

Clindamycin の外科領域における検討

石井良治・石引久弥・山口和邦 大菅志郎

慶応義塾大学医学部外科学教室 (島田信勝教授)

最近の新しい抗生物質探求の傾向として、既知抗生剤の化学構造の一部を変えることにより、より優れた生物学的活性をもつ薬剤を開発するという方法がさかんに行なわれ、いくつかの新抗生剤の誕生をみている¹⁾。

Clindamycin (7-Chlorolincomycin, CLM) は Lincomycin (LCM)²⁾³⁾⁴⁾ より化学的に誘導された新しい抗生剤であり、LCM と同様主としてグラム陽性菌に作用するものであるが、後者に比し抗菌力、特に黄色ブ菌に対する感受性が優れ、より速かに腸管より吸収され高い血中濃度が得られるという特徴をもつといわれる。われわれは本剤を外科的感染症に使用しその臨床成績を検討すると同時に、2, 3 の基礎的検討をも加えたのでその成績を報告する。

I. 病巣由来黄色ブ菌の本剤に対する感受性

(表 1, 2)

昭和 42 年 7 月より 12 月にかけて外科的感染巣より分離した教室保存の黄色ブ菌 51 株について本剤に対する感受性を測定した。測定法は被検菌 1 白金耳を BHI ブイヨ⁵⁾に接種、37°C 24 時間培養した菌液をわれわれの考案した菌接種器 (直径 3 mm のガラス棒 32 本を具え、1 回の接種菌量は 10⁶ 個オーダー) を用い、あらかじめ作製した CLM の 100 γ /cc より倍数希釈を行なつて、0.045 γ /cc に至る濃度を含む寒天平板上に接種した。これを 37°C 24 時間培養後、集落の形成を判定し MIC を決した。51 株中 47 株 92% が MIC 0.09 γ /cc 以下で発育が阻止され、3.12 γ /cc の MIC を示したものが 1 株、100 γ /cc 以上の MIC を示したものが 3 株存在した。この成績は LCM に較べ倍数希釈で 3 段階優れた感受性を示している。100 γ /cc 以上の MIC を示した 3 株は LCM にも 100 γ /cc 以上の MIC を示しており、両者の間に交叉耐性が存在するものと思われる。

II. 血中濃度 (図 1)

CLM の 150 mg および 300 mg カプセルを 50~60 kg の健康成人各 3 名に早朝空腹時経口投与し、経時的血中出現濃度を溶連菌 Cook 株を指示菌とする鳥居氏重層法により測定した。個体差はかなり認められたが、各平均値で示すと 150 mg 投与群では 30 分値 0.75 γ /cc、1 時間値 0.96 γ /cc で、2 時間値は 1.19 γ /cc で最高濃度を示し、以後漸減して 4 時間値、6 時間値はそれぞれ 0.58, 0.37 γ /cc であつた。300 mg 投与群では 30 分値 1.48 γ /cc、1 時間値は 3.57 γ /cc で最高濃度に達し、2 時間値は 3.12 γ /cc で高濃度持続し、以後は漸減し 4 時間値、6 時間値はそれぞれ 1.42, 0.82 γ /cc であつた。両群とも 1~2 時間後に最高血中濃度に達し、速に腸管より吸収されるものと思われるが、4 時間後、6 時間後の血中濃度は低く、血中濃度持続はあまり長くないようである。LCM が吸収が遅く比較的 longacting であるのに較べ CLM は吸収は早く良好であるが、血中濃度持続時間は短縮している。

表 1 病巣由来 *Staph. aur.* の各種抗生剤に対する感受性分布 (42-7~42-12 51株)

| MIC | PC-G | SM | CP | TC | EM | KM | CER | LCM | CLM |
|----------|-------|------|------|------|-------|------|-------|------|-------|
| >100 | 1 | 2 | | 8 | 5 | | | 4 | 3 |
| 100 | 2 | 1 | | 1 | | | | | |
| 50 | 3 | 1 | 4 | 1 | | | | | |
| 25 | 4 | | | | | | | | |
| 12.5 | 6 | 1 | 4 | | | | 1 | | |
| 6.25 | 5 | 2 | 42 | 1 | 2 | 1 | | 1 | |
| 3.12 | 1 | 17 | 1 | | | | | | 1 |
| 1.56 | 7 | 26 | | | | 31 | 2 | | |
| 0.78 | 6 | 1 | | 3 | | 17 | 2 | 42 | |
| 0.39 | | | | 37 | | 1 | 5 | 4 | |
| 0.19 | 2 | | | | 2 | 1 | 17 | | |
| 0.09 | 3 | | | | 42 | | 8 | | 41 |
| 0.045 | 11 | | | | | | 16 | | 6 |
| 耐性株 | 22 | 4 | 4 | 10 | 7 | 0 | 1 | 4 | 3 |
| 耐性率 (%) | 43.1 | 7.8 | 7.8 | 19.6 | 13.7 | 0 | 2.0 | 7.8 | 5.9 |
| 209P MIC | 0.045 | 1.56 | 3.12 | 0.19 | 0.045 | 1.56 | 0.045 | 0.19 | 0.045 |

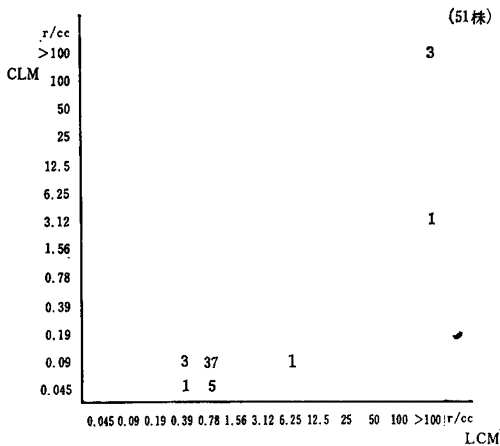
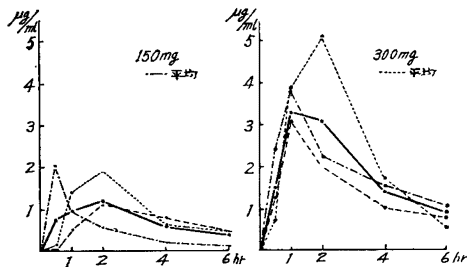
表2 病巣由来 *Staph. aur.* の LCM-CLM 交叉耐性 (51株)

図1 CLM の血中濃度



III. 臨床成績および副作用 (表3)

35 例の外科的感染症に使用した。その内訳は、癰 13 例、蜂窩織炎 5 例、瘰癧、癰、急性化膿性乳腺炎各 3 例、膿瘍 2 例、その他骨髓炎、丹毒等 6 例である。投与方法は比較的軽症例には 1 日 600 mg を 6 時間毎に、重症例には 1 日 900 mg を 8 時間毎に投与した。外科的処置の有無にかかわらず自覚症状の改善のみられたものを有効、自覚症状が不変かあるいは増悪のみられたものを無効と判定した。35 例中有効 29 例、無効 6 例で有効率 82.9% の臨床効果を得た。軟部組織感染症の比較的軽症例が多かったが、骨髓炎、丹毒等の重症例にもかなりの効果を取め、また発赤腫脹のみみられる炎症初期例に使用して著効を示すものが多かった。しかし膿瘍形成のみられる炎症後期症例にはあまり効果は認められなかった。これら症例のうち主なるものを 2, 3 紹介する。

症例 1 13 才男児の左下腿蜂窩織炎で、来院時左下腿外側に有痛性発赤腫脹があり、リンパ管炎を合併し発熱 40.3℃ であった。TC, OM 合剤 1,500 mg を投与したが発熱および局所の炎症症状は全く改善されず、翌日も

表3 CLM の臨床成績

| 疾患名 | 例数 | 有効 | 無効 | 副作用 |
|----------|----------|-----------|----------|---------|
| 癰 | 13 | 11 | 2 | |
| 蜂窩織炎 | 5 | 4 | 1 | 1 |
| 瘰癧 | 3 | 3 | 0 | 1 |
| 瘰癧 | 3 | 2 | 1 | |
| 急性化膿性乳腺炎 | 3 | 3 | 0 | |
| 膿瘍 | 2 | 1 | 1 | |
| 骨髓炎その他 | 6 | 5 | 1 | 1 |
| 計 (%) | 35 (100) | 29 (82.9) | 6 (17.1) | 3 (8.6) |

39.0℃ の発熱をみた。そこで CLM 600 mg を投与したところ、投与翌日 36.8℃ に下熱、疼痛も軽減し中央に壊死部を生じ膿性分泌をみた。以後発熱もみられず、7 日目には局所炎症々状もほとんど消褪した。起炎菌同定にて本剤に MIC 0.09 γ/cc を示す黄色ブ菌によるものであった。

症例 2 30 才男子の硬膜外腔膿瘍で交通事故後の腰椎穿刺によると思われる感染症で来院時強い腰痛と下肢痛および発熱 38.2℃ を示していた。硬膜外腔穿刺により黄色粘濁な膿を多量に排出、CLM 1 日 900 mg を 3 日間投与したが、発熱持続し腰痛等の症状の改善はみられなかった。やむなく CP に変更することにより症状の軽快をみた。本症例は黄色ブ菌による感染症で CLM に 100 γ/cc 以上の MIC を示した耐性菌症例である。

丹毒症例に本剤内服 15 分後強い腹痛を訴え、投薬中止を余儀なくされた症例の他、2 例に軽度の消化器障害が認められた。その他には特記すべき副作用はみられていない。

IV. 結 語

現在は化学療法剤の濫用期より反省期を過ぎ、修正の時期ともいえ、化学療法剤の副作用が大きくなり上げられており、副作用が少なく、より少量投与にてより優れた効果の得られる薬剤は理想とされる。CLM はその誘導母体である LCM に比し抗菌力、吸収ともに優れ、副作用も少ないとの印象を受け、化学構造上の Minor change の役割を充分果していると思われ、今後グラム陽性球菌、なかんずくブ菌による感染症の治療に有力な武器となり得る薬剤と考える。

文 献

- 1) 島田信勝・他：新しい抗生物質。外科診療 9; 1~5, 昭 42.
- 2) 石井良治・他：リンコマイシンの臨床的基礎的研究

- 究。J. Antibiotics, Ser. B 18(2); 117~119, 1965.
- 3) 石井良治・他 リンコマイシンに関する研究。J. Antibiotics, Ser. B 20(5); 351~356, 1967.
- 4) LEWIS, C.; H.W. CLAPP & J.E. GRADY: *In vitro* and *in vivo* evaluation of lincomycin, a new antibiotic. Antimicrob. Agents & Chemoth. 1962: 570~582, 1963.

LABORATORY AND SURGICAL STUDIES OF CLINDAMYCIN

KISAYA ISHIBIKI, KAZUKUNI YAMAGUCHI, SIRO OHSUGA & RYOJI ISHII

Department of Surgery, School of Medicine, Keio University

(Head: Prof. N. SHIMADA)

Summary

Laboratory and surgical studies of clindamycin, a new derivative of lincomycin, were conducted with the following results:

1. In an evaluation of the *in vitro* antibacterial activity of clindamycin, the minimal inhibitory concentrations determined against 51 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesion of various surgical infections were 0.9 mcg/ml or below in 47 strains, 3.12 mcg/ml in 1 and 100 mcg/ml or above in 3.

2. With a single oral dose of 150 mg, the blood level reached the peak of 1.19 mcg/ml at 2 hour. In the case of a 300 mg also orally dosed, the peak level was 3.57 mcg/ml at 1 hour.

3. Clindamycin was administered to 35 patients with surgical infections such as furuncle, cellulitis, felon, carbuncle, acute suppurative mastitis, abscess, osteomyelitis, erysipelas, etc., and an excellent or good clinical response was observed in 29 (82.9%) of them.

4. No side effects were noted except abdominal pain in 1 patient and slight digestive disturbance in 2 patients.