

小児のマイコプラズマ肺炎に対する tosylloxacin の臨床投与成績

坂田 宏

旭川厚生病院小児科

(2012年2月27日受付)

2010年10月から2011年12月までに、旭川厚生病院小児科でtosylloxacin (TFLX) を3日以上投与した、生後6か月から14歳までの *Mycoplasma pneumoniae* による肺炎83名について後方視的に検討した。TFLXの投与量は12mg/kg/日(最大360mg/日)とした。TFLXを投与した83名中78名で、症状の改善を認め、有効率は94.0%であった。5名は3~6日間TFLXを投与しても改善なく、minocyclineに変更して治癒した。83名中46名は初期治療にTFLXを使用し、37名はclarithromycin (CAM), azithromycin (AZM)が無効な患者に投与した。初期治療例では46名中41名(89.1%), CAM, AZMが無効であった37名中37名(100%)に有効であった。副作用として軽症の下痢を3名に認めたが、関節症状や痙攣は認めなかった。

Mycoplasma pneumoniae は小児科では、幼児から学童期にかけての重要な肺炎の原因であり、clarithromycin (CAM) や azithromycin (AZM) などのマクロライド系薬が初期治療薬として用いられ、極めて有効性が高い。小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011でも、*M. pneumoniae* に対する第一選択薬はマクロライド系薬とされている¹⁾。しかし、最近、マクロライド系薬に耐性を獲得した *M. pneumoniae* が急激に増加しており^{2~4)} 治療に苦慮することが増加している。マクロライド系薬が無効な例では、テトラサイクリン系薬が有効とされる¹⁾ が、歯や骨への影響から、8歳未満の小児への投与は避けるべきである。成人では *M. pneumoniae* に対する治療薬の選択肢の一つに *M. pneumoniae* を適応菌種としているフルオロキノロン系薬があるが、小児用製剤として承認されているフルオロキノロン系薬は tosylloxacin (TFLX) のみであり、その適応菌種には *M.*

pneumoniae が含まれていないのが現状である。そこで、小児の *M. pneumoniae* による肺炎に対する臨床効果を評価したので報告する。

対象と方法

対象は2010年10月から2011年12月までの15か月間に、旭川厚生病院小児科で診療した *M. pneumoniae* による肺炎の小児83名について、TFLXを3日以上内服した小児の診療録を後方視的に検討した。*M. pneumoniae* 感染の診断は、急性期と回復期の粒子凝集法 (PA) による血清抗体価が4倍以上の上昇もしくは測定上限である20480倍以上に達した例とした。CAMまたはAZMを3日間以上内服しても改善が認められない例をマクロライド系薬無効例とした。 β -ラクタム系薬が前治療として使用されていた例については、本来 β -ラクタム系薬は無効であるため、使用

の有無の記載は省略した。TFLXの投与量は12mg/kg/日で、360mg/日をこえないことを原則とした。

臨床効果は日本化学療法学会の小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準⁵⁾に準じて以下のよう
に判定した。有効：主要症状が3日以内に明らかな改善傾向を示し、5日以内にほとんど消失した場合。やや有効：主要症状は改善したが、改善に5日をこえた場合。無効：投与開始後3日経過しても主要症状が改善しない場合。なお、発熱の定義は38.0℃以上とし、体温が37.5℃未満に低下し、再び38.0℃以上に上昇しない状態を解熱とした。

今回の成績は、小児においてTFLXの適応症として肺炎と中耳炎が承認されていることから、通常の診療の一環として本剤を使用し、後方視的に検討したものであるため、倫理委員会の審査は受けなかった。通常の診療で行う薬剤の情報を保護者に口頭で行って、承諾を得たうえでTFLXを投与した。

有意差の検定はStatMateIII for Macintosh (アトムス)により、数値はMann-Whitney検定、比率

はカイ二乗検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

成績

解析対象の患者83名の年齢分布を図1に示した。生後6か月から14歳までで、平均年齢は5.2±2.9 (平均±標準偏差) 歳、最も多い年齢は4歳で14名であった。テトラサイクリン系薬の使用を避けるべきとされる8歳未満の患者は68名(81.9%)であった。60名は外来治療、23名が入院治療を行った。

TFLXは83名中78名で3日以内に解熱し、有効率は94.0%であった。初期治療としてTFLXを使用した患者に限ると46名中41名が有効で、有効率89.1%であった。表1に初期治療にTFLXを使用して有効であった41名の概要を示した。表2にはマクロライド系薬無効で、TFLXに変更した患者37名の概要を示した。マクロライド系薬無効例は、CAMを投与した患者が28名で3~7日間、AZMを投与した患者が9名で3日間内服していた。初期治療がTFLXであった患者の平均年齢は

図1. Tosufloxacinを投与した *Mycoplasma pneumoniae*による肺炎患者の年齢分布

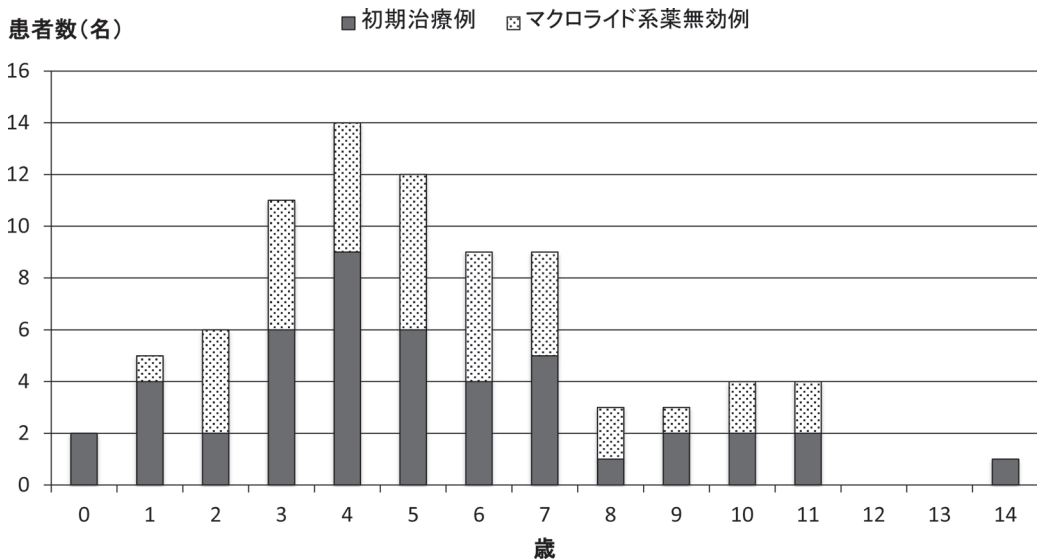


表1. TFLXを初期治療で使用し、有効であった患者の概要

No.	年齢 (歳)	診療場所	TFLX投与期間 (日)	白血球数 (/μl)	CRP (mg/dl)	抗体価(PA)		発症からTFLX 開始までの期間 (日)	TFLX開始から 解熱までの期間 (日)	発症から 解熱までの期間 (日)
						急性期(倍)	回復期(倍)			
1	5	外来	5	6300	0.54	320	2560	2	1	3
2	4	外来	5	5200	0.20	80	320	7	1	8
3	4	外来	5	5000	0.41	320	20480以上	8	1	9
4	14	外来	7	5900	1.00	320	2560	2	1	3
5	11	外来	7	4500	3.18	40以下	2560	4	1	5
6	11	外来	5	7400	0.10	40以下	320	3	1	4
7	9	外来	5	4700	1.35	40以下	160	2	1	3
8	7	外来	7	12600	1.93	1280	20480以上	2	1	3
9	7	外来	5	3400	1.52	80	10240	1	1	2
10	7	入院	5	12000	0.40	80	2560	2	2	4
11	7	外来	4	3100	0.04	80	320	3	1	4
12	7	外来	5	3400	0.74	40以下	1280	2	1	3
13	6	外来	5	4500	0.06	40以下	640	4	1	5
14	6	外来	5	6000	1.07	320	5120	2	1	3
15	5	外来	5	11900	4.32	80	320	2	1	3
16	5	外来	5	5200	0.39	2560	10240	2	1	3
17	5	入院	5	5700	0.87	1280	20480以上	4	3	7
18	10	外来	5	6600	0.26	40以下	640	2	1	3
19	4	外来	3	5000	0.86	40以下	320	3	1	4
20	4	入院	3	8200	0.63	160	640	3	2	5
21	3	入院	7	5100	0.72	80	10240	3	1	4
22	3	外来	5	7900	0.05	80	320	2	1	3
23	4	外来	5	7700	1.33	40以下	320	5	1	6
24	2	外来	5	7200	2.49	160	20480以上	2	2	4
25	3	外来	4	4300	0.84	40以下	160	1	2	3
26	2	外来	4	8400	0.16	40以下	160	5	1	6
27	1	入院	4	7000	0.55	80	5120	1	1	2
28	4	入院	5	10200	0.11	320	2560	3	3	6
29	1	外来	4	15500	0.43	40以下	640	7	1	8
30	4	外来	5	10700	0.54	1280	5120	5	2	7
31	6	外来	5	12000	0.80	2560	20480以上	2	1	3
32	9	入院	5	4700	1.09	160	640	2	2	4
33	3	外来	4	14400	1.09	80	320	1	1	2
34	3	外来	4	8100	2.44	1280	10240	5	1	6
35	4	外来	4	5300	0.04	80	640	6	1	7
36	5	外来	5	17000	4.50	320	1280	2	1	3
37	1	外来	7	12500	2.23	40以下	320	2	3	5
38	0	入院	5	13800	4.32	40以下	1280	2	1	3
39	1	外来	5	15200	0.80	40以下	2560	4	1	5
40	3	入院	6	5200	1.19	40以下	1280	2	1	3
41	0	外来	5	16600	0.04	80	640	1	1	2
平均	4.9±3.1		5.0±1.0					3.0±1.8	1.3±0.6	4.3±1.8

TFLX:tosufloxacin

表2. 初期治療マクロライド系薬無効例にTFLXを投与し有効であった患者の概要

No.	年齢(歳)	診療場所	TFLX投与期間(日)	前治療薬		白血球数(／μl)	CRP (mg/dl)	抗体価(PA)		発症からTFLX開始までの期間(日)	TFLX開始から解熱までの期間(日)	発症から解熱までの期間(日)
				薬剤	投与期間(日)			急性期(倍)	回復期(倍)			
1	11	外来	7	CAM	3	6000	0.42	40以下	20480以上	4	1	5
2	11	外来	5	CAM	3	5700	1.35	40以下	160	5	1	6
3	9	外来	5	AZM	3	8600	2.26	40以下	160	3	1	4
4	10	外来	4	AZM	3	3200	0.20	40以下	5120	4	3	7
5	7	外来	5	CAM	3	9400	0.60	40以下	2560	3	1	4
6	6	入院	5	AZM	3	5200	0.59	40以下	160	3	1	4
7	7	外来	4	CAM	4	5500	1.41	80	20480以上	6	1	7
8	6	入院	5	CAM	3	5400	1.86	80	320	4	3	7
9	5	入院	7	AZM	3	5900	0.64	2560	10240	7	1	8
10	5	外来	5	CAM	3	5700	0.13	160	640	4	1	6
11	5	外来	4	CAM	7	7600	0.16	5120	20480以上	10	1	11
12	4	入院	7	CAM	3	9900	2.21	160	1280	4	1	5
13	5	外来	5	CAM	3	8800	0.02	160	640	4	1	5
14	8	外来	5	AZM	3	4600	0.19	160	10240	5	1	6
15	5	外来	4	CAM	3	5000	0.21	80	320	5	1	6
16	7	外来	5	CAM	3	7600	0.10	20480以上	20480以上	5	3	8
17	8	外来	5	CAM	3	8900	0.39	40以下	10240	5	2	7
18	4	外来	5	AZM	3	8200	0.26	160	2560	4	3	7
19	3	外来	4	CAM	3	14800	1.18	320	1280	3	1	4
20	6	外来	5	CAM	5	10800	5.18	1280	20480以上	8	1	9
21	7	入院	5	CAM	4	4000	1.65	40以下	20480以上	6	3	9
22	4	外来	4	CAM	3	4700	0.78	40以下	640	4	1	5
23	3	外来	6	CAM	5	8300	0.05	1280	10240	8	1	9
24	2	外来	3	CAM	3	7200	0.84	80	320	3	1	4
25	4	外来	6	CAM	3	7300	0.14	80	20480以上	5	1	6
26	3	外来	5	CAM	5	8300	0.97	1280	20480以上	7	1	8
27	2	入院	4	AZM	3	11800	1.10	40以下	640	6	1	7
28	6	外来	5	CAM	3	8800	0.14	80	1280	4	1	5
29	6	外来	3	CAM	3	6100	0.12	160	5120	6	1	7
30	2	外来	5	CAM	3	8400	0.09	160	5120	3	1	4
31	2	外来	6	AZM	3	7200	0.68	1280	10240	5	1	6
32	3	入院	6	CAM	6	11200	0.91	1280	5120	9	1	10
33	1	入院	6	CAM	6	12100	2.30	40以下	320	8	2	10
34	4	入院	3	AZM	3	6500	1.50	80	10240	6	1	7
35	10	外来	5	CAM	3	4300	0.07	160	640	3	1	4
36	5	外来	4	CAM	3	9100	1.35	160	640	5	3	8
37	3	外来	5	CAM	5	6600	0.06	80	640	7	1	8
平均	5.4±2.6		4.9±1.0							5.2±1.8	1.4±0.8	6.5±1.9

TFLX:tosunoxacin, CAM:clarithromycin, AZM:azithromycin

表3. TFLX無効例の概要

Case No.	年齢 (歳)	性別	診療場所	TFLX		変更した抗菌薬		白血球数 (/ μ l)	CRP (mg/dl)	抗体価(PA)	
				発症から投与までの期間 (日)	投与期間 (日)	薬剤	投与期間 (日)			急性期(倍)	回復期(倍)
1	4	M	入院	3	3	MINO点滴静	5	17700	0.13	320	5120
2	5	M	入院	4	3	MINO点滴静	5	10100	3.31	40以下	20480以上
3	6	M	入院	4	6	MINO点滴静	5	5200	3.26	320	20480以上
4	8	F	外来	1	5	MINO経口	5	4300	0.59	320	5120
5	10	F	入院	1	3	MINO点滴静	5	4400	0.12	1280	20480以上

TFLX:tosufloxacin, MINO:minocycline

5.1 \pm 3.1歳、マクロライド系薬であった患者では5.4 \pm 2.6歳で両者に有意差は認めなかった。TFLXの投与期間は3~7日間で、5日間投与した例が最も多かった。初期治療としてTFLXを投与した群では、発症後1~7日目、平均3.0 \pm 1.7日目から投与を開始していた。有効例では投与後1~3日目に解熱し、平均解熱期間は1.3 \pm 0.6日であった。発症から解熱までの平均発熱期間は4.3 \pm 1.8日であった。マクロライド系薬無効例では発症後1~5日、平均2.8 \pm 2.0日目からマクロライド系薬が投与されたが、改善なく、発症後平均5.2 \pm 1.8日からTFLXに変更され、TFLX投与後1~3日目に解熱した。平均解熱期間は1.4 \pm 0.8日、発症から解熱までの平均発熱期間は6.5 \pm 1.9日であった。初期治療にTFLXを使用した患者では、マクロライド系薬無効の患者より投与開始時期が有意に早かった ($p < 0.01$)。ほかに有意な差は認めなかった。

TFLXを3日以上内服しても、改善なく minocycline (MINO) に変更した患者は5名であった。その概要を表3に示した。5名とも、MINO投与後から24時間以内に解熱した。

副作用は、下痢・軟便といった消化器症状を3名に認めたが、重篤な症状ではなかった。フルオロキノロン系薬において注意が喚起されている関節症状や痙攣を認めた児はなかった。

考案

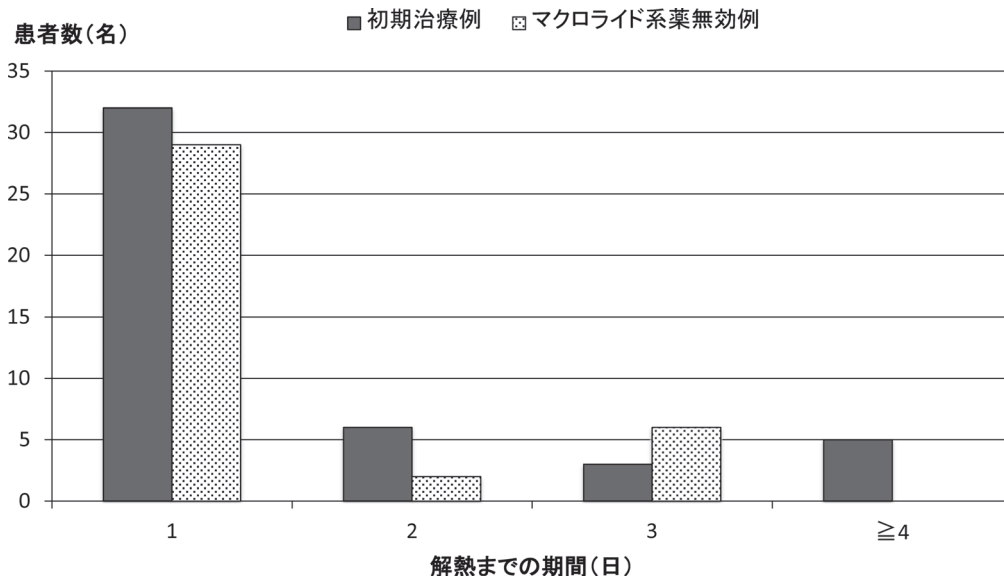
TFLXは肺炎と中耳炎を対象に、2010年に小児科領域においては本邦で初めて承認された、いわ

ゆるレスピラトリーキノロン系薬である。その有効性は臨床試験で投与された肺炎48例全例で有効という優れた成績を認めた⁶⁾。ただし、この臨床試験では *M. pneumoniae* による肺炎の例は含まれておらず、著者の今回の成績が *M. pneumoniae* による肺炎に対し、TFLXの有効性を検討した最初の報告である。

最近10年間で、*M. pneumoniae* におけるマクロライド耐性は急激に進行し、分離された株の80%以上が耐性を有していたという報告が世界的に認められる^{2~4)}。耐性を有していない株におけるCAMの最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration, MIC) は0.0078 μ g/ml以下、AZMは0.00098 μ g/ml以下であるが、耐性株はCAMでは32 μ g/ml以上、AZMでは16 μ g/ml以上というように大きく異なる²⁾。このMICの値からは、耐性株をマクロライド系薬で治療することは困難であることを予想させる。ただ、*M. pneumoniae* は自然治癒も少なくなく、本来無効であるはずの β -ラクタム系薬を投与していても、症状改善されることは経験される。しかし、適切に治療が行われないと症状の遷延、入院治療への転換、集団感染の拡大につながる可能性があることから、より有効な治療方法が求められる。

耐性株も感受性株も合わせた薬剤感受性試験では、MINOのMICが0.125~1 μ g/ml、TFLXのMICが0.25~0.5 μ g/mlの範囲であった²⁾。感受性株におけるマクロライド系薬のMICと比較すると、MINOおよびTFLXの抗菌力はそれほど優れているとはいいがたい成績である。TFLXは通常の投与量である6mg/kg内服時の最高血中

図2. Tosufloxacin投与後の解熱までの期間



濃度は $0.96 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$ である⁶⁾。一方、MINOは 4 mg/kg の細粒製剤経口投与で最高血中濃度が $2.30 \sim 2.46 \mu\text{g/ml}$ 、 4 mg/kg 点滴静注投与時の最高血中濃度は $7.65 \sim 8.17 \mu\text{g/ml}$ と報告⁷⁾されており、このMIC値と薬物動態の差がTFLX無効例にMINOが有効であった一因と考えられた。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011では、*M. pneumoniae*に対してマクロライド系薬を投与しても48時間以上解熱が認められない例では、TFLXかテトラサイクリン系薬の使用を推奨している¹⁾。しかし、テトラサイクリン系薬は副作用のため、8歳未満の児は使用を避けるべきとされている。そのため、8歳未満ではTFLXを優先せざるを得ないが、*M. pneumoniae*感染症に対する有効性に関する報告はこれまで認められない。8歳未満の症例は、今回の検討でも約80%を占めており、決して少なくない割合であった。

今回の検討では、*M. pneumoniae*感染の診断は血清抗体価の変動でされているため、実際に耐性株による感染かどうかは不明である。しかし、耐性株が存在していなかった時期には、マクロライド系薬を投与すると、3日以内に有効性が認めら

れていた^{8,9)}。そのため、今回の検討ではマクロライド系薬無効例は、耐性株による感染が疑われる症例として別にまとめた。

初期治療からTFLXを使用した例では約90%の患者で有効性が確認された。マクロライド系薬無効例では、自然治癒例が含まれている可能性もあるが、全例で有効であった。本剤の使用によって重大な副作用の発生は認められず、本剤は*M. pneumoniae*による肺炎には有用な薬剤と評価された。

TFLXの投与期間であるが、今回の検討は*M. pneumoniae*の検出は試みていないので、臨床症状の改善をみて担当医が判断している。投与開始後2~3日目、症状が改善していればその後2~3日目に診察して投与終了している例が多く、したがって5日間投与の症例が多くなったと思われる。TFLXが有効であった患者で、TFLX中止後増悪した例は認めず、*M. pneumoniae*肺炎に対してTFLXを3~7日間投与することは妥当な治療と考える。

なお、*M. pneumoniae*による肺炎にはステロイドが有効な例が少なくないが、今回の検討は後方

視的であり、当院受診以前の抗菌薬の投与歴は診察時に調査したが、ステロイドについて記載された例が少なく、有効性の検討は困難であった。*M. pneumoniae*による肺炎に対するステロイドの評価は今後の課題である。

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 2011。協和企画，東京，2011
- 2) 生方公子：マイコプラズマ。重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析。その診断・治療に関する研究。北里大学北里生命科学研究所，東京，pp. 74～84，2012
- 3) YAMADA, M.; R. BULLER, S. BLEDSOE, *et al.*: Rising rates of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the central United States. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31: 409～410, 2012
- 4) LIU, Y.; X. YE, H. ZHANG, *et al.*: Characterization of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Shanghai, China. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 67: 355～358, 2010
- 5) 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬感受性・臨床評価検討委員会：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。日本化学療法学会雑誌 51: 144～151, 2003
- 6) 岩田 敏，岩井直一，尾内一信，他：Tosufloxacin 細粒 10% の小児細菌性肺炎を対象とした非盲検非対照臨床試験。日本化学療法学会雑誌 58 (Suppl. 2): 32～49, 2010
- 7) 佐藤吉壮，楠本 裕，岩田 敏，他：小児科領域における minocycline の体内動態に関する検討。Chemotherapy 40: 1320～1326, 1992
- 8) Clarithromycin 小児科領域研究会：Clarithromycin の基礎的，臨床的検討に関する小児科領域総合評価。Jpn. J. Antibiotics 42: 512～541, 1989
- 9) 藤井良知，阿部敏明，田島 剛，他：小児科領域における Azithromycin (細粒剤) の総合評価。Jpn. J. Antibiotics 48: 1051～1073, 1995

Clinical efficacy of tosufloxacin in children with pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*

HIROSHI SAKATA

Department of Pediatrics, Asahikawa Kosei Hospital

We retrospectively examined pediatric 83 patients with pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*, ranging in age from 6 months to 14 years, treated with tosufloxacin (TFLX) for more than 3 days between October 2010 and December 2011. The TFLX dose was 12 mg/kg/day (maximum 360 mg/day). Seventy-eight of the 83 children treated with this drug showed symptom amelioration, and the response rate to the drug was 94.0%. The remaining 5 patients showed no improvement despite drug administration for 3 to 6 days, and TFLX was switched to minocycline, which relieved symptoms. Forty-six of the 83 were given TFLX as initial treatment, and the remaining 37 not responding to clarithromycin (CAM) and azithromycin (AZM) were also treated with TFLX. This drug was effective in 41 (89.1%) of the 46 patients initially treated with TFLX and TFLX was effective in all 37 (100%) patients not responding to CAM and AZM. Side effects of TFLX included mild diarrhea, observed in 3 patients, but no patients had joint symptoms or convulsions.