

麻疹の二大死因は肺炎と脳炎であり、5歳以下あるいは20歳以上で多い。合併症は年少ほど死に至る危険性が高い。ウイルス性肺炎は病初期に認められるが、発疹期を過ぎても解熱しない場合には細菌性肺炎を考慮すべきとされる。起因菌としては、肺炎球菌、インフルエンザ菌、化膿レンサ球菌、黄色ブドウ球菌などが多い。巨細胞性肺炎は成人の一部、あるいは細胞性免疫不全状態時にみられる特徴的な肺炎である。一般に予後不良であり、死亡例も多い。

中耳炎は麻疹患者の約5～15%にみられる最も多い合併症の一つである。細菌の二次感染により生じる。乳様突起炎を合併することがある。喉頭炎および喉頭気管支炎の合併症も多い。心筋炎、心外膜炎を合併することもある。麻疹の経過中半数以上に、一過性の非特異的な心電図異常がみられる。

1,000例に0.5～1例に脳炎などの中枢神経系合併症を発症する。発疹出現後2～6日に発症することが多いが、麻疹の重症度と脳炎発症には相関はない。患者の約60%は完全に回復するが、20～40%に精神発達遅滞、けいれん、行動異常、神経聾、片麻痺、対麻痺などの後遺症を残し、致死率は約15%である。

亜急性硬化性全脳炎 (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE) は麻疹ウイルスに感染後、学童期などに発症する特徴的な中枢神経疾患である。知能障害、運動障害が徐々に進行し、ミオクローヌスなどの錐体・錐体外路症状を示す。発病までの期間は、麻疹罹患例で平均7年を要し、麻疹ワクチン接種例では平均3年で発病する。麻疹ウイルスの中枢神経系細胞における持続感染により生じるが、本態は不明である。

麻疹初感染時の症状はほとんどが軽症であるが、その後もウイルスのM (matrix) 蛋白、H蛋白、F蛋白の発現に欠損が認められる欠損ウイルス粒子として存在し続ける。in situ reverse transcriptase-PCR (in situ

RT-PCR) により、ウイルス RNA が患者の神経系細胞や血管内皮細胞から検出されたという報告もある。発症から平均6～9カ月で死の転帰をとることもある。発生頻度は、麻疹罹患患者10万人に1人、麻疹ワクチン接種者100万人に1人である。診断は、麻疹の既往歴の確認、血清中の麻疹抗体価 (HI, CF 抗体価) の異常高値 (> 1 : 1280)、髄液中の麻疹抗体の検出などによる。

3. 特殊な麻疹の病型

i) 修飾麻疹 (modified measles)

不十分な免疫下に麻疹ウイルスが感染した場合は軽症の不全型麻疹を発症することがある。潜伏期が14～20日に延長し、前駆期症状は軽微か欠落し、コプリック斑は出現しないことが多い。発疹は急速に出現するが、融合しない。通常合併症はなく、経過も短い。要因としては、移行抗体の残存、 γ -グロブリン投与、secondary vaccine failure (SVF) 状態などがある。

ii) 異型麻疹 (atypical measles)

現行の麻疹ワクチン接種以前は、生ワクチンの発熱率が高く、不活化ワクチンと併用されていた時期があった。不活化ワクチン接種2～4年後に自然麻疹に罹患した際に異型麻疹がみられることがある。4～7日続く39～40°C台の発熱、肺炎、肺浸潤と胸水貯溜、発熱2～3日後に出現する特徴的な非定形発疹が主な症状で、コプリック斑を認めることは少ない。全身症状は1週間くらいのうちに好転し、発疹は1～3週で消退する。回復期の麻疹 HI 抗体価は通常の麻疹に比して著明な高値をとる。

4. 麻疹の診断と治療

ウイルス分離、麻疹特異的 IgM 抗体の検出、急性期と回復期のペア血清での麻疹 IgG 抗体の有意な上昇の確認によって実験室内診断は可能である。わが国では臨床症状のみで診断することが多かったが、抗体測定には、赤血球凝集抑制法 (hemagglutination inhi-

bition : HI), 中和法, ゼラチン粒子凝集法 (particle agglutination : PA), ELISA 法などが用いられている⁵⁾。ウイルスは通常, 咽頭拭い液, 血液などから分離され, カタル期から発疹出現後3日以内の分離率が高い。

ウイルス分離には従来ヒト腎細胞や Vero 細胞を用いて行われてきたが, 細胞変性効果 (CPE) が出現するまでに数週間を必要とした。マーモセットの B 細胞を EB ウイルスでトランスフォームした B95a 細胞⁶⁾や SLAM 遺伝子を組み込み, 発現させた Vero/SLAM 細胞⁷⁾ではウイルス野生株が高率に早期より分離される。麻疹では特異的な治療法は確立されていない。

II. 麻疹の予防とワクチン

麻疹の感染力は極めて強く, 度々集団発生を引き起こしてきた。麻疹は学校保健法に基づく第二種の伝染病に属し, 登校基準としては, 「発疹に伴う発熱が解熱した後3日を経過するまで出席停止とする」とされている。

国内の麻疹ワクチンは, 1966年から, 不活化ワクチン (K : killed vaccine) と生ワクチン (L : live vaccine) の併用法 (KL 法) によって接種が開始された。これは L ワクチン接種前に K ワクチンを接種することにより発熱の軽減化などが考えられたためである。K ワクチンによって感作された後に自然麻疹に罹患したときに, 異型麻疹の発生が問題となった。また, K ワクチンを先に接種することにより L ワクチンによる抗体獲得が得られない場合があることなどから, KL の併用は中止となった。

1969年以降は高度弱毒生ワクチン (FL : further attenuated live vaccine) の単独接種に切り替えられた。1978年から開始された定期麻疹ワクチン接種は FL ワクチンが採用された。現在わが国で市販されているワクチンは, 武田薬品工業の Schwarz-FF8 株, 北里研究所の AIK-C 株, 阪大微研の CAM

株, 千葉血清研の TD97 株の4社由来株ワクチンである。Enders の分離した Edmonston 株由来の AIK-C 株, Schwarz-FF8 株と, 阪大微研で分離した田辺株由来の CAM 株, TD97 株を起源としており, 最終製品はニワトリ胎児胚細胞 (CE 細胞) で増殖したウイルスを含む培養上清を精製して作られている。これらのワクチンは凍結乾燥品であり, 使用時添付の溶解液 (蒸留水) 0.7ml で溶解後, 0.5ml (力価5,000TCID₅₀/0.5ml以上) を皮下接種する。

その後, 安定剤として含まれていたゼラチンがアナフィラキシーショックを含む重篤なアレルギー反応の原因となることが判明し, 1996年から1998年にかけて除去あるいは低アレルギー性ゼラチンへの変更等の改良が加えられた。

1989年, わが国においても MMR ワクチン (統一株) が導入され, 定期接種のワクチンとして麻しんワクチン, MMR ワクチンのどちらを接種してもよいことになった。ところが, MMR ワクチン中に含まれるおたふくかぜワクチン株による無菌性髄膜炎の多発が問題となり, 製造メーカー独自の株を使用した自社株 MMR ワクチンへの切り替えが行われた。これも無菌性髄膜炎多発の解決には繋がらず, MMR ワクチンは1993年に接種中止となった。

現行麻しんワクチンによる免疫獲得率は95%以上と報告されている。接種後の反応としては発熱が約20~30%, 発疹は約10%に認められる。いずれも軽症であり, ほとんどは自然に消失する。

1歳前にワクチン接種を受けた場合は, 1歳以降に再接種 (この場合は定期接種として実施) する必要がある。また, γ グロブリンを投与された後は, 6カ月未満の乳児と同様の理由で効果が得られないため, 3カ月間は接種を行わない。川崎病などの治療で大量療法を受けた場合には, 6カ月間あける必要が

表1 感染症法に基づく麻疹に関する報告のための基準

○診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下の3つの基準をすべて満たすもの。

1. 全身の発疹(回復期には色素沈着を伴う)
2. 38.5℃以上の発熱
3. 咳嗽、鼻汁、結膜充血などのカタル症状
なお、コプリック斑の出現は診断のための有力な所見となる

○上記の基準は必ずしも満たさないが、診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、病原体診断や血清学的診断によって当該疾患と診断されたもの。

ある。

2003年の「感染症の予防および感染症の患者に対する医療に関する法律」(感染症法)改正に伴い、麻疹は4類感染症から5類感染症に分類変更になった。全国約3,000カ所の小児科定点より毎週報告がなされているが、報告のための基準は表1の通りである。

III. WHOの麻疹根絶計画と対策の現状

WHOは、毎年世界で3,000万人以上の麻疹患者と875,000人の麻疹による死亡者が発生しているものと推計している。この死亡数は、全世界の感染症による死亡数14,025,000人のうち、6.24%を占め、単独の病原体としては最大の死亡原因である。

2000年、全世界において麻疹による死亡率を低下させるために、WHOは国連児童基金(UNICEF)、米国疾病管理予防センター(CDC)とともに、「麻疹による死亡率減少と地域的な排除のための世界麻疹排除対策戦略計画(Global Measles Strategic Plan for Measles Mortality Reduction and Regional Elimination)」を策定した⁷⁾。具体的な目標を設定し、死亡率減少と地域的排除のための活動を進めるための枠組みを示し、1回目の

麻しんワクチン接種に加えて、補足的な予防接種活動として、すべての小児に2回目の接種機会を与えることを勧奨している。これにより、これまで接種を受けなかったかあるいは1回目の接種で免疫を獲得しなかった児のすべてに対して麻疹に対する免疫をつけることが可能である。また、この対策活動を行うにあたり、風疹の予防接種およびサーベイランス活動を組み入れていくことが勧奨されている。

現在わが国は、中国、インド、その他の途上国とともに、第一段階である制圧(control)期に含まれている。オーストラリアなどのオセアニア諸国の多くは第二段階の集団発生予防(outbreak prevention)期に、またアメリカ大陸、ヨーロッパ、南アフリカや中近東の一部は、すでに排除(elimination)期としての対策が進んでいる。

米国、カナダなど内因性の麻疹伝播を排除している国では、ワクチン接種率が95%を超えている(米国のデータは2回接種の接種率が91%、1回接種の接種率は96%)。この高い接種率は入学・入園時での麻しんワクチン接種がその条件として要求されていることが大きいと考えられる。これらの国での患者発生はほとんどが輸入例であり、米国の輸入例中第一位は日本からの輸入例である⁷⁾⁸⁾。

イギリス、フランス、イタリア、ドイツなどでも、ワクチン接種の方針はMMRワクチンの2回接種であるが、その接種率は80~90%で、年間の麻疹患者は数千から一万人程度の発生があり、毎年10人までの死亡が報告されている(表2)。

途上国においては、まず可能な限り定期接種において、1回のワクチン接種を徹底することを目標としている。しかし、2回接種方針をとっても定期接種のみでは、全体の接種率を上げることは不可能である。そこで補足的予防接種キャンペーンを行い、対象期間中、対象地域におけるすべての小児に対して

表 2 先進国での麻疹患者発生数と予防接種率

国名	接種方法	接種率	患者数	死亡数
米 国	MMR 2 回接種	91% (19~35カ月児, 2 回接種) 以前の 1 回接種の接種率は96%	100人 人口10万当たり 0.04	2001年 2 人
カナダ	MMR 2 回接種	96% (2 歳児における接種率)	28人 (確定診断例, 1999年)	データなし
イギリス	MMR 2 回接種	88% (1999/2000年に 2 歳になる児のコホート)	72人 (確定診断例, 2001年)	2 人
フランス	MMR 2 回接種	84.2% (2 歳児 2000年) 90% (6 歳児 2001年)	10,000人 (推計値 2000年)	10人以下
ドイ ツ	MMR 2 回接種	84.6%	人口10万当たり 46.8	データなし
イタリ ア	MMR 2 回接種	80%程度 (2 歳児, 2000年)	人口10万当たり 60	7 人

麻疹ワクチンを一斉接種することにより、予防接種率を上げようとしている。

2 回接種の目的は、1 回接種で免疫獲得が困難なもの (primary vaccine failure, PVF) に獲得させることと 1 回目で獲得された免疫を増強させる (学校等での集団発生を予防する) という 2 点である。その結果、1 回接種で免疫を獲得したが、年数の経過と共に免疫の低下が起こり修飾麻疹、非典型麻疹として発症する SVF に対してもある程度の効果が期待できる。

麻疹の潜伏期間中に出国した日本人海外旅行者が現地で発症した事例が報告され、日本は麻疹の輸出国であるとの不名誉な指摘も受けている。今後の問題点としては、SVF の増加、妊婦麻疹およびそれに関連する新生児麻疹の発生、流行地域への旅行時の罹患・再罹患などが考えられる。

これらの問題の解決のためには95%以上のワクチン接種率の向上後に適切な時期に麻疹ワクチンを追加接種する必要がある。また麻疹ワクチンの改良、次世代ワクチン開発のための研究を進めることも重要である。世界的には麻疹制圧 (control) から集団発生予防 (outbreak prevention), 排除 (elimination) にむけ目標が設定され、さらには根絶 (eradication) に関する議論がなされて

表 3 WHO が区分している麻疹排除に向かう各段階

- 第一段階：制圧(control)期
麻疹は恒常的に発生しており、頻回～時に流行が起こる状態、麻疹患者の発生、死亡の減少を目指す時期
- 第二段階：集団発生予防(outbreak prevention)期
期全体の発生を低く抑えつつ集団発生を防ぐことを目指す時期
- 最終段階：排除(elimination)期
国内伝播はほぼなくなり、根絶(eradication)に近い状態

いる (表 3)。

1 歳未満の麻疹は死亡を含む重症化率が高いため、定期接種として、生後 9 カ月前後を麻疹ワクチン接種対象年齢にしている国々が途上国を中心に少なくない。麻疹対策の進んでいない地域では、多くの乳児が麻疹患者と接触する可能性が高く、乳児への早期接種は乳児感受性者群の割合を減少させる効果が期待される。

麻疹罹患の危険性が少ない先進国では、1 歳以上を接種対象としている。WHO では、生後 9 カ月以下の児に罹患する可能性が高い流行状態であればあくまで一時的に、生後 6 カ月児からの乳児への接種も可能としてい

る。CDC では、麻疹に罹患する危険性が高ければ、生後6カ月より麻しんワクチン接種を行い得るとしているが、1歳未満で接種を受けた場合には生後12～15カ月で再接種を行うべきであるとしている。

IV. わが国の麻疹の現状と対策

わが国の年間患者数はこの10年間で明らかに減少しているものの、いまだに定点届け出数25,000人前後、推計で10～20万人程度の発生がある²⁾。年齢別報告数は、2歳以下が全報告数の半数を占めている。わが国の小児へのワクチン接種率は最近全国平均で80%に達したが、地域によっては50～60%と低い状況にある。麻疹に感染することなく、麻しんワクチン未接種のまま成長した成人も麻疹（成人麻疹）の増加も問題となっている。

わが国の麻疹患者は、2001年には年間28.6万人と推計され、米国の116人（2001年）と比較すると約2,500倍の発生率であった。2001年に報告された麻疹患者の年齢は、1歳23%、0歳15%、2歳10%で、0～2歳が報告患者の47%を占めたのに対し、2003年は、0歳は16%で変わらなかったものの1歳19%、2歳7.3%に減少した。3～9歳は不変であった。

年長児の麻疹の割合は2001年10～14歳11%、15～19歳3.5%、20歳以上2.1%であったのに対し、2003年はそれぞれ15%、6.3%、3.7%に増加した。1984年や1991年の流行後は、患者数が少なくなると1～4歳の割合が増加し5歳以上の割合が減少しているが、2001年の流行後は、2002年、2003年と患者数が減少したにもかかわらず、1、2歳の割合が減少して、5歳以上の割合が増加している。ゼラチン粒子凝集反応法（PA法、1：16以上陽性）による2002年度の1歳の麻疹抗体保有率は73.2%で、前年度（43.9%）に比べて上昇していたが、2003年度は61.9%と低下している。

1歳児の麻しんワクチン接種率も45%から78%に増加しており、2001年から始まった「1歳になったらすぐに麻しんワクチン接種を」のキャンペーンが功を奏したと考える。一方、0歳児の抗体陽性者は0～5カ月児で83%から67%、6～11カ月児で32%から14%に減少し、移行抗体の消失時期が早くなっていることが推定された。麻疹はこの10年間、春季を中心とする流行を繰り返してきたが、2004年は全国単位では、流行と呼べる程の発症者の増加はみられなかった。

現在のわが国では乳児が罹患するリスクは途上国と同程度に高いと思われるが、死亡率、重症化のリスクは先進国と同程度に低いと考えられる。わが国においても、麻疹流行時の生後6～11カ月児への予防接種は個人予防、集団予防の視点から緊急接種としての必要性が検討されるべきであるが、この年齢における現行ワクチンの効果および安全性は十分評価されていないのが現状である。平常時における乳児への接種の導入については更に継続的な検討が必要である。

平成18年4月1日から予防接種法に基づく麻疹および風疹に係わる定期の予防接種において乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチンの2回接種が実施されることになった。麻しんおよび風しんワクチンの接種においては、予防接種法施行令で定める対象者は、第1期月齢12カ月～24カ月に達するまで、第2期5歳以上7歳未満で2期は就学1年前から就学前日までの間にあるものとされた。

経過措置としては平成18年4月1日前に麻しんまたは風しんのいずれか一方の単抗原ワクチンの定期接種を受けたものに関しては第2期の接種対象としないものとされた。平成18年4月1日以降に5歳以上7歳未満となるものでいずれの予防接種を受けていないものは第2期の予防接種の対象者となった。

特定の地域において、複数の麻疹患者が短期間に確認された場合には、急速な感染拡大

表4 麻疹根絶のためのWHO認証麻疹研究・検査施設の役割

- 1) ウイルスの伝播の監視と証明
流行の確認, 流行初期の臨床診断の確認, 症例の確認, 実験室内診断に伴う確定診断による認定, 麻疹ウイルス株の同定と分離株の遺伝子的特徴の確認
- 2) 集団における感受性者の監視
予防接種推進に伴う麻疹感受性者の年齢分布の確定, 広報活動と反響に関する評価
- 3) ワクチン接種後の有害事象に関する研究
- 4) 標準的実験室的手法による各国麻疹検査室の評価
- 5) 各国麻疹検査室の技術維持のための講習会・ワークショップ等の開催
- 6) 実験室間ネットワークおよび研究者間の情報交換体制の構築

が懸念され、流行対策の措置が必要である。家庭や集団生活の場（保育園、幼稚園、学校、職場など）において麻疹に関する知識の普及をはかるとともに、患者と感受性者との接触を減らすように務めるなど、小児を取り扱う医療機関において麻疹の再認識を深める必要性も指摘されている。

同一集団から麻疹患者が発生した場合には、個人予防の視点から、成人を含む感受性者に対して麻しんワクチン接種、ガンマグロブリン製剤の緊急避難的投与等の迅速な感染防御対策も必要である。

V. 麻疹根絶における検査・研究施設の役割

麻しんワクチン接種後に野外ウイルスに暴露されると、症状は出現しないものの、感染することにより免疫力を保持あるいは高めるブースター効果があると考えられる。一時期のわが国のように、患者数がある程度減少した状況では、その機会が少なく、年長者の麻疹患者が増加する現象が認められる。これら

の対策として、前述のようにわが国でもMRワクチンの2回定期接種が決定されたところである。

麻疹対策においてわが国は、自国の麻疹対策を見直し、WHOの麻疹根絶対策戦略計画による徹底的なワクチン接種と監視活動（サーベイランス）強化を推進し麻疹の排除、根絶を図る必要がある。このように麻疹ウイルスを効果的に封じ込め、根絶へと導くためには、ワクチンの二回接種とともに、疫学的監視体制とウイルス学および遺伝子学的特性に基づいた科学的監視体制の充実が不可欠である⁹⁾。

また西太平洋地域の各国に対し技術支援を行い、2012年根絶の目標達成にむけて国際的責務を果たす必要がある。元来、わが国の麻疹に関する基礎的研究レベルは世界のトップクラスとの評価を受けていたので、科学技術および研究成果の面でも西太平洋地域のみならず世界的貢献が期待されている。

国立感染症研究所麻疹室は、これまでの麻疹研究の実績から麻疹根絶の目標達成のための検査研究施設として、WHOの国家麻疹検査施設（National Measles Laboratory）、地域麻疹レファレンス検査施設（Regional Reference Laboratory）、世界麻疹特別検査施設（Global Specialized Laboratory）の三つに指定されることになった。サーベイランスの中心研究施設であるWHO認証麻疹研究・検査施設としては表4の各事業を積極的に推進する必要がある。

国内の麻疹対策のためには中央および地方の公衆衛生担当者が、十分にサーベイランスを活用することも重要である。麻疹の流行的発生にあたっては、適正な疫学調査を行い、原因の検討、対策の立案、実施を行う必要がある。

おわりに

国内の麻疹対策はもちろんのことである

が、わが国は西太平洋地域の各国に対し技術支援を行い、2012年根絶の目標達成にむけて国際的責務を果たす必要がある。また科学技術および研究成果の面でも西太平洋地域のみならず世界的貢献も期待されている。

以上のことから、多数の麻疹野生株を収集し、そのゲノムの解析を進め、変異による病原体の構造や機能の変化、病原性の変化を解明するとともに、信頼度の高い迅速診断法ならびに有効性と安全性の高い新たなワクチンを開発する必要がある。麻疹根絶にむけての取り組みにおいて感染制御の観点から市民の教育、啓蒙活動が最も重要であることは言うまでもない。

文 献

- 1) World Health Organization. Progress in reducing global measles deaths : 1999-2002. *Wkly Epidemiol Rec* 79 : 13~24, 2004
- 2) 国立感染症研究所 感染症情報センター. 麻疹の現状と今後の麻疹対策について, 2002
- 3) Dorig RE, Marcil A, Chopra A, Richardson CD : The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell* 75 : 295~305, 1993
- 4) Tatsuo H, Ono N, Tanaka K, Yanagi Y. : SLAM (CDw 150) is a cellular receptor for measles virus. *Nature* 406 : 893~897, 2000
- 5) Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ : Diagnosis of measles with an IgM capture EIA : The optimal timing of specimen collection after rash onset. *J Infect Dis* 175 : 195~199, 1997
- 6) Kobune F, Sakata H, Sugiura A : Marmoset lymphoblastoid cells as a sensitive host for isolation of measles virus. *J Virol* 64 : 700~705, 1990
- 7) Rota P A, Rota J S, Redd S B, Papania M J, and Bellini W J : Genetic analysis of measles viruses isolated in the United States between 1989 and 2001 : Absence of an endemic genotype since 1994. *J Infect Dis* 189 : S160~164, 2004
- 8) Tipples G A, Gray M, Garbutt M, Rota P A and the Canadian Measles Surveillance Program : Genotyping of measles virus in Canada : 1979-2002. *J Infect Dis* 189 : S171~176, 2004
- 9) World Health Organization. Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses : new genotypes and reference strains. *Wkly Epidemiol Rec* 78 : 229~232, 2003

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆

感染と抗菌薬

Infection and Antimicrobials

別 刷

Vol.8 No.4 2005

ヴァンメディカル

はじめに

ウイルスは病院（院内）感染においても一般的な病原体であり、その病原性および臨床症状は多岐にわたる。ウイルス感染症の診断は抗原、抗体、ゲノムおよび特異抗体の検出、ウイルス分離、組織中のウイルス粒子または封入体の検出などによって得られるが、一般病院では日常的にこれらの検査を行うことは困難なことも少なくない。ウイルス感染症の流行状況には季節的な変動が認められるものもあり、診断の際の参考となることも多い。

冬季の主なウイルスによる院内感染

1. 消化器系ウイルス感染

消化器感染に関連する主なウイルスには、ノロウイルス、ロタウイルス、アストロウイルス、アデノウイルスの一部など、経口感染により急性胃腸炎をもたらすものがある。またエンテロウイルスであるポリオウイルスのように経口感染により咽頭や消化管に感染した後に脳や脊髄などで発症するものもある。A型肝炎ウイルスとE型肝炎ウイルスも経口感染するが、肝臓が主な感染増殖部位である。

これらのウイルスは糞便中に排泄され、ヒトからヒトへ糞便—経口感染するため、飲食物、手指、器具などの衛生管理が重要である。中には気道感染を発症するものも含まれ、乳児院などの閉鎖的小集団においてしばしば流行を繰り返す。乳幼児の間では汚染された玩具を口にするにより感染することもある。感染予防のためには糞便および汚染された手袋、ガウンなどの処理が問題となる。マスクは気管洗浄などの特殊な場合を除き、一般には不要である。

ノロウイルスについては70°Cの加熱や1,000ppm次亜塩素酸ナトリウムによる消毒効果を示唆する報告がある。アデノウイルス、ロタウイルスについては、アルコール、

* 国立感染症研究所ウイルス第三部第三室・室長（ぬまざき・けい）

200~1,250ppm 次亜塩素酸ナトリウム、ポビドンヨードなどの比較的良好な不活性化作用が報告されている¹⁾。一般にエンベロープを有するウイルスの消毒は、高水準消毒薬または熱水によるか、念入りの洗浄、清拭により物理的にウイルスを除去した上で、仕上げとして500~1,000ppmの次亜塩素酸ナトリウム液やアルコールを用いる¹⁾。

便器、フラッシュバルブ、水道ノブ、ドアノブなどはアルコールにより清拭する。ベッドパンはフラッシュャーディスインフェクターで処理する。エンベロープの無いウイルスを念頭に置いた手洗いは、流水による手洗いでウイルスを物理的に除去することが基本であり、手洗い後に速乾性消毒薬を適用するかポビドンヨードスクラブで手洗いをする。

ロタウイルスによる冬季の急性胃腸炎は乳幼児に多いが、ノロウイルスによるものは成人に多い。症状は嘔吐、発熱、下痢などであるが、ロタウイルスの場合は灰白色の水様便を特徴とし、脱水を起こすこともある。感染経路は汚染された水、食品を摂取することによる経口感染と、患者の糞便中に排泄されたウイルスの接触伝播による糞便-経口感染(二次感染)である²⁾。ノロウイルスは生カキなどによる食中毒の起因子であるが、施設内、病院内で二次感染としての集団感染も多発している。

2. 気道系ウイルス感染

症状は軽微なものから重篤なものまで幅が認められる。気道感染を起こすウイルスにはインフルエンザ、パラインフルエンザ、respiratory syncytial (RS)、アデノ、エンテロ、ライノ、コロナなどが知られている。感染経路は飛沫感染および汚染された手指および器物を介しての感染であるが、予防的措置としては患者の隔離、マスク、ガウン、手袋の使用および手洗い、うがいの励行や手指の消毒などがあげられる。インフルエンザの流行では高齢者では肺炎などの重篤な合併症を起こす場合が多く、しばしば死因となる。小児の脳炎、脳症の合併が社会的にも問題となっているが、ワクチン接種、抗ウイルス薬の投与も日常的に行われている。

インフルエンザウイルスでは咳嗽などによる飛沫感染が主である。RSウイルスなどではウイルスで汚染された手指による鼻粘膜や眼粘膜への接触感染が多い。かぜ症候群症例などを診療する際には、原因微生物が不明であることが多く、飛沫感染のみならず接触感染するウイルスも多いため、病院感染対策にはマスク着用とともに手指消毒も重要である。

インフルエンザは世界的に流行を続けている呼吸器系感染症であり、北半球では1~2月を中心とする冬に流行する。感染性が強く、多くの健常人が感染し、発熱、頭痛、腰痛、筋痛、上気道炎、全身倦怠感などのかぜ症候群様症状を起こす。通常は1週間程度で自然緩解する。病院内でもインフルエンザ集団感染が多発しており、医療従事者のワクチン接種が重要な予防策である。

インフルエンザウイルスはA型、B型、C型の3属に分類され、A型はさらに抗原性の種類により、鳥インフルエンザウイルスも含めて、15種類のH抗原、9種類のN抗原に分類される。通常ヒトに感染しうるA型はH 1~3かつN 1~2であり、B型、C型もヒトに感染する。日本を含め世界的に流行しているのは、A(H1N1)型(ソ

連かぜ), A (H3N2) 型 (香港かぜ), B 型の 3 種類である。過去には A (H2N2) 型ウイルスの大流行があり, 近年は A (H1N2) 型による感染もみられる。

重症急性呼吸器症候群 (severe acute respiratory syndrome : SARS) は非定型肺炎を特徴とした呼吸器感染症である。下痢を伴う場合も多く, 呼吸管理や集中治療を要する重症例もしばしば発生する。致死率は14~15%といわれ, 老人に重症例が多く, 小児はあまり罹患しない。集団感染事例の多くが病院感染であり, 病院における対策が重要である。消毒の対象物は患者の気道分泌物, 糞便, 吐物, 血液, 体液などで汚染された箇所, 患者に使用した器具・物品や病室等である。一般にコロナウイルスの消毒薬感受性は良好であるが, アルコールないし500~1,000ppm 次亜塩素酸ナトリウムによる清拭または30分浸漬, あるいは80°C10分間の熱水消毒などにより行う。

冬季のウイルスによる院内感染の対策と課題

院内感染防止の目的で感染者の隔離も行われる。ハイリスク患者の隔離や見舞客の制限も行われている。手洗いの励行のみならず, ガウンやゴーグルの使用も効果的である。感染対策の専門スタッフの編成も実施可能な場合は感染防止に関する効果が報告されている。ウイルス院内感染の効果的な予防のためには日常的に実施が可能な迅速診断法の確立が不可欠であるが, 実際には簡便な診断用キットの入手が困難であったり, 保険診療上の点数の設定の無いウイルス検査も多い。

症状が認められない場合でも無症候性のウイルス排出も認められるため, 感染源になりそうな部位や物に接触した場合には滅菌消毒 (不活化) が必要である。

おわりに

冬季のウイルス感染は閉鎖された空間で急速に拡大することが特徴であり, 感染症サーベイランスの情報が参考となることもある。有効なワクチンが開発されていないウイルス感染では感染源対策が重要である。一般にウイルスの活動性感染の評価は困難を極める。院内感染の予防に関してはこのような冬季のウイルス感染症の特性に関する理解が必要であろう。

文献

- 1) Swanink CMA, Voss A : Viruses. Wenzel R, Edmond M, Pittet D et al (Eds), A guide to infection control in the hospital, B. C. Decker Inc., Hamilton, Ontario, Canada, 1998, p159-165
- 2) Pacini DL, Brady MT, Budde CT, Connel MJ, Hamparian VV, B Hughes JH : Nosocomial rotaviral diarrhea : pattern of spread on wards in a children's hospital. J Med Virol 23 : 359-366, 1987

マイコプラズマ肺炎

沼崎 啓

小児看護 2005年5月 第28巻第5号 通巻第348号

へるす出版

マイコプラズマ肺炎

沼崎 啓*

Numazaki Kei

* 国立感染症研究所ウイルス第三部第三室室長

要旨：肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) は、5歳以上の小児の非定型(異型)肺炎の病原体としてはもっとも頻度の高いものの一つであるが、呼吸器以外の多彩な全身的臨床症状の随伴も知られている。マイコプラズマ感染症は他の呼吸器感染症とは臨床像、診断法、治療薬の選択などの点で異なる特徴を有する。本稿では、小児のマイコプラズマ感染症対策に関する最近の知見を紹介した。

Key Words： *Mycoplasma pneumoniae*, 非定型肺炎, マクロライド, 肺外合併症

はじめに

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) は肺炎球菌などと並んで市中肺炎 (community-acquired pneumonia) の重要な因子として知られ、外来患者における罹患率の高さも指摘されている。長期間にわたり持続する咳嗽、喀痰、発熱などのかぜ症候群の軽度の臨床症状や乏しい理学的所見に引き続き、胸部X線所見では著しい異常陰影や浸潤像を呈することが非定型(異型)肺炎の特徴である¹⁾。

非定型肺炎は、細菌性の定型肺炎と対比させるための名称で、胸部X線写真で一過性の肺浸潤像を呈する非細菌性肺炎という概念で包括されている。報告によっても異なるが、通常、異型肺炎の30~40%、流行年には60%程度が肺炎マイコプラズマによるものといわれているが、アデノウイルスやクラミジアなどによっても発症する。

M. pneumoniae は5歳以上の小児の異型肺炎の病原体としてはもっとも一般的なものであるが、ほかに気管支

炎、胸膜炎、咽頭炎、中耳炎、副鼻腔炎などの呼吸器感染症を発症する(表1)。また呼吸器病変以外の多彩な全身の臨床症状の随伴も知られている²⁾。*M. pneumoniae* 感染症では他の起因子による呼吸器感染症との鑑別も臨床的に重要な問題となっている。

潜伏期と感染性のある期間

M. pneumoniae 感染症の潜伏期間は約2~3週で、主として飛沫感染で閉鎖的環境において流行することもある。神奈川県衛生研究所が *M. pneumoniae* の家族内感染を調査した報告によると、初発者発病から続発者発病までの間隔は7日以内~28日で、15~21日がか最も多く(43例中21例)、平均14日であった。

M. pneumoniae は細菌に分類されるが、細胞壁をもたないので、多形態性を示し、ペニシリン系、セフェム系などの細胞壁合成阻害の抗菌薬には感受性を示さない。分離には培地上にて2~4週間を必要とし、操作もやや煩雑で、他の菌増殖による検査不能例も発生する。感染様式は感染患者からの飛沫感染と接触感染によるが、地

表1 ●マイコプラズマ感染症の臨床像

I. 一般的なもの
1. 無症候性感染
2. 咽頭炎, 気管支炎, 肺炎, 胸膜炎などの呼吸器感染症
II. 比較的まれなもの
1. 脳炎, 髄膜炎, 脊髄炎, 末梢神経炎, ギラン・バレー症候群, 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)およびその他の中枢神経系障害
2. 非定型発疹, 多型滲出性紅斑, ステイブンス・ジョンソン症候群
3. 肝炎, 肝機能障害, 肝脾腫, 脾炎
4. 溶血性貧血, DIC, 血球貪食症候群
5. 関節炎
6. 筋炎, 心筋炎
7. 中耳炎

域での感染拡大の速度は遅い。

病原体は侵入後, 粘膜表面の細胞外で増殖を開始し, 気道の粘膜上皮を破壊する。気道粘液への病原体の排出は初発症状発現前2~8日でみられ, 臨床症状発現時にピークとなり, 高いレベルでの排出が約1週間続いたあと, 4~6週間以上にわたり排出が続く。感染により特異抗体が誘導されるが, 持続期間はさまざまであり, 再感染もよく認められる。

マイコプラズマはヒトおよび動物に広く感染する病原体であり, *Mycoplasma* 属と *Ureaplasma* 属に分類されており, ヒトから分離同定されるマイコプラズマには14種類のものが知られている。これらのうち, 病原性が確定されているものは *M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium* および *Ureaplasma urealyticum* である。

M. pneumoniae による呼吸器感染症は臨床的に重要であるが, *M. genitalium* および *U. urealyticum* の泌尿生殖器感染も知られている。*M. genitalium* は男性の非クラミジア性非淋菌性尿道炎の20~30%から検出され, 子宮頸管炎患者からも正常妊婦に比較して有意に高い頻度で検出される。*M. penetrans* は AIDS 患者の尿より分離され, 疾患とのかわりも示唆されている。このほかに小児科領域で *U. urealyticum* は上行性経羊水感染や産道感染によって新生児, とくに未熟児に慢性呼吸障害などを引き起こす可能性も報告されている。

M. pneumoniae は細胞内に DNA, RNA, リボゾーム

を有し PPLO などの培地上に自己増殖する。*M. pneumoniae* は細胞壁を保有せず, 三層からなる限界膜で被われていることから多型性であり, 球形の形状をとる場合には直径300nm程度の大きさである。細胞壁合成阻害剤であるペニシリン系, セフェム系, β -lactam 系抗生物質は無効であるが, 50℃ 2分程度でその半分は不活化する。感染した *M. pneumoniae* は major attachment protein である P1 蛋白で線毛上皮細胞の線毛間に付着し, 増殖を繰り返して気道に損傷を与える。

動物実験におけるリンパ球サブセットの検討では, *M. pneumoniae* 感染において CD8 および CD25 陽性細胞の増加を認めている。サイトカイン産生能の検討では IFN- γ および IL-10 の高値を認めている。

これらの事実から, マイコプラズマ感染症の発症には常在細菌叢の存在が関与していることに加え, その発症病理には活性リンパ球や IFN- γ を中心とした Th-1 系の宿主免疫応答が重要なトリガーとなっていることが示唆されている。

IL-6 は無菌性髄膜炎や脳炎などの中枢神経系症状の合併例において上昇が認められる。夏型過敏性肺臓炎とマイコプラズマ肺炎で血清 KL-6 値を比較検討した結果では, 前者で血清 KL-6 値が高値を示したのに対し, マイコプラズマ肺炎では有意な上昇は認められない。

病院, 家庭, 保育園, 幼稚園, 学校などの小集団では散発性の流行を認めることもある。以前は4年のサイクルで周期性に流行を繰り返すとされたが, 近年ではこの周期にも変化が認められ, 3~5年の流行の幅がある。血清学的に診断されたマイコプラズマ肺炎について検討した結果では, 1988年以降は周期性が不明確となったという。

地域的な小流行例も認められ, 発症は一般に秋から冬が多い。マイコプラズマ肺炎の成立に関しては, 宿主の細胞性免疫反応や再感染の関与も推定されている。年齢的には学童に多く, 9~11歳にピークを認めることが多いが, 施設によっては4歳でピークを認めたという。この年齢分布は *C. pneumoniae* 感染症の年齢分布とは若干異なるものである。

マイコプラズマ肺炎は4~5歳以下の年齢層においては発症頻度が低いとされるが, 2歳以下の乳幼児例も報

告されている。*M. pneumoniae* の P1 蛋白の遺伝子解析では I 型と II 型の流行の周期性の変化も報告されている³⁾。非流行年に認められるものは低年齢に多いという報告もあるが、年齢パターンに変化はないという報告もある。

肺炎、気管支炎を中心とする下気道感染症における起炎病原微生物の関与の実態について調査した結果では、下気道感染患児 921 例からの起炎因子の検出頻度は RS ウイルス 20.4%、インフルエンザ菌 9.8%、肺炎球菌 10.3%、*M. pneumoniae* 27.4% であった⁴⁾。これらの症例のうち複数起炎因子による肺炎は 25.6% で認められた。*M. pneumoniae* 感染が判明した P1 遺伝子の型別では II 型が大部分を占めた。5 歳未満の症例では RS ウイルスなどの検出率が高かったが、*M. pneumoniae* は全年齢層を通じて通年性に高率に検出された。

症 状

原発性非定型肺炎の概念は、前述のように臨床症状が比較的軽く、胸部 X 線上は著明な陰影を認めるというものである。通常、白血球増多はなくペニシリン系、セファロsporin 系などの抗生物質が無効ではあるが、比較的予後良好な肺炎というのが一般的である。胸部 X 線所見に比較して理学的所見には乏しいことも特徴としてあげられる。

異型肺炎の病原体はマイコプラズマ、クラミジア、ウイルスを始めとして多種にわたることから、臨床症状のみから病因診断に至ることは困難なことが多い。流行状況や家族内感染の有無も診断の助けとなることがある。

異型肺炎の約 30% 前後あるいは 30~60% を占めるとされる *M. pneumoniae* 肺炎も特徴的所見に乏しいことも多いが、発熱と咳嗽を主訴とすることが多い。咳嗽は病初期には乾性であるが次第に喀痰を伴う湿性のものとなり、発作性に夜間や早朝に出現することもある。咽頭痛、胸痛、眼球結膜充血、発疹などを伴うこともある。肺門リンパ節の腫脹を認めることもある。聴診では小水泡音や呼吸音の減弱など他の肺炎と同様の所見を認める。重症例では胸膜炎や胸水貯留を認める。乳幼児では喘鳴や呼吸困難を伴うこともある。また、*M. pneumoniae* は気管支喘息の発作を誘発したり、遷延させることもある。

肺炎は *M. pneumoniae* 感染者の約 3~5% に起こり、細菌性感染の場合にみられる膿性の喀痰は伴わず、症状がかなり遷延して頑固な乾性咳嗽が続く特徴がある。また、発熱、頭痛、咽頭痛、悪寒、全身倦怠など通常の呼吸器感染症状以外に、下痢、嘔吐などの消化器症状が認められることが多い。

乳児期から小児期にかけての喘息患児および非喘息患児において検討した結果では、喘息患児においてはいったん上昇した血清特異抗体の低下は認められていない。このような背景から喘息患児におけるマイコプラズマの持続感染も示唆されている。3 歳以下では多くの喘息患児に喘鳴を認めるが、喘鳴の随伴は年長の喘息患児では約半数程度である。マイコプラズマの I 型アレルゲンとしての役割も認められている。

診 断

M. pneumoniae 感染の胸部 X 線所見は肺区域・肺葉型、間質型、気管支肺炎型などに分類されるが、間質性の浸潤像を主体とするものが多い。陰影は、中・下肺野または肺門部に多く、1~3 週で消失することが多い。肺炎の胸部 X 線像では気管支肺動脈周囲間質陰影の拡大も特徴的である。

開胸肺生検の組織学所見では、肺胞内や気管支肺動脈周囲間質への炎症性細胞浸潤および肺胞道内の肉芽組織が認められている。胸部 CT 像では気管支および細気管支の拡張、壁肥厚像と小葉中心性粒状陰影を基本的な所見とする。

検査所見では、白血球は $10,000/\text{mm}^3$ 以下で増加しないことが多いが、 $20,000/\text{mm}^3$ 以上となることもある。回復期には好酸球増多も認められるが、赤沈値は正常から亢進するものまで幅がある。CRP 値は一般に軽度から中程度の陽性所見を示す。

M. pneumoniae と肺炎球菌による感染は小児の市中肺炎の 60% までに達するという報告もある。両因子の重複感染に関しては、*M. pneumoniae* による入院症例の約半数に肺炎球菌感染を認めたという⁵⁾。一方、肺炎球菌感染患児の約 10% では *M. pneumoniae* 感染を認めた。ほかの細菌やクラミジアなどとの重複感染も報告されている。*M. pneumoniae* の二次感染は経過の遷延化、重症化

表 2 ●マイコプラズマ感染症の実験室内診断法

I. 分離培養法
II. 血清学的診断法
1. 補体結合反応 (CF)
2. 間接 (受身) 赤血球凝集反応 (IHA, PHA)
3. 酵素抗体法 (EIA, ELISA)
4. 粒子凝集反応 (PA)
5. 高比重粒子凝集反応 (HDP)
6. 代謝阻止反応 (MI)
7. 発育阻止反応 (GI)
8. 寒冷凝集反応 (CHA) (補助的)
III. PCR, nested PCR 法
IV. DNA プローブ法
V. 直接蛍光抗体法 (DFA)

をもたらずという報告もある⁶⁾。

診断は一般に、血清中の特異抗体上昇の確認、もしくは患者の臨床材料よりの *M. pneumoniae* の分離による (表 2)⁷⁾⁸⁾。分離培養はもっとも基本的な方法ではあるが、結果判明までに通常 1～4 週間という長時間を必要とし、手技もやや煩雑であるため、これを実施している施設は国内では限られているのが現状である。

実際には、*M. pneumoniae* が咽頭・気管支・肺などの材料より分離されれば診断的価値が高い。患者の咽頭・喀痰より得られた臨床検体を PPLO 培地 (寒天、液体および重層培地) に接種し、37℃にて 7～10 日間培養し、寒天培地の場合、コロニー確認の後クローニングを行い、*M. pneumoniae* の生物学的性状 (赤血球吸着能、溶血能など) を利用し同定を行い、最終的には *M. pneumoniae* の抗血清を用いてのディスク法 (paper disc diffusion 法) によって同定する。

直接的蛍光抗体法 (DFA) は、咽頭ぬぐい液の抽出液をアセトン固定後、FITC 標識抗マイコプラズマモノクローナル抗体を作用させ、蛍光顕微鏡にて検鏡する方法である。本方法は迅速に結果を得ることができるが検出率にばらつきがみられ、特異性にも問題があり、検出感度がやや低いことも指摘されている。

早期診断を目的として PCR 法による咽頭からの *M. pneumoniae* DNA の検出法が開発されている。PCR 法は高感度かつ短時間で結果が得られることより、臨床的に有用性が高い診断法である。また PCR 法は、*M.*

pneumoniae の検出とともに他のヒト由来マイコプラズマの同定も可能である。そのほかに流行株の特異性や抗生物質治療中株の検出や抗生物質への耐性因子の検討も可能である。DNA プローブ法もヒト・動物のマイコプラズマ感染症の早期診断に用いられているが、感度がやや PCR 法に劣る。

臨床的に異型肺炎が疑われた 34 症例を対象に DNA プローブ法や nested PCR 法などの遺伝子検査法を実施した結果では、DNA プローブ法は分離培養法とほぼ同等の成績であったが、nested PCR 法では血清学的診断法や分離培養法で陰性の検体でも陽性結果を示すこともある。中枢神経系合併症と診断された 37 例 (無菌性髄膜炎 7 例、脳炎 30 例) の脳脊髄液および血清を検体とした結果では、脳脊髄液からマイコプラズマ DNA が検出されたものは無菌性髄膜炎では 7 例中 1 例で、7 日以内に神経症状を発症した脳炎では 17 例中 13 例であったという。

血清診断法としては、一般的には補体結合反応 (CF)、間接的赤血球凝集反応 (IHA または PHA、おもに IgM、IgG 抗体測定)、粒子凝集 (particle agglutination, PA) 反応、ELISA 法などが一般的である⁹⁾。そのほかにも代謝阻止反応 (MI、おもに IgM 測定) などが用いられている。方法により感度の違いがみられることもあり、確実な診断を得るのが困難な場合もあるため、複数の診断法を併用することも必要な場合がある。

CF 法での抗体価は感染後 1 週間程度で上昇し始め、1 カ月くらいでピークに達したのちに低下する。PA 法でも感染後 1 週間くらいで上昇し、2～6 週間程でピークに達するが、主として IgM 抗体が測定されるため、CF 法に比較して急速に低下する。一般的に CF 法は主として IgG クラスの抗体、PA 法は IgM クラスの抗体を測定するため、病態把握には両方を行うことが望ましいとされる。

単独血清は CF で 64 倍以上、IHA (PHA) で 320 倍以上を陽性とするが、ベア血清で 4 倍以上の抗体価の上昇あるいは単独血清でも高抗体価 (CF で 128 倍または PHA で 640 倍以上など) の出現が確認されれば診断的価値が高い。血清診断法の問題点としては、ベア血清による場合 1～2 週間の日時を要することや、乳幼児からの採血の問題により早期診断が困難なことなどがある。また、ほ

かのウイルス感染などの影響による抗体反応によって抗体価の変動がみられる場合もあり、慎重な判断が必要な場合もある。

発育阻止抗体は感染防御に関与し、抗体によるマイコプラズマのブドウ糖代謝阻止(MI)を指標として測定される。MI抗体の保有率は年齢が上がるほど上昇する。寒冷凝集反応(CHA)は本症の診断においては補助的に用いられる。

抗原検査における蛍光抗体法(ウィップレス)は分離培養法との比較で感度は90.3%、特異度67.6%程度とされる。血清特異的IgM抗体検査におけるイムノカードマイコプラズマ抗体(IC)法はきわめて短時間で検出可能であるものの、検出感度などで検討課題も指摘されている。

合併症

M. pneumoniae 肺炎の合併症としては胸膜炎、空洞形成などの肺合併症のほかに、中枢神経系、循環器系、消化器系、血液系合併症などの多彩な肺外合併症も知られている。肝機能障害は高頻度で認める。肝障害の程度は一般に軽度で、ASL、ALT値は100KU程度の上昇にとどまる。肺炎球菌性肺炎では他の起炎菌による肺炎に比べて血清ビリルビンが上昇しやすい傾向を認めるが、本症では軽度の上昇を認める。肝障害の出現時期は発症時が多いが、回復期に上昇する場合もある。

中枢神経系合併症では髄膜炎、脳炎、ギラン・バレー症候群などが知られている^{10)~12)}。皮膚病変としては非定型発疹、多型浸出性紅斑、ステイブンス・ジョンソン症候群の合併も多い。末梢神経炎、筋炎、心筋炎、中耳炎、関節炎などの合併も報告されている。またDIC(播種性血管内凝固症候群)や血球貪食症候群の合併も報告されている¹³⁾。

一般に小児においては、中枢神経系合併症は初発の呼吸器症状から10日以降に出現する。*M. pneumoniae* 感染後に急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を発症した例の髄液検査では軽度の細胞増多を呈し、血清抗体の持続高値とMRI上で両側大脳深部白質に散在性病変を認めている。呼吸器症状の強いADEMでは*M. pneumoniae* 感染に伴うものも念頭におく必要がある。このような症例では、メチルプレドニゾロンのパルス療法が著効を示すことも

あり、発症に抗Gal-C抗体を介した自己免疫機序が関与している可能性も推定されている。

治療

M. pneumoniae 肺炎の治療には蛋白合成阻害剤であるマクロライド系、テトラサイクリン系抗生物質が一般に用いられる¹⁴⁾¹⁵⁾。臨床治療成績よりみて*M. pneumoniae*の除菌作用はマクロライド系よりテトラサイクリン系抗生物質、とくにミノサイクリン(MINO)の除菌作用が強く、投与3~5日で気道上から除菌することが可能である。CAMやニューキノロン系抗生物質もかなり強い除菌効果が認められた報告もみられる。

テトラサイクリン系薬剤ではMINOがマイコプラズマ肺炎のみならず、細菌の重複感染にも有効である。実際にはテトラサイクリン系薬剤では菌芽の色素沈着、骨の発育や造血能に対する副作用の問題もあり、おもに8歳以上の小児が投与の対象となる。

*M. pneumoniae*の臨床離株および血清型が異なるヒト由来*U. urealyticum*14株についてニューキノロン系抗菌剤およびマクロライド系抗生物質に対する感受性を最少発育阻止濃度(MICs)および最少殺菌濃度(MBCs)で測定した結果では、ニューキノロン系抗菌剤のうちグレパフロキサシンおよびスパルフロキサシンが強い活性を示し、以下オフロキサシン、シプロフロキサシンの順であった。

マクロライド系ではロキシシスロマイシン、クラリスロマイシン(CAM)が強い抗菌力を示し、次いでエリスロマイシン(EM)、ジョサマイシンの順であったという。ニューキノロン系の抗菌剤では、そのMBCsはMICs値より3~5倍の値を示したのに対し、マクロライド系抗生物質ではMICs値の100~1,000倍以上の高いMBCs値を示すものが認められる。

マイコプラズマ肺炎は細菌性肺炎に比較して一般的に重篤な経過をとることは少ない。本症の治療においての問題点の一つは、本症の確診が得られるまで日数がかかる場合が多く、疑診にて治療を行わねばならないことである。肺炎の治療を行う際、胸部X線陰影は改善し炎症反応も陰性化しているにもかかわらず、長期にわたり咳嗽が持続することが多くみられる。一般には胸部X線所

見の改善後、なお1週間くらいの化学療法を行う必要があるとされる。

肺炎の治療効果判定の一般的指標としては、治療開始後の白血球数、CRP、赤沈値の正常化、発熱の消失、胸部X線所見の改善などがあげられる。これらの結果から、最近ではCAMやアジスロマイシン(AZM)などのニューマクロライド系薬剤の臨床的有用性も報告されている。重症例に対してはクリンダマイシンの点滴静注を用いることもある。

EM耐性株は23SrRNA遺伝子の2063位あるいは2064位に点変異を起こしており、2063位変異株は14員環マクロライド抗生物質に、2064位変異株はこれらに加えて16員環抗生物質に対しても高度の耐性を示す。

中枢神経系合併症の発症に関しては免疫学的機序の関与も推定されている。髄液で異常所見が認められても培養やPCR法で*M. pneumoniae*が検出されないこともある。*M. pneumoniae*感染症ではその75%で脳組織に対する自己抗体の出現を認めることがあるものの、神経症状とは必ずしも関連しない。*M. pneumoniae*呼吸器感染症においても高率に免疫複合体が検出されている。これらの症例では静注用γグロブリンの投与が症状の改善に効果を示すこともある¹⁶⁾。

病棟における感染対策

感染症法における取り扱いではマイコプラズマ肺炎は4類感染症定点把握疾患であり、全国約500カ所の基幹定点医療機関から毎週報告されている。診断した医師の判断により、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつ、以下のいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたものが報告の対象となる。具体的には気道から病原体が検出された場合や血清抗体の有意な上昇または血清抗体の著明な高値(PHA抗体価640倍以上、CF抗体価128倍以上)を認めた場合などである。

学校保健法における取り扱いでは、本疾患は学校において予防すべき伝染病のなかには明確に規定されていない。学校で流行した場合、必要があれば、学校長が学校医の意見を聞き、第3種学校伝染病としての措置を講じることができる。条件によっては出席停止の措置が必要と考えられる伝染病の一つとして例示されている。登

校・登園については、急性期が過ぎて症状が改善し、全身状態の良いものは登校可能となっており、流行阻止の目的というよりも、患者本人の状態によって判断すべきであると考えられる。

自験例

以下に、最近経験した具体的な症例を呈示する。

【症例1】 13歳、男児。

発熱、発疹、湿性咳嗽、嘔気、食欲不振を主訴に入院した。入院後の腰椎穿刺の結果では細胞増多を認め、髄液中のマイコプラズマ抗体も高値であった。胸部X線所見では左下肺に浸潤影を認めた。諸検査の結果、マイコプラズマ肺炎に伴う肝機能障害と髄膜炎と診断された。さらに経過中の発疹の出現および消退に伴い、色素沈着を認めた。また、マイコプラズマ肺炎の回復期に起立性調節障害も合併した。

【症例2】 12歳、男児。

複視を主訴に入院した。入院時の身体所見で項部硬直、小脳症状をはじめとする多彩な神経症状を認めた。血清マイコプラズマ(PA)抗体は2,560倍と上昇し、髄液検査では単核球増多を認めた。これらの所見より、マイコプラズマ感染に伴う髄膜炎として化学療法を中心とする治療を開始したが、神経症状の改善は認められなかった。MRIでは右脳幹に散在するT₂高信号領域を認めた。抗GM1抗体の上昇を認めたが、PCR法では脳脊髄液からマイコプラズマDNAは検出されなかった。この時点でマイコプラズマ感染後の脳幹脳炎の診断を得て、γグロブリン静注を3日間続け、その後に神経症状の劇的な改善を認めた。

おわりに

肺炎マイコプラズマは抗菌薬の有効な病原体として位置づけられ、小児科の日常診療において遭遇する機会も多い。本性は臨床像、診断に至る過程、治療薬の選択などで他の小児感染症とは異なる特徴を有する。

現在では、非定型肺炎の診断と治療に関してもさまざまな進歩も認められるが、マイコプラズマ感染症の病態に関しては依然として不明な点も少なくない。

今後の本感染症の研究の進歩に期待するとともに、第

一線の多くの施設でも実施が可能な迅速診断および安全で有効性の高い治療法の確立に関しても新たな展開を期待するものである。

● 文 献 ●

- 1) 沼崎啓：肺炎マイコプラズマ。小児科診療，66：2201-2208，2003。
- 2) Cassell, G. H., Cole, B. C. : Mycoplasmas as agents of human disease. N. Engl. J. Med., 304 : 80-89, 1981.
- 3) Numazaki, K., Umetsu, M., Adachi, N. : *Mycoplasma pneumoniae* infection and its genotypical characterization in children of Hokkaido, Japan. In Vivo, 17 : 421-424, 2003.
- 4) Numazaki, K., Chiba, S., Umetsu, M., et al. : Etiological agents of lower respiratory tract infections in Japanese children. In Vivo, 18 : 64-72, 2004.
- 5) Toikka, P., Juven, T., Virkki, R., et al. : *Streptococcus pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* coinfection in community acquired pneumonia. Arch. Dis. Child, 83 : 413-414, 2000.
- 6) Hammerschlag, M. R. : *Mycoplasma pneumoniae* infections. Infectious Diseases in Clinical Practice, 11 : 123-129, 2002.
- 7) Daxboeck, F., Krause, R., Wenisch, C. : Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin. Microbiol. Infect., 9 : 263-273, 2003.
- 8) Nagayama, Y., Sakurai, N., Yamamoto, K., et al. : Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower-respiratory-tract infections. J. Infect. Dis., 157 : 911-917, 1988.
- 9) Jacobs, E. : Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections ; a critical review of current procedures. Clin. Infect. Dis., 17(Suppl. 1) : S79-82, 1993.
- 10) Pfausler, B., Engelhardt, K., Kampfl, A. et al. : Post-infectious central and peripheral nervous system diseases complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection ; report of three cases and review of the literature. Eur. J. Neurol., 9 : 93-96, 2002.
- 11) Smith, R., Eviatar, L. : Neurologic manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections ; diverse spectrum of diseases ; a report of six cases and review of the literature. Clin. Pediatr., 39 : 195-201, 2000.
- 12) Papaevangelou, V., Falaina, V., Syriopoulou, V. et al. : Bell's palsy associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. Pediatr. Infect. Dis. J., 18 : 1024-1026, 1999.
- 13) Chryssanthopoulos, C., Eboriadou, M., Monti, K. et al. : Fatal disseminated intravascular coagulation caused by *Mycoplasma pneumoniae*. Pediatr. Infect. Dis. J., 20 : 634-635, 2001.
- 14) Hammerschlag, M. R. : *Mycoplasma pneumoniae* infections. Current Opinion in Infectious Diseases, 14 : 181-186, 2001.
- 15) Bebear, C., Dupon, M., Renaudin, H. et al. : Potential improvements in therapeutic opinions for mycoplasmal respiratory infections. Clin. Infect. Dis., 17(Suppl. 1) : S202-207, 1993.
- 16) Sakoulas, G. : Brainstem and striatal encephalitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia ; possible benefit of intravenous immunoglobulin. Pediatr. Infect. Dis. J., 20 : 543-545, 2001.

臨牀看護 5月号

特集●新人ナースマニュアルⅡ

【初めての夜勤で必要な知識と技術】

発熱の知識と技術●中富美香(独立行政法人国立病院機構別府医療センター看護部)，他
痙攣の知識と技術●大関廣子(東京警察病院看護部)，他
意識障害の知識と技術●遠山圭子(東京慈恵会医科大学附属病院看護部)，他
呼吸停止の知識と技術●仙石永久(岐阜市民病院看護部)，他
心停止の知識と技術●久保さと子(慶応義塾大学病院看護部)
心原性ショックの知識と技術●重田奈美(呉共済病院看護部)
感染性ショックの知識と技術●倉本昭子(独立行政法人国立病院機構長崎医療センター看護部)，他
出血性ショックの知識と技術●坂本ゆり(国立大学法人愛媛大学医学部附属病院看護部)
急性胸痛の知識と技術●西川友香理(昭和大学病院看護部)，他
呼吸困難の知識と技術●松森智香(済生会熊本病院看護部)，他
急性腹症の知識と技術●三橋恭子(日本医科大学付属病院看護部)
急性頭痛の知識と技術●鈴木美香(埼玉医科大学総合医療センター看護部)，他
心電図の基礎知識●山見千晶(高松赤十字病院看護部)，他

Original Article

Reactivity of Genotypically Distinct Hepatitis B Virus Surface Antigens in 10 Commercial Diagnostic Kits Available in Japan

Toshiaki Mizuochi*, Yoshiaki Okada, Kiyoko Umemori, Saeko Mizusawa, Shinichiro Sato¹ and Kazunari Yamaguchi

Department of Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo 208-0011 and
¹Hokkaido Red Cross Blood Center, Sapporo 063-0002, Japan

(Received December 14, 2004. Accepted January 19, 2005)

SUMMARY: Hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) is one of the most important serological markers of current HBV infection. However, there are significant antigenic variations of HBsAg caused by genotypic diversity as well as mutation of the HBV genome. It is predictable that amino acid substitutions occurring in the HBsAg "a" determinant of a particular HBV genotype will affect the sensitivity of some diagnostic kits, since all the diagnostic kits currently available utilize monoclonal and/or polyclonal antibodies against the "a" determinant. One possible concern is that there may be a significant variation in the sensitivity of HBsAg diagnostic kits to HBsAg encoded by HBV of different genotypes, which might result in a failure to detect HBsAg of a particular HBV genotype. In this study, we assessed the reactivity of HBsAg specimens derived from three different HBV genotypes (A, B, and C) that are prevalent in Japan by 10 commercially available EIA (enzyme immunoassay), CLIA (chemiluminescent immunoassay), and CLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay) diagnostic kits. Specimens included both clinical samples and recombinant HBsAg. Our results showed that all the diagnostic kits evaluated were able to detect HBsAg irrespective of HBV genotypes. At the same time, it is apparent that some, but not all of the kits showed clear differences in sensitivity to the three HBV genotypes.

INTRODUCTION

Antigenic variation of the hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) "a" determinant should be taken into consideration when a diagnostic kit with high specificity/sensitivity is designed. Since all the diagnostic kits for detection of HBsAg utilize an antibody against the major epitope, i.e., the "a" determinant, amino acid substitution in this region would be accountable for diagnostic failures. There are three major causes of variations in HBsAg: differences in subtype, differences in genotype, and mutations. HBsAg is classified into four major serological subtypes, i.e., adr, adw, ayr, and ayw (1,2). The diagnostic kits currently available are able to detect all of them with only a slight sensitivity variation. There is, however, a significant variation in the sensitivity of diagnostic kits for detection of naturally occurring or vaccine-inducing mutants mainly in the "a" determinant region (3). Therefore, when designing diagnostic kits, if we employ a monoclonal antibody (mAb) that recognizes amino acid residues but is subject to mutation, the result will be a failure to detect the mutant HBsAg. For performing sensitive and accurate blood donor screenings, we need a robust assay system that does not overlook any positive specimens. Since the incidence of HBV mutation in specimens from the general population is rather low, this may not be a major problem. In contrast, genotypic variation in HBV could become a serious problem if some diagnostic kits fail to detect HBsAg of particular genotypes.

Based on an intergroup divergence of 8% or more in the complete nucleotide sequence, HBV has been classified into eight genotypes, designated as A to H (4-7). The prevalence of specific genotypes varies geographically (8, 9). Genotypes B and C are prevalent in Japan, and only a small population contracts HBV of genotype A (9,10). Recently, however, there has been an increase in the number of acute hepatitis B patients infected with HBV of genotype A, especially in metropolitan areas in Japan (11). And there is an accumulating body of evidence that certain HBV genotypes correlate with the severity of liver disease (12-14) and with the susceptibility to anti-viral drugs (15-18). It is thus important to detect HBsAg derived from various HBV genotypes without a sensitivity divergence. To date, there has been no published study examining whether or not commercially available HBsAg diagnostic kits are able to detect genotypically distinct HBsAg - e.g., HBsAg derived from HBV genotypes A, B, and C - with equal efficacy. The lack of such information threatens to undermine our confidence in the reliability of these diagnostic kits. Accordingly, the objective of the present study was to compare the sensitivity of 10 diagnostic kits available in Japan to serum/plasma samples containing HBsAg as well as recombinant HBsAg derived from HBV of genotypes A, B, and C. None of the diagnostic kits examined here failed to detect HBsAg of genotypes A, B, and C at a concentration of 0.2 IU (international units)/ml. There were, however, obvious differences in the sensitivity to various HBV genotypes in some kits. Possible explanations for the reactivity differences found in genotypically distinct HBsAg in some diagnostic kits will be discussed.

MATERIALS AND METHODS

Specimens: Serum samples from HBsAg-positive blood

*Corresponding author: Mailing address: Department of Research on Blood and Biological Products, National Institute of Infectious Diseases, Gakuen 4-7-1, Musashi-Murayama-shi, Tokyo 208-0011, Japan. Tel: +81-42-561-0771 ext 335, Fax: +81-42-562-7892, E-mail: miz@nih.go.jp