	1.40	3.00	1.25	0.96 mcg/ml
K.M. ♂ 65 kg (9.2 mg/kg)	—	0.4	2.20	2.30	1.60	0.76
average	—	0.48	1.80	2.65	1.43	0.86 mcg/ml

表3' Serum levels of clindamycin (per os 600 mg) (*S. lutea* PCI 1001) (Cylinder plate method)

	Vor.	1/2	1	2	4	6 hours
T.F. ♂ 54 kg (11.1 mg/kg)	—	2.90	3.90	4.80	2.70	1.20 mcg/ml
K.M. ♂ 65 kg (9.2 mg/kg)	—	2.30	5.10	4.50	3.50	1.20
average (10.0 mg/kg)	—	2.60	4.50	4.65	3.10	1.20

表3'' Serum levels of clindamycin (per os 600 mg and 300 mg) (*S. lutea* PCI 1001) (Cylinder plate method)

	Vor.	1/2	1	2	4	6 hours
T.F. ♂ 300 mg	—	0.55	1.40	3.00	1.25	0.96 mcg/ml
54 kg 600 mg	—	2.90	3.90	4.80	2.70	1.20
K.M. ♂ 300 mg	—	0.4	2.20	2.30	1.60	0.76
65 kg 600 mg	—	2.30	5.10	4.50	3.50	1.20
average 300 mg	—	0.48	1.80	2.65	1.43	0.86
600 mg	—	2.60	4.50	4.65	3.10	1.20

合に 30 分後で 0.55~0.4 mcg/ml, 平均 0.48 mcg/ml であつたが, 1 時間後には 1.40~2.20 mcg/ml, 平均 1.80 mcg/ml とかなりの濃度に達し, 2 時間後に 3.00~2.30 mcg/ml, 平均 2.65 mcg/ml と最高値を示し, 6 時間後にも 0.96~0.76 mcg/ml, 平均 0.86 mcg/ml と比較的高

濃度を認めた。

600 mg 使用は 1 例が 1 時後に 5.10 mcg/ml を示したが, 平均では 2 時間後に 4.65 mcg/ml の最高値を示した。

次に LCM の血中濃度について以前当教室で測定し

たものと比較して見ると, 500 mg 服用で 1 時間後で 0.31 mcg/ml, 2 時間後で 0.34 mcg/ml, 4 時間後で 1.14 mcg/ml, 6 時間後には 1.02 mcg/ml と 4 時間値とほとんど変わらない値が得られているが, これを Clindamycin と比較して見ると, 服用量が多少違う関係もあるが, Clindamycin のほうがかなり高い値をしめし, 最高濃度値の時間的ずれをしめた。

2) 尿中濃度

300 mg 使用の場合 (表 4), 0~30 分後で 28~34 mcg/ml, 30~60 分後で 65~75 mcg/ml と次第に増加し, 1~2 時間後に両者とも 200 mcg/ml, 2~4 時間後でも 210~120 mcg/ml と高値を持続したが, 4~6 時間後では 50~60 mcg/ml と低下し, 6 時間までの尿中回収量は平均 46.7 mg, 回収率 15.6% であつた。

600 mg 使用は (表 5), 0~30 分後にかんがりの排泄をみ (100~148 mcg/ml), 1~2 時間後に最高値 (560~170 mcg/ml) に達したが, その後, 次第に低下し, 6 時間までの尿中回収量は平均 102.65 mg, 17.0% の回収率であつた。

3) 臨床使用成績

外来患者 17 名に Clindamycin を内服させ, その臨床効果を検討した (表 6)。

対象はほとんどが表在性軟部組織の感染症で, 年齢は 10~66 才, 性別は男子 11 名, 女子 6 名であつた。

図1 Serum levels of clindamycin (600 mg and 300 mg per os)

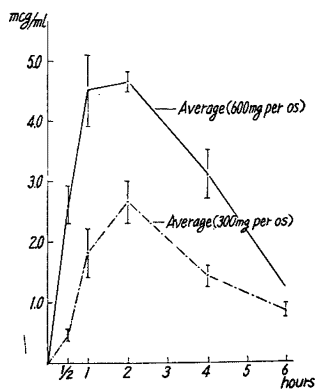


表7 臨床効果

	例数	%	有効率
著効	3	17.6	} 88.2%
有効	12	70.6	
無効	2	11.8	11.8%

当科受診約1カ月前に39℃前後の発熱と共に右下顎部の発赤、腫脹、疼痛あり。種々抗生剤を使用し症状の緩解、増悪を繰返して来院したもので、来院時、右下顎部に発赤、圧痛、局所熱感と軽度の腫脹、硬結を認め、本剤1日450mgを使用したが、72時間後も症状はほとんど不変で、局所の波動を軽度に認め、切開術施行したが排膿は少量であつた。その後局所々見で増悪の傾向を認めないので本剤を継続使用し経過観察したが、症状は不変のため本剤の使用を中止した。

結 語

Clindamycin はアップジョン社で開発された LCM の新しい誘導体である。

われわれは本剤の基礎的、臨床的検討を行ない、次の結果を得た。

- 1) *Staph. aureus* 209P をはじめその他のブドウ球菌も 0.05 mcg/ml 以下で発育を阻止され、いずれも LCM の 1.56~0.8 mcg/ml より強い抗菌力をしめた。
- 2) 外科的感染症から分離されたコアグララーゼ陽性球菌の感受性分布は LCM と比較し多少異なつていた。すなわち LCM に対して高度耐性株は Clindamycin に対しても同様であつたが、LCM 感受性株は Clindamycin に対していつそう感受性が強い。
- 3) Clindamycin 投与後の平均血中濃度は 300 mg l

回服用で 30 分後に 0.48 mcg/ml、1 時間後で 1.80 mcg/ml、2 時間後で 2.65 mcg/ml、6 時間後においてもなお 0.8 mcg/ml をしめた。LCM では 500 mg 1 回服用で 1 時間後に 0.31 mcg/ml、2 時間後で 0.34 mcg/ml、4 時間後で 1.14 mcg/ml、6 時間後には 0.2 mcg/ml をしめた。

4) Clindamycin 600 mg 1 回服用による最高血中濃度は 4.56 mcg/ml であつた。

5) Clindamycin の尿中濃度は 300 mg 1 回服用で、最初 30 分で 28~30 mcg/ml、30~60 分で 67~75 mcg/ml、1~2 時間で 200 mcg/ml、2~4 時間で 210~120 mcg/ml、4~6 時間で 50~60 mcg/ml をしめた。

Clindamycin の 6 時間までの尿中排泄率は 15.6% であつた。

また 600 mg 服用では 6 時間までの尿中排泄率は 17.0% で 300 mg 服用と同程度であつた。

6) 外科的感染症 17 例に Clindamycin 内服により治療した。1 日服用量は 450 mg, 600 mg, 900 mg, 1,200 mg を使用した。成績は著効 3 例 (17.6%)、有効 12 例 (70.6%)、無効 2 例 (11.8%) で有効率 88.2% であつた。

7) 副作用として、2 例に悪心、食欲不振の消化器症状が認められたが、アレルギー反応等の重篤な副作用は認められなかつた。

参 考 文 献

- 1) 石山, 他: 新抗生物質 Lincomycin の体液内濃度および臨床効果. J. Antibiotics, Ser. B 18(2), 1965
- 2) Clinimycin Medical Bruchure. The Upjohn Company. 1967

A COMPARATIVE STUDY ON CLINDAMYCIN AND LINCOMYCIN IN SURGERY

S. ISHIYAMA, T. SAKABE, M. FURUHASHI, U. TAKAHASHI, T. KASAGI, S. NAGASAKI,
I. KAWAKAMI, I. NAKAYAMA, S. IWAI, H. IWAMOTO, T. OSHIMA & M. TAKATORI

The 3rd Department of Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo

Clindamycin is a new derivative of lincomycin, Upjohn. Our clinical and laboratory study on the drug was summarized as follows.

Minimal inhibitory concentrations of clindamycin against *Staphylococcus aureus* 209p, NEWMAN, TERAJIMA and SMITH were all the same and they were 0.05 mcg/ml, while those of lincomycin (LCM) were 1.56 mcg/ml, 0.8 mcg/ml, 0.8 mcg/ml and 0.8 mcg/ml. Several strains reserved at our laboratory resisted 100 mcg/ml of both clindamycin and LCM.

The sensitivity distribution of coagulase-positive staphylococci cultured from surgical infections against clindamycin was a little different from that against LCM. High resistant strains of staphylococci

were samely resistant against clindamycin as against LCM. However, among the strains sensitive or moderately resistant to LCM there were many strains sensitive to clindamycin.

Average serum concentration of clindamycin, when it was orally given at 300 mg as a single dosis, was 0.48 mcg/ml after 30 minutes, 1.80 mcg/ml after 1 hour, 2.65 mcg/ml after 2 hours and we could assay 0.8 mcg/ml even after 6 hours. Comparatively to say, LCM that of LCM, orally given in 500 mg as a single dosis, was 0.31 mcg/ml after 1 hour, 0.34 mcg/ml after 2 hours, 1.14 mcg/ml after 4 hours, and we could assay 1.02 mcg/ml after 6 hours. Maximum serum concentration of clindamycin was 4.56 mcg/ml, when it was given 600 mg as a single dosis.

The concentrations of clindamycin, if it was orally given 300 mg as a single dosis were 28~34 mcg/ml in the first 30minutes' urine, 67~75 mcg/ml in 30~60 minutes' urine, 200 mcg/ml in 1~2 hours' urine, 210~120 mcg/ml in 2~4 hours' urine and 50~60 mcg/ml in 4~6 hours' urine. Six hours' recovery rate of urine clindamycin was 15.6%.

Seventeen cases of minor surgical infections were treated with oral clindamycin. Daily dosis was 450 mg, 600 mg, 900 mg or 1,200 mg for each. The results were excellent in 17.6%, good in 70.6% and failed in remaining 11.8% of patients.

Two patients (11.8%) complained of nausea, other one complained of nausea and poor appetite after take of the drug.