顎・口腔領域における Clindamycin の使用経験

Clinical studies on Clindamycin in oro-maxillary field.

早稲田正紀・内山 文博・御子柴晴行・高 井 宏・村瀬 正雄

Masaki WASEDA, Fumihiro UCHIYAMA, Haruyuki MIKOSHIBA,
Hiroshi TAKAI, Masao MURASE

1. 緒 言

近年、感染症に対する抗生物質の効果は、耐性菌の発現増加により相当数の無効例が認められるようになった。このため Spectrum が広く、副作用が少なく、他抗生物質との交叉耐性を有さず、かつ耐性発現率の低い抗生物質の研究、開発が各国において行なわれている。

最近、Upjohn 社において Lincomycin (以下 LCM と略) の新しい誘導体 Clindamycin (7-chloro-7-deoxy lincomycin) (以下 CLDM と略) が開発された。これは LCM より高血中濃度が得やすく、少ない投与量で十分な臨床効果が期待でき、しかも相対的に毒性が低くなることが推察される新剤である。

私達は、口腔感染症より分離した病原性菌の感受性および血中濃度について検討を加え、さらに口腔外科領域の各種急性感染症の治療ならびに手術後の感染予防に本剤を使用し若干の知見を得たので報告する。

2. 基礎的検討

1) 血中濃度

黄色ブドウ球菌 209 P 株を試験菌とする川上氏重層法により血清中濃度を測定した。標準曲線は Upjohn 社より提供された Clindamycin 標準サンプルを滅菌蒸留水で溶解し、100 mcg より 0.195 mcg までの 10 階級の標準希釈系列を所定の試験管培地に重層し、直ちに 37°C で 16 時間培養し、その時の菌発育阻止帯の長さより求めた。

実験対象は平均体重 63kg の健康成人、男子 3 名であり、投与方法は、早朝空腹時に本剤 1 capsule (150mg) を内服させ、30 分、1、2、3、6、12 時間後と定時的に肘正中静脈より採血し、血清を分離して被検液とした。

実験結果は表 1、2 に示すごとく、30 分値は 1.80mcg/ml (平均 1.42mcg/ml) であり、1 時間値は 1.87~2.23mcg/ml (平均 2.12mcg/ml) と peak を示し、

表 1 血 中 濃 度 Clindamycin 150 mg

	0.5h	1 h	2 h	3 h	6 h	12h
53kg	1.45	2.15	1.68	1.17	0.45	0.09
60kg	0.98	1.87	1.40	0.82	0.21	—
78kg	1.80	2.23	1.88	1.43	0.68	0.15
平 均	1.42	2.12	1.64	1.14	0.44	0.08

表 2 Clindamycin 血中濃度

12 時間後においても、3 例中 2 例に残存を認めた。

2) 感受性試験

感受性検査を行なった菌は、本シリーズの口腔感染より新しく分離したもの、ならびに最近分離された新鮮な Staphylococcus aureus 10 株、Staphylococcus epidermidis 10 株、α-Streptococcus 10 株の計 30 株である。

感受性検査は、Brain-Heart infusion broth により増菌した上記菌を通法のごとく混濁法による 1 濃度 Disk 法 (昭和 Disk) により行なった。なお CLDM Disk のみは Upjohn 社より提供された 3 濃度 Disk 法により行なった。

検査の結果は、表 3、4 に示すごとく、CLDM 感受性は、卅 (きわめて感受性) 24 株 80%、卅 (かなり感受性) 4 株 13.3%、耐性 2 株 6.7% であった。

なお以上の菌の外に、本シリーズの感染症より Diplococcus, Neisseria, Corynebacterium などを分離したが、感受性検査は行なわなかった。

東京女子医科大学口腔外科学教室 (主任: 村瀬 正雄教授)
Department of Oro-Maxillo-Facial Surgery, Tokyo Women's Medical College (Chief: Prof. Masao Murase)
受付 昭和 46 年 3 月 12 日

表 3 分離菌の各種薬剤感受性

No.	分離菌	PC	SM	CP	TC	KM	EM	LM	OL	LCM	CLDM
1	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
3	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
14	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
15	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
17	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18	Staph. epi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
20	Staph. aur	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
23	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
26	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
27	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
28	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
29	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
30	α -str	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

表 4 Clindamycin の薬剤感受性

	卅	卅	+	—	計
Staph. ar	6(60%)	2(20%)	0	2(20%)	10
Staph. epi	10	0	0	0	10
α -str	8(80%)	2(20%)	0	0	10
計	24(80%)	4(13.3%)	0	2(6.7%)	30

3. 臨床的検討

1) 使用薬剤および投与方法

使用薬剤は Upjohn 社より提供を受けたもので Clindamycin Hydrochloride 150mg 含有している capsule である。

投与方法は、1 日量 600mg を規準とし、年令、体重、症状により適宜増減 (450mg～900mg) し、1 日 3～4 回に分服させた。

2) 投 与 対 象

投与対象は、東京女子医科大学口腔外科学教室を訪れた、内科的疾患を有さず、かつ妊婦でない患者の内、急性口腔感染症および要手術患者の計 58 例である。

これらの内感染症治療群は、急性化膿性歯槽骨膜炎 13 例、急性化膿性顎骨膜炎 9 例、急性化膿性智歯周囲炎 10 例、急性化膿性顎骨髄炎 1 例、口腔底蜂窩織炎 1 例

の計 34 例であり、術後感染予防群は、埋伏智歯抜去 7 例、完全骨性埋伏歯抜去 1 例、抜歯 (骨削除および歯牙分離を要したもの) 3 例、歯根端切除 5 例、歯肉切除 2 例、顔面口腔内裂傷 2 例、骨折 4 例の計 24 例であった。

3) 臨床成績

感染症治療群の効果は表 5、6 に示すごとく、著効 10 例 29%、有効 20 例 59%、無効 4 例 12% であり有効率は 88% であった。次に著効を 2、有効を 1、無効を 0 とした効果点は 1.1765 であった。

なお、効果判定規準は、投与後 3 日以内に主症状の著しい改善を認めたものを著効 (++)、5 日以内に相当度の改善を認めたものを有効 (+) とし、投与後症状の改善を認められないか、または増悪傾向を示したものを無効 (－) とした。

次に術後感染予防群の効果は、24 例全例ともその目的を達し、有効と判定された。

なお、本成績には観察不十分による効果不明例は除外した。

4) 分 析

感染症治療群の疾患別効果は表 6 に示すごとくで、それぞれの効果点は急. 化. 歯槽骨膜炎は 1.0769、急. 化. 顎骨骨膜炎 1.1111、急. 化. 智歯周囲炎 1.4000 であり効果平均点は、1.1765 であった。

表 6 疾患別効果

	著効	有効	無効	計	効果点
急. 化. 歯槽骨膜炎	3	8	2	13	1.0769
急. 化. 顎骨骨膜炎	3	4	2	9	1.1111
急. 化. 智歯周囲炎	4	6	0	10	1.4000
急. 化. 顎骨骨髄炎	0	1	0	1	
口腔底蜂窩織炎	0	1	0	1	
計	10	20	4	34	1.1765
百 分 率 (%)	29	59	12	100	

表 7 急性口腔感染症における抗炎症剤併用による効果

	著効	有効	無効	有効率	効果点
併用群	6	12	1	95%	1.2632
19 例	32%	63%	5%		
非併用群	4	8	3	80%	1.0667
15 例	27%	53%	20%		

感染症治療に対する本剤と Bucolom、Bromelein、Benzylamine などの消炎剤の併用による効果は表 7 に示すごとく、併用群 19 例中、著効 6 例 32%、有効 12 例 63%、無効 1 例 5% であり有効率は 95%、効果点は 1.2632 であり、非併用群 15 例では、著効 4 例 27%、有効 8 例 53%、無効 3 例 20% であり有効率 80%、効果

表5 急性口腔感染症に対する Clindamycin の効果

No	氏名	性	年齢	部位及び診断名	1日量	日数	併用剤	局所処置	培養	備考	副作用	効果
1		♂	60	[M] 部急・化・顎骨骨髓炎	600mg	4	抗炎症剤	切開洗滌	str (No.21), gram (-)Bac, Neisseria		-	+
2		♀	23	[8] 部急・化・智歯周囲炎	"	6	"	"	"		-	+
3		♀	25	[8] "	"	5	"	"	"		-	+
4		♀	21	[8] "	"	3	抗炎症剤	切開	"		-	+
5		♂	26	[8] "	"	3	"	洗滌	"		-	+
6		♂	25	[8] "	"	5	抗炎症剤	"	"		軽度腫脹	+
7		♀	23	[8] "	"	5	"	"	"		-	+
8		♀	21	[8] "	"	5	"	"	"		-	+
9		♀	21	[8] "	"	4	抗炎症剤	切開	-		-	+
10		♀	42	[345] 部急・化・顎骨骨髓炎	"	9	"	"	Str (No.22), gram (-)Bac, Str (No.23), Neisseria, Str (No.24), Staph (No.17),	10日後抜歯	-	+
11		♂	63	[M] 部急・化・歯槽骨膜炎	450	6	"	"	"		-	+
12		♀	5	[E] "	"	5	"	"	"		-	+
13		♂	9	[D] "	"	3	"	洗滌	-	他剤へ変更	-	-
14		♂	20	[8] 部急・化・智歯周囲炎	600	5	抗炎症剤	"	Staph (No.18)		-	+
15		♀	42	[M] 部急・化・顎骨骨髓炎	450	7	"	切開	Str (No.25), Neisseria, Coryne, Staph (No.19), Str (No.26),		-	+
16		♀	5	[E] 部急・化・歯槽骨膜炎	"	4	"	"	"		-	+
17		♂	10	[E] "	"	4	"	"	-		-	+
18		♀	46	[6] "	600	3	抗炎症剤	"	Staph (No.20),		-	+
19		♂	70	[6] "	"	6	"	洗滌	-		-	+
20		♀	21	[7] "	"	6	"	根治、切開	"		-	+
21		♀	25	[1] "	"	5	"	"	"		-	+
22		♀	22	[8] 部急・化・智歯周囲炎	900	3	"	洗滌	"		-	+
23		♀	33	[M] 部急・化・顎骨骨髓炎	600	2	抗炎症剤	切開	-		-	+
24		♀	23	[M] "	"	6	"	"	-	腹痛(+) 他剤へ 妊娠3ヶ月CPへ変更	嘔気	-
25		♀	27	[M] "	"	5	抗炎症剤	"	-		-	-
26		♀	50	[M] "	"	6	"	"	Neisseria, Str (No.27), gram (-)Bac, Str (No.28), Neisseria, Diploco, Str (No.29), gram (-)Bac,		-	+
27		♀	46	[5] 部急・化・歯槽骨膜炎	"	5	"	"	"		食欲不振	+
28		♂	10	[D] "	450	4	"	洗滌	"		-	+
29		♂	54	[6] "	600	3	"	"	-	3日後断服(+)他剤へ	-	-
30		♀	60	[345] 部急・化・顎骨骨髓炎	"	9	抗炎症剤	切開	-		-	+
31		♂	13	[M] 部急・化・顎骨膜炎	450	6	"	"	"		-	+
32		♂	10	口腔底蜂窩織炎	"	9	"	"	"		-	+
33		♀	26	[M] 部急・化・顎骨膜炎	600	6	"	"	Str (No.30), Neisseria, Diploco,		食欲不振	+
34		♀	24	[8] 部急・化・智歯周囲炎	"	5	"	洗滌	"		-	+

点は 1.0667 であった。

以上の結果より両者の重症度分布にはほとんど差のないことから抗炎症剤との併用がより有効であることを示しているものと推定された。

5) 副作用

特に本剤によると思われる重篤な副作用は認められなかったが、嘔吐感を訴えたもの 2 例、食欲不振 2 例の計 4 例を認めたが、いずれも軽度で投与を中止するには至らなかった。

4. 考 案

口腔外科領域は、解剖学的特質により、きわめて多くの感染症が頻発し、その主働菌は Gram 陽性球菌であることが多いが、一般的には混合感染である。その治療には Spectrum が広く、口腔常在菌は耐性の発現率が高いことから耐性の少ないものが望ましい。また少量にて高血中濃度が持続するもので、副作用が少なく、かつ服用の簡便なものが好ましい。

今回 Upjohn 社より提供された CLDM はすでに臓器内濃度や血中濃度が高いことが報告されているが、著者らの検討においても、本剤 150mg、1 回投与時の血中濃度は、60 分で 2.12mcg/ml の値を示していることから、比較的少量投与で、高い血中濃度が得られることが認められた。

次に感受性検査は、新しく分離された Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, α -streptococcus, など計 30 株を対象として本剤および他の 9 種の抗生物質、すなわち Penicillin (以下 PC と略)、Chloramphenicol (以下 CP と略)、Tetracycline (以下 TC と略)、Kanamycin (以下 KM と略)、Erythromycin (以下 EM と略)、Leucomycin (以下 LM と略)、Oleandomycin (以下 OM と略) について Disk 法により比較検討した。その結果 CLDM は LCM よりやや感受性が高く、CLDM-LCM 耐性株を 2 株認めたが、CLDM のみの単独耐性獲得例は認められなかった。

次に臨床使用成績は、感染症 34 例、感染予防 24 例の計 58 例に使用し、前者においては、有効率 88%、効果平均点 1.1765 を得た。また後者においては、全例ともその目的を達した。

感染症治療における抗炎症剤の併用による効果差は、併用群では有効率 95%、効果点 1.2632、非併用群では有効率 80%、効果点 1.0667 であり、このことより、抗炎

症剤との併用が、より有効であることが推定できる。

また、15 才未満を除外した感染症治療群の 1 日平均投与量は 611mg であり、他の抗生物質の平均投与量より著しく少量であった。

なお、本シリーズ患者の局所処置であるが、必要に応じ、膿瘍切開、洗滌、あるいは根管拡大による排膿路造設などの Routine な処置を加えた。

以上の成績より、従来の抗生物質より少ない投与量で、ほぼ同等の効果が得られると思われる。またこのことより相対的に毒性が低くなることが推察され、私達の検討において本剤による重篤な副作用が認められなかったことにより CLDM は臨床上使用しやすいものの 1 つと考えられる。

5. 結 論

私達は東京女子医科大学口腔外科学教室を訪れた患者の内、内科的疾患を有さず、かつ妊婦でない急性口腔感染症 34 例、ならびに感染予防 24 例の計 58 例に Clindamycin を使用し、次の結論を得た。

- 1) 感染症治療群では有効率 88%、また感染予防群では全例ともその目的を達した。
- 2) 特記すべき副作用は認められなかった。
- 3) 15 才未満を除外した 1 日平均投与量は 611mg であった。
- 4) 血中濃度は 1 時間で Peak に達し、かつ持続的であった。
- 5) 口腔感染症より分離した Gram 陽性病原菌の耐性は少なかった。

文 献

- 1) 田中幸男：病原性ブドウ球菌の抗生剤耐性獲得並びに耐性獲得阻止に関する研究。名古屋市立大学医学雑誌 15: 3 1964。
- 2) 小酒井 望：細菌の薬剤耐性。医学書院、東京、1955
- 3) 第 64 回歯科薬物療法研究会：新抗生物質 Lincomycin について。日口外誌 13: 95 1967。
- 4) 中沢昭三、他：Clindamycin に関する細菌学的研究。Chemotherapy 17: 752 1969。
- 5) 大久保 潤、他：Clindamycin の実験的、臨床的研究。Chemotherapy 17: 783 1969。
- 6) 真下啓明、他：Clindamycin (7-chloro-7-deoxylincomycin) の基礎および臨床検討。Chemotherapy 17: 793 1969。
- 7) 岩沢武彦、他：Clindamycin に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 17: 908 1969。