

肺炎マイコプラズマ感染症に対する Kitasamycin tartarate 静注の治療経験

渡辺 淳・川島庄平・白井泰生・富井郁子

栗津 緑・高橋英介・武内可尚

川崎市立川崎病院小児科

(昭和 55 年 11 月 28 日受付)

1979年4月から1980年7月までに、下気道感染症で入院した315例のうち *M. pn.* 感染症と診断した例は68例(21.6%)を数えた。この68例中、入院時に発熱を有した65例を、1. LM 静注群28例、2. EM 経口投与群24例、3. 他剤使用群13例、の3群にわけ、*M. pn.* 感染症に対するLM 静注の効果を検討すべく、いくつかの項目に関し retrospective に比較した。LM 群は治療開始後解熱までに平均1.2日、咳嗽軽減までに平均4.3日、全身状態改善までに平均2.6日、CRP 陰転化までに平均8.1日を要した。また治療開始後36時間における解熱率は100%、5日における咳嗽消失率は74%であった。従って、*M. pn.* 肺炎の治療にLMを用いることは極めて有用で、今回の *M. pn.* の流行が予想される1983~1984年には、同感染症入院例に対してLMの点滴静注を推奨したい。

1980年は *Mycoplasma pneumoniae* (以下 *M. pn.* と略す) の流行年と予想されていた¹⁾、当院では1979年秋からその流行に遭遇するようになった。*M. pn.* 感染症に対しては従来から Macrolide 系あるいは Tetracyclin 系薬剤が有効とされてきたが、われわれは、Kitasamycin tartarate (Leucomycin[®]、以下 LM と略す) を経静脈的に使用し良好な成績を得たので報告する。

I. 対象ならびに方法

1979年4月から1980年7月までに川崎市立病院小児科へは、315例の下気道感染症の入院がみられた。このうち *M. pn.* 感染症と診断した例は68例で、これは全

Table 1 Etiology of 315 patients with lower respiratory infection admitted to Kawasaki Municipal Hospital (April 1979~July 1980)

Etiology	Number of cases
<i>Mycoplasma pn.</i>	68
RS virus	44
Adeno virus	12
Parainfluenza 3	12
others*	28
unknown	151
Total	315

* Measles 15 cases, Influenza A 3 cases, Influenza B 6 cases, Parainfluenza 2 1 case, Bacterial 3 cases

下気道感染症入院例の21.6%にあたる (Table 1)。原則としてベア血清で *M. pn.* CF 抗体価が4倍以上上昇したものを *M. pn.* 感染症と診断したが、単独血清だけでも512倍以上の異常高値を示し、寒冷凝集反応、白血球数、抗生物質に対する反応などを総合して *M. pn.* 感染症と診断した例も一部含んでいる。

M. pn. 感染症68例のうち入院時に発熱を有する65例をLM 静注の効果を検討する目的で以下の3群にわけた。すなわち、第1群LM 静注群28例 (以下LM 群を略す)、第2群 Erythromycin 経口投与群24例 (この中にはLM 以外の他剤併用例を含む。以下EM 群と略す)、第3群他剤投与群13例 (以下他剤群と略す)、である。LM 群28例、EM 群24例、他剤群13例の概要はそれぞれ Table 2, 3, 4 に示した。各群の間で、治療開始から解熱した時までの期間、咳嗽軽減までの期間、全身状態改善までの期間、CRP 陰転化までの期間に関し retrospective に比較検討した。体温が37.5℃以下に下降した場合、解熱したと判定した。咳嗽軽減までの期間は、治療開始後、医師あるいは看護者によって「咳嗽を認めない」という記載がなされたときまでの期間とした。全身状態の改善に関しては、食欲の回復、活気の有無などで総合的に判断した。さらに、治療開始後24時間および36時間の時点で体温が37.5℃以下に下降していたものの割合を解熱率として示し、また、治療開始後4日および5日の時点ですでに咳嗽の消失したものの割合を咳嗽消失率として示し、検討した。これらの

Table 2 LM IV treatment group

Case	Age	Chest X ray findings†	Febrile days before treatment	Days for returning to normal state				M. pn. CF	
				Fever	Cough	General conditions	CRP	Acute	Convalescent
1	7	PAP	7	2	5	4	12	32	>4,096
2	8	PAP	10	1	4	2	8	128	>4,096
3	8	PAP	6	1	4	1	11	64	2,048
4	9	BP	2	2	4	3	9	<4	1,028
5	5	BP	1	1	3	3	5	<4	128
6	6	PAP	9	1	4	2	8	512	2,048
7	8	BP	7	1	1	1	5	N D	512
8	8	BP	7	1	9	2	14	4,096	4,096
9	12	BP	12	1	2	2	6	512	>4,096
10	7	PAP	5	1	2	3	8	2,048	4,096
11	7	PAP	6	1	1	3	8	<4	32
12*	3	PAP	5	4	4	8	10	<4	1,024
13	8	PAP	8	1	5	2	8	64	2,048
14	12	PAP	5	1	5	5	10	128	512
15	6	PAP	6	1	3	2	12	<4	2,048
16	9	PAP	12	1	5	4	8	32	2,048
17	8	PAP	7	1	5	3	6	16	2,048
18†	8	PAP	11	1	6	3	7	2,048	4,096
19	6	PAP	7	1	3	1	6	16	128
20	6	PAP	3	1	4	3	6	8	2,048
21†	12	BP	11	2	3	3	6	512	1,024
22	9	PAP	15	1	6	1	7	32	128
23	8	BP	9	1	4	2	8	8	128
24	8	PAP	8	1	10	3	6	128	1,024
25†	6	PAP	13	1	2	2	7	128	2,048
26	3	PAP	4	2	6	2	7	<4	256
27	9	PAP	5	1	5	6	14	64	>4,096
28	7	PAP	12	2	6	3	7	32	1,024

* Dual infection of RS virus

† complicated by meningitis

‡ PAP denotes primary atypical pneumonia

BP denotes bronchopneumonia

比較検討の際、LM 群の 1 例、EM 群の 3 例、他薬剤群の 3 例は RS ウイルス感染を合併していたため対象から除いた。

胸部レ線肺区域性の明瞭な陰影を呈する典型的な PAP 像を示したものは、LM 群の 75%、EM 群の 29%、他薬剤の 15% を占めていた。一方、2 歳以下の症例は LM 群には 1 例もなく、EM 群の 8%、他薬剤の 54% を占めていた。従って LM 群の多くは PAP 像を呈した年長児で占められていたといえる。

LM は原則として、15~25 mg/kg/dose が生食水あるいは 5%ブドウ糖液に溶解され、1 日 2 回 30 分で点滴静注された。EM は、10~17 mg/kg/dose が 8 時間ごと

に経口投与された。他薬剤群の内訳は、ABPC 10 例、CET 2 例、CEZ 1 例であり、それぞれは 25 mg/kg/dose が 6 時間ごとに one-shot で静注された。

II. 成績

Table 5 に示したように、治療開始後解熱までの期間は LM 群では平均 1.2 日で、RS ウイルスの重感染をおこしたと考えられる 1 例 (Table 2 の case 12) を除きすべて 36 時間以内に解熱した。EM 群と他薬剤はともに平均 1.5 日であった。Table 6 には治療開始後 24 時間および 36 時間の解熱率を示した。治療開始後 24 時間の LM 群、EM 群、他薬剤群の解熱率はそれぞれ 91%、71%、80% であった。36 時間の解熱率は、LM 群 100

Table 3 EM PO treatment group

Case	Age	Chest X ray findings	Febrile days before treatment	Days for returning to normal state				M. pn. CF	
				Fever	Cough	General conditions	CRP	Acute	Convalescent
1	7	PAP	10	1	12	2	14	32	1,024
2	12	BP	5	1	9	3	7	64	256
3	2	BP	2	1	1	1	8	<4	32
4	7	PAP	9	2	4	2	8	128	1,024
5*	7	PAP	6	5	8	2	7	128	>4,096
6	7	PAP	8	1	5	4	7	<4	128
7	3	BP	3	2	2	4	11	<4	256
8*	9	BP	7	4	3	4	10	1,024	2,048
9	8	BP	3	1	7	5	16	<4	256
10	4	BP	7	3	3	5	8	2,048	4,096
11	8	BP	2	2	17	5	8	8	128
12	9	PAP	6	2	5	4	13	64	2,048
13	4	BP	2	3	4	4	8	<4	256
14	7	BP	5	1	4	3	7	4	256
15*	4	BP	14	4	5	4	13	2,048	4,096
16	6	BP	7	1	3	2	7	32	2,048
17	4	BP	5	2	7	4	10	4	256
18	6	BP	4	2	2	1	9	<4	128
19	9	BP	2	1	8	2	9	<4	128
20	1	BP	2	1	6	1	8	<4	1,024
21	7	PAP	6	1	3	1	8	2,048	N D
22	5	BP	3	1	4	3	7	<4	128
23	9	BP	3	1	3	2	7	32	1,024
24	10	PAP	5	1	4	1	6	16	512

* Dual infection of RS virus

Table 4 Other antibiotics treatment group

Case	Age	Chest X ray findings	Anti-biotics	Febrile days before treatment	Days for returning to normal state				M. pn. CF	
					Fever	Cough	General conditions	CRP	Acute	Convalescent
1	8y	BP	ABPC	8	1	2	1	8	128	2,048
2*	7m	BP	CET	1	1	4	6	7	<4	32
3	1y	PAP	CEZ	4	1	5	4	6	256	512
4	11m	BP	ABPC	0	2	3	3	8	<4	32
5	4y	BP	ABPC	9	1	7	5	10	1,024	2,048
6*	3y	BP	ABPC	7	1	3	4	6	8	1,024
7	1y	BP	ABPC	6	1	5	4	14	<4	256
8	5y	PAP	CET	3	2	14	2	8	8	128
9	7m	BP	ABPC	3	4	7	8	6	N D	2,048
10	12y	BP	ABPC	9	1	5	2	10	128	1,024
11	6y	BP	ABPC	3	1	8	2	10	64	1,024
12*	8m	BP	ABPC	3	1	15	8	7	<4	32
13	6m	BP	ABPC	2	1	2	5	8	<4	32

* Dual infection of RS virus

Table 5 Comparison among three treatment groups

	Number of cases	Average days for returning to normal state			
		Fever	Cough	General conditions	CRP
LM (IV)	27	1.2	4.3	2.6	8.1
EM (PO)	21	1.5	5.4	2.8	8.9
Other antibiotics	10	1.5	5.8	3.6	8.8

Table 6 Percentage of patients getting afebrile in each treatment group by time after treatment

		≤24 hours (%)	≤36 hours (%)
LM	(N=27)	91	100
EM	(N=21)	71	95
Other antibiotics	(N=10)	80	90

Table 7 Percentage of patients not coughing in each treatment group by time after treatment

		≤4 days (%)	≤5 days (%)
LM	(N=27)	48	74
EM	(N=21)	57	67
Other antibiotics	(N=10)	30	60

%, EM群 95%, 他剤群 90%であった。

治療開始前の有熱期間は LM 群で平均 7.7 日であった。典型的な PAP 像を呈した症例だけを選んで治療前の有熱期間を比べると, LM 群 7.9 日, EM 群 7.3 日となった。

LM 群は, 咳嗽軽減までに平均 4.3 日, 全身状態改善までに平均 2.6 日, CRP 陰転化までに平均 8.1 日を要した。他の 2 群に関しては Table 5 に示した。咳嗽消失率は Table 7 に示したように, 治療開始後 4 日の時点で, LM 群 48%, EM 群 57%, 他剤群 30%, 5 日の時点で, LM 群 74%, EM 群 67%, 他剤群 60% であった。

副作用として LM 静注時に血管痛を訴えたものを 2 例認めたが, いずれの場合も one-shot で静注した際に生じたもので, 30 分かける点滴静注法に切り換えてからは血管痛は出現しなかった。また, GOT 30 国際単位以上, GPT 25 国際単位以上を示し, 肝機能異常を有すると考えた例を, LM 群に 5 例 (18%), EM 群に 4 例 (17%), 他剤群に 1 例 (8%) 認めた。発疹の出現した例を, LM 群に 6 例 (21%), EM 群に 1 例 (4%), 他剤群に 1 例 (8%) 認めた。

次に LM 有効例, 無効例についてそれぞれ例示す

Fig. 1 Case 20, M.S. 6y ♂

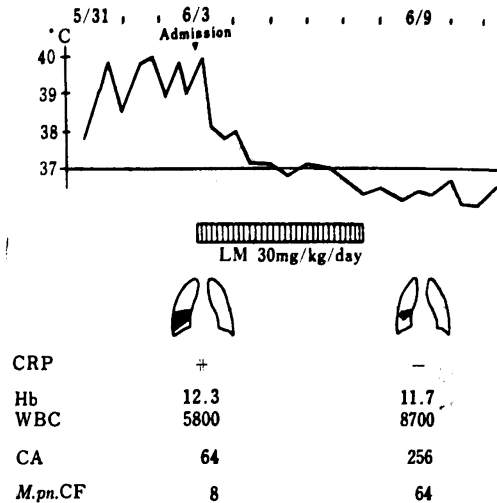
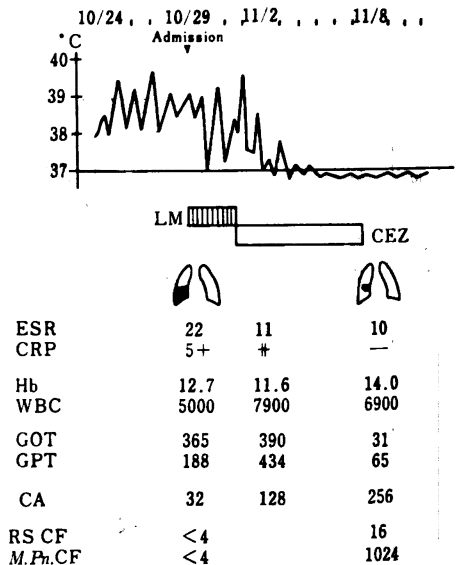


Fig. 2 Case 12, S.A. 3y ♀



る。Fig. 1は発熱4日目に入院した6歳男児の例(Table 2の case 20)について示したものである。LM 静注で 24 時間以内に解熱した。M. pn. CF は 8 倍から 64 倍,

さらに2,048倍にまで上昇した。LM有効と考えられる例である。Fig. 2は発熱6日目入院した3歳女児の例 (Table 2の case 12) について示したものである。LM静注にもかかわらず解熱傾向を示さず治療を変更した。*M. pn.* CFの上昇とともにRSウイルスCFも4倍以下から16倍へと上昇しており、RSウイルス感染も加わったためLMが無効であったと考えられる例である。

III. 考 察

一般には、*M. pn.* 肺炎の確定診断は血清反応によるため後追診断とならざるをえない。しかし、流行年には治療経過や胸部レ線です断可能なことが多い。*M. pn.* は3~4年ごとの流行パターンをとるといわれ、1979年か1980年に流行があると予想されていた¹⁾。今回われわれはこのような疫学的背景を考慮しつつ、主として胸部レ線上典型的なPAP像を呈した入院例に対しLMを経静脈的に投与した。そして*M. pn.* CF反応で診断を確認した。

従来から*M. pn.* はMacrolide系、あるいはTetracyclin系薬剤に対して感受性があるといわれてきた。Macrolide系抗生物質であるLMに対しても同様で、これまでもLMの経口投与^{2,3)}、経静脈的投与⁴⁾による*M. pn.* 肺炎治療の報告がある。われわれもまたLMを経静脈的に投与し上述のような良好な治療成績を得た。

一般に*M. pn.* 肺炎は全身状態はそれほど強くおこされないことが多い。しかし入院させねばならないような小児例では食欲も低下しており、かつ服薬に非協力的なこともある。また小児の感染症では容易に脱水にも陥るので輸液を必要とすることが多い。その際、LMの経静脈的投与はすみやかに解熱と全身状態の改善をもたらす。これは一部には輸液の効果も考慮されることである。また、自然経過上の解熱とも考えられるが、PAP像を呈した*M. pn.* 肺炎に限って、治療開始前の平均有熱期間をLM群とEM群とで比べてもそれほど差がなく、LM群 case 20のように、治療開始前の有熱期間が平均よりも短いにもかかわらず、治療後すみやかに解熱している例があることはLMの有効性を示していると思われる。

副作用として血管痛が2例に認められたが、これらはone-shotで静注した際に生じたもので、点滴静注に変更してからは消失している。この点でEM lactobionate静注と比べすぐれている。肝機能異常を伴った例をLM群の18%に、また発疹が発現した例を21%に認めた。しかし、武内¹⁾によれば*M. pn.* 感染症では、肝機能異常を伴う例が他の下気道感染症と比べ有意に多く、また発疹発現例が33%に認められている。従って、今回

のわれわれの経験ではこれらはLM群により多く認められたが、他群にも発現していることを考え合わせれば、LMによる副作用あるいは薬疹ではなく、むしろ*M. pn.* 感染そのものによるものとも考えられる。

M. pn. 肺炎の治療的診断にMacrolide系抗生物質を用いることの有用性についてはすでに武内¹⁾が報告している。先にも述べたように、流行年には*M. pn.* 肺炎はかなり予断可能なことが多い。従って、入院例の場合われわれはまずLMを経静脈的に投与し、慎重な観察を行なうことにしている。もし*M. pn.* 肺炎であれば36時間以内に解熱がもたらされる。しかし解熱が得られなかったとしても、ただちにそれは*M. pn.* 感染ではないとは断定できない。LM群 case 12のように重複感染例もしばしば認められるからである。Macrolide系薬剤無効の*M. pn.* 肺炎と断定する前に、できる限り他の感染の有無について検索すべきである。

LMは、1953年北研の秦により発見された *Streptomyces kitasatoensis* Hata の産生するMacrolide系抗生物質である⁵⁾。1957年に東洋醸造から発売されるようになり今日に至っている。Macrolideとしての特性を十分備えている一方では、必ずしも汎用されてきたようにも思えない。たしかに最近次々と登場するCephalosporin系あるいはPenicillin系の新しい抗生物質のような目あたらしさに乏しいが、Macrolide系抗生物質の有用性はいぜんとして高い。本稿で述べた*M. pn.* 感染症はもとより、*Chlamydia* 感染症^{7,8)}、*Campylobacter* 腸炎^{9,10)}とMacrolide系抗生物質の適用範囲も広がってきている。A群β溶連菌も最近では12型でもEM感受性菌が再び増加してきている¹¹⁾ことも注目される。また肺への移行性に関してもMacrolide系薬剤はすぐれている^{12,13)}ことは、*M. pn.* 肺炎の治療にとっては有利である。

M. pn. の流行は、今回は1983~1984年頃かと予想されるが、*M. pn.* 感染症入院例ではLMの点滴静注による早期治療を推奨するものである。

IV. 結 語

1979年から1980年にかけて*M. pn.* の流行に遭遇したが、同感染症入院例68例中28例にLMを経静脈的に投与し良好な成績を得た。*M. pn.* 肺炎の治療的診断にLMを用いることの有用性についても言及した。その際、*M. pn.* 感染症は肝機能異常および発疹の発現頻度の高いこと、重複感染もしばしば認められることなどに十分留意する必要性について強調した。

今回の*M. pn.* の流行は1983~1984年頃と予想されるが、同感染症入院例ではLMの点滴静注による治療を推奨したい。

なお本稿の要旨は第 27 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1980 年 9 月 4 日, 盛岡) で発表した。

稿を終えるにあたり慶応義塾大学医学部小児科学教室市橋保雄教授のご指導, ご校閲を感謝致します。

文 献

- 1) 武内可尚, 菅谷憲夫, 菊池辰夫, 老川忠雄, 鈴木功一: *Mycoplasma pneumoniae* 感染症。小児科臨床 31: 27~31, 1978
- 2) 井上博基: 小児の原発性異型肺炎 (マイコプラズマ肺炎) におけるロイコマイシンドライシロップの臨床使用成績。薬理と治療 7: 1093~1095, 1979
- 3) 大庭俊子: *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎の Leucomycin による治療成績。新薬と臨床 29: 817~824, 1980
- 4) 中沢 進, 佐藤 肇, 藤口尚道, 小島禎哉, 新納憲司, 平間裕一, 近岡秀次郎, 岡 秀: Leucomycin 点滴静注による小児肺 *Mycoplasma* 症治療に関する 2, 3 の検討。Jap. J. Antibiotics 31: 99~107, 1978
- 5) 武内可尚, 菅谷憲夫, 老川忠雄, 鈴木功一: *Mycoplasma pneumoniae* 感染症における間接的赤血球凝集反応の有用性について。小児科臨床 32: 32~36, 1979
- 6) HATA, T.; Y. SANO, N. OHKI, Y. YOKOYAMA, A. MATSUMAE & S.IYO.: Leucomycin, A New Antibiotic. J. Antibiotics, Ser. A. 6: 87~89, 1953
- 7) ARTH, C.; B. V. SCHMIDT, M. GROSSMAN, & J. SCHACHTER: Chlamydial pneumonitis. J. Pediatr. 93: 447~449, 1978
- 8) BEEM, M. O.; E. SAXON & M. A.: TIPPLE Treatment of Chlamydial Pneumonia of Infancy. Pediatrics 63: 198~203, 1979
- 9) KARMALI, M. A. & P. C. FLEMING: *Campylobacter* enteritis in children. J. Pediatr 94: 527~533, 1979
- 10) RETTIG, P. J.: *Campylobacter* infections in human beings. J. Pediatr 94: 855~864, 1979
- 11) 浅香治美, 柏木義勝, 柴田 突, 大久保暢夫: 1978~1979 年分離の A 群溶血性レンサ球菌の薬剤感受性と菌型について。感染症学雑誌 54(suppl.): 45, 1980
- 12) 金森弘吉: ロイコマイシンの血中濃度並に臓器内分布について。Chemotherapy 5: 87~90, 1957
- 13) 市橋保雄, 老川忠雄, 酒井美智, 菊池辰夫: 小児感染症に対するジョサマイシンの治療成績と 2, 3 の治療実験について。Chemotherapy 17: 659~663, 1969

INTRAVENOUS KITASAMYCIN TARTARATE THERAPY FOR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* INFECTIONS

JUN WATANABE, SHOHEI KAWASHIMA, YASUO SHIRAI
IKUKO TOMII, MIDORI AWAZU, HIDEYUKI TAKAHASHI
and YOSHINAO TAKEUCHI
Department of Pediatrics
Kawasaki Municipal Hospital

Sixty eight cases (21.6%) of *Mycoplasma pneumoniae* (*Myco. pn.*) infections in 315 patients with lower respiratory infections (LRI) who admitted to Kawasaki Municipal Hospital from Apr. 1979 to Aug. 1980 were investigated. Sixty five cases of 68 patients had fever on admission. These 65 patients were divided into following three groups to evaluate the efficacy of intravenous LM therapy; 1. IV. LM group 28 cases, 2. oral EM group 24 cases, 3. other antibiotics group 13 cases. We also compared these three groups retrospectively in several clinical aspects.

In LM group, average days required to get afebrile, to make cough less, for general conditions to improve, and for CRP to become negative were 1.2, 4.3, 2.6, and 8.1 days, respectively. Percentage of patients getting afebrile in LM group by 36 hours after treatment was 100%. Therefore, it is useful to give LM intravenously for the therapeutic diagnosis when *Myco. pn.* infections are highly suspected.

It is presumed that next epidemic of *Myco. pn.* may occur in 1983 or 1984 in Japan. We recommend the intravenous administration of LM to inpatients with LRI initially in the epidemic year of *Myco. pn.*