

原著

入院を要した乳幼児マイコプラズマ IgM 抗体陽性肺炎例におけるクリンダマイシンの有用性*

成 相 昭 吉¹⁾

要旨 注射抗菌薬クリンダマイシン (CLDM) の、肺炎マイコプラズマ (Mp) の関与が想定された入院乳幼児市中肺炎例における有用性を検討した。

2005年1月～2006年12月に経験した、①38°C以上の発熱、②乾性咳、③血清 Mp IgM 抗体陽性、④末梢血白血球数 10,000/ μ l 未満、を認め、⑤3日間 CLDM 25 mg/kg/day を分3で各1時間点滴静注した、5歳以下の入院市中肺炎 22例(平均年齢 3.2歳)を対象に、発熱を指標として臨床効果を調べた。その結果、著効 19例、有効 3例で無効例はなく、平均入院期間は 4.4日であった。

今回の検討では血清 Mp IgM 抗体陽性例を対象としたため、既往例を含んでいる可能性は否定できないが、経口摂取が困難な Mp の関与が想定される入院乳幼児市中肺炎例に、CLDM は有用である可能性が示唆された。また、投与期間は 3日間でよい可能性が示唆された。

はじめに

2004年11月に、小児呼吸器感染症の診療・治療の質の向上と、耐性微生物の出現を最小限にとどめる抗菌薬療法を実践することを目的に¹⁾、小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004 (GL 2004) が刊行された。そこでは、小児市中肺炎について、入院適応、原因微生物不明時の初期抗菌薬療法が、年齢別、外来・入院別に示された。すなわち、経口摂取困難例は入院適応とされ、5歳以下の乳幼児市中肺炎例では原因微生物として肺炎球菌とインフルエンザ菌を念頭において抗菌薬を選択すべ

きことが示され、推奨される β -ラクタム注射抗菌薬も記載された¹⁾。

一方、非定型微生物である肺炎マイコプラズマ (Mp) の関与は、流行の始まった 2001年以降、乳幼児市中肺炎例にも少なくないことを報告した²⁾ が、GL 2004 では経口摂取が困難になったために入院となった Mp 関与乳幼児市中肺炎例に対するマクロライド系注射抗菌薬は、酒石酸キタサマイシン (LM) が記載されているのみであった¹⁾。しかし、LM は 2007年4月に薬価収載から削除されたため使用できなくなり、2007年5月に改定された小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007

* Usefulness of clindamycin for community-acquired pneumonia possibly due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and young children

Key words: 乳幼児市中肺炎, 肺炎マイコプラズマ, クリンダマイシン, 注射抗菌薬, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン

1) 横浜南共済病院小児科 Akiyoshi Nariai
〔〒 236-0037 横浜市金沢区六浦東 1-21-1〕

(GL 2007)でもLMは削除され、一方でMp関与小児市中肺炎例に対する注射抗菌薬の記載は、8歳以上に適応があるミノサイクリン(MINO)以外にはなされておらず、経口摂取困難なMp関与入院乳幼児市中肺炎例に対して選択できる注射抗菌薬はない状況になっている³⁾。

当科では、経口摂取が困難なMpの関与が想定される入院小児市中肺炎例に対し、もともとLMが採用されていなかったこと、Mp関与小児市中肺炎例に対しクリンダマイシン(CLDM)が有用であることが1980年代に報告されていたこと^{4,5)}、成人市中肺炎治療ガイドライン2005(ポケット版)ではMp関与例に対しCLDMの適応が認められていること⁶⁾から、注射抗菌薬としてCLDMを選択してきた。

また、国内では、Mp臨床分離株においてマクロライド耐性株も認められている⁷⁾が、近年、Mpが関与する入院小児市中肺炎例におけるCLDMの有用性に関する報告はなされていない。

今回、Mpの関与が想定された入院乳幼児市中肺炎例における注射抗菌薬CLDMの有用性について、あらためて検討した。

I. 方 法

2005年1月～2006年12月までの2年間に、胸部X線写真で浸潤像または硬変像を認め、入院を要した5歳以下の市中肺炎例のうち、症状として、①38°C以上の発熱、②乾性咳、検査所見では、③血清Mp IgM抗体陽性、④末梢血白血球数10,000/ μ l未満、を認め、抗菌薬療法は、⑤CLDM 25 mg/kg/dayのみを3日間、分3でそれぞれ1時間点滴静注した症例を対象とし、後方視的に診療録より発熱を指標に臨床効果を調べた。

今回の検討では、粒子凝集(PA)法を用いたペア血清によるMp関与の特定を行っておらず、定性法のイムノカードマイコプラズマ抗体(IC, Meridian-ティエフビー)を用いて血清Mp IgM抗体検出を行った。IC法は、その陽性結果が急性感染の存在を確定するものではなく、他の所見も合わせて総合的に判断する必要がある⁸⁾。そこで、今回、Mpの関与を想定する判断基準として、日本呼吸器学会の成人市中肺炎診療ガイドライン

2005(ポケット版)による非定型肺炎を細菌性肺炎と鑑別する基準である、①年齢60歳未満、②基礎疾患がないか軽微、③頑固な咳、④胸部聴診上所見が乏しい、⑤痰がない、あるいは迅速診断法で原因菌が証明されない、⑥末梢血白血球数が10,000/ μ l未満、の6項目のなかから⁹⁾、⑤痰がない咳(乾性咳)、⑥末梢血白血球数10,000/ μ l未満、を取り入れた。

臨床効果の判定は、日本化学療法学会小児科領域抗菌薬感受性臨床試験における判定基準に従い、翌日37°C以下に解熱した場合を著効、3日間投与後4日目に37°C以下に解熱した場合を有効、4日目に38°C以上の発熱を認めた場合を無効と判定した⁹⁾。

II. 結 果

2年間で22例(男児10例、女児12例、平均年齢3.2歳)が条件に該当し対象となった(表1)。これらの症例では、上咽頭培養あるいは抗原検索、抗体検査など、検索した範囲では他に有意な原因微生物は検出されなかった。

平均入院病日は5.3日であった。このうち入院前に経口摂取が困難であった症例は14例、経口摂取可能であったのは8例であった。後者のうち、投与された抗菌薬が無効であった症例は7例で、いずれも β -ラクタム薬が投与されていた。検査所見では、CRP値は平均1.3 mg/dl(0.1～3.4 mg/dl)、白血球数は平均6,500/ μ l(3,800～9,800/ μ l)であった。

入院後の有熱(38°C \leq)期間は平均1.1日、著効が19例、有効は3例で、無効例はなかった(表2)。入院期間は平均4.4日であった。退院時にマクロライド系抗菌薬を追加処方した8例と、処方しなかった14例のいずれも、退院後1カ月以内に再燃を認めなかった。

なお、CLDMの投与による有害事象は、血管痛を含め認めなかった。

III. 考 察

経口摂取が困難になった乳幼児市中肺炎例は、効果が期待される抗菌薬の服用も容易でないことから、GL 2004・GL 2007 いずれにおいても入院適

表 1 対象例の特性

症例数	22 例	
平均年齢	3.2±1.4 歳	
男/女比	10/12	
平均入院病日	5.3±1.5 日	
経口摂取困難例	抗菌薬投与なし	5 例
	抗菌薬投与あり	9 例 (AZM : 4/CAM : 2/RKM : 1/CDTR-PI : 2)
経口摂取可能例	抗菌薬投与あり	7 例 (CDTR-PI : 4/CFPN-PI : 2/AMPC : 1)
	抗菌薬投与なし	1 例
CRP (mg/dl)	1.2±1.1 (0.1~3.4)	
WBC (/ μ l)	6,400±1,800 (3,800~9,800)	

表 2 CLDM の臨床効果

入院後有熱日数	1.1±0.4 日
著効/有効	19/3
無効	0
入院期間	4.4±0.9 日
退院時経口抗菌薬処方例	8 例 (AZM : 3 例/RKM : 5 例)
退院時経口抗菌薬処方なし例	14 例
1 カ月以内再入院例/再燃例	0

応となっている^{1,3)}。

マイコプラズマ肺炎の流行下では乳幼児市中肺炎例にも Mp 関与例は少なくなく²⁾, GL 2004 では Mp に対し, 経口マクロライド系抗菌薬とともにマクロライド系注射抗菌薬である LM が記載されていたが, LM は 2007 年 4 月より薬価収載から削除された。そのため, GL 2007 からも LM の記載は消え, Mp 関与小児市中肺炎例に対する注射抗菌薬の記載は 8 歳以上に適応がある MINO 以外は記載されていない³⁾。このような現状から, 経口摂取が困難なために入院となった Mp 関与乳幼児市中肺炎例に用い得る注射抗菌薬について, あらためて検討する必要があると考えられた。

今回の検討では, Mp の関与について, PA 法を用いたペア血清による確定を行っておらず, 血清 Mp IgM 抗体が陽性であることに加え, 成人市中肺炎診療ガイドライン 2005 に記載された非定型肺炎を細菌性肺炎と鑑別する項目のうち, 乾性咳と末梢血白血球数が 10,000/ μ l 未満の 2 項目を認めた症例を Mp の関与が想定される乳幼児市

中肺炎例として選び⁶⁾, CLDM 3 日間点滴による臨床効果を検討した。これは, IC 法による血清 Mp IgM 抗体陽性は急性感染の存在を確定するものではなく, 他の所見と合わせて Mp の関与を総合的に判断する必要があるため⁸⁾, Mp の関与を想定する基準として加えたものである。

検討の結果, CLDM は Mp の関与が想定された入院乳幼児市中肺炎 22 例全例に有効以上の効果を認めた。また, 投与期間については, 今回, CLDM は 3 日間で終了し, その後経口抗菌薬を継続しなかった 14 例でも退院後 1 カ月の間に再燃を認めなかったことから, 3 日間でよい可能性が示唆された。

CLDM とマクロライド系抗菌薬の Mp に対する抗菌作用は同様で, ともに Mp のリボゾームにおいて, 蛋白 (ポリペプチド) の合成を阻害することによって発揮される。すなわち, これらの抗菌薬は, Mp のリボゾーム 50 S サブユニットのなかで, ポリペプチド合成に重要な働きをする 23 S リボゾーム RNA の機能部位の中心であるドメイ

ンVに結合し、その機能を阻害して蛋白合成を抑制する。

このCLDMが、Mpによる小児市中肺炎例に有用であることは、1980年代にすでに報告されていた。遊座ら⁴⁾は、血清学的に診断された2~13歳までのMp肺炎12例にCLDMを20~40 mg/kg/day投与し、著効が4例、有効が6例で、有効率は83.3%であったことを報告していた。また、内田ら⁵⁾も、血清学的に診断された2~11歳までのMp肺炎25例にCLDMを、やはり20~40 mg/kg/day投与し、著効が15例、有効が6例で、有効率は84%であったことを報告していた。

遊座ら⁴⁾は、学童5例を対象にCLDM 20 mg/kg/dayの分3量を30分点滴静注した際の体内動態も検討し、最高血中濃度(Cmax)は点滴終了時に平均22.8 µg/ml、血中半減期は1.9~3.4時間で、点滴開始から6時間後の血中濃度は2.4 µg/mlであったことも報告している。最近のMp臨床分離株におけるCLDMの最小発育阻止濃度(MIC)について、Ikejimaら¹⁰⁾は、エリスロマイシンのMIC₉₀が0.0039 µg/mlであった22株を調べ、CLDMのMIC₉₀は2 µg/mlであったことを報告しており、これらのことから、時間依存性の殺菌作用を示すCLDMは、24時間のなかで血中濃度がMICを超えている時間の割合を意味するtime above MICが75%近く得られるものと推測され、CLDM感受性株の関与であれば、その効果は期待できると考えられた。

また、今岡ら¹¹⁾は、ラットを用いてCLDM 30 mg/kgを2分間で静注した後の、肺、肝、腎、脳の各組織濃度と血液濃度を経時的に測定し、30分後に肺組織濃度が血液濃度の約20倍の値を示したことを報告している。今回の検討で、投与開始後翌日に解熱した著効例が86.4%と高率であったのは、肺に親和性が高く、組織取り込み型抗菌薬の特性をもち、高い肺組織濃度が得られるというCLDMの特性によるものと推測された。

なお、血管痛を含めた有害事象は認めなかったことから、CLDMは、安全性においても優れていると考えられた。

今回の結果から、Mpの関与が想定される入院乳幼児市中肺炎例に対してCLDMは効果が期待

され、経口摂取が困難になったため入院となったMpの関与が想定される乳幼児市中肺炎例に対し、選択可能な注射抗菌薬の一つになり得ると考えられた。しかし、今回の検討の問題点は、IC法による血清Mp IgM抗体陽性例を対象にした検討であったことから、既往例を含んでいる可能性が否定できない点にあり、今後、CLDMの有用性についてはMp関与確定例を対象に検討していく必要があると考えられた。さらに、近年、国内ではマクロライド耐性Mp株の分離頻度が20%を超えて増加し続けていることも報告されており¹²⁾、Mp関与確定例において、その咽頭拭い液から分離されたMp株におけるCLDMのMICも測定したうえで、CLDMの臨床効果を照らし合わせてみることも検討すべき課題と考えられた。

文 献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004、日本小児呼吸器疾患学会/日本小児感染症学会、東京、2004
- 2) 成相昭吉：流行下での乳幼児市中肺炎例における肺炎マイコプラズマの重要性。感染症誌78：496-502、2004
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会：小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007、日本小児呼吸器疾患学会/日本小児感染症学会、東京、2007
- 4) 遊座文郎、他：Clindamycin phosphate (ダラシン® P注)の吸収・排泄およびマイコプラズマ肺炎に対する臨床効果の検討。小児科臨床37：2951-2958、1984
- 5) 内田博子、他：Clindamycin-2-phosphateによるマイコプラズマ肺炎の治療に関する検討。小児科診療49：151-158、1986
- 6) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会：成人市中肺炎診療ガイドライン(2005ポケット版)、日本呼吸器学会、東京、2005
- 7) Okazaki N, et al: Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin *in vitro*. Microbiol Immunol 45: 617-620, 2001

- 8) 成田光生：マイコプラズマ感染症診断における IgM 抗体迅速検出法の有用性と限界. 感染症誌 81 : 149-154, 2007
- 9) 日本化学療法学会：小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 日化療会誌 51 : 144-151, 2003
- 10) Ikejima H, et al : Comparison of *in-vitro* activities of SCH 27899 and other antibiotics against *Mycoplasma pneumoniae*. J Infect Chemother 7 : 121-123, 2001
- 11) 今岡 誠, 他：注射用 Clindamycin に関する基礎的臨床的研究. Jpn J Antibiotics 30 : 51-58, 1977
- 12) 諸角美由紀, 他：マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* の最近の 5 年間に於ける経年的増加と遺伝子変異. 第 55 回日本化学療法学会総会特集号 55 (supplement-A) : 193, 2007

(受付：2007 年 3 月 14 日, 受理：2007 年 10 月 2 日)

* * *