

外科領域における Clindamycin の基礎的研究と臨床試用成績について

尾崎寅夫 酒井克治 中尾純一

大阪市立大学医学部第2外科学教室

(主任：白羽弥右衛門教授)

はじめに

Upjohn 社から提供された Clindamycin (以下 CLM と略す) は, Lincomycin (以下 LCM と略す) の 7-OH 基を Cl 基でおきかえた 1 誘導体である。CLM は, LCM よりもよく水に溶け, 経口投与された CLM は速やかに吸収されるうえ, 高い血中濃度を維持するといわれている。また, CLM はグラム陽性球菌に対してすぐれた抗菌力を示すが, とくに耐性ブドウ球菌に対する抗菌力が強いという。

われわれは, CLM の血清中濃度, 尿中排泄量および胆汁内濃度を測定するとともに, 病巣由来コアグラゼ陽性球菌に対する抗菌力を在来の LCM のそれと比較検討してみた。また外科的黄ブ菌感染症に CLM を試用し, その臨床効果を検討したので, その結果をここに報告する。

I. CLM の抗菌力 (図1, 表1)

最近のわれわれの外科学教室を訪れた外科的感染症患者の病巣内から分離されたコアグラゼ陽性黄ブ菌 46 株に対する CLM の抗菌力を在来の LCM のそれと比較した。

この検査には, pH 7.4 の brain heart infusion agar を用いる 2 倍数稀釈寒天平板法を採用した。なお, CLM および LCM の標準稀釈濃度は 100 mcg/ml から 0.1 mcg/ml にいたる 11 段階とした。

黄ブ菌 46 株に対する LCM の感受性分布は, LCM 3.13 および 100 mcg/ml 以上にそれぞれピークをもつ 2 峰性を示した。すなわち, 46 株中 15 株 (32.6%) は,

LCM 3.13 mcg/ml 以下の濃度で発育を阻止されたが, 7 株 (15.2%) は LCM 100 mcg/ml に耐性を示した。

いつぼう, CLM に対する菌の感受性分布も, CLM 0.2 および 100 mcg/ml 以上にそれぞれピークをもつ 2 峰性を示し, 46 株中 36 株 (78.3%) が CLM 3.13 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止された。しかし, CLM 100 mcg/ml 以上の耐性菌も 5 株 (10.9%) 見出された。これら黄ブ菌 46 株に対する CLM および LCM の抗菌力の相関々係 (図 2) を比較すると, 46 株中 6 株はあきらかな交叉耐性を示したが, 40 株の黄ブ菌に対しては, CLM のほうが LCM よりも 1~5 段階すぐれた抗菌力を発揮した。

II. CLM の体内濃度

鳥居・川上の重層法をもちいて, CLM の体内内濃度を測定した。検定用菌としてもちいた *Staph. aureus* 209P 株は, pH 7.4 の brain heart infusion agar 斜面上に

図1 病巣由来コアグラゼ陽性菌 46 株に対する Clindamycin と Lincomycin との抗菌力の比較

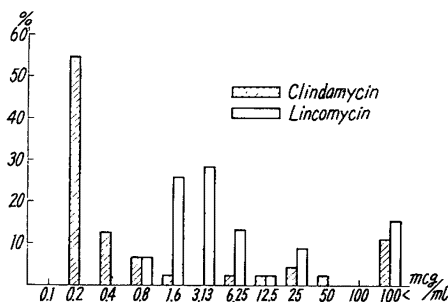
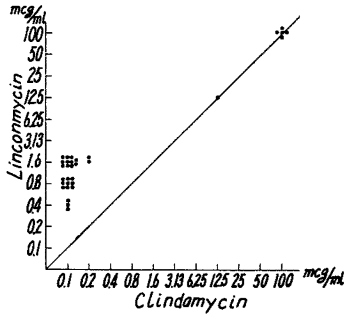


表1 病巣由来コアグラゼ陽性菌 46 株に対する Clindamycin と Lincomycin との抗菌力の比較

抗 生 剤		MIC (mcg/ml)											
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
Clindamycin	株 数	0	25	7	3	1	0	1	1	2	1	0	5
	%	0	54.4	12.5	6.4	2.2	0	2.2	2.2	4.3	2.2	0	10.9
Lincomycin	株 数	0	0	0	3	12	13	6	1	4	0	0	7
	%	0	0	0	6.4	26.1	28.3	13.1	2.2	8.7	0	0	15.2

図2 病巣由来コアグラセ陽性ブ菌 46 株の Clindamycin と Lincomycin とに対する交叉耐性



37°C 3 日間培養されたもので、その3白金耳を 10 ml の brain heart infusion broth に加えて増菌したのち、用いたのぞんで 100 倍に稀釈してから検定用培地に加えた。

実験に際しては、pH 7.4 の brain heart infusion agar を沸騰水浴中でとがして、45~50°C にまで冷却したのち、これに、上記のごとくあらかじめ稀釈された検定用菌を 1% の割合で加え、すばやく重層用試験管内に 0.7 ml ずつ分注した。寒天が十分に固まるのをまつたのち、CLM 標準稀釈液および被検血清をそれぞれ 0.1 ml あて重層し、ふらん器中で 37°C、20 時間培養した。

CLM 標準液は、結晶 CLM (力価 880 mcg/mg) を滅菌蒸留水で稀釈し、10 mcg/ml から 0.16 mcg/ml まで 2 倍数稀釈した 7 段階である。標準液が示す菌発育阻止帯までの長さを片対数グラフ上にプロットして CLM 標準濃度曲線をつくり、この曲線から検体中の CLM 濃度を算出した。

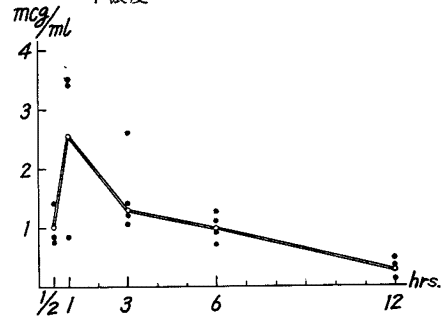
i) CLM の血清中濃度 (図3)

早朝空腹時の健康成人 4 例に CLM 150 mg を 1 回経口投与して、その後の血清中薬剤濃度を測定した。その結果によれば、CLM 投与 30 分後の血清中濃度は、0.72~1.4 mcg/ml (平均 1.00 mcg/ml) の値を示し、投与後 1 時間目には 0.84~3.5 mcg/ml (平均 2.56 mcg/ml) のピーク値を示した。投与後 3 時間目の CLM 血清中濃度は、1.05~2.6 mcg/ml (平均 1.56 mcg/ml) となり、6 時間目には 0.7~1.25 mcg/ml (平均 0.99 mcg/ml) となつて、しだいに減少したが、投与 12 時間後においてもなお 4 例中 3 例の血清中に CLM が検出された。

ii) 胆汁内濃度

胆嚢別出時総胆管内に T 字管を挿入・留置された患者 2 例に、それぞれ CLM 150 mg を 1 回経口投与したのちの胆汁内薬剤濃度を測定した。ただし、これら患者の肝機能はいずれも正常であつた。その結果は図4のごとく、投与後 30 分および 1 時間目の CLM 胆汁内濃度は

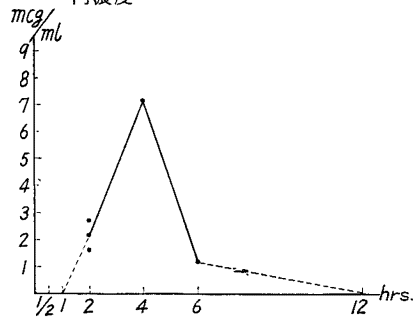
図3 Clindamycin 150 mg, 1 回経口投与後の血清中濃度



症例(体重kg)	経過時間				
	1/2	1	3	6	12
1 (42.0)	1.4	3.5	1.4	1.1	trace
2 (56.1)	0.72	2.5	2.6	1.25	0.45
3 (72.0)	1.02	0.84	1.05	0.9	0.1
4 (62.0)	0.84	3.4	1.2	0.7	0.3
平均	1.00	2.56	1.56	0.99	0.28

(mcg/ml)

図4 Clindamycin 150 mg, 1 回経口投与後の胆汁内濃度



症例	経過時間					
	1/2	1	2	4	6	12
1	trace	trace	2.7	9.0	1.2	trace
2	trace	trace	1.6	5.3	trace	trace
平均	trace	trace	2.15	7.15	1.2	trace

(mcg/ml)

測定されなかつたが、2 時間目の胆汁内からは 1.6~2.7 mcg/ml (平均 2.15 mcg/ml) の CLM が検出され、4 時間目にはピーク値 5.3~9.0 mcg/ml (平均 7.15 mcg/ml) を示し、6 時間後の 2 例中 1 例の胆汁内には 1.2 mcg/ml の CLM が検出され、12 時間後の胆汁内には検出されなかつた。

表2 Clindamycin の臨床試用成績

症例	年令	性	病名	起因菌	抗生物質感受性						CLM 投与方法			効果
					CLM	PC	SM	TC	CP	EM	1日量 (mg)	日数	投与総量 (mg)	
1	65	♂	会陰部膿瘍	ブ菌	卅	—	—	±	卅	卅	150×4	3	1,800	有
2	25	♀	左化膿性乳腺炎	ブ菌	—	+	—	卅	卅	—	150×4	3	1,800	無
3	31	♂	左肺上葉切除後膿胸	ブ菌	卅	+	+	卅	卅	卅	150×8	5	6,000	有
4	21	♂	右足趾皮下膿瘍	ブ菌	卅	—	+	卅	+	+	150×4	4	2,400	有
5	35	♀	瘰癧	ブ菌	卅	+	+	卅	卅	卅	150×4	6	3,600	有
6	27	♂	フルンケル	ブ菌	卅	卅	卅	卅	卅	卅	150×4	5	3,000	有
7	48	♂	フルンケル	ブ菌	卅	—	—	+	+	—	150×4	7	4,200	有
8	31	♀	左化膿性乳腺炎	ブ菌	卅	—	+	卅	+	卅	150×4	7	4,200	有
9	57	♂	胃切除後腹壁創感染	ブ菌	卅	+	—	+	卅	+	150×4	5	3,000	有

iii) 尿中排泄量

健康成人3例に CLM 150 mg を1回経口投与したのちの尿中排泄量を測定した。投与後6時間以内の尿中排泄量は 4.2~5.3 mg (平均 4.73 mg) で、その尿中回収率は 3.2% にあたり、投与後24時間以内の尿中総排泄量は 8.3~12.7 mg (平均 10.9 mg) で、投与量の 7.3% にあたる。

III. CLM の臨床試用成績 (表2)

昭和43年2月~5月の間にわれわれの外科学教室を訪れた患者のうち、外科的感染症をもち、かつ病巣内から *Staph. aureus* を検出したもののみを対象に、CLM を投与して、その臨床効果を検討した。同時に、感受性検査を行なった。

CLM の1日投与量は 600~1,200 mg で、これを4回に分服させた。投与期間は3~7日、投与総量は1,800~6,000 mg であつた。

臨床効果を判定するにあつては、薬剤投与後5日以内に炎症々状の好転したもの、解熱したものあるいは排膿の減少ないし消失したものを有効と判定した。その結果は表2のごとく、CLM 投与9例中8例が有効と判定され、1例が無効におわつた。しかし、この無効例の病巣分離菌は、CLM 10 mcg ディスクで耐性と判定された黄ブ菌であつた。以下、2,3の症例について臨床経過をのべる。

症例1 65才 男 会陰部膿瘍

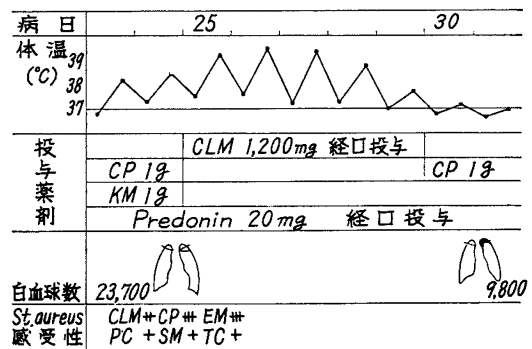
2日前から会陰部に軽度の疼痛を来し、同部に発赤を認めた。来院時、肛門近くにクルミ大の発赤した膿瘍を認め、波動を証明し、圧痛が著明であつた。そこで、この膿瘍を切開し、膿中細菌の同定と CLM 感受性検査を行なったところ、CLM に高度感性を示す *Staph. aureus*

が検出された。CLM 1日 600 mg を3日間投与したところ、2日目から排膿が著しく減少し、投与後3日目の排液中からは菌を証明できなくなった。CLM 投与中、軽度の上腹部痛を訴えたが、この愁訴は消化剤の併用により消失した。

症例3 33才 男 左膿胸 (図5)

左自然気胸を起こして入院して来た。このときの胸部レ線検査で左上肺野に結核病巣のあることがわかつた。左胸腔内に排液管を挿入したうえ、12 cm H₂O の陰圧で持続吸引を行ない、経過を観察したが、左肺の拡張が不十分であつた。1週後に試験開胸を行なつたところ、左上葉肋膜下に結核結節と瘻孔とを認めたので、左上葉を切除した。ところが、術後10日目から 37~38°C の発熱および左背部痛を来し、胸部レ線像で左上肺野に鏡面像を認めた。起炎菌不明のままやむなく CP, KM 各1g を投与したところ、体温は 37°C まで下降した。第25病日から再び 39°C におよぶ発熱があり、胸腔を穿刺したところ、CLM 中等度感性の *Staph. aureus* が検出された。そこで、CLM 1日量 1,200 mg の大量投与

図5 症例3. 33才 男 左上葉切除後膿胸



を開始した。すると、投与後3日目の体温は38°C台、5日目には赤線下に下つた。ところが、3日目から上腹部痛が著明になつたため、5日間でCLMの投与を中止したが、それ以後は再び発熱をきたすこともなく、胸部レ線像の鏡面像が消失し、術後47日目に全治退院した。

症例8 31才女 左化膿性乳腺炎

約2週間前から左乳腺の上外側部に拇指頭大の痛性腫脹を認めた。来院時の同部には超鶏卵大の発赤腫脹があり、圧痛が著明であつた。そこで、同部に対孔切開を加えて、膿中細菌検査および感受性検査を行なつたところ、CLMに中等度感性を示す *Staph. aureus* がみつかった。それで、CLM 1日量 600 mg を7日間投与したところ、5日後には前記の硬結が縮小軟化し、排膿も著しく減少した。投与後10日目には瘻孔も閉鎖して、完治した。

おわりに

i) 外科的感染病巣内から分離されたコアグラゼ陽性黄ブ菌46株のCLMとLCMとに対する感受性をしらべたところ、46株中36株(78.3%)がCLM 3.13 mcg/ml以下の濃度で、また、LCM 3.13 mcg/ml以下の濃度で46株中15株(32.6%)の発育が阻止された。

ii) 黄ブ菌46株のCLMとLCMに対する感受性の相関々係をしらべたところ、46株中6株は、あきらかな交叉耐性を示したが、40株に対しては、CLMのほうがLCMよりも1~5段階すぐれた抗菌力を示した。

iii) CLM 150 mg 1回経口投与後の血清中濃度は、投与後1時間で2.56 mcg/mlのピーク値を示し、12時間後でも平均0.28 mcg/mlのCLM濃度が測定された。

iv) CLM 150 mg 1回経口投与後の尿中薬剤を測定したところ、投与後6時間以内には平均4.96 mgが排泄されており、尿中回収率は3.2%にあたり、投与後24時間以内には平均10.9 mg、すなわち投与量の7.3%が尿中に排泄されていた。

v) CLM 150 mg 1回経口投与後の胆汁内濃度は、投与後4時間目に7.15 mcg/mlのピーク値を示し、12時間目にはもはや検出されなかつた。

vi) われわれの外科学教室を訪れた外科的感染症患者に対して、CLM 1日量 600~1,200 mg を経口投与して、その臨床効果を検討したところ、9例中8例が有効、1例が無効と判定された。

なお、9例中2例は、投与途次上腹部痛を訴えたが、消化剤を併用したところ、この愁訴は消失した。

以上のごとく、CLMはブドウ球菌に対してLCMよりもすぐれた抗菌力を示した。よつて、CLMは、耐性ブドウ球菌感染症に大きな治療効果をもたらす抗生物質であると考えられる。

(ご指導、校閲を賜つた白羽教授に感謝する。)

文 献

奥山宣夫、他：Lincomycinの基礎的研究とその臨床応用。J. Antibiotics, Ser. B 18, 131, 1965.

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF CLINDAMYCIN IN SURGICAL INFECTIONS

TORAO OZAKI, KATSUJI SAKAI & JUN-ICHI NAKAO

Second Surgical Department, Osaka City University School of Medicine
(Director: Prof. YAEMON SHIRAHARA)

The following are the results obtained in our laboratory and clinical studies of clindamycin in surgical infections.

1) Forty-six strains of coagulase-positive *Staphylococcus aureus* isolated from surgical infections were tested for their susceptibility to clindamycin and lincomycin. Of them, 36 strains (78.3%) were inhibited by 3.13 mcg/ml or lower of clindamycin and 15 strains (32.6%) by 3.13 mcg/ml or lower of lincomycin.

2) Study of correlation between clindamycin and lincomycin in antibacterial activity on 46 strains of *Staphylococcus aureus* demonstrated apparent cross resistance in 6 strains and superiority of clindamycin over lincomycin by 1 to 5 degrees in terms of two-fold dilution method in their antibacterial activity on the remaining 40 sensitive strains.

3) The clindamycin serum level attained the peak of 2.56 mcg/ml 1 hour after a single oral dose.

of 150 mg and maintained an average of 0.28 mcg/ml for 12 hours following the administration.

4) Average urinary excretions of clindamycin 6 hours and 24 hours following a single oral administration of 150 mg were 4.96 mg (3.2%) and 10.9 mg (7.3%) respectively.

5) The clindamycin concentration in bile attained the peak of 7.15 mcg/ml 4 hours after a single oral dose of 150 mg. Clindamycin was not detected 12 hours after administration.

6) Oral administration of clindamycin, 600 to 1,200 mg per day, in 9 patients with surgical infections was evaluated effective in 8 and poor in 1.

Two of the 9 patients complained of upper abdominal pain during the clindamycin therapy, but this pain disappeared with concomitant administration of a digestive without discontinuing clindamycin.

Clindamycin, superior to lincomycin in antibacterial activity on staphylococci, is considered an antibiotic very useful in treatment of infections due to resistant Staphylococcal strains.