

## 呼吸器感染症における clindamycin の臨床効果の検討

—Clindamycin の  $\beta$ -lactamase 産生抑制作用を中心に—斎藤 厚<sup>1,2)</sup>・草野 展周・普久原 浩

琉球大学第一内科\*

副島 林造<sup>2)</sup>・中浜 力<sup>3)</sup>・二木 芳人・橋口 浩二

川崎医科大学呼吸器内科

山口 恵三<sup>2)</sup>・館田 一博・石井 良和・大野 章

東邦大学医学部微生物学教室

富沢 磨須美

札幌社会保険病院内科

渡辺 彰

東北大学加齢医学研究所呼吸器内科

新妻 一直

福島県立会津総合病院内科

荒川 正昭・和田 光一

新潟大学第二内科

早瀬 满

金沢医科大学臨床病理

岩田 敏

国立霞ヶ浦病院小児科

中田 紘一郎

虎の門病院呼吸器内科

稻松 孝思

東京都老人医療センター感染症科

宍戸 春美

国立療養所東京病院呼吸器科

林 泉

癌研附属病院内科

松岡 康夫

川崎市立川崎病院内科

小田 切繁樹

神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器科

滝沢 茂夫

聖隸三方原病院呼吸器科

\* 沖縄県中頭郡西原町字上原 207

加藤政仁

NTT 東海総合病院内科

山本俊幸

名古屋市厚生院病院内科

三笠桂一・澤木政好・成田亘啓

奈良県立医科大学第二内科

桑原正雄

県立広島病院第三内科

中村功

山口県立中央病院内科

滝沢佳寛

徳島県立中央病院内科

山田穂積

佐賀医科大学内科

那須勝

大分医科大学第二内科

松本慶蔵・高橋淳

長崎大学熱帯医学研究所内科

原耕平・古賀宏延・河野茂

長崎大学医学部第二内科

<sup>1)</sup> 論文執筆者<sup>2)</sup> 臨床効果判定委員<sup>3)</sup> 臨床効果判定委員; 現, 中浜医院

(平成5年6月23日受付・平成5年8月10日受理)

全国25施設において、注射用 clindamycin-2-phosphate (CLDM) と  $\beta$ -lactam 剤の併用療法の効果と安全性を CLDM の  $\beta$ -lactamase 產生抑制作用を中心に検討した。収集症例31例中  $\beta$ -lactam 剤単独で有効であった4例とステロイド併用症例1例を除外した26症例の内訳は慢性気管支炎10例、気管支拡張症8例、びまん性汎細気管支炎1例、肺炎6例、肺化膿症1例であった。薬剤の投与方法は初期治療として  $\beta$ -lactam 剤常用投与量を1日2回に分け点滴静注し、3日目までに効果が得られなかった場合に4日目から CLDM を1,200~2,400 mg 分2で  $\beta$ -lactam 剤を変更することなく追加投与した。CLDM の投与期間は原則として4日目から7日目までとし可能であれば10日目まで併用し効果を判定した。最終臨床効果は慢性気管支炎で90.0% (9/10)、気管支拡張症で71.4% (5/7)、びまん性汎細気管支炎は100% (1/1)、肺炎では100% (5/5) に有効であったが、肺化膿症では併用効果が得られなかった。喀痰中  $\beta$ -lactamase 活性の変動をみると、中等度・低  $\beta$ -lactamase 活性 (<500  $\mu$ U/ml) 群では  $\beta$ -lactamase 活性は併用4日目では全例減少していた。また、高  $\beta$ -lactamase 活性 (>500  $\mu$ U/ml) では CLDM 併用1日目で9例中8例が低下傾向を示した。臨床効果と  $\beta$ -lactamase 活性の相関関係は高  $\beta$ -lactamase 活性群で  $r=0.665$  ( $p<0.01$ )、中等度・低  $\beta$ -lactamase 活性群で  $r=0.666$  ( $p<0.01$ ) であり相関性が認められた。副作用は31例中2例に認められたがいずれも軽症で投与継続可能であった。検査値異常は S-GOT の軽度上昇が1

例に認められたが、治療終了後正常域に復した。以上の成績から CLDM と  $\beta$ -lactam 剤の併用療法は臨上有用性が高く、その結果の 1 因として CLDM の  $\beta$ -lactamase 産生抑制作用が示唆された。

**Key words:** Clindamycin,  $\beta$ -lactam 剤,  $\beta$ -lactamase, 呼吸器感染症

近年、 $\beta$ -lactam 剤の開発がめざましく、本邦における使用量は抗菌剤の 70%以上を占めるに至っている<sup>1)</sup>。しかしその反面で、臨床分離菌株からの  $\beta$ -lactamase 産生株は、年々増加し呼吸器感染症の起炎菌として分離される主な菌種では、*Enterobacter cloacae* 80%以上, *Serratia* sp. 80%, *Pseudomonas aeruginosa* 65%以上, *Staphylococcus aureus* 60%, *Moraxella (B.) catarrhalis* 90%, *Klebsiella pneumoniae* 30%, *Haemophilus influenzae* 15%と高率であり、喀痰から分離される細菌の半数以上が  $\beta$ -lactamase 高度産生株である<sup>2)</sup>。このような現状から、 $\beta$ -lactam 剤耐性菌の増加は呼吸器感染症の治療上重要な問題になっている。

一方、呼吸器感染症における複数菌感染症の多くは慢性閉塞性肺疾患に伴なう慢性気道感染症でありこれらの疾患では  $\beta$ -lactamase 高度産生株の分離頻度はより高く 80%にもおよんでいる<sup>3)</sup>。

近年開発されている  $\beta$ -lactam 剤は  $\beta$ -lactamase に安定とは言え、periplasmic space において  $\beta$ -lactam 剤と  $\beta$ -lactamase が結合し trapping する現象により、抗菌力が発揮できないことが指摘されており<sup>4)</sup>、臨床上でも治療に抵抗する症例を経験することが多くなってきている。

近年  $\beta$ -lactamase に対する対策として、clavulanic acid (CVA) や sulbactam (SBT) のような  $\beta$ -lactamase inhibitor と  $\beta$ -lactam 剤との合剤が開発されている<sup>5,6)</sup>が、1983 年に Sanders ら<sup>7,8)</sup>により、clindamycin (CLDM) に  $\beta$ -lactamase 産生抑制作用のあることが報告された。本邦においても *in vitro* において CLDM の  $\beta$ -lactamase 産生抑制効果ならびに  $\beta$ -lactam 剤との併用効果が、*Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* などの菌種に認められている<sup>9,10)</sup>。さらに、臨床的にも喀痰から 2 種類の緑膿菌を分離した気管支拡張症の患者において、喀痰中  $\beta$ -lactamase 活性を測定した結果、構成型および誘導型のいずれをも CLDM が抑制し得た成績が得られている<sup>11)</sup>。

以上の基礎的研究と少數例の臨床成績から、多くの  $\beta$ -lactam 剤と CLDM の併用効果を臨床的に検討することは有意義なことであると考え、多施設における広範囲な検討を開始した。

## I. 対象ならびに方法

呼吸器感染症を対象に平成 3 年 10 月から平成 4 年

5 月までの 8 か月の間、全国 25 施設において検討した。

### 1. 対象疾患

慢性閉塞性肺疾患に伴う呼吸器感染症（慢性気管支炎・気管支拡張症・びまん性汎細気管支炎）および肺炎で比較的喀痰量の多い患者を対象とした。

### 2. 除外基準

1) Penicillin 系, cephalosporin 系, cephalexin 系薬剤に過敏症の既往のある患者。

2) 気管支喘息、湿疹、荨麻疹などのアレルギー症状を起こしやすい体质を有する患者。

3) 高度の肝、腎障害のある患者。

4) 妊婦または妊娠する可能性のある患者。

5) その他、主治医が不適当と判断した症例。

### 3. 試験薬剤と投与方法

1) Clindamycin phosphate (CLDM): ダラシン P 注射液 (ダラシン S 注射液) と  $\beta$ -lactam 剤 [piperacillin (PIPC), ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT) などの広域  $\beta$ -lactam 剤] との併用を行った。

投与方法は Fig. 1 に示したごとく、初期治療として  $\beta$ -lactam 剤通常投与量を単独で 1 日 2 回に分け点滴静注した。3 日目までに効果が見られない場合に 4 日目から  $\beta$ -lactam 剤の種類および投与量を変更することなく、CLDM 1 日 1,200 mg~2,400 mg を分 2 で点滴静注の併用を開始した。

### 4. 投与期間

原則として、CLDM を 4 日目から 7 日目まで (4 日間) 投与し、併用効果を観察した。臨床症状、検査値などを勘案し、可能であれば 9~10 日目 (CLDM 併用 6~7 日間; 以後最終日と記す) まで併用し、最終併用効果を判定した。

### 5. 観察項目 (Fig. 1)

起炎菌の検出: 治療開始前、4 日目、および最終日に抗生剤投与前の早朝喀痰を採取し、細菌学的検討を行った。

喀痰中  $\beta$ -lactamase 活性の測定: 治療開始 1 日目、4 日目、7 日目および治療最終日の抗生剤点滴開始後、2~6 時間に水零下蓄痰し、最低 1.0 ml 以上採取した。喀痰中  $\beta$ -lactamase 活性の測定は喀痰を除蛋白し HPLC 展開により cehaloridine (CER) を基質と

- **Sputum:** Sputum collected and placed on ice within 2~6 hours after IVD of antibiotics

(Quantity of Sputum  $\geq 1$  ml)

Fig. 1. Study schedule

しUVにて検出した。測定限界値は5μU/mlであった。

胸部X線、臨床検査（白血球、赤沈、CRP）および臨床症状（喀痰性状、喀痰量、体温など）：これらの臨床検査を経時に観察し、その結果を、調査票に記載した。

副作用、臨床検査値異常: CLDM 投与前、中、および後に観察し、その程度、処置、薬剤の投与継続の有無および CLDM との因果関係などを観察した。

## 6. 効果判定

下記項目について主治医が治療開始 4 日目、7 日目、および最終日に判定し、試験終了後調査票と胸部 X 線写真を回収し効果判定小委員会において委員会判定を行った。

細菌学的効果: 菌消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の5段階にて判定した。

臨床効果：胸部X線、白血球数、赤沈、臨床症状の改善および細菌学的效果を勘案し、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階にて判定した。

## II. 成績

主治医の効果判定と効果判定委員会の結果がほぼ同じだったので、臨床効果と細菌学的効果判定は効果判定小委員会の結果を採択し、副作用その他の事項については主治医の判定を採用した。

## 1. 解析対象症例

収集症例 31 例のうち 3 日までに  $\beta$ -lactam 剤単独で有効あるいは臨床症状が改善しつつあると判定された 4 例（肺炎 3 例、慢性気管支炎 1 例）と、非細菌性肺炎（間質性肺炎）と診断された 1 例を除外した 26 症例について、CLDM と  $\beta$ -lactam 剤との併用効果および安全性を検討した (Table 1)。

## 2. 背景因子

26症例の内訳は男性15例(57.7%)、女性11例(42.3%)であり、男性が多く、平均年齢 $65.0 \pm 17.8$ 歳で60歳以上の高齢者は20例(76.9%)を占めた(Table 2)。

また、疾患別では慢性気管支炎 10 例 (38.5%), 気管支拡張症 8 例 (30.8%), びまん性汎細気管支炎 1 例 (3.8%), 肺炎 6 例 (23.1%), 肺化膿症 1 例 (3.8%) であった。

Table 1. Cases evaluated

Total (n=31)	Safety evaluated (n=31)	Effect of combination therapy with CLDM and a $\beta$ -lactam drug (n=26)*
-----------------	----------------------------	---

\*excluding one case in which a steroid was administrated for D. P. B.

\*excluding 4 cases of active response to the  $\beta$ -lactam drug alone

## CLDM: clindamycin

Table 2. General characteristics of the patients

		Cases studied (n=30)	Effect of CLDM in combination (n=26)
Sex	male	17	15
	female	13	11
Mean age $\pm$ SD (years)		65.8 $\pm$ 16.8 (4~88)	65.0 $\pm$ 17.8 (4~88)
Diseases			
Bronchiectasis		11	10
Chronic bronchitis		8	8
Diffuse panbronchiolitis		1	1
Pneumonia		9	6
Lung abscess		1	1
Severity			
mild		5	4
moderate		20	17
severe		5	5
Underlying respiratory disease			
+		16	15
-		14	11
Antibiotic premedication			
+		24	22
-		6	4
$\beta$ -lactam drug			
piperacillin		5	5
cefmetazole		1	1
cefmoxime		1	1
cefsulodin		3	2
ceftizoxime		1	1
cefodizime		1	1
cefotiam		3	2
ceftazidime		11	9
aztreonam		4	4

CLDM: clindamycin

%) であった。

重症度は軽症 4 例、中等症 17 例、重症 5 例であり、中等症以上の症例が 22 例で 84.6% ほとんどを占めた。

$\beta$ -lactam 剤の種類は CAZ がもっとも多く 9 例 (34.6%)、PIPC 5 例 (19.2%)、AZT 4 例 (15.4%) であり、この 3 剤で 70% を占めた。

薬剤の投与量は CLDM 1,200 mg/日 使用されたも

のが 23 例 (88.5%)、2,400 mg/日 が 2 例 (7.7%)、残りの 1 例が 4 歳男児で 1 日投与量が 600 mg の症例であった。

一方、 $\beta$ -lactam 剤は 2 g/日の使用が 18 例 (69.2%) ともっとも多く、4 g/日 が 7 例 (26.9%) であり、6 g/日 が 1 症例あった。CLDM 1,200 mg/日、 $\beta$ -lactam 剤 2 g/日の併用療法が全体の 73.9% を占めた。

## 3. 臨床効果

小委員会判定による 26 例の呼吸器感染症疾患別臨床効果と検出菌別臨床効果を Tables 3, 4 に示した。

## 1) 疾患別臨床効果

慢性気管支炎 10 例では CLDM 併用 4 日目で 9/10 (90.0%), CLDM 併用最終日判定でも 9/10 (90.0%) の有効率であった。気管支拡張症 8 例ではそれぞれ 1/8 (12.5%), 5/7 (71.4%) の有効率であった。びまん性汎細気管支炎 1 例は併用 4 日目まで効果がみられなかつたが、併用 7 日目では自覚症状の改善が認められ有効と判断した。肺炎 6 例では CLDM 併用 4 日目で 5/6 (83.3%), CLDM 併用最終日では 5/5 (100.0%) と全例有効であった。肺化膿症 1 例では併用効果が得られなかつた。

## 2) 検出菌別臨床効果

26 症例中 31 菌株分離されグラム陰性菌は 26 株 (83.9%), グラム陽性菌 5 株 (16.1%) であった。検出菌別有効率は各々 79.2% および 100% であった。

グラム陰性菌の内訳は *P. aeruginosa* 13 株 (50.0%), *E. coli* 3 株 (11.5%), *K. pneumoniae*, *H. influenzae* 3 株 (11.5%) および *M. (B.) catarrhalis* 2 株 (7.7%) の分離率であり、それぞれの臨床効果は 76.9%, 33.3%, 100%, 100% および 100% であった。一方、グラム陽性菌では 5 菌株ともすべて有効であった。

4. 咳痰内  $\beta$ -lactamase 活性と検出菌との関係

26 例中  $\beta$ -lactam 薬初回投与後に喀痰中  $\beta$ -lactamase 活性を測定し得た 23 例について検出菌との関係を Table 5 に示した。500  $\mu$ U/ml 以上の喀痰内  $\beta$ -lactamase 活性を認めた 10 例のうち 9 例が緑膿菌群による感染であり 1 例がブドウ球菌感染であった。

500~100  $\mu$ U/ml の中等度の  $\beta$ -lactamase 活性を認めた 8 例中 4 例 (50.0%) も緑膿菌であった。一方、測定限界以下 (5  $\mu$ U/ml 以下) の活性を示した 4 例のうち 1 例は緑膿菌が検出されたが *H. influenzae* 2 例, *Streptococcus pyogenes* 1 例であった。

5. 臨床効果と喀痰内  $\beta$ -lactamase 活性の変動

$\beta$ -lactam 薬初回投与後の喀痰中  $\beta$ -lactamase 活性が 500  $\mu$ U/ml 以上 (高度  $\beta$ -lactamase 活性群) を Fig. 2 の左側に、500  $\mu$ U/ml 以下 (中・低  $\beta$ -lactamase 活性群) を Fig. 2 の右側に示した。

高度の喀痰中  $\beta$ -lactamase の変動は 1 日目から 4 日目までに臨床効果が認められなかつた 9 例中 8 例が低下傾向を示し、1 例は増加していた。その後の CLDM の併用により 5 例はさらに低下傾向を示し、3 例は漸増傾向を示したが、1 例は増加していた。

これらの群の有効率は CLDM 併用 4 日目で 9 例中 2 例 (22.2%), CLDM 併用最終日では 5 例中 4 例 (80.0%) であった。一方、中等度・低  $\beta$ -lactamase 活性群では CLDM 併用 1 日目の喀痰中  $\beta$ -lactamase

Table 3. Clinical efficacy of concomitant therapy with clindamycin and a  $\beta$ -lactam drug (26 cases unresponsive to  $\beta$ -lactam drug)

Disease	Efficacy rate (excellent+good)		
	Day 4	Day 7	Final
Acute respiratory infection			
Pneumonia	0/6 (0.0%)	5/6 (83.3%)	5/5 (100%)
Lung abscess	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)
Chronic respiratory infection			
Chronic bronchitis	0/10 (0.0%)	9/10 (90.0%)	9/10 (90.0%)
Bronchiectasis	0/8 (0.0%)	1/8 (12.5%)	5/7 (71.4%)
Diffuse panbronchiolitis	0/1 (0.0%)	0/1 (0.0%)	1/1 (100%)
Total	0/26 (0.0%)	15/26 (57.7%)	20/24 (83.3%)

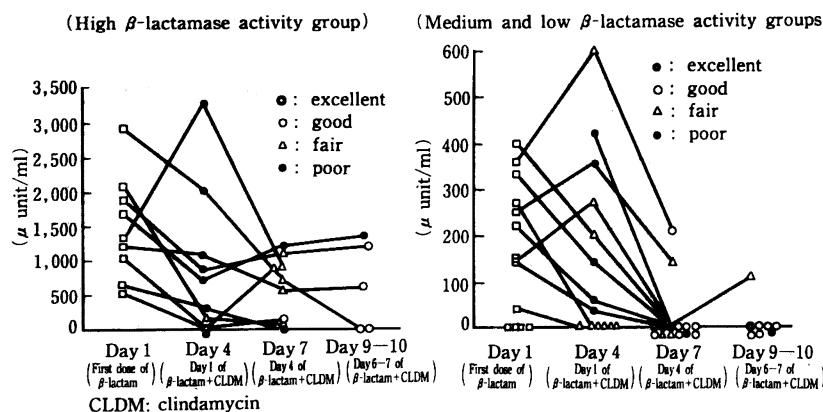
Table 4. Clinical efficacy by species of bacteria isolated (Total number of strains isolated)

Organism	No. of strain	Day 4 (single therapy)		Day 7 (combination therapy)		Final (combination therapy)	
		Strains responding	Efficacy rate	Strains responding	Efficacy rate	Strains responding	Efficacy rate
Gram-negative bacteria							
<i>P. aeruginosa</i>	26	0	(0.0%)	13	(50.0%)	19/24	(79.2%)
<i>P. stutzeri</i>	1	0	—	0	—	—	—
<i>X. maltophilia</i>	1	0	—	1	(100%)	1	(100%)
<i>E. coli</i>	3	0	—	1	(33.3%)	1	(33.3%)
<i>K. pneumoniae</i>	2	0	—	1	(50.0%)	2	(100%)
<i>H. influenzae</i>	4	0	—	4	(100%)	3/3	(100%)
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	0	—	2	(100%)	2	(100%)
Gram-positive bacteria							
<i>S. aureus</i>	5	0	—	5	(100%)	4/4	(100%)
<i>S. pyogenes</i>	1	0	—	1	(100%)	1	(100%)
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	3	0	—	3	(100%)	2/2	(100%)
Total	31	0	(0.0%)	18	(58.1%)	23/28	(82.1%)

(31 strains from 26 cases)

Table 5. Relationship between quantity of  $\beta$ -lactamase in sputum and organisms isolated (23 cases)

$\beta$ -lactamase in sputum* ( $\mu$ U/ml)	No. of cases	Organisms isolated
1,000≤	7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P. aeruginosa</i> (4)</li> <li>• <i>Pseudomonas</i> sp. + <i>X. maltophilia</i> (1)</li> <li>• <i>Pseudomonas</i> + <i>E. coli</i> (1)</li> <li>• <i>S. aureus</i> (1)</li> </ul>
500≤	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i> (1)</li> <li>• <i>P. aeruginosa</i> + <i>Micrococcus</i> sp. (1)</li> <li>• <i>P. stutzeri</i> (1)</li> </ul>
100≤	8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P. aeruginosa</i> (3)</li> <li>• <i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> (1)</li> <li>• <i>E. coli</i> (1)</li> <li>• <i>H. influenzae</i> (1)</li> <li>• <math>\alpha</math>-<i>Streptococcus</i> (1)</li> <li>• Unknown (1)</li> </ul>
100>	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>-<i>Streptococcus</i> (1)</li> <li>• <i>P. aeruginosa</i> (1)</li> <li>• <i>H. influenzae</i> (2)</li> <li>• <i>S. pyogenes</i> (1)</li> </ul>

\*  $\beta$ -lactamase found on Day 1Number countable:  $\geq 5 \mu$ U/mlFig. 2. Changes in clinical effect and sputum  $\beta$ -lactamase activity.

活性は 13 例中 10 例が減少し 3 例は増加していたが、有効率は CLDM 併用 4 日目で 14 例中 10 例 (71.2 %), CLDM 併用最終日では 8 例中 6 例 (75.0 %) であった。高度  $\beta$ -lactamase 活性群と中等度・低  $\beta$ -lactamase 活性群との有効率を  $\chi^2$  検定で比較すると CLDM 併用 4 日目では中等度・低  $\beta$ -lactamase 活性

群において有意に有効率が高い結果 ( $P < 0.05$ ) であったが、最終日では両者とも 80.0 %, 75.0 % の有効率を示し、有意差は見られなかった。

#### 6. 臨床効果と喀痰内 $\beta$ -lactamase 活性との相関関係

$\beta$ -lactam 薬初回投与後に喀痰中  $\beta$ -lactamase を測

Table 6. Correlation between clinical effects and sputum  $\beta$ -lactamase activity

	Correlation coefficient (r)	Probability (p)	Regression equation
High $\beta$ -lactamase activity group (n=9)	0.66521	p<0.01	y=1.84x-0.13
Medium/low $\beta$ -lactamase activity group (n=14)	0.6658	p<0.01	y=1.35x-0.38
All cases (n=23)	0.68256	p<0.001	y=1.79x-0.80

定した23症例において4日目、7日目および最終日の効果判定と喀痰中 $\beta$ -lactamase活性の対数値との相関関係を検討した(Table 6)。

全症例の23例では相関係数r=0.683, p<0.001で非常に高い相関関係が得られた。また高 $\beta$ -lactamase活性群では相関係数r=0.665, P<0.01および中等度・低 $\beta$ -lactamase活性群ではr=0.666, P<0.01であり、500 $\mu$ U/ml以上の高度 $\beta$ -lactamase活性群と500 $\mu$ U/ml以下の中・低 $\beta$ -lactamase活性群ともに高い相関性が得られた。

#### 7. 副作用および検査値異常

副作用は31例中2例で下痢および発疹の各1例(6.5%)の発現率であり、いずれも軽症であり投与継続可能であった。

検査値異常S-GOT軽度上昇(17→48)1例(3.2%)認められ治療終了後に正常値に復した。

#### III. 考 察

CLDMの $\beta$ -lactamase産生抑制作用は1983年Sandersらにより報告され<sup>7,8)</sup>その後本邦においては中浜ら<sup>3)</sup>がin vitroにおける詳細な検討を行い、さらに臨床例についても草野ら<sup>11)</sup>をはじめその他のいくつかの報告がなされている<sup>12,13)</sup>。

これらの成績が臨床的にどの程度の併用効果をもたらすかを検討するため、今回全国25施設においてさらに検討を加えた。

その結果、CLDMと $\beta$ -lactam剤併用療法の疾患別有効率は慢性気管支炎90.0%、気管支拡張症71.4%、肺炎100%で合計83.3%ときわめて高い有効率が得られた。

呼吸器感染症における他剤の併用療法における有効率をみると、latamoxef(LMOX)とtobramycin(TOB)の併用において67.7%<sup>14)</sup>、83.8%<sup>15)</sup>、肺炎においてはticarcillin(TIPC)とceftizoxime(CTZ)の併用療法で80%<sup>16)</sup>、cefmenoxime(CMX)とcef-

sulodin(CFS)で48.5%<sup>17)</sup>、cephem剤とminocycline(MINO)で60.9%<sup>18)</sup>との報告がなされている。これらの結果は背景因子がそれぞれ異なるため単純に比較はできないが、本臨床試験における有効率は、慢性閉塞性肺疾患に伴なう呼吸器感染症を対象とし、さらに $\beta$ -lactam剤単独(3日間投与)では効果の認められなかった症例に限定したにもかかわらず、このような高い有効率が得られたことは評価すべき結果であると思われた。

また、検出菌別臨床効果で綠膿菌に対して76.9%と高い有効率を示したことはこの併用療法が優れていることを裏付ける結果と考えられた。

そこで $\beta$ -lactam剤とCLDMとの併用効果においてCLDMの抗菌力以外の因子である $\beta$ -lactamase産生抑制作用の影響について検討するためには、 $\beta$ -lactam剤初回投与後の喀痰中 $\beta$ -lactamase活性を測定した23例において、喀痰中 $\beta$ -lactamase活性が測定限界以下(5 $\mu$ U/ml以下)の喀痰中 $\beta$ -lactamase活性を示した症例と喀痰中検出菌株がCLDMに感受性である症例を除き併用効果を検討する必要がある。すなわち、測定限界以下(5 $\mu$ U/ml以下)の喀痰中 $\beta$ -lactamase活性を示した4例と一般的にCLDMに中等度感受性および感受性菌株であるH.influenzae、S.aureus、S.pyogenes、 $\alpha$ -Streptococcusなどが検出された症例7例の合計8例(3例の重複あり)、さらに検出菌不明の1例を含めた合計9例を除いた14例で併用効果を検討してみた。

CLDM併用4日目の有効率は35.7% (5/14)であったが併用最終日では84.6% (11/13)の併用効果が得られた。一方、喀痰中 $\beta$ -lactamase活性と臨床効果との相関についてこの14症例で検討してみると、r=0.55951, p<0.01で相関性があり23例の相関係数r=0.683と比較すると多少低い結果であった。このように、CLDMの抗菌力の要素と $\beta$ -lactamase活

性に關係のない非產生症例を除いた 14 例においても臨床効果と喀痰中  $\beta$ -lactamase 活性との相関が認められることから、CLDM の併用により喀痰中  $\beta$ -lactamase 活性が抑制され、その結果  $\beta$ -lactam 剤本来の抗菌力が発揮されたものであると考えられた。

本試験では  $\beta$ -lactamase 活性測定のための喀痰の採取が容易にできるように 1 日目、4 日目、最終日とともに点滴終了後に行なったため、4 日目の検体（喀痰）は CLDM が併用された直後のものとなった。 $\beta$ -lactam 剤投与中に  $\beta$ -lactamase 活性が低下を示した症例（高  $\beta$ -lactamase 活性群：9 例中 8 例、中・低  $\beta$ -lactamase 活性群：9 例中 6 例）は CLDM の影響が無視できない結果と考えている。

事実、CLDM 投与後 1 時間という短時間に  $\beta$ -lactamase 產生抑制作用が認められているとの報告<sup>11,13)</sup> もなされている。今回の実施計画ではこの点の配慮が欠けていたものと思われた。

いずれにしても以上の結果から、CLDM には抗菌作用以外に  $\beta$ -lactamase 產生抑制効果があることが認められたが、本剤にはその他生体の免疫調整機能を有する薬剤としての報告もなされている<sup>19-23)</sup>。

第 1 に、CLDM は細菌の粘膜に対する adhesion を抑制する<sup>20,21)</sup> ことが報告されている。adhesion に関する factor として考えられる細菌の pili, fibronectin<sup>22)</sup> や glycocaryx<sup>23)</sup> などの細菌表面の factor を sub-MIC の濃度で抑制することが確認されている。

第 2 は細菌の貪食 (phagocytosis) にする報告である。ヒト多核白血球に貪食されにくい *S. pyogenes* を CLDM 1/2 MIC および 1/4 MIC で処理すると、菌体表層の M-蛋白産生を抑制し、多核白血球や単球に取込まれやすくなるとの報告である<sup>24,25)</sup>。また、*E. coli*<sup>26)</sup> や *S. aureus*<sup>27)</sup> においても同様な報告が見られる。

第 3 に貪食された細菌は細胞内で殺菌 (bacterial killing) されるが、CLDM は sub-MIC の濃度で *S. pyogenes*<sup>24)</sup> をはじめとし *E. coli*<sup>25)</sup>, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae*<sup>21)</sup> の細胞内殺菌を増強させる作用が認められている。また、本剤は多核白血球内に高濃度に移行し食細胞内での抗菌作用を増強することは広く知られているところである<sup>27-31)</sup>。

この他、CLDM には細菌のオプソニンを増強し貪食を容易にしたり<sup>24)</sup>、多核白血球の化学遊走 (chemotaxis) を増強する作用<sup>20,32)</sup> も認められている。

以上のように、CLDM には細菌の付着から始まる感染の成立から生体の感染防御機構、特に食細胞を中心とする生体防御系にプラスの作用を与えていていること

が考えられている。

今回の我々の臨床的検討からは CLDM に  $\beta$ -lactamase 產生抑制作用があること、これによる  $\beta$ -lactam 剤との併用効果を認められたがこの結果は前述した CLDM のもつ多くの作用が相加あるいは相乗的に作用した結果であることも考慮すべきと考えている。

Immunocompromised host の増加に伴ない複数菌感染症における  $\beta$ -lactamase 產生菌の重要性が問題視されている今日の感染症において、 $\beta$ -lactam 剤と CLDM の併用療法はどのような疾患が対象となりうるであろうか。

最近まで、臨床での CLDM の併用療法はグラム陽性菌や嫌気性菌に対するスペクトラムの拡大を目的として AZT との併用療法など呼吸器感染症および血液疾患に伴う敗血症などの疾患において検討されてきた<sup>33-38)</sup>。しかし、 $\beta$ -lactamase 耐性の観点からみると、 $\beta$ -lactamase 產生菌の増加、特に今後の問題としてプラスミド性のセファロスポリナーゼ產生株<sup>39)</sup> の増加が確認されている現在、 $\beta$ -lactam 剤の多くがその効果を失なうことが予想され、 $\beta$ -lactamase 阻害剤や產生抑制作用をもつ CLDM などの有用性はより高いものと言えるであろう。

このような観点から  $\beta$ -lactam 剤と CLDM との併用療法を考えた場合、グラム陽性菌や嫌気性菌そしてグラム陰性菌によって構成される複数菌感染症が適応として考えられる。呼吸器感染症では慢性気道感染症<sup>40)</sup>、その他の感染症では胆道感染症<sup>41)</sup>、腹腔内感染症<sup>42)</sup>、尿路感染症<sup>43)</sup>などの複数菌感染症に  $\beta$ -lactamase 產生菌の検出率は高く、これらの多くの感染症に対して本併用効果が期待できるものと思われる。

#### IV. 結 論

呼吸器感染症において CLDM と  $\beta$ -lactam 剤の併用は臨床的に有用であり、その効果は CLDM の抗菌作用以外の多くの作用のうちの  $\beta$ -lactamase 產生抑制効果がその一因であることを報告した。

#### 文 献

- 1) 伊藤昌男: 日米欧における抗菌薬の使用と開発状況。最新医学 44: 2458-2465, 1989
- 2) 中浜 力:  $\beta$ -lactamase 產生菌の現況と対策, Compromised host の感染症をめぐって。メディカル・ジャーナル社: 13-32, 1991
- 3) 中浜 力: 呼吸器感染症における耐性菌、 $\beta$ -lactamase 產生菌と MRSA 一。Prog. Med 10: 2527-2533, 1991
- 4) Livermore D M, Williams J D, Davy K W: Cepha-

- losporin resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, with special reference to the proposed trapping of antibiotics by beta-lactamase. *Chemioterapia* 4: 28~35, 1985
- 5) 横田栄作, 小笠原晃, 荒瀬宏明, 倉田恭江, 工藤忍, 中平和男, 小西孝男: 櫻井抗生物質製剤「オーグペニン静注用」の安全性とおよび配合変化。化学療法の領域 7: 147~167, 1991
- 6) 松島敏春, 池田博胤: 新しい抗菌剤および抗生素の展開, 一注射用セフム剤一。化学療法の領域 3: 1017~1023, 1987
- 7) Sanders C C, Sanders W E Jr, Goering R V: Influence of Clindamycin on Derepression of  $\beta$ -lactamase in *Enterobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 24: 48~53, 1983
- 8) Sanders C C, Sanders W E Jr, Goering R V: Effects of clindamycin on depression of  $\beta$ -lactamase in gram-negative bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (suppl. C): 97~104, 1983
- 9) 中浜 力, 中林美枝子, 副島林造: *In vitro* における clindamycin の  $\beta$ -lactamase 産生抑制作用。Prog. Med. 11: 2627~2634, 1991
- 10) 館田一博, 山口恵三: *E. cloacae*, *P. aeruginosa* および *H. influenzae* の  $\beta$ -ラクタム剤感受性に及ぼす sub-MIC クリンダマイシンの影響について。Prog. Med. 11: 2637~2645, 1991
- 11) 草野展周, 重野芳輝, 斎藤 厚: クリンダマイシンの  $\beta$ -lactamase 産生抑制効果における臨床的検討, 一喀痰内  $\beta$ -lactamase 活性の定量一。Prog. Med. 11: 2661~2667, 1991
- 12) 加藤はる, 渡辺邦友, 板東香おり, 加藤直樹, 上野一恵: Clindamycin の  $\beta$ -lactamase 高度産生性 *Bacteroides fragilis* に対する  $\beta$ -lactam 剤との併用効果。Prog. Med. 11: 2647~2652, 1991
- 13) 西畠利明, 国枝幸代:  $\beta$ -ラクタム抗生物質耐性菌における  $\beta$ -ラクタメースの分布とクリンダマイシンの  $\beta$ -ラクタメース産生抑制効果。Prog. Med. 11: 2655~2659, 1991
- 14) 高菜信吾, 他 (13 施設): 感染症に対する latamoxef と tobramycin の併用療法。最新医学 43: 133~144, 1988
- 15) 小田切繁樹, 伊藤 章, 中神和清, 天川孝則, 有田まさ孝, 今村博務, 内田聖子, 火田保世, 小竹原良雄: 呼吸器感染症に対する latamoxef (LMOX) と tobramycin (TOB) 併用療法の治療効果。最新医学 41: 838~857, 1986
- 16) 多野吉彦, 吉田 徹, 富沢貞夫, 池田博胤, 安達倫文, 木村 丹, 泰川昌信, 川西生泰, 松島敏春: 肺炎に対する ticarcillin, ceftizoxime 併用療法に対する臨床的研究。有効性, 投与量, 投与期間について。化学療法の領域 4: 1160~1168, 1988
- 17) 長野 勝, 松本慶蔵, 篠田 厚, 安武敬明, 盟月孝二, 城戸優光, 吉田 稔, 甲斐隆義, 中村良昭: 難治性呼吸器感染症に対する cefmenoxime 単独投与までは cefulodin の併用投与による評価。化学療法の領域 1: 591~598, 1985
- 18) 松本慶蔵, 宮戸春美, 力富直人, 原田知行, 野口行雄, 滝沢敏夫, 安井修司, 林 雅人, 円谷智夫: 呼吸器感染症における cephalosporin 剤と minocycline との併用効果の研究。化学療法の領域 1: 121~131, 1985
- 19) Vosbeck K, Mett H, Huber U, et. al.: Effects of low concentrations of antibiotics on *Escherichia coli* adhesion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 864~869, 1982
- 20) Lianou P E, Bassaris H P, Votta E G, et. al.: Interaction of subminimal inhibitory concentrations of clindamycin and Gram-negative aerobic organisms: effects on adhesion and polymorphonuclear leukocyte function. *J. Antimicrob. Chemother.* 15: 481~487, 1985
- 21) Doran J E, Rissing J P: Influence of clindamycin on fibronectin-staphylococcal interactions. *J. Antimicrob. Chemother.* 12 (Suppl. C): 75~83, 1983
- 22) Mayberry-Carson K J, et. al.: Bacterial adherence and glycocalyx formation in osteomyelitis experimentally induced with *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity* 43: 825~833, 1984
- 23) Gemmell C G, Peterson P K, Schmekking D, et. al.: Potentiation of opsonization and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* following growth in the presence of clindamycin. *J. Clin. Invest.* 67: 1249~1256, 1981
- 24) Gemmell C G, Abdul Amir M K: Effect of certain antibiotics on the formation of cellular antigens and extracellular products by group-A Streptococci. *Pathogenic Streptococci Reedbooks, Ltd. England*: 67~68, 1978
- 25) Bassaris H P, Lianou P E, Papavassiliou J T: Interaction of subminimal inhibitory concentrations of clindamycin and *Escherichia coli*: effects on adhesion and polymorphonuclear leukocyte function. *J. Antimicrob. Chemother.* 13: 361~367, 1984
- 26) Milatovic D, Bravny I, Verhoef J: Clindamycin-enhanced opsonization of *Staphylococcus aureus*. Proceeding of Symposium: Clindamycin and Modulation of Host Defence. Ed. Verhoef, J. *Excepta Medica*: 86~91, 1984
- 27) Johnson J D, Hand W L, Francis J B, King-Thompson N, Corwin R W: Antibiotic uptake by alveolar macrophages. *J. Lab. Clin. Med.* 95: 429~439, 1980
- 28) Prokesch R C, Hand W L: Antibiotic entry into human polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 21: 373~380, 1982
- 29) Hand W L, King-Thompson N, Steinberg T H: Interactions of antibiotics and phagocytes. *J. Antimicrob. Chemother.* 12: 1~11, 1983

- 30) Jacobs R F, Wilson C B: Intracellular penetration and antimicrobial activity of antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother* 12: 13~20, 1983
- 31) 古賀宏延, 中里博子, 長沢正夫, 朝長昭光, 重野芳輝, 山口恵三, 斎藤厚, 原耕平: 各種抗生素のヒト多型核糖中球内への移行に関する研究。*Chemotherapy* 33: 688~695, 1985
- 32) Gemmell C G, Abdul-Amir M: Antibiotic-Induced Changes in Streptococci with respect to their interaction with human polymorphonuclear leukocyte. *Leukocytes*: 810~811, 1982
- 33) 斎藤厚, 鈴山洋司, 重野芳輝, 他, Aztreonam併用療法研究会: 呼吸器感染症における aztreonam と clindamycin の併用療法に関する研究。*Chemotherapy* 33: 882~903, 1985
- 34) 松島敏春, 中村淳一, 矢野達俊, 徳光誠司, 谷口恭亮, 池田広胤, 富沢貞夫, 木村丹, 安達倫文, 田辺潤, 田野吉彦: 基礎疾患有し, 主に前投薬無効であった肺炎症例に対する AZT, CLDM の併用療法。*Prog. Med.* 8: 2691~2700, 1988
- 35) 津田昌一郎, 他 (4 施設): 血液疾患に併発した重症感染症に対する aztreonam・clindamycin 併用療法。*J.J. Antibiotics* 42: 1926~1937, 1989
- 36) 斎藤厚, 上田泰: わが国における各種感染症の clindamycin と aztreonam の併用療法に関する研究。*Chemotherapy* 37: 1264~1276, 1989
- 37) Takemoto Y, Kanamaru A, Nagai K, Hanshin Study Group of Hematopoietic Disorders and Infection: Randomised trial of combination antibiotic therapy in patients with hematological disorders RS. *J.J. Antibiotics* 43: 63~69, 1990
- 38) 清部晶夫, 他 (26 施設): 好中球減少状態の血液疾患者に併発した重症感染症に対する aztreonam と clindamycin の併用療法。*J.J. Antibiotics* 43: 1713~1722, 1990
- 39) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama T, et. al.: Beta-lactamase in gram-negative rods, Hiroshima J Med Sci 39: 65~69, 1990
- 40) 中浜力, 山田真理恵, 副島林造: 慢性気道感染症における化学療法。化学療法の領域 6: 246~255, 1990
- 41) 坂本幸具: 胆道感染症における胆汁  $\beta$ -lactamase 活性測定の臨床的意義。和歌山医学 42: 27~38, 1991
- 42) 岩井重富: 外科術後に合併する感染症。化学療法の領域 5: 2141~2156, 1989
- 43) 河田幸道: 複雑性尿路感染症に対する抗菌・抗生素の選択と投与法。日本臨床 44: 2598~2604, 1986

**A study of the clinical effects of clindamycin on respiratory infections  
—Focusing on inhibition of  $\beta$ -lactamase production—**

Atsushi Saito\*, Nobuchika Kusano and Hiroshi Fukuwara  
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

Rinzo Soejima\*, Chikara Nakahama\*\*, Yoshihito Niki and Koji Hashiguchi  
Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
Keizo Yamaguchi\*, Kazuhiro Tateda, Yoshikazu Ishii and Akira Ohno  
Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

Masumi Tomisawa  
Sapporo Social Insurance General Hospital

Akira Watanabe  
Department of Respiratory Medicine, Institute for Developing,  
Aging and Cancer, Tohoku University

Kazunao Niitsuma  
Department of Internal Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

Masaki Arakawa and Kouichi Wada  
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

Mitsuru Hayase

Department of Clinical Pathology School of Medicine, Kanazawa Medical University

Satoshi Iwata

Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital

Koichiro Nakata

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Takashi Inamatsu

Director of Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Izumi Hayashi

Internal Medicine, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

Harumi Shishido

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Yasuo Matsuoka

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Shigeki Odagiri

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Diseases Center

Shigeo Takizawa

Respiratory Medicine, Seirei Mikatahara General Hospital

Masahito Kato

Internal Medicine, NTT Toukai General Hospital

Toshiyuki Yamamoto

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Keiichi Mikasa, Masayoshi Sawaki and Nobuhiro Narita

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical College

Masao Kuwabara

Third Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital

Isao Nakamura

Division of Internal Medicine, Yamaguchi Central Hospital

Yoshihiro Takizawa

Internal Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital

Hozumi Yamada

Department of Internal Medicine, Saga Medical School

Masaru Nasu

The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Keizo Matsumoto and Atushi Takahashi

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Kohei Hara, Hironobu Koga and Shigeru Kohno

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University

\*A member of the Committee to Evaluate Clinical Efficacy

\*\*A member of the Committee to Evaluate Clinical Efficacy; now at Nakahama Clinic

The efficacy and safety of injectable clindamycin-2-phosphate (CLDM) and a  $\beta$ -lactam antibiotic in combination were assessed at 25 institutions in Japan, focusing especially on CLDM's inhibitory effect on the production of  $\beta$ -lactamase. A total of 31 cases were included in the study. There were 4 cases that responded well to the  $\beta$ -lactam antibiotic alone and the one case also treated with a steroid. The other 26 cases consisted of 10 cases of chronic bronchitis, 8 of bronchiectasis, 1 of diffuse panbronchiolitis, 6 of pneumonia, and 1 of lung abscess. The medication was started with intravenous drip infusion of a recommended dose of  $\beta$ -lactam antibiotic divided in two doses, and when the drug did not show efficacy by treatment day 3, 1,200–2,400 mg/day of CLDM in two equal doses was added starting on day 4. CLDM was given generally up to day 7, but up to day 10 in some cases, to assess the efficacy of combination therapy. Final clinical efficacy was good in 90.0% (9/10) of the cases of chronic bronchitis, 71.4% (5/7) of the cases of bronchiectasis, 100% (1/1) of the cases of diffuse panbronchiolitis, and 100% (5/5) of the cases of pneumonia, but poor in the single case of lung abscess. Sputum  $\beta$ -lactamase activity had decreased by day 4 of combination therapy in all cases which had shown low or moderate (<500  $\mu$ U/ml)  $\beta$ -lactamase activity before the addition of CLDM. In 8 of the 9 patients with high  $\beta$ -lactamase activity (>500  $\mu$ U/ml), it started to tend to decline on day 1 of combination therapy. Clinical efficacy and  $\beta$ -lactamase activity were correlated:  $r=0.665$  ( $p<0.01$ ) in the high  $\beta$ -lactamase activity group and  $r=0.666$  ( $p<0.01$ ) in the low/moderate activity group. Side effects were noted in 2 of the 31 cases, but both were mild and allowed continued treatment. A slight rise in S-GOT was detected in one case, but it returned to normal after the completion of therapy. These findings suggest the clinical usefulness of combination therapy with CLDM and a  $\beta$ -lactam antibiotic, partly due to CLDM's inhibitory effect on the production of  $\beta$ -lactamase.