

Clindamycin に関する基礎的・臨床的研究

岩沢武彦 木戸 勉

札幌通信病院耳鼻咽喉科

緒 言

最近、耐性ブドウ球菌を始めとするグラム陽性球菌感染症は、各種の抗生物質の開発研究が進み、かなり高い治療効果をおさめてきたが、しかしすべてのグラム陽性菌を撲滅しえるまでにいたつておらず、つねに高い有効血中濃度を維持しえるとともに、起炎菌に対して強力な抗菌作用を発揮し、しかも副作用の軽微な新規の抗菌性物質の出現が期待されてきた。

Clindamycin (以下 CLM と略記す) は、放線菌の 1 種である *Streptomyces lincolnensis* の培養液から分離産生された Macrolide 系類似の抗生物質 Lincomycin より、さらにアップジョン研究陣が誘導合成に成功し、7-Chlorolincomycin と称する新しい抗グラム陽性球菌性抗生物質として登場した。

CLM 製剤は、内服用として 1 Cap. 中 150 mg, 75 mg とが製品化されている。

新抗生物質 CLM は、第 16 回日本化学療法学会総会シンポジウムの 1 つとしてとりあげられ、その基礎的、臨床的諸問題について各分野で詳細な検討が加えられた。

著者らは、今回新グラム陽性球菌性抗生物質 CLM について、その抗菌力、吸収、排泄、体内分布ならびに臨床治験を検討した結果、すぐれた成績をえたので報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力試験

CLM の抗菌力は、化膿性中耳炎耳漏から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株、病巣分離の溶血性レンサ球菌 7 株、緑膿菌 30 株、変形菌 3 株、大腸菌 3 株を被試験菌株として、寒天平板希釈法により抗菌力を測定した。抗生物質の希釈濃度は、100 mcg/ml を最高濃度とし、以下順次 2 倍希釈を行ない 0.19 mcg/ml を最低濃度とした。接種菌は、Trypto-soy broth で 18 時間菌培養の菌液 10^8 の 1 白金耳量を Heart infusion agar に接種し、24 時間孵卵器内培養後、その最少発育阻止濃度 (M.I.C.) を求めた。CLM の抗菌力試験の比較抗生物質は、EM, LM, OLM, SPM などの Macrolide

系および LCM と、PC-G, SM, KM, TC, CP, CER, NB などの 12 種類の抗生物質の M.I.C. を測定して、CLM のそれと比較した。

表 1 に掲示したごとく、CLM の Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株の抗菌力は、 $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml にわたり分布し、とくに ≤ 0.19 mcg/ml に Peak がみられ、0.78, 0.19 mcg/ml の感受性域値が 22 株 60% を占めた。CLM および Macrolide 系 4 剤に比較し、はるかに M.I.C. が低かつた。また、CLM と他 7 抗生剤との比較では、表 2 に掲示したごとく、CLM は他抗生剤より数段階 M.I.C. が低く、ブドウ球菌に対して感受性がすぐれていた。さらに、*Streptomyces hemolyticus* 7 株は、表

表 1 中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する Macrolide 系抗生剤との抗菌力の比較 (Plate agar dilution method)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19
CLM	13		1	1	1			2		22
LCM	20			2	1	1	8	7	1	
EM	27	1						1		11
LM	20					4	15			1
OLM	25	1	2	1		1	2	6	2	
SPM	24	1	1	3	7	4				

* *Staph. aureus* 209 P: 0.05 mcg/ml

表 2 中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する他抗生剤との抗菌力の比較 (Plate agar dilution method)

Drugs	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥ 100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤ 0.19
CLM	13		1	1	1			2		22
PC-G	13	7	5	2	7	3				3
SM	25	1	1	1	10		1			1
KM	16	2	1	5	7	7	2			
TC	30	1		1			4	1	3	
CP	18	2	3	11	6					
CER	4	1	1		7	1	5	3	3	15
NB	3		4		1	3	7	8	9	5

表3 病巣分離の各種細菌の Clindamycin に対する感受性分布 (Agar plate dilution method)

Organisms	No. of strains	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	mcg/ml ≤0.19
<i>Strept. hemolyticus</i>	7										7
<i>Pseudom. aeruginosa</i>	30	30									
<i>Proteus vulgaris</i>	3	3									
<i>E. coli</i>	3	2	1								

図1 Cross resistance *Staph. aureus* 40 strains (Clindamycin-Lincomycin)

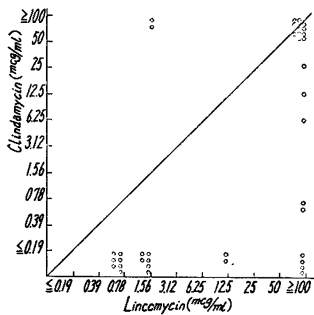


図2 Cross resistance *Staph. aureus* 40 strains (Clindamycin-Lincomycin)

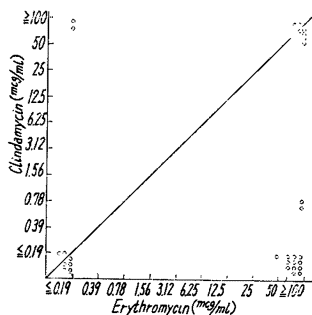


表4 Clindamycin (300 mg, P.O.) の血中濃度 (健常成人)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	8 hrs.	12 hrs.
1	S.H.	19	F.	53.7kg	1.5	2.5	6.4	2.5	0.5	0.19
2	Y.I.	25	M.	48	3.1	5.6	2.8	1.45	0.33	0.23
3	M.O.	25	F.	41.5	1.05	5.4	4.7	2.3	1.08	0.32
Average					1.88	4.5	4.6	2.08	0.64	0.25

表5 Clindamycin (150 mg, P.O.)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	8 hrs.	12 hrs.
1	S.H.	19	F.	53.7kg	2.5	3.8	2.5	1.85	0.36	0.13
2	Y.I.	25	M.	48	0.8	1.85	1.4	0.56	0.1	0.03
3	M.O.	25	F.	41.5	1.1	1.85	0.64	0.96	0.05	0.02
Average					1.46	2.5	1.51	1.12	0.17	0.06

3に掲示したごとく、0.19 mcg/ml の M.I.C. を示したが、*Pseudomonas aeruginosa* 30 株および *Proteus vulgaris* 3 株はいずれも 100 mcg/ml 以内では発育が阻止されなかつた。*E. coli* 3 株の M.I.C. は、≥100 mcg/ml 2 株、50 mcg/ml 1 株の結果をえた。

ブドウ球菌 40 株における CLM と LCM, EM との M.I.C. の相関は、図 1, 2 に掲示したごとく、100 mcg/

図3 Clindamycin 水溶液 (5 mg/ml) 安定性(力価)

供試菌株: *Staph. aureus* 209P

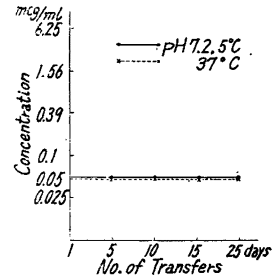
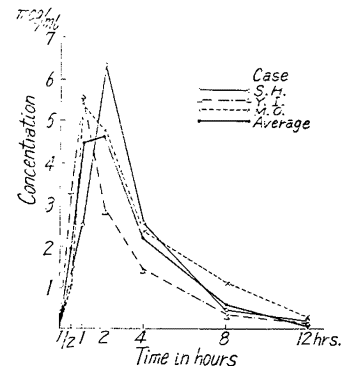


図4 Clindamycin 300 mg 内服後の血中濃度 (健常成人 3 例の平均値)



ml の高濃度の部分で多少交叉する傾向が認められた。

CLM の水溶液の安定性に関しては、本剤の 10 mg/ml 水溶液を調整し、5°C (氷庫) および 37°C (孵卵器) 保存で、*Staph. aureus* 209P 株を供試菌株として、5 日ごとに M. I.C. を測定し、25 日までの抗菌力の変動を調査した。

図3に掲示したごとく、5°C, 37°C 保存いずれでも 25 日間以内ではまったく抗菌力の変動はなく CLM 水溶液はきわめて安定であつた。

2. 血中濃度

腎、肝機能正常な健常成人および口蓋扁桃肥大症、慢性副鼻洞炎、慢性肥厚性鼻炎手術例 (組織内濃度測定と平行) について CLM 150 mg, 300 mg (Cross over) 内服後の血中濃度の時間的消長を溶レン球菌 8 株を標示菌とする鳥居, 川上氏の重層法による Bioassay により測定した。CLM 300 mg 内服後の健常 3 例の血中濃度の平均

表6 Clindamycin (300 mg, P.O.) の血中濃度 (慢性副鼻腔炎)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Serum level (mcg/ml)					
					1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.	8 hrs.	12 hrs.
1	S.N.	53	M.	65 kg	5.4	5.6	4.0	2.4	1.1	0.66
2	U.H.	19	F.	54.5	0.07	0.5	1.25	0.25	0.14	0.04
3	M.S.	21	M.	65.5	0.1	0.17	0.52	0.07	0.06	0.05
Average					1.86	3.09	1.92	1.24	0.43	0.25

表7 Clindamycin (300 mg, P.O.) 尿中排泄と回収率 (健康成人)

No.	Case	Age	Sex	Body weight	Urinary excretion(mg)Hrs.				Total (mg)	Recovery (%)
					0~2	2~4	4~8	8~12		
1	M.Y.	23	F.	58 kg	13.5	7.6	240	215	476.1	14.4
2	S.H.	19	F.	53.7	31	26	105	180	342	15.1
3	T.O.	36	M.	58.5	84	76	26	82	268	17.4
Average					42.8	36.5	123.7	158.9	362	15.6

値は、表4、図4に揭示したごとく、内服30分後に1.88 mcg/mlで、1時間後4.5 mcg/ml、2時間後4.6 mcg/mlでPeakに達し、4時間後2.08 mcg/ml、8時間後0.64 mcg/mlとなり、12時間後0.25 mcg/mlで痕跡程度となつた。また、CLM 150 mg 3例(Cross over)内服後の血中濃度は、内服30分後1.46 mcg/ml、1時間後2.5 mcg/mlでPeakに達し、2時間後1.56 mcg/ml、4時間後1.12 mcg/ml、8時間後0.12 mcg/ml、12時間後には0.06 mcg/mlで血中に痕跡程度証明するにすぎなかつた。CLM 300, 150 mg内服後の血中濃度は、図5に揭示したごとく、そのPeakは内服1, 2時間後にあり、12時間後にはわずかに血中に認める程度であつた。さらに、副鼻腔炎手術例の300 mg内服後の血中濃度3例平均値は、表6に揭示したごとく、内服30分後1.86 mcg/ml、1時間後3.09 mcg/mlとなりPeakに達し、2時間後1.92 mcg/ml、4時間後1.24 mcg/ml、8時間後0.43 mcg/ml、12時間後の測定値が0.25 mcg/mlとなつた。

健康成人と慢性副鼻腔炎の血中濃度の比較では、図6に揭示したごとく、前者は後者よりやや高値を示したが、その時間的消長はほぼ同様な傾向が認められた。

3. 尿中排泄

腎、肝機能正常な健康成人3例のCLM 300 mg内服後の尿中排泄は、2時間、4時間、8時間、12時間までの排尿を蓄尿させ、これを10倍希釈を行ない、鳥居、川上氏重層法により尿中濃度、尿中回収率を算定した。

表7に揭示したごとく、CLM 300 mg内服12時間までの尿中総排泄量の平均値は362 mgとなり、その尿

中総回収率は15.6%の数値を示した。

4. 貯留液中移行度

表9に揭示したごとく、慢性上顎洞炎手術例について、CLM 300 mg内服2時間後の上顎洞手術時採取した洞内貯留液への移行度を重層法により測定したが、陳旧性の貯留液のためかまったく測定しえなかつた。

5. 組織内移行度

ラット臓器組織内移行濃度の測定は、健康100g前後の呑竜系ラットを3匹1群とし、CLM 20 mg/kgを大腿筋に注射後、30分、1時間、2時間後に放血致死させ、肝、腎、肺、心、脾臓の各臓器を摘出させ、各1gずつをEmulsionして、これを燐酸Buffer (pH 7.0) にて5倍希釈を行ない、24時間氷庫保存後、その遠沈上清を重層法により測定し血中濃度とも対比した手術例採取した口蓋扁桃、下鼻甲介、上顎洞粘膜各1gずつを同様操作により血中濃度とともに重層法で測定した。

図5 Clindamycin (150 mg, 300 mg P.O.) の血中濃度 (健康成人3例の平均)

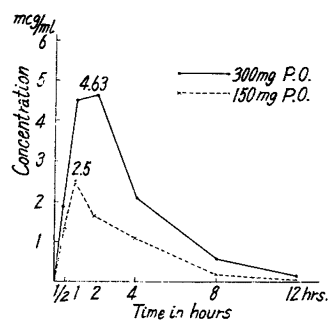


図6 Clindamycin (300 mg, P.O.) の血中濃度 健康成人と慢性副鼻腔炎との比較 (3例平均)

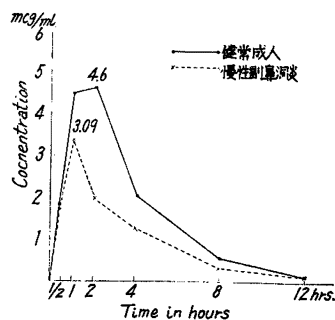


表8 Clindamycin の組織内濃度
Rat 20 mg/kg I.M. (3匹平均値)

摘出臓器	Concentration mcg/g		
	1/2 hr.	1 hr.	2 hrs.
肝	11.5	17.3	14.3
腎	9.7	9.3	8.8
肺	22.2	26.7	11.0
心	6.35	4.93	4.75
脾	15.12	20.8	15.0
血清	2.9	2.6	2.2 mcg/ml

CLM 20 mg/kg 筋注ラットの各臓器内濃度は、表8に掲示したごとく、筋注1時間後にほとんど Peak に達し、各臓器内濃度に比し、かなり低値を示した。

また、手術例の CLM 300 mg 内服2時間後における血清、組織および貯留液中への移行度の相関は、表9に掲示したごとく、口蓋扁桃摘出4例の平均値が血清濃度が 3.11 mcg/ml、扁桃組織内濃度は 5.11 mcg/mg であった。下鼻甲介切除2例では、血清濃度が 1.66 mcg/ml となり、下鼻甲介組織内濃度が 3.45 mcg/g となった。また、慢性上顎洞炎5例では、血清濃度が 2.19 mcg/ml となり、上顎洞粘膜組織内濃度は 2.32 mcg/g の数値をえた。各手術例の組織内濃度は、血清濃度より一般的に高値を示した。

II. 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して、CLM の内服および局所的投与を行なった結果、良好な治療効果をおさめえたので、その臨床成績を報告する。

1. 投与対象

CLM の使用対象は、表10に掲示したごとく、急性化膿性中耳炎3例、慢性化膿性中耳炎7例、術後慢性中耳炎4例、耳・鼻瘻6例、急性腺窩性扁桃炎10例、扁桃周囲膿瘍1例および急性副鼻洞炎2例、総計33例(男19例、女14例)であった。なお、慢性化膿性中耳炎例は、鼓膜大穿孔、真珠腫形成、X線乳突部骨破壊像を認めた症例は除外した。

2. 投与方法

CLM 内服は、成人1日4回 600 mg、小児1日3回 20 mg/kg 内服させた。また、CLM の局所的応用は、CLM 10 mg/ml 水溶液を4週ごとに調整し、化膿性中耳炎には外耳道、中耳腔を十分清拭後、1日1回 0.5~

表9 Clindamycin 300 mg 内服後の血清、組織貯留液中移行濃度の相関

No.	Case	Age	Sex	Body weight	摘出組織	血清濃度 (mcg/ml)	組織内濃度 (mcg/g)	貯留液濃度 (mcg/ml)
1	B.O.	36	M.	78 kg	口蓋扁桃	4.7	10.25	
2	H.H.	19	F.	53	"	6.4	2.9	
3	N.K.	9	F.	31.5	" (右)	0.6	3.1	
4	"	"	"	"	" (左)	0.62	4.2	
Average						3.11	5.11	
5	M.H.	21	M.	65.5	下鼻甲介	0.52	0.5	
6	A.I.	30	M.	49	"	2.8	6.4	
Average						1.66	3.45	
7	Y.O.	23	F.	42	上顎洞粘膜	4.7	4.6	0
8	M.S.	21	M.	65.5	"	0.52	0.14	0
9	T.I.	21	M.	63.4	"	1.1	1.25	0
10	U.H.	19	F.	54.5	"	1.25	0.11	0
11	A.I.	30	M.	49	"	2.8	5.5	0
Average						2.19	2.32	

1 ml 点耳耳浴 (10~15 分間) および注入を行ない、急性副鼻洞炎には本水溶液 0.5 ml を1日1回鼻内ネブライザー噴霧に使用し、同時にほとんどの症例に内服を併用した。なお、一部症例の病巣分離菌は、Disk test あるいは寒天平板希釈法による M.I.C. を求め、治療の参考資料とした。

3. 治療効果の判定基準

CLM 投与による治療効果は、いちおう、便宜的に著効、有効、やや有効および無効の4段階に分類を行なった。すなわち、急性炎の場合は、CLM 投与5日以内に全身状態回復、菌消失、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは排膿などの病変が消退治癒したものを著効(卍)、同様状態が10日以内に消失治癒したものを有効(卍)、CLM 投与10日以上治癒に日数を要したものをやや有効(+), 治療開始後治癒傾向のまったく認められなかつ

表10 Clindamycin の使用対象

臨床診断	性別		計
	男	女	
急性化膿性中耳炎	1	2	3
慢性化膿性中耳炎	4	3	7
術後慢性中耳炎	3	1	4
耳、鼻瘻	2	4	6
急性腺窩性扁桃炎	7	3	10
扁桃周囲膿瘍	1	0	1
急性副鼻洞炎	1	1	2
計	19	14	33例

たものを無効(-)とした。また、慢性化膿性中耳炎、術後慢性中耳炎の場合は、CLM 局所的使用後 10 日以内に耳漏消失し、菌陰性、鼓室粘膜腫脹、肉芽消退したものを著効(卅)、同様状態が 3 週間以内に消失改善したものを有効(卍)、CLM 投与 3 週以上改善に日数を要したものをやや有効(+), 治療開始後改善傾向のまつたく認められなかつたものを無効(-)と判定区分した。

4. 治療成績

1) 急性化膿性中耳炎: 表 11 に掲示したごとく、本疾患 3 例に対して、CLM 300 mg 内服と CLM 10 mg/ml 水溶液 0.5 ml 点耳耳浴を 4~5 回行なつた結果、耳痛、耳漏、菌消失、鼓膜膨隆などの主症状は 2 日間で軽快消失した。さらに、外耳道乾燥、鼓膜の発赤、穿孔などは 5 日間で消退治癒し、3 例とも著効であつた。耳漏中より 1 例 *Staph. aureus* を分離したが、他 2 例は菌培養陰性であつた。

2) 慢性化膿性中耳炎: 表 11 に掲示したごとく、本疾患 7 例に対して、CLM 10 mg/ml 水溶液 0.5~1 ml を 1 日 1 回、点耳耳浴を 10~24 日(回)行なつた。有効例では、中耳腔の分泌物、菌培養陰性などが 5~10 日、平均 7 日で軽快消失した。外耳道、鼓室内乾燥し、肉芽消失、上皮化などの改善に 14~18 日、平均 16 日を要し、有効 5 例、無効 2 例であつた。耳漏中の分離菌は、*Staph. aureus* 6 例、*Staph. aureus* + *Strept. hemolyticus* 1 例を同定した。

3) 術後慢性中耳炎: 表 11 に掲示したごとく、本疾患 4 例に対して、CLM 水溶液 0.5~1 ml 点耳耳浴、注入を 10~14 回行なつた。中耳腔の分泌物乾燥し、菌培養陰性化には、4~9 日(回)、平均 7 日を要し、肉芽消失、上皮化などに 14~18 日、平均 15 日間で改善し、4 例とも有効であつた。4 例の分離菌は、すべて *Staph. aureus* を検出した。

4) 耳、鼻瘻: 表 12 に掲示したごとく、本症 6 例に対して、CLM 600 mg 1 日 4 回 4~7 日間内服させ、有効例で耳痛、排膿、菌培養陰性、腫脹などの主症状が 2~3 日、平均 3 日間で軽快消失し、4~6 日、平均 5 日間で治癒し、著効 3 例、有効 2 例、無効 1 例となつた。耳漏より菌培養陰性 1 例を除き 5 例より *Staph. aureus* を分離した。

5) 急性腺窩性扁桃炎: 表 12 に掲示したごとく、本症 1 例に対して、CLM 600 mg 1 日 4 回 2~5 日間内服させ、咽頭痛、嚥下痛、発熱、扁桃腫大などの主症状が 2~3 日、平均 3 日で軽快消退した。扁桃浮腫、発赤、菌消失には、3~8 日、平均 5 日で消失治癒し、著効 8 例、有効 2 例となつた。扁桃腫大より菌培養陰性 1 を除き *Strept. hemolyticus* 8 例、*Strept. hemolyticus* を同定した。

6) 扁桃周囲膿瘍: 表 12 に掲示したごとく、本症 1 例に対して、切開排膿後 CLM 600 mg 1 日 4 回 5 日間内服させ、咽頭痛、発熱、排膿などの主症状は、3 日間

表 11 Clindamycin の治療成績 (その 1)

No.	症例	年令	性	臨床診断	分離菌	Disk mcg/ml	投与法			主症状消失(日)	治癒日数	副作用	治療効果	
							方法	1日量(g)	期間					
1	M.N.	9	M.	急性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	卅	内服 耳浴	0.3	4 5	1.2	2	5	-	卅
2	T.H.	12	F.	〃	no growth		耳浴		4		2	5	-	卅
3	M.I.	9	F.	〃	〃		〃		4		2	5	-	卅
4	T.U.	40	M.	慢性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>	<0.19	〃		10		7	14	-	卍
5	K.K.	30	F.	〃	〃	>100	〃		17		5	17	-	卍
6	S.N.	6	M.	〃	〃	6.25	〃		14		10	18	-	卍
7	K.N.	28	M.	〃	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>	+ -	〃		22		?	?	-	-
8	T.H.	37	F.	〃	<i>Staph. aureus</i>		〃		15		8	15	-	卍
9	S.K.	42	F.	〃	〃		〃		14		7	14	-	卍
10	K.S.	19	M.	〃	〃	>100	〃		24		?	?	-	-
11	Y.N.	26	F.	術後慢性中耳炎	〃		〃		14		7	14	-	卍
12	C.A.	40	M.	〃	〃	<0.19	〃		12		4	14	-	卍
13	M.M.	24	M.	〃	〃		局注		10		7	15	-	卍
14	S.T.	55	M.	〃	〃	<0.19	〃		14		9	18	-	卍

表12 Clindamycin の治療成績 (その2)

No.	症例	年令	性	臨床診断	分離菌	Disk mcg/ml	投与法			主症状消失(日)	治癒日数	副作用	治療効果
							1日量(g)	期間(日)	総量(g)				
1	O.U.	15	F.	耳 癰	<i>Staph. aureus</i>	卅	0.6	7	4.2	?	?	腹部膨満感	—
2	T.H.	43	M.	〃	no growth		0.6	4	2.4	2	4	—	卅
3	T.T.	70	F.	鼻 癰	<i>Staph. aureus</i>	卅	0.6	4	2.4	3	5	—	卅
4	Y.O.	45	F.	〃	〃	0.78	0.6	4	2.4	3	6	—	卅
5	T.E.	47	M.	〃	〃	卅	0.6	5	3.0	3	4	—	卅
6	K.K.	50	F.	〃	〃	卅	0.6	4	2.4	3	6	—	卅
7	E.I.	32	F.	急性腺窩性扁桃炎	<i>Strept. hemolyticus</i>	卅	0.6	2	1.2	2	3	—	卅
8	T.S.	31	M.	〃	〃	卅	0.6	3	1.8	2	4	—	卅
9	M.S.	21	M.	〃	no growth		0.6	4	2.4	2	5	—	卅
10	I.A.	41	M.	〃	<i>Strept. hemolyticus</i>	6.25	0.6	5	3.0	3	5	—	卅
11	H.Y.	47	F.	〃	〃		0.6	2	1.2	3	5	—	卅
12	T.S.	40	M.	〃	〃	1.56	0.6	2	1.2	2	4	—	卅
13	S.K.	30	M.	〃	〃		0.6	4	2.4	3	6	—	卅
14	S.O.	29	F.	〃	<i>Staph. aureus</i> <i>Strep. hemoly.</i>		0.6	2	1.2	2	4	—	卅
15	S.S.	20	M.	〃	<i>Strept. hemolyticus</i>		0.6	4	2.4	3	5	—	卅
16	S.M.	17	M.	〃	〃		0.6	5	3.0	3	8	—	卅
17	K.N.	23	M.	扁桃周囲膿瘍	〃	0.39	0.6	5	3.0	3	7	—	卅
18	H.H.	25	F.	急性副鼻腔炎	〃		ネブライザー 0.6	12	7.2	5	12	—	+
19	M.K.	33	M.	〃	〃		〃	13	7.8	7	14	—	+

表13 Clindamycin の疾患別治療効果

臨床診断	治療効果				計
	著効	有効	やや有効	無効	
急性化膿性中耳炎	3				3
慢性化膿性中耳炎		5		2	7
術後慢性中耳炎		4			4
耳鼻 癰	3	2		1	6
急性腺窩性扁桃炎	8	2			10
扁桃周囲膿瘍		1			1
急性副鼻腔炎			2		2
計	14	14	2	3	33例

28例 85%

で消失軽快した。菌培養陰性、切開創癒合、発赤、腫脹などが7日で消失治癒し、有効であった。穿刺膿より *Strept. hemolyticus* を分離同定した。

7) 急性副鼻腔炎：表12に掲示したごとく、本症2例に対して、CLM 600 mg 1日4回12~13日間内服とCLM 10 mg/ml, 0.5 ml 鼻内ネブライザー噴霧など

表14 Clindamycin の分離菌別治療効果

分離菌	治療効果				計
	著効	有効	やや有効	無効	
<i>Staph. aureus</i>	3	11		2	16
<i>Strept. hemolyticus</i>	6	3	2		11
<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemolyticus</i>	1				1
<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aeruginosa</i>				1	1
no growth	4				4
計	14	14	2	3	33例

は、5~7日、平均6回で軽快消失した。鼻粘膜の発赤、浮腫、X線陰影消退などに12~14日、平均13日間を要し、2例ともやや有効であった。中鼻道膿汁より *Strept. hemolyticus* を検出した。

以上の治療成績からCLMの治療効果は、表13に掲示したごとく、投与33例のうち、著効14例、有効14例、やや有効2例および無効2例で、その有効率は著

図7 Audiogram of I.A., ♂, 46 Y. No. 1

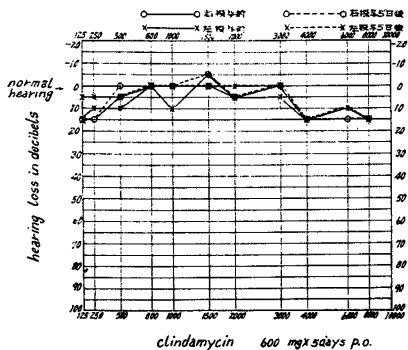
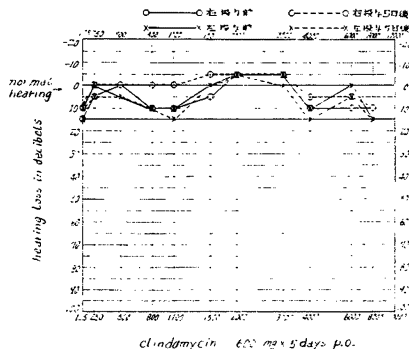


図8 Audiogram of T.F., ♂, 47 Y. No. 2



効、有効を合算すると 28 例 85% の好結果をえた。また、分離菌別による治療効果は、表 14 に掲示したごとく、有効例では *Staph. aureus* および *Strept. hemolyticus* を分離したものが多く、無効例は *Staph. aureus* を分離し、100 mcg/ml で阻止されなかつたものが 1 例、副作用発現で投与を中止したものの 1 例と *Staph. aureus* + *Pseudomonas aeruginosa* の混合感染 1 例が含まれていた。

5. 副作用

CLM 内服の際に、腹部膨満感を訴えたものを 1 例経験したが、投与を中止すると症状消失し、その程度は軽微であった。

CLM 投与の Audiogram に対する影響は、CLM 1 日 600 mg 5 日間内服例の投与前後の比較で、いずれも 15 DB 以内の変動で、骨導値も正常であり、5 日以内の短期間の投与では聴力には何ら悪影響をおよぼさなかつた。

III. 総括ならびに考按

耳鼻咽喉科領域の感染病巣からの分離菌には、緑膿菌、変形菌などの一連のグラム陰性桿菌やカンジダ、アスペルギルスなどの真菌類を検出する場合も多いが、上気道感染が主体である関係上、いぜんブドウ球菌、溶レ

ン球菌などのグラム陰性球菌を見出す機会が圧倒的に多く、とくに耐性ブドウ球菌の治療対策が問題視されている。

新しい抗生物質開発の動向は、まったく新規の抗生物質の発見によるか、あるいは既存の抗生物質からの誘導合成によるかであるが、前者の場合はしだいに少なくなり、必然的に後者の開発出現が大半を占めてきているのが現状といえよう。

新抗生物質 Clindamycin は、既述したごとく Lincomycin より誘導体であるが、それより抗菌力、血中濃度、組織内移行度の点で優つた特徴を有している。

すなわち、CLM の抗菌力は、耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対して、 $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml の広範囲にわたり分布していたが、とくに Peak が 0.19 mcg/ml にみられ、 $\leq 0.19, 0.78$ mcg/ml の高感受性域値に 60% が集中しており、LCM および Macrolide 系 4 剤 (EM, LM, OLM, SPM) より数段階 M.I.C. が低く、しかも他の 7 剤 (PC-G, SM, KM, TC, CP, CER, NB) との比較でも、著しく感受性が高いことがめだつた。

本剤は、少なくとも現有の抗生物質のうちでもつとも耐性ブドウ球菌に対し強力な抗菌作用を期待しえる新しい抗生物質の 1 つとして推されよう。また、*Strept. hemolyticus* 7 株には、 ≤ 0.19 mcg/ml の M.I.C. を示し、グラム陽性球菌に対して高い感受性を有することは事実であろう。しかし、本剤は、*Pseud. aeruginosa* 30 株、*Proteus vulgaris* 3 株にはいずれも 100 mcg/ml で発育が阻止されず、*E. coli* 3 株は 50~ ≥ 100 mcg/ml であり、これらグラム陰性桿菌には抗菌力を示さず自然耐性であることはいたしかたない。

なお、CLM は、LCM および EM とは高濃度の部分で多少 Cross する傾向が認められたことは注意したい。

CLM 水溶液の安定性は、本来 CLM 製剤は内服用の Capsule であるが、本剤を局所的に試用したい関係上、CLM 純末の 10 mg/ml 水溶液を調整し、5°C および 37°C 保存で、5 日ごとに抗菌力の変動を調べた結果、25 日以内ではまったく変化なく、安定性のきわめて高いことが判明し、抗菌力も強く、十分局所的に応用しえる薬剤といえる。

CLM の血中濃度は、重層法で 150 mg, 300 mg の Cross over で測定したが、健康成人 300 mg 内服で、30 分後に 1.88 mcg/ml, 2 時間後 4.6 mcg/ml で Peak に達し、12 時間後では 0.25 mcg/ml となり、150 mg 内服では 30 分後 1.46 mcg/ml, 1 時間後 2.5 mcg/ml で Peak に達し、12 時間後 0.06 mcg/ml で痕跡程度であ

つたが、いずれにしても CLM は内服剤でありながら注射剤とほとんど異なることなく比較的短時間で有効血中濃度に達しえることはすぐれた特徴の1つといえよう。また、慢性副鼻腔炎の手術例の血中濃度は、CLM 300 mg 内服で1時間後 3.09 mcg/ml となり Peak に達し、全般的に健常成人の場合よりやや低値を示したが、しかしその時間的消長はほぼ類似の傾向がみられた。

CLM の尿中排泄は、健常成人 CLM 300 mg 内服の12時間までの尿中排泄量が 362 mg となり、尿中総回収率は 15.6% で、本剤の吸収、排泄はきわめて良好であることは明らかである。

CLM の臓器組織内分布は、健常ラットの CLM 20 mg/kg 筋注で、1時間後に Peak に達し、血中濃度が低いのに反し、肺、脾が著しく高く、ついで肝、腎、心臓の順序で移行が認められ、他 Macrolide 系抗生剤の体内分布と類似の傾向が認められた。

さらに、手術例の CLM 300 mg 内服2時間後の各組織内移行度は、口蓋扁桃4例が血清濃度 (3.11 mcg) より組織内濃度 (5.11 mcg/ml) が高かつたが、いずれも各組織内濃度が血清のそれより高く認められたことは、本剤の組織内(炎症性組織を含む)がきわめて良好であり、CLM の具備するすぐれた特性として注目したい。

上顎洞内貯留液中移行度は、CLM 300 mg 内服上顎洞炎手術例で、解剖学的原因や、陈旧性貯留液のためか、まったく移行は認められなかつたことは、本症の化学療法は局所応用が主体となることを示唆するものといえる。

CLM の臨床使用成績に関しては、耳鼻咽喉科領域の代表的感染症、すなわち急性化膿性中耳炎、慢性化膿性中耳炎、術後慢性化膿性中耳炎、耳・鼻瘻、急性腺窩性扁桃炎、扁桃周囲膿瘍および急性副鼻腔炎、総計 33 例に対して、CLM 内服と CLM 10 mg/ml 水溶液による局所応用により著効 14 例、有効 14 例、やや有効例および無効 3 例で、その有効率は著効、有効例を合算すると 28 例 85% の好成績をおさめた。CLM の臨床効果は、CLM に感受性を有する *Staph. aureus* や *Strept. hemolyticus* などのグラム陽性球菌を病巣より分離した症例に有効例が多くみられた。しかも、本剤は、内服剤であるが、局所的にも十分使用にたえる薬剤と考えられる。

CLM の副作用は、CLM 内服例で腹部膨満感を訴えた1例を経験したが、その程度は軽度であつた。なお、CLM 5日間以内の投与例では、Audiogram には何ら悪影響はなかつたが、今後本剤を長期間、大量使用する際には十分副作用の問題は慎重な態度で対処すべきである。

以上の検討成績から、新抗生物質 CLM は、とくに耐性ブドウ球菌に対して強力な抗菌力を発揮し、短時間に注射剤に劣らぬ高い血中濃度を維持し、局所組織への移行度がきわめて良好であり、高い治療効果がのぞめることなどがすぐれた特徴としてあげられ、今後耐性ブドウ球菌治療における first choice の抗生物質の1つに加えられよう。

IV. 結 論

新グラム陽性球菌性抗生物質 Clindamycin に関して基礎的、臨床的検討を加えた結果、下記のごとき良好な成績をおさめた。

1) 抗菌力：耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対して CLM の M.I.C. は、 $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml にわたり分布し、とくに ≤ 0.19 mcg/ml に M.I.C. を示した。また、*Strept. hemolyticus* 7 株は、 ≤ 0.19 mcg/ml、*Pseud. aeruginosa* 30 株および *Proteus vulgaris* 3 株は ≥ 100 mcg/ml、*E. coli* 3 株は $50 \sim \geq 100$ mcg/ml の M.I.C. を示した。なお、CLM と LCM, EM は高濃度で多少 Cross する傾向を認めた。

2) CLM 10 mg/ml 水溶液の安定性は、5°C, 37°C 保存で、25 日以内では抗菌力の変動はなかつた。

3) 血中濃度：健常成人 3 例の CLM 300 mg 内服平均値は、30 分後 1.88 mcg/ml、2 時間後 4.6 mcg/ml で Peak に達し、12 時間後 0.25 mcg/ml となつた。慢性副鼻腔炎手術もこれによりやや低値であつたが、ほとんど同様な時間的消長を示した。

4) 尿中排泄：健常成人 CLM 300 mg 内服 12 時間までの尿中排泄濃度は、362 mg となり、尿中総回収率が 15.6% となつた。

5) 臓器組織内濃度：健常ラットの CLM 20 mg/kg 筋注で、1 時間後 Peak に達し、肺、脾が著しく高く、肝、腎、心臓の順であつた。手術例の口蓋扁桃、下鼻甲介、上顎洞粘膜の CLM 組織内移行濃度は、血清濃度より高かつた。

6) 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域の代表的感染症 33 例に対して、CLM 内服と局所応用で、著効 14 例、有効 14 例、やや有効 2 例および無効 5 例で、その有効率は著効、有効例を合算すると、28 例 85% の好結果をえた。

7) 副作用：CLM 内服 1 例に腹部膨満感を認めたが、その程度は軽度であつた。CLM 投与 5 日以内では、Audiogram に対して悪影響はなかつた。

なお、本稿の要旨は、第 16 回日本化学療法学会総会 (1968) で発表した。

参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における病原性ブドウ球菌の薬剤耐性に関する知見。耳喉 38(8), 875, 1966
- 2) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域感染症に対する Lincomycin (Lincomycin) の臨床効果。耳喉 39(8), 889, 1967
- 3) 「シンポジウム Clinimycin」第 16 回日本化学療法学会 (1968)

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CLINDAMYCIN

TAKEHIKO IWASAWA & TSUTOMU KIDO

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Telecommunication Hospital

Abstract

We have recently obtained the result described below through the laboratory and clinical studies on clindamycin.

1) The minimum inhibitory concentration in clindamycin was measured by agar plate dilution method. Clindamycin inhibited *Staphylococcus aureus* 40 strains with $\leq 0.19 \sim \geq 100$ mcg/ml (0.19 mcg/ml: 22 strains). Clindamycin, however, could not inhibit *Pseudomonas aeruginosa* (30 strains) and *Proteus vulgaris* (3 strains) with 100 mcg/ml.

2) The level of blood concentration of clindamycin was determined by the average of 3 cases of adult. The maximal level reached 4.6 mcg/ml after 2 hours in oral administration of 300 mg. And blood level still maintained 0.25 mcg/ml in 12 hours after per os.

3) Urinary excretion concentration was determined by the average of 3 cases of adult. The urinary excretion rate after 300 mg was 15.6% in 12 hours.

4) By oral administration or local application (10 mg/ml solution) on 33 cases in otorhinolaryngologic field, clindamycin produced a good result of 85% (28 cases).