

薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する

—臨床と分離株の性状との discrepancy はなにを意味するか

Drug-resistant strains of *Mycoplasma pneumoniae* do exist ubiquitously in the field

—What is meant by a discrepancy between clinics and isolates?



成田 光生

Mitsuo NARITA

札幌鉄道病院小児科

◎著者は2000年と2002年、札幌において薬剤耐性の遺伝子変異(23S リボソーム RNA ドメインVにおける2063番目のアデニンがグアニンに置換)を有するマイコプラズマ野生株を分離した。同種の野生株は、最近日本各地で分離されている。また、2002年北海道の池田町において、それぞれ前述の変異とは異なる変異を有する2株の野生株が分離された。このように、薬剤耐性マイコプラズマは普遍的に野生に存在する。一方で、臨床的には著者自身が診た札幌の2例は前者でクラリスロマイシン、後者でアジスロマイシンが著効を奏していた。単に自然経過であった可能性も否定はできない。その一方、マイコプラズマ感染症における肺炎の病像の形成には宿主の免疫応答が関与していると考えられており、この点、マイコプラズマ肺炎における14, 15員環マクロライドの治療効果は抗菌作用だけではなく、免疫修飾作用が重要な役割を演じていることも推測される。



臨床分離株, 23S リボソーム RNA, ドメインV, 点突然変異, マクロライド薬

これまで一般細菌においては薬剤耐性菌の蔓延が知られていたが、マイコプラズマ(*Mycoplasma pneumoniae*)に関しては抗生剤治療後に分離された株、あるいは実験室株の報告はあるものの¹⁻⁴⁾、耐性菌は野生にはないか、あるとしてもきわめてまれなものであると考えられていた⁵⁾。ところが、2000年札幌市において国際的にもはじめて遺伝子変異の存在が証明されたマイコプラズマの野生株が分離されて以来⁶⁾、日本各地で薬剤耐性マイコプラズマが分離されている。本稿ではまず耐性菌感染症例の臨床経過を提示し、日本における耐性菌出現の現状を述べるとともに、耐性菌にかかわるいくつかの問題点を考察する。

耐性菌感染症例臨床経過の概要

1. 症例1⁶⁾(9歳女児)

2000年11月25日から39°C台の発熱が出現し11月28日近医を受診、左の肺炎と診断された。

7日間連日クリンダマイシン(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。CLDM耐性マイコプラズマ肺炎と考え、クラリスロマイシン(CAM)単剤で治療を開始、2日間で解熱し、X線写真上の陰影も速やかに改善した。

2. 症例2(13歳女児)

2002年8月23日から発熱、CAMの投与を受けるも発熱が続き、8月26日池田町立病院(北海道)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で隣町の帯広協会病院に入院、その経過がCAMに抵抗性であったことからCAM耐性が推測された。アジスロマイシン(AZM)が3日間投与され、その後解熱し肺炎像も消失したため、AZMが奏効したと考えられた。

3. 症例3(2歳女児)

2002年11月12日、発熱および咳嗽を主訴に札

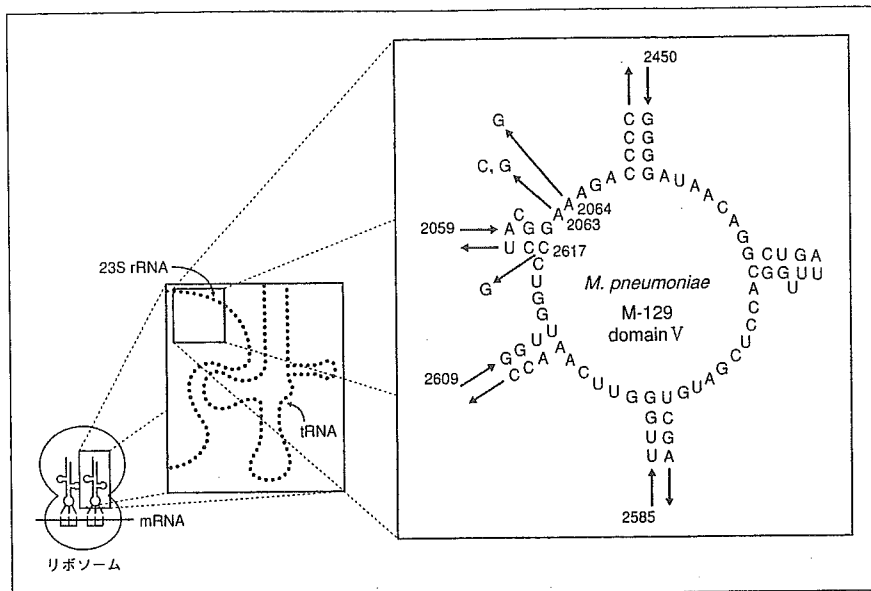


図1 マクロライド薬の作用機序と耐性機構(著者原図)
詳細は「サイドメモ」を参照.

幌鉄道病院を受診, 初期治療のセフェム薬4日間投与で解熱せず再診, 胸部写真で肺炎像が認められた. AZM 投与翌日には速やかに解熱した.

4. 症例4(7歳女児)

発熱および咳嗽を主訴に2002年11月11日池田町立病院を受診, 肺炎と診断され, AZM 投与により2日以内に解熱した.

研究方法の概要と結果

マイコプラズマは自家製のPPLO培地を用いて分離した. まず神奈川県衛生研究所に分離株を送付し, 薬剤感受性試験⁷⁾を行った. ここで薬剤耐性が認められた株について, さらに国立感染症研究所にて23Sリボソーム(r)RNAドメインVの必要領域をPCR法で増幅し, 遺伝子配列⁸⁾の決定を行った. 薬剤感受性試験の結果および遺伝子配列検索の結果を表1および図1にまとめた.

症例1~3の株は14~16員環すべてのマクロライド薬に耐性で, テトラサイクリン系薬剤にのみ感受性があり, 23SrRNAドメインVの2063番目のアデニンが症例1, 3ではグアニンに, 症例2ではシトシンに置換していた. とりわけ症例2の変異は実験室株も含め, マイコプラズマでは過去に報告がなく, はじめてその生物学的性状が明らかとなった. 症例4の株に関しては, このような表現型は過去に実験室株においても観察されてい

たが⁶⁾, 今回, 変異部位が明らかとなった. そして, ここで共通しているのは, それぞれの分離株は臨床的に明らかに奏効したと考えられる薬剤, 症例1ではCAM, 症例2, 3ではAZMに対しても耐性であったことである.

サイドメモ

マクロライド剤の作用機序と耐性機構(図1)

蛋白はリボソームで合成される. このリボソームは大きな部分(50Sサブユニット)と小さな部分(30Sサブユニット)に分かれており, それぞれがrRNAと20種類以上の蛋白から構成されている. 小さな部分のなかでmRNAが読み込まれ, 大きな部分のなかでtRNAが運んできたアミノ酸がペプチルトランスフェラーゼという酵素の作用により1つずつ流れていく. この際重要な働きをするのが23SrRNAであり, これはその5'末端側でtRNAと結合し, その下流にはペプチルトランスフェラーゼの機能部位がある. その中心がドメインVで, マクロライド薬はこのドメインVに結合することによりペプチルトランスフェラーゼの機能を阻害し, 蛋白の合成を抑制する. このマクロライド薬がドメインVに結合するうえで重要な部位(たとえば2063(大腸菌では2058)番目のアデニンなど)に変異が生じるとマクロライド薬はドメインVに結合できず, すなわち蛋白合成を阻害できず, その菌は耐性化する.

表 1 薬剤耐性マイコプラズマ株が分離された症例の概要とその分離株の性状

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	感受性株 (9 株) *1
年齢・性別	9 歳・女	13 歳・女	2 歳・女	7 歳・女	
初期治療 (発熱持続日数)	CLDM (7)	CAM (2)	CDTR-PI (4)	なし	
奏効薬剤 (解熱日数)	CAM (<2)	AZM (<3)	AZM (<1)	AZM (<2)	
薬剤 *2					
EM	>12.5	>12.5	>12.5	3.125	0.006~0.012
CAM	>12.5	>12.5	>12.5	0.78	0.00048~0.003
RXM	>12.5	>12.5	>12.5	12.5	0.00152~0.003
AZM	未検査	>12.5	>12.5	0.012	≤0.000012
JM	12.5	>12.5	12.5	0.049	0.006~0.049
LCM	>12.5	>12.5	>12.5	12.5	3.125~12.5
TC	0.39	0.39	0.39	0.78	0.195~0.78
MINO	未検査	0.098	0.098	0.39	0.098~0.39
遺伝子変異 *3	A2063G	A2063C	A2063G	C2617G	

CLDM: クリンダマイシン, CAM: クラリスロマイシン, CDTR-PI: セフジトレン-ピボキシル, AZM: アジスロマイシン, EM: エリスロマイシン, RXM: ロキシスロマイシン, JM: ジョサマイシン, LCM: リンコマイシン, TC: テトラサイクリン, MINO: ミノサイクリン.

*1: 池田町 (北海道) で分離された野生株.

*2: 数字は最小発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g/ml}$).

*3: マイコプラズマにおける 23SrRNA ドメイン V の変異部位と塩基置換, 2063, 2617 は大腸菌ではそれぞれ 2058, 2611 に相当.

表 2 薬剤耐性マイコプラズマの合成抗菌薬に対する感受性

株種・変異 *1	NLFX	PZFX	LVFX	TFLX	CPFX	SPFX	GFLX
A2063G (症例 1)	6.25	6.25	0.39	0.39	0.78	0.098	0.098
A2063C (症例 2)	6.25	12.5	0.39	0.39	1.56	0.098	0.098
感受性株 *2 (10 株)	3.13~12.5	6.25~12.5	0.39~0.78	0.049~0.098	0.195~0.78	0.049~0.098	0.049~0.098

数字は最小発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g/ml}$). NLFX: ノルフロキサシン, PZFX: パズフロキサシン, LVFX: レボフロキサシン, TFLX: トスフロキサシン, CPFX: シプロフロキサシン, SPFX: スパフロキサシン, GFLX: ガチフロキサシン. LVFX, TFLX, CPFX, SPFX, GFLX がマイコプラズマに感受性を有するが, マイコプラズマに保険適応があるのは SPFX, GFLX の 2 剤.

*1: 23SrRNA ドメイン V における変異部位と塩基置換.

*2: 池田町 (北海道) 由来 6 株, 神奈川県由来 4 株の野生株.

なお, マイコプラズマに有効な合成抗菌薬はこれら耐性株に対しても有効であると考えられる (表 2).

薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する

4 株の耐性菌が分離された間の札幌市, 池田町における分離株総数は 26 株であり, 耐性菌の出現率は 15% であった. これを含め, 著者および共同研究者たちが把握した耐性菌野生株を表 3 にまとめた. このように耐性菌は各地から分離されており, この結果は現在の日本における実状を反映していると考えられる. 薬剤耐性マイコプラズマは

けっしてまれではなく, 普遍的に野生に存在している. ちなみに 1983~1998 年に分離された野生株 296 株においては, 1 株も耐性菌は存在していない (岡崎則男氏, 私信).

一方で, 現在のところマイコプラズマの薬剤耐性機構として野生株で実際にその存在が証明されているのは, 上述のように 23SrRNA ドメイン V の point mutation のみである. メチル化遺伝子や薬剤排出ポンプの存在はみつからない. また, inducible な耐性機構も知られていない. したがって, 耐性機構がこの point mutation に限られているうちはこの耐性機構が他の感受性菌に伝播することではなく, また, よく心配されるようにマクロラ

表 3 現在までに分離された薬剤耐性マイコプラズマ野生株

変異*	株数	母数	頻度	分離者, 地域または施設(年)
A2063G	2	15	13%	成田光生, 札幌(2000, 2002)
	2	6	33%	安岡富久, 高知県衛研(2001)
	6	44	14%	岡崎則男, 神奈川県衛研(2003)
A2063C	1	11	9%	成田光生, 北海道池田町(2002)
A2064G	1	44	2%	岡崎則男, 神奈川県衛研(2003)
C2617G	1	11	9%	成田光生, 北海道池田町(2002)

2003年12月31日までの分離状況。耐性株総数/総分離株数は13/76=17.1(%)。

*: 23S リボソーム RNA ドメインVの変異部位と塩基置換。2063, 2064, 2617 はそれぞれ大腸菌における 2058, 2059, 2611 に相当。

イドの少量・持続投与療法により一般細菌あるいは常在菌に耐性が発現し、そこからマイコプラズマに耐性機構が伝播する可能性は低いものと考えられる。

耐性菌の分子メカニズム

上述のように、薬剤耐性マイコプラズマ野生株における耐性機構としては rRNA の point mutation しか知られておらず、その発生メカニズムとしては抗生剤の pressure による selection の結果と考えるのが自然である。事実、*in vitro* ではエリスロマイシンの少量添加培養により同様の point mutation による耐性株が得られること^{4,6)}、また古典的にも臨床的には薬剤治療が成功したようにみえる肺炎患者からもマイコプラズマが分離しうること^{1,9)}が知られている。抗生剤により治療され、臨床的には治癒した患者のなかで実は耐性菌が出現しており、周囲に排泄され、感染を起こした可能性が高い。さらに、*in vitro* の研究では mutation の部位と種類がいくつか知られているが、野生株では A2063G が圧倒的に多い。この理由としては、A2063G がもっとも効果的に耐性を誘導し、かつ菌自体の生育に負担をかけない、すなわち変異株としては野生でもっとも“強く”、伝播しやすいことが推測される。

臨床と分離株性状の discrepancy はなにを意味するか

前述のように、耐性菌感染が証明された肺炎患者におけるマクロライド薬投与後の速やかな改善

は通常のマイコプラズマ肺炎の治療経過と差がなく、実際に治療した者には自然経過では片づけられない印象がある¹⁰⁾。

マイコプラズマは種々のサイトカインを誘導する能力を有し、その肺炎の病像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¹¹⁻¹⁵⁾。この点に関し、著者および札幌医大第三内科・田中裕士氏らのグループは、これまでに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¹⁶⁻¹⁹⁾。この点、14, 15 員環マクロライドは気管支上皮細胞あるいはマクロファージなどからのこれら Th1 型サイトカインあるいは IL-8 産生抑制作用を有することが報告されている²⁰⁻²⁸⁾。マイコプラズマ肺炎に対する 14, 15 員環マクロライドの治療効果には抗生剤としての抗菌作用に加えて、その免疫修飾作用が重要な役割を演じているとするならば、耐性菌感染においても臨床的にはマクロライド薬の治療効果が認められた現象を説明できるのではないかと考えられる。

おわりに

幸いにして、現時点では耐性菌感染が証明された肺炎の重症例あるいは肺外発症は報告されていないが、マイコプラズマ感染症では肺炎を伴わない肺外発症のほうがより病像は多彩であり、重症化する場合もある²⁹⁻³³⁾。耐性菌が蔓延しつつある現在、耐性菌感染による重症化を念頭においた診

療と監視体制の強化が必要である。

謝辞：マイコプラズマ耐性菌の研究は，神奈川県衛生研究所微生物部呼吸器系細菌グループ・岡崎則男，大屋日登美，国立感染症研究所細菌第2部第2室・佐々木次雄，久保田眞由美，見理 剛，各氏のご努力の成果である。心より感謝の意を表する。

文献

- 1) Niitu, Y. et al. : *J. Pediatr.*, **76** : 438-443, 1970.
- 2) Niitu, Y. et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **5** : 513-519, 1974.
- 3) Stopler, T. and Branski, D. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **18** : 359-364, 1986.
- 4) Lucier, T. S. et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39** : 2770-2773, 1995.
- 5) Critchley, I. A. et al. : *Clin. Microbiol. Infect.*, **8** : 214-221, 2002.
- 6) Okazaki, N. et al. : *Microbiol. Immunol.*, **45** : 617-620, 2001.
- 7) NCCLS document M7-A4. *NCCLS*, **19** : 63-103, 1999.
- 8) Ludwig, W. et al. : *Syst. Appl. Microbiol.*, **15** : 487-501, 1992.
- 9) Smith, C. B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **276** : 1172-1175, 1967.
- 10) 成田光生・他 : *臨床小児医学*, **48** : 123-127, 2000.
- 11) Arai, S. et al. : *Microbiol. Immunol.*, **34** : 231-243, 1990.
- 12) Kita, M. et al. : *Microbiol. Immunol.*, **36** : 507-516, 1992.
- 13) Opitz, O. et al. : *Immunobiology*, **196** : 575-587, 1996/97.
- 14) Hardy, R. D. et al. : *Infect. Immun.*, **69** : 3869-3876, 2001.
- 15) Yang, J. et al. : *Infect. Immun.*, **70** : 3649-3655, 2002.
- 16) Tanaka, H. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **154** : 1908-1912, 1996.
- 17) Narita, M. et al. : *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **7** : 909-914, 2000.
- 18) Narita, M. et al. : *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, **8** : 1028-1030, 2001.
- 19) Tanaka, H. et al. : *Chest*, **121** : 1493-1497, 2002.
- 20) Oishi, K. et al. : *Infect. Immun.*, **62** : 4145-4152, 1994.
- 21) Khair, O. A. et al. : *Eur. Respir. J.*, **8** : 1451-1457, 1995.
- 22) Fujii, T. et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40** : 1548-1551, 1996.
- 23) Sakito, O. et al. : *Respiration*, **63** : 42-48, 1996.
- 24) Takizawa, H. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **156** : 266-271, 1997.
- 25) Labro, M. T. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **41** (Suppl. B) : 37-46, 1998.
- 26) Koch, C. C. et al. : *J. Antimicrob. Chemother.*, **46** : 19-26, 2000.
- 27) Uriarte, S. M. et al. : *J. Infect. Dis.*, **185** : 1631-1636, 2002.
- 28) Hardy, R. D. et al. : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47** : 1614-1620, 2003.
- 29) Narita, M. et al. : *Pediatr. Infect. Dis. J.*, **14** : 236-237, 1995.
- 30) Narita, M. et al. : *Clin. Infect. Dis.*, **23** : 522-525, 1996.
- 31) 成田光生 : *日本マイコプラズマ学会雑誌*, **27** : 30-33, 2000.
- 32) Narita, M. et al. : *J. Infect.*, **42** : 154-156, 2001.
- 33) 成田光生 : *臨床と微生物*, **30** : 47-51, 2003.

* * *

<病態の理解から診断・治療へ>

マイコプラズマ脳炎

成田光生*

Mitsuo Narita

はじめに

Mycoplasma pneumoniae (以下、マイコプラズマ) 感染症に伴い脳炎が発症する場合のあることは、小児科領域ではよく知られている。麻疹や水痘と異なり特徴的な身体所見がないことから臨床診断が難しく、正確な頻度を算出するのは困難であるが、入院を要し血清学的にマイコプラズマ感染症が証明された患者の4.8%に中枢神経症状が認められたとする報告がある¹⁾。また、感染性脳炎の中では13.1%を占め、麻疹、水痘などと並んで最も頻度の高い感染症のひとつであったという報告もある²⁾。いずれにせよ決してまれなものではない。ただし、臨床医学的方法論が限られていることや適切な実験動物系がないことなどから、その病態・発症機構に関してはほとんどわかっていない。本稿では、現在までの筆者らの経験をもとに、マイコプラズマ脳炎に関する病態、診断、治療を述べる。

1. 病因、病態

マイコプラズマ感染に伴う中枢神経系病変はいわゆる白質脳炎、脳幹脳炎、脊髄炎など解剖学的にさまざまな部位に、単独にあるいは同時に認められる^{1,3)}。また、ギラン-バレー症候群のように明らかに免疫学的機序が推測される病型が存在する一方で、脳脊髄液からマイコプラズマ自体が分離される例も確実に存在する。以上のことなどから、その発症機序が一元的に説明できるものでないこ

とは、古くから一般的に認められている。

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 法で解析した⁴⁾。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^{5,6)}。この現象は国内外の複数の研究施設からの培養法を含めた解析にても実証され^{7,8)}、一つの知見として認知されている。この点、早発性脳炎では炎症部位に菌体自体の存在が必要条件である直接型の機序が、遅発性脳炎では炎症部位には必ずしも菌体自体が存在しない間接型の機序が推測される。

また一般的に、マイコプラズマ感染症を疑うきっかけとされている肺炎との関連でひとつ注意すべき点として、脳炎では必ずしも肺炎を伴っていないことが以前からも指摘されており^{1,3)}、近年の報告もそれを裏づけている^{6,7)}。この点、筆者はPCR法による検索にて、肺炎が認められない場合のほうが、マイコプラズマゲノムが血中に存在する場合の多いことを報告した⁹⁾。肺炎という局所での免疫応答を受けない場合のほうがマイコプラズマはむしろ血中に進入しやすく、時として脳炎(とりわけ早発性脳炎)を発症する要因となっているのではないかと考えられる。

一方で、マイコプラズマ自体には活性化酸素を産生する以外には直接の細胞障害性はなく、疾患を発症するためには宿主との何らかの interaction

* 札幌鉄道病院小児科
〔〒060-0033 札幌市中央区北3条東1丁目〕
TEL 011-241-4971 FAX 011-222-9260

表 1 サイトカインおよび抗 Gal-C 抗体 ELISA キットの特性と生理的範囲

	製造元	検出限界 (pg/ml)	生理的範囲 (pg/ml)
IL-6	富士レビオ (日本)	2.5	<10.0
IL-8	アマシャム (英国)	5.0	<10.0
IL-18	MBL (日本)	12.5	<260
IFN- γ	アマシャム	0.1	<1.5
TNF- α	アマシャム	4.5	<7.5
Gal-C, IgM, IgG	Nishimura ら ¹⁰⁾		初希釈以下

Gal-C: ガラクトセレブロシド

抗 Gal-C 抗体は IgM, IgG いずれも血清が初希釈 160 倍, 脳脊髄液が初希釈 4 倍

生理的範囲に関しては主に血清を対象とした製造元の推奨あるいは筆者自身のデータにもとづくものであり, それが脳脊髄液についても妥当であるかは不確定要素も多く, あくまで参考値として示す。

が必要なことも古くから推測されてきた。1 例として, マイコプラズマの膜成分とヒト赤血球の膜成分 (I 抗原) が交差抗原性を有することが明らかにされ, 自己免疫性溶血性貧血 (寒冷凝集素症) の原因と考えられている。また近年, マイコプラズマの細胞膜には炎症性サイトカイン産生を誘導する作用のあることが明らかにされている。これらのことを考え合わせると, 早発性脳炎=直接型の機序は中枢神経局所におけるマイコプラズマ膜成分による炎症性サイトカイン産生誘導を介しての組織障害であり, 遅発性脳炎=間接型の機序は呼吸器粘膜で増殖したマイコプラズマ膜成分と神経系細胞との交差抗原性を介しての組織障害ではないかとの推論が成り立つ。そこでこの早発性脳炎と遅発性脳炎の機序を探る目的で, 脳脊髄液および血清中の各種サイトカインおよび抗ガラクトセレブロシド (Gal-C) 抗体の存在 (神戸市垂水区保健部・黒木茂一先生のご好意による) を検討した (表 1)。

病的意義において重要と考えられる脳脊髄液を用いての検討結果を表 2 に示した。IL-6, IL-8 はどの病型においても上昇しており, IFN- γ , TNF- α は全く関与していなかった。IL-18 の遅発性脳炎での上昇がやや特徴的であった。抗 Gal-C IgM 抗体は一部の症例で検出された。このうち IL-6 の上昇は非特異的な炎症の結果と考えられる。IL-8 はマイコプラズマ感染以外にも, ウイルス性あるいは

表 2 脳脊髄液中サイトカインおよび抗 Gal-C 抗体測定の結果

	早発性 脳炎 (9 例)	遅発性 脳炎 (4 例)	無熱性 脳炎 (3 例)	無菌性 髄膜炎 (3 例)
IL-6	5/8	2/3	1/3	3/3
IL-8	6/7	3/4	2/3	3/3
IL-18	1/8	4/4	1/3	0/3
IFN- γ	0/8	0/4	0/3	0/3
TNF- α	0/9	0/4	0/3	0/3
Gal-C IgM	2/7	1/3	0/3	0/3
IgG	0/7	0/3	0/3	0/3

Gal-C: ガラクトセレブロシド

早発性脳炎: 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

遅発性脳炎: 同上, 8 日以後に発症した例

生理的範囲をこえた例数/検討例数を示した。

は細菌性中枢神経系感染症においても脳脊髄液中で上昇することが報告されており, 中枢神経系内に炎症性細胞を動員することで発症機構に関与していることが推測される。IL-18 は中枢神経系に関してはマウスの実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症に関与していることが報告されており, マイコプラズマ脳炎の発症機構と関連している可能性はある。抗 Gal-C IgM 抗体に関しては, 神経細胞のミエリンに存在する Gal-C とマイコプラズマ菌体の膜成分に存在する糖脂質が免疫学的に交叉することは証明されている。今回脳脊髄液中において本抗体が存在する例のあることが証明されたのは, 発症機構との関連で注目される¹¹⁾。ただしまだ例数も少なく, 筆者らが検索した範囲では, 発症が早発性か遅発性か, あるいは病変が限局性か広範かなど, 臨床病型と対応して特異的に発症に関与していると考えられる因子は見出せなかった。

II. 病態からみた症候, 検査所見, 診断

マイコプラズマ脳炎に特徴的な症候はなく, 他の一般の脳炎と変わるところはない。

診断も一般のマイコプラズマ感染症と変わるところはなく, 確定診断はペア血清を用いた血清学的診断に頼らざるをえない。なお, 基本的に血清抗体価の高低は脳炎の重症度とは関係ない³⁾。また, 脳脊髄液中のマイコプラズマ抗体の意義であ

るが、たしかに脳炎患者においてマイコプラズマ抗体の髄腔内産生を証明した報告はある。ただ、筆者らを含め多くの検討においては、脳脊髄液マイコプラズマ抗体の高低と臨床病型あるいは臨床的重症度との間に関連は認められていない。脳脊髄液抗体の大部分はおそらく、血清抗体の濃度と血液脳関門損傷の程度に依存する受動的なもので、病的意義は少ないと考えられる。

PCR法による早期診断の可能性であるが、上述のように早発性脳炎においては直接型の機序も考えられ、病初期に得られた脳脊髄液を用いたPCRにより早期診断しうる可能性はある。一方、遅発性脳炎ではそもそも菌体自体が存在していない可能性が高く、脳脊髄液を検索しても診断は難しいものと考えられる。

III. 病態からみた治療

以前の報告ではマイコプラズマ脳炎の予後は良くないとするものが意外に多い¹⁻³⁾。ただ現在の認識では、マイコプラズマ脳炎の予後は決して悪くなく、最近の筆者らのデータでは、回復までの日数は4週間程度かかる場合はあっても、80%強の患者ではほぼ完全に回復している⁶⁾。この差はおそらくマイコプラズマに対する特異的治療法の進歩というよりは、脳炎に対する一般的支持療法の進歩の差ではないかと考えられる。マイコプラズマ脳炎では抗菌薬による特異的治療が奏効したのか自然軽快かは不明な場合も多いが、重症例ではやはり積極的な治療が必要なことはいうまでもない。

前述したように、マイコプラズマ脳炎の発症機構は単一の要因で説明できるものではない。ただしそれが直接型の機序の場合はもちろんであるが、間接型の機序の場合においてもその引き金として、呼吸器粘膜上皮におけるマイコプラズマそのものの活発な増殖がまず脳炎発症の前提条件であると考えられる。この意味において、その後の進展が直接型機序であるにせよ間接型機序であるにせよ、まずは抗菌薬治療が基本であることは間違いない。ただし、くり返しになるが、マイコプラズマ脳炎においては中枢神経系内に実際に菌は存在していない場合も多いと考えられ、「中枢神経系内への移

行を考えてテトラサイクリン系が薦められる³⁾」とは一概にはいえない。発熱からの日数や臨床病型、あるいは経口摂取が可能であるか否かなどに応じて柔軟に対応する必要があると考えられる。

ステロイドの使用に関しては、ギラン-バレー症候群や遅発性脳炎の重症例など、一部の症例では適応となることは間違いない¹²⁾。しかし、これも新たな抗原の供給を断つという意味での抗菌薬を併用しつつ、使用することが望ましいと考えられる。経口薬でよいか静注薬が必要かは状況に応じた選択となる。

さらに新たな問題として、現時点ではまだ報告されていないが、マイコプラズマの薬剤耐性菌による脳炎の発症が危惧される。本稿では紙数の都合上詳論は避けるが、現在の日本ではマイコプラズマ野生株の約17%がマクロライド耐性であると考えられる¹³⁾。したがって、このような耐性菌が脳炎を発症する可能性は、決して小さいものではない。肺炎はほぼ間違いなく宿主の免疫応答による発症であり、菌そのものは宿主の免疫により除去されるのを待って最悪でも自然治癒が期待できるが、脳炎では積極的かつ速やかに中枢神経系内あるいは呼吸器粘膜上皮から菌そのものを除去しなければならない場合も想定される。この際には、当然ながら耐性菌にも有効な抗菌薬が選択されなければならない。クリンダマイシンは多くの場合マクロライドと交叉耐性があるので、ミノサイクリンあるいはニューキノロン系の合成抗菌薬なども視野において考える必要がある¹³⁾。

文 献

- 1) Pönkä A : Central nervous system manifestations associated with serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infection. Scand J Infect Dis 12 : 175-184, 1980
- 2) Koskiniemi M, Vaheri A : Effect of measles, mumps, rubella vaccination on patients of encephalitis in children. Lancet i : 31-34, 1989
- 3) Lerer RJ, Kalavsky SM : Central nervous system disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection : Report of five cases and review of the literature. Pediatrics 52 : 658-668, 1973
- 4) Narita M, Matsuzono Y, Togashi T, et al : DNA diagnosis of central nervous system infection by

- Mycoplasma pneumoniae*. Pediatrics 90 : 250-253, 1992
- 5) Narita M, Itakura O, Matsuzono Y, et al : Analysis of mycoplasmal central nervous system involvement by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 14 : 236-237, 1995
 - 6) 成田光生, 板倉 治, 松菌嘉裕, 他 : 肺炎マイコプラズマ感染症における合併症の診断及び病態解明に関する臨床医学的検討—第2編 中枢神経系合併症例について. *日小児会誌* 99 : 2078-2084, 1995
 - 7) Bitnun A, Ford-Jones EL, Petric M, et al : Acute childhood encephalitis and *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 32 : 1674-1684, 2001
 - 8) Sočan M, Ravnik I, Benčina D, et al : Neurological symptoms in patients whose cerebrospinal fluid is culture-and/or polymerase chain reaction-positive for *Mycoplasma pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 32 : e 31-35, 2001
 - 9) Narita M, Matsuzono Y, Itakura O, et al : Survey of mycoplasmal bacteremia detected in children by polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 23 : 522-525, 1996
 - 10) Nishimura M, Saida T, Kuroki S, et al : Post-infectious encephalitis with anti-galactocerebroside antibody subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Neurol Sci* 140 : 91-95, 1996
 - 11) 黒木茂一 : 脳炎・脳症. *小児科臨床* 52 : 711-716, 1999
 - 12) Carpenter TC : Corticosteroids in the treatment of severe mycoplasma encephalitis in children. *Crit Care Med* 30 : 925-927, 2002
 - 13) 成田光生 : 薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する. *医学のあゆみ* 209 : 545-549, 2004

* * *

マクロライド耐性マイコプラズマの
最近の知見と臨床上の問題点

成 田 光 生

金 原 出 版 株 式 会 社

綜 説

マクロライド耐性マイコプラズマの 最近の知見と臨床上の問題点

成 田 光 生*

要 旨

2000年から2003年までに肺炎患者から得られた肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) 野生株の性状解析の結果、総分離株数76株のうち13株(17.1%)について、マクロライド剤に対する薬剤耐性が認められた。23SリボソームRNAドメインVにおける遺伝子変異の検索による内訳は、A 2063 Gが10株、A 2063 C、A 2064 G、C 2617 Gが各1株であった。マクロライド耐性肺炎マイコプラズマは普遍的に野生に存在している。現時点では耐性菌感染による肺炎が、感受性菌によるそれと比較して必ずしも重症化する傾向は認められていないが、今後その増加による臨床への影響が危惧される。

はじめに

近年、治療に苦慮した臨床的印象から、薬剤耐性の *Mycoplasma pneumoniae* (マイコプラズマ) による感染が疑われた肺炎の発生が全国各地から報告されている。この点に関し筆者らは2000年札幌市において、臨床的に薬剤耐性が疑われた肺炎患者5例からマイコプラズマを分離し、性状解析を行った。その結果1例において、実際にマクロライド耐性菌による感染であったことを証明した¹⁾。一方で、本例を含めその後経験された4例の耐性菌感染が証明された肺炎患者においては、臨床的にはマクロライドが奏効していたという印象がある²⁾。

現在日本でどのような耐性菌がどの程度の頻度で出現しているのか、マクロライド耐性マイコプラズマの最近の知見と臨床上の問題点について述べる。

I. マクロライド耐性マイコプラズマ解析法

マイコプラズマ野生株の分離は、通常の滅菌綿棒にて患者の咽頭あるいは扁桃粘膜を擦過し、自家製のマイコプラズマ専用培地 (PPLO 培地) を用いて行った。

マイコプラズマの薬剤感受性検査としては、分離株を神奈川県衛生研究所に送付し、微量液体培地希釈法 (マイクロプレート法) を用いて、最小発育阻止濃度 (MIC; $\mu\text{g/ml}$) を測定した³⁾。試験薬剤としては、14員環マクロライドとしてエリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、オレアンドマイシン、15員環マクロライドとしてアジスロマイシン、16員環マクロライドとしてジョサマイシン、ロキタマイシン、スピラマイシン、ミデカマイシン、

* 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

キタマイシン, テトラサイクリン系としてテトラサイクリンとミノサイクリン, リンコマイシン系としてリンコマイシン, ニューキノロン系の合成抗菌剤としてノルフロキサシン, パズフロキサシン, レボフロキサシン, トスフロキサシン, シプロフロキサシン, スパルフロキサシン, ガチフロキサシンを用いた.

23 S リボソーム (r) RNA ドメイン V における遺伝子変異の検索は, PCR-直接塩基配列決定法を用いた. 分離株のうち単一コロニーを純培養し, 熱処理により DNA を抽出した. はじめにドメイン V の広い領域を増幅し, 次に 2063 と 2064 番目のアデニンを含む領域および 2617 番目のシトシンを含む領域をそれぞれ増幅したのち, 塩基配列を決定した.

II. 現在の日本の実状

薬剤感受性試験の結果, 2000 年から 2003 年まで筆者らの研究関連施設で分離の野生株においては, 札幌では 15 株中 2 株 (13.3%), 北海道池田町では 11 株中 2 株 (18.2%), 高知県では 6 株中 2 株 (33.3%), 神奈川県では茅ヶ崎市を中心に 44 株中 7 株 (15.9%), 総分離株数にすると 76 株のうち 13 株 (17.1%) について, マクロライド剤に対する明らかな MIC の上昇 (耐性化) が認められた (表 1). 23 SrRNA ドメイン V における遺伝子配列検索の結果, その内訳は, 2063 番目のアデニンがグアニンに置換したもの (A 2063 G と表記, 以下同様) が 10 株, A 2063 C, A 2064 G, C 2617 G が各 1 株であった (図, 2063, 2064, 2617 はそれぞれ大腸菌における 2058, 2059, 2611 に相当). このようにマクロライド耐性マイコプラズマは日本各地から分離されており, この結果は現在の日本における実状を反映していると考えられる.

薬剤耐性マイコプラズマは決してまれなものではなく, 普遍的に野生に存在していることを

表 1 2003 年までに分離された薬剤耐性マイコプラズマ野生株

遺伝子変異	株数	母数	頻度	地域または施設 (年)
A 2063 G	2	15	13%	札幌 (2000, 2002)
	2	6	33%	高知県衛研 (2001)
	6	44	14%	神奈川県衛研 (2003)
A 2063 C	1	11	9%	北海道池田町 (2002)
A 2064 G	1	44	2%	神奈川県衛研 (2003)
C 2617 G	1	11	9%	北海道池田町 (2002)

マイコプラズマにおける 23 SrRNA ドメイン V の変異部位と塩基置換. 2063, 2064, 2617 は大腸菌における 2058, 2059, 2611 に相当する. 耐性株の出現頻度は総数で 17.1%.

示唆している. この点, 1983~98 年の間 (99 年は分離株なし) に神奈川県衛生研究所にて検索された野生株 296 株のうちには耐性菌は 1 株も存在していなかったことから (岡崎則男, 私信), この耐性化は 2000 年以後急速に進行したものと推測される. この理由については不明である. また野生株において A 2063 G が圧倒的に多い理由としては, A 2063 G がもっとも効果的に耐性を誘導し, かつ菌自体の生育に負担をかけない, すなわち変異株としては野生でもっとも増殖力が強く, 伝播しやすいことが推測される.

III. マクロライド耐性マイコプラズマの性状

遺伝子変異の種類から薬剤感受性試験の結果をみると, A 2063 G の変異 (10 株) では 14, 15 員環マクロライドに対しては一律に高度耐性 (検索したいずれの薬剤に対しても MIC が最低希釈濃度以上) であったが, 16 員環マクロライドにおける結果は薬剤により, あるいは株によりばらつきがあり, 一定の傾向が認められなかった (表 2). A 2063 C および A 2064 G の変異 (各 1 株) では 14 から 16 員環すべてのマクロライドに高度耐性であった. C 2617 G では

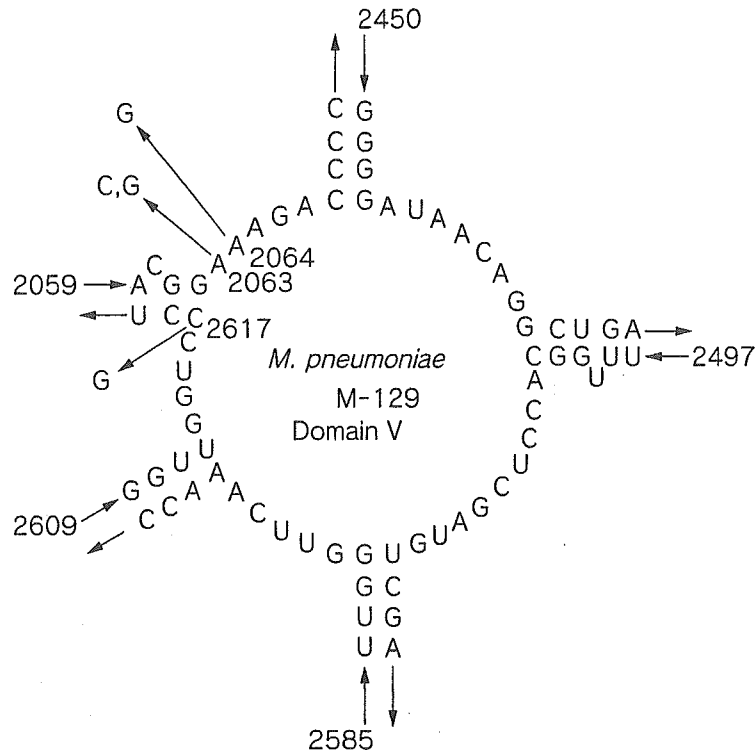


図 マイコプラズマにおける 23 SrRNA ドメイン V の変異部位と塩基置換

2063, 2064, 2617 は大腸菌における 2058, 2059, 2611 に相当する。

表 2 薬剤耐性マイコプラズマ野生株の遺伝子変異と薬剤感受性*1

薬剤*2	A 2063 G (n=10)	A 2063 C	A 2064 G	C 2617 G	標準株 (M 129)
EM (14)	>12.5	>12.5	>12.5	3.125	0.012
CAM (14)	>12.5	>12.5	>12.5	0.78	0.012
RXM (14)	>12.5	>12.5	>12.5	12.5	0.012
OL (14)	>12.5	>12.5	>12.5	>12.5	0.098
AZM (15)	>12.5	>12.5	>12.5	0.012	0.002
JM (16)	6.25~>12.5	>12.5	>12.5	0.049	0.098
RKM (16)	0.195~1.563	6.125	>12.5	0.195	0.049
SPM (16)	6.25~>12.5	>12.5	>12.5	0.78	0.098
MDM (16)	6.25~>12.5	>12.5	>12.5	0.195	0.049
KTM (16)	6.25~>12.5	>12.5	>12.5	0.195	0.049
LCM	>12.5	>12.5	>12.5	12.5	6.25
TC	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78
MINO	0.098	0.098	0.78	0.39	0.78

*1: 数字は MIC; 最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$).

*2: EM; エリスロマイシン, CAM; クラリスロマイシン, RXM; ロキシスロマイシン, OL; オレアンドマイシン, AZM; アジスロマイシン, JM; ジョサマイシン, RKM; ロキタマイシン, SPM; スピラマイシン, MDM; ミデカマイシン, KTM; キタサマイシン, LCM; リンコマイシン, TC; テトラサイクリン, MINO; ミノサイクリン. () 内はマクロライドの員環数.

14, 15 員環マクロライドでは薬剤により MIC は大きなばらつきがみられ, 16 員環マクロライドについては MIC のわずかな上昇は認められるもののおおむね感受性という結果であった。

マクロライド以外の薬剤では, 標準株の MIC 値(表 2) との比較で判断すると, テトラサイクリンとミノサイクリンには感受性, リンコマイシンには耐性, 結果は示していないがニューキノロン系の抗菌剤ではレボフロキサシン, トスフロキサシン, シプロフロキサシン, スパルフロキサシン, ガチフロキサシンに感受性²⁾と考えられる結果であった。

IV. マクロライド耐性化の分子機構⁴⁾

蛋白はリボソームで合成される。このリボソームは 50 S サブユニットと 30 S サブユニットに分かれており, それぞれが rRNA と 20 種類以上の蛋白から構成されている。50 S サブユニットのなかでアミノ酸がつながれポリペプチドが合成されていくが, この際重要な働きをするのが 23 SrRNA である。その中心がドメイン V で, マクロライドはこのドメイン V に結合することによりその機能を阻害し, 蛋白の合成を抑制する。

このマクロライドがドメイン V に結合するうえで重要な部位が 2063 番目と 2064 番目のアデニン (図) であり, これらの部位に置換やメチル化の変異が生ずるとマクロライドはドメイン V に結合できず, すなわち蛋白合成を阻害できず, その菌は完全に耐性化する。またドメイン V はループ状の構造をとっているが, このループを閉じる役割をしているのが 2062 番目のグアニンと 2617 番目のシトシン (図) の塩基結合である。これらの塩基のいずれかに変異が生じて結合が外れるとこのループが緩み, すなわちマクロライドがドメイン V から外れやすくなり, その菌は不完全に耐性化すると考えら

れる。

V. マクロライド耐性マイコプラズマの耐性化機構

マクロライド耐性化のメカニズムとしては, 抗生剤の pressure による selection の結果と考えるのが自然である。現在まで, 実験的にはエリスロマイシンの少量添加培養により同様の point mutation による耐性株が得られること³⁾⁵⁾, また臨床的には薬剤治療が成功したかにも見える肺炎患者からもマイコプラズマが分離しうること⁶⁾⁷⁾が知られている。抗生剤により治療され臨床的には治癒した患者のなかで実際には耐性菌が出現しており, 周囲に排泄され, 感染を起こした可能性が高いと考えられる。

一方で現在のところ, マイコプラズマの薬剤耐性機構として野生株で実際にその存在が証明されているのは, 上述のごとく 23 SrRNA ドメイン V の point mutation のみである。他の病原細菌で明らかにされているメチル化遺伝子や薬剤排出ポンプの存在は見つかっていない。したがって耐性機構がこの point mutation に限られているうちは, この耐性機構が別の感受性菌に伝播されることはなく, またマクロライドの少量持続投与療法により一般細菌あるいは常在菌に耐性が発現し, そこからマイコプラズマに耐性機構が伝播する可能性はないものと考えられる。

VI. マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の臨床症状

筆者を含め, マクロライド耐性が証明されたマイコプラズマ感染による肺炎患者を治療した経験をもつ臨床医は決して多くない。その限られた経験のなかでまず印象としてあげられるこ

表3 マクロライド耐性マイコプラズマ感染症治療薬の選択

薬 剤	耐性株 感受性	マイコプラズマに対する 適応（「肺炎」での適応）	小児の適応	剤 型		
				錠	散	注射
ミノサイクリン	有	無（有）	有	○	○	○
シプロフロキサシン	有	無（有）	無	○	○	○
ガチフロキサシン, スパルフロキサシン	有	有	無	○	×	×
レボフロキサシン	有	無（有）	無	○	○	×
トスフロキサシン	有	無（有）	無	○	×	×

「適応」は保険適応を意味する。マクロライドが有する免疫修飾作用は考慮していない。

とは、耐性菌による肺炎が必ずしも難治性ではなく、少なくとも感受性菌による治療遷延例とは判別できない程度か¹⁾、むしろマクロライド投与により速やかに解熱している場合も多いことである²⁾。おそらく一般的には多くの場合、実際に株が分離されて薬剤感受性が決定しなければ、耐性菌感染とは気づかれないうちに治癒しているものと想像される。

この理由として筆者は、マクロライドの免疫修飾作用（サイトカイン産生抑制作用）がマイコプラズマ肺炎の治療効果として機能しているのではないかと考えているが²⁾、いまだ推論の域は出ていない。今後症例を蓄積しての検討課題である。一方小児科領域で多い髄膜脳炎などのマイコプラズマ感染による肺外発症については、幸い現在のところ耐性菌による感染が証明された報告はなく、その重症度については不明である。

VII. マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の診断

臨床にかかわる問題としてマクロライド耐性マイコプラズマ感染症の診断については、臨床症状からは耐性菌感染は判別できない。またマイコプラズマは増殖に週単位を要するため、培養法ではそれが分離された患者の治療には間に

合わない。培養法に代わるものとして、咽頭擦過物を検体とし、前述のプライマーを用いたPCR増幅と制限酵素切断による耐性遺伝子迅速診断の可能性につき、国立感染症研究所にて現在、検討中である³⁾。

実際、現時点までの保存試料を用いた研究結果においては、PCR法によると2000年以後に関東圏で流行したマイコプラズマの20%以上が耐性変異（すべてA2063G）を有していたというデータも得られている（詳細未公表）。分離培養による耐性菌比率は17%であったが、耐性菌は感受性菌と比較するとやや分離し難い印象があり、培養が成功せずに脱落していることも考えられ、遺伝子検出による比率（20%以上）のほうがより実状に近い可能性がある。

VIII. マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の治療

最後に現時点におけるマイコプラズマ肺炎治療の基本方針をまとめる。現在、耐性菌が過半数を占めた流行は観察されておらず、耐性菌感染による肺炎が必ずしも重症化するという傾向も認められていないことから、やはり第1選択はマクロライド系薬剤が基本であると考えられる。また耐性菌感染による肺炎であっても最終的には自然治癒したか、あるいは発熱から4~5

日経過した例では臨床的にはマクロライド系薬剤が奏効した印象がもたれる場合がある。

一方、肺炎の重症例、あるいは耐性菌が肺外発症を起こした場合には、やはり耐性菌に対し抗菌力が確定している薬剤の投与が必要と考えられる。この際選択の対象となる薬剤を表3にまとめた。耐性菌の感受性、服薬可能性、疾患としての保険適応などについて成人では問題ないが、実際に患者数の多い小児に対する適応を厳密に考慮すると、小児においてはミノサイクリンしかない。この点は問題であり、症例の年齢、重症度などによっては注射剤と散剤のあるシプロフロキサシン、散剤のあるレボフロキサシンなども視野に入れて選択しなければならない場合も出てくるものと考えられる。

おわりに

以上述べたごとく、現在の日本では少なく見積もってもマイコプラズマ野生株の17%、およそ6株に1株はマクロライド耐性菌であり、この数字には大きな地域差はないものと考えられる。しかしながら日常診療上、そのような数字は実感されていないものと思われる。おそらく耐性菌感染であっても、臨床的にはマクロライドが奏効して治癒したと感じられている場合が多いのではないかと想像される。これを自然経過というのは簡単であるが、そうなるとマイコプラズマ肺炎の少なからぬ症例は、そもそも自然経過で治っているということになる。これはやはりマイコプラズマ肺炎には確かにマクロライドが効いている、という経験的印象に反するものである。

そこでマクロライドの治療効果を考えた場合、今後の研究としては、まずマクロライドはマイコプラズマ肺炎に臨床的に効いているということ的前提にして、その効果が感受性菌による感染と耐性菌による感染の間で実際に差がないのか否かを検証し、もし有意な差がないとすればその理由は何か？と研究を進めることが今

後とるべき方向性であると考えられる。

本稿で述べたマクロライド耐性マイコプラズマの研究結果は、とんでん小児科(札幌)山田 諭、池田町立病院(北海道)小児科原田正平、神奈川衛研・微生物部・呼吸器系細菌岡崎則男、大屋日登美、国立感染研・細菌第2部・第2室佐々木次雄、見理 剛、久保田眞由美、諸氏の多大なご努力の成果であり、心より感謝の意を表する。

文 献

- 1) 成田光生ほか：肺炎マイコプラズマ感染症における臨床的クリングマイシン耐性について。臨床小児医学 48：123-127, 2000
- 2) 成田光生：薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する。医学のあゆみ 209：545-549, 2004
- 3) 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
- 4) Vester B, Douthwaite S：Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23 S rRNA. Antimicrob Agents Chemother 45：1-12, 2001
- 5) Lucier TS et al：Transition mutations in the 23 S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 39：2770-2773, 1995
- 6) Smith CB et al：Shedding of *Mycoplasma pneumoniae* after tetracycline and erythromycin therapy. N Engl J Med 276：1172-1175, 1967
- 7) Niitu Y et al：Resistance of *Mycoplasma pneumoniae* to erythromycin and other antibiotics. J Pediatr 76：438-443, 1970
- 8) Matsuoka M et al：Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. Antimicrob Agents Chemother, 2004 (in press)

感染と抗菌薬

Infection and Antimicrobials

別刷

Vol.7 No.3 2004

ヴァン メディカル

● 実例に学ぶ非定型肺炎の診療の実際

1) 小児のマイコプラズマ肺炎

成田光生*

サマリー

マイコプラズマは細菌壁を持たない小型の細菌で、小児の非定型肺炎の主要な病原体である。マイコプラズマ肺炎が他のウイルスや細菌による肺炎と大きく異なる点は、マイコプラズマ自体には強い細胞障害性が無く、その肺炎像の形成にはむしろ宿主の免疫応答が強く関与している点である。このためマイコプラズマによる非定型肺炎の診断と治療には、他の病原体による肺炎とは異なる側面が有る。本稿においては初めに教科書的知識をまとめ、次に肺炎の発症機構および薬剤耐性菌に関する最近の知見を述べる。

キーワード マイコプラズマ肺炎, サイトカイン, 診断, 治療, 薬剤耐性菌

はじめに

Mycoplasma pneumoniae (以下マイコプラズマ) は大腸菌など通常細菌の5分の1程度の大きさの細菌で、菌体を保護する細菌壁を持っていない。また病原性の強いウイルスや細菌と異なり、強力な細胞障害性も無い。これらのことがマイコプラズマによる肺炎の診断および治療に関して特有な問題を提起している。

教科書的知識の整理

① 臨床経過

まず肺炎の一般的経過を図1に示した。感染から発症までの潜伏期間は2ないし3週間とされており、頭痛、倦怠感、発熱、咽頭痛、咳などのいわゆる感冒様症状を呈する。本疾

患の診断に有用な特徴的な身体所見などは無いと言って良い。混合感染が無い限り鼻水が目立たない、即ち乾いた咳であること、また walking pneumonia, 歩き回っている肺炎、とも呼ばれるように胸部写真上では明らかな肺炎の病像が有るにもかかわらず重症感の無い場合が多く、患者が結構活動的であること、などがわずかに特徴的である。そして基本的には無治療でも3週間程度で自然治癒する。

② 診断

現在用いられている診断法を表1にまとめた。感染症診断の基本として培養あるいはPCR法にてマイコプラズマ菌体の存在を証明できれば問題無いが、これらの方法はいずれも一般化されていない。マイコプラズマ感染症を疑った場合、やはり診断の Gold stan-

*札幌鉄道病院小児科・医長(なりた・みつお)

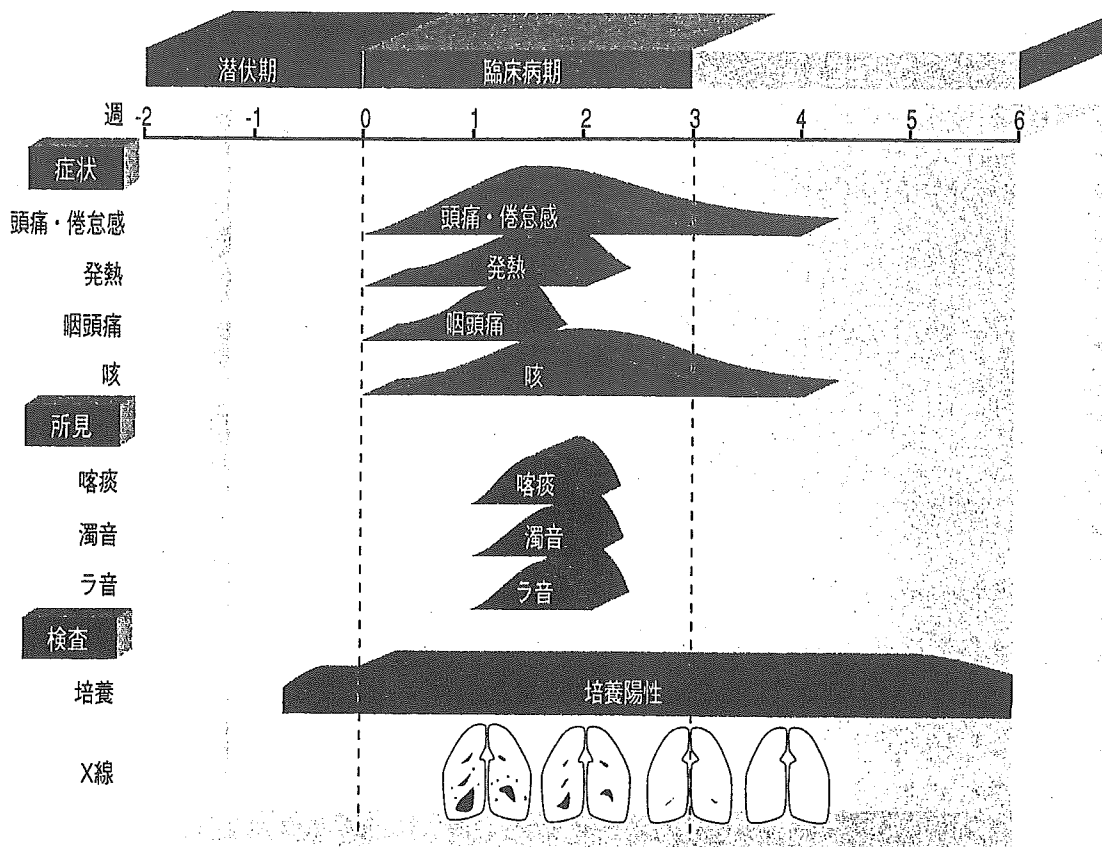


図1 マイコプラズマ肺炎の臨床経過

(Clyde Jr. WA : Clin Infect Dis 17 (Suppl 1) : S32-6, 1993を基に改変)

表1 マイコプラズマ感染症の診断法

直接証明	特徴
分離培養法	分離株の性状解析が可能で研究的意義は大きいですが、熟練と時間を要す。
PCR法	迅速で感度は高いが、信頼性の有る結果を得るまでには熟練を要す。
蛍光抗体法	迅速であるが、蛍光顕微鏡が必要で、また判定に対する慣れを要す。
血清診断	特徴
微粒子凝集 (PA) 法 (古典的には赤血球凝集法)	主としてIgM抗体、従としてIgG抗体を検出する。迅速簡便で、現在最も頻用されている。
補体結合 (CF) 法	IgG抗体を検出する。古典的で信頼性は有るが操作が煩雑で時間を要す。
ELISA法、ウェスタンブロット法	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、専用の器具・器材、および専門の知識を要す。
イムノカード法	IgM抗体を検出する。迅速簡便であるが定性反応であり、有用性は微妙。
寒冷凝集 (CA) 法	IgM抗体を検出する。古典的で、特異性が低い。

dard は血清診断である。ただしこれは原則としてペア血清が必要であり、急性期における診断には難が有る。イムノカード法は特異的IgM抗体を簡便に検出する迅速診断キットであるが、早期診断における有用性は微妙で

ある。

③ 合併症・肺外発症

本稿は基本的に「非定型肺炎」の特集であるが、小児のマイコプラズマ感染症では肺炎の他にも全身諸臓器に及ぶ多彩な肺外症状を

表2 肺炎マイコプラズマ感染症における肺外発症

系統	直接型発症が有力	間接型発症が有力	混在	難解
皮膚	スティブンス-ジョンソン症候群	蕁麻疹, 不定型紅斑, 多型浸出性紅斑		
感覚器		結膜炎, 虹彩炎	中耳炎	突発性難聴
神経系	早発性脳炎	遅発性脳炎, 神経炎, 精神異常	無菌性髄膜炎, 脊髄炎, ギラン-バレー症候群	
心・脈管系	心外膜炎	閉塞性血管炎		心筋炎, 川崎病
消化器系			肝機能障害	膵炎
血液系		自己免疫性溶血性貧血, 血小板減少性紫斑病		伝染性単核球症, 血球貪食症候群, 再生不良性貧血
筋・骨格系			関節炎	筋炎, 横紋筋融解症
泌尿器系		急性糸球体腎炎		

直接型：症状の発現部位にマイコプラズマ菌体の存在が必要（分離培養された証明が有る）。

間接型：症状の発現部位にマイコプラズマ菌体は必ずしも存在しない。

混在：直接型, 間接型いずれの機序による病態も存在する可能性が有る。

難解：責任部位の特定が困難, あるいは機序に関する有力な報告が無い。

表3 マイコプラズマに有効な抗菌薬

マクロライド系	
14員環	エリスロマイシン, クラリスロマイシン, ロキシスロマイシン
15員環	アジスロマイシン
16員環	ジョサマイシン, キタサマイシン, アセチルスピラマイシン, ミデカマイシン, ロキタマイシン
ケトライド系	テリスロマイシン
テトラサイクリン系	テトラサイクリン, ドキシサイクリン, ミノサイクリン
リンコマイシン系	クリンダマイシン
ニューキノロン系	ガチフロキサシン, スパルフロキサシン, レボフロキサシン, シプロフロキサシン, トスフロキサシン
ストレプトグラミン系	キヌプリスチン・ダルホプリスチン合剤

呈することが、成人のそれとの大きな違いである(表2)。ここで重要なことは、以前は確かに肺炎の存在がマイコプラズマ感染症を疑うきっかけであったため、肺外症状を呈した症例でも当然ながら肺炎を伴う場合が多く、「肺炎の合併症」と呼ばれていた。しかしながら近年の多くの症例報告の蓄積によると、マ

イコプラズマ感染症で肺外症状を呈した症例では必ずしも肺炎を伴っていない場合も多く、肺炎と肺外症状は独立した現象であることが明らかになってきた。このためマイコプラズマ感染における肺外症状に対しては、「肺炎の合併症」と呼ぶよりは「肺外発症」と呼ぶほうが適切であろうと考えられる。