

Clindamycin (7-Chlorolincomycin) の眼科的応用

葉田野 博・萱場忠一郎・斉藤武久 高橋信夫・今井克彦

東北大学眼科教室
(指導：桐沢長徳教授)

はじめに

クリンダマイシン(7-Chlorolincomycin, 以下 CLM と略す)は Lincomycin (以下 LCM と略す)の新誘導体でアメリカ Upjohn 社研究陣により開発された Macrolide 類似の新抗生物質であるが、資料によれば、1) 化学的には LCM と同じく非常に安定であり、水に対する溶解度が高く(1 ml 当り 500~1,000 mg)、分子量は 479.44 である(構造式は省略)。2) 抗菌スペクトルは LCM に等しく、抗菌力は、*in vivo*, *in vitro* いずれにおいても LCM より優れ、特に黄ブ菌に対しては、4~8倍を示し、3) 生体に対する毒性はきわめて低く、4) 経口投与による場合の吸収が早く、血中濃度も高く、LCM に比し 2~6 倍といわれている。われわれは、本剤の眼科的応用に関して基礎的、臨床的に検討を試み、2,3 の知見を得たので報告する。

I. 実験材料ならびに方法

1. 感受性測定：眼病巣より最近分離した病原ブ菌41株に対する CLM の抗菌力(MIC)を日本化学療法学会標準法案に準じて測定した。平板培地に Heart Infusion Agar (栄研)を、増菌培地にトリプトソイブイオン(学研)を用いた。

2. 血清内濃度、眼房水移行濃度測定：実験動物はすべて体重 2.5 kg 前後の健康白色家兎を用いた。経口投与は、CLM カプセル内容を CMC 添加蒸留水にて乳濁液としたものをネラトンカテーテルにて直接胃内に注入する方法によつた。血清は心血を遠沈し、房水は、前房穿刺により得たものを試料とした。

3. 成人血清濃度測定：医師ならびに看護婦を対象とし、空腹時内服による肘静脈血を採取、遠沈して試料とした。

4. 体液内 CLM の濃度測定：指示菌を *St. epidermidis* HK-2 株とする薄層カッブ法によつた。本法による最小測定可能濃度は 0.19 mcg/ml である。

5. 臨床応用：眼感染症の治療および外傷、手術後の感染予防に試用した。効果の判定は外科的処置を施さず軽快治療せしめた例を \oplus 、炎症症状の寛解をみたものは、すべて \oplus 、CLM の投与にかかわらず、増悪の傾

向を示したものを \ominus とした。感染予防に用いた例に対しては、目的にかなつたものすべてを \oplus としたが、これらの主たる目的は効果判定よりも副作用発現についての検討を主とした。長期運用を試みた1例について肝、腎機能を投与前、後について検査したが、他は、自覚症状を主とした愁訴の有無に関して行なつた。

II. 実験成績

1. 細菌学的検討

眼感染病巣より分離した病原性ブ菌 41 株に対する感受性を測定したところ、表1に示すごとく、MIC の分布が知られた。100 mcg/ml 以上を示す多剤耐性と推察される7株も認められたが、70% 以上が、0.78 mcg/ml 以下で発育が阻止され、MIC 分布曲線の山は、0.19 mcg/ml に認められた。なおこの山は、LCM では 3.12 mcg/ml に、EM および TC では 0.78~1.56 mcg/ml に、CP では 12.5 mcg/ml に認められた(図1,2)。

2. 吸収、組織移行の検討

i) 家兎の血清内濃度、前房水濃度の測定成績は、表2、表3のとおりである。LCM の成績は、さきに報告した小室のものであるが投与量、測定時点が同じであるので、比較を試みた。各時点の成績は何れも 2~3 羽、数試料によるものである。血清内濃度は、LCM が、30分 に Peak を示して、360 分には 0.2 mcg/ml 以下となつ

表1 眼病巣分離病原ブ菌 41 株の感受性分布

MIC mcg/ml	株 数				
	CLM	LCM	EM	TC	CP
100以上	7	8	5	9	0
100	1	0	0	1	3
50	0	0	1	1	3
25	2	0	1	1	2
12.5	1	0	0	0	26
6.25	0	9	1	0	7
3.12	0	13	2	2	0
1.56	2	11	17	13	1
0.78	1	0	13	14	0
0.39	7	0	2	0	0
0.19	20	0	0	1	0

図1 MIC 分布曲線

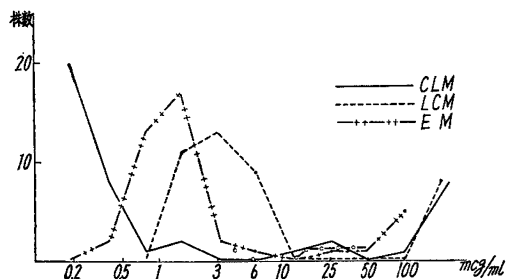


図2 MIC 分布曲線

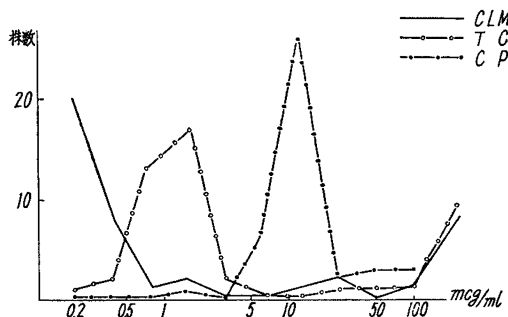


表2 50 mg/kg 経口投与による家兎血清内濃度 (mcg/ml)

分	CLM		LCM
	範囲	平均	
30	2.30~6.10	4.38	7.35
60	5.0 ~6.20	5.85	3.75
120	4.2 ~4.4	4.30	1.55
180	2.50~3.24	2.87	0.84
240	1.40~2.40	1.79	0.54
360	0.54~0.66	0.62	0.27

表3 50 mg/kg 経口投与による家兎・前房水内濃度 (mcg/ml)

分	CLM		LCM
	範囲	平均	
30	1.36~1.57	1.46	1.05
60	1.07~2.70	1.91	1.75
120	0.84~1.75	1.17	0.70
180	0.85~1.23	1.09	0.35
240	0.72~1.50	1.09	0.23
360	0.33~0.48	0.41	0.2>

ているのに比し、CLM は、60 分に Peak があり、360 分にもなお 0.62 mcg/ml と充分な有効濃度を維持して

図3 50 mg/kg 経口投与による家兎血清内濃度

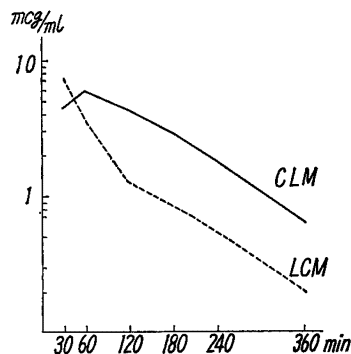


図4 50 mg/kg 経口投与による家兎前房水内濃度

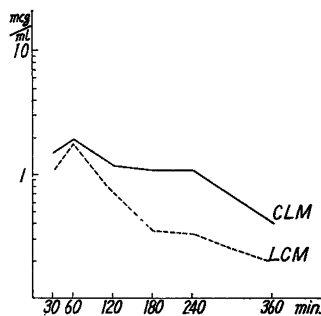


表4 クリンダマイシン 300 mg 1回内服投与による血清内濃度 (mcg/ml)

症例	時間		
	1	3	6
T.Y.	1.05	2.15	1.56
R.K.	3.12	1.90	1.70
M.A.	3.00	2.05	1.03
H.H.	0.95	2.35	2.37
Y.O.	2.85	1.82	
H.S.	1.47	1.40	
T.K.	2.87	2.15	
A.H.	3.15		1.07
平均	2.31	2.12	1.55

いるのが知られた。50 mg/kg 経口投与による場合の前房水移行濃度は、小室の LCM と比較すると、Peak は何れも 60 分にあり、値も近似しているが、LCM が経済的に漸減するのに比し、CLM は 240 分まで 1 mcg/ml 以上を持続し、360 分になお 0.41 mcg/ml と高濃度が測定された。平均値による推移曲線は、図3、図4のとおりである。

ii) 健康成人血清内濃度の測定成績は、表4のとおりである。空腹時 CLM 2カプセル (300 mg) を1回経口投与し、60分、180分、360分の3時点において採

表 5 臨 床 成 績

症 例	患 者	性	年 令	診 断 名	投 与 方 法			副 作 用	効 果	併用薬剤処置	備 考
					1 日 量 mg	分 服 数	日 数				
1		♀	34	眼瞼膿瘍	600	2	4	-	+	キモチーム4T/日 同日数	局所の炎症症状の寛解著し。転地の事情あつて中止せるも、治癒
2		♀	18	外角部麦粒腫	600	2	6	-	+	リンコシン点眼水	6日目球結膜浮腫消失・限局
3		♀	12	麦粒腫症	600	4	5	-	+	パラミジン ゲンタマイシン 軟膏	シグママイシン 3p 3日間投薬後(増悪)使用始む。パラミジン3T/日併用
4		♀	22	炎性霰粒腫	600	2	3	-	+	局所 GM 軟膏	発赤・腫脹消失, 4日目切開, 培養(-)
5		♀	21	炎性霰粒腫	600	2	3	-	+	同 上	軽快により中止
6		♀	36	同 上	600	2	4	-	+	Cp 点水	ペニシリンアレルギー
7	T.H.	♂	23	眼瞼蜂窩織炎	600	2	6	-	+	キモタブ 6T GM 点水	後半3日間キモタブ併用
8	S.Y.	♂	43	麦粒腫	600	2	3	-	+	Cp 点水	限局, 硬結となる
9	N.S.	♂	20	麦粒腫	450	3	3	-	+	Cp 点水	切開排膿したので+とした。黄ブ菌, MIC 0.39 mcg/ml
10	N.N.	♀	18	麦粒腫	450	3	3	-	+	キモチーム 6T Cp 点水	3日間併用, 限局硬結
11	T.Y.	♂	41	眼瞼蜂窩織炎	600	2	4	-	+	キモチーム 6T	3日間併用
12	H.T.	♀	27	眼瞼蜂窩織炎	600	2	6	-	+	キモチーム 6T	キモチーム6日間併用
13	M.A.	♀	39	急性涙囊炎	600	4	4	-	-	Cp 点水	涙液よりG(-)桿菌, <i>St. epidermidis</i> を培養, GM 筋注に切換
14		♂	26	角膜裂傷, 火傷	600	2	3	-	+	GM 軟膏	FAD 注併用。虹彩炎, 浸潤軽快
15		♂	19	深層異物による角膜炎	600	2	4	-	+	GM FAD) 軟膏	浸潤軽快, 前房細胞消失
16		♂	52	角膜潰瘍	600	2	6	-	+	GM FAD Atropin) 軟膏	軽 快
17		♂	31	角膜浸潤	600	4	4	-	+	GM FAD) 軟膏	パニールチン2号 皮注併用
18		♂	27	同 上	600	4	4	-	+	同 上	FAD 10 mg 皮注併用
19		♀	38	同 上	600	2	7	-	+		
20		♂	69	匍行性角膜潰瘍	1200	4	6	-	+	1% アトロピン 点水, GM 点水	パニールチン2号 皮注 FAD 5 mg
21		♂	18	眼瞼下垂手術	600	2	8	-	+		
22		♂	72	強膜裂傷	600	2	8	-	+		
23		♀	50	眼瞼形成術	600	2	6	-	+	キモタブ 4T	6日間併用, 他に止血剤

症 例	患 者	性	年 令	診 断 名	投 与 方 法			副 作 用	効 果	併用薬剤処置	備 考
					1 日 量 mg	分 服 数	日 数				
24		♂	43	緑内障手術 (トラコーマ)	600	2	28	-	+	CC 点水 Steroid 点水	SGPT 38→36, BSP 4% (30') SGOT 40→43, TTT 4 単位 A/G 1.28, PSP 52% (30')
25		♀	52	翼状片手術 (粘膜移植) (トラコーマ)	600	2	6	-	+	FAD) ACM) 軟膏	
26		♀	15	眼瞼腫瘍摘 除	600	2	4	-	+	キモチーム 4T	止血剤, 同日数併用
27		♀	69	眼瞼外反症 手術	600	2	9	+	+	パラミジン 3T	1 週間服用後, 胃部不快感
28	T.S.	♀	41	涙嚢摘出	900	3	3	-	+	パラミジン 4T	
29	T.K.	♀	31	眼瞼腫瘍切 除	450	3	2	-	+		
30	C.K.	♂	40	角膜裂傷 (縫合)	450	3	2	-	+	2% アトロピン 点入	
31	T.H.	♂	49	瘢痕性眼瞼 下垂	600	2	6	-	+	ヘスナ 6T キモタブ 6T	6 日間併用
32	H.Y.	♀	77	涙嚢摘出	600	4	4	+	+	アドナ 60 mg パラミジン 3T	食欲不振

血, 測定したものである。8 例中 6 例において Peak が 60 分に認められた。測定した 5 例において 360 分後もなお, 平均 1.55 mcg/ml が維持されているのが知られた。

iii) 臨床成績: 眼感染症 20 例, 感染予防 12 例に試用した成績が表 5 である。予備実験において, 血清内濃度, 前房水内濃度の Peak, 持続時間を検討して, 投与方法として 1 回 300 mg が適しており, また空腹時服用でも, 胃腸障害の発生をみないことより, 投薬は主として 1 日量 600 mg を 2 分服する方法によつた。効果は, おおむね良好であり, 特に老人 2 例にのみみられた軽度の消化器障害と思える愁訴を除くと, 副作用と覚しきものは, ほとんどみられなかつた。

III. 総括ならびに考按

1) CLM に関する Upjohn 社の資料によれば, LCM との抗菌力の比較において, 黄ブ菌に対する MIC をみると, LCM の 0.25~1.0 mcg/ml の株に対し CLM は 0.064~0.125 mcg/ml と記載されている。われわれが, 眼病巣より分離した病原ブ菌 41 株に対する CLM の MIC 分布は 0.19~0.37 mcg/ml に, LCM は 1.56~3.12 mcg/ml に山を示し, CLM の抗菌力は, LCM の約 8 倍であることが知られた。LCM 耐性株に対しては, CLM も同じく抗菌性を示さなかつた。

2) 経口投与による血清内濃度は, 資料によれば CLM は LCM に比し, 消化管からの吸収が早く, 濃度も高く 2~6 倍とされている。われわれの家兎を用いた実験では, 1.46 mcg/ml が測定され, 4 時間値 1.09 mcg/ml と持続し, 6 時間には 0.41 mcg/ml であつた。Peak は 60 分で 1.91 mcg/ml であつた。房水濃度の Peak 時における房血比をみると, 約 33% となり, CLM の眼内移行に対する期待は, ほぼ Macrolide と同程度のもと考えられる。成人血清濃度の成績は, 資料によると, 1 回 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg の投与の場合の Peak 値は何れも 60 分以前にあり, それぞれ 2.8 mcg/ml, 3.5 mcg/ml, 3.7 mcg/ml, CLM の血中濃度の Peak は 60 分で平均値 5.85 mcg/ml を示したが, 30 分において 6.10 mcg/ml を示した例もあり, 平均値では 30 分で 4.38 mcg/ml で吸収の早いことが認められた。小室による LCM の成績では, 30 分が Peak で 7.35 mcg/ml を示し以後, 経時的に下降を示している。大石らの 100 mg/kg 投与の成績では, Peak は 2 時間で 7.9 mcg/ml, 4 時間値は 0.9 mcg/ml と減じ, 6 時間では, 0.5 mcg/ml 以下となつている。CLM が 30 分より Peak に近い値となり, 4 時間値 1.79 mcg/ml, 6 時間値 0.62 mcg/ml と持続し, LCM に比し吸収が早く, 有効濃度の持続時間もはるかに長いことが確かめられた。一般に薬剤の眼内移行の良否を推察するのに, 房水への移行の良否を-

以つてする場合があるが、特に血清内濃度と房水内濃度の比、すなわち房血比は、眼内移行の良否の目安となると考えられている。CLM 50 mg/kg 経口投与した場合に家兎前房には、すでに 30 分に平均値 6 mcg/ml で、6 時間値はそれぞれ 0.8~0.9 mcg/ml, 1 mcg/ml, 1.3 mcg/ml, 2.8 mcg/ml と記載されている。われわれの成癩でも 1 回 300 mg 投与では、Peak は、1 時間にあり、平均値 2.74 mcg/ml, 6 時間値 1.55 mcg/ml と、同じような測定結果であつた。病原菌の MIC 分布からみると、菌に対しては、かなり期待が持てる成績である。

3) 臨床成績は、外眼部感染症 13 例、角膜疾患 7 例に試み、グラム陰性桿菌混合感染による急性涙囊炎の 1 例を除いてすべてに奏効し、また感染予防に試みた全例に充分目的が達せられた。副作用がきわめて少ないことは、本剤の特徴の 1 つであるが、抗菌スペクトラムを考慮して使用される場合、大いに期待の持てる抗生物質であると考えられる。

結 語

新抗生物質 CLM の眼科的応用に関し、眼病巣分離の病原菌に対して細菌学的に検討し、家兎を用いて血清内、前房内移行を測定して、吸収、移行の良いことを確かめ、また臨床的にも試用して、充分応用できることを知り、LCM に比してさらに優れた薬剤であることを報告した。

欄筆にあたり、本実験のご指導と本稿の御校閲を賜つた桐沢長徳教授およびご協力いただいた医局の各位、ならびに、動物の管理に尽力された森氏に感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) Clinimycin Medical Brochure. June 1967. The Upjohn Company.
- 2) BIN KOMURO: J. Antibiotics, Ser. B 18(2) · 152 ~155, 1965.

THE OPHTHALMIC APPLICATION OF CLINDAMYCIN

HIROSHI HATANO, CHUICHIRO KAYABA, TAKEHISA SAITO,
NOBUO TAKAHASHI & KATSUHIKO IMAI

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Tohoku University
(Director: Prof. N. KIRISAWA)

Clindamycin has been well tolerated by 32 patients with pyogenic infection of the eye and proved effective for 30 cases. The agent was ineffective against 1 case of acute dacryocystitis.

By laboratory test 7 out of 41 strains of pathogenic staphylococci showed resistance to the clindamycin. The same strains showed resistance to erythromycin, lincomycin, suggesting the presence of cross-resistance mechanism.