

小児科領域における Clindamycin (7-Chlorolincomycin) の検討

西村忠史 小谷 泰・北川秀雄 藤原弘久

大阪医大小児科

1962年 MASON, DEBOER & DIETZ により Lincomycin が発見され、グラム陽性菌に作用する新しい抗生物質として、その有効性が証明された。今日臨床各科において耐性菌出現の問題は、治療面に大きな困難を生じさせる結果となり、新しい抗生物質ないし誘導体の開発が望まれている。さて 1964年 Upjohn 研究所において 7-Chlorolincomycin(Clindamycin)(CLMと略す)が新しく Lincomycin の誘導体として作られ、グラム陽性菌に対しては Lincomycin に比較して、すぐれた抗菌力を有していること、また、その吸収面でも迅速性が証明された。

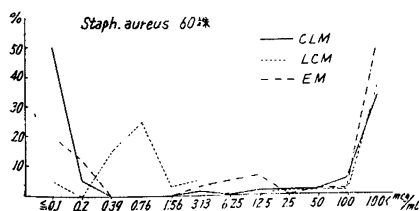
われわれは小児科領域において本剤の基礎的臨床的検討を行なつたので、その成績について述べ、小児に対する使用量についても言及したい。

I. Coagulase 陽性ブ菌に対する CLM 感受性

小児各種疾患病原由来 Coagulase 陽性ブ菌 60 株について、2倍稀釈法による寒天平板法で CLM 感受性を測定した。なお EM, LCM についても測定を行ない、比較検討した。

図1に示すように CLM では 60 株中 100 mcg/ml 以上の濃度に感受性を示したものは20株(33.6%)、0.1 mcg/ml ないし以下の濃度に感受性を示したもの 30 株 (50.0%) で、感受性分布からもこの濃度にピークを示す2峰性が見られた。LCM, EM でも感受性分布に同様傾向が見られたが、LCM では 100 mcg/ml 以上感受性菌 25 株 (42.0%)、0.78 mcg/ml 感受性菌 15 株 (25.0%) で、CLM に比し高濃度感受性菌が多く、低濃度感受性

図1 Coagulase 陽性ブ菌に対する Clindamycin 感受性



ピークも CLM に比し、高濃度のほうに偏している。EM では 100 mcg/ml 以上感受性菌 30 株 (50.0%)、0.1 mcg/ml ないし以下濃度感受性菌 12 株 (20.0%) で、高濃度感受性菌は前 2者に比し多い。EM はさらに 3.13 ~12.5 mcg/ml に低い感受性分布ピークを認めた。

次に CLM と LCM の感受性の相関をみると図2に示すように、大部分の菌は CLM の 100 mcg/ml 以上、0.1 mcg/ml ないし以下の濃度、LCM の 100 mcg/ml 以上および 0.39 mcg/ml から 0.78 mcg/ml に集まっている。LCM の 100 mcg/ml 以上濃度に感受性を示す菌は CLM でも大部分同様の感受性を示したが、この菌群を除けば、両者の相関性は見られず、CLM 感受性は LCM に比し、低濃度で 2~4 管、中等濃度で 2 管の差が見られた。すなわち CLM は Coagulase 陽性ブ菌に対し LCM の約 4 倍の抗菌力を示した。

II. 小児における CLM の吸収, 排泄

1) 血中濃度

健康小児3例 (6, 13, 13 年) について血中濃度推移を検討した。測定法は藤井らの微量測定法により、検定菌として *Streptococcus hemolyticus* California No. 1 を使用した。CLM 投与量は 1 回体重 kg 当り 5 mg, 2.5 mg

図2 Clindamycin, Lincomycin 感受性の相関

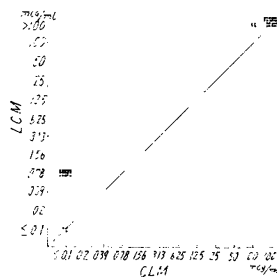


表1 Coagulase 陽性ブ菌 60 株の CLM, LCM, EM 感受性

	最小発育阻止濃度 mcg/ml											
	<0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
CLM	30	3				1		1	1	1	3	20
LCM	3		9	15	2	3			1	1	1	25
EM	12	7				2	3	4		1	1	30

図3 Clindamycin の血中濃度

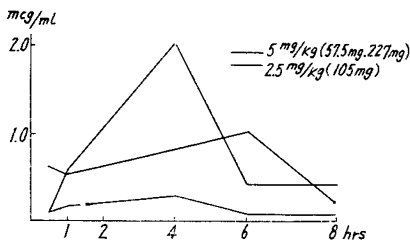


表2 Clindamycin の血中濃度  
CLM 5.0 mg/kg 1回経口投与

氏名	年齢	CLM 投与量 mg	血中濃度 (mcg/ml)					
			30分	1	2	4	6	8時間
	6年	57.5	0.60	0.50	0.48	0.80	1.0	0.20
	13年	227	0.08	0.57	1.0	2.0	0.4	0.40
CLM 2.5 mg/kg 1回経口投与								
	13年	105	0.10	0.17	0.18	0.28	0.09	0.09

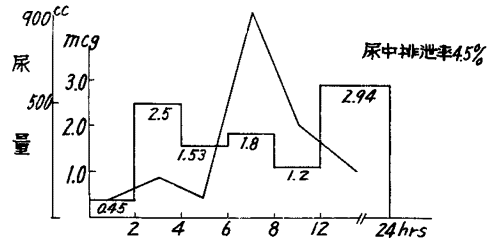
とし、投与後30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間に採血して血中濃度を測定した。

1回5 mg/kg 経口投与では濃度ピークは4~6時間に見られ1.0~2.0 mcg/mlを示した。なお投与8時間後では0.2~0.4 mcg/mlであった。小児1例に対し1回2.5 mg/kgの投与を行なったが、血中濃度は低く、濃度ピークは4時間で0.28 mcg/ml、8時間では0.09 mcg/mlときわめて低値であった。

2) 尿中排泄

健康小児1例(13年)についてCLM 1回体重kg 当り20 mg 経口投与し、2時間、4時間、6時間、8時

図4 Clindamycin の尿中排泄  
CLM 1回20 mg/kg 経口投与



間、12時間および24時間後までに排泄された尿について、血中濃度測定と同様の方法でCLMの尿中排泄量を測定し、経口投与量との比を算出して尿中排泄率とした。

図4に示すように、排泄率は投与後2時間0.45%、4時間2.5%、6時間1.53%、8時間1.80%、12時間1.20%、24時間2.94%で、24時間までの排泄量は10.35 mgで、排泄率は4.5%であった。

III. 臨床使用成績

すでにCLMの小児における使用量については、Upjohn研究所の成績では1日6~15 mg/kg、1日3~4回分割投与を行なうことがよいといわれている。著者らは小児に対するCLM投与量の検討を行なうため、すでに述べた基礎的成績を考えあわせ、次のように投与量から2つの群に分け、臨床効果を判定するようにした。すなわち1日体重kg 当り8~15 mg 投与群と16~25 mg 投与群である。さらに対象を上気道感染症にしぼり、症状の軽重にかたよりのないよう配慮して、2群別の治療を試みた。

表3 治療成績 (1) 1日8~15 mg/kg 投与群

No.	病名	年齢	投与方法		分離菌	症状好転までの日数	効果	副作用
			1日量 (mg)	期間 (日)				
1	腺窩性アンギーナ気管支炎	5.8	225	4	<i>Staph. epid.</i>	2	有効	(-)
2	アンギーナ気管支炎	5.11	150	4	<i>Staph. aureus</i>	3	有効	(-)
3	カタル性アンギーナ	6.5	225	4	<i>Neisseria</i>	—	無効	発疹
4	腺窩性アンギーナ	6.8	150	4	—	—	無効	腹痛
5	アンギーナ気管支炎	6.11	225	7	<i>Staph. aureus</i>	—	無効	(-)
6	腺窩性アンギーナ	7.1	225	5	<i>Staph. aureus</i>	2	有効	腹痛
7	カタル性アンギーナ	10.6	300	6	<i>Staph. epid.</i>	2	有効	(-)
8	カタル性アンギーナ	14.0	300	2	<i>Staph. aureus</i>	2	有効	(-)

\* MIC: No. 1 CLM >100 LCM >100 EM >100 No. 6 CLM 6.25 LCM 50 EM 50  
 No. 2 CLM 12.5 LCM >100 EM >100 No. 7 CLM 3.13 LCM 50 EM >100  
 No. 3 CLM 100 LCM >100 EM 100 No. 8 CLM ≤0.1 LCM 0.78 EM 0.39  
 No. 5 CLM 12.5 LCM 100 EM 3.13

表4 治療成績 (2) 1日 16~25 mg/kg 投与群

No.	病名	年齢	投与方法		分離菌	症状好転までの日数	効果	副作用
			1日量 (mg)	期間 (日)				
1	腺窩性アンギーナ 顎下淋巴腺炎	4.8	300	4	<i>Neisseria</i>	3	有効	(-)
2	カタル性アンギーナ	5.5	450	5	<i>Staph. aureus</i>	3	有効	食欲不振
3	〃	5.8	300	4	—	1	著効	(-)
4	〃	6.8	450	5	—	2	有効	(-)
5	腺窩性アンギーナ	6.10	300	4	—	2	著効	(-)
6	カタル性アンギーナ 顎下淋巴腺炎	7.0	450	4	<i>Neisseria</i>	—	無効	心窩部痛
7	カルタ性アンギーナ	8.2	675	5	<i>Corynebact.</i> <i>Neisseria</i>	3	有効	(-)
8	腺窩性アンギーナ	8.9	600	4	<i>Neisseria</i>	2	有効	(-)
9	カタル性アンギーナ	8.10	675	4	—	—	無効	(-)
10	〃	12.7	600	5	<i>Staph. aureus</i>	2	有効	下痢

\* MIC: No. 1 CLM>100 LCM>100 EM>100 No. 7 CLM 0.2 LCM 0.2 EM 0.2  
 No. 2 CLM≤0.1 LCM 0.78 EM>100 No. 8 CLM>100 LCM>100 EM>100  
 No. 6 CLM 50 LCM>100 EM 12.5 No. 10 CLM≤0.1 LCM 0.39 EM 0.2

表5 CLM 投与量と臨床効果

	例数	著効	有効	無効
8~15 mg/kg 投与群	8	0	5	3
16~25 mg/kg 投与群	10	2	6	2

対象: 小児上気道感染症 18例 (4年8ヵ月~14年) を投与量より 8~15 mg 群 8例, 16~25mg 群 10例に分けて検討した。

投与量ならびに投与方法: 1日体重 kg 当り 8~25mg を1日 3~4回に分割服用させ, 2~7日間にわたり投与した。

### 成績

臨床効果判定には CLM 投与後 24 時間以内に主要症状の改善されたものを著効, 48 時間まで有効, 72 時間経過してもなお主要症状の好転の認められぬものを無効とした。

1日体重 kg 当り 8~15 mg 投与群ではカタル性アンギーナ 3例, 腺窩性アンギーナ 3例, アンギーナ気管支炎 2例, 計 8例について臨床効果を検討した。1日投与量は 150~300 mg, 投与期間は 2~7 日間である。

臨床効果は有効 5例, 無効 3例であった。無効症例の中, 症例 3 はカタル性アンギーナにて CP, EM 併用療法をうけていたが, 軽快の微なく, 来院, CLM 225 mg 4日間投与した。4日目には解熱したが, なお, 咽頭所

見つよく, 顔面, 胸部に痒痒感を伴った粟粒大の発疹を認めたため, 投与を中止した。症例 4 は腺窩性アンギーナにて 6日間 CP の投与をうけていたが, 改善みられず, CLM 150 mg, 4日間服用せしめた。翌日には解熱したが, 咽頭, 扁桃所見の好転なく, 2日目には腹痛を訴えるようになった。4日間投与したが腹痛はかえつて増強するようになったため投与を中止した。症例 5 はアンギーナ気管支炎にて, CLM 1日 225 mg 投与した。3日後には咳嗽やや軽減したが, 胸部理学的所見の改善なく, 第5病日より KM の併用を行ない, 第7病日には好転した。

なお, 咽頭分離黄色ブ菌の CLM 最小阻止濃度は 12.5 mcg/ml であった。

次に1日体重 16~25 mg 投与群の臨床治療成績は, 使用 10 例中, 著効 2例, 有効 6例, 無効 2例であった。対象症例はカタル性アンギーナ 7例 (中 1例は顎下淋巴腺を合併), 腺窩性アンギーナ 3例 (中 1例は顎下淋巴腺を合併) で, 無効例はカタル性アンギーナ 1例, カタル性アンギーナ・顎下淋巴腺炎 1例であった。

すなわち, 症例 6 は頭痛, 発熱の主訴で来院, カタル性アンギーナ・顎下淋巴腺炎で Mycillin, EM 療法をうけていたが症状の好転が見られず, 第6病日より CLM 1日 450 mg を投与した。2日目に心窩部痛を訴えたが, 一過性で投与を中止するほどではなかつた。第10病日には体温 37.2℃, 咽頭発赤も軽減したが, 顎下淋巴腺腫脹とれず圧痛を証明した。そこで KM, EM 療法にかえ, 病状の改善をみとめた。

表6 CLM 投与量と副作用

	例数	副作用	用
8~15 mg/kg 投与群	8	腹痛 2: 投与後2日目(継続) 11 mg/kg 1: " (中止) 8.3 mg/kg	
		発疹 1: 投与後4日目(中止) 13 mg/kg	
16~25 mg/kg 投与群	10	食欲不振 1: 投与後5日目(中止) 25 mg/kg	
		心窩部痛 1: 投与後2日目(継続) 25 mg/kg	
		下痢 1: " ( " ) 21 mg/kg	

症例 10 は 2~3 日前より発熱 38.5℃, 咳嗽, 咽頭痛を訴えていた。第 4 病日より CLM 675 mg を投与し, 4 日後に解熱したが, 咽頭発赤, 咳嗽軽減せず, 咽頭痛とれず, KM 併用を行ない, 治癒した。

#### 副作用

著者らは以上のごとく, 投与量別に CLM の治療効果を検討したが, この際問題となるのは投与量の増量によつて副作用発現が増大しないかということである。全症例 18 例中, 副作用を 6 例 (33.3%) にみとめた。投与量別に副作用発現をみると, 両群それぞれ 3 例で, とくにこの範囲の投与量の増量では, 副作用を増大せしめるとは思われなかつた。すなわち 1 日 8~15 mg/kg 投与群では腹痛 2 例, 発疹 1 例をみとめた。腹痛は投与後 2 日目に, 発疹は 4 日目に発現している。腹痛 1 例, 発疹例は投与を中止したが表示せるごとく, 投与量との間に関係はみられなかつた。1 日 16~25 mg/kg 投与群では, 食欲不振, 心窩部痛, 腹痛をそれぞれ 1 例認めた。食欲不振は投与 5 日目に, 心窩部痛, 下痢は 2 日目に現われ, 食欲不振症例は投与を中止したが, 後者は一過程であつた。なお, 5 症例について投与前後の GOT, GPT を測定したが, 異常はなかつた。

#### むすび

以上, 著者らは Coagulase 陽性ブ菌に対する CLM 感受性, CLM の吸収, 排泄ならびに臨床使用成績について述べた。Coagulase 陽性ブ菌に対する CLM 感受性では 55.0% が CLM 0.20 mcg/ml 以下の濃度で発育阻止された。CLM と LCM の感受性の相関成績より CLM は LCM に比し約 4 倍のつよい抗菌力のあることが分つた。なお 60 株中, EM に感受性で, CLM 耐性菌が 1 株みられた。しかし CLM 100 mcg/ml 以上濃度感受性菌も 33.6% にみられており, その率は EM

50.0%, LCM 42.0% に比し, 低い, EM, LCM 高度耐性菌は CLM に対しても同様の耐性を有するものが多い。感受性パターンからも CLM の臨床使用に際し, 留意されねばならない。CLM の吸収, 排泄について, 著者らは, 小児使用量検討の意味からも 1 日 20 mg/kg, 10 mg/kg として, 1 回 5 mg/kg, 2.5 mg/kg の投与時の吸収について検討した。症例も少なく, 今後の検討を必要とするが, 1 回投与後の血中濃度ピークは 4~6 時間後で, 1 回 5 mg/kg 投与では 1.0~2.0 mcg/ml, 2.5 mg/kg 投与では 0.28 mcg/ml を示した。そして 8 時間後では 5 mg/kg 投与では 0.2~0.4 mcg/ml であり, 2.5 mg/kg 投与では 0.09 mcg/ml ときわめて低値であつた。Coagulase 陽性ブ菌に対する感受性パターンと考えあわせても, 小児では 1 日体重 kg 当り 20 mg 前後, 3~4 回分割投与が必要であろう。尿中排泄では, 24 時間までの排泄率は 4.5% と低く, 未熟児, 新生児らに対する使用については, なお, 今後の研究が課題となろう。

すでに Upjohn 研究所の成績報告によると小児適正使用量については 1 日 6~15 mg/kg, 3~4 回の分割投与方法が示されている。著者らは感受性, 吸収ならびに排泄成績より考えても, 使用量がやや少ないように考え, 次のごとく 1 日投与量を 8~15 mg/kg, 16~25 mg/kg とわけ, 投与量別の臨床効果を検討した。気道感染症に限定し, 病状程度によるかたよりが, 2 群の間になくように配慮して行なつた。全例 18 例で有効例は 13 例, 有効率 72.2% であつたが, 投与量別では 8~15 mg/kg 投与群 8 例中有効 5 例, 無効 3 例, 16~25 mg/kg 投与群では 10 例中著効 2 例, 有効 6 例, 無効 2 例であつた。すなわち 1 日 16~25 mg/kg 投与群のほうが有効率は明らかにたかい。さて, ここで投与量の増加に伴う副作用の発現についてであるが, 既述したごとく, 副作用症例は両群とも 3 例で, 投与中止例も両群とも 3 例中 2 例となつている。著者らの行なつた投与量範囲では, 投与量の増加によつて, 副作用がとくに増加するとは思われないが, 1 日 16~25 mg/kg 投与群での副作用発現症例の投与量が 21~25 mg/kg であることは留意されねばならない。

小児使用量についてであるが, 以上の成績は, 薬剤の剤形が錠剤のため, 自ら使用年令が年長児に限定され, この年令層で行なわれたものである。これらの成績を基に現在小児に対して CLM は 1 日体重 kg 当り 20 mg, 1 日 3~4 回の分割投与が適当であろうと考えている。今後, 未熟児, 新生児, 乳児らにも使用の容易な剤形が望まれるところであり, かつこの年令層での本剤の充分な検討の必要性を付記したい。

## 文 献

- 1) 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 1(5): 281~289, 1948.
- 2) 中沢昭三, 本間達子, 横田芳武, 南 亜夫, 堀川浩子: 新抗生物質 Lincomycin に関する細菌学的研究。J. Antibiotics, Ser. B 18(2):10~14, 1965
- 3) 藤井良知, 市橋治雄, 紺野昌俊, 竹下尙徳, 木田盈四郎, 時松 昭, 宇野 進: 小児科領域における Lincomycin の臨床的検討。J. Antibiotics, Ser. B 18(2):61~65, 1965
- 4) 第 12 回日本化学療法学会シンポジウム I Lincomycin。Chemotherapy 13(3):165~169, 1965.
- 5) Clinimycin Medical Brochure. The Upjohn Company June 1967

## STUDIES ON CLINDAMYCIN IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, HIDEO KITAGAWA  
& HIROHISA FUJIWARA

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The authors have carried out the clinical studies on clindamycin. The results were as follows;

Sensitivity to clindamycin of 60 strains of *Staph. aureus* isolated from patients was determined by the plate dilution method. The growth of 50.0% of all strains was inhibited in concentration of 0.1 mcg/ml or less than 0.1 mcg/ml. Clindamycin demonstrated *in vitro* antibacterial activity approximately 4 times of that with lincomycin.

Clindamycin was given a single orale dose of 2.5~5.0 mg per kg, b.w. to 3 children. The peak blood level was reached at 4~6 hours respectively after administration. And the blood level at 12 hours after administration was 0.09~0.4 mcg/ml.

The excretion rate of clindamycin in the urine after a single orale dosing was 4.5% up to 24 hours of period.

Clindamycin were used for 18 cases of infection of the upper respiratory tract. The treatment was effective in 5 of 8 cases receiving clindamycin in a daily dose of 8~15 mg per kg, b.w. and in 8 of 10 cases receiving clindamycin in a daily dose of 16~25 mg per kg, b.w..

Six patients exhibited the side effect of abdominal pain, anorexia and rash.