

## 【市販後調査報告】

## 成人市中肺炎を対象とした clarithromycin の特定使用成績調査

後藤 元<sup>1,10)</sup>・渡辺 彰<sup>2,10)</sup>・河野 茂<sup>3,10)</sup>・松島 敏春<sup>4,10)</sup>・阿部 庄作<sup>5,10)</sup>  
青木 信樹<sup>6,10)</sup>・下方 薫<sup>7,10)</sup>・三笠 桂一<sup>8,10)</sup>・二木 芳人<sup>9,10)</sup>

<sup>1)</sup> 杏林大学医学部第一内科学教室\*

<sup>2)</sup> 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

<sup>3)</sup> 長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科

<sup>4)</sup> 倉敷第一病院呼吸器センター

<sup>5)</sup> 札幌南三条病院呼吸器内科

<sup>6)</sup> 信楽園病院呼吸器科

<sup>7)</sup> 中部大学生命健康科学部生命医科学科

<sup>8)</sup> 奈良県立医科大学付属病院感染症センター

<sup>9)</sup> 昭和大学医学部臨床感染症学講座

<sup>10)</sup> JRS2005 検証委員会

(平成 24 年 5 月 25 日受付・平成 24 年 7 月 27 日受理)

成人市中肺炎症例を対象に、マクロライド系薬である clarithromycin (CAM, クラリス錠<sup>®</sup>200) の特定使用成績調査を実施し、CAM の有効性と安全性を評価した。本調査は、2006 年 7 月～2007 年 3 月に、全国 97 施設が参加し実施された「成人市中肺炎診療ガイドライン (2005 年改訂版)」の検証調査に登録された症例のうち、ガイドラインの初期治療基本フローチャートに基づき CAM が選択された 262 例を対象に行った。このうち、安全性解析対象症例は 219 例、有効性解析対象症例は 153 例であった。

有効性解析対象症例の平均年齢は 45.3 歳、重症度はガイドラインの重症度分類 (A-DROP) に基づき分類し、軽症 117 例 (76.5%)、中等症 32 例 (20.9%)、重症 4 例 (2.6%) であった。肺炎の群別は、非定型肺炎疑い 109 例、細菌性肺炎疑い 39 例で、肺炎球菌性肺炎が 5 例あった。治療は、ガイドラインを参考に担当医師の判断で CAM 単剤または CAM と他の抗菌薬との併用で行われ、平均 10.0 日間投与された。

有効率は、非定型肺炎疑い症例で 96.3% (105/109 例)、細菌性肺炎疑い症例で 84.6% (33/39 例) であった。非定型肺炎疑い症例 109 例のうち CAM 単剤治療は 82 例、その他の抗菌薬併用治療は 27 例で、有効率はそれぞれ 97.6%、92.6% であった。一方、細菌性肺炎疑い症例 39 例では CAM 単剤治療は 14 例、その他の抗菌薬併用治療は 25 例で行われ、有効率はそれぞれ 71.4%、92.0% であった。肺炎球菌性肺炎 5 例は、CAM の併用治療が行われ全例有効であった。

安全性は、安全性解析対象例 219 例中、副作用の発現したもの 7 例で、副作用発現率 3.2% であった。主な副作用は臨床検査値異常 4 例などであり、重篤なものはみられなかった。

**Key words:** clarithromycin, community-acquired pneumonia, atypical pneumonia, postmarketing surveillance

市中肺炎では、マイコプラズマやクラミジア等の病原微生物による非定型肺炎は、頻度も高く重要な位置を占めるが<sup>1-3)</sup>、こうした病原微生物の検出には特殊な培地や細胞が必要とされ、また血清抗体価検査も結果の判明までに時間を要するなど、その診断には未だ問題が残されている<sup>4,5)</sup>。このため、2005 年に日本呼吸器病学会から公表された「成人市中肺炎診療ガイドライン (2005 年改訂版)」<sup>6)</sup>では、非定型肺炎を臨

床所見と検査成績の組み合わせから推定し、一般の細菌性肺炎と鑑別することを勧めている。

また、このガイドラインでは、非定型肺炎が疑われる場合には、clarithromycin (CAM) の使用を推奨しているが、ガイドラインに基づいた治療において、その妥当性を検討した報告はこれまで少ない<sup>7)</sup>。

こうした状況を背景として、市中肺炎を対象とする 2005

Table 1. List of institutions participating in this study

Institution	Institution	Institution
NTT East Corporation Sapporo Hospital	Tomioka General Hospital	Osaka Red Cross Hospital
Chitose City Hospital	National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital	Osaka Kaisei Hospital
Social Welfare Corporation Hokkaido Social Work Association OBIHIRO Hospital	National Hospital Organization Mito Medical Center	Aizenbashi Hospital
Hokkaido Chuo Rosai Hospital	Ashikaga Red Cross Hospital	Higashiosaka City General Hospital
National Hospital Organization Hakodate National Hospital	Utsunomiya Social Insurance Hospital	Kinki University Faculty of Medicine
Hakodate Municipal Hospital	Matsumoto Kyoritsu Hospital	Kishiwada City Hospital
Tohoku Kosei Nenkin Hospital	Nagano Red Cross Hospital	Nara Prefectural Nara Hospital
Japanese Red Cross Sendai Hospital	Shinrakuen Hospital	Naga Municipal Hospital
Tohoku University Graduate School of Medicine	Sado General Hospital	National Hospital Organization Minami Wakayama Medical Center
Tohoku Rosai Hospital	Niigata Rinko Hospital	Graduate School of Medicine, Kyoto University
Katta General Hospital	Tachikawa General Hospital	Otsu Red Cross Hospital
Yonezawa City Hospital	Nagaoka Chuo General Hospital	Kobe City Medical Center West Hospital
Higashijyujo Hospital	Niigata Prefectural Muikamachi Hospital	JA Fuchu General Hospital
Koto Hospital	Niigata Rousai Hospital	Kurashiki Central Hospital
The Fraternity Memorial Hospital	Nagoya East Municipal Medical Center	Simonoseki City Hospital
Juntendo University	Anjo Kosei Hospital	Tottori Prefectural Central Hospital
Eiju General Hospital	Toyota Kosei Hospital Aichi Prefectural Welfare Federation of Agricultural Cooperatives	Tottori Seikyo Hospital
Tokyo Kouseinenkin Hospital	Aichi Prefectural Koseiren Showa Hospital	Takamatsu Red Cross Hospital
Kanto Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School	Mie Prefectural General Medical Center	Tokushima Prefectural Central Hospital
Toho University Ohashi Medical Center	KOMONO Hospital	Tokushima Municipal Hospital
National Hospital Organization Tokyo Medical Center	National Hospital Organization, Mie Chuo Medical Center	Chikamori Hospital
Kyorin University School of Medicine	Hashima City Hospital	National Hospital Organization Kochi National Hospital
Showa General Hospital	Gifu Prefectural General Medical Center	Harasanshin Hospital
Saitama Red Cross Hospital	Nishimino Welfare Hospital	Sasebo City General Hospital
Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital	Ogaki Municipal Hospital	Nagasaki Medical Center of Neurology
Sannoh Hospital Medical Center	Yaizu City Hospital	Isahaya Health Insurance General Hospital
Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital	Kanazawa Red Cross Hospital	Oita Prefectural Hospital
Showa University Fujigaoka Hospital	Ishikawa-ken Saiseikai Kanazawa Hospital	Medical Corporation KEIAI-KAI Oita Nakamura Hospital
Seirei Yokohama General Hospital	Kanazawa University Hospital	Japan Labour Health and Welfare Organization
Yokohama Sakae Kyosai Hospital	Fukui Red Cross Hospital	Kumamoto Rosai Hospital
Fujisawa City Hospital	University of Fukui Hospital	University of Miyazaki Hospital
Sakuramichi Clinic	Fukui Social Insurance Hospital	Kagoshima Seikyo Hospital
Maebashi Red Cross Hospital	Fukuiken Saiseikai Hospital	

年改訂版ガイドラインの検証調査が全国 97 施設の参加で実施された。本報告は、この調査のうち CAM が使用された症例を抽出し、それらの症例における CAM の有効性と安全性を検討したものである。

なお、本調査は「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令」(平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号) に則り実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 調査

調査は、成人市中肺炎に関する 2005 年改訂版ガイドライン<sup>6)</sup>の検証調査として、2006 年 7 月～2007 年 3 月に Table 1 に示す全国 97 施設の参加で実施した。

対象は、16 歳以上で、咳、痰、発熱等の臨床症状を呈し、胸部 X 線または胸部 CT などの画像検査で、急性に新たに出現したと考えられる浸潤影が認められた肺炎症例とした。このうち 2005 年改訂版ガイドライン<sup>6)</sup>に基づき、担当医師が CAM の投与を選択した症例を今回の調

査対象とした。なお、入院 48 時間以降に発症したと考えられる院内肺炎、前投与抗菌薬により改善傾向がみられる場合、および担当医師が対象として不適当と認めた症例は対象から除外した。

患者登録は中央登録方式で実施した。なお、調査にあたり各施設との契約および調査票の収集は大正富山医薬品株式会社が、集計解析は大正製薬株式会社が行った。

### 2. 抗菌薬投与

CAM の投与に関しては、担当医師の判断により CAM を単剤で使用した症例、および他の抗菌薬と併用した症例のいずれについても調査を行った。CAM の用量・用法については添付文書に準拠することを原則とした。

併用薬剤・併用療法については特に制限しなかった。

### 3. 調査項目

調査項目は、症例背景(性別、年齢、外来・入院の区分、体重、基礎疾患・合併症、既往歴、医薬品副作用歴・

アレルギー歴など), 1週間前までに投与した抗菌薬の有無, 肺炎の重症度, 臨床症状, 臨床検査成績, 画像所見, 有効性評価, 有害事象・副作用の有無とその内容とした。

#### 4. 肺炎の重症度

初診時に, 2005年度改訂版ガイドライン<sup>6)</sup>に示された肺炎の重症度分類(A-DROPシステム)に従い, 重症度を分類した。すなわち, ①男性70歳以上, 女性75歳以上, ②BUN 21 mg/dL以上または脱水あり, ③SpO<sub>2</sub> 90%以下[PaO<sub>2</sub> 60 Torr以下], ④意識障害, ⑤収縮期血圧 90 mmHg以下, の5項目を満たす項目数に応じて, 重症度を「軽症(5つの項目のいずれも満足しないもの)」、「中等症(1つまたは2つを有するもの)」、「重症(3つを有するもの)」、「および「超重症(4つまたは5つを有するもの, ただし, ショックがあれば1項目のみでも超重症とする)」で分類した。

#### 5. 肺炎の病型鑑別

初診時に, 2005年度改訂版ガイドライン<sup>6)</sup>に基づき, 症例を「非定型肺炎疑い」または「細菌性肺炎疑い」に鑑別した。鑑別には, ①年齢60歳未満, ②基礎疾患がない, あるいは軽微, ③頑固な咳がある, 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個/ $\mu$ L未満である, の6項目を使用し, 6項目中4項目以上合致した場合を「非定型肺炎疑い」, 合致項目が3項目以下の場合を「細菌性肺炎疑い」とした。なお, 迅速診断法などに基づき, 肺炎球菌, レジオネラが確認された症例は, 「非定型肺炎疑い」, 「細菌性肺炎疑い」とは別に独立させて「肺炎球菌性肺炎」, 「レジオネラ肺炎」とした。

#### 6. 検査項目

臨床症状では, 体温, 脈拍数, 呼吸数, 血圧, 低酸素血症, 脱水・意識障害の有無などについて調査した。臨床検査としては, 末梢血白血球数, CRPを含めて検査し, また, 胸部X線検査では, 陰影の広がりをもとに, 0:正常, 1:1側肺の1/3未満, 2:1側肺の1/3~2/3, 3:1側肺の2/3以上に分類した。ただし, 陰影が2カ所以上のもは陰影の広がり合計で評価した。

原因微生物の検査として, マイコプラズマについては血清抗体価, IgM測定, クラミジアについては血清抗体価を可能な限り実施することとした。また一般細菌についてもグラム染色, 肺炎球菌・レジオネラ尿中抗原検査を可能な限り実施することとした。

#### 7. 評価判定

##### 1) 有効性

投薬終了時または中止時に, 使用抗菌薬の臨床効果を「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」<sup>8)</sup>を参考に評価し, ①解熱(37°C以下), ②末梢血白血球数の改善(正常化), ③CRPの改善(最高値の30%以下へ低下), ④胸部X線陰影の明らかな改善, の4項目のうち3項目以上満たした場合を「有効」とした。

##### 2) 安全性

安全性については, CAM投与中に発現したすべての有害事象(疾患, 症状, 臨床検査値異常等)について, 発現日, 重篤性, 転帰, CAMとの関連性等を調査した。有害事象のうち, CAMとの関連性が否定できない事象を副作用とした。副作用発現率は(副作用発現症例数/安全性解析対象例数) $\times$ 100(%)として算出した。

また, CAM投与開始28~30日後の症例転帰についても確認した。

## II. 結 果

### 1. 症例

本調査において, 全国97施設でCAMが使用され, 調査票が回収された症例は262例であった。このうち, Fig. 1に示すように, 安全性解析対象となった症例は219例, 有効性解析対象となった症例は153例であった。

有効性解析対象症例153例の症例背景をTable 2に示す。平均年齢は45.3歳で, 基礎疾患あるいは合併症を認めなかった症例は, それぞれ77.8%, 83.7%であった。

### 2. 臨床症状, 検査所見

有効性解析対象症例153例の, 初診時の臨床症状, 検査所見をTable 3に示す。

体温は平均37.7°C, 脈拍数88.5/分, 呼吸数17.6/分で, 低酸素血症あり10例(6.5%), 脱水あり11例(7.2%)であった。意識障害のあるものはなかった。

末梢血白血球数は平均8,980/ $\mu$ LでCRPは平均7.8 mg/dLであった。

胸部X線陰影の広がり, 1側肺の1/3未満が116/152例(76.3%), 1/3~2/3が30/152例(19.7%), 2/3以上が6/152例(3.9%)であった。

一方, 抗菌薬投与終了時については, 体温平均36.5°C, 末梢血白血球数は平均6,312/ $\mu$ L, CRPは平均1.4 mg/dLといずれも改善がみられた。胸部X線陰影についても, 消失54/123例(43.9%), 1側肺の1/3未満が63/123例(51.2%)とやはり改善がみられた。

### 3. 迅速診断・抗体価測定

迅速診断・抗体価測定の実施結果をTable 4に示す。153例中135例で迅速診断・抗体価測定が行われた。

マイコプラズマについては, 125/153例(81.7%)で検査が実施され, うち, 92例は補体結合反応(CF), あるいは粒子凝集反応(PA)を用いた抗体検査, 43例はイムノカードによるIgM検査であった(10例が重複検査)。

クラミジアについては63/153例(41.2%)で実施され, 全例ヒタザイムによる抗体価測定であった。

肺炎球菌の尿中抗原検査は72/153例(47.1%), レジオネラの尿中抗原検査は53/153例(34.6%)で実施された。

迅速診断・抗体価測定結果が陽性と判断されたのは, マイコプラズマで63/125例(50.4%), クラミジアで17/63例(27.0%)であった。

Enrolled patients	264
Number of case report forms not received	2
Number of case report forms received	262
Excluded from safety analysis*	43
Violation of register	28
CAM** not administered	14
Failure of follow up	8
Safety analysis set	219
Excluded from efficacy analysis*	66
Missing data (laboratory test, signs/symptoms etc.)	51
"Unable to evaluate" efficacy	12
Ineligible for differentiation of disease type	8
Less than 3 days of CAM treatment	5
CAM** treatment within 1 week	4
Ineligible for disease	3
Efficacy analysis set	153

\*Including patients with duplicated reasons for exclusion.

\*\*CAM: clarithromycin

Fig. 1. The analysis sets of this study.

Table 2. Patient characteristics

		No. of patients	(%)
Age (years)		45.3 ± 21.3 (16–93)	
Gender	Male	59	(38.6)
	Female	94	(61.4)
Place of treatment	Outpatient	93	(60.8)
	Inpatient	60	(39.2)
Underlying disease	No	119	(77.8)
	Yes	34	(22.2)
Complication	No	128	(83.7)
	Yes	25	(16.3)
Relevant medical history	No	136	(88.9)
	Yes	17	(11.1)

Data are presented as mean ± SD (range) or number.

#### 4. 肺炎の分類

有効性解析症例 153 例における、初期治療基本フローチャートに基づいた分類を Fig. 2 に示す。軽症が 117 例 (76.5%)、中等症が 32 例 (20.9%)、重症が 4 例 (2.6%) で、超重症例はなかった。このうち外来治療が行われたものが 93 例 (60.8%)、入院治療が行われたものが 60 例 (39.2%) であった。

非定型肺炎・細菌性肺炎の鑑別では、非定型肺炎疑いとされたもの 109 例 (71.2%)、細菌性疑いとされたもの 39 例 (25.5%) であり、また肺炎球菌性肺炎と診断されたものが 5 例であった。細菌性疑い肺炎症例は、肺炎球菌以外ではインフルエンザ菌が 3 例、モラクセラ・カタ

ラーリスが 2 例で分離された。

レジオネラ肺炎症例はなかった。非定型肺炎疑い 109 例については、うち 76 例が外来治療で、33 例が入院治療であった。一方細菌性肺炎疑い症例 39 例については、外来治療 16 例、入院治療 23 例であった。

#### 5. 有効性

有効性解析症例 153 例で、CAM の投与期間は、最少 3 日、最大 23 日で、平均 10.0 日であった。

有効性を Table 5, および 6 に示す。非定型肺炎疑い症例は 109 例中 105 例 (96.3%) で、細菌性肺炎疑い症例は 39 例中 33 例 (84.6%) で有効であった。非定型肺炎疑い症例 109 例のうち CAM 単剤治療は 82 例、その他の抗菌

Table 3. Clinical findings

		First visit	End of treatment
Body temperature		37.7 ± 0.97 (35.1-40.1)	36.5 ± 0.48 (35.7-39.2)
Pulse rate		88.5 ± 15.6 (45-140)	75.2 ± 11.8 (53-142)
Respiratory rate		17.6 ± 4.19 (10-42)	15.7 ± 3.23 (10-24)
Dehydration	Yes	11	—
	No	142	—
Impaired consciousness	Yes	153	—
	No	0	—
Peripheral leukocyte count		8,980 ± 4,297 (3,020-28,400)	6,312 ± 2,283 (2,550-19,900)
C-reactive protein level		7.8 ± 7.0 (0.01-32.8)	1.4 ± 3.6 (0-27.4)
SpO <sub>2</sub>	≤90%	10	—
	>90%	143	—
Extent of shadows on chest radiography images	None	0	54
	< 1/3 of one lung	116	63
	≥ 1/3, < 2/3 of one lung	30	5
	≥ 2/3 of one lung	6	1

Data are presented as mean ± SD (range) or number.

Table 4. The result of rapid diagnosis or serum antibody test

Diagnosis method		No. of patients *	No. of positive patients (%)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Antibody levels	125	63 (50.4)
	PA	92	
	Single	39	
	Pair	26	
	CF	16	
	Pair	12	
ImmunoCard®		43	
<i>Chlamydia (Chlamydomphila) pneumoniae</i>	Antibody levels	63	17 (27.0)
	Hitazyme®	63	
	Single	41	
	Pair	22	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Urine antigen levels	72	5 ( 6.9)
<i>Legionella pneumophila</i>	Urine antigen levels	53	0 ( 0.0)

PA: particle agglutination

CF: complement fixation

\*Including patients with duplicated count

薬併用治療は27例で、有効率はそれぞれ97.6%、92.6%であった。一方、細菌性肺炎疑い症例39例ではCAM単剤治療は14例、その他の抗菌薬併用治療は25例で、有効率はそれぞれ71.4%、92.0%であった。肺炎球菌性肺炎5例は、CAMの併用治療が行われ、全例有効であった。それぞれの群でCAMと併用された薬剤は、非定型肺炎疑い症例ではペニシリン系13例、キノロン系5例、カルバペネム系4例、第3世代セフェム系2例、ミノマイシン2例、第2世代セフェム系1例、細菌性肺炎疑い症例では、ペニシリン系15例、第3世代セフェム系6例、

キノロン系2例、その他2例、肺炎球菌肺炎では、ペニシリン系4例、第3世代セフェム系1例であった。

また、重症度別では、非定型肺炎疑い症例109例のうち軽症は99例、中等症は10例で、有効率はそれぞれ96.0%、100%であった。一方、細菌性肺炎疑い症例39例では軽症は17例、中等症は18例、重症は4例で、有効率は軽症、中等症それぞれ85.2%、83.3%で、重症は4例中3例で有効であった。肺炎球菌性肺炎5例では全例で有効であった。

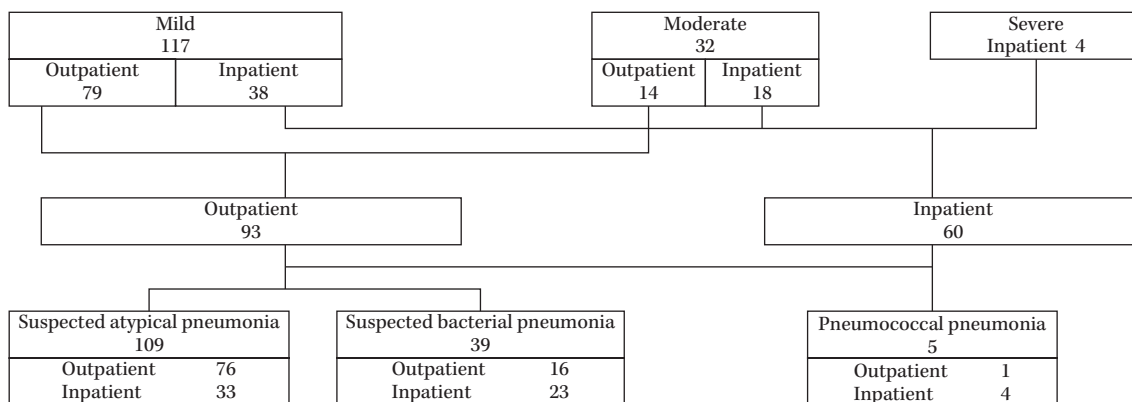


Fig. 2. Initial diagnosis by JRS2005.

Table 5. Efficacy rate by therapeutic method

	Suspected atypical pneumonia	Suspected bacterial pneumonia	Pneumococcal pneumonia	Total
CAM monotherapy	97.6% (80/82)	71.4% (10/14)	— —	93.8% (90/96)
Combination therapy	92.6% (25/27)	92.0% (23/25)	— (5/5)	93.0% (53/57)
Total	96.3% (105/109)	84.6% (33/39)	— (5/5)	93.5% (143/153)

Table 6. Efficacy rate by severity

	Suspected atypical pneumonia	Suspected bacterial pneumonia	Pneumococcal pneumonia	Total
Mild	96.0% (95/99)	88.2% (15/17)	— (1/1)	94.9% (111/117)
Moderate	100.0% (10/10)	83.3% (15/18)	— (4/4)	90.6% (29/32)
Severe	— (0/0)	— (3/4)	— (0/0)	— (3/4)
Total	96.3% (105/109)	84.6% (33/39)	— (5/5)	93.5% (143/153)

## 6. 安全性

安全性解析対象症例 219 例中、有害事象は 14 例が報告され、うち CAM との因果関係なしとされたものが、7 例であった。CAM との因果関係が否定できない副作用は 7 例 8 件発生し、副作用発現率は 3.2% であった。主な副作用は臨床検査値異常 4 例 5 件 (ALT 上昇 2 件, AST 上昇, アミラーゼ上昇, 白血球減少, 各 1 件), 肝胆道系障害 1 例, 発熱 1 例, 回転性めまい 1 例であった。重篤であると認められた症例はなかった。なお, CAM 投与開始 28~30 日後の生命予後は, 基礎疾患, 合併症の悪化による死亡 2 例を除き, 肺炎による死亡例はなかった。

## III. 考 察

市中肺炎で頻度の高いマイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎などの非定型肺炎は, 原因微生物の検出に特殊な培地や細胞が必要とされ, また血清抗体価検査も結果の判明までに時間を要するなど, その診断には未だ問題が残されている<sup>4,5)</sup>。このため, 成人市中肺炎に関する日本呼吸器学会の 2005 年版ガイドライン<sup>6)</sup>では, 非定型肺炎を臨床所見と検査成績の組み合わせから推定し, 非定型

肺炎が疑われる場合には, CAM の使用を推奨している。しかしこのガイドラインに基づいた CAM の治療成績を検討した報告は少ない<sup>7)</sup>。このため, 本調査では, 2005 年版ガイドラインの検証試験において CAM が使用された症例 262 例を対象として, その有効性と安全性を検討した。

対象症例中, 非定型肺炎疑いは 109 例, 細菌性肺炎疑いは 39 例, 肺炎球菌性肺炎 5 例であった。CAM の投与は, 原則として 2005 年版ガイドラインに基づいて行われたため, 非定型肺炎疑い症例が 71.2% を占め, 細菌性肺炎疑い症例は 30% 以下であった。

対象症例については, Table 2 に示すように, 平均年齢は 45.3 歳と, 通常の細菌性肺炎に比し若く<sup>9~11)</sup>, 基礎疾患, 合併症もおのおの 77.8%, 83.7% の症例で認められないなど, 非定型肺炎, 特にマイコプラズマ肺炎でこれまで報告されている特徴<sup>10,11)</sup>に合致していた。

臨床症状については, 体温は平均 37.7°C であった。マイコプラズマ肺炎では高熱が特徴の一つとされている<sup>11)</sup>。しかし, 本調査とはほぼ同時期に行われた成人非定型



肺炎についての多施設共同研究<sup>7)</sup>でも、治療開始時の体温は、マイコプラズマ肺炎で37.7°Cとされており、今回の成績もこれに準じていた。したがって非定型肺炎では、必ずしも高熱でない場合であってもこれを疑う必要があることが示唆された。低酸素血症(6.5%)、脱水(7.2%)、意識障害(0%)などの頻度が少なかったことは、対象症例の71.2%が非定型肺炎疑いであり、軽症例が多かったことを反映していると考えられた。

検査成績については、初診時の白血球数は平均8,980/ $\mu$ L、CRP 7.8 mg/dLであった。これらの成績は非定型肺炎でのこれまでの報告と合致するものであり<sup>10,11)</sup>、また上記の多施設共同研究<sup>7)</sup>でも、マイコプラズマ肺炎では、白血球数平均7,546/ $\mu$ L、CRP 5.1 mg/dLと報告されており、本調査もこれと同様の傾向であったと考えられる。

画像所見は、1側肺の1/3以下が75.8%を占めたが、これについても上記の多施設共同研究<sup>7)</sup>での成績、83.9%に近い値であった。

迅速診断・抗体価測定はTable 4のように実施された。マイコプラズマについてはCF法、PA法による抗体価測定が125/153例と過半を占め、イムノカードによるIgM検査は43/153例にとどまった。イムノカードについては、偽陽性例も報告されており<sup>4)</sup>、今後検討すべき課題と考えられた。一方、クラミジアについては、検査された全例がヒタザムによっていた。しかし、ヒタザムについてもIgAを中心に偽陽性例の存在が指摘されており<sup>12,13)</sup>、今後のさらなる検討が必要と思われる。

治療については、非定型肺炎疑い症例では、109例中82例、75.2%の症例でCAMは単剤で使用されたのに対して、細菌性肺炎疑い症例でCAMが単剤で使用されたのは39例中14例、35.9%にとどまった。このように、本調査では、CAMの単剤使用は非定型肺炎が主たる対象となっており、ガイドラインの推奨に合致する成績であった。一方細菌性肺炎疑い症例では、25/39例でCAMは他の抗菌薬に併用という形で使用されていた。初期治療の段階で非定型病原体であるマイコプラズマ、クラミジアの確定診断には時間を要するため、これら病原微生物の可能性が排除できないと判断された場合には確実な治療効果を期待してCAMが使用された可能性が考えられた。

本調査でのCAMの有効性については、非定型肺炎疑い症例では105/109例(96.3%)で、細菌性肺炎疑い症例では33/39例(84.6%)で有効であった。このうち、非定型肺炎疑い症例109例についてはCAM単剤治療は82例、その他の抗菌薬併用治療は27例で、有効率はそれぞれ97.6%、92.6%であった。一方、細菌性肺炎疑い症例39例ではCAM単剤治療は14例、その他の抗菌薬併用治療は25例で、有効率はそれぞれ71.4%、92.0%であり、細菌性肺炎疑い症例に対するCAM単剤治療を除けば、いずれも90%以上の有効率が得られた。

マイコプラズマ肺炎では、近年特に小児においてマクロライドの耐性化が進んでいることが報告されており<sup>14)</sup>、CAMのマイコプラズマ肺炎に対する有効性の確認が求められている。しかし本調査の時点ではCAMの有効性評価対象例で有効率は93.5%を示したことから、少なくとも本調査の対象となった成人においては、市中肺炎ガイドラインに基づいたマクロライドの使用は有効であると考えられた。非定型肺炎を対象とした上記の多施設共同研究<sup>7)</sup>でも同様にCAMの有効率は96.8%と高い値が報告されている。

安全性については、安全性解析対象症例219例中、有害事象は14例、副作用は7例8件に発生したが、重篤であると認められた症例はなく、また28~30日後の生命予後についても、基礎疾患、合併症の悪化による死亡2例を除き、肺炎による死亡例はなかった。したがって、本調査の結果からは、CAMの安全性について特に問題となる点はなかったと考えられる。

以上、成人市中肺炎に関する2005年改訂版ガイドラインの検証調査においてCAMが使用された症例におけるCAMの有効性、安全性に関する調査結果を報告した。

謝 辞

CAMの特定使用成績調査には全国97施設(Table 1)に参加をいただきました。貴重なデータを提供いただきましたことに感謝いたします。

利益相反自己申告：著者 渡辺彰、二木芳人は大正富山医薬品株式会社、大正製薬株式会社から、河野茂は大正富山医薬品株式会社から資金援助を受けている。

#### 文 献

- 1) Kawai S, Ochi M, Nakagawa T, Goto H: Antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia among emergency patients in a university hospital in Japan. *J Infect Chemother* 2004; 10: 352-8
- 2) Miyashita N, Fukano H, Mouri K, Fukuda M, Yoshida K, Kobayashi Y, et al: Community-acquired pneumonia in Japan: a prospective ambulatory and hospitalized patient study. *J Med Microbiol* 2005; 54: 395-400
- 3) Saito A, Kohno S, Matsushima T, Watanabe A, Oizumi K, Yamaguchi K, et al: Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12: 63-9
- 4) 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* 2007; 81: 149-54
- 5) Wang S P, Grayston J T: Immunologic relationship between genital TRIC, lymphogranuloma venereum and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test. *Am J Ophthalmol* 1970; 76: 367-74
- 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、日本呼吸器学会、東京、2005
- 7) Goto H: Multicenter surveillance of adult atypical

- pneumonia in Japan: its clinical features, and efficacy and safety of clarithromycin. *J Infect Chemother* 2011; 17: 97-104
- 8) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (1997 年)。日化療会誌 1997; 45: 762-78
  - 9) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Tojo Y, Tachibana H, Jinnai M: A 3-year prospective study of a urinary antigen-detection test for *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia: utility and clinical impact on the reported etiology. *J Infect Chemother* 2004; 10: 359-63
  - 10) Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, Niki Y, Matsushima T: Is it possible to distinguish between atypical pneumonia and bacterial pneumonia?: evaluation of the guidelines for community-acquired pneumonia in Japan. *Respir Med* 2004; 98: 952-60
  - 11) Miyashita N, Fukano H, Okimoto N, Hara H, Yoshida K, Niki Y: Clinical presentation of community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 2002; 121: 1776-81
  - 12) Kishimoto T, Ando S, Numazaki K, Ouchi K, Yamazaki T, Nakahama C: Assay of *Chlamydia pneumoniae*-specific IgM antibodies by ELISA method—reduction of non-specific reaction and re-setting of serological criteria by measuring IgM antibodies—. *Jpn J Infect Dis* 2009; 62: 260-4
  - 13) Miyashita N, Kawai Y, Yamaguchi T, Ouchi K, Kobayashi Y, Oka M: Evaluation of false-positive reaction with ELISA for the detection of *Chlamydia pneumoniae*-specific IgM antibody in adults. *Jpn J Infect Dis* 2010; 63: 150-1
  - 14) Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, Okazaki N, Suzuki I, Andoh T, et al: Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 709-12



## Postmarketing surveillance for clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia

Hajime Goto<sup>1)</sup>, Akira Watanabe<sup>2)</sup>, Shigeru Kohno<sup>3)</sup>,  
Toshiharu Matsushima<sup>4)</sup>, Shosaku Abe<sup>5)</sup>, Nobuki Aoki<sup>6)</sup>,  
Kaoru Shimokata<sup>7)</sup>, Keiichi Mikasa<sup>8)</sup> and Yoshihito Niki<sup>9)</sup>

- <sup>1)</sup> The First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan
- <sup>2)</sup> Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development Aging and Cancer, Tohoku University
- <sup>3)</sup> Department of Molecular Microbiology and Immunology (2nd Department of Internal Medicine), Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
- <sup>4)</sup> Respiratory Disease Center, Kurashiki Daiichi Hospital
- <sup>5)</sup> Department of Internal Medicine, Sapporo Minami Sanjo Hospital
- <sup>6)</sup> Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- <sup>7)</sup> Department of Medical Life Sciences, College of Life and Health Sciences, Chubu University
- <sup>8)</sup> Center for Infectious Diseases, Nara Medical University
- <sup>9)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases, Showa University Hospital

We conducted postmarketing surveillance for clarithromycin (CAM), a macrolide antimicrobial, and assessed its efficacy and safety in adult patients with community-acquired pneumonia. We considered 262 patients registered in the surveillance for validation of "Guidelines for Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults (revised 2005)" during July 2006–March 2007 from 97 participating institutions across Japan. CAM was selected according to the basic early treatment flowchart in the guidelines. Safety and efficacy analyses were respectively performed for 219 and 153 patients.

The mean age of patients for efficacy analysis was 45.3 years; the severity of community-acquired pneumonia was assessed using the severity scoring system in the guidelines (A-DROP scoring system), and the disease severity in patients was categorized as mild, 117 patients (76.5%); moderate, 32 patients (20.9%); and severe, 4 patients (2.6%). On the basis of the pneumonia type, patients were categorized as having suspected atypical pneumonia, 109 patients; suspected bacterial pneumonia, 39 patients; and pneumococcal pneumonia, 5 patients. Further, patients were treated in accordance with the guidelines, and the treatment regimen included CAM monotherapy or CAM combined with other antimicrobials as per the attending physician's judgment, in which the average dose was for 10.0 days.

The response rate was 96.3% (105/109) in patients with suspected atypical pneumonia and 84.6% (33/39) in patients with suspected bacterial pneumonia. Among the 109 patients with suspected atypical pneumonia, only CAM was administered for 82 patients and CAM in combination with other antimicrobials was administered for 27 patients, with response rates of 97.6% and 92.6%, respectively. In 39 patients with suspected bacterial pneumonia, only CAM was administered for 14 patients and CAM in combination with other antimicrobials was administered for 25 patients, with response rates of 71.4% and 92.0%, respectively. In 5 patients with pneumococcal pneumonia, CAM was administered in combination with other antimicrobials, and the treatment was shown to be effective in all patients.

During safety analysis, adverse reactions were observed in 7 of 219 patients in the safety analysis group; thus, the incidence of adverse reactions was 3.2%. The major adverse reaction observed was laboratory abnormalities in 4 patients; no other serious events were observed.