Mycoplasma pneumoniae に対する SF-837（ミデカマイシン）の使用経験

梅津征夫
札幌医科大学小児科（主任　中尾享教授）
堀野清孝
札幌逓信病院小児科

緒　　言

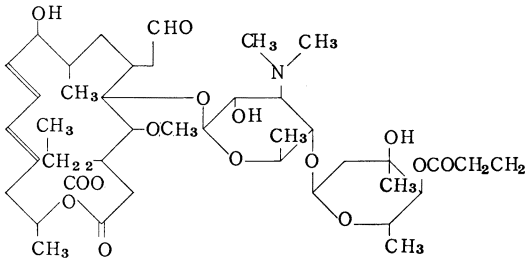
種々の感染性呼吸器疾患の原因として，各種ウイルスとともに *Mycoplasma pneumoniae*（以下 *M. pneumoniae*）が重要な役割を果していることは衆知の事実である。いつぽう，この感染性呼吸器疾患において，*M. pneumoniae* 感染症の場合にはウイルス感染症と異なり，ある種の抗生物質を使用することにより症状の改善が期待できるという治療上の根本的な相違が両者間に存在する。すなわち，異型肺炎の原因と考えられていた Eaton agent がマイコプラズマであることが証明される以前から，異型肺炎患者に抗生物質を投与すると症状の改善が認められることは報告されていた。*M. pneumoniae* 感染症と抗生物質との関係に対する研究の報告はその後数多くなされており，現在ではテトラサイクリン（TC）またはエリスロマイシン（EM）が最も有効な抗生物質であると考えられている。著者等は今回，新らしく開発されたマクロライド系の抗生物質（SF-837）と *M. pneumoniae* 感染症との関係を検討する機会を得ることができ，試験管内での *M. pneumoniae* の発育阻止効果および *M. pneumoniae* 肺炎患者への投与成績を，すでに知られている EM および TC での成績と比較検討したので，その概要を述べる。

方　　法

1）抗生物質

SF-837 の名称で明治製菓から分与を受けたマクロライド系の新抗生物質は $C_{41}H_{67}NO_{15}$（構造式は図1に示す）の分子式を持つ，室温保存でも極めて安定な物質で，試験管内および生体内における各種細菌に対する有効性と生体に対する毒性に関する基礎実験がすでにほぼ完了されている。すなわち，試験管内細菌発育阻止濃度試験によりグラム陽性細菌に対して強い抗菌力を示す，生体に対して毒性をほとんど認めない抗生物質と考えられている。試験管内の試験においてはこの SF-837 に加え，TC, EM, ABPC, CP, CER, MCI-PC, AKM を同時に使用して比較の材料とした。*M. pneumoniae* 肺炎患者に対する投与成績の検討の際には SF-837 投与群の対照として，EM 投与群を選んだ。

図1　構　造　式



2）*M. pneumoniae* の使用株

標準株（Mac 株）および著者等が異型肺炎患者の咽頭から分離，同定した2種類の分離株（OM 株，OK 株）を使用した。今回，抗生物質投与の対象となつた患者からの新鮮分離株は，その増殖速度が遅いために使用できず，すでに人工培地で継代を重ね，増殖速度が標準株に近似している分離株だけが使用可能であつた。いつぽう，使用した3種類の株に関する病原性については，気管臓器培養法を利用した成績をすでに著者等が報告している。

3）抗生物質の液体希釈法による最小発育阻止濃度の測定法

マイクロタイターのプレートにphenol red および glucose を加えた Hyflick の液体培地を1滴ずつ加え，薬剤の2倍段階希釈をした。この際の液体培地からは PC を除いている。また薬剤希釈は SF-837 は 1γ/ml，TC は 10γ/ml，EM は 1γ/ml，ABPC, CP, CER, MCI-PC, AKM は各々 100γ/ml から出発した。各々に 4×10^4 CFU/ml の *M. pneumoniae* 浮遊液を2滴ずつ追加し，さらに液体培地を5滴ずつ加えることにより，最終的に各々のマイコプラズマ量を 10^4 CFU/ml とした。プレートはセロファンテープで密封し，37℃で培養を開始した。測定時には，マイコプラズマの増殖により生じた pH の変化の有無を観察することにより薬物の最小発育阻止濃度を決定した（この測定は，東京大学医科学研究所の中村昭司，福田明子両氏の御好意により測定していただいたものである）。

4) *M. pneumoniae* 肺炎患者

典型的な異型肺炎の所見を胸部レ線写真上に認めることができた小児を対象とした。これら対象患者は原則として発病 10 日目以内に当科で治療を開始した患者だけとし，さらに，*M. pneumoniae* に感受性のある抗生物質の投与を受けた既往のない患者に限定した。また最終的に，*M. pneumoniae* に対する血中補体結合抗体が有意の上昇を認めた患者だけを選出して検討の対象とした。

成　　績

1) 最小発育阻止濃度の測定成績

表1に見るように，3種類の株の間には，検討したすべての抗生物質において，その発育阻止濃度に差を認めなかつた。いつぽう，各抗生物質間の成績を検討すると，EMがひじように低濃度で *M. pneumoniae* の発育を阻止できること，TC がそれに次ぐ発育阻止効果を説めることが明らかである。また，今回の主目的である SF-837 に関しては，TC 以上に低濃度で発育阻止効果があり，その濃度はむしろ EM に匹敵する成績であつた。

表1　*M. pneumoniae* の3株に対する最小発育阻止濃度 (mcg/ml)

抗生物質 ＼ *M. pneumoniae*	Mac 株	OM 株	OK 株
SF-837	0.008	0.008	0.016
TC	0.63	0.08	0.31
EM	≦0.001	0.002	0.002
ABPC	≧100	≧100	≧100
CP	3.13	0.78	1.56
CER	≧100	50	≧100
MCIPC	≧100	≧100	≧100
AKM	3.13	3.13	12.9

2) *M. pneumoniae* 肺炎患者の臨床症状の経過

検討を行なう時間的制限のための，SF-837 投与群および対照としてのEM投与群の患者は各々5名ずつしか選ぶことができなかつたので，患者の症状の経過を記載するだけとした。また，発症の時期に関しては，著者等の経験から，初期の発熱が *M. pneumoniae* 肺炎には必発症状と考えられたので，発熱を認めた時期を発病第1日目とした。10 名の対象の症状の経過の詳細は，表2に示すとおりである。すなわち，SF-837 投与群と EM 投与群と異常の間で，発熱，咳嗽，胸部レ線写真上の特有の陰影という本疾患患者に必らず認める症状の持続期間を比較すると，両群ともにほぼ同様の治癒経過を示すことが明らかであり，臨床的には SF-837 は EM と同等の効果が期待できると考えられた。

考按ならびにまとめ

M. pneumoniae 肺炎患者に対して抗生物質投与が臨床症状の改善に有効であることは，TC を使用した成績より最初に確実視されるに至つた。すなわち，1961 年 KINGSTON 等が TC 系の薬物を使用して，*M.pneumoniae* 肺炎患者に対する2重盲検法による成績から，臨床症状が明らかに早期に TC 投与群で改善されることを報告したが，さらにこの成績を証明するに充分な *in vitro* の成績が報告されたことにより *M. pneumoniae* が TC に感受性を持つことがより確かなものとなつた。その後 1965 年には EM が TC 以上に低濃度で *M. pneumoniae* の発育を抑制するという報告がなされるなど，各種抗生物質と *M. pneumoniae* との関係を検討した報告がつづき，現在では表3に示すような成績が知られている。従がつて，一般には *M.pneumoniae* 肺炎患者には TC または EM が第1に選択されるべき抗生物質として投与されてい

表2　*M. pneumoniae* 肺炎患者の臨床症状の経過

患者	年令	性別	使用抗生物質	使用開始時期	発熱消失	咳嗽消失	レ線写真陰影消失	CHA の変化	*M. pneumoniae* に対する CF 値の変化
No. 1	9	♂	EM 800 mg/日	第4病日	第5病日	第16病日	第16病日	256→512	<4→8
2	10	♀	EM 800	6	6	17	17	4→128	4→64
3	7	♂	EM 800	3	6	10	17	32→256	<4→64
4	7	♂	EM 800	4	4	14	16	32→256	<4→32
5	4	♂	EM 600	7	11	17	23	256→512	8→128
			(胸水蓄溜第7病日までは CER 投与で症状の改善なし)						
6	11	♀	SF-837 900 mg	2	2	10	12	32→4	4→128≧
7	7	♀	SF-837 800	4	6	11	14	16→256	4→128
8	4	♀	SF-837 600	3	5	10	9	8→256	<4→128≧
9	3	♀	SF-837 600	4	4	10	16	128→128	32→128≧
10	12	♀	SF-837 900	5	3	9	16	<4→128	<4→128≧

表3 各種抗生物質の *M. pneumoniae* に対する発育阻止濃度

抗生物質	発育阻止濃度 (μg/ml)
Erythromycin	0.01～0.1
Tetracycline Oxytetracycline Demethylchlortetracycline	0.5～1
Chlortetracycline Streptomycin Kanamycin Chloramphenicol Lincomycin	2.5～10
Cephalothin Cephaloridine Bacitracin	1,000
Penicillin-G	6,250
Ampicillin	1,000
Polymyxin-B	10

CLYDE W.A. *et al.*: Pediatrics 40: 109, 1967 から引用

る。いつぽう，細菌感染と抗生物質使用との関係において薬剤耐性菌が出現する事実と同様に，*M. pneumoniae* 感染症の際にも EM や TC に耐性を示す株が出現する可能性が *in vitro* の成績で報告されており，臨床面においても，1968年新津等が EM を投与していた本疾患患者から，初期には EM に感受性を持つ株を分離し，症状の経過とともに EM に耐性を示す株が分離されたことを報告している。このような報告を総合すると，EM や TC に匹敵する効果を持つ抗生物質の開発が望まれるようになつて来たといえる。この意味において，今回，著者等が検討した SF-837 と呼ばれる抗生物質はとくにその最小発育阻止濃度の測定において，EM に次ぐ低濃度で *M. pneumoniae* の発育を阻止できたということに注目する価値があると考えられ，EM や TC と一緒に本疾患患者に投与する第1選択の抗生物質に加えられるべきであるといえる。このことは，臨床経過に対する検討の成績からも証明されていると思われる。すなわち，本疾患の症状および対象を小児に限定したことにより，SF-837 に対する2重盲検法は不可能と考えられたので，すでにその効果が充分に証明されている EM を投与した群との症状の経過を比較することにより，SF-837 投与群の症状の改善経過を検討したが，両群での症状の持続期間にほとんど差を認めることができなかつた。この持続期間を KINGSTON 等が示した，抗生物質を投与されない *M. pneumoniae* 肺炎患者の症状の持続期間と比較すると，明らかに早期に各症状の消失が認められており，この結果からSF-837 が *M. pneumoniae* 肺炎患者に対して有効であると結論ずけることが可能と考えられた。

以上のとおり，先に述べた発育阻止濃度の測定成績に加え，臨床面においても，*M. pneumoniae* に対する SF-837 の使用成績はほぼ満足すべき結果が得られたといえる。

参考文献

1) 梅津征夫：*M. pneumoniae* に対する研究。札幌医誌 34: 362, 1968
2) 梅津征夫，中尾 亨：ヒト胎児の気管臓器培養法を使用した *M. pneumoniae* の感染実験成績。ウイルス 21(4): 1972 に掲載予定
3) KINGSTON J.R. *et al.*: Eaton agent pneumonia. J.A.M.A. 176: 118, 1961
4) CLYDE W.A.: Studies on Eaton agent in tissue culture. Amer. Rev. Res. Dis. 88 (part 2): 212, 1963
5) KOOSTRD W.L. *et al.*: *In vitro* selection and identification of antibiotic resistant *Mycoplasma* mutants. J. Bact. 91: 2386, 1966
6) 新津泰孝，他：*M. pneumoniae* 肺炎に対する EM 投与成績と耐性菌が出現した1例，第20回，北日本小児科学会発表，1968（於福島）
7) CLYDE W.A. & DENMY F.W.: *Mycoplasma* infections in childhood. Pediatrics 40: 669, 1967

THE EFFICACY OF SF-837 (MYDECAMYCIN) ON *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* INFECTION

MASAO UMETSU and KIYOTAKA HORINO
Department of Pediatrics, Sapporo Teishin Hospital

To ascertain therapeutic effect of SF-837 as compared with erythrocin in *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) infection, a study was carried out among children with *mycoplasma* pneumonia. Serum antibody response to *M. pneumoniae* in these patients was determined by *complement* fixation test. One group of the patients was treated with SF-837 and another group with erythrocin. There were no significant differences in the clinical course between these two groups.

Response of *M. pneumoniae* to various antibiotics was tested *in vitro* using a standard strain and two isolated strains. At the dilutions tested, erythrocin was the most inhibitory on the growth of these organisms and SF-837 showed nearly the same efficacy.

It has been concluded in the past reports that erythrocin and tetracycline were the drugs of choice for *M. pneumoniae* infection and it was suggested in the present study that SF-837 should be included among these drugs.