

最近のマイコプラズマ肺炎の流行と 「臨床的薬剤耐性」について

Recent Epidemics of *Mycoplasma Pneumoniae*
—Pneumonia with Special Reference to 'Clinical Antibiotic Resistance'

札幌鉄道病院小児科 医長 成田 光生
Narita Mitsuo
池田町立病院小児科 医長 原田 正平
Harada Shohei

PTM[®]

PHYSICIANS' THERAPY MANUAL

最新の疾患別

治療マニュアル[®]

ISSN 1343-3598

最近のマイコプラズマ肺炎の流行と「臨床的薬剤耐性」について

Recent Epidemics of *Mycoplasma Pneumoniae*
—Pneumonia with Special Reference to ‘Clinical Antibiotic Resistance’

札幌鉄道病院小児科 医長 成田 光生
池田町立病院小児科 医長 原田 正平

はじめに

一般的にマイコプラズマ肺炎の治療としてはマクロライド系薬剤が第一選択として用いられ、その他、テトラサイクリン系、リンコマイシン系の薬剤、さらに最近はニューキノロン系の合成抗菌剤などが用いられている事は周知のとおりである。筆者らは平成12年秋、札幌市において臨床的にクリンダマイシン耐性のマイコプラズマ肺炎症例の咽頭から薬剤耐性の遺伝子変異を有するマイコプラズマ株を分離した。この遺伝子変異は、エリスロマイシン少量添加培養という実験的条件下で産生される事が知られていたが、野生株としては文献報告上国内外を問わずこれが第1例と思われる¹⁾²⁾。臨床的な印象から薬剤耐性とされたマイコプラズマ肺炎の症例が、その後日本各地から報告されている。本稿では実際に耐性菌が分離された前述の札幌の症例、及び北海道の池田町で最近確認された症例の臨床経過とその分離株の性状を紹介し、そのあと現時点での耐性菌に関する考え方を解説する。

耐性株が分離された症例とその株の性状

【症例1】9歳女児。平成12年11月25日から39度台の発熱が出現し、11月28日近医内科を受診、胸部写真にて左の肺炎と診断された。外来にて7日間連日、リン酸クリンダマイシン（ダラシン[®]S、他：CLDM）の点滴静注を受けたが改善せず、12月5日には右上葉にも無気肺像が出現、札幌鉄道病院に入院となった。白血球数5,900、CRP2.12、CLDM耐性マイコプラズマ肺炎と考え、クラリスロマイシン（クラリス[®]、他：CAM）単剤にて治療を開始、2日間で解熱し、全身状態も改善した。マイコプラズマ抗体価は320倍から10,240倍に上昇。

本患者の咽頭からマイコプラズマの分離を行い、神奈川県衛生研究所に分離株を送付し、薬剤感受性試験を施行した。その結果、この株はCLDMと同属の塩酸リンコマイシン（リンコシン[®]、他：LCM）

のみならず、臨床的には著効を奏したCAMを含む14員環マクロライド剤に対しても、高度の耐性を示していた。また16員環マクロライド剤に対しても一定レベルの耐性を示していたが、塩酸テトラサイクリン（アクロマイシン[®]、他：TC）には感受性であった。本例は筆者自身が治療した例であり、CAMに変更後の急速な改善は、決して自然経過だけでは説明できないという強い印象があったため、CAMに対しても耐性であったのは、意外な結果であった。実際に株が採取されていなければ、臨床的にはCLDMには耐性であっても、間違いなくCAMには感受性のマイコプラズマと判断された。

さらにこの株について、国立感染症研究所細菌第二部第二室において遺伝子解析を行った結果、23SリボソームRNA（rRNA）ドメインVの2,063番目におけるAからGへの置換という遺伝子変異が認められた。この変異が起こった場合、23SrRNAの立体構造に変化が生じ、マクロライド及びリンコマイシン系薬剤は、それらの作用点を失うため、マクロライド系薬剤の中でもとりわけ14員環に対して強い耐性が出現する。

【症例2】12歳女児。平成14年8月23日から発熱、翌24日から近医にてCAMの投与を受けるも2日間40度までの発熱が続き、26日池田町立病院を受診、左上肺野に肺炎像を認めた。本例では弟が10日前までマイコプラズマ肺炎にて帯広協会病院に入院、CAMに抵抗性だったことから臨床的CAM耐性と考え、アジスロマイシン（ジスロマック[®]：AZM）が投与された。その後解熱し、肺炎像も消失した。マイコプラズマ抗体は40未満から1,280倍まで上昇した。

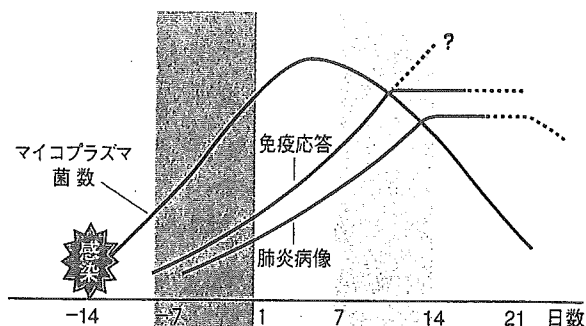
本例における分離株は14員環から16員環全てのマクロライド系薬剤に耐性で、塩酸ミノサイクリン（ミノマイシン[®]、他：MINO）にのみ感受性があった。また遺伝子変異としてはrRNAドメインVの2,063番目のAがCに置換していた。この変異は実験室株においても報告がなく、その生物学的性状は不明であった。

マイコプラズマ感染症における肺炎の病態が宿主の免疫応答により形成されることは一般に認められている。この点に関し筆者ら及び札幌医科大学第3内科の田中らのグループはこれまでに、マイコプラズマ肺炎の病変形成においてはマクロファージが起点となり、一方でTh1型サイトカイン産生の亢進により炎症が惹起され、もう一方ではIL-18を介してのIL-8産生が重要な役割を演じている可能性を報告した³⁾⁻⁵⁾。そこで注目されるのが、マクロライド系薬剤の新作用である。その中で14員環及び15員環マクロライド剤には、気管支上皮細胞からのこれらサイトカイン産生を抑制する作用のある事が報告されている。

そこで仮説として、マイコプラズマ肺炎に対する14員環及び15員環マクロライド剤の治療効果には、抗菌作用と免疫修飾作用の二面性がある事を推測した(図)。すなわち病初期の感染成立から増殖過程では抗菌剤としての抗菌作用が主体であり、この段階では薬剤感受性が重要な問題で、耐性の場合には臨床効果が認められない。その後、宿主の免疫機構が立ち上がってくると、この免疫機能によりマイコプラズマ自体の排除が開始されるものの一方で、肺炎の病像が形成されてくる。この過程では抗菌作用よりもむしろ免疫修飾作用が治療効果としての主体となっているとすれば、提示した症例において分離株が実際にはマクロライド系薬剤耐性であったにもかかわらず、臨床的に治療効果が認められた現象を説明可能である。この「免疫修飾作用」の存在がマイコプラズマ肺炎に対する薬剤耐性を論ずる場合、治療効果の判定を難しくしているのではないかと考えている。

筆者らが得た実際のevidenceをもとに、マイコプラズマ肺炎における臨床的薬剤耐性を考える上での問題点をまとめる。薬剤耐性のマイコプラズマは確かに野生に存在するが、単一の流行において、必ずしもその株が主流であるとは限らない。従って1例だけ臨床的に限りなく薬剤耐性が疑われる症例が出たからといって、その流行全体が耐性株による流行と考えるのは、早計である。また抗菌剤に対する反応に基づく臨床的印象と、実際の分離株における耐性の有無は必ずしも一致しない。さらに、耐性の発現機序によりそれぞれの系列の薬剤に対する感受性が異なり、さらにマクロライド系薬剤の中でも14、15、16員環それぞれに対し感受性が異なる可能性も

図 マイコプラズマ肺炎の発症とマクロライド系薬剤の治療効果(イメージ)



病初期の感染成立からマイコプラズマ増殖過程では、14員環及び15員環マクロライド剤は抗菌剤としての抗菌作用が主体である。その後、宿主の免疫応答が立ち上がってくるとこの免疫機能によりマイコプラズマ自体の排除が開始されるもののその一方で、肺炎の病像が形成されてくる。この過程では抗菌作用とともに、あるいはそれよりもむしろ、14員環及び15員環マクロライド剤の免疫修飾作用が治療効果としての主体となっているものと推測される。

あるので、これら薬剤のうちどれか1剤に臨床的耐性が観察されたとしても、そこから他の薬剤に対する感受性を類推するのは困難である。

最後に一つの問題点として、今回池田町で流行したマイコプラズマ肺炎においては、他剤に対する反応が鈍く、AZMに変更後は明らかに症状が改善した例が複数存在した。この点、池田町からは症例2の他にも10株の野生株が得られたが、実際に他剤には耐性でAZMには感受性という株は分離されなかった。この説明としてAZMは組織移行性が非常に良いことが報告されており⁶⁾、これが臨床的に他剤より良好な結果を得た理由の一つとして考えられる。「臨床的薬剤耐性」を議論する上では、単純に試験管内における感受性以外にも、考慮すべき点がある。

(文献)

- 1) Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al. : Microbiol Immunol 45 : 617-620, 2001.
- 2) 成田光生, 中山雅之, 山田 諭, 他 : 臨床小児医学 48 : 123-127, 2001.
- 3) Narita M, Tanaka H, Abe S, et al. : Clin Diagn Lab Immunol 7 : 909-914, 2000.
- 4) Narita M, Tanaka H, Yamada S, et al. : Clin Diagn Lab Immunol 8 : 1028-1030, 2001.
- 5) Tanaka H, Narita M, Teramoto S, et al. : Chest 121 : 1493-1497, 2002.
- 6) Powers JL : Pediatr Infect Dis J 15 : S30-37, 1996.

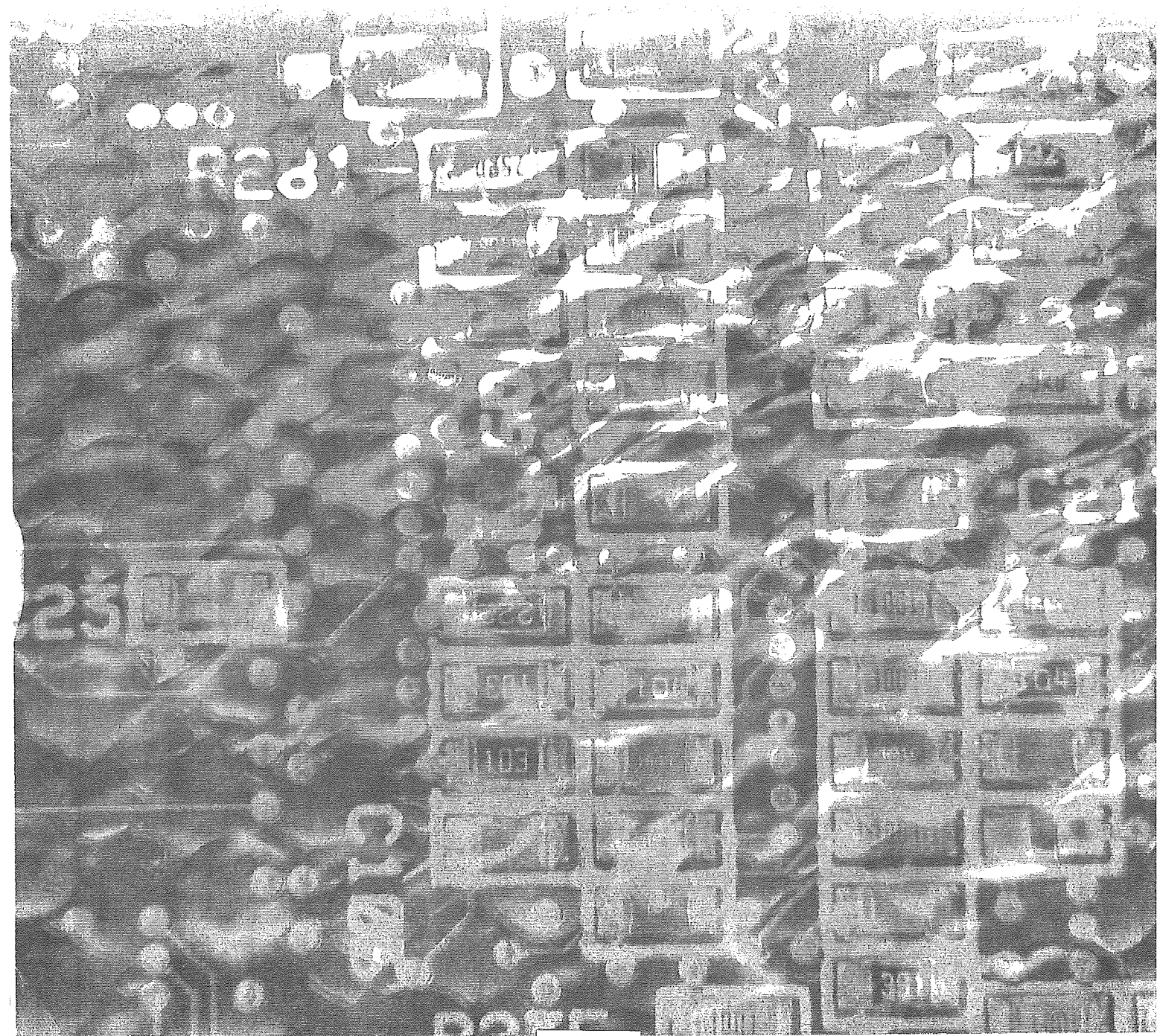
別冊 ASAHI m Medical

メディカル朝日

マイコプラズマ肺炎

— その新しい病態論 —

札幌鉄道病院 小児科医長 成田光生先生



マイコプラズマ肺炎

その新しい病態論



成田光生先生

札幌鉄道病院 小児科医長

近年、マイコプラズマ肺炎の病態が宿主の免疫応答により形成されることが、明らかになりつつある。本稿では、マイコプラズマ肺炎の病態形成へのIL-18の関与、および14員環マクロライドの、抗菌作用ならびに抗炎症作用による治療効果の可能性について最近の知見を紹介する。

マイコプラズマ肺炎の臨床的特徴

マイコプラズマ肺炎は、以前はオリンピックの年を中心に3~4年ごとに

流行があったが、1988年以降はその傾向が崩れ、毎年認められるようになっている。さらに市中肺炎の起炎菌分析でも10%前後認められ、肺炎を疑ったら常にマイコプラズマ肺炎の可能性を考える必要が出てきた。

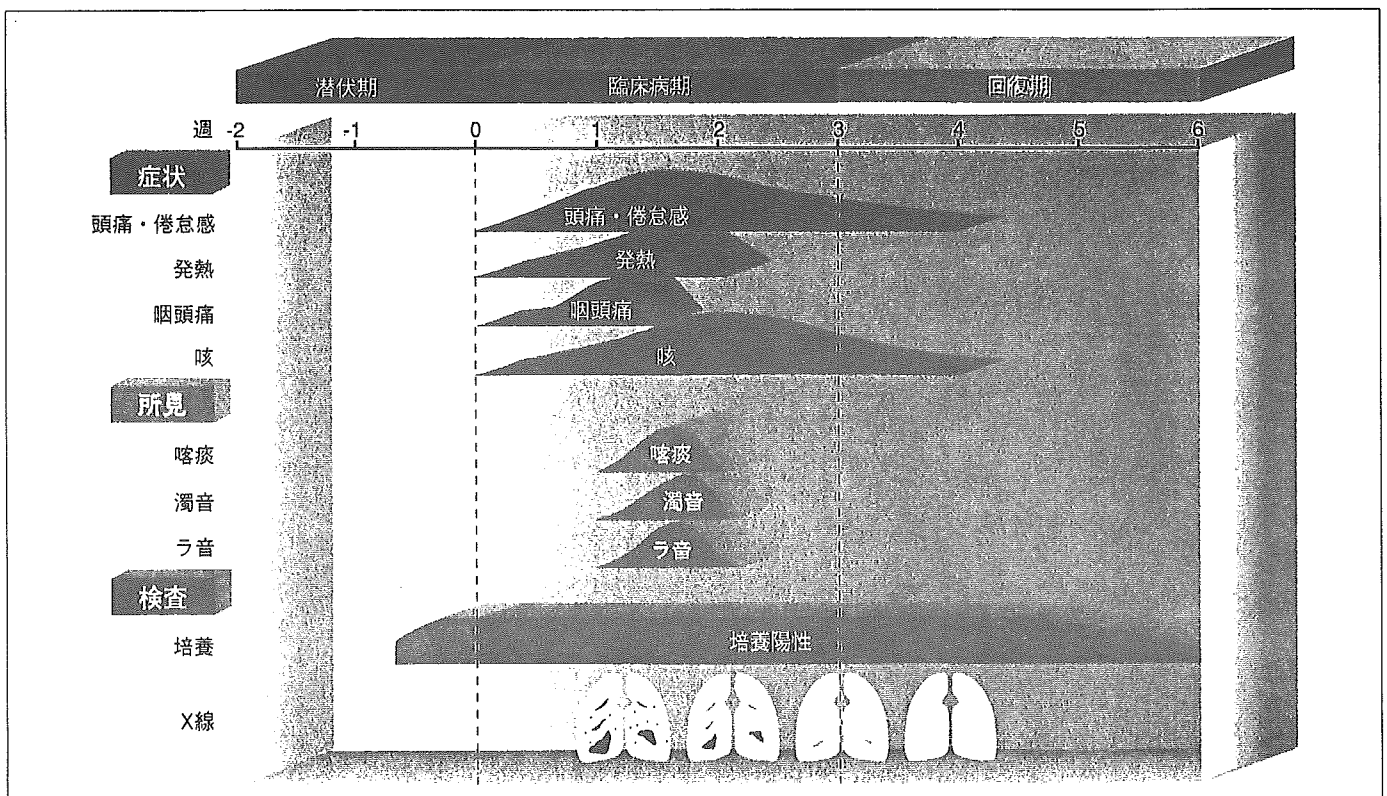
●マイコプラズマ肺炎の診断的特徴

マイコプラズマ肺炎は、*Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*)の感染によって起こる肺炎であり、小児、若年、青年層に多く発症するといわれている。

マイコプラズマ肺炎は、感染から発症までの潜伏期間が約2~3週間といわれており、頭痛、倦怠感、発熱、咽頭痛、咳などのいわゆる普通の感冒様症状を呈する。ただし、咳は基本的に痰など少ない乾いた咳であることが多く、混合感染がなければ、鼻汁は目立たない。

また、マイコプラズマ肺炎は、胸部X線上、肺炎の病変があるにもかかわらず、重症感のないことが多く、患者が活動的であることから、walking pneumoniaと呼ばれている。

図1 マイコプラズマ肺炎の臨床経過



マイコプラズマ肺炎の診断には、迅速診断法としてDNAプローブ法やPCR法などの遺伝子診断法が開発されているが、通常は、血清抗体価を測定する方法が行われている。一般に、ペア血清で4倍以上の抗体価の上昇を認める場合や、シングル血清で、補体結合反応が64倍以上、間接凝集反応が320倍以上を示した場合を陽性としている。

●マイコプラズマ肺炎の臨床経過

マイコプラズマ肺炎の典型的な臨床経過としては、図1に示すように、2週間の潜伏期の後、頭痛、倦怠感、発熱、咽頭痛、咳などの症状を発症する。その後、発熱や咽頭痛は比較的早い時期に改善するが、咳は遷延化することが多い。喀痰は少なく、濁音、ラ音などは、一般には認められないことが多い。胸部X線の陰影も症状の改善と

ともに消失し、基本的には、無治療でも3週間程度で自然に治癒する。

このように、マイコプラズマ肺炎は重症化することは少なく比較的前後は良好であるが、劇症化し重篤になることがあるため、β-ラクタム系薬剤が効かない肺炎ではマイコプラズマ肺炎を疑い、早めに適切な抗菌薬により治療を行うべきである。

マイコプラズマ肺炎の発症機序

近年、前述のようなマイコプラズマ肺炎の病態形成において、宿主の免疫応答が関与することが明らかになり注目されている。

● *M. pneumoniae* の感染経路と病原性

M. pneumoniae の感染経路としては、飛沫が口や鼻から気道に入り、気道内に入った *M. pneumoniae* が

気道上皮細胞の線毛間に吸着し、そこで宿主の栄養分を取り込みながら増殖する(図2)。

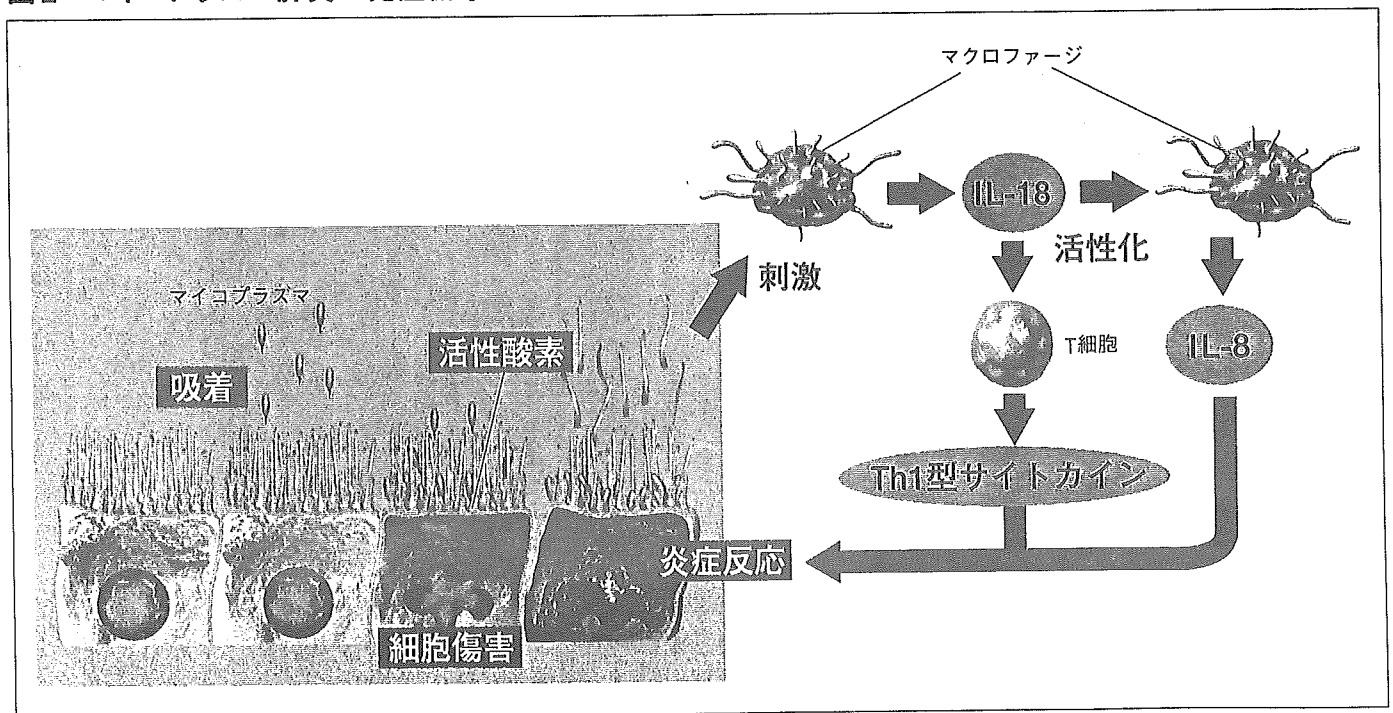
M. pneumoniae は直接的、間接的に気道上皮細胞を傷害し肺炎を発症させると考えられている。直接的傷害作用としては、*M. pneumoniae* が増殖の過程で産生する活性酸素による細胞傷害作用がある。一方、間接的傷害は *M. pneumoniae* の菌体成分が宿主免疫を刺激し、炎症反応や自己免疫反応を引き起こすことによる細胞傷害作用である。

近年、この宿主の免疫機構を介したマイコプラズマ肺炎の病態形成機序の重要性が明らかとなりつつある。以下にこの免疫機構による細胞障害に関する筆者らの検討結果を紹介する。

● *M. pneumoniae* は宿主の免疫を過剰に働かせる

筆者らは、マイコプラズマ肺炎の病

図2 マイコプラズマ肺炎の発症機序



態形成における間接的傷害作用の機序を明らかにするため、種々のサイトカインの関与について検討し、Th1型サイトカインの重要性に着目して、研究を進めてきた。その結果、Th1型サイトカインに関わる新しいサイトカインであるIL-18が重要な働きをしていることが判明した¹⁾ (図2)。

IL-18のマイコプラズマ肺炎病態形成における関与を検討するために、胸水を伴ったマイコプラズマ肺炎の症例において、X線上、線維性的変化が残っている症例と残っていない症例の胸水中のIL-18値を測定した (図3)。その結果、肺の線維性的変化が残っている症例、即ち炎症の強かった症例で、胸水中のIL-18値が著しく上

昇した。特に症例7では、線維性的変化を残さない左肺のIL-18値は正常範囲内であったが、線維性的変化が残っている右肺のIL-18値は著しく上昇した。

このように、マイコプラズマ肺炎において、肺に線維性的変化を引き起こす働きには、胸腔内の局所で産生されたIL-18が密接に関与していることが示唆された。

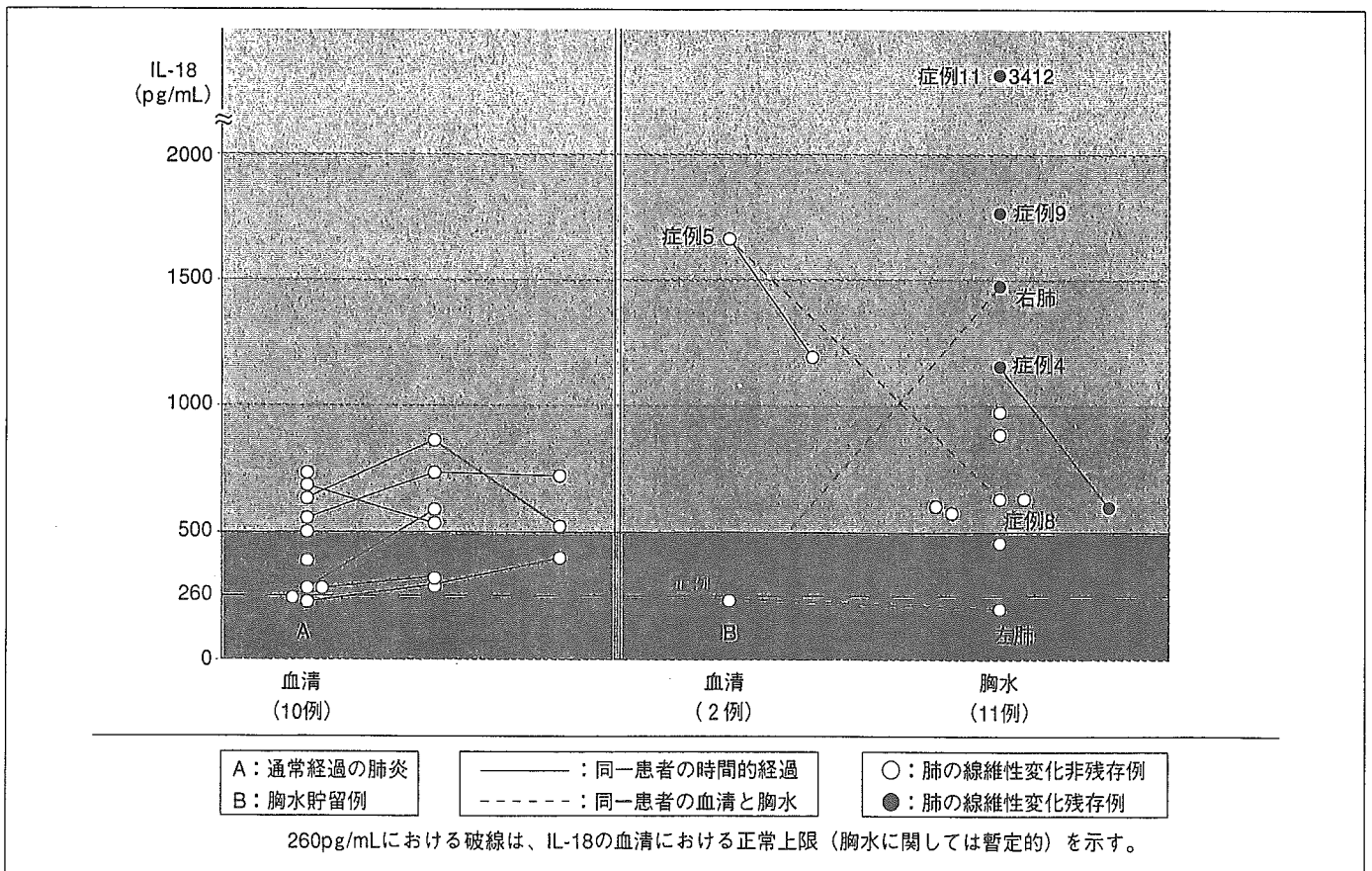
しかし、今日までにIL-18自体が直接細胞を傷害するという報告はなく、IL-18はマクロファージなどからのサイトカインの産生を刺激していると考えられている。*M. pneumoniae*の感染によりマクロファージから産生されたIL-18は、マクロファージに働いて

炎症性サイトカインIL-8の分泌を促進する (図2、4)。IL-8は好中球の遊走能を促進させ、病巣に好中球を中心とした炎症性細胞を集積させる。その結果、好中球などが産生する酵素等の傷害因子が、気道上皮細胞を傷害してマイコプラズマ肺炎を成立させると考えられる²⁾ (図2、4)。

以上のように、マイコプラズマ肺炎の病態形成には、宿主の免疫系の関与が示唆される。そこで、筆者は、感染から治癒に至るまでに免疫系がどのように関与しているのかについて、図5に示す仮説を提唱している。

*M. pneumoniae*が、気道上皮に感染すると、粘膜表面で増殖し始め、菌数は増加していく。*M. pneumoniae*

図3 血清および胸水におけるIL-18値



菌体成分の刺激により宿主の免疫応答が立ち上がってくると、この免疫機能により *M. pneumoniae* 自体が排除され始めるものの、一方で肺炎の病変が形成されてくる。その後、宿主の免疫応答が一定のところまで頭打ちになり、それとともに肺炎の病変も固定化し、やがて炎症は終息に向かう。

このように、マイコプラズマ肺炎の病変が形成される原因は、宿主免疫の応答により肺組織の損傷が起こるためと考えられる。

マイコプラズマ肺炎の治療

このようなマイコプラズマ肺炎の病態形成機序を考えると、第一選択薬として、抗菌作用および抗炎症作用を併せもつクラリスロマイシンなどの14員環マクロライドは魅力的な薬剤

である。

● 治療薬の選択

一般の細菌は、細胞質を保護する細胞壁を有しており、細菌性肺炎などに使われるβラクタム薬は、細菌の細胞壁の合成を阻害することによって抗菌力を発揮する。しかし、*M. pneumoniae*には細胞壁がないため、βラクタム薬は全く効かない。そこで、マイコプラズマ肺炎には、細菌のリボソームに作用して蛋白合成を阻害するマクロライド系薬剤が効果的である。

● 14員環マクロライドが繁用される理由

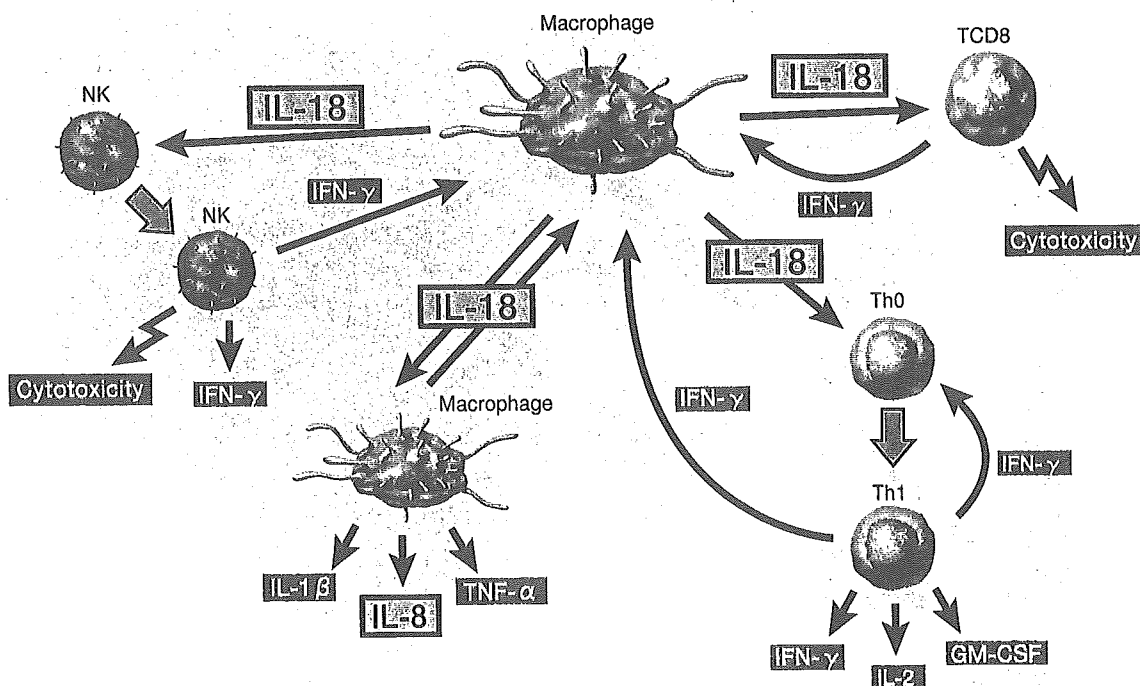
マクロライド系薬剤は、ラクトン環の構成原子数により14員環、15員環、16員環に分けられる。

最も繁用されている14員環マクロライドであるクラリスロマイシンは、

エリスロマイシンの6位の水酸基をメチル化することで、酸に対する安定性が向上し高い血中濃度を維持できるようになり、さらに優れた肺組織移行性をも有するようになった。また、*M. pneumoniae*に対するMICも、0.0078-0.0156 μg/ml³⁾と良好でありかつ肺への移行性が高いため十分な抗菌力を示す。

これに加えて、クラリスロマイシン等の14員環マクロライドには、抗菌力以外の作用があることも認識する必要がある。クラリスロマイシンは、マクロファージからのIL-8などの炎症性サイトカインの産生を抑制する作用のあることが報告されており^{4,5)}、マイコプラズマ肺炎発症における免疫応答機構に対する作用も期待できる。そのため、実際にクラリスロマイシンを使ってみると、他のマクロライドと比

図4 IL-18の作用



IL-18の作用は複雑かつ多岐にわたっており、本図はあくまでも暫定的なものである。

べて、切れ味が鋭いという印象を持つ医師も多く、現時点ではマイコプラズマ肺炎にはクラリスロマイシンが第一選択薬として使用されている。

●マクロライド系薬剤の抗炎症作用による治療効果

先に述べたように、マクロライド系

薬剤のなかでも、14員環マクロライドには、抗菌作用のほかに免疫系を修飾することによる抗炎症作用が知られている。

近年の研究から、マクロライド系薬剤の抗炎症作用には、複数の作用が関与して、炎症を終息させると考えられ

ている⁶⁾。なかでも、好中球に対する作用は基礎から臨床まで幅広く検討され、14員環マクロライドを投与後に、局所の好中球数が有意に減少することが明らかにされている。これは、14員環マクロライドがマクロファージからの好中球遊走促進作用のあるIL-8等のサイトカイン産生を抑制した結果、好中球の集積が阻害されたためであり、このような抗炎症作用がマイコプラズマ肺炎の間接的傷害による病態形成を抑制することが期待される。

実際に、筆者らが経験した臨床例からも、14員環マクロライドのマイコプラズマ肺炎に対する作用は、単に抗菌作用のみではないことを示唆する知見が得られている。⁷⁾

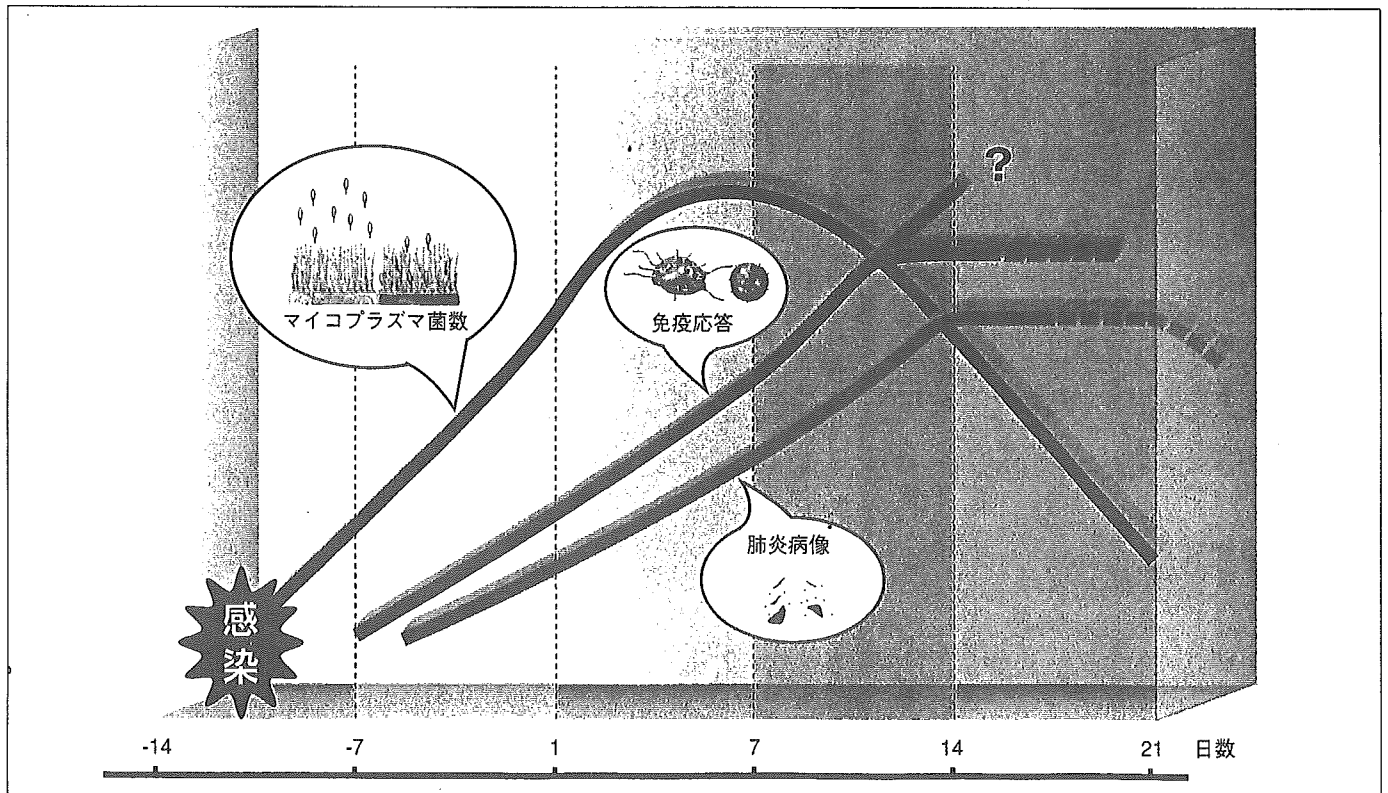
表1に示す5例は、札幌市において臨床的に薬剤耐性が推測された症例

表1 臨床的に薬剤耐性が推測された5例のまとめ

症例	1	2	3	4	5	
年齢	9歳	9歳	10歳	8歳	7歳	
性別	男	女	男	男	女	
検査所見	WBC	7,100	5,900	5,500	3,500	6,200
	CRP	4.4	2.12	0.64	8.1	1.3
	AST	218	31	39	208	74
	ALT	434	14	17	235	32
初期治療薬 (期間)	CLDM (3日間)	CLDM (7日間)	CAM (3日間)	CLDM (3日間)	AZM (3日間)	
奏効薬剤	CAM	CAM	MINO	CAM	CAM	

CLDM：克林ダマイシン、CAM：クラリスロマイシン、AZM：アジスロマイシン
MINO：ミノサイクリン

図5 マイコプラズマ肺炎の発症（イメージ図）



である。うち1例(症例2)は、臨床的にクリンダマイシン耐性と考えられたが、クラリスロマイシン単剤の治療を開始したところ2日間で解熱し、臨床的に著効を奏した(図6)。この症例から分離した*M. pneumoniae*を遺伝子解析したところ、23SリボソームRNAドメインV(次頁コラム参照)の2063番目のアデニン(A)がグアニン(G)に置換した耐性株であった。

この株では、クリンダマイシンのみならず、臨床的には著効を示したクラリスロマイシンにも耐性を示していたが、クラリスロマイシンに変更後、急速に症状が改善した。

この結果を、図5のマイコプラズマ肺炎発症の仮説と合せて考察すると、次のように考えられる。

病初期に感染が成立して菌が増殖する過程では、クラリスロマイシンの作用は抗菌作用が主体である。その後、宿主の免疫応答が盛んになり肺炎の病

変が形成されていく過程では、抗菌作用と抗炎症作用の両方が関与しており、肺炎の病変がほぼ完成した後期では抗菌作用よりもむしろ抗炎症作用が治療効果の主体になっていると考えられる。症例2においても、クラリスロマイシンの抗炎症作用により、自然経過のみではなく、免疫応答が速やかに終息に導かれたため、優れた治療効果が得られたものと推定される。

また、免疫機構の立ち上がりの最も急なところで抗菌剤を投与した場合、*M. pneumoniae*が除菌できたとしても病態が進行してしまうこともあると考えられる。これが、たとえ*M. pneumoniae*に感受性のある薬剤でも臨床的に耐性と判断されることにつながると思われる。実際に、*M. pneumoniae*において、MICからみた薬剤耐性株はまだ少ないと考えられ、リボソーム変異耐性株の報告は世界的にみてもわずか数株がみられるのみ

である。

そこで、抗菌力と抗炎症作用を併せ持つクラリスロマイシンをマイコプラズマ肺炎に使用する場合には、免疫応答が立ち上がるまえに除菌するため、できるだけ病初期に投与すること、除菌後に残る炎症反応による病態の進行を抑えるため継続的に服薬させることが望ましいと考えられる。

以上、マイコプラズマ肺炎の病態形成機序における免疫系の関与の重要性を筆者らの成績をもとに紹介した。このことから、14員環マクロライド系薬剤は、抗菌作用に加え抗炎症作用も併せ持つことによりマイコプラズマ肺炎に優れた効果を発揮すると考えられ、マイコプラズマ肺炎に欠かすことのできない治療薬である。

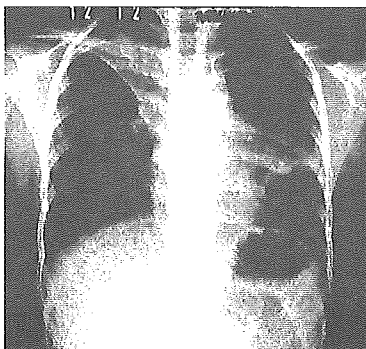
図6 (症例2) 9歳女児

平成12年11月25日から39℃台の発熱が出現し11月28日近医内科を受診、胸部写真にて左の肺炎と診断された。外来にて7日間連日クリンダマイシンの点滴静注を受けたが改善せず、12月5日には右上葉にも無気肺像が出現、札幌鉄道病院に入院となった。

入院時、白血球数：5900、CRP：2.12で、肝機能障害は認めなかった。本例は当初からクリンダマイシン耐性マイコプラズマ感染症と診断、クラリスロマイシン単剤にて治療を開始、2日間で解熱し全身状態

も改善した。マイコプラズマ抗体価は320倍から10240倍に上昇した。

図6 胸部X線写真



引用文献)

- 1) Narita, M., Tanaka, H., Abe, S., et al.: Clin. Diagn. Lab. Immunol 7 : 909-914, 2000
- 2) Narita, M., Tanaka, H., Yamada, S., et al.: Clin. Diagn. Lab. Immunol 8 : 1028-1030, 2001
- 3) Izumikawa, K., Hirakata, Y., Izumikawa, K. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42: 738-741, 1998
- 4) Takizawa, H., Desaki, M., Ohtoshi, T., et al.: Am J Respir Crit Care Med 156: 266-271, 1997
- 5) Oishi, K., Sonoda, F., Kobayashi, S., Infect Immun 62: 4145-4152, 1994
- 6) 吾妻安良太、工藤翔二：日本臨床、60: 32-45, 2002
- 7) 成田光生、中山雅之、山田諭、他：臨床小児医学 48 : 123-127, 2001

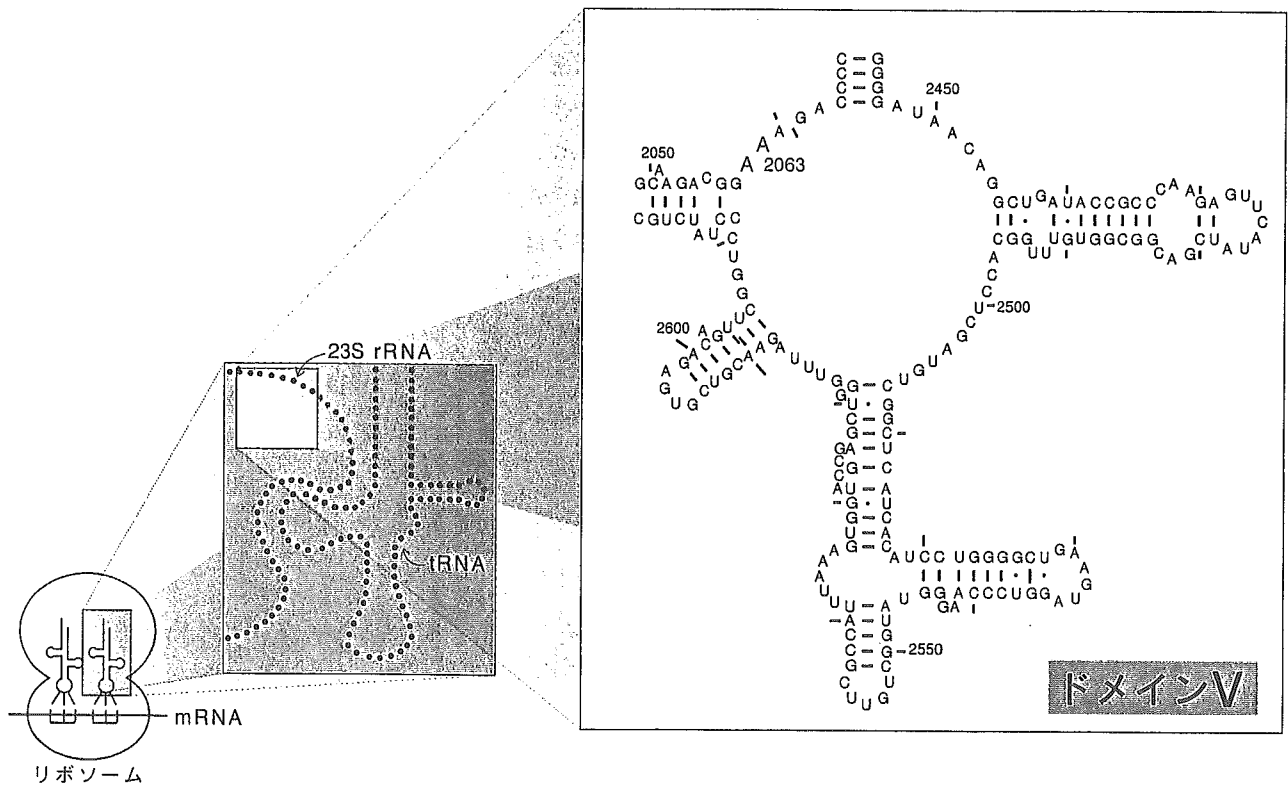
マクロライド系薬剤の作用部位

●マクロライド系薬剤の作用部位

マクロライド系薬剤は、*M. pneumoniae*の23SリボソームRNAのドメインVに結合して、アミノ酸転移反応を抑制することによりペプチド鎖の伸長を妨げ、蛋白合成を阻害する。23SリボソームRNAドメインVの2063番目の塩基であるアデニン (A) が、マクロライド系薬剤、特に14員環および15員環マクロライドの結合部位とし

て重要である。

この2063番目のアデニンが突然変異により、他の塩基に置換すると、マクロライド系薬剤の作用点が失われるため耐性化するが、現時点では、*M. pneumoniae*のマクロライド耐性株は世界中でも数株が報告されているのみである。



提供



大正富山医薬品株式会社

小 児 科 第44巻 第12号 (平成15年11月 1 日発行) 別冊

Pediatrics
of Japan

小 児 科

特集：感染症迅速診断の実際

マイコプラズマ

成 田 光 生

金 原 出 版 株 式 会 社

マイコプラズマ

成田 光生*

要 旨

マイコプラズマ感染症の診断を論ずる場合、その発症機構に宿主の免疫応答が強く関与している「肺炎」と、病型によって免疫応答の関与、直接侵襲の関与など、複数の発症機構が推測される「肺外発症」では、病態が異なることを念頭に置く必要がある。現在、「迅速診断法」としてはいくつかの方法が知られているが、直接侵襲型の「肺外発症」においてはこの「迅速診断法」を用いた「早期診断」が可能な場合もある。一方、「肺炎」においては属性的に、「迅速診断法」を用いても「早期診断」は困難である。本稿では個々の検査法の解説ではなく、マイコプラズマ感染症の発症機構という観点から、「迅速診断」および「早期診断」について解説する。

はじめに

感染症の「迅速診断」といった場合には、多分に「早期診断」というニュアンスも含まれているものと思われる。この点、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*, 以下、マイコプラズマ) 感染症に関しては「迅速診断」と「早期診断」は別個の概念として扱うほうが、論旨が明確になると考えられる。そこでやや独断的ではあるが、本稿における用語を定義する。

まず「迅速診断法」は主に技術的な観点から作業時間に主眼を置き、「作業開始から数時間以内に操作が終わり、その日のうちに結果を出せる方法」とする。一方「早期診断法」は主に臨床的観点から診断可能な時期に主眼を置き、初診時に開始した抗生剤に対する反応が鈍い場合にその薬剤を変えたいとする時期を考慮して、「発

症から2~3日以内の急性期に得られた検体で感染の有無を判定できる方法」とする。

本稿では「迅速診断」と「早期診断」につきマイコプラズマ感染症の発症病理に重点を置いて論ずる。

I. マイコプラズマ感染症における「肺炎」と「肺外発症」

マイコプラズマ感染症、とりわけ小児のマイコプラズマ感染症においては「肺炎」と「肺外発症 (extrapulmonary manifestations)」は区別して考える必要がある。従来、マイコプラズマ感染症の診断にはまず肺炎の有無が手掛かりとなってきたため、その肺外症状は当然ながら肺炎を伴っている場合が多く、肺炎に伴う「肺

* Mitsuo NARITA 札幌鉄道病院小児科

[連絡先] ☎ 060-0033 北海道札幌市中央区北3条東1丁目 札幌鉄道病院小児科

表1 マイコプラズマ感染症の診断法

直接証明	陽性の場合には確定診断となるが、陰性の場合には感染を否定できない。早期診断が可能
分離培養	研究的意義は大きいですが、熟練と時間を要す
PCR	迅速で感度は高いが、熟練と専用機械を要す
蛍光抗体	迅速であるが、熟練と蛍光顕微鏡を要す
血清診断	診断の“Gold standard”である。基本的にペア血清を要するため、早期診断は困難
微粒子凝集反応	主としてIgM抗体、従としてIgG抗体を検出する。迅速簡便で、現在もつとも頻用されている
補体結合反応	IgG抗体を検出する。操作が煩雑で時間を要す
ELISA	IgM抗体とIgG抗体を分別して検出する。感度、特異性とも高いが、専用の機械を要す
イムノカードキット	IgM抗体を検出する。信頼性および有用性は検討段階だが有望
寒冷凝集反応	IgM抗体を検出する。古典的で、特異性が低い

外合併症 (extrapulmonary complications)』とよばれてきた。しかしながら近年の診断技術の進歩による多様な症例報告の増加に伴い、マイコプラズマ感染症により肺外症状を呈した症例においては、必ずしも肺炎が存在しているわけではないことが明らかとなり、むしろ肺炎はマイコプラズマ感染症の一分症であるとの認識が高まっている¹²⁾。この点はその発症機序を考えるうえでも重要であり、「肺炎」に関しては多くの研究者がマイコプラズマによる直接障害ではなく、その病変形成にはサイトカインを中心とした宿主の免疫応答が密接に関与しているという見解で一致している。

一方「肺外発症」に関しては、全身諸臓器におよぶさまざまな疾患が報告されており、当然ながらこれらの発症機構を一元的に説明することは困難である。また一つの疾患群、たとえば脳炎についても複数の発症機構が関与しているものと考えられる(後述)。ただし「肺外発症」を大別すると、その炎症部位にマイコプラズマ菌体自体の存在が前提条件である疾患群(これを「直接型」とよぶ)と、炎症部位そのものに

必ずしもマイコプラズマ菌体自体の存在が必要条件でない疾患群(これを「間接型」とよぶ)に分類可能である¹²⁾。これらの点も、マイコプラズマ感染症の「迅速診断」と「早期診断」を論ずるうえで重要な前提事項である。

II. マイコプラズマ感染症の診断法

マイコプラズマ感染症の具体的な診断法であるが、これは菌体あるいは遺伝子などを検出する直接証明と、抗体を検出する血清診断に大別できる。本稿では検査方法に関する詳論は省くが、現在まで知られている主なものを表1にまとめた。

直接証明のなかで分離培養法は、成功した場合には、分離株の性状解析が可能であり研究的意義は大きいですが、特殊な培地を要するため熟練が必要なのと、マイコプラズマの発育には数週間の期間を要するため、迅速診断法とはいえない。PCR法は迅速診断の代表的検査法で感度も高いが、特異性を含めて信頼ある結果を出すに

は、一定水準の熟練を要する。蛍光抗体法も迅速であるが、微妙な結果の判定は主観的であり、信頼性のある結果を出すには熟練を要する。これらの方法に共通していえることは、結局いずれの方法も特殊な試薬あるいは器具・機材を要し、信頼性のある陽性結果を得るには一定の熟練を要することである。

さらに、マイコプラズマ感染症ではブドウ球菌や大腸菌など一般細菌による感染症のように、炎症部位にその菌体が純培養のごとく存在する性質のものではなく、たまたま検体中にマイコプラズマ菌体が存在しなかったことによる偽陰性もありうる。また前述の間接型の肺外発症では、そもそも炎症部位に菌体の存在しない場合もあり、陰性の場合でも必ずしも感染を否定できない。ただ本稿の主旨からいって非常に重要な点は、直接証明の結果が陽性の場合には確定診断として重要な根拠となり、また直接型の肺外発症において急性期に炎症部位における菌体の存在を「迅速」に証明できれば、「早期診断」が可能なことである。この点はまた後に述べる。

一方、前述のような状況で直接証明法が普及していない現状では、やはり血清診断がマイコプラズマ感染症診断の“Gold standard”である。微粒子凝集 (particle agglutination : PA) 反応は主として IgM 抗体を検出する方法で、間接的あるいは受身血球凝集 (indirect hemagglutination : IHA あるいは passive hemagglutination : PHA) 反応の発展型であるが、操作が簡便で反応時間も短縮されており、現在もっとも頻用されている。補体結合 (complement fixation : CF) 反応は IgG 抗体を検出する方法であり、古典的で信頼性はあるが操作が煩雑で時間を要する。ELISA 法は IgM と IgG 抗体を分別して検出することが可能で、感度・特異性とも高いが専用の器具・機材を要するため、実験室的方法にとどまっている。イムノクロマトグラフィ法も知られているが、これは ELISA 法よりもさらに実験室的な方法である。イムノカー

ド法³⁾は最近日本でも市販されるようになった IgM 抗体検出法で、有用性については肺炎の診断の項で述べる。寒冷凝集反応は IgM 抗体を検出する方法であるが、必ずしもマイコプラズマ特異的 IgM 抗体のみを検出しておらず、特異性は低い。

ウイルス感染症では一般論として、早期診断のためには IgM 抗体の検出は診断意義が高いとされている。この点、マイコプラズマはあくまでも細菌と同属であり、決してウイルスと同列に論ずることはできない。原理的には異なるが、溶連菌感染という細菌感染症を、ASLO あるいは ASK の測定という血清学的な方法を用いて診断することの難しさに通じるものがある。

マイコプラズマ感染症に関しては先に述べたごとく、IgM 抗体を検出する方法はいくつか実用化されているが、実際には IgM 抗体は感染から 1 年余りにわたり検出されることが古典的に知られている⁴⁾。IgM 抗体を測定する代表的な方法論である PA 法においては、一般的には急性期単一血清で 320 倍以上を急性感染の目安とする場合がある。これはあくまで再感染が主体で IgM 抗体が上がり難い成人における判断基準としては恐らく問題ないが、初感染に近い状態が主体の大部分の小児においては、IgM 抗体の反応が強く長期に持続する傾向があるため、この判断基準は必ずしも正確ではない。

小児においては PA 法により 320 倍程度の抗体価は初感染後数カ月間は認められることから、基本的には PA 法においても信頼性があるのは、ペア血清で 4 倍以上の変動を認めた場合であり、単一血清を用いての「早期診断」は困難である。

III. マイコプラズマ「肺炎」の 早期診断

マイコプラズマはそもそも飛沫感染が主体であると考えられている⁵⁾。患者の飛沫に乗って他者の気道粘膜に到達したマイコプラズマは、滑走運動とよばれる独特の運動性をもって粘液と繊毛の間を縫って侵入し、接着器官とよばれる部分で気道の上皮細胞に付着し増殖を開始する⁶⁾。これに対し恐らくマクロファージを起点としてリンパ球、好中球などが動員され肺炎の病像が形成されていく。この際幾種類ものサイトカインが利用されていると考えられる。

すなわち局所におけるサイトカインの反応は全身における IgM 抗体産生の反応よりかなり早く、このため肺炎の病像が形成され始めてから流血中に IgM 抗体が検出されるようになるまでに、少なくとも 3~4 日の時間差があるものと考えられる。マイコプラズマ「肺炎」の迅速診断を論ずる場合にはこの肺炎の発症病理を認識しなければならない。

筆者らは、最近市販されたイムノカードマイコプラズマ抗体（国内販売元：テイエフビー）を用いて、マイコプラズマ肺炎の診断可能性を検討した⁶⁾。その結果、筆者らの検討においては製造元（米国 Meridian 社）が勧めるところの「最終の発色までの観察時間 5 分」で陽性になったものは、検討したマイコプラズマ肺炎症例全 23 例中、発熱から 5 日目（37.5°C 以上の発熱初日を 0 日として）の血清が得られた 1 例と、それより後の血清が得られた 7 例のみであった。このため同「10 分」の観察で青色を呈したと判定されたものも陽性としたところ、辛うじて 4 日目以前に得られた 4 例において「陽性」結果が得られた。

先に述べた病態生理から考えると、これが精一杯の陽性数であると考えられる。しかしながら本法で陽性になった場合にはその後の治療に

寄与するところは大きく、また本法は診療中に保護者に肺炎の説明などをしながらその場で結果が出せることなど「迅速診断法」としての利点があり、使い方によっては「早期診断法」としてもある程度、有望である。

一方で、感度の高い ELISA 法、および PA 法にては検出される量の長期にわたる残存 IgM 抗体をイムノカードでは検出せずに済んだ実例もあり⁶⁾、感度を優先するか陽性予測値を優先するか、難しい問題である。今後も症例数を増やしての検討が必要である。

直接証明に関してはこれも先に述べたように、マイコプラズマは飛沫に乗って直接下気道に達し、そこで発育したものが肺炎のきっかけになるのであって、基本的に咽頭・扁桃でマイコプラズマが発育しているのではない。咽頭・扁桃で検出されるマイコプラズマはたまたま痰や咳などによって下気道から運ばれてきたものであり、上気道に存在する菌体数は決して多くないと考えられる⁷⁾。この点これまで多くの PCR 法による検討では、診断陽性率は気管支肺胞洗浄液、鼻咽腔吸引液、あるいは咽頭擦過物など検査に用いた材料によってもばらついており、一概にどれがよいともいえない。

また厳密な検討は難しいが、PCR 法にかなり熟練した施設においても疑陽性、偽陰性は避けられない⁸⁾。結局いろいろ述べたが結論として、肺炎に対しては「迅速診断法」は存在するものの、これによる「早期診断」にはやはりいくつかの困難な問題があるといわざるを得ないのが現状である。

IV. マイコプラズマ感染における 中枢神経系発症の早期診断

筆者らはマイコプラズマ感染症で、中枢神経系症状を発症した患者の脳脊髄液を用いて、マイコプラズマ DNA の存在を PCR 法で解析し

表2 中枢神経系症状を呈したマイコプラズマ感染症における脳脊髄液 PCR 結果

病 型	PCR 結果		計
	陽 性	陰 性	
早発性脳炎* ¹			
脳炎	11	2	13
髄膜脳炎	6	3	9
急性散在性脳脊髄炎	2	0	2
小脳炎	1	0	1
計	20	5	25* ³
遅発性脳炎* ²			
脳炎	1	4	5
髄膜脳炎	0	4	4
急性散在性脳脊髄炎	0	2	2
小脳炎	1	1	2
計	2	11	13* ³
無菌性髄膜炎	2	6	8

*¹ : 37.5°C以上の発熱から7日以内(初日を0日とする)に神経系症状を発症した例

*² : 同上, 8日以後に発症した例

*³ : PCR 結果の陽性と陰性につき, $p < 0.001$ にて統計学的有意差あり

た⁹⁾。その結果, 37.5°C以上の発熱から7日以内に中枢神経系症状を発症した例では, 8日以後に発症した例と比較して, 脳脊髄液中マイコプラズマゲノムの陽性率が有意に高かったことから, これら2群ではその発症機序にも何らかの差異があるのではないかと考え, 前者を早発性脳炎, 後者を遅発性脳炎として分類しうる可能性を発表した¹⁰⁾。

国内外の複数の研究施設からの培養法も含めた解析にてもこの現象は実証され, 一つの知見として認知されている。

筆者による最新の結果を表2に示したが, 当初発表以後の症例数の増加によってもこの傾向は変わらず, 早発性脳炎では25例中20例(80%)でマイコプラズマゲノムが脳脊髄液中に検出された。

本稿の主旨に沿って述べると, この早発性脳

表3 早期診断可能性のあるマイコプラズマ肺外発症*

疾 患	臨床検体
早発性脳炎	脳脊髄液
Stevens-Johnson 症候群	水疱液
心外膜炎	心嚢液
関節炎	関節液
リンパ節腫脹/肝機能障害	血清

* : 検出法は PCR 法を原則とする。

炎においては病初期に得られた脳脊髄液を用いた PCR 法によりマイコプラズマ感染症を「早期診断」しうる可能性が示された。一方遅発性脳炎では, 脳脊髄液を検索しても「早期診断」は難しいものと考えられる。

V. 早期診断可能性のあるマイコプラズマ肺外発症

中枢神経系発症ほど例数は多くないが, 炎症部位にマイコプラズマ菌体そのものが存在している可能性の高いことが, 培養法にて証明されている。換言すれば, PCR 法のような迅速診断法を用いれば, 早期診断しうる可能性のある肺外発症をいくつか列挙する(表3)。

Stevens-Johnson 症候群がマイコプラズマ感染症に伴って発症することは古典的に知られていたが, 近年, この水疱液にはマイコプラズマ自体が存在することが明らかになった¹¹⁾。心外膜炎の心嚢液¹²⁾, 関節炎の関節液¹³⁾からもマイコプラズマが検出されている。そしてこれら肺外発症の炎症部位には, マイコプラズマは血行性に伝播することが推測されている。この血行性伝播についてはいまだ確立されている概念ではないが, 筆者らはこの点, 1例は伝染性単核球症, 1例は川崎病と臨床的に診断されたリンパ節腫脹と肝機能障害を主徴とした2例において, PCR 法にて血清検体からマイコプラズマゲ

表4 マイコプラズマ感染症の迅速診断と早期診断

	肺炎	肺外発症*
迅速診断*	可能	可能
早期診断*	属性的に困難	病型により可能

*：用語の定義については本文参照のこと。

ノムを検出した¹⁴⁾。これらの病態も「早期診断」の可能性はある。

ちなみに早発性脳炎も含めこれら一連の肺外発症では多くの場合、肺炎は認められていない。この説明として前述のごとく肺炎の病像は宿主の免疫応答の結果であると考えられることから、筆者は、むしろ肺炎の明らかでない、すなわち局所において十分な免疫応答を受けていない状態のほうが、マイコプラズマは血中に侵入しやすく、その結果として肺外発症を引き起こす要因となっているのではないかと考えている。

なおここで「肺炎を認めない」というのは、浸潤影のように「X線写真上明らかな肺炎の病像がない」という意味であり、「肺そのものに炎症がない」という意味ではない。

おわりに

以上、本稿で述べた内容を表4にまとめてみた。小さな表ではあるが、その奥にはさまざまな問題があることをご理解いただければ幸いである。マイコプラズマ感染症におけるさまざまな疾患は古典的な肺炎も含めて、まだその発症病理も十分に解明されていない。

マイコプラズマは宿主特異性が高いため本感染症では適切な動物実験モデルは得難く、実際の臨床における症例報告が重要な情報を提供するものである。「早期診断」の可能性も含めて、今後の症例の蓄積に期待したい。

文 献

- 1) 成田光生：小児期 *M. pneumoniae* 感染症の臨床と合併症. 日本マイコプラズマ学会雑誌 **27** : 30-33, 2000
- 2) 成田光生：マイコプラズマ感染症の基礎と臨床. 小児マイコプラズマ肺炎の臨床. 臨床と微生物 **30** : 47-51, 2003
- 3) Alexander TS et al : Performance of meridian immunocard *Mycoplasma* test in a multicenter clinical trial. J Clin Microbiol **34** : 1180-1183, 1996
- 4) Denny FW et al : *Mycoplasma pneumoniae* diseases ; Clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and control. J Infect Dis **123** : 74-92, 1971
- 5) Broughton RA : Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. Pediatr Infect Dis **5** : 71-85, 1986
- 6) 成田光生ほか：小児マイコプラズマ感染症診断における迅速診断キットの有用性. 感染症学雑誌 **77** : 310-315, 2003
- 7) Dorigo-Zetsma JW et al : Molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization. J Clin Microbiol **39** : 1184-1186, 2001
- 8) Ursi D et al : An interlaboratory comparison for the detection of *Mycoplasma pneumoniae* in respiratory samples by the polymerase chain reaction. J Microbiol Meth **53** : 289-294, 2003
- 9) Narita M et al : DNA diagnosis of central nervous system infection by *Mycoplasma pneumoniae*. Pediatrics **90** : 250-253, 1992
- 10) Narita M et al : Analysis of mycoplasmal central nervous system involvement by polymerase chain reaction. Pediatr Infect Dis J **14** : 236-237, 1995
- 11) Tay Y-K et al : *Mycoplasma pneumoniae* infection is associated with Stevens-Johnson syndrome, not erythema multiforme (von Hebra). J Am Acad Dermatol **35** : 757-760, 1996
- 12) Meseguer MA et al : *Mycoplasma*

マイコプラズマ肺炎の病態と治療戦略

田中裕士* 成田光生** 千葉弘文* 阿部庄作*

はじめに

Mycoplasma pneumoniae (*M. pneumoniae*) 肺炎では、これまでとくに小児科領域において多臓器におよぶ自己免疫反応が起こることが知られており、感染が引き金となった種々の免疫反応の亢進が起こることが言われてきた。最近の研究結果から成人の肺病変の病態形成にも、種々のサイトカインの関与が明らかになりつつあり^{1)~4)}、肺病変自体が宿主の免疫反応の反映を見ているのではないかという機序も考えられる。一方、14員環マクロライドの菌に対する薬剤耐性、抗炎症および免疫抑制作用⁵⁾の分野にも新しい知見が得られており、*M. pneumoniae* (Mp) 肺炎の治療に際して新しい病態論を考慮に入れるべきと思われる。本稿では最新のデータと今後の期待を含め、新しい病態に基づいた治療について述べたい。

1. マイコプラズマ肺炎の発症機序

Mpの感染は、飛沫が口や鼻から気道に入り、Mpが気道上皮細胞の線毛間に attachment し増殖する。Mpには菌による直接作用と間接作用がある。直接作用としては菌の増殖の過程で産生される活性酸素による細胞障害があるが、間接的障害は菌体成分が宿主の免疫反応を惹起し細胞傷害作用を起こす。Mp呼吸器感染症は、さまざまな免疫学的な合併症を引き起こし、最近ではTヘルパー2疾患である喘息との関連も示唆されている。Mp感染が引き起こ

す免疫反応は、最近の知見ではマクロファージなどの貪食細胞上のToll-like receptor (TLR)-2およびTLR-6がMp由来のlipoproteinを認識し⁶⁾、このレセプターを介する自然免疫反応がそれに引きつづく獲得免疫反応の成立を支配していると考えられている(図①)。Mp肺炎の胸部レントゲン所見はさまざまな陰影のパターンを呈するが、これは宿主の細胞性免疫反応の差を反映しているものではないかと考えている。CT像を用いたわれわれの解析では、気管支肺動脈周囲間質病変(気管支壁の肥厚像)が本肺炎の75%の症例に認められ、肺野陰影のない部位でも認められることが特徴である。気管支肺動脈周囲間質の病変は、免疫反応の場として重要であり、マウスモデルでの実験ではinterleukin-2 (IL-2)の投与でこの病変は亢進し、細気管支領域にはマクロファージの集積による粒状陰影が増加した¹⁾。一方、cyclosporin A (CYA)の投与ではこの病変は抑制され、好中球を主体とした肺炎が主体であった¹⁾。Th1反応優位マウス(C57B/6)の感染ではIL-2投与と同様な病変パターンで、Th2反応優位マウス(Balb/c)の感染ではCYA投与と同様の病変となった⁷⁾。Mp肺炎初期には約6割の症例でツベルクリン反応が陰性化するが、われわれの検討ではMp肺炎患者のツベルクリン皮内反応が陰性の症例では浸潤陰影が優位で、ツベルクリン皮内反応が陽性の症例では粒状陰影が優位となった⁸⁾。IL-18は当初、IFN- γ 誘導因子として発見されたが、IL-12の存在下ではTh1反応を促進させ、

* TANAKA Hiroshi, CHIBA Hirofumi, ABE Shosaku/札幌医科大学医学部第三内科

** NARITA Mitsuo/札幌 JR 病院小児科