

## リンコマイシン (LCM) の喀痰内および胸水内移行

中富 昌夫・長沢 正夫・田中 光・張 景弘  
 伊藤 直美・藤田 紀代・重野 芳輝・山口 恵三  
 広田 正毅・那須 勝・斎藤 厚・原 耕平  
 長崎大学第二内科

(昭和 56 年 5 月 12 日受付)

リンコマイシン (LCM) はグラム陽性菌および嫌気性菌に対して優れた抗菌力を有する。LCM の静脈内注射時の血中濃度についての報告はあるが、喀痰内、胸水内移行濃度についての成績は少ない。そこで LCM の点滴静注時の血中濃度および喀痰内移行濃度、筋注時の胸水内移行濃度について検討し、LCM が奏効した嫌気性菌性慢性気管支炎の 1 例を報告した。慢性気管支炎 5 例、肺化膿症 1 例および糖尿病 1 例に、LCM 1~3g を点滴静注し、点滴終了時、終了後 1, 2, 4 および 6 時間目に採血を行ない、喀痰は点滴開始から各 1 時間毎に全量を採取した。また胸水を伴う肺癌 3 例に本剤 1g を筋注し、注射後 1, 2, 4 および 6 時間目に、胸水および血液を採取した。薬剤濃度測定は、*M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とするカップ法で実施した。32 歳主婦の *Bacteroides* sp. による慢性気管支炎感染例に、本剤 3g/日、13 日間点滴投与し、その後の経過を観察した。1g 点滴の場合、最高血中濃度は点滴終了時 26~38.3  $\mu\text{g/ml}$ 、3g では 50~125  $\mu\text{g/ml}$  で、最高喀痰内移行濃度は 1g で、3~16  $\mu\text{g/ml}$ 、3g で 14~18  $\mu\text{g/ml}$  であった。1g 筋注時の最高血中濃度は 23.2~30  $\mu\text{g/ml}$  (1~2 時間目) であった。胸水内移行は 6.9~18.2  $\mu\text{g/ml}$  が 2~4 時間目に測定された。*Bacteroides* による慢性気管支炎では治療開始後 4~5 日で解熱し、咳嗽・喀痰も減少し治癒した。本剤の喀痰内への移行は極めて良好で、感性菌による呼吸器感染症に有用な薬剤と思われた。

リンコマイシン (Lincomycin, LCM) は、1963 年米国アップジョン社研究所において放線菌 *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis* の培養液より発見された抗生物質である<sup>1,2)</sup>。その抗菌スペクトラムはブドウ球菌、肺炎球菌、溶血性連鎖球菌などのグラム陽性菌から、ペプトコッカス、ペプトストレプトコッカス、*Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* あるいは *Cl. tetani* などの嫌気性菌に対して優れた抗菌力を有しており、これらの感染症の治療に優れた臨床成績が得られている<sup>3~6)</sup>。

LCM の筋肉内や経口投与の場合の血中濃度、尿中排泄、髄液<sup>3)</sup>、胆汁<sup>7)</sup>あるいは胸水移行<sup>8)</sup>などについての研究報告は多々あるが、喀痰内移行濃度についての報告は少ない<sup>9,10)</sup>。

今回われわれは、本剤を点滴静注した場合の血中および喀痰内移行濃度、筋注の場合の胸水移行 (癌性胸水) などについて検討し、さらに LCM が奏効した嫌気性菌性慢性気管支炎の 1 例を経験したので報告する。

### I. 材料と方法

長崎大学第二内科に入院した 5 例の慢性気道感染症

(慢性気管支炎 4, 気管支拡張症 1), 1 例の肺化膿症および 1 例の糖尿病の計 7 例に、LCM 1 または 3g を 300~500 ml の糖液に溶解し、1~2 時間で点滴静注した。採血は点滴終了時、点滴終了後 1, 2, 4 および 6 時間目に実施した。喀痰は、糖尿病例を除いて、点滴開始から各 1 時間毎に喀出される全量を滅菌シャーレに採取し、最高 10 時間にわたって実施した。

胸水を伴う肺癌 3 例に本剤 1g を筋注し、筋注後 1, 2, 4 および 6 時間目に、胸水および血液を採取した。血清、喀痰および胸水は直ちに -20℃ に保存し、薬剤濃度測定に供した (Table 1)。

LCM 濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を指示菌とする薄層カップ法で実施した。測定用培地は Drug sensitivity agar (DST Agar, Oxoid) を使用した。標準曲線は、血中濃度測定にはプールヒト血清を用い、喀痰および胸水内濃度測定には、pH 7.2, 1/15M リン酸緩衝液を用いて作製した。喀痰には全量の 1% 以下に N-acetyl-, L-cysteine を添加して水様化した。

### II. 実験成績

a) 1g 点滴静注の場合

Table 1 Cases investigated

Patient	Disease	Age and Sex	Weight (kg)	Dose of LCM
T. T.	Bronchiectasis	48 M	32	1 g ivd
S. A.	Chronic bronchitis	66 F	28	1 g ivd
S. S.	Chronic bronchitis	47 M	65	1 g ivd
K. K.	Diabetes mellitus	73 M	61	3 g ivd
M. K.	Chronic bronchitis	32 F	42	3 g ivd
H. I.	Chronic bronchitis	33 M	44	3 g ivd
Y. S.	Lung abscess	25 M	58	3 g ivd
F. Y.	Lung cancer	71 F	48	1 g im
K. S.	Lung cancer	47 M	49	1 g im
K. I.	Lung cancer	63 M	68	1 g im

ivd : Intravenous drip infusion, im : Intramuscular

本剤 1g を慢性気道炎 3 例に点滴静注した場合の血中および喀痰内移行濃度の成績を Fig. 1 および Fig. 2 に示した。

血中濃度の最高値は点滴終了時にあり、その値は 26.3, 34.7 および 38.3  $\mu\text{g/ml}$  であった。点滴終了後 2 時間目は 9.1, 12.0 および 14.5  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間目は 6.0 および

6.0  $\mu\text{g/ml}$  であった (1 例は測定しなかった)。

喀痰内移行濃度にはばらつきがあり、その最高値は、それぞれ 3.0  $\mu\text{g/ml}$  (2~3 時間目), 15.0  $\mu\text{g/ml}$  (0~1 時間目) および 16.0  $\mu\text{g/ml}$  (2~3 時間目) であった。

#### b) 3g 点滴静注の場合

本剤 3g を慢性気管支炎 2 例, 肺化膿症 1 例および糖尿病 1 例の計 4 例に点滴静注した場合の成績を Fig. 3, 4 に示した。

血中濃度の最高値は 1g 点滴の場合と同様に、点滴終了時にあり、その値は 125.0  $\mu\text{g/ml}$ , 92.0  $\mu\text{g/ml}$ , 83.0  $\mu\text{g/ml}$  および 52.0  $\mu\text{g/ml}$  であった。点滴終了後 2 時間目は 31.0  $\mu\text{g/ml}$ , 24.0  $\mu\text{g/ml}$ , 23.0  $\mu\text{g/ml}$  および 18.8  $\mu\text{g/ml}$ , 6 時間目は 17.0  $\mu\text{g/ml}$ , 13.5  $\mu\text{g/ml}$ , 12.0

Fig. 3 Serum levels of lincomycin after intravenous drip infusion of 3g

3g 2hr  $\blacktriangle$  K. K. 73y.o. 61kg (Diabetes mellitus)  
 3g 2hr  $\circ$  M. K. 32y.o. 42kg (Chronic bronchitis)  
 3g 2hr  $\blacktriangleright$  H. I. 33y.o. 44kg (Chronic bronchitis)  
 3g 1hr  $\times$  Y. S. 25y.o. 58kg (Lung abscess)

Thin layer cup method  
*M. luteus* ATCC 9341  
 DST agar

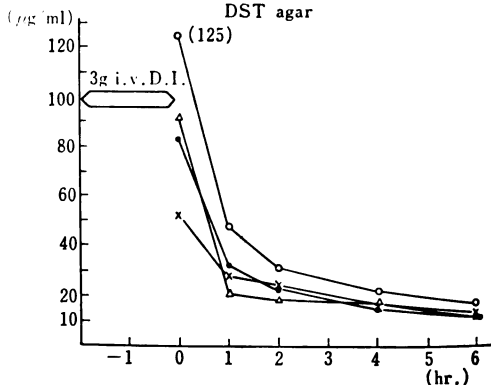


Fig. 1 Serum levels of lincomycin after intravenous drip infusion of 1g

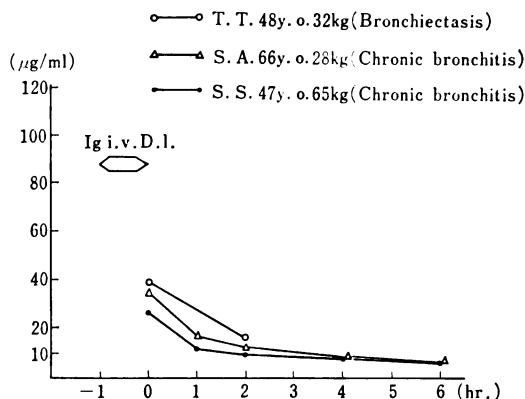


Fig. 2 Sputum levels of lincomycin after intravenous drip infusion of 1g

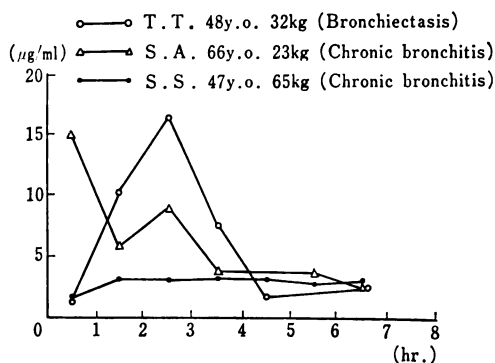
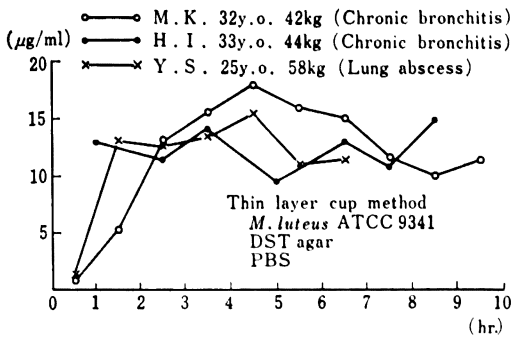


Fig. 4 Sputum levels of lincomycin after intravenous drip infusion of 3g



µg/ml および 11.8 µg/ml であった。

喀痰内移行濃度は、糖尿病を除く3症例について測定した。最高濃度は 18.0 µg/ml (4~5時間目), 15.5 µg/ml (3~4時間目) および 14.0 µg/ml (4~5時間目) であった (Fig. 4)。

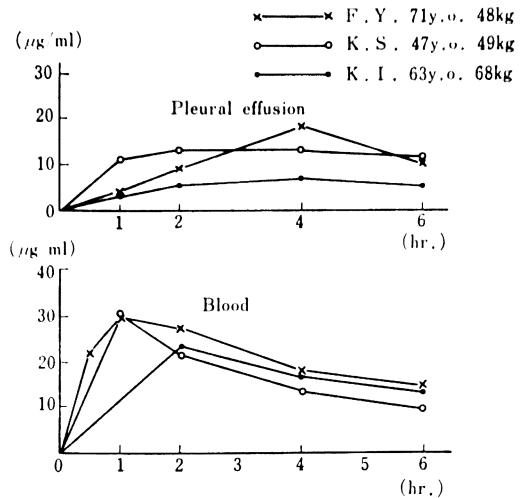
c) 1g 筋注の場合

胸水を伴う肺癌患者3例に本剤1gを筋注した場合の血中および胸水内移行濃度の成績を一括して Fig. 5 に示した。

1g 筋注後の最高血中濃度は 30.0 µg/ml (1時間目), 29.5 µg/ml (1時間目) および 23.2 µg/ml (2時間目) であった。注射後6時間目では 14.8 µg/ml, 13.8 µg/ml および 9.9 µg/ml が測定された。

胸水内移行濃度には明瞭なピークは認められなかったが、その最高値は、18.2 µg/ml (4時間目), 13.4 µg/ml (2時間目) および 6.9 µg/ml (4時間目) であった。注射後6時間目には 11.0 µg/ml, 10.8 µg/ml および 5.3 µg/ml が測定された。

Fig. 5 Lincomycin levels in pleural effusion and blood of lung cancer patient after intramuscular injection of 1g LCM



III. 症例呈示

LCM 治療が有効であった嫌気性菌による慢性気管支炎の症例 (M. Kawabe) を呈示する (Fig. 6)。

症例: 32 歳, 主婦。

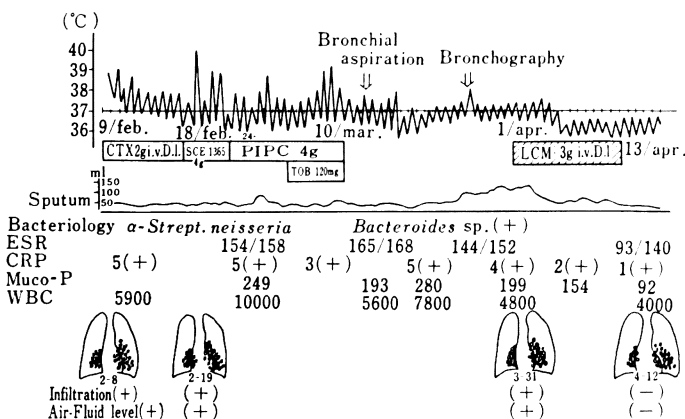
主訴: 発熱および咳嗽・喀痰。

家族歴: 父親は現在肺結核で入院中。

既往歴: 15 歳の時, 学校検診にて気管支拡張症といわれ, 6 か月間の入院治療を受けた。副鼻腔炎はない。

現病歴: 15 歳の時の入院加療の頃から“カゼ”に罹患しやすい傾向であった。昭和 54 年 2 月頃, 咳嗽・喀痰が出現し, 呼吸困難も加わったために近医を受診した。そこで抗結核剤, 抗生物質で治療を受けたが, 呼吸器症状は 1 年にわたって持続したため, 昭和 55 年 2 月

Fig. 6 Clinical course and details of antibiotic treatment (M. K. 32 y. o., F. 42 kg, Chronic bronchitis)



8日、長崎大学第二内科を受診し、精査および治療を目的として入院した。

入院時現症：身長161cm，体重43kg，体温39.0℃。起坐呼吸の状態、球結膜貧血状、clubbed fingerあり。胸部では特に左下肺野に湿性および乾性ラ音が聴取された。腹部、四肢には特記すべき所見なく、神経学的にも異常は認められなかった。

入院後の経過・治療：入院後の体温、臨床症状、検査成績、胸部レントゲン所見および治療の経過をFig.6に一括して示した。

検査成績では、血沈154mm/hr，CRP 5(+)，α蛋白249mg%，白血球数5,900~10,000/mm<sup>3</sup>と著明な炎症反応が認められた。

胸部レントゲンでは、左中肺野から下肺野および右中肺野に、大小不同、無数のうのう状陰影があり、その周囲は浸潤影でおおわれていた。うのう状陰影の大多数にはair-fluid levelが認められた。喀痰からは好気培養でα-StreptococcusおよびNeisseriaが分離された。嫌気培養は実施されなかった。

新セファロスポリン剤 Cefotaxime (CTX) 1日2gを点滴静注で10日間投与したが無効であった。つづいて、同じ系統の第3世代のセファロスポリン SCE-1365 1日4g点滴静注に変更して6日間使用したが、臨床症状、検査所見ともに改善は認められず、その後もPiperacillin (PIPC) 4g単独およびTobramycin (TOB)との併用治療を行なったが37~39℃の発熱と咳嗽・喀痰は持続した。

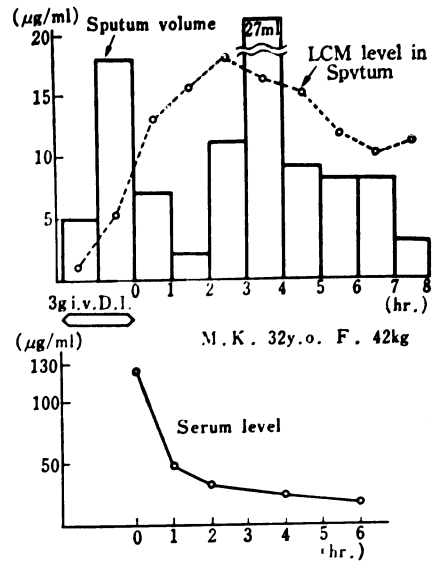
そこで、抗生物質投与を中止し、3月13日気管支内探痰を施行し、嫌気培養を実施したところ、嫌気培養にてBacteroides sp.が検出され、4月1日からLCM 3gを1日1回点滴静注した。治療開始6日目より平熱化し、咳嗽・喀痰の減少、炎症反応の著明な改善が認められた。4月12日に撮影された胸部レントゲンでは浸潤影はほとんど吸収され、air-fluid levelも消失した。副作用は認めなかった。

Fig.7は本症例にLCM 3gを2時間点滴静注した場合の血中濃度と点滴開始後各1時間ごとの喀痰出量および喀痰内移行濃度の詳細を示した。血中濃度の最高値は点滴終了時にあり、その値は125.0μg/mlであった。点滴終了後6時間目でも18.0μg/mlが測定された。喀痰内移行濃度は点滴開始後4~5時間目に最高値18.0μg/mlが測定され、9~10時間目には11.5μg/mlであった。

#### IV. 考 案

リンコマイシン (LCM) は、当初はブドウ球菌をはじめとするグラム陽性菌に *in vitro* で強い抗菌力を持つ

Fig.7 Sputum and serum levels of lincomycin following intravenous drip infusion of 3g LCM to a chronic bronchitis patient



といわれ、*in vivo*においてもブドウ球菌、連鎖状球菌あるいは肺炎球菌感染症に対して優れた臨床効果が報告された。さらにその後の研究で、本剤は嫌気性菌に対しても強い抗菌作用を有することが解明され、近年ではむしろ嫌気性菌感染症に対する第一選択剤として使用されている。

本剤の経口または筋注の場合の血中濃度、髄液、胆汁、胸水移行などについての研究報告は多いが、点滴静注の場合の喀痰内移行についての報告はない。

われわれは、慢性気管支炎、肺化膿症および糖尿病症例に本剤1gまたは3gを300~500mlの糖液で点滴静注した場合の血中濃度および喀痰内移行濃度を測定し、胸水を伴う肺癌例に本剤1gを筋注した場合の血中濃度および胸水内移行も検討した。

1g点滴静注の場合、血中濃度最高値は点滴終了時にあり、26.0~38.3μg/mlであった。3g点滴の場合も同じく点滴終了時にあり、その値は50~125μg/mlであった。LCM投与量の増加につれて血中濃度は増加し、いわゆるdose responseが認められた。

一方、喀痰内移行濃度は1g点滴の場合、最高値は3~16μg/ml、3g点滴の場合は14~18μg/mlで、血中濃度の場合のようなdose responseは認められなかった。LCMの喀痰内移行濃度は血中濃度の10~40%で極めて良好であった。しかも、その絶対値も大きく、この事実は気道を場とする感染症で、本剤の抗菌スペクト

ラムの内にある菌によるものでは優れた臨床効果が期待できるものと思われた。

1g 筋注した場合、血中濃度の最高値は 23.2~30.0  $\mu\text{g/ml}$ 、癌性胸水内移行の最高値は 6.9~18.2  $\mu\text{g/ml}$  であった。胸水・血清移行比は 30~60% と高率であった。この成績は THOMAS らの報告とも一致するもので、癌性胸水への移行濃度は感染症による胸水への移行の日安となるものと思われた。

*Bacteroides* sp. による慢性気管支炎の急性増悪例を本剤で治療して、治癒せしめることに成功したが、この症例の喀痰内への本剤の移行濃度 (18.0  $\mu\text{g/ml}$ ) と *Bacteroides* sp. に対する本剤の MIC (1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下) とを考慮すれば、当然の結果と考えられた。本剤は嫌気性菌を含めて、感性菌による呼吸器感染症の治療に今後もその優れた臨床効果が期待できる薬剤と思われる。

近年、新しい抗生物質の研究には目覚ましいものがあり、特にグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を持つ新薬が開発されている<sup>11,12)</sup>。しかし、これらの薬剤の中には、セフェマイシン系のものを除いては、なお嫌気性菌に対して抗菌性を示すものは、ほとんど見当たらない。リンコマイシンは、この点で今なお有用性のある抗生物質といえる。

さらに、その臓器移行性が良好なことから、感染の場である目的臓器へ、有効な濃度で移行させ得ることが期待され、これは臨床効果の有効性に関連してくることも考えられた。われわれが検討した本剤の静注後の喀痰内移行性からみて、呼吸器感染症、特に気道感染症では今後も優れた治療効果が期待されるものと思われた。

#### 文 献

1) MASON, D. J.; A. DIETZ & C. DEBOER: Lincomy-

cin, a new antibiotic I. Discovery and biological properties. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1962, 554~559, 1963

2) HERR, R. R. & M. E. BERG: Lincomycin, a new antibiotic II. Isolation and characterization. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 1961, 560~564, 1962

3) KAPLAN, K.; W. H. CHEW & L. WEINSTEIN: Microbiological, pharmacological and clinical studies of lincomycin. *Amer. J. Med. Sci.* 250, 137~146, 1965

4) 二宮敬字, 渡辺邦友, 上野一忠, 鈴木祥一郎, 毛原, 坂 義人, 清水保夫, 磯貝和俊, 西浦常雄: Lincomycin と Clindamycin の嫌気性菌に対する抗菌作用. *Jap. J. Antibio.* 24-2, 157~162 1973

5) 望月 泉, 清水保夫, 磯貝和俊, 西浦常雄, 二宮敬字, 渡辺邦友, 三和敏夫, 上野一忠, 鈴木祥一郎: Lincomycin と Clindamycin の嫌気性菌に対する抗菌作用: 続報. *Chemotherapy* 22: 1052~1057, 1974

6) 北原克之: リンコマイシンによる軽快した嫌気性グラム陰性桿菌敗血症の 1 例. *新薬と臨床* 25: 121~124, 1976

7) 石山俊次, 他 10 名: 新抗生物質 Lincomycin の体内濃度および臨床効果. *J. Antibio. Ser. B* 18-2: 120~125, 1965

8) THOMAS, P. A. & P. C. JOLLY: Lincomycin diffusion into pleural drainage fluid of post-thoracotomy patients. *Amer. Rev. Res. Dis.* 96: 1044~1048, 1967

9) SAGGERS, B. A. & D. LAWSON: *In vivo* penetration of antibiotics into sputum in cystic fibrosis: *Arch. Dis. Childh.* 43: 404~409, 1968

10) 福島孝吉, 伊藤 章: 新抗生物質による気管内注入療法について. *日本医事新報* 2480: 19~22, 1971

11) 原 耕平, 中富昌夫: セファロsporin系抗生物質の発展. *最新医学* 34: 1481~1486, 1979

12) 原 耕平, 中富昌夫: ペニシリン系製剤. *総合臨床* 28: 1503~1508, 1979

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON LINCOMYCIN

— WITH SPECIAL REFERENCE TO SPUTUM PENETRATION —

MASAO NAKATOMI, MASAO NAGASAWA, HIKARU TANAKA, KEIKO CHO,  
NAOMI ITO, KIYO FUJITA, YOSHITERU SHIGENO, KEIZO YAMAGUCHI,  
MASAKI HIROTA, MASARU NASU, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA  
2nd Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine

Lincomycin (LCM), an antibiotic produced by *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis*, was reported to be active against both Gram-positive aerobic bacterial and anaerobic bacteria. Numerous reports are available about laboratory and clinical investigations of LCM. However, there are few studies on penetration of this agent into sputum, especially after intravenous administration.

The purposes of the present paper were a) to measure sputum and serum concentrations of LCM after intravenous drip infusion to a total of 7 patients, 5 patients with chronic bronchitis and one each with lung abscess and diabetes mellitus, b) to assay LCM levels in pleural effusion and serum of 3 patients with lung cancer after intramuscular injection, and c) to report successful LCM treatment in a patient with chronic bronchitis due to *Bacteroides* sp. by intravenous drip infusion.

Peak serum and sputum levels of LCM after intravenous drip infusion of 1g were 26~38  $\mu\text{g/ml}$  and 3~16  $\mu\text{g/ml}$  and 50~125  $\mu\text{g/ml}$  and 14~18  $\mu\text{g/ml}$  after that of 3g. Peak levels of LCM in serum and pleural fluid were 23.2~30.0  $\mu\text{g/ml}$  and 6.9~18.2  $\mu\text{g/ml}$ . A 32-year old patient with chronic bronchitis infected by *Bacteroides* sp. was administered 3g of LCM daily by intravenous drip infusion for 13 days. Clinical symptoms, such as fever, cough and sputum, improved 4 to 5 days after treatment. Chest roentgenogram taken after treatment showed almost complete disappearance of infiltration and air-fluid levels in cystic lesions. In this case, peak serum level of 125  $\mu\text{g/ml}$  of LCM was measured at the end of intravenous drip infusion and peak sputum level was 18.0  $\mu\text{g/ml}$  around 4 hours after infusion of 3g. Peak sputum level was higher than 1.56  $\mu\text{g/ml}$ , which was the minimum inhibitory concentration of LCM against *Bacteroides* sp. isolated.

LCM penetrated into the sputum at high concentration and was considered to be very useful for treatment of respiratory infections due to both Gram-positive and anaerobic bacteria.