

## 産婦人科領域における Clindamycin (7-Chlorolincomycin) の臨床的研究

徳田源市・湯浅充雄 身原正一 金尾昌明

京都府立医科大学産婦人科学教室

Lincomycin は Upjohn 研究所の MASON らにより *Streptomyces lincolnensis* から発見されたが、このたびこの Lincomycin の 7 の位置の水酸基をクロール基で置換した新誘導体の Clindamycin (7-Chlorolincomycin) が開発された。Lincomycin にくらべて吸収が早く、*in vitro* で球菌にすぐれた抗菌力をもつとされている。その代謝産物はクロマトグラフィーより 7-Chlorolincomycin と N-demethyl-7-Chlorolincomycin の 2 成分の存在が明らかにされている。今回、産婦人科領域病巣分離ブドウ球菌に対する抗菌力、吸収排泄、臍帯血、羊水、乳汁中への移行を測定し、さらに産婦人科領域感染症の臨床試験について検討を加えたので報告する。

## I. 血中濃度

体重 40~60 kg の成人 6 例を対象に、早朝空腹時 Clindamycin 150 mg 1 回経口投与 3 例および 300 mg 1 回経口投与 3 例の 2 群について 1, 2, 4, 6, 8 時間の血中濃度の推移について測定した。濃度測定は黄ブ菌 FDA 209P を検定菌とした薄層 Cup 法 (普通寒天培地) で 37°C 20 時間培養した。表 1 のように、150 mg 経口投与後 1 時間で 1.4~2.4 mcg/ml の Peak がみられ、投与後 2 時間では 1.2~2.1 mcg/ml、4 時間において 0.6~

表 1 血中濃度 (150 mg 1 回経口投与)

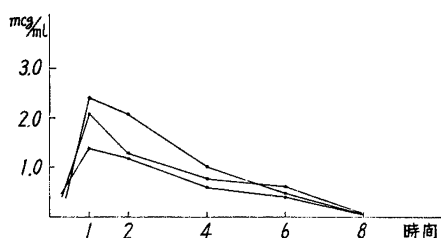
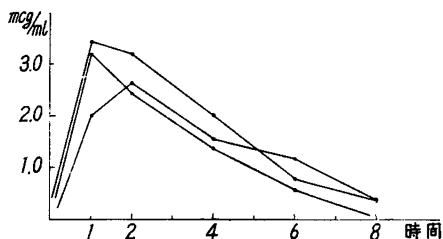


表 2 血中濃度 (300 mg 1 回経口投与)



1.0 mcg/ml、6 時間で 0.4~0.6 mcg/ml が測定されたが、8 時間においては測定できなかつた。300 mg 1 回経口投与時においては投与後 1 時間で 2.0~3.4 mcg/ml の Peak がみられ、2 時間で 2.4~3.2 mcg/ml、4 時間では 1.4~2.0 mcg/ml、6 時間で 0.6~1.2 mcg/ml、8 時間で 0.4 mcg/ml 前後であつた。

## II. 尿中排泄

血中濃度を測定した 6 例について尿中排泄量を血中濃度測定法と同様の方法で測定した。表 3 のように、150 mg 1 回経口投与時 3 例平均で 6 時間までに 11.1 mg、6~12 時間に 5.8 mg、12~24 時間で 5.0 mg、24 時間の総排泄量は 21.9 mg で 14.6% の排泄率であつた。300 mg 1 回経口投与時 3 例の平均は、表 4 のように 6 時間までに、19.5 mg、6~12 時間において 20.3 mg、12~24 時間で 7.7 mg が排泄され、24 時間の総排泄量は 47.5 mg で 15.8% の排泄率であつた。

## III. 乳汁中濃度

褥婦 2 名を対象とし、Clindamycin 300 mg 1 回経口投与し、血中濃度測定法と同様の方法で測定した。表 5 のように、投与後 1 時間では血中濃度の約 1/3~1/4 の濃度

表 3 尿中排泄 (150 mg 1 回経口投与)

症 例	0~6時間 (mg)	6~12 (mg)	12~24 (mg)	総排泄量 (mg)	回収率 (%)
I	9.9	5.4	5.1	20.4	13.6
II	15.2	7.8	7.0	30.0	20.0
III	8.3	4.1	2.9	15.3	10.2
平均	11.1	5.8	5.0	21.9	14.6

表 4 尿中排泄 (300 mg 1 回経口投与)

症 例	0~6時間 (mg)	6~12 (mg)	12~24 (mg)	総排泄量 (mg)	回収率 (%)
I	25.0	32.0	8.1	65.1	21.7
II	19.2	15.8	7.9	42.9	14.3
III	14.4	13.1	7.0	34.5	11.5
平均	19.5	20.3	7.7	47.5	15.8

表5 乳汁中濃度 (Clindamycin 300 mg 経口投与)

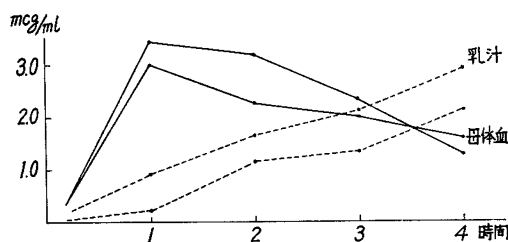


表6 Clindamycin の臍帯血, 羊水移行

症例	投与量	投与より分娩までの時間	母体血 (mcg/ml)	臍帯血 (mcg/ml)	羊水 (mcg/ml)	新生児
1	150 mg 経口	30 m	1.24	—	—	—
2	〃	1 h 00 m	1.81	—	—	—
3	〃	1 h 48 m	2.90	0.78	1.52	—
4	〃	8 h 00 m	—	—	—	—
5	300 mg 経口	1 h 30 m	3.1	0.83	1.46	—
6	〃	3 h 00 m	2.15	0.90	1.14	—
7	〃	7 h 10 m	0.52	—	1.21	—

表7 子宮および付属器内濃度

症例	血中濃度	子宮体部	子宮頸部	卵管	卵巣
I	5.3	0.49	1.25	1.40	—
II	3.1	—	—	0.62	—
III	3.7	—	0.72	0.91	—

\* Clindamycin 300 mg 手術前 1~2 hr 経口投与

\* 子宮筋腫における症例

表8 Clindamycin に対する *Staphylococcus* の感受性分布

薬剤	検査株数	最小発育阻止濃度 (M.I.C.) mcg/ml										
		0.20	0.39	0.78	1.59	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Clindamycin	20		12	3	2	1					2	
Lincomycin	20		6	4	6	1	1				2	

209 P CLM 0.20

LCM 0.39

であり、2時間で血中濃度の約 1/2~3 時間ではほぼ血中濃度前後の 1.4~2.1 mcg/ml の濃度がみとめられた。

#### IV. 臍帯血, 羊水中への移行

分娩予定日の妊婦に Clindamycin 150 mg および 300 mg 1 回経口投与し、分娩時臍帯血, 羊水, 母体血を採取し, 上記のような方法で測定した。150 mg 投与時, 臍帯血, 羊水中への移行はほとんどみられず投与後 1 時間 48 分で採取した症例にのみ母体血中濃度, 2.90 mcg/ml

の高い値を示し, 臍帯血の 0.78 mcg/ml, 羊水 1.52 mcg/ml のみが測定された。300 mg 投与群においては臍帯血に母体血の約 30%, 羊水中へ 40~50% の Clindamycin がみとめられた (表 6)。

#### V. 内性器内濃度

子宮筋腫の手術予定の患者 3 例に対して術前約 2 時間前に Clindamycin 300 mg を経口投与し, 手術時摘出子宮および付属器内濃度を測定した。摘出内性器についてエマルジョンと Phosphate buffer で 5 倍稀釈し遠沈上清を用いて測定した。表 7 のように, 血中濃度は 3.1~5.3 mcg/ml に対して子宮頸部に 0.72~1.25 mcg/ml, 卵管に 0.62~1.40 mcg/ml の移行がみとめられ 20~30% の移行率であった。

#### VI. 抗菌力

産婦人科領域の病巣分離 *Staphylococcus* 20 株, グラム陰性桿菌 10 株について Brain-heart infusion agar を用いた Plate dilution method で Clindamycin に対する感受性を測定した。*Staphylococcus* 20 株に対する感受性の分布は, 表 8 のように, 20 株中 18 株までが 3.13 mcg/ml 以下であり, 0.39 mcg/ml に分布の Peak がみられた。Lincomycin に比較して 1~2 段階すぐれた感受性を示した。2 株については Clindamycin, Lincomycin ともに 100 mcg/ml 以上で交叉耐性がみられた。病巣分離グラム陰性桿菌に対してはすべて 50 mcg/ml 以上の感受性であった。

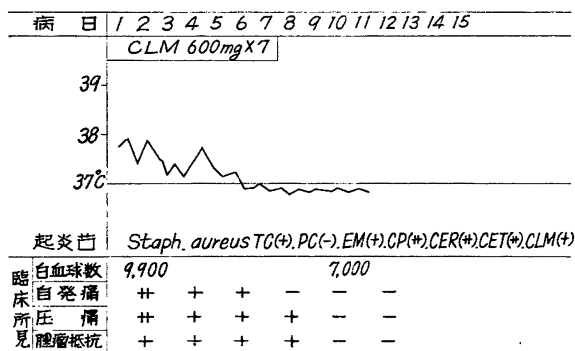
#### VII. 臨床効果

外来および入院患者の主として病原菌感染症の治療に用いた。表 9 に一括して示すように, 急性膀胱炎 6 例, 子宮付属器炎 4 例, 術創感染, 外陰部結合織炎, 術後上気道炎それぞれ 1 例, 計 14 例で 14 例中著効 3 例を含めて有効 10 例をみとめた。効果判定は尿中, 膿汁中の菌の消失, 改善を示標とし, その他尿沈渣所見の改善, 膿汁の消失, 発熱, 白血球数増多等の臨床症状の改善を参考として判定した。Clindamycin の投与方法はすべて経口投与で, 1日 600 mg (150 mg 4 回投与) を 4~10 日間投与し, 投与総量は 2.4~6.0 g におよんでいる。尿および膿汁より分離された起炎菌は *Staphylococcus* 7 株で, 1 株のみに無効例がみられた。起炎菌不明の症例におい

表9 Clindamycin の治療成績

No.	症 例	投 与 方 法			分離細菌	感受性 (Disc 法)							効果	副作用
		(1日量)	(日数)	(総量)		TC	PC	EM	CP	CER	CET	CLM		
1	急性膀胱炎	600 mg	5	3.0g	<i>Staph. epider.</i>	(+)	(+)	(+)	(+)	(卅)	(+)	(+)	著効	なし
2	"	"	4	2.4	"	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	有効	"
3	"	"	7	4.2	?				?				"	"
4	子宮付属器炎	"	"	"	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	"	"
5	"	"	"	"	?				?				無効	"
6	術創感染	"	10	6.0	<i>Staph. aureus</i>	(-)	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	"	"
7	外陰部結合織炎	"	5	3.0	"				?				有効	発疹
8	術後上気道炎	"	"	"	?				?				著効	なし
9	急性膀胱炎	"	"	"	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(-)	(+)	(-)	(卅)	(卅)	(+)	"	"
10	子宮付属器炎	"	7	4.2	?				?				有効	"
11	"	"	5	3.0	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(+)	(+)	(+)	(卅)	(卅)	(+)	"	"
12	急性膀胱炎	"	4	2.4	?				?				"	"
13	"	"	7	4.2	?				?				無効	"
14	"	"	"	"	?				?				"	"

表10 症例1 子宮付属器炎 (31才)



て3例の無効例がみとめられたが、Clindamycin に感受性のないグラム陰性桿菌の感染が考えられる。これらのDisk 法による成績はCLM に感受性がみとめられ、セファロスポリンC、エリスロマイシン等に感受性がみとめられた。以下、症例について検討すると、6例の急性膀胱炎において有効4例であつた。産婦人科領域における尿路感染症はグラム陰性桿菌による感染が多いが、外来における比較的軽症な急性膀胱炎の症例には *Staphylococcus* の感染もかなりみられる。これら無効例2例は起炎菌が不明のものであり、グラム陰性桿菌による感染が充分うたがわれる。4例の子宮付属器炎のうち起炎菌不明の1例が無効であつた。No. 4 の症例は来院時発熱、下腹痛をともない、内診により子宮付属器部の圧痛と腫脹抵抗がみとめられ、ダグラス窩穿刺により膿性液をみとめ、培養により *Staph. aureus* と判明した。表10 にみられる

ように CLM 1日 600 mg 7日間の使用で、解熱、白血球数も 9,900 から 7,000 と正常化し、圧痛等の臨床症状の消失をみて有効と判定された症例である。No. 7 は、外陰部の発赤、疼痛、浮腫、感染性潰瘍を伴い来院した症例で起炎菌は不明であるが、CLM 600 mg, 5日間の使用で軽快し有効とみられた症例であるが、CLM 服用3日目より発疹を来たした。

VIII. 副作用

CLM 投与に際して胃腸障害を伴つたものは皆無であつた。また投与症例について血液一般、肝機能、腎機能検査など投与の前後に検査をおこなつたが、特に異常所見がみとめられた症例はなかつた。CLM 投与 14 例中 1例に投与3日目より下腹部両下肢に発疹を来たした。来院前すでに本人は CP を服用しており、CLM による発疹とも断定されがたい。

IX. 考察および総括

CLM は昭和 43 年 5 月の第 16 回日本化学療法学会総会において新薬シンポジウムにとりあげられ基礎的、臨床的に検討された。LCM に比較して CLM は病原菌に対して *in vitro* で 1~2 段階すぐれた感受性を示すが、LCM との交叉耐性も存在する。しかし LCM に比較してその吸収は早く、血中濃度において 1 時間で Peak がみられ 300 mg 投与時、2.0~3.4 mcg/ml の血中濃度がみとめられ、尿中排泄率も 14~15% を示し、LCM に比較して少量の投与で臨床効果を期待しうる。今回産婦人科領域における病原菌による感染症に対し

て7例中1例のみに無効であつたし、起炎菌不明のものに対して7例中3例に無効であつたが、CLMに感受性のないグラム陰性桿菌感染とも考えられ、病原菌感染症に対して期待しうる。副作用としては特にみとめられるものはなかつたが、CLM投与1例においてのみ発疹がみとめられた。しかしこの症例も特異的と考えられる。臍帯血、乳汁中への移行はかなり良好で300mg投与時3時間で1.0~2.0mcg/mlの濃度をみとめ、また臍帯血には母体血の約30%、羊水中へは母体血の約40~50%の移行がみとめられた。

### X. む す び

LCMから新しく誘導されたCLMを産婦人科領域での病原菌感染症、子宮付属器炎、急性膀胱炎等14例

に使用し10例に有効であつた。また使用に際して特異的に発疹をみとめた1例を除いては、何ら副作用はみとめられなかつた。吸収排泄実験でLCMより良好なことがみとめられ病原菌に対する感受性もLCMに比較して1~2段階よいことがみとめられた。

薬剤を提供された日本アップジョン株式会社のご厚意に感謝する。

なおこの小文の要旨は昭和43年2月第2回Clinimycin研究会、および5月東京都における第16回日本化学療法学会総会で報告した。

### 参 考 文 献

- 1) Clinimycin Medical Brochure. June 1967. The Upjohn Company.

## CLINICAL STUDY OF CLINDAMYCIN IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL FIELDS

GEN-ICHI TOKUDA, MITSUO YUASA, SHOICHI MIHARA & MASAOKI KANAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Clindamycin is a derivative of lincomycin, developed by Upjohn laboratory. This drug was used in the obstetrical and gynecological fields. The minimum inhibitory concentration was 0.20 mcg/ml to *Staphylococcus aureus*. The distribution of MIC was from 0.39 to 3.13 mcg/ml to *Staphylococcus* 209 P. Blood concentration reached to the peak 1 hour after 150 mg oral administration, and the peak appeared 1 hour after 300 mg oral administration. The total urinary excretion in 24 hours was 21.9 mg and corresponded to 14.6%. Transition into milk was satisfactory. But concentration in umbilical blood and amnion-water were low and detected only by 300 mg oral administration. Transition in genital organs was measured and 3.1~5.3 mcg/ml of blood concentration were obtained. The concentration was 0.72~1.25 mcg/ml in cervix, and 0.62~1.40 mcg/ml in tuba respectively.