

#### 4 治療

前述のごとくマイコプラズマは細菌壁を持っていないことから、抗菌作用として細菌壁の合成阻害を目的としたペニシリンやセフェム系の抗菌薬は無効である。したがって、一般的にマイコプラズマ肺炎の治療としては、細菌の蛋白合成阻害を目的としたマクロライド系抗菌薬が第一選択として用いられ、その他リンコマイシン系，テトラサイクリン系，そして最近では DNA 合成阻害を目的としたニューキノロン系の合成抗菌薬，なども用いられている（表 3）。

### 発症機構と治療に関わる最近の話題

#### 1 宿主の免疫応答と肺炎

マイコプラズマには活性酸素を産生して呼吸器粘膜を障害することの他には、一般細菌やウイルスと異なり直接的な細胞障害性は無い。したがって、マイコプラズマ感染症における肺炎の病像は必ずしもマイコプラズマによる直接侵襲ではなく、宿主の免疫応答がむしろ有害に作用した結果であるということは一般的に認められている。この点、マイコプラズマ感染症における肺炎の病変形成においては様々なサイトカインが産生され炎症が惹

起されている可能性が報告されている。表 4 は筆者および田中ら（本誌次稿も参照のこと）による研究結果<sup>1-5)</sup>，および他者の研究結果も合わせて作成した仮説である。IL-18, IL-12, そして IL-8 などいくつかのサイトカインがお互いに feed back を掛け合いながら、複雑な病像を形成しているものと考えられる。

#### 2 発症機構から見たマクロライドの作用

上述の発症機構から注目されるのがマクロライドの抗炎症作用であり、とりわけ 14 および 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サイトカイン産生を抑制する作用を有することが、多くの研究者により報告されている。すなわちマイコプラズマ肺炎に対する 14 および 15 員環マクロライドの治療効果には、抗菌作用と免疫修飾作用の二面性が有ることが推測される。

図 2 にまとめたが、まずマイコプラズマは粘膜表面でゆっくり増殖する。そして 2～3 週間の潜伏期の後、宿主がこれを認識し免疫応答が立ち上がってくると菌自体の排除が開始されるが、同時に肺炎の病像が形成されてくる。サイトカインの反応は速く、いったん立ち上がると病像の形成は時間単位で進行す

表 4 マイコプラズマ肺炎に対する免疫応答と肺炎の発症病理

|                   | 感染初期                | 介在するサイトカイン         | Th-バランス | 感染中期（肺炎像の形成）          |     |     | 感染後期 | 過剰反応 |
|-------------------|---------------------|--------------------|---------|-----------------------|-----|-----|------|------|
|                   |                     |                    |         | 浸潤細胞                  | 病理像 | X線像 |      |      |
| Innate immunity   | 単核球 / IFN- $\gamma$ |                    |         | 肺炎像の形成には関与しない？        |     |     | 菌体除去 |      |
| Acquired immunity | M $\phi$ / IL-18    | (+)IL-12<br>→ IL-2 | Th-1    | M $\phi$ , リンパ球, 形質細胞 | 間質炎 | 粒状影 | 菌体除去 | 重症化  |
|                   |                     | (-)IL-12<br>→ IL-4 | Th-2    | 好中球                   | 肺肺炎 | 浸潤影 |      | 喘息   |
|                   |                     | IL-8               |         | 好中球                   | 肺肺炎 | 浸潤影 | 菌体除去 | 重症化  |

成田および田中らの研究結果に基づく仮説。

M $\phi$ ；マクロファージ，(+)IL-12；IL-12の存在下，(-)IL-12；IL-12の非存在下。

間質炎；正確には，気管支肺動脈周囲の間質炎

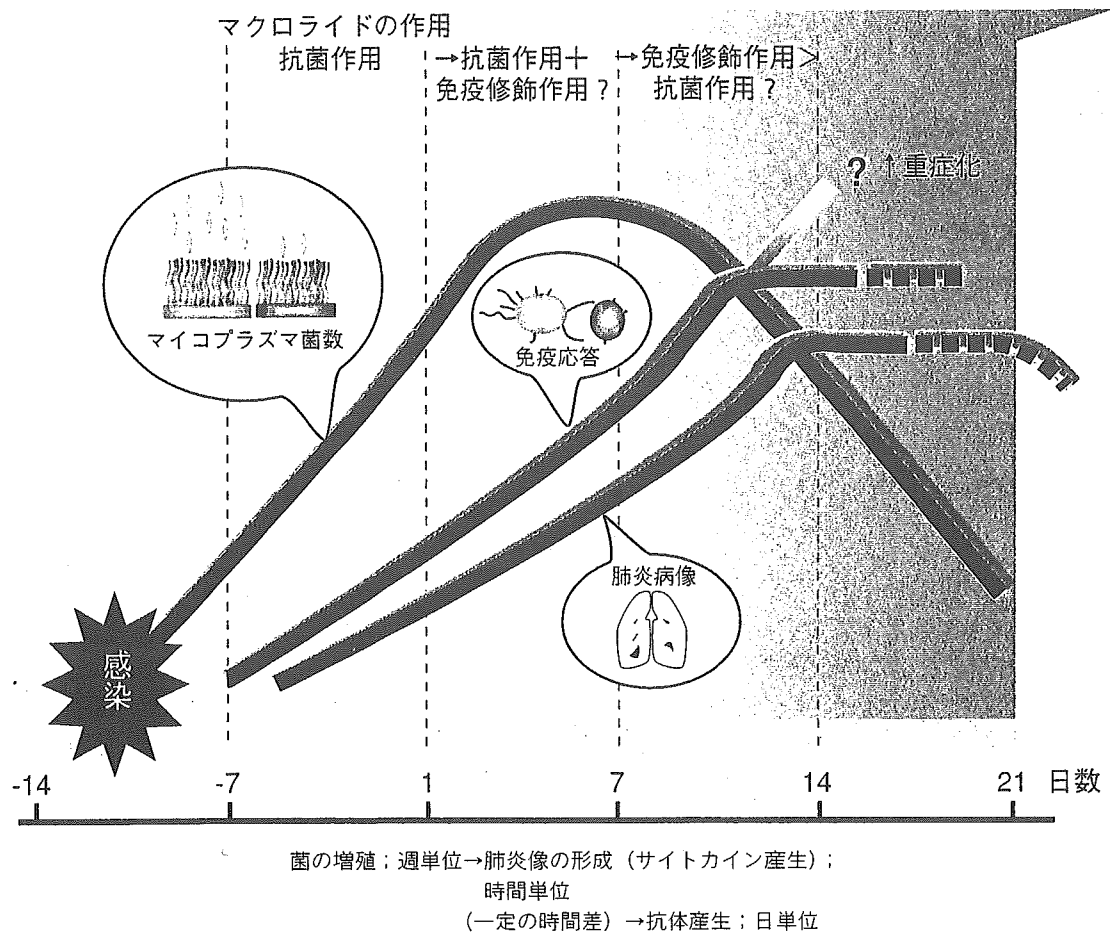


図2 マイコプラズマ肺炎における感染発症と免疫応答

(著者原図)

るものと推測される。そして通常はこの免疫応答は一定のところまで頭打ちになり、肺炎の病像も固定化し、炎症は自然に終息に向かう。

一方最近注目されているのが呼吸窮迫症候群や細気管支閉塞性器質化肺炎を呈するいわゆる劇症化肺炎で、ステロイドが著効を奏することが報告されている。何らかの原因で免疫応答が終息せず無制限に行ってしまった結果ではないかと考えられる。

ここでマクロライド系抗菌薬の効果をまとめると、病初期の感染成立から増殖過程では抗菌薬としての抗菌作用が主体であり、その後、宿主の免疫応答が肺炎の病像を形成していく過程では抗菌作用と免疫修飾作用の両方が重要であり、さらに肺炎の病像が確立された後半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のではないかと仮説が成り立つ。この仮説を臨床の場で実証しているかに見えるのがマクロライド耐性菌による肺炎の経過であり、最後に簡単に解説する。

### 耐性菌に関わる最近の話題

現在の日本ではマイコプラズマ野生株の約2割がマクロライド耐性菌であるが<sup>6,7)</sup>、この数字は多くの医療従事者には実感されていないと思われる。そしてその治療経験の中から意外な点として挙げられることは、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癒遷延例とは判別できない程度か、むしろマクロライド薬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<sup>6,7)</sup>。本稿においては詳述を避けるが、マクロライド耐性菌によるマイコプラズマ肺炎においては、実際に株が分離されて薬剤感受性が決定されなければ、耐性菌感染とは気づかれないうちに治癒している場合が多いものと想像される。本企画のサブテーマである「実例に学ぶ」に即して言えば、耐性菌による肺炎でも臨床的にはマクロライド薬が奏効する現象を説明するうえでは、先に述べたような仮説は整合性が有ると考えている。

文献

- 1) Tanaka H, Honma S, Abe S et al : Effects of interleukin-2 and cyclosporin A on pathologic features in *Mycoplasma pneumoniae*. Am J Respir Crit Care Med 154 : 1908-1912, 1996
- 2) Tanaka H, Koba H, Honma S et al : Relationships between radiological pattern and cell-mediated immune response in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Eur Respir J 9 : 669-672, 1996
- 3) Narita M, Tanaka H, Abe S et al : Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin-18 in the lung, independent of gamma interferon. Clin Diagn Lab Immunol 7 : 909-914, 2000
- 4) Narita M, Tanaka H, Yamada S et al : Significant role of Interleukin-8 in pathogenesis of pulmonary disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Diagn Lab Immunol 8 : 1028-1030, 2001
- 5) Tanaka H, Narita M, Teramoto S et al : Role of Interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. Chest 121 : 1493-1497, 2002
- 6) 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—臨床と分離株の性状との discrepancy は何を意味するか?—。医学のあゆみ 209 : 545-549, 2004
- 7) 成田光生 : 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。小児科 45 : 2004 (印刷中)

|  |   |
|--|---|
| <p>● ヴァン メディカル の好評書</p> <p style="text-align: right;">ホームページ : <a href="http://www.vanmedical.co.jp">http://www.vanmedical.co.jp</a></p> |   |
| <h1 style="margin: 0;">在宅感染対策ハンドブック</h1> <p style="margin: 0;">東邦大学医療短期大学教授 辻 明良 編<br/>東邦大学医療短期大学名誉学長 五島 璣智子</p>                         |   |
| <p>◆在宅医療における感染対策とは? 感染源, 廃棄物の扱い方, 消毒, 医療器具・用具の扱い方など在宅医療で知っておきたい感染対策の実践手びき書。</p> <p>◆訪問看護者をはじめ, 在宅医療スタッフ必携の1冊!</p>                        | <p>B6判 148頁<br/>定価 2,310円<br/>(本体 2,200円 + 税5%)<br/>送料 290円<br/>2001年8月刊<br/>ISBN 4-900799-42-4</p> |

# 小児の肺炎

砂川 慶介 編  
尾内 一信

② 医薬ジャーナル社

## Ⅱ 各論

# 5. マイコプラズマ

### はじめに

肺炎マイコプラズマ, *Mycoplasma pneumoniae* (以下 Mp) は, 小児においても市中肺炎の主要な病原体として知られている。以前は生物学的にはウイルスに近い微生物と見なされていた時期もあるが, 細菌壁を有さないこと, あるいは体性遺伝子の総量が一般細菌の約5分の1であることなどを除けば, その生物学的性状は明らかに細菌のそれに近い。形状はボウリングのピンのような格好をしており, その細く尖っている部分が接着器官と呼ばれ, ここが呼吸器粘膜に突き刺さるように接着することにより感染が成立し, その後の病原性を発揮する上で重要な働きをしている。

感染から発症までの潜伏期間はおよそ2週間から3週間で, 頭痛, 倦怠感, 発熱, 咽頭痛, 咳などの通常の感冒様症状から全身諸臓器に及ぶ多彩な肺外症状まで, 幅広い病像を呈するが, 一般的には原発性非定型肺炎の病原体として知られている。X線上の立派な肺炎があるにもかかわらず重症感の強くない場合が多く, 患者が活動的であることから walking pneumonia, 歩き回っている肺炎, とも呼ばれている。重篤感の強い細菌性肺炎と対比して非定型肺炎といわれる所以である。

ここで重要なのは, 他の細菌やウイルスと異なり, Mp には感染成立後も過酸化水素などの活性酸素を産生して呼吸器粘膜を障害すること以外には, 直接的な細胞障害性がないことである。また宿主が免疫不全の状態では, たとえ肺に Mp の感染が成立しても肺炎の病像をとらないことが, 臨床的にも実験的にも知られている。したがって Mp 感染症における肺炎の病像は必ずしも Mp による直接障害ではなく, むしろ宿主の免疫応答が有害に作用した結果であると

ということが一般的に認められている。

本項においては、できるだけ最新の知見を盛り込むことを旨とし、始めに Mp 肺炎の新しい血清診断法を紹介し、次に Mp 肺炎の発症機構に関する最近の考え方と、それと表裏一体を成す薬剤耐性 Mp に関して解説を加える。

### 1. 診断に関する最近の話題

感染症診断の基本として、培養法あるいは PCR (polymerase chain reaction: ポリメラーゼ遺伝子増幅反応) 法にて炎症部位に Mp 菌体の存在を証明できれば問題ないが、これらの方法はいずれも手技が繁雑であったり、特殊な器械・器具を要することなどから、一般化はされていない。Mp 感染症を疑った場合、やはり診断の gold standard は血清診断である。ただし現在広く用いられている血清診断法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ある。この点イムノカード (IC) マイコプラズマ抗体 (テイエフビー) は微量 (80  $\mu$ L) の血清検体を用いて Mp 特異的 IgM 抗体を簡便に検出する診断キットである。筆者はその早期診断としての有用性に注目して検討を試みたので、その概要を紹介する。なお結果の詳細は別途論文があるので、参照されたい<sup>1)</sup>。

対象は 16 歳以下の小児で胸部写真上肺炎の陰影を呈し、1) 微粒子凝集 (PA: particle agglutination) 法による抗体測定にて、ペア血清で 4 倍以上の変動または急性期すでに 640 倍以上の抗体上昇が認められた場合、2) 咽頭培養にて Mp 分離陽性例、を Mp 感染症と診断した。IC 法の操作は簡単で、最後に青色の発色を呈するか否かの結果を判定するまでの所要時間が約 10 分である。発色の判定は微妙な場合があるので、必ず筆者を含む複数の目で確認した。本研究においては、とりわけ病初期における単一血清による診断可能性に注目し、発熱より 5 病日 (37.5°C 以上の発熱初日を 0 日とした) までに検体が得られた例につき検討を加えた。IC 法においては、製造元 (米国 Meridian 社) は最終の発色における観察時間を 5 分間までと設定しているが、今回の検討にて 5 分で陽性になった例は少なく、同 10 分の観察で青色を呈したのものも「陽性」に加えた。これにより疑陽性が増加し、IC 法の特異性が損なわれる可能性は小さいものと考えられた<sup>1)</sup>。

結果を表 1 にまとめた。上記の基準から最終的に Mp 肺炎と診断され、発熱から 5 日以内に最初の血清検体を得られた 28 例中、10 分間での判定陽性例を含めると約半数が IC 法にて陽性と判断された。したがってこの期間では IC 陰性の場合でも Mp 感染は否定できないものの、陽性と判定された場合、とりわけ PA 法で 160 倍以下の範囲で陽性であった場合には、その後の治療方針に寄与するところが大きかった。非 Mp 肺炎と診断された例で IC 陽性例はなかった。本法は 1 検体単位で行えること、また操作も簡便で、状況により診療中でも保護者に肺炎

表1 発熱から5日以内に得られた血清検体を用いてのイムノカード法によるマイコプラズマ特異的IgM抗体検索結果

| 病日 <sup>a</sup>    | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 計(%)    |
|--------------------|---|---|---|---|---|---|---------|
| Mp肺炎 <sup>b</sup>  |   |   |   |   |   |   |         |
| 陽性(5分)             | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 3(9)    |
| (10分) <sup>c</sup> | 1 | 0 | 4 | 3 | 4 | 3 | 15(44)  |
| 陰性                 | 2 | 2 | 1 | 6 | 2 | 3 | 16(47)  |
|                    | 4 | 2 | 6 | 9 | 6 | 7 | 34(100) |
| 非Mp肺炎              |   |   |   |   |   |   |         |
| 陽性                 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0       |
| 陰性                 | 0 | 1 | 4 | 4 | 8 | 4 | 21(100) |
|                    | 0 | 1 | 4 | 4 | 8 | 4 | 21(100) |

<sup>a</sup>: 37.5℃以上の発熱初日を0日とした。

<sup>b</sup>: 微粒子凝集(PA)法にてペア血清で4倍以上の変動を認められた場合または急性期血清で640倍以上を認められた場合、あるいは咽頭培養にてマイコプラズマ(Mp)分離陽性例。

<sup>c</sup>: イムノカード法による発色の最終判定時間を10分間まで延長した場合に陽性と判断し得た検体数を示した。非Mp肺炎では10分間の判定にても陽性検体はなかった。

の説明などをしながら施行できるところも、1つの利点であると考えられた。

## 2. 薬剤耐性菌に関する最近の話題

最近、「臨床的に」薬剤耐性が疑われたMpによる肺炎の流行が全国各地から報告されている。ここで初期治療にて反応が不十分とされた抗生剤も、クリンダマイシン、クラリスロマイシン、ミノサイクリンなど多様である。この点に関し、筆者は実際にいくつかの薬剤耐性Mp野生株を分離し得たが、そこで判明したことは、「臨床的に」観察された薬剤感受性と、その分離株の実際の性状との間には大きな乖離が存在していたという事実である。この耐性菌の出現が期せずして、Mp肺炎の発症機構の解明と治療戦略の確立へと繋がるものとなる可能性がある。この点について、まず実際に薬剤耐性Mp株が分離された3症例につき略述する。

症例1 9歳女児。発熱3日目に左中肺野の肺炎と診断され、その後7日間連日、クリンダマイシンの点滴静注を受けたが、39度台の発熱が持続した。クラリスロマイシン単剤にての治療に変更後、2日間で解熱し全身状態も改善した。本患者の咽頭からMpを分離し、薬剤感受性試験を施行した結果、この株は臨床的に著効を奏したクラリスロマイシンに対しても耐性(MIC: > 12.5 μg/mL)を示していた。

症例2 12歳女児。発熱翌日からクラリスロマイシンの投与を受けるも、その後2日間40

度までの発熱が続いた。左上肺野に肺炎像を認めたためアジスロマイシンに変更，3日間で解熱，肺炎像も消失した。本例における分離株は14から16員環全てのマクロライドに耐性（アジスロマイシンのMIC： $> 12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）で，ミノサイクリンのみ感受性があった。

症例3 2歳女児。5日間発熱が持続，セフェム系抗生剤で治療されていたが，左中肺野に肺炎像を認めたためアジスロマイシンに変更，翌日には解熱した。アジスロマイシン著効例と考えられたが，分離株はアジスロマイシン耐性（MIC： $> 12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）であった。

これらのうち症例1については，大腸菌，抗酸菌，ヘリコバクター，マイコプラズマ属などでマクロライド系およびリンコマイシン系の薬剤に耐性となることが知られている，23SリボソームRNA（rRNA）ドメインVの2063番目（大腸菌では2058番目に相当）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。この部位に変異が起こった場合，23S rRNAの立体構造に変化が生じ，マクロライド系薬剤はその作用部位に結合できず，マクロライドの中でもとりわけ14員環に対して強い耐性が出現する。この遺伝子変異は以前よりエリスロマイシン少量添加培養という実験的環境下では人工的に形成されることが知られていたが，この変異を有するMp野生株の報告は文献上これまでになく，本例が初例であった<sup>2)</sup>。症例2については，同じ2063番目のAがCに置換していた。上述のごとく，以前からもこの部位におけるGへの置換は実験室株では知られていたが，Cへの置換はMpでは実験室株を含めてもこれまでに報告がなく，この置換の生物学的性状は全く不明であった。本分離株の感受性試験結果から，この置換が14，15，16員環全てのマクロライドに対して強い耐性をもたらすことが判明した。症例3においては，2617番目（大腸菌では2611番目）のCがGに置換していた。以上の結果を表2にまとめて示した。

臨床医学上重要な点として上述3例に共通している事実は，実際の分離株の性状が臨床的には明らかに奏効した薬剤（症例1ではクラリスロマイシン，症例2，3ではアジスロマイシン）に対しても耐性であったことである。この事実を説明するべく，次にMp肺炎の発症機構に関する最近の考え方をまとめる。

### 3. 肺炎の発症機構に関する最近の話題

最初に述べたごとく，Mpには活性酸素の産生以外には直接的な細胞障害性はない。また多くの臨床的あるいは実験的観察により，Mp感染症における肺炎の病像は必ずしもMpによる直接障害ではなく，むしろ宿主の免疫応答が有害に作用した結果である，という考え方は確立されているといえる。ただこの免疫応答とは具体的にどのようなものかという点については未だ十分には解明されていない。この点筆者および共同研究者らは，Mp肺炎の病変形成においては，まずマクロファージが起点となり，一方でTh1型サイトカインの産生亢進により炎



表2 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

| 症例番号 | 年齢性別  | 初期治療（発熱持続日数） <sup>a</sup> | 奏効薬剤（解熱日数）とそのMIC <sup>b</sup> | 遺伝子変異 <sup>c</sup> |
|------|-------|---------------------------|-------------------------------|--------------------|
| 1    | 9歳 女  | CLDM (3 + 7)              | CAM (2) > 12.5                | A2063G             |
| 2    | 13歳 女 | CAM (1 + 2)               | AZM (3) > 12.5                | A2063C             |
| 3    | 2歳 女  | CDTR-PI (1 + 4)           | AZM (1) > 12.5                | C2617G             |

<sup>a</sup>: 抗生剤治療開始までの発熱日数+初期治療開始後の発熱持続日数を示した。

<sup>b</sup>: 単位は  $\mu\text{g/mL}$ 。

<sup>c</sup>: 肺炎マイコプラズマにおける 23S rRNA ドメインVの塩基部位を示した。大腸菌では、同じく 2063 は 2058 番目のA, 2617 は 2611 番目のCに相当する。

CLDM: クリンダマイシン, CAM: クラリスロマイシン, AZM: アジスロマイシン, CDTR-PI: セフトレン-ピボキシル。

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てきた<sup>3-5)</sup>。これらのサイトカインは、基本的には宿主を守る目的で産生されているが、それが1つ間違えると、宿主自身の細胞も攻撃していろいろな疾患を引き起こすことが知られている。

ここで注目されるのが、マクロライドの新作用である。その中でエリスロマイシンやクラリスロマイシンなどの 14 員環マクロライド、およびアジスロマイシンの 15 員環マクロライドには、肺胞マクロファージあるいは気管支上皮細胞からのこれら Th1 型サイトカインあるいは IL-8 産生を抑制する作用のあることが報告されている<sup>6-8)</sup>。以上の evidence を総合して、Mp 肺炎の発症機構とマクロライド薬の作用機序に関する新しい考え方を述べる。

まず気道上皮に感染が成立すると、Mp はその粘膜表面で増殖を開始する。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。そして通常は、宿主の免疫応答は一定のところまで頭打ちになり、それとともに肺炎の病像も固定化し、やがて炎症は自然に終息に向かい、基本的には 3 週間から 4 週間程度で自然治癒する。ここでマクロライド薬の効果を考えると、病初期の感染成立から増殖過程では抗生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、宿主の免疫応答が肺炎の病像を形成していく過程では、抗菌作用と免疫修飾作用の両方が重要であり、さらに肺炎の病像がほぼ確立された時点では、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。このように考えると、耐性株感染において抗菌薬として作用したとは考え難いマクロライド薬が、臨床的には明らかに奏効していたことが説明可能である<sup>9,10)</sup>。

(成田光生)

文 献

- 1) 成田光生, 富樫武弘: 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 (5) : 310-315, 2003
- 2) Okazaki N, Narita M, Yamada S, et al : Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. Microbiol Immunol 45 : 617-620, 2001
- 3) Narita M, Tanaka H, Abe S, et al : Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin-18 in the lung, independent of gamma interferon. Clin Diagn Lab Immunol 7 : 909-914, 2000
- 4) Narita M, Tanaka H, Yamada S, et al : Significant role of interleukin-8 in pathogenesis of pulmonary disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Diagn Lab Immunol 8 : 1028-1030, 2001
- 5) Tanaka H, Narita M, Teramoto S, et al : Role of interleukin-18 and T helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. Chest 121 : 1493-1497, 2002
- 6) Oishi K, Sonoda F, Kobayashi S, et al : Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases. Infect Immun 62 : 4145-4152, 1994
- 7) Takizawa H, Desaki M, Ohtoshi T, et al : Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. Am J Respir Crit Care Med 156 : 266-271, 1997
- 8) Labro MT : Anti-inflammatory activity of macrolides : a new therapeutic potential ? J Antimicrobial Chemother 41 (Suppl B) : 37-46, 1998
- 9) 成田光生: 小児のマイコプラズマ肺炎. 感染と抗菌薬 7 (3) : 281-286, 2004
- 10) 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 - 臨床と分離株の性状との discrepancy はなにを意味するか. 医学のあゆみ 209 (9) : 545-549, 2004

## II. 呼吸器感染症の診断と治療：2) マイコプラズマ・クラミジア・リケッチア感染症

### 1. マイコプラズマ

田中裕士 藤井 偉 成田光生 阿部庄作

日本胸部臨床  
第63巻増刊号別刷  
克誠堂出版株式会社

## II. 呼吸器感染症の診断と治療：2) マイコプラズマ・クラミジア・リケッチア感染症

## 1. マイコプラズマ

Key words: マイコプラズマ肺炎, 細胞性免疫, 自然免疫, 気管支喘息, 薬剤耐性マイコプラズマ菌/*Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, cell-mediated immunity, innate immunity, bronchial asthma, drug-resistant *Mycoplasma pneumoniae*

田中裕士\* 藤井 偉\* 成田光生\*\* 阿部庄作\*

## 1. 最近の動向

マイコプラズマ肺炎 (*Mycoplasma pneumoniae*: Mp) は, 市中肺炎の中では約10~15%を占め, 非定型肺炎中では最も多く, 感染症新法の第5類感染症 (定点把握) として分類されている。小児から若年成人に多いが, 高齢者でも急性呼吸不全の重要な一つとして認識しておく必要がある<sup>1)</sup>。また, 他の細菌との合併感染も多く, 抗菌薬の投与時には注意が必要である。頑固で持続する咳嗽は夜間の睡眠を妨げることが多いのが特徴で, 潜伏期は10~14日間である<sup>2)</sup>。肺炎以外にも上気道感染の原因菌として特に小児領域で重要で, 札幌医大の沼崎ら<sup>3)</sup>は北海道で発生した肺炎921例 (15歳以下) の2000年からの1年間の検討で, 起炎菌の検出頻度は, Mpが27.4%と最も多く, RSウイルス20.4%, インフルエンザウイルス11.9%の順であった。一般に小児では成人と異なり, 上気道と下気道の菌が同じことが多いことから, ウイルスのみでなくMpの上気道感染にも注目が集まっている。最近, 気管支喘息などの慢性気道炎症患者の一部に, Mpの持続感染が関与していることを示す論文<sup>4)~6)</sup>が増えて

きており, マクロライド系の抗生剤投与で気流閉塞が改善したとの報告もあり, ホットな話題を提供している。Mp肺炎は, 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 膜由来の lipoprotein を認識し<sup>7)</sup>, この受容体を介した自然免疫 (innate immunity) 反応成立を支配していると考えられ, その後の多臓器におよぶ interleukin-18 (IL-18), IL-8などを介した細胞性免疫反応や炎症反応を惹起するのではないかと考えられてきている<sup>8)~11)</sup>。また, 薬剤耐性菌の臨床分野での出現<sup>12)</sup>への対応や, 新規抗生剤ケトライド系の知見も得られてきている。

## 2. Mp菌による感染病態

Mp菌は細胞壁をもたないため, リポポリサッカライドやペプチドグリカンなどの細胞壁成分が欠如している。コレステロールを含んでいる PPLO 培地で培養するため一般臨床では分離培養は普及していない。図1に示すように, 経気道的に侵入した Mp は気管支上皮に達すると, 細胞吸着器官 (tip 構造) により線毛上皮に付着する。P1 蛋白 (170 kDa) および P30 蛋白 (40 kDa) はこの tip の先端部に高濃度に集積し, 宿主細胞に直接結合する major attachment protein である。P1 蛋白に対する抗体でこの付着は抑制され, P1 蛋白が欠損した変異株では細胞吸着性が失われ非病原性となることが知られている。また, Mp の菌は付着能が強いほど病原性が強い。この P1 蛋白の遺伝子には塩基配列多型があり, それによって Mp は I 型 (M129 株など) および II 型 (FH 株など) に分けられるが, 病原性の差は認められていない。1983~1993 年までは I 型が流行し, 1991 年頃から II 型が流行し始め 1994 年以降は日本ではほとんど II 型が流行している。

Diagnosis and Current Treatment of *Mycoplasma Pneumoniae* Respiratory Infection  
Hiroshi TANAKA\*, Masaru FUJII\*, Mitsuo NARITA\*\*, Shosaku ABE\*

\* Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, Sapporo

\*\* Department of Pediatrics, Sapporo Tetsudo (JR) Hospital

\* 札幌医科大学医学部第3内科 (〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16)

\*\* 札幌 JR 病院小児科

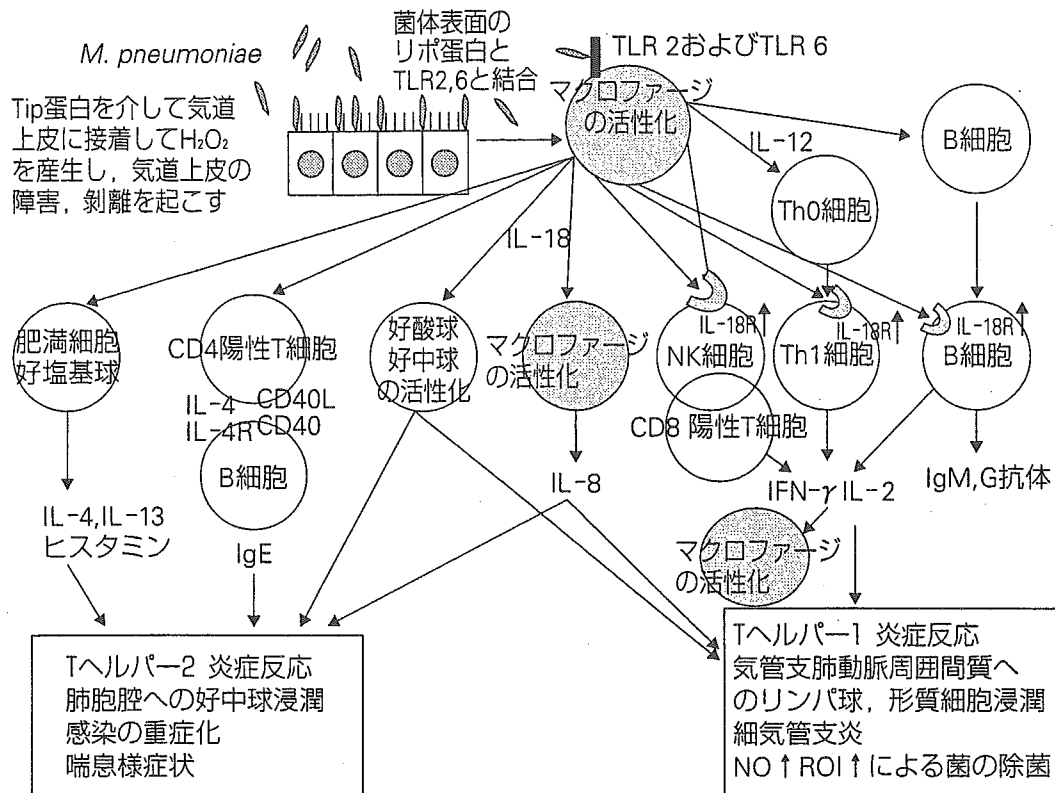


図 1 *M. pneumoniae* の気道感染に続発する免疫学的反応のシエマ (仮説)

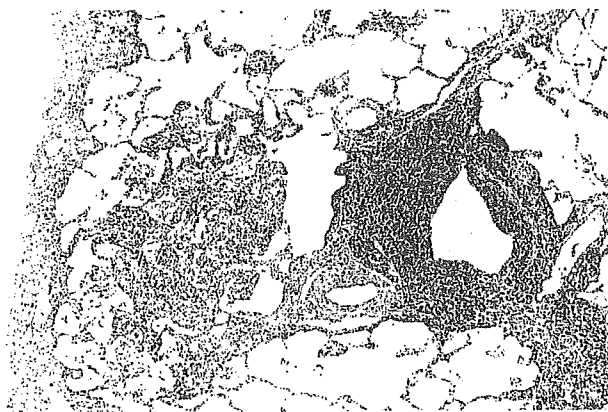
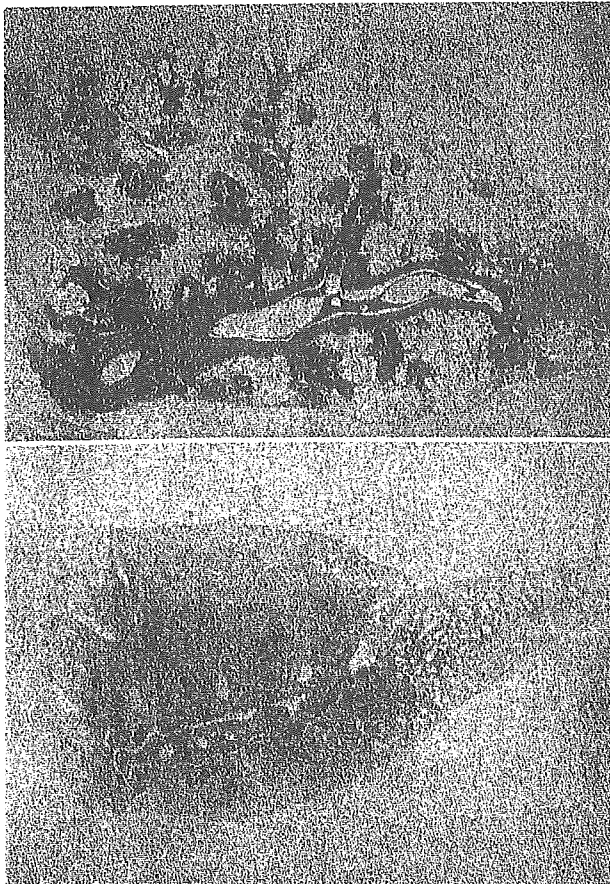


図 2 ヒト *M. pneumoniae* 肺炎の開胸肺生検像  
気管支肺動脈周囲間質に著明にリンパ球などの炎症細胞浸潤があり壁が肥厚している。

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過酸化水素や活性酸素による細胞障害があるがそれらの作用は強くなく、間接障害である菌体成分が引き起こす種々の免疫反応がより重要である。

われわれは、これまでにその免疫反応の場として気管支肺動脈周囲間質病変が重要であると考え種々の検討を行ってきた。ヒトの Mp 肺炎の開胸肺生検組織 (図 2) でも、気管支肺動脈周囲間質にリンパ球を主体とした細胞浸潤が著明に認め

る。マウスモデルでの実験では、IL-2 の投与により非特異的な細胞性免疫を活性化させるとこの病変は亢進し、細気管支におけるマクロファージの集積による粒状陰影が増加した (図 3 a)<sup>8)</sup>。一方、cyclosporin A (CYA) の投与により細胞性免疫を抑制するとこの病変は抑制され、好中球を主体とした肺肺炎が主体であった (図 3 b)<sup>9)</sup>。Th1 反応優位マウス (C57B/6) における *Mycoplasma pulmonis* 感染では IL-2 投与と同様な病変パターンを示し、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<sup>13)</sup>。Mp 肺炎初期には約 60% の症例でツベルクリン反応 (非特異的な細胞性免疫反応の指標として) が病期初期には陰性化する。この陰性化は一時的であり、マウスの *Mycoplasma pulmonis* 感染の検討でも、感染 1~3 週目では非特異的な細胞性免疫反応の指標の一つである羊赤血球における foot pad 皮内反応が低下し、4 週目で感染前のレベルに戻り、感染後 6 週目では逆に亢進した<sup>14)</sup>。一方、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を維持していた症例では粒状陰影が優位となった<sup>15)</sup>。この解釈として、マイコプラズマ感染により惹起されたリンパ球・単球が



a 図 3 マウス *M. pulmonis* 肺炎の  
b 病理組織像

- (a) Interleukin-2 を投与したマウスでは、細気管支肺動脈周囲間質へのリンパ球浸潤が著明で、細気管支から肺胞腔へはマクロファージが集積している。
- (b) Cyclosporin を投与したマウスでは、気管支肺動脈周囲間質の病変は抑制され、肺胞内病変が優位となっている。

肺に集積するために、末梢組織でリンパ球が不足し一時的にツベルクリン反応が陰性化するが、肺病変が終息とともに末梢リンパ球数の増加によりツベルクリン反応が陽性に戻ると考えられる。個人特異的に Th1 反応が有意な宿主においては肺病変へのリンパ球の浸潤があっても、末梢にツベルクリン反応を陽性にできる程度の Th1 リンパ球が残存するため、ツベルクリン反応が陽性のまま残存すると考えている。

一方、Mp 膜由来の lipoprotein はラットのマクロファージからの NO 産生を亢進し、IL-18 は Th1 サイトカイン特に IL-2 の産生亢進によりマクロファージを活性化するので、NO-dependent のマクロファージによる Mp 菌の elimination に関与していると考えられる (図 1)。

### 3. 気管支喘息との関係

IL-18 は当初、interferon (IFN)- $\gamma$  誘導因子として発見されたが、IL-12 の存在下では T-helper 1 (Th1) 反応を促進させ、IL-12 の非存在下では Th2 反応を促進させることが *in vitro* で報告されている。IL-18 が Mp 肺炎局所で増加し、肺病変の広がりと相関することをわれわれは報告した<sup>9)11)</sup>。IL-12 の低下している症例における Mp 肺炎では IL-18 が Th2 サイトカインを活性化させ喘息様病態になることが推測された。また、喘息患者の発作期には血中 IL-18 が上昇す

表 1 マイコプラズマ感染と気管支喘息

Yano T, et al. Am J Respir Crit Care Med 1995; 149: 1348-53.

*M. pneumoniae* 感染による喘息発症症例の報告、感染 2 年後にも気道過敏性亢進があり、*M. pneumoniae* に対する特異的 IgE の証明、菌体膠原に対する即時型皮内反応陽性

Martin RJ, et al. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 595-601.

喘息患者 55 名中 25 名に *M. pneumoniae*、6 名に *C. pneumoniae* が、気管支肺胞洗浄液、気管支生検から PCR 法または培養で陽性

Kraft M, et al. Chest 2002; 121: 1782-8.

PCR で *M. pneumoniae* または *C. pneumoniae* 陽性の気管支喘息では、対照と比較してクラリスロマイシン 6 週間投与により有意に 1 秒量が改善した。

Chu HW, et al. Infect Immunity 2003; 71: 1520-6.

マウスの *M. pneumoniae* 感染で感作前に感染させると IFN- $\gamma$ /IL-4 の比の上昇、感作後に感染させると IL-4 が上昇

ることも報告している<sup>16)</sup>。以前より Mp 感染が喘息を悪化させることが知られているが、最近、PCR による検出を用いた検討で、喘息患者のサブグループにおいて Mp が対象群と比較して有意に検出率が高く、喘息患者の下気道には Mp が持続感染しており、喘息の発症に関与しているのではないかと報告され<sup>16)</sup>、さらに Mp の血中抗体が存在する喘息患者に対してクラリスロマイシンを投与した結果、1 秒量が増加したという続報が発表されている (表 1)<sup>5)</sup>。われわれは、最近 Mp 菌の膜成分が喘息患者末梢血の好酸球を刺激し、好酸球顆粒蛋白の放出を亢進し喘息を悪化させる pathway があることを確認した (未発表)。一方、Mp 菌の膜成分を用いて直接気道上皮細胞である BEAS-2B を刺激したところ、IL-8 の mRNA と蛋白産生が亢進したとの報告もある<sup>17)</sup>。また、Mp 感染症・肺炎で産生亢進する IL-18 はマクロファージから IL-8 産生を誘導することが報告されており、IL-8 による炎症と TGF $\beta$ 1 による線維化の亢進が起こると推測される<sup>10)</sup>。

#### 4. マイコプラズマ肺炎診断

これまで、マイコプラズマ肺炎の確定診断は、胸部単純 X 線写真で肺炎の陰影があり、かつ経過中で血清抗体価 (IHA, CF など) の 4 倍以上の上昇または Mp 菌の感染局所からの証明が必要であった。以前、咽頭ぬぐい液から Mp 菌を DNA プローブで検出する迅速キットが発売されていたが、その検出率が 30% 程度と低かったため、広く臨床応用ができず発売中止となった。この理由として、Mp 菌は気道上皮細胞で増殖し気道被覆液に乗って咽頭に到達すると考えられ、咽頭で増殖しないため、DNA プローブや PCR の技術の問題でなく、検体自体の問題と思われた。また最近、血中のマイコプラズマ特異的な IgM 抗体を検出する「イムノカードマイコプラズマ抗体 (IC)<sup>®</sup>」(テイエフビー) が発売され早期診断に寄与するかと思われた。本キットは判定時間が 10 分と短く外来診療中でも施行可能と大変便利であるが、われわれの小児 Mp 肺炎の検討では、これまでの血清抗体測定と比較してその感度は高くなかった<sup>18)</sup>。このように、血清診断や Mp 菌自体を検出する方法ではマイコプラズマ肺炎の早期



a 図 4 32 歳男性の *M. pneumoniae* 肺炎の胸部単純 X 線像 (a) および CT 像 (b)。

CT 像では気管支肺動脈周囲間質の肥厚像と娘枝を主体とした浸潤影が認められる。

診断は容易ではないと思われる。

#### 5. Mp 肺炎のパターン

Mp 肺炎の胸部単純 X 線所見はさまざまな陰影のパターンを呈する (図 4) が、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。われわれは、Mp 肺炎における肺病変の場を、pathological-radiological correlation の立場から、図 5 に示す 3 つの病変に分けて検討した<sup>19)</sup>。気管支肺動脈周囲間質病変は、気管支周囲および併走する肺動脈周囲間質におけるリンパ球、形質細胞などの炎症細胞浸潤であり、単純 X 線および CT 所見では気管支壁の肥厚像 (bron-

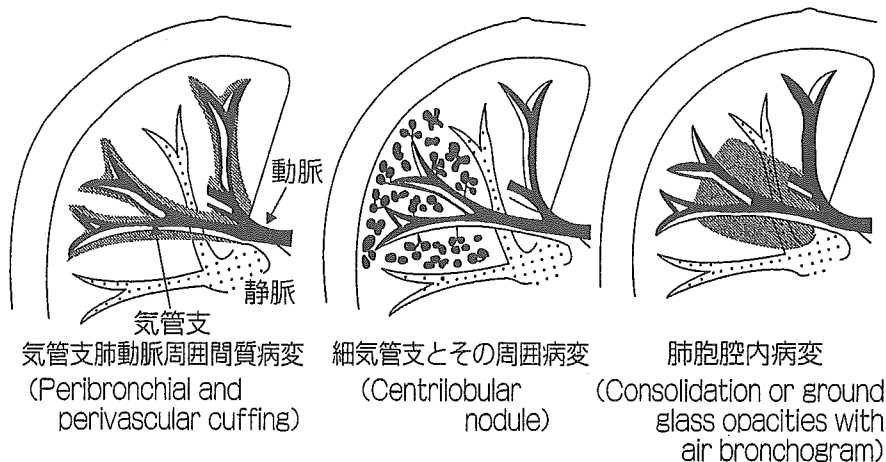


図 5 *M. pneumoniae* 肺炎における病理の場を考慮した CT 像のパターン

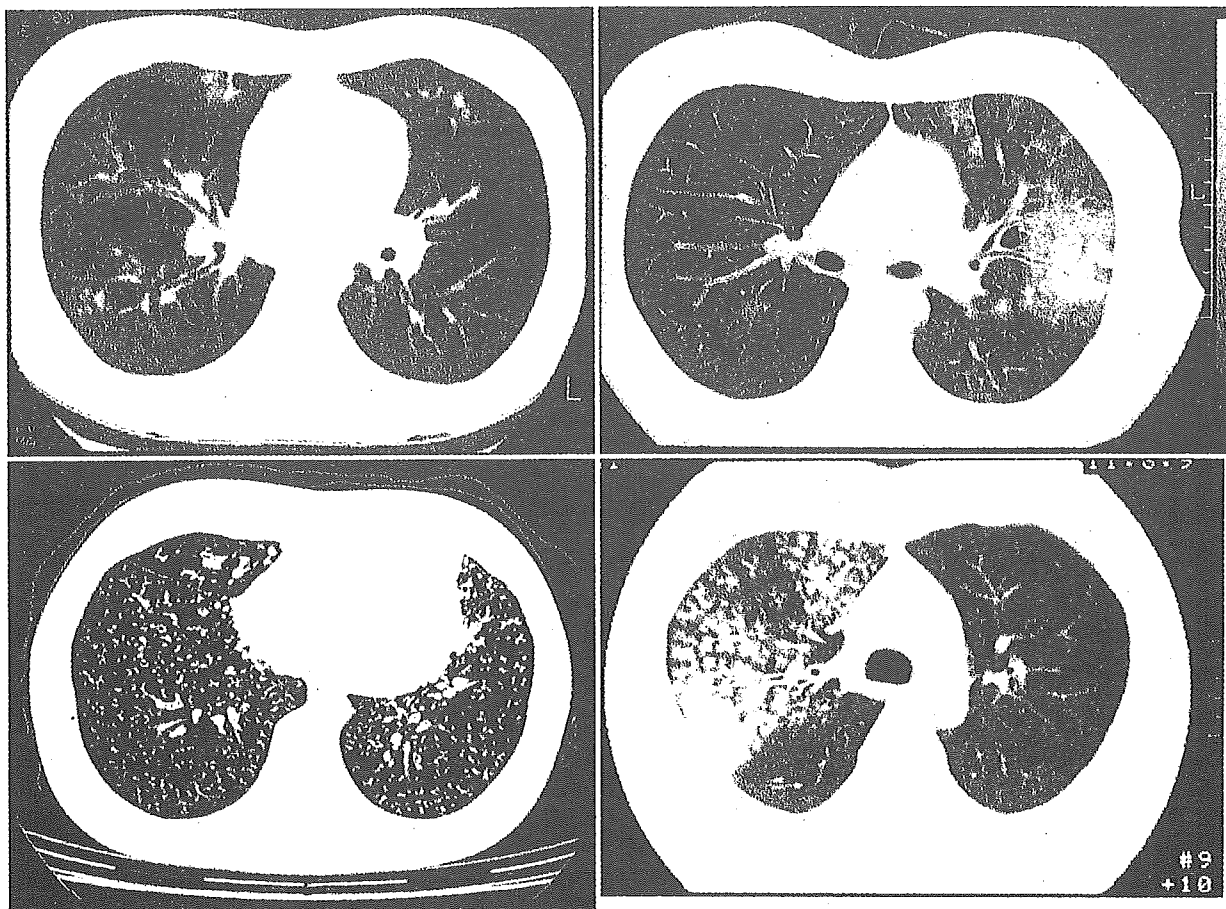
cho-vascular bundle thickness または peribronchial and perivascular cuffing) として認められる (図 6 a)。細気管支とその周囲病変は、細気管支壁への炎症細胞浸潤と細気管支内腔へのマクロファージの集積および肉芽性病変 (granulation) であり、胸部単純 X 線および CT 像では、細気管支陰影に連続する細葉、小葉中心性の粒状陰影 (centrilobular nodule) として見られる (図 6 c, d)。さらに、肺腔内の滲出液、炎症細胞の浸潤病変は他の細菌性肺炎と共通な浸潤陰影 (consolidation or ground glass opacities with air-bronchogram) として認められるが (図 6 b)、肺炎球菌による肺炎と異なり細気管支および細気管支内腔病変 (いわゆる bronchiolitis obliterance with organizing pneumonia like lesion) のため容積減少を伴いやすいのが特徴である<sup>19)</sup>。成人 Mp 肺炎 95 例の CT 像を用いた解析では<sup>20)</sup>、気管支肺動脈周囲間質病変が 75% の症例に認められ、肺野浸潤陰影のない部位でも認められることが特徴である。また、細葉、小葉中心性の粒状陰影は 65% に見られ、特に浸潤陰影が消失した後も 4 週間以上 CT 像で観察すると残存していることがある。また、初期からいくつかの葉にまたがりこの粒状陰影のみを呈する場合もあり、呼吸機能では末梢気道閉塞所見を呈するが、細気管支の病変が Th1 反応に傾きマクロファージの活性化により Mp 菌自体は排除され、感染症のコントロールという立場からは改善しているが、Th1 過剰反応による細気管支閉塞が存在するものと推測しており (図 6 c)、このような症例には短期間のステロイド剤の投与が有用と思われる。

Mp 肺炎では肺炎球菌性肺炎とは逆に、容積減少を伴った浸潤陰影、粒状陰影が複数の肺葉にまたがって存在することが多い。また、Mp 肺炎では気管支肺動脈周囲間質陰影の拡大 (気管支壁の肥厚像) が、肺腔陰影のないところでも存在し、鑑別点として有用と思われる (図 4)。

## 6. Mp 肺炎治療の原則

第 1 選択はクラリスロマイシンなどのマクロライド系、マクロライド耐性菌による肺炎でも、マクロライドの抗炎症作用のため奏効する場合がある。肺炎の重症例やマクロライド系が無効の場合には、ミノサイクリン、ケトライド系、マイコプラズマに感受性があるニューキノロン系への変更が必要である。われわれは、マウスのマイコプラズマ肺炎モデルにおいて、菌に対して十分な感受性のあるミノサイクリンの単独治療群、ミノサイクリンとプレドニンの併用治療群、プレドニン単独治療群と比較したところ、ミノサイクリンとプレドニンの併用治療群がミノサイクリン単独治療群よりも肺炎の治癒率がよかった。また、プレドニン単独群では菌が全身に散布してしまったことから、プレドニンの単独治療は危険であり、有効な抗生物質の併用が必須であると考えられた<sup>21)</sup>。また、プレドニン併用のタイミングについてのマウスでの検討では、感染 3 日目から使用した方が、7 日目から使用したよりも病変の消失率はよかったことから、免疫抑制剤を投与する場合には感染初期の方がより有利であることが示唆された。しかし、臨床への応用を考慮すると、病初期に確実な診断が難しいこともあり、呼吸不全を伴





a | b 図 6 成人 *M. pneumoniae* 肺炎の各所見の典型 CT 像。  
 c | d (a) 気管支肺動脈周囲間質病変は、気管支周囲および併走する肺動脈周囲間質におけるリンパ球、形質細胞などの炎症細胞浸潤であり、気管支壁の肥厚像 (broncho-vascular bundle thickness または peribronchial and perivascular cuffing) として認められる。  
 (b) 肺胸腔内の滲出液、炎症細胞の浸潤病変は他の細菌性肺炎と共通な浸潤陰影 (consolidation or ground glass opacities with air-bronchogram) として認められる。  
 (c, d) 細気管支とその周囲病変は、細気管支壁への炎症細胞浸潤と細気管支内腔へのマクロファージの集積および肉芽性病変 (granulation) であり、胸部単純 X 線写真および CT 像では、細気管支陰影に連続する細葉、小葉中心性の粒状陰影 (centrilobular nodule) として見られる。

う重症例などごく限られた症例に対してのみ過剰な免疫反応による重症化を抑制するという理由で、短期間のステロイド薬の併用が考慮されるべきである。

### 7. 薬剤耐性マイコプラズマ菌の出現

われわれは、小児のマイコプラズマ肺炎症例で、クリンダマイシン点滴を7日間行ったが胸部単純 X 線写真は改善せず逆に悪化し、クリンダマイシン耐性と考えられた9歳女児の症例で、クラリスロマイシン単独の治療を開始したところ2日間で著明に改善した症例を経験し<sup>12)</sup>、この症例から分離した Mp を遺伝子解析したところクラリスロマイシン耐性株であった。このことは菌に

対する感受性がなかったのにもかかわらず、肺炎が改善したことから、肺炎の自然治癒の時期に一致したか、またはクラリスロマイシンの抗炎症作用によることが推測される。14員環マクロライド系薬剤には、抗菌作用以外にも気道上皮細胞からの IL-8 産生抑制作用を持つことから、図1に示したように IL-8 は Mp 肺炎の病変形成に重要なケモカインであり、これを抑制する作用を持つことは治療薬として有利と考えられた。また、マクロライド系薬剤は Mp の 23S リボソーム RNA ドメイン V に結合して、アミノ酸転移反応を抑制し蛋白合成を阻害する。23S リボソーム RNA ドメイン V の 2063 番目アデニンが 14 および 15 員環マクロライドの結合部位として重要であり、

この2063番目アデニンが他の塩基に置換されるとマクロライドの作用点が失われるため耐性化する。前述した症例のグラリスロマイシン耐性株は、23SリボゾームRNAドメインVの2063番目アデニンがグアニンに置換されていたことが判明している。また、最近この2063番目のアデニンがシトシンに置換されたMp耐性株が世界で初めて分離され<sup>22)</sup>、いずれの耐性菌もP1遺伝子塩基配列多型のII型であった。最近発売されたケトライド系抗菌薬は23SリボゾームRNAドメインIIとVの2カ所に結合するため、マクロライド系薬剤の唯一の結合部位であるドメインVが変異しても結合できるため、マクロライド耐性菌にケトライド系が有効である可能性があり今後の検討が必要である。

### 文 献

- 1) 田中裕士, 泉川欣一, 阿部庄作. 高齢者のマイコプラズマ肺炎. *Geriatric Medicine* 2002; 40: 1615-8.
- 2) 泉川欣一. ヒトのマイコプラズマ症: マイコプラズマ・ニューモニア感染症. *マイコプラズマ学会雑誌* 1996; 23: 15-23.
- 3) Numazaki K, Chiba S, Umetsu M, et al. Etiological agents of lower respiratory tract infections in Japanese children. *In vivo* 2004; 18: 67-72.
- 4) Martin RJ, Kraft M, Chu H, et al. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 595-601.
- 5) Kraft M, Cassell GH, Pak J, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002; 121: 1782-8.
- 6) Kraft M, Cassell GH, Henson JE, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* in the airways of adult with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1001.
- 7) 審良静男. 病原体認識に関わる Toll-like receptor ファミリー. *日本マイコプラズマ学会雑誌* 2002; 29: 1-7.
- 8) Tanaka H, Honma S, Abe S, et al. Effects of interleukin-2 and cyclosporin A on pathologic features in mycoplasma pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1908-12.
- 9) Narita M, Tanaka H, Abe S, et al. Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin-18 in the lung, independent of gamma interferon. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 909-14.
- 10) Narita M, Tanaka H, Yamada S, et al. Significant role of interleukin-8 in pathogenesis of pulmonary disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 1028-30.
- 11) Tanaka H, Narita M, Teramoto S, et al. Role of interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 2002; 121: 1493-7.
- 12) 成田光生, 中山雅之, 山田 論, ほか. 肺炎マイコプラズマ感染症における臨床的クリンダマイシン耐性について. *臨床小児医学* 2001; 48: 123-7.
- 13) 田中裕士, 田村 弘, 阿部庄作. マウス *Mycoplasma pulmonis* 肺炎におけるヘルパー T 細胞亜集団の肺病理像への影響. *日感染症誌* 1998; 72: 342-6.
- 14) 田中裕士, 岡田春夫, 菅原洋行, ほか. マウスのマイコプラズマ感染症におけるヒツジ赤血球に対する遅延型アレルギー反応. *アレルギー* 1986; 35: 1122-5.
- 15) Tanaka H, Koba H, Honma S, et al. Relationship between radiological pattern and cell-mediated immune response in *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Eur Respir J* 1996; 9: 669-72.
- 16) Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, et al. Interleukin-18 might reflect disease activity in mild and moderate asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 331-6.
- 17) Chmura K, Bai X, Mitsuzawa H, et al. *Mycoplasma pneumoniae* antigen-induced IL-8 production in BEAS-2B bronchial epithelial cells: studies of signaling mechanism. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A851.
- 18) 成田光生, 富樫武弘. 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. *感染症誌* 2003; 77: 310-5.
- 19) 田中裕士, 小場弘之, 森 拓二, ほか. マイコプラズマ肺病変のCT像. *臨放* 1985; 30: 979-86.
- 20) 田中裕士, 阿部庄作, 田村 弘. マイコプラズマ肺炎の画像診断: 特にCT像について. *日本マイコプラズマ学会雑誌* 1997; 24: 85-7.

- 21) 田中裕士, 岡田春夫, 山岸雅彦, ほか. マイコプラズマ肺炎における prednisolone の投与意義: マウス感染モデルを用いて. 日胸疾会誌 1994; 32: 42-7.
- 22) 成田光生. マイコプラズマ肺炎. 砂川慶介, 尾内一信, 編. 小児の肺炎. 大阪: 医薬ジャーナル, 2003 (印刷中).
-

最新医学・第59巻・第12号 (2004年12月号 別刷)

特集 呼吸器感染症研究の最前線

## マイコプラズマ感染時の宿主反応

田中裕士 成田光生

最新医学社