

小児科領域における Clindamycin の基礎的ならびに臨床的検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊・竹下尚徳
 宇野 進・岡田一穂 八森 啓・大滝千佐子
 東大分院小児科

Lincomycin より抗菌力が 4~8 倍強力であるといわれている Clindamycin (7-Chlorolincomycin)¹⁾ について、小児科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行なったので報告する。

I. 抗菌力について

昭和 42 年 3 月より同年 11 月までの 9 カ月間において、当院小児科に入院または外来を訪れた小児の肺炎および急性気道感染症の咽頭より分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 90 株について、Clindamycin に対する感受性を測定し、同時に LCM および各種 Macrolide 系抗生物質ならびにその他の常用抗生物質に対する感受性も測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法²⁾に準ずる平板寒天稀釈法、使用培地は栄研の Heart infusion 寒天培地、pH 7.0 で、接種菌量は 1 夜ブイオン培養のものを、10⁶/ml 個に稀釈して、その 1 白金耳を使用した。抗生物質の濃度段階はすべて 100 mcg/ml からの 2 倍階段稀釈により、また感受性測定値は、すべて MIC であらわし、表 1 に示した。

Coagulase 陽性菌の Clindamycin に対する MIC は、90 株中 72 株が 0.2 mcg/ml の値を示した。0.39 mcg/ml のもの 4 株、0.78 mcg/ml のもの 1 株、1.56 mcg/ml のもの 5 株であり、Clindamycin の抗菌力は優れた成績を示した。しかし、Clindamycin に対し 6.25 mcg/ml の MIC を示すものが 5 株、100 mcg/ml 以上のものが 3 株と僅かながら耐性菌は存在した。

LCM との交叉耐性の有無をしらべると、図 1 に示したように、Clindamycin に 0.2 mcg/ml の MIC を示す菌の大部分は、LCM に対しては 0.78 mcg/ml か 1.56 mcg/ml の MIC を示めし、確かに、Clindamycin は LCM に比して 4~8 倍の抗菌力を示した。しかし、感受性が悪くなるに従つて、Clindamycin と LCM との抗菌力には差が少なくなり、LCM に 100 mcg/ml 以上の MIC の菌は Clindamycin でも 100 mcg/ml 以上の MIC を示めている。

このような関係は、EM を始めとする Macrolide 系抗生物質との間においても、図には示さなかつたがほぼ同様な相関を示めしていた。

しかし、他の PC, SM, TC 等の常用抗生物質にくらべると耐性菌の出現頻度は低く、抗菌力は Macrolide 系抗生物質に類似した優れた抗生物質であるといえる。

II. 吸収排泄について

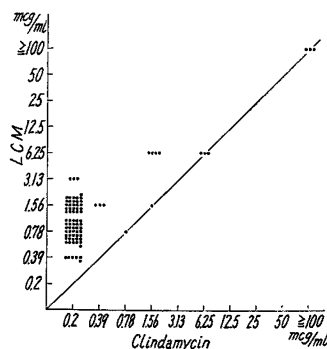
Clindamycin の経口投与時の血中濃度と尿中排泄率を 3 例の学童について行ない、2 例については LCM と cross over した。他に 1 例 LCM についてののみ、対照と

表 1 Coagulase 陽性ブドウ球菌の各種薬剤に対する感受性
 平板寒天稀釈法 培地 HI 寒天(栄研) pH 7.0
 接種菌量 10⁶/ml 1 白金耳

薬剤名	MIC (mcg/ml)										
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
CLM		72*	4	1	5		5				3
LCM			6*	38	30	3	8	2			3
EM	67*	4		5	1	3	1	4		1	4
OM				1	1*	82		1			5
LM			1	6	34*	38	5			1	5
PC	16*	17	10	5	3	2	6	14	7	4	6
SM		2	16*	26	19	4	3	1	5	4	10
TC			1*	22	18	12	11		3	5	18
CP				3	4*	78	3			1	1
KM		38	19*	20	5	2		2	2	1	1

* は Staph. aur. 209P 株の MIC

図 1 Coagulase 陽性菌における Clindamycin と LCM の交叉耐性



して測定したものがある。

血中濃度および尿中排泄量の測定法は、鳥居・川上の重層法³⁾を用い、使用菌株は *Str. hemoly. California No. 1* 株である。同菌の Clindamycin に対する MIC は 0.05 mcg/ml である。

Clindamycin の投与量はそれぞれ 7.5 mg/kg 1 回とし、早朝空腹時に経口服用せしめ、血中濃度は服用前および服用後 1 時間、2 時間、4 時間、6 時間および 8 時間に採血した静脈血の血清について測定した。尿中排泄量は血中濃度測定と同時にしない、Clindamycin 服用後 2 時間、4 時間、6 時間および 8 時間で、全尿を回収し、その尿中の濃度を測定し、尿量から Clindamycin の含有全量を換算し、投与量との比でもつて尿中排泄率とした。

血中濃度の測定成績は表 2 に示す。Clindamycin の血中濃度の peak は服用後 1 時間目にあり、それぞれ、3.8 mcg/ml, 4.6 mcg/ml, 5.6 mcg/ml の値を示し、その後漸減し、8 時間では、0.4 mcg/ml, 1.5 mcg/ml, 0.5 mcg/ml の値を示した。これに比し、LCM の血中濃度は、cross over した 2 例では、peak は投与後 2 時間目にあり、それぞれ 4.4 mcg/ml, 2.4 mcg/ml の値を示し、8 時間後も、なお 2.4 mcg/ml, 1.5 mcg/ml の値を示した。LCM のみを経口投与した 1 例では、peak は 1 時間目にあつたが、これも 8 時間では 1.0 mcg/ml の値を示している。以上を平均すると (図 2), Clindamycin の血中濃度は、1 時間目で 4.7 mcg/ml の peak を示し、2 時間で 3.2 mcg/ml, 4 時間で 2.3 mcg/ml, 6 時間で 1.5 mcg/ml, 8 時間で 0.8 mcg/ml となる。いつぼう、LCM の血中濃度は 1 時間目では 1.9 mcg/ml, 2 時間目では 3.1 mcg/ml の peak となり、4 時間目で 2.8 mcg/ml, 6 時

表 2 小児における 7-Chloro-lincomycin の血中濃度 (7.5 mg/kg 1 回早朝空腹時投与。一部 Cross over) 鳥居・川上の重層法・使用菌株: *Str. β. Calif. No. 1*

氏名	性	年齢	投与量	薬剤名	血中濃度 (mcg/ml)				
					1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	8 時間
♂	才	12	300 mg	7C-LCM LCM	3.8	2.1	1.6	1.1	0.4
					1.2	4.4	3.6	3.0	2.4
♂	才	8	150 mg	7C-LCM LCM	4.6	4.3	3.4	2.5	1.5
					1.6	2.4	2.6	1.9	1.5
♂	才	10	300 mg	7C-LCM LCM	5.6	3.2	1.9	1.0	0.5
					—	—	—	—	—
♀	才	6	150 mg	7C-LCM LCM	—	—	—	—	—
					3.0	2.5	2.3	2.1	1.0
平均				7C-LCM LCM	4.7	3.2	2.3	1.5	0.8
					1.9	3.1	2.8	2.3	1.6

図 2 小児における 7-Chloro-lincomycin の血中濃度 (7.5 mg/kg 1 回筋注による Lincomycin との Cross over での比較)

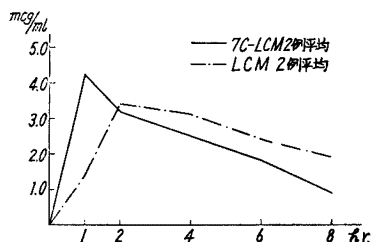


表 3 小児における 7-Chloro-lincomycin の尿中排泄率 (7.5 mg/kg · 1 回筋注。一部 Cross over) 鳥居・川上の重層法 使用菌株: *Str. Calif. No. 1*

氏名	性	年齢	投与量	薬剤名	尿中排泄率 (%)				
					2 時間	4 時間	6 時間	8 時間	計
♂	才	12	300 mg	7C-LCM LCM	4.05	1.28	1.28	3.25	9.87
					1.20	1.28	2.17	0.91	5.56
♂	才	8	150 mg	7C-LCM LCM	0.33	2.60	1.73	2.01	6.67
					2.77	1.02	1.28	0.33	5.40
♂	才	10	300 mg	7C-LCM LCM	4.26	4.26	1.08	—	9.60
					—	—	—	—	—
♀	才	6	150 mg	7C-LCM LCM	—	—	—	—	—
					1.56	1.48	1.66	—	4.70
平均				7C-LCM LCM	2.88	2.71	1.36	2.63	8.27*
					1.84	1.26	1.70	0.62	5.48*

* Cross over 2 例の平均

間目で 2.3 mcg/ml, 8 時間では 1.6 mcg/ml の値となり、図に示すと図 2 のごとくなる。Clindamycin は LCM に比して、消化管からの吸収はよいが、尿中への排泄もやや速いのではないかという印象を受ける。

尿中排泄率をみると表 3 に示すように、平均値でみると、Clindamycin は 8 時間目までの合計で 8.27%、LCM は 5.48% とやはり Clindamycin の排泄率のほうがややよい成績が出ているが、他の常用抗生剤に比し、Clindamycin の活性物質の尿中への排泄が特によいというものではない。

以上のことから考えると、Clindamycin の小児における投与量は幼児学童では 15~20 mg/kg を、1 日 3 回に分けて 8 時間ごとに経口投与することで臨床効果は期待できるものと考ええる。

III. 臨床使用成績

Clindamycin は昭和 42 年 10 月より昭和 43 年 7 月までの間に、当院小児科に入院または外来を訪れた 35 例

表4 小児の急性感染症における Clindamycin の臨床使用成績
 使用量 幼児 学童 15~20 mg/kg/日を3~4回に分け、毎6時間毎または毎食前と就寝前に服用

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌			有効	無効	副作用
		Coagulase (+) Staph. aur.	Str. β	H. inf.			
急性咽頭炎	6	4 (1)			4	2	下痢 腹痛 1
急性扁桃炎	8	5 (1)	2 (1)		6	2	下痢 腹痛 1
急性気管支炎	7	3 (1)		1 (1)	5	2	腹痛 1
急性化膿性頭部リンパ腺炎	2	2 (2)			0	2	嘔吐 1
膿皮症	3	3			3	0	下痢・腹痛 1
合計	26	17 (5)	2 (1)	1 (1)	18	8	下痢 腹痛 3 腹痛 1 嘔吐 1

() は無効例

有効率 18/26=69.2%

の急性上気道感染症および2例の急性化膿性頭部リンパ腺炎と3例の膿皮症、計40例の小児に使用している。Clindamycinの使用量は、ClindamycinのCoagulase陽性ブドウ球菌に対する感受性分布および血中濃度から考え、15~20 mg/kg/日とし、3~4回に分けて、分3の時は毎8時間ごと、分4の時は毎食前とねる前に服用せしめた。あわせて、当院小児科外来を訪れた急性気道感染症の中、当初対症療法を行なつたもの35例を無作為にえらび、対照群とした。Clindamycin治療群の中、効果判定を行ない得たものは26例で残りの9例は、途中より来院しなくなつたものが大部分で、中に3例、診療途中より麻疹であることが判明して、効果判定より除外したものがあつた。対照群では、35例中26例が終始対症療法のみを行なつており、残りの9例は、来院しないもの5例、途中より他の治療に切りかえたもの3例、麻疹であつたもの1例で効果判定より除外した。

治療効果判定は、急性気道感染症では、治療開始後発熱、胸部・咽頭所見などの主症状が72時間以内に消失したものを有効経過をとつたものと判定して有効群とし、72時間以上経過しても主症状の消失しないものを無効群と判定した。対照群についても同様な効果判定を行ない。急性気道感染症以外の疾患についての効果判定も、これに準じた。この効果判定の意義については、すでに述べてあるので、ここでは省略する。

Clindamycinを使用した治療成績を表4に示す。急性咽頭炎の6例では4例で有効、急性扁桃炎の8例では6例が有効、急性気管支炎の7例では5例が有効、急性化膿性頭部リンパ腺炎の2例では2例とも無効、膿皮症3例では3例とも有効、合計26例中18例が有効、有効率69.2%の成績を得た。

ここで注意しなくてはならないのは、急性化膿性頭部リンパ腺炎2例が無効であつたことであつて、急性化膿性

頭部リンパ腺炎にはClindamycinは無効であるような印象をうける。1例は起炎菌のCoagulase陽性ブドウ球菌に対するClindamycinのMICは0.78 mcg/mlであつたが、本剤は嘔吐を繰り返しており、おそらくClindamycinの吸収が充分でなかつたと考えられる。他の1例は、起炎菌のCoagulase陽性ブドウ球菌はClindamycin 100 mcg/ml以上のMICを有する高度耐性菌であり、そのために無効であつたと考える。溶連菌を検出した急性扁桃炎2例の中、1例が無効であつたが、これもClindamycin投与2日目より下痢・腹痛を起してあり、一時下熱したが、4日目より再び発熱した症例で、Clindamycinの消化管よりの吸収に支障があつたのかもしれない。

インフルエンザ菌を検出した急性気管支炎の1例が無効であつたのは止むを得ないと考える。検出されたCoagulase陽性ブドウ球菌が、ただちにすべてその病因菌であつたとは断定できないが、いちおう病原菌と考えて表に示めすと、全部で、17例が検出され、うち5例に無効、有効率70.6%の成績となり、ブドウ球菌による感染症には有効な薬剤であると考えられる。

いつぼう、対症療法のみをおこなつた対照群での治療成績は、表5に示めすとおり、26例中10例は有効経過で有効率38.5%となり、Coagulase陽性ブドウ球菌が検

表5 対照群

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌	有効	無効
急性咽頭炎	8	Staph. aur. 4 (2)	3	5
急性扁桃炎	9	Staph. aur. 6 (4)	3	6
急性気管支炎	9	Staph. aur. 3 (2)	4	5
合計	26	Staph. aur. 13 (8)	10	16

() は無効例

有効率 10/26=38.5%

表6 検出された Coagulase 陽性ブ菌の Clindamycin に対する MIC と臨床効果との関係

臨床効果	菌株数	MIC (mcg/ml)										
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100	
有効群	5	4		1								
無効群	5		1	1			2					1

出された症例についてみると 13 例中 8 例が無効で、有効率 38.5% となり、Clindamycin による治療群との間には、明らかな治療効果の差が認められた。

この成績は、従来、当教室で同じ効果判定を行なった CLM の治療成績と変りはなく、Clindamycin は小児の急性感染症には有効な薬剤であると考えられる。

なお、今回は肺炎の小児に Clindamycin を使用する機会がなかつたが、肺炎は乳児期に多い点より、本剤は剤型の上から考えても乳児には使用しにくく、将来小児用の剤型の検討が望まれる。

なお、参考までに Clindamycin 使用例で検出された Coagulase 陽ブドウ球菌の Clindamycin に対する MIC

を測定し得た 10 例について、その MIC と臨床効果との関係を表 6 に示めしたが、有効例の 5 株中 4 株の MIC は 0.2 mcg/ml を示めし、残りの 1 例は 0.78 mcg/ml であり、いずれも感性菌であつた。先にも述べたが、無効群の 5 株中 MIC が 100 mcg/ml 以上のものや、6.25 mcg/ml で無効なのは了解しやすい。MIC が 0.39 mcg/ml のもの、0.78 mcg/ml のものでも無効例があるが、この中には嘔吐、下痢などにより吸収が不十分であつたと考えられるものであり、また病因菌の誤認その他考慮すべき問題であろう。

IV. 副作用

Clindamycin の臨床使用中、重篤な副作用がみられたものはない。ただし、下痢・腹痛をみたものが 3 例、腹痛が 1 例、嘔吐が 1 例と、胃腸障害を訴えるものがかなりある。私達は投薬を中止しなかつたが、母親が投薬を中止したものが 2 例あり、ことに下痢・腹痛は 3 例とも、投薬 2 日目より出現し、下痢は 1 日 5~7 回とかなり激しいもので、腹痛も強く、母親が投薬を中止するのも当然であるという印象を得た。いずれも投薬終了と同時に

表7 Clindamycin 使用例における諸検査成績

症例	氏名	性別	年齢	臨床診断名	投与量 mg × 日数	血液所見				肝機能			腎機能			
						赤血球 ×10 ⁴	ザイリ色 素 g/dl	白血球	血沈 /1時	GOT R.S. unit	GPT R.S. unit	尿ノロ ロビ リン	BUN mg/dl	尿蛋白	尿沈 渣	
1	M.H.*	♀	3才	急性扁桃炎	300 × 5	前後	450	13.5	16,000	32	26	12	±	18	—	正常
							430	13.0	9,600	18	28	16	±	14	—	正常
2	U.K.	♀	8才	同上	600 × 4	前後			15,400	11	32	17	±	18	+	R2~5 3yl(-)
									11,200	28	38	20	±	14	±	R0~1 3yl(-)
3	S.S.	♂	13才	同上	600 × 5	前後	352	12.5	13,600	38	24	4	±	14	—	正常
							382	13.0	7,600	22	26	14	±	8	—	正常
4	S.M.	♀	4才	急性気管支炎	600 × 5	前後	480		14,200	12	16	60	±	16	—	正常
							470		7,200	18	15	20	±	8	—	正常
5	T.M.*	♀	5才	同上	600 × 5	前後			26,200	40	26	13	±		—	正常
									14,200	52	36	28	±		—	正常
6	K.S.*	♂	3才	急性化膿性 頸部淋巴腺炎	300 × 6	前後			12,000	57	42	26	±		—	正常
									13,100	62	48	30	±		—	正常
7	U.K.	♂	4才	同上	300 × 4	前後	335	12.0	17,800	48	23	16	±		—	正常
									16,300	52	41	21	±		—	正常

* は下痢・腹痛等の副作用出現例

に回復している。この原因について将来の検討が必要であろう。

なお、血液一般所見の他に肝機能・腎機能の一部について、Clindamycin による治療前後に検査し得た7例についての成績を参考までに表7に示す。

造血機能障害を思わせる所見および、著明な肝障害・腎障害を思わせる所見は見られなかつたが、症例6のように、下痢・腹痛の副作用が出現した症例で、GOT が42 から48 に上昇した症例がある。この症例は無効例で、炎症としては、悪化していることでもあり、Clindamycin の影響かどうか不明である。しかし、私達のClindamycin の投薬期間は短いのであるが、よくみるとGOT の値は7例中4例は正常範囲内での上昇(症例1, 2, 3 および5)、症例6は異常値での上昇、症例7は正常値から異常値への上昇がみられる。GPT も異常値から正常値へ急速に下つて来たものであるが、反面正常値内で上昇しているものが多く、正常値内での変動なので意味づけはむずかしいとしても、長期投与の際は充分注意する必要があると考える。

V. 結 語

小児科領域の急性感染症より分離したCoagulase 陽性ブ菌90株について、Clindamycin に対する感受性を測定したところ、ほとんどの株がClindamycin に対し0.2 mcg/ml のMICを示し、耐性菌は少なく、LCM に比較して4~8倍優れた抗菌力を示した。しかしClinda-

mycin 耐性菌は、多少は存在しており、そのような菌はLCMにも、他のMacrolide系薬剤にも耐性を示しており、交叉耐性は存在する。

血中濃度は、LCMのそれよりもpeakの出現は早く、しかも高値を示めし、尿中への排泄もLCMより速い。

Clindamycin の使用量を15~20 mg/kg/日とし、1日3~4回に分けて小児の急性感染症に使用したが、有効率69.2%の成績が得られ、LCMの臨床使用成績と同様な優れた成績が得られた。なお、副作用としては消化器系のものが19.2%とやや多いが薬剤投与を中止すれば消失する。また私達の投与方式では認められなかつたが、長期使用に際しての肝機能は今後の検討が必要であると考え。

文 献

- 1) MAGERLEIN, B. J., R. BIRKENMEYER & F. KAGEN: Chemical modifications of lincomycin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1966: 727~736, 1966.
- 2) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋 暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法の標準化について。*Chemotherapy* 16(1): 98~99, 1968.
- 3) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫: 重層法(一次元拡散法)によるペニシリン定量法について。ペニシリン I: 281~289, 1948.
- 4) 藤井良知: 化学療法剤の効果判定基準—小児急性気道感染症。医人 14(11) 41~48, 昭 40.

CLINICAL AND LABORATORY INVESTIGATIONS WITH CLINDAMYCIN IN PEDIATRIC INFECTIONS

RYOCHI FUJII, HARUO ICHIHASHI, MASATOSHI KONNO, NAONORI TAKESHITA, SUSUMU UNO, KAZUNO OKADA, KEI HACHIMORI & CHISAKO OTAKI

Department of Pediatrics, Tokyo University Branch Hospital

Abstract

Most of the 90 strains tested of coagulase-positive staphylococcal pathogens isolated from children with acute infections were sensitive to clindamycin, and their growth was inhibited at a drug concentration as low as 0.2 mcg/ml. This may indicate clindamycin is 4~8 times as potent as lincomycin. Nevertheless, there were a few strains resistant to clindamycin, and all of which also showed a cross-resistance to lincomycin and macrolides. With a single oral dose, clindamycin level reached a higher peak more rapidly in blood and urine than in the case of lincomycin.

Clindamycin was administered to children with acute infections at the rate of 15~20 mg/kg/day divided into 3 or 4 portions. The therapy was effective in 69.2% of the patients treated. This was comparable to the results obtained in the previous clinical investigations with lincomycin. A relatively high incidence of gastro-intestinal troubles (19.2%) was observed as a side effect, but they subsided upon suspension of the therapy. Whether or not prolonged clindamycin therapy might have some effect on the liver function has yet to be investigated, though such a sign was not recognized at all with the regimens we used this time.