

Roxithromycin のマイコプラズマ肺炎に対する臨床的有用性の検討

中 村 俊 夫

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科*

(平成 5 年 6 月 22 日受付・平成 5 年 9 月 8 日受理)

血清学的にマイコプラズマ肺炎と診断された 11 症例に対し、新しいマクロライド系抗生物質 roxithromycin 1 錠 150 mg (力価) を 1 日 2 回投与し、本剤の有効性と安全性について検討した。全例において臨床症状と臨床検査値の改善が得られ、胸部レントゲン写真上の浸潤影も著明な吸収が認められた。また、治療前に 37°C 以上の発熱を全例に認めたが、9 例は 3 日以内に解熱し、残りの 2 例も 14 日以内に平熱化した。臨床効果は、著効が 9 例、有効が 2 例で、有効率は 100% (11/11) であった。安全性については、発疹と GOT および GPT 上昇の臨床検査値異常が同一症例において認められたが、いずれも程度は軽く一過性のものであった。以上より本剤は臨床的検討によりマイコプラズマ肺炎に対してきわめて有用な抗生剤であると考えられた。

Key words: Roxithromycin, マイコプラズマ肺炎, 臨床効果

マイコプラズマ肺炎はいわゆる市中肺炎の 20~30% を占め、日常診療にて遭遇する機会の多い疾患の一つである。本肺炎では流行期の存在や激しい咳にもかかわらず喀痰に乏しく、また白血球数の増加が目立たないなど、その特徴的な病態から典型例では診断が容易であるが、一般の細菌性肺炎との鑑別が困難な症例も少なくない¹⁾。また、本肺炎の起炎病原体である *Mycoplasma pneumoniae* は一般細菌と異なり細胞壁を欠くため、通常の細菌感染症治療に汎用される細胞壁合成阻害剤である β -lactam 系抗生物質は無効である²⁾。

マイコプラズマ肺炎には蛋白合成阻害剤であるマクロライド系あるいはテトラサイクリン系抗生剤が有効なことが認められている³⁾。マクロライド系抗生物質の代表的薬剤である erythromycin は *M. pneumoniae* に対し優れた抗菌力を有するが、一方酸に対して不安定であり、消化管からの吸収性に安定性を欠くという欠点がある。このため、血中濃度に個人差が大きいという欠点がある。また、消化器症状の副作用頻度が高く、このことが服薬コンプライアンスを悪化させるという難点がある³⁾。

フランス、ルセル・ユクラフ社で最近開発された roxithromycin は、*M. pneumoniae* に対し erythromycin に匹敵する試験管内抗菌力を持つ 14 員環マクロライド系抗生物質である。本剤は吸収ならびに組織移行性に優れていることから、erythromycin に勝るとも劣らない臨床効果が期待される。今回著者はマイコプラズマ肺炎に対し本剤を投

与し、その臨床的有用性について検討を行ったので報告する。

I. 対象と研究方法

(1) 対 象

1991 年 9 月から 1992 年 2 月までに聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科を咳嗽・発熱などの呼吸器感染症状にて受診し、胸部レントゲン写真および臨床検査成績からマイコプラズマ肺炎を疑われ、マイコプラズマに対する血清抗体価の上昇からマイコプラズマ肺炎と診断された 11 例を対象とした。

(2) マイコプラズマ肺炎の診断基準

確定診断は、補体結合反応 (CF) と間接赤血球凝集反応 (IHA) にもとづいて行った。すなわち患者の抗体価がペア血清では回復期に急性期の 4 倍以上の上昇を示した場合、シングル血清では CF 抗体価は 64 倍以上、IHA は 320 倍以上を示した場合を陽性とした^{1,2)}。

マイコプラズマ肺炎の重症度は、自覚症状、他覚所見を参考に、重症、中等症、軽症の 3 段階に判定した。

(3) 投与方法

Roxithromycin の 150 mg (力価) 錠を用い、投与量は 1 回 150 mg を朝・夕の 2 回とした。投与期間は最長でも 14 日までとした。なお、本薬剤の効果判定に影響をおよぼす恐れのあるステロイド剤や非ステロ

*神奈川県横浜市旭区矢指町 1197-1

Table 1. Clinical effects of roxithromycin in the treatment of mycoplasma pneumonia

No.	Age Sex	BW	Diagnosis Severity	Underlying disease or Complication	Dosage (days)	Pretreatment with antibiotics	<i>M. pneumoniae</i> DNA-probe assay	mycoplasma titer		BT °C	WBC /mm ³	ESR mm/h	CRP mg/dl	Clinical efficacy	Side effects
								CF	IHA						
1	36 F	52	M.P. moderate		150 mg × 2 (7)	CPFX	ND	128 ↓ 128	1,280 ↓ 5,120	38.2 ↓ 36.6	7,300 ↓ 3,800	120 ↓ 80	8.9 ↓ <0.5	excellent	(-)
2	31 F	50	M.P. moderate		150 mg × 2 (9)	CTT	ND	32 ↓ 128	80 ↓ 160	37.4 ↓ 36.0	6,400 ↓ 3,900	53 ↓ 17	6.8 ↓ <0.5	excellent	(-)
3	43 M	76	M.P. severe		150 mg × 2 (13)	CPFX	(+)	8 ↓ 1,024	40 ↓ 640	39.2 ↓ 36.2	8,600 ↓ 5,000	85 ↓ 36	20.2 ↓ <0.5	excellent	(-)
4	44 M	66	M.P. severe		150 mg × 2 (8)	CTM	ND	32 ↓ 512	320 ↓ 1,280	39.2 ↓ 36.2	8,200 ↓ 6,400	70 ↓ 66	16.1 ↓ <0.5	excellent	rash, GOT/GPT ↑
5	21 F	46	M.P. moderate		150 mg × 2 (12)		ND	<4 ↓ 16	40 ↓ 160	39.4 ↓ 36.2	8,200 ↓ 6,400	40 ↓ 22	8.0 ↓ <0.5	excellent	(-)
6	20 F	43	M.P. moderate		150 mg × 2 (9)		(-)	4 ↓ 128	<40 ↓ 640	37.8 ↓ 36.4	6,300 ↓ 5,700	37 ↓ 17	2.7 ↓ <0.5	excellent	(-)
7	39 F	43	M.P. severe		150 mg × 2 (14)	CMZ	ND	2,048 ↓ 2,048	1,280 ↓ 1,280	37.4 ↓ 36.8	7,300 ↓ 5,000	111 ↓ 123	18.0 ↓ 3.1	good	(-)
8	18 F	48	M.P. moderate	atopic dermatitis	150 mg × 2 (14)	TFLX	(-)	32 ↓	<40 ↓ 1,280	38.4 ↓ 36.6	4,500 ↓ 9,900	20 ↓ 9	6.7 ↓ <0.5	good	(-)
9	16 F	UK	M.P. moderate		150 mg × 2 (10)		(+)	8 ↓ 16	<40 ↓ 160	37.6 ↓ 36.2	11,500 ↓ 6,600	3 ↓	3.9 ↓ <0.5	excellent	(-)
10	33 F	44	M.P. moderate		150 mg × 2 (9)		ND	4 ↓ 32	40 ↓ 320	38.2 ↓ 36.4	4,600 ↓ 5,800	48 ↓ 33	6.0 ↓ <0.5	excellent	(-)
11	16 F	46	M.P. mild		150 mg × 2 (11)		(-)	512 ↓ 512	10,240 ↓ 5,120	37.2 ↓ 36.2	5,200 ↓ 3,800	42 ↓ 15	3.8 ↓ <0.5	excellent	(-)

M.P.: mycoplasma pneumonia ND: not done

CPFX: ciprofloxacin, CTT: cefotetan, CTM: cefotiam, CMZ: cefmetazole, TFLX: tosufloxacin

イド性消炎鎮痛剤は一切使用しなかった。

(4) 効果判定基準

臨床効果の判定は、咳嗽、発熱、胸部ラ音などの臨床症状および白血球数、CRP、赤沈値、胸部X線写真などの推移にもとづいて行うこととした。すなわち、本剤投与後3日以内に解熱したものを著効、4～7日で自覚症状および他覚所見の改善あるいは正常化したものを有効、7日以降も改善がみられない場合は無効と判断することとした。

(5) 安全性

Roxithromycin 投与後の自覚症状および他覚所見を観察し、副作用の出現の有無を検討した。また、本剤投与前後に末梢血一般検査、生化学検査、尿検査を施行し、異常値の出現の有無を検討した。

II. 成績

Roxithromycin を投与し、その効果が評価可能であったマイコプラズマ肺炎症例を Table 1 に示した。評価可能症例は11例であった。症例の年齢分布は16～44歳、平均年齢は28.8歳であり、男女比は2対9であった。投与期間は7～14日、平均11.3日であった。肺炎の重症度は、軽症1例、中等症7例、重症3例であった。11例中1例に合併症としてアトピー性皮膚炎を認めた以外に、基礎疾患、合併症を有する症例はなかった。

全例で臨床症状と臨床検査値の改善が得られ、胸部レントゲン写真上の浸潤影も著明な吸収が認められた。Roxithromycin の臨床効果は、著効が9例、有効が2例で、著効率81.8% (9/11)、有効率100% (11/11) であった。(Table 2)。全例で治療前に37°C以上の発熱を認めたが、9例は3日以内に解熱し、残りの2例も14日以内に平熱化した。全例でroxithromycin 投与前に喀痰培養検査を施行したが、有意の起炎菌と考えられる細菌は検出されなかった。DNAプローブ法を用いた *M. pneumoniae* の検出を5例で行ったが、陽性は2例で、3例が陰性であった。

全例で胸部レントゲン写真上の陰影の改善が得られた。うち6例では陰影は完全に吸収したが、5例は投与終了時点でも痕跡程度ではあるが陰影が残存した。CRPの上昇も全例に認めたが、投与後にはすべて正

常化した。赤沈の亢進は10例に認めたが、投与後には全例で改善が得られた。

安全性については、発疹とGOTおよびGPTの上昇の臨床検査値異常が同一症例において、投与8日目に認められた。いずれも程度は軽く、roxithromycin の投与中止により、症状、検査値ともに改善し、一過性のものであった (Table 3)。

III. 考 察

Erythromycin の誘導体である新経口マクロライド系抗生物質 roxithromycin は、体内動態の点で従来の同系抗生物質にくらべ優れた特徴を持つ。すなわち、経口投与により高い血中濃度が得られ、かつ良好な組織移行を示し、血中半減期も約7時間と長い。したがって、従来のマクロライド系抗生物質に比較するとおおよそ3分の1の量で十分な臨床効果を発揮することが報告されている⁴⁾。また、本剤の *M. pneumoniae* に対する MIC は0.0039～0.0625 µg/ml と erythromycin に1管程度劣るものの、josamycin に匹敵する優れたものである⁵⁾。

今回、マイコプラズマに対し特異的な血清のCFもしくはIHA抗体価のいずれかまたは両者が陽性で、マイコプラズマ肺炎と診断された11症例にroxithromycin を投与し、本剤の有効性と安全性について検討した。その結果、全例で有効以上の結果が得られ、有効率は100%であり、*in vitro* における *M. pneumoniae* に対する本剤の優れたMICならびに良好な体内動態を反映した成績が得られた。

マイコプラズマ肺炎に対する化学療法の有用性に関しては、josamycin を用いた谷本らのきわめて優れた成績が報告されている⁶⁾。彼らは、有熱症例全例がjosamycin 投与2日目には解熱し、胸部写真上の陰影も全例で7日以内に完全に吸収したと報告している。しかし、同じくjosamycin を用いた小林らの検討では、今回の著者らの成績とほぼ同等の結果が得られている⁷⁾。また、Wenzel らは二重盲検法によりerythromycin と josamycin の有用性の比較検討を行い、両薬剤間に治療効果上の優劣は認められなかったと報告している⁸⁾。以上から、roxithromycin のマイコプラズマ肺炎に対する臨床的有効性は、他のマクロライド系抗生剤と遜色がないと判断される。

Table 2. Clinical efficacy of roxithromycin against mycoplasma pneumonia

Diagnosis	Number of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
mycoplasma pneumonia	11	9	2			100

Table 3. Laboratory findings before and after treatment with roxithromycin

Case no.	RBC $\times 10^4$ /mm ³	Hb g/dl	Ht %	WBC /mm ³	Neut %	Baso %	Eosi %	Lymp %	Mono %	PLT. $\times 10^4$ /mm ³	PT sec.	GOT IU/L	GPT IU/L	γ -GTP IU/L	LDH IU/L	AL-P IU/L	T-Bil mg/dl	BUN mg/dl	S-Cr mg/dl
1	B	411	10.7	33.3	66	0	12	14	7	39.6	—	23	13	11	378	129	0.6	7	0.8
	A	397	11.2	33.1	59	0	1	34	6	49.0	—	30	32	4	372	113	0.3	12	0.8
2	B	466	13.8	42.1	68	1	2	24	5	30.6	13.6	17	13	9	335	118	0.6	11	0.7
	A	445	13.2	40.0	49	1	5	44	1	31.7	—	29	39	9	280	118	0.5	15	0.8
3	B	448	14.7	40.5	74	0	1	20	5	24.5	13.5	124	186	170	655	537	2.0	12	1.1
	A	455	13.9	41.5	63	1	2	30	4	39.6	—	31	72	57	322	226	0.8	12	1.0
4	B	423	13.3	39.7	78	0	2	16	4	23.7	—	34	38	18	474	130	0.7	7	0.7
	A	467	14.3	44.2	63	0	1	32	4	34.9	—	40	67	19	406	185	0.5	10	0.9
5	B	422	13.3	40.1	56	1	2	39	2	25.6	13.5	52	75	41	314	242	0.5	9	0.8
	A	458	14.0	44.2	56	0	1	35	9	34.9	12.1	22	30	41	324	202	0.4	10	0.7
6	B	487	14.3	44.5	73	0	4	18	8	16.5	—	14	8	5	356	134	0.7	10	1.0
	A	453	13.3	40.9	64	3	1	29	3	31.5	—	18	16	5	336	127	0.3	16	0.9
7	B	412	12.6	37.4	68	2	4	21	5	42.4	13.4	30	30	39	478	267	1.1	9	0.8
	A	354	11.1	32.9	67	2	3	23	5	37.1	—	15	8	12	239	132	0.4	10	0.6
8	B	470	12.1	37.7	68	0	18	13	1	24.5	13.3	23	18	6	490	84	0.3	8	0.7
	A	498	13.2	40.1	49	0	18	28	5	43.6	—	16	35	10	404	101	0.4	10	0.7
9	B	553	16.6	49.0	68	0	1	24	7	29.7	—	29	62	27	324	198	0.8	13	1.1
	A	526	16.0	46.8	58	0	2	35	5	36.5	—	32	80	20	282	199	0.4	14	1.0
10	B	445	13.8	41.0	60	0	2	35	3	25.4	—	19	10	10	380	94	0.3	9	0.7
	A	433	13.3	39.9	50	2	4	41	3	41.1	—	29	25	8	358	102	0.4	12	0.7
11	B	462	12.7	39.0	70	1	3	17	5	29.0	—	33	38	5	480	206	0.5	12	0.9
	A	440	11.7	37.3	44	2	3	47	3	20.9	—	19	13	6	352	236	0.4	11	0.7

B: before, A: after

一方、本剤はその優れた体内動態を反映し、服薬量が他のマクロライド系抗生剤に比べ約3分の1と少なく、かつ服薬回数も1日に2回である⁹⁾。すなわち、服薬コンプライアンスの面で、大変優れた薬剤といえる。また、安全性の面では、1例において発疹とGOTおよびGPTの臨床検査値異常を認めたが、いずれも程度は軽く、投与中止により速やかな改善を認めた。その他の副作用や臨床検査値の異常は認めず、安全性の高い薬剤であるとの印象を受けた。

DNAプローベ法によりマイコプラズマの検出を行った症例は5例であるが、その陽性率は40% (2/5) とかなり低率であった。DNAプローベ法が陽性になるには、約 2×10^4 CFU/mlの菌数が必要であるといわれる。したがって、血清抗体価などから臨床的には明らかにマイコプラズマ肺炎と診断される症例でも、DNAプローベ法が陰性となるケースが存在する⁹⁾。今回の著者らの結果も本法の限界を示唆するものといえる。

目的とするDNA断片の *in vitro* での増幅を可能にした polymerase chain reaction (PCR) 法の導入は、DNAプローベ法の検出感度を大幅に改善することが知られている。最近石田らは従来のPCR法よりも1,000倍感度が高い nested-PCR法を用い、培養が陰性の症例からも *M. pneumoniae* を検出することが可能であり、かつ従来の血清学的診断法との一致率がきわめて高いことを報告している¹⁰⁾。本法が普及し *M. pneumoniae* の検出感度が改善されることが望まれる。

以上、本剤は重篤な副作用もなく、臨床的にはマイコプラズマ肺炎に対してきわめて有用な抗生剤である

と考えられた。

文 献

- 1) Tuazon C U, Murray H W: Atypical pneumonias. In Respiratory Infections: Diagnosis & Management (Pennington J E ed.), p 341~363, Raven Press, New York, 1989
- 2) 泉川欣一, 小森宗敬, 須山尚文: マイコプラズマ感染症—成人。日本臨床 43: 753~758, 1985
- 3) 河野 茂: マクロライド。化学療法の領域 3: 1025~1032, 1987
- 4) 原 耕平, 松本文夫: 最新の抗菌薬「Roxithromycin」。Jap J Antibiotics, 44: 494~505, 1991
- 5) 眞崎美矢子, 他: RU 28965 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (suppl. 4): 421~437, 1988
- 6) 谷本晋一, 中谷龍王, 吉村邦彦, 蝶名林直彦, 中森祥隆, 立花昭生, 中田紘一郎, 野澤京子: マイコプラズマ肺炎に対するジョサマイシンの臨床的検討。Chemotherapy 30: 1433~1438, 1982
- 7) 小林宏行, 高村光子, 河野浩太, 高村研二, 志村政文, 武田博明, 河合 伸, 押谷 浩: マイコプラズマ肺炎に対する josamycin の使用経験。臨床と細菌 9: 351~357, 1982
- 8) Wenzel R P, Hendley J O, Dodd W K, Gwaltney J M Jr.: Comparison of josamycin and erythromycin in the therapy of Mycoplasma pneumoniae pneumonia. Antimicrob Agent Chemother 10: 899~901, 1976
- 9) 奈良信雄, 室橋郁生, 松本文枝, 西堀真広, 繁田龍雄: マイコプラズマ感染症の診断における DNA プローベ法の有用性に関する研究。感染症学雑誌 65: 1527~1532, 1991
- 10) 石田一雄, 賀来満夫: PCR を用いた病原微生物の検出—Mycoplasma pneumoniae。臨床検査 37: 139~143, 1993

Therapeutic efficacy of roxithromycin in the therapy of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

Toshio Nakamura

Department of Internal Medicine, Yokohama City Seibu Hospital,
St. Marianna University, Yokohama, Japan

Roxithromycin is a new macrolide antibiotic which is superior to the existing macrolide antibiotics in absorption and tissue concentration. In the present study, the clinical efficacy of roxithromycin in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia was assessed in 11 patients. Patients were treated with roxithromycin in a dosage of 300 mg daily for 7 to 14 days. The clinical response was "excellent" in 9 cases and "good" in 2. The overall efficacy rate was 100% (11/11). Side effects consisted of skin rash and mild elevation of serum GOT/GPT in one case. Based on these results, we conclude that roxithromycin is one of the most useful macrolide agents for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.