

Clindamycin の基礎的・臨床的研究

石田 堅一

川崎市立病院 副院長・外科医長

山田良成 高野信篤

同 外 科

Clindamycin (CLM) を日本アップジョン社の依頼により使用する機会を得、その効果にみるべきものがあつたと思うので報告する。

I. 手術創皮下由来の菌に対する抗生剤の抗菌力

手術創縫合前の創面菌検索を 807 例について行なつた。方法は約 3 cm² の滅菌ガーゼを小球にし、それが充分湿潤するよう皮下を擦過し、普通ブイヨン 10 cc に 18~24 時間培養した。

ブ菌は 83 株、検出率 11.4%、グラム陽性双球菌 114 株 (14.2%)、グラム陰性桿菌 14.7% 等である。

ブ菌 83 株はいずれも白色ブ菌で、それらの PC, LCM, CLM, OL, TC, DoTC, SM, KM, CP, CER, EMJ 等の MIC を化学療法学会規準案を参照し測定した。その中 Coagulase 産生能 (+) のものの耐性率は TC 64.7%, PC 39%, SM 35.3%, CP 16.2%, OL 12.0%, KM 5.9%, CLM 4.8% 等である。また別に外患者病巣由来黄色ブ菌 19 株を検索すると (Coagulase ⊕, Mannit ⊕), 耐性率は PC 58%, TC 31.5%, SM, OL 15.8%, KM, CP 10.5%, CLM 0% であつた。CLM 耐性ブ菌の検出率は少ない。

院内ブ菌中 LCM に MIC 12 mcg/ml を示す 4 株を認めた。いずれも 3 剤以上に耐性を示す株であるが CLM は 0.8 mcg/ml で発育を阻止した。

(MIC mcg/ml)	LCM	CLM	OL	TC	CP	SM
1	12.5	—	—	50	100	50
2	12.5	—	—	100	50	<3
3	12.5	<0.8	25	50	6.12	50
4	12.5	<0.8	<1.6	25	25	100

209P<0.8

上記以外はいずれも MIC 3.12 mcg/ml 以下で LCM, CLM とともに発育を阻止する。36 株につき 0.78 mcg/ml まで LCM, CLM を比較すると、感受性株では CLM が 2~4 倍の稀釈段階で有効である。

OL 耐性菌 11 株では LCM, CLM とともに 2~6 倍の稀釈段階で発育を阻止した。グラム陽性双球菌 21 株中

LCM 50 mcg/ml, CLM 25 mcg/ml, TC 100 mcg/ml, OL 50 mcg/ml, SM 100 mcg/ml, KM 25 mcg/ml の 1 株を認めたが他はいずれも <1.6 mcg/ml にて発育が阻止された。

II. 臨床効果

1) 外来症例

表 1 のごとくで 600 mg/day を 2 日~10 日間連続投与し、16 例中 3 例に不変不明をみるほかは、だいたい有効と思われた。

副作用は 16 例中 2 例に胃痛をみたが投与中止で簡単に軽快する程度のものであつた。

起炎菌は 3 例に検出したがこのほかの場合には検出できなかった。疾患の性質上ブ菌が多かつた。

2) 入院症例

入院患者に使用して有効と思われた 3 例につき次に述べる。

症例 1 ♀ 9 才 化膿性髄膜炎

初診：昭和 43 年 5 月 2 日

入院： " " "

追院： " 5 28

主訴・頭痛、嘔気、嘔吐

経過：43 年 4 月 24 日、学校にてコンクリートにて頭頂部右側を強打。当時意識障害発現せず。頭痛⊕、眩暈⊖、嘔気⊖、嘔吐⊖、歩行帰宅。翌日より 38°4' 発熱、眩暈⊕、頭痛⊕のため休校。臥床中も眩暈強度のため。

4 月 26 日 某医整形外科受診。頭部レ線所見骨折⊖。同院小児科受診入院。

4 月 29 日まで経口的に水分のみ。点滴、その他注射を受けたが頭痛強度。項部、右肩にも疼痛⊕。流動食、摂取不能。

4 月 29 日 脊髄液検査

圧 350 mm H₂O, CSF 清澄、細胞数 1046/3

その後頭痛は軽快したが当院紹介入院となる。

初診時所見・嘔気、嘔吐⊕、頭痛⊕、Convulsion⊖

既往歴：6 才時肺炎

表 1

氏名	年齢	病名	投与量 (mg/day)	期間	併用療法	白血球数		血沈(1時間値)			自他覚所見および経過	副作用	起炎菌
						開始前	終了時	開始前	投与中	終了時			
1	21♀	急性化膿性乳腺炎	600	7日	切開(初診時)	8,200	6,400	24	51	15	軽快(14日)	(-)	Staph.
2	30♀	" "	600	3日	切開(3日目)	6,100	4,000	17	14	36	治ゆ(14日)	(-)	G(+) Diplo. c
3	22♀	" "	600	5日		4,100	4,800	30	13		治ね(7日)	(-)	
4	34♀	" "	600	3日		9,000	6,000	24	16		軽快(4日)	(-)	
5	24♀	" "	600	3日	切開(2日目)	8,600	6,500	14	10		治ゆ(7日)	(-)	
6	26♀	" "	600	4日		4,900	5,600	3		7	治ゆ(7日)	胃痛	
7	67♀	" "	600	2日	3日目より クロタオン	6,200	6,400	36			不変(5日)	(-)	
8	36♀	" "	600	5日	キモチーム	6,300	5,800	20			略治(9日)	(-)	
9	26♀	癌	600	4日	エリスロマ イシン軟膏	8,200		8			"(4日)	軽度 胃痛	
10	19♀	化膿性リンパ腺炎	600	2日		8,500		80			不明	不明	
11	16♂	瘰 疽	600	3日	爪 切 除	5,700	6,400	13		10	略治(5日)	(-)	
12	40♀	感 染 粉 瘤	600	2日	剔 出		4,700			22	治ゆ(9日)	(-)	
13	10♀	耳 下 腺 炎	450	5日	アナナーゼ 切	10,500	12,900	105			不変(9日)	(-)	証 明 されず
14	5♂	頸部リンパ腺炎	300	3日	切開 EM	8,600	7,400				軽快(16日)	(-)	Staph.
15	30♂	感 染 粉 瘤	600	4日	剔 出	6,200		8			略治(5日)	(-)	証 明 されず
16	45♂	下 腿 リンパ 浮腫 混合感染	600	10日	アナナーゼ その他	9,800	8,600				軽快(7日)	(-)	

家族歴：特になし

現 症：意識：清明，項部強直：⊕，Kernig：⊕

脳神経：略正

深部腱反射

KJ
AJ
Biceps
Triceps
Radial
Abdominal

左やや亢進？

病的反射(-)

四肢運動神経 } 障害なし
知覚 " }

小脳症状 なし

血 圧 96/66

脈 拍 整

前医における検査

- 1) 頭部レ線 頭蓋：異常なし
- 2) 末梢血 赤血球 370×10⁴
白 " : 12,000
Hb : 71%

3) 尿 蛋白 (++)

赤血球：10~20/S.F.

4) 髄 液 圧：350 mm H₂O，水様透明

c.c. : 1046/3 (全部リンパ球)

Nonne-Apelt : (++)

Pandy : (+)

入院時I_{mpr}：髄膜炎

ただし外傷後のもので髄液漏に続発せるものか外傷と全く無関係であるか不明。

臨床経過(表2参照)

第4病日まで髄膜刺激症状著明

自覚症状，他覚的所見，臨床検査成績，治療経過の概略は表記(2)のごとくである。表記(2)以外の検査成績は表3のごとくである。

治療 第4病日まで Pyrrolidinomethyl TC 250 mg 1日2回静注，輸液。スルピリン投与，1日1回。39℃以上の発熱持続。Pleocytose 続くので5病日より LCM 600 mg×2/日(筋注)およびブレドニソロンの併用とす。

6病日 36℃ 台に下熱。Pleocytose 他髄液所見好転しはじめ LCM が有効であったと考えられる。

表2 ♀ 7才 K.G. 26.5

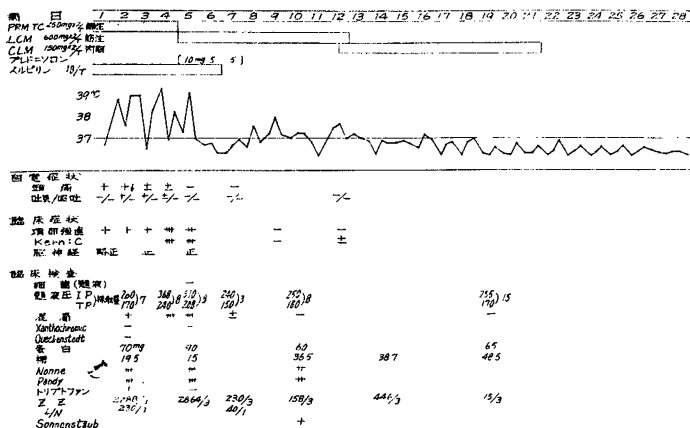


表 3

検査項目	5月		検査項目	5月	
	4日	27日		4日	27日
RBC	379	427	I.I	3	5
WBC	8,200	4,300	Z.T.T.	2.9	6.7
Hb	11	13.4	GOT	32	27
Ht	38	43	GPT	21	12
BSG	45	8.2	Al. phos.	5.6	11.2
	75		LDH		280
	105		Eiw	⊖	⊖
P.P	7.0	Zucker	⊖	⊖	
A/G	1.62	1.82	Urobilinogen	⊕	⊕
Na	132		Urobilig	⊖	⊖
K	5.6				
Cl	98				

第 8,9 および 12 病日に 38°C の発熱を見、12 病日午後より LCM 筋注にかえ、CLM 150 mg 毎6時間経口投与を開始。

13 病日より熱型平熱化の傾向を見る。

14 病日、髄液 Z.Z. 446/3、糖 38.7 と炎症持続するごとく見受けられたが、14 病日以後自、他覚所見著明に好転し、19 病日髄液、糖蛋白はまだやや増加を認めるが、細胞数は正常化し、その後 21 病日まで CLM 投与、CLM 計 5,700 mg 投与により全治し、第 28 病日まで無処置で経過観察し退院す。

なお髄液中の起炎菌は証明できなかつたが、本症は髄液所見から化膿性髄膜炎と診断され、治療経過から Pyrrolidinomethyl TC 耐性菌感染が考えられ、LCM 有効であった症例で最終治療として CLM が卓効を奏したと考えられる。

症例 2 67 8 病名胃癌
併発症 左膝関節炎

初診：昭和 42 年 12 月 12 日

入院： //

退院 昭和 43 年 5 月 9 日

(原病により死亡退院)

経過：42 年 6 月頃より心窩部重圧感あり。12 月 10 日来院。嚥下困難が増強するのを苦に、某医にて胃透視の結果、胃癌の疑いで 42 年 12 月 12 日初診、入院。

既往歴：若い頃 Trippel

12 月 20 日 胃全摘術施行。胃前庭部から噴門側へ向い全胃 2/3 をしめる進行癌。2 次リンパ節はほぼ全部転移⊕、術後抗生剤 PRM-TC 7 日間創 1 次治療。

12 月 28 日～1 月 4 日にかけて 39°C 以上の発熱あり。43 年 1 月 9 日左膝関節痛および腫張、発赤発現。

1 月 10 日関節囊穿刺、穿刺液 25 cc、黄色混濁あり、細菌検査、Blut Pletle, BH Broth にて⊖、LCM 600 mg × 2/日(筋注) 2 日間、Umschlag, Durabolin 等併用。

1 月 11 日 レ線検査、骨に異常なし。

1 月 12 日 体温下降し発赤、腫張軽減。疼痛⊕

1 月 13 日～14 日 疼痛も軽減、起立時軽度疼痛ある程度。下肢浮腫発現。

1 月 16 日 タンデリール 3 錠投与開始。2 週間継続(1 月 30 日まで)。

1 月 18 日 症状再発

1 月 19 日 穿刺、混濁せる穿刺液 10 cc Gram (+), Diplococcus (+)。

1 月 23 日 整形外科受診。単純性膝関節炎らしい。なお下肢の浮腫とも関係あるか? と、

1 月 24 日 穿刺、同様混濁液 40 cc Gram (+), Diplococcus (+) 整形外科受診、慢性疾患肺炎、急性化膿性ではなからうかと、

プレドニソロン 20 mg 1 週 1 回関節内注入開始。

1 月 30 日 Clindamycin 600 mg 分 4/日 投与開始。(2 月 12 日まで継続投与)

2 月 5 日 穿刺、20 cc 同様性状液。プレドニソロン 20 mg および PC 10 万単位関節腔内注入。

2 月 7 日 腫張軽減、腹水発現

2 月 20 日 レ線検査にて脛骨骨頭部に異状陰影あり。臨床的に Gomarthritus purulent. Gelenkspalte の狭少あり。プレドニソロン中止。約 1 カ月半の経過で膝関節の炎症々状はとれたが関節縮小を来す。その後局所症状再燃することなく経過したが 43 年 5 月 9 日原病(胃癌)および癌性腹膜炎にて死亡す。

剖 検

骨盤(左): Ca の転移を思わせる約 5 cm 径の骨崩壊あり。左膝関節は周囲の軟部組織との癒着著明であり剥離できず。関節面はザラザラしており、粘稠ゼリー様物質、および線維性物質を含む。大腿骨は外観正。膝関節は腫瘍の転移ではなく、むしろ炎症性疾患後の変化と観られた。

細菌検査成績

1月10日 Blut Platte B.H Broth にて ⊖

1月20日 Blut Platte 好気性培養にて, Gram (+), Diplococc. 少数。嫌気性培養にて (CO₂ 法) Gram (+), Diplococc. ⊕

感受性試験

PC, EM, PCA, CER, LM, Albicocin T, NB, CP(+)

TC, FRM, KM, SM (−)

1月24日 Gram (+), Strept. β型 溶血環

PC, EM, Albicocin T, NB, CP, SM, CER (+)

TC, FRM, KM (−)

(付 ASLO 160 Todd, CRP +++++)

1月30日 Gram (+), Diplococc. ⊕

PC, EM, NB, Albicocin T, LM, PC-A, CP (+)

TC SM, CER, FRM, KM (−)

2月6日 好気性, 嫌気性培養とも陰性

2月26日 //

症例3 48才 ① 胃癌

② 肺化膿症の疑い

初診: 昭和 43 年 6 月 10 日

入院: //

手術: 昭和 43 年 6 月 28 日

経過: 1) 約1年前から心窩部痛出現。某医に胃透視を受けたが確定所見なく、1ヵ月間の投薬を受けた。その後も愁訴持続。しかし自制できる程度であつたので再精査の機会を失した。43年5月上旬に至り愁訴増強。心窩部痛は食餌と関係なくほぼ終日認められ、摂取量減少し体重減少8kg。食物停滞感、嘔気(+)となり、また貧血を他人に指摘されるようになり来院す。

経過: 2) 呼吸器に関する自覚症状 ⊖

咳嗽, 咯痰, 胸痛, 熱感, 呼吸困難等 ⊖

既往歴: 特になし, 肺結核否定

家族歴: 遺伝的素因, 癌否定, 父高血圧, 夫健康, 子4人健康

入院時

理学的所見: 眼瞼結膜貧血高度

胸部呼吸音 清 ラ音 ⊖

腹部 上腹部に腫瘤 ⊕

臨床検査成績 (表4)

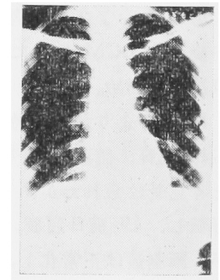
6月10日 左下肺野に 3×4 cm 不整卵円形, 濃厚な

表4 臨床検査成績

検査項目			
赤血球	292×10 ⁴		
白血球	6,300		
Hb	8.7		
Ht	29		
白血球百分率			
Neutro	56	{ Stab. 6 Seg II 23 III 24 IV 3	
Lympho	43		
Mono	1		
血沈			{ 9/30' 27/1 hr 70/2 hr
P.P.	5.2		
A/G	1.50		
総コレステロール	204		
I.J.	3		
B.S.P.	0/45'		
Z.T.T.	11.1		
GOT	27		
GPT	7		
LDH	280		
Al-ph	3.5		
酸-ph	1.3		

図 1

図 2



陰影あり。境界は浸潤あるいは滲出性病変を思わせる不鮮明陰影(図1)。

診断 肺腫瘍? 肺化膿症?

その後の経過および治療

診断的治療として6月11日 CLM 600 mg/日を開始した。

6月21日 上記陰影完全に消失す(図2)。

6月24日 気管支造影: 全肺野, 亜区域末梢まで良く造影さる。特記所見なし。

B_{4,5,8} 等中絶像 ⊖

6月28日 胃全剝術施行。噴門部および前底部に大きな潰瘍底を持つ。Borrmann II型腺癌
7月9日 胸部レ線再検 異常診断⊖であるが更に経過観察を要する。

参 考 文 献

- 1) 石田, 外・手術創皮下、及び病巣由来のブ菌のU-21251F感受性及び臨床効果について。第16回日本化学療法学会総会抄録集
- 2) Clinimycin Medical Brochure. The Upjohn Company, June 1967.

IN VITRO AND CLINICAL STUDY OF CLINDAMYCIN

KEN-ICHI ISHIDA, YOSHINARI YAMADA & NOBUATSU TAKANO

Kawasaki City Hospital, Department of Surgery
(*Vice Hospital Director and Chief Surgeon)

Summary

Of the 19 strains of *Staphylococcus aureus* separated from the lesions of our out-patients, 58% were found resistant to penicillin, 31.5% to tetracycline, 15.8% to streptomycin and oleandomycin, and 10.5% to kanamycin and chloramphenicol, while none was resistant to clindamycin.

Four of the 83 staphylococcal strains derived intradermally from surgical wounds required 12 mcg/ml of lincomycin as MIC while their growth was inhibited by clindamycin with a concentration below 0.8 mcg/ml.

Clindamycin proved effective in 13 of 16 out-patients and in each of 3 inpatients to whom it was administered.

Only side effects observed of clindamycin were mild stomach ache in 2 patients.