

Clindamycin の基礎的・臨床的研究

柴田清人 加藤剛美 伊藤忠夫・渡辺 晋

名古屋市立大学第1外科学教室

(主任：柴田清人教授)

Clindamycin (以下 CLM と略) は Upjohn 社により開発された Lincomycin (以下 LCM と略) の新しい誘導体であり、LCM よりグラム陽性菌に対して強い抗菌力を示す抗生剤として発表された。

今回われわれは、この CLM について、外科的病巣より分離せる病原性ブ菌および大腸菌に対する抗菌力、血中濃度、尿中排泄、乳汁中および胆汁中移行、および外科的表在性化膿性疾患を主体にしてその臨床使用成績について検討を行なったので報告する。

I. 抗 菌 力

外科的病巣より分離せる黄色ブ菌 30 株および大腸菌 26 株に対する CLM の抗菌力を化学療法学会試案にもとずき寒天平板希釈法にて、LCM および Erythromycin (以下 EM と略) と比較検討した。

黄色ブ菌については、CLM, LCM, EM の3者を比較してみるに、図1のごとくであり、CLM の耐性限界を 1.6 mcg/ml とすると、CLM 61.6%, LCM では 50%, EM では 40% で CLM は他の2者よりも高い感受性を示した。

次いで CLM と LCM, EM との交叉耐性を調査したが、図 2, 3 である。LCM に対して 100 mcg/ml 以上の耐性株は CLM に対してもすべて 100 mcg/ml 以上の耐性を示しているが、中には LCM に対して 12.5 mcg/ml, 6.3 mcg/ml, 3.2 mcg/ml の耐性株が CLM に対して 0.2 mcg/ml 以下の感受性を有する株が3株あり、6.3 mcg/ml を示す2株が 1.6 mcg/ml の感受性を示すように 2~4 段階程度抗菌力が鋭敏となっている。

また EM に対して 100 mcg/ml 以上耐性株が CLM に対して 0.2 mcg/ml 以下の感受性を示した株が6株あり、12.5 mcg/ml 耐性株で 0.2 mcg/ml 以下の感受性を示した株が1株あった。このように CLM は EM に比較し優れた感受性を示した。

いつぼう、大腸菌に対しては、表1のごとく、ほとんど感受性が見られなかった。

II. 血 中 濃 度

健康成人3例に対して CLM 150 mg 1回投与時の血中濃度を測定した。

なお測定方法は *Staphylococcus aureus* 209P 株を検定菌とせる鳥居・川上氏重層法により測定を行なった。

その値は図4に示すごとくで、点線は3例の平均値を示している。最高値は1時間目にあり、0.73~1.05 mcg/ml (3例平均 0.87 mcg/ml) を示し、3時間値 0.64 mcg/ml, 6時間値 0.3 mcg/ml で、12時間後には測定不能であった。

III. 尿 中 排 泄

血中濃度と同様に 150 mg 内服時の尿中排泄および回

図1 黄色ブ菌 (30 株) の CLM, LCM, EM に対する感受性分布

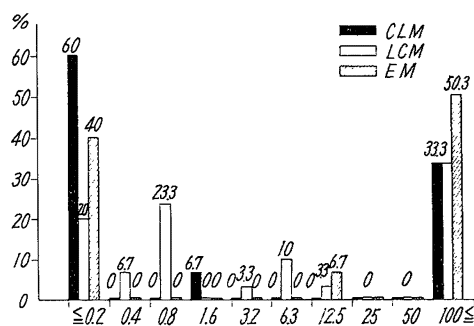


図 2

図 3

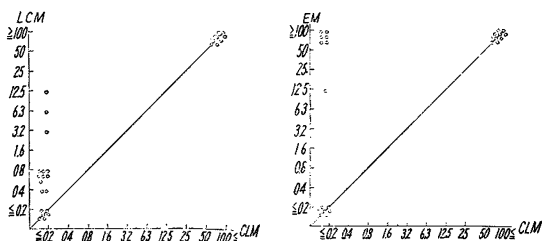


表1 大腸菌 (26株) の CLM, LCM, EM に対する感受性分布

M.I.C mcg/ml	>100	100	50	50>
CLM	21	5	0	0
LCM	26	0	0	0
EM	8	13	5	0

図4 血中濃度 Clindamycin (CLM) 150 mg 空腹時1回投与

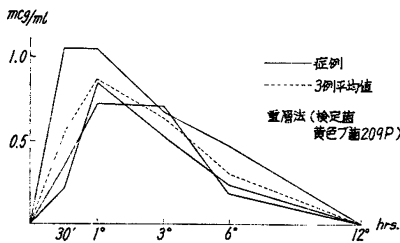


表2 CLM 150 mg 1回内服時の尿中排泄量ならびに回収率

症例	尿中排泄量 (mg)				回収率	
	0~1hr	1~3	3~6	6~12	総排泄量	%
1	0.34	0.78	2.24	0.17	3.53	2.4
2	0.20	0.96	1.78	0.40	3.34	2.22
3	—	—	4.02	0.18	4.20	2.8
平均	0.27	0.87	2.68	0.25	3.69	2.46

収率は表2のごとくで、12時間までの総量は3.34~4.20 mg, 平均3.69 mgを示し、その回収率は2.46%で、尿中への排泄量はひじょうに低値を示した。

IV. 乳汁中移行

産褥婦2例に150 mg 1回投与時の乳汁中移行を見てみたが、図5のごとくで、最高値は血中濃度より遅れて3時間目にあり、その値は0.72 mcg/ml, 0.52 mcg/mlでいたい血中濃度の2/3程度の値を示し、6時間では痕跡程度で、12時間後では測定不能であつた。なお本測定には、乳汁による影響を考慮し、補正曲線を作成し、それぞれ値を補正した。

V. 胆汁中移行

2.5 kg 前後の健康家兎を用い、背位に固定し局所麻酔下に上腹部正中切開にて開腹し、総胆管十二指腸入口部に切開を加え、総胆管内にポリエチレン・チューブを挿入し、経時的に胆汁を採取できるようにし、十二指腸内にCLM 20 mg/kgを注入して測定した。

結果は図6に示すごとくで、最高値は30分~1時間目にあり、それぞれ18 mcg/ml, 9.5 mcg/mlで、3時間後では5.4 mcg/ml, 4.9 mcg/ml, 6時間後では2.4 mcg/ml, 3.6 mcg/mlを示し、12時間後では測定不能であつた。

このように胆汁中移行はきわめて良好で、血中濃度のほぼ5倍程度と高率に移行した。なお測定には乳汁と同

図5 乳汁中移行濃度 CLM 150 mg 1回内服時

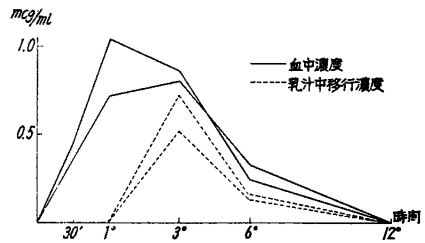


図6 胆汁中移行濃度 CLM 20 mg/kg 家兎十二指腸内注入

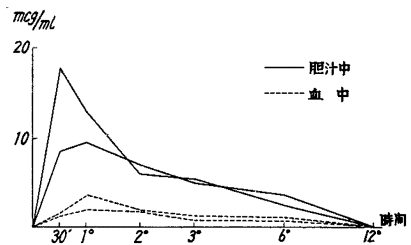


表3 CLM 臨床使用成績

No.	年齢性	疾患名	投与方法	効果	副作用
1	37♀	右示指瘰疽	4 Tab/日×8日	有効	—
2	46♂	左足蜂窩織炎	4 Tab/日×4日	著効	—
3	26♀	右膝関節部癰	4 Tab/日×3日	有効	—
4	63♂	面 疔	4 Tab/日×4日	有効	悪心
5	21♀	右環指瘰疽	4 Tab/日×15日	無効	—
6	28♂	左顔面癰	4 Tab/日×5日	有効	—
7	44♀	右拇指瘰疽	4 Tab/日×4日	有効	—
8	29♀	右環指瘰疽	4 Tab/日×3日	有効	—
9	14♀	右中指瘰疽	4 Tab/日×2日	有効	—
10	18♀	左下腿蜂窩織炎	6 Tab/日×4日	有効	—
11	28♀	項部癰症	4 Tab/日×4日	著効	—
12	38♂	腎部癰	3 Tab/日×9日	無効	—
13	33♂	右拇指瘰疽	4 Tab/日×5日	有効	—
14	28♀	右化膿性乳腺炎	4 Tab/日×8日	無効	—
15	45♂	顔面癰	4 Tab/日×5日	有効	—
16	71♂	右足瘰疽	4 Tab/日×4日	有効	—
17	22♂	右第五趾瘰疽	4 Tab/日×2日	有効	—
18	40♂	右環指切断創感染	4 Tab/日×3日	著効	—
19	17♀	右拇指瘰疽	3 Tab/日×15日	無効	—
20	29♀	右中指瘰疽	4 Tab/日×5日	有効	—
21	54♂	右足刺創感染	3 Tab/日×3日	有効	—
22	46♀	右拇指切創感染	2 Tab/日×5日	有効	—
23	30♂	左腋窩癰症	4 Tab/日×7日	有効	—
24	29♀	急性化膿性乳腺炎	4 Tab/日×5日	有効	—
25	23♀	右腋窩リンパ腺炎	4 Tab/日×6日	無効	—
26	6♂	右腎部膿瘍	3 Tab/日×6日	有効	—
27	19♂	下口唇膿瘍	4 Tab/日×4日	著効	—

様、胆汁による影響を考慮し、補正曲線を作成し値を補正した。

VI. 臨床使用成績

臨床使用成績は表3に示すごとく、27例に使用したが、大部分が表在性感染であり、これを疾患別に分けて見ると、表4のごとくで、瘰癧が最も多く、次いで癰および膿瘍、感染性挫創、蜂窩織炎、乳腺炎等である。

これらの治療効果を見てみるに、著効4例、有効18例、無効5例で有効率は81.5%と良好な臨床効果が得られた。なおこの臨床効果の判定は次の基準によつた。

著効：CLM 使用后、3日以内に自・他覚症状の緩解、CLM 単独使用またはわずかな補助的治療の併用で

治癒し、CLM 使用中止後も病状の再燃しなかつたもの。

有効：CLM の使用后、比較的速かに自・他覚症状の緩解を見たが、他の抗生物質の併用、切開等の手段を併用したもの。

無効：CLM 3日間投与しても治療効果が臨床的に全く認め難く、病状の不変、増悪、拡大を来たしたもの。

投与量については、27例中21例が1日600mg 4回投与で、4例に1日450mg 3回投与、他の2例には1日900mg 3回投与および1日300mg 2回投与を行なつた。使用日数は2~15日間使用し、総量120mg~9g 使用したが、副作用としては症例4に軽度の悪心を見たが、本剤の投与を中止するほどでもなく、他にはならぬべき副作用を認めなかつた。

これら臨床例のうち菌を検出し、感受性調査をなし得た症例は表5に示すごとくで、全例黄色ブ菌で、症例18、23は、EM、LCM に対して耐性にもかかわらず有効であつたということは感受性成績に見るごとく興味深く、今後 EM 耐性株にもいちおう使用を試むべき薬剤と思う。

いづぼう、無効例について検討してみるに、瘰癧2例、臀部癰1例、化膿性乳腺炎1例、右腋窩リンパ腺炎1例の計5例であり、瘰癧の2例は、本剤投与後も発赤、疼痛が軽快せず、漸次増大の傾向を見るため切開にて大量に膿汁の排出を見、このうち1例は黄色ブ菌で、EM に感受性を示したが無効であつた症例であり、他の1例は

表4 CLM 疾患別治療効果

	例数	著効	有効	無効
瘰癧	10	0	8	2
癰、膿瘍	7	2	5	0
癰	1	0	0	1
感染性挫創	3	1	2	0
蜂窩織炎	2	1	1	0
乳腺炎	2	0	1	1
リンパ腺炎	1	0	0	1
その他	1	0	1	0
合計	27	4	18	5

有効率 81.5%

表 5

症例	年齢性	病名	1日投与量	投与日数	検出菌	感受性	効果	副作用	備考
1	37♀	右示指瘰癧	1 Tab×4/日	8日	黄色ブ菌	EM (-), OM (-), LM (-) CL (-) 他には感受性	有効	-	-
2	46♀	右足蜂窩織炎	1 Tab×4/日	4日	〃	CL (-), sulf (-) 他には感受性	著効	-	キモタブ併用
5	21♀	右環指瘰癧	1 Tab×4/日	15日	〃	PC (-), sulf (-), CL (-) 他には感受性	無効	-	〃
8	29♀	右中指瘰癧	1 Tab×4/日	5日	〃	CL (-), sulf (-) 他には感受性	有効	-	-
9	14♀	右中指瘰癧	1 Tab×4/日	2日	〃	PC (-), sulf (-) 他には感受性	有効	-	-
10	18♀	左下腿蜂窩織炎	2 Tab×3/日	4日	〃	PC (-), sulf (-), ABPC (-) 他には感受性	有効	-	ハイナーゼ併用
13	33♂	右拇指瘰癧	1 Tab×4/日	5日	〃	KM (+), CP (卅) 他には耐性	有効	-	-
14	28♀	右化膿性乳腺炎	1 Tab×4/日	8日	〃	PC (-), EM (-), CL (-) 他には感受性	無効	-	キモタブ併用
18	40♂	左環指切断創感染	1 Tab×4/日	3日	〃	EM (-), SM (-), LCM (-) 他には感受性	著効	-	〃
23	30♂	左腋窩癰症	1 Tab×4/日	7日	〃	PC (-), EM (-), OM (-) LCM (-), CL (-)他には感受性	有効	-	切開

菌不明であつた。

化膿性乳腺炎の症例は、本剤投与により症状の改善見られず切開排膿により、黄色ブ菌を見たが EM に対して耐性を示した症例である。

また腎部腫、腋窩リンパ腺炎の症例は菌検索なきため不明である。

VII. 結 語

1) 抗菌力：黄色ブ菌 30 株および大腸菌 26 株に対する CLM の抗菌力を EM, LCM と比較してみるに、黄色ブ菌では EM および LCM より優れた抗菌力を示したが、大腸菌に対しては全く感受性を認めなかつた。

2) 吸収・排泄：CLM 150 mg 内服時の血中への移行は早く、最高値は 1 時間目で、平均 0.87 mcg/ml を示し、尿中排泄量は低く 12 時間までの総量は平均 3.69

mg でその回収率は 2.46% であつた。

乳汁中への移行は最高値は 3 時間目と遅く、血中濃度の約 2/3 の値を示した。

いつぼう、胆汁中移行は良効で、血中濃度の約 5 倍程度と高率の移行を見た。

3) 臨床使用成績：外科的感染症 27 例に使用し、著効 4 例、有効 18 例、無効 5 例で、有効率 81.5% の成績を得た。なお、副作用は 1 例に軽い悪心を見た程度であつた。

参 考 文 献

- 1) R. J. MAGERLEIN, R. D. BIRKENMEYER & F. KAGE: Clinical modification of lincomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* p. 727~736, 1966
- 2) Clinimycin Medical Brochure. June 1967, The Upjohn Company

LABORATORY AND CLINICAL EXPERIENCE WITH CLINDAMYCIN

KIYOHITO SHIBATA, TAKEMI KATO, TADAO ITO & SHIN WATANABE

First Department of Surgery, Nagoya City University School of Medicine
(Director: Prof. K. SHIBATA)

Summary

1) Antibacterial activity

Clindamycin showed better antibacterial activity on *Staphylococcus aureus* than erythromycin and lincomycin, but it had no activity on *Escherichia coli*.

2) Absorption and excretion

After an oral dose of 150 mg, clindamycin penetrated quickly into blood, attaining the peak (average 0.87 mcg/ml) following one hour after administration. Urinary excretion, on the other hand, was low, the average 12-hour recovery being 3.69 mg (2.46%).

Milk transfer was late. The peak concentration, which was attained 3 hours after administration, was about 2/3 of the peak blood level. In contrast, the biliary concentration was about 5 times as high as the blood level.

3) Clinical effectiveness

Clindamycin administered to 27 cases of surgical infections proved excellent in 4, good in 18, and poor in 5 in response (success rate 81.5%). The only side effect observed was slight nausea in one patient.