

図1 マクロライド系抗菌薬の標的と 23S rRNA ドメイン V における変異 (諸角美由紀ほか, 2013³⁾より抜粋)

2. ML 耐性肺炎マイコプラズマの検出頻度

a. 海外における ML 耐性肺炎マイコプラズマの検出頻度

ML 耐性肺炎マイコプラズマはアジア, ヨーロッパ, カナダ, アメリカ合衆国等から報告されている。肺炎マイコプラズマ全体に占める ML 耐性株の割合は, 中国では 63~97%, 台湾では 23%, 韓国では 8.7~62.9%, カナダでは 12.1%, ドイツでは 3.6%, フランスでは 8.3% との報告がある²⁾。

b. 国内における ML 耐性肺炎マイコプラズマの検出頻度

中核病院, 大学病院や研究機関からの報告では, ML 投与後の発熱遷延症例が多く集まる傾向があるために, ML 耐性率は高い³⁾⁵⁾。一次あるいは二次医療機関からの報告を集計すると, ML 耐性率は 30~50% 程度と推定されている⁶⁾。

c. 道内における ML 耐性肺炎マイコプラズマの検出頻度

2012 年 12 月~2014 年 12 月の期間, 道内 30

余の医療機関に通院または入院した肺炎マイコプラズマ感染症疑い患者のうち, 胸部 X 線写真上で肺炎あるいは気管支炎の所見がある小児患者 724 名から喀痰あるいは咽頭拭い液を採取したところ, 106 名 (14.6%) より肺炎マイコプラズマ遺伝子が検出された。106 検体中 52 検体 (49.1%) は ML 耐性肺炎マイコプラズマであり, ML 耐性株はすべて A2063G 変異を有していた。

ML 耐性率の地域差をみるために, 5 件以上の肺炎マイコプラズマ陽性検体が検出された市を対象として解析を行ったところ, ML 耐性株の検出率には地域差が存在した。例えば, 釧路市で採取された 29 検体すべてが耐性株であるのに対して, 旭川市で採取された 19 検体中 18 検体は感受性株であった (図 2)。札幌市で採取された 38 検体中 21 検体 (55.3%) が ML 耐性株であったが, 市内の地区によりその検出率に違いがあった。

入院患者における ML 耐性株の検出率は外来患者よりも高く (80.0% vs 44.3%, p=

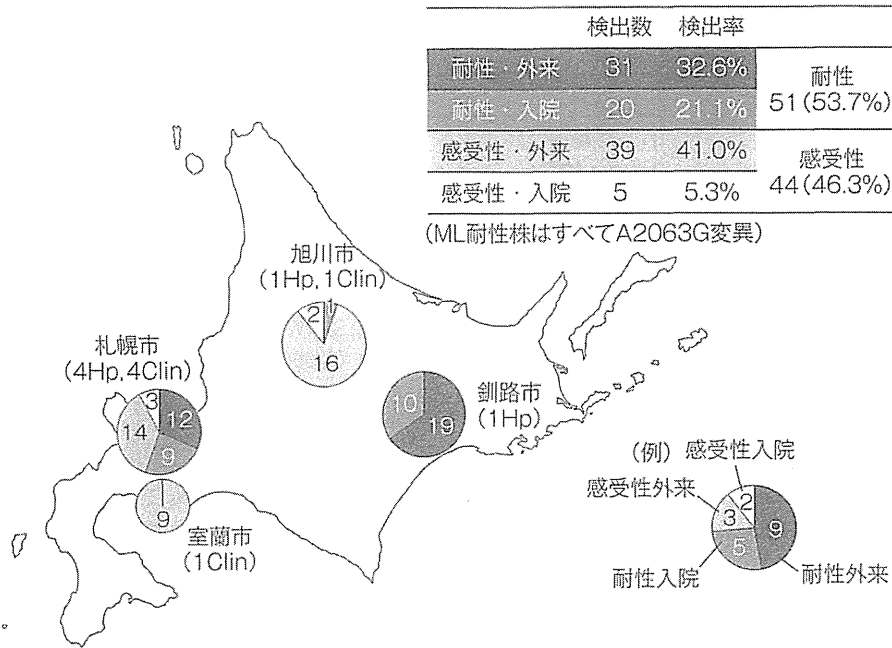


図2 マクロライド耐性マイコプラズマの検出状況 (投稿中)

表1 外来/入院患者別にみたマクロライド耐性マイコプラズマの検出状況

| | 総数 | マクロライド感受性 | マクロライド耐性 | p値 (χ ²) |
|------|----|------------|------------|----------------------|
| 外来患者 | 70 | 39 (55.7%) | 31 (44.3%) | 0.0021 |
| 入院患者 | 25 | 5 (20.0%) | 20 (80.0%) | |

(投稿中)

表2 病院/クリニック受診患者別にみたマクロライド耐性マイコプラズマの検出状況

| | 総数 | マクロライド感受性 | マクロライド耐性 | p値 (χ ²) |
|-----------|----|------------|------------|----------------------|
| 病院受診患者 | 62 | 14 (22.6%) | 48 (77.4%) | <0.0001 |
| クリニック受診患者 | 33 | 30 (90.9%) | 3 (9.1%) | |

(投稿中)

0.0021) (表1), 病院におけるML耐性株の検出率はクリニックよりも高かった (77.4% vs 9.1%, $p < 0.0001$) (表2). 後述するように, ML耐性株に感染すると, ML感受性株に感染するよりも有熱期間が平均3.4日長いので, 入院患者や病院を受診した患者にML耐性率が高いものと考えられる.

3. 肺炎マイコプラズマ感染症患者を診療するうえでの注意

肺炎マイコプラズマが検出された検体のうち49.1%はML耐性であり, 上述の「一次あるいは二次医療機関からの報告を集計すると, ML耐性率は30~50%程度と推定されている」こと

と矛盾しない. ただし, ML耐性率には地域による大きな偏りが存在した (例: 釧路市で採取された29検体すべてが耐性であり, 旭川市で採取された19検体中18検体は感受性であった). したがって, 「ML耐性株49.1%」が「目前の肺炎マイコプラズマ感染症患者の半数がML耐性株に感染している」ことを必ずしも示しているわけではない. もし可能であれば, 地域のML耐性率を把握したうえで診療にあたるのが望ましい.

表3 抗菌薬開始日から解熱までの日数に関する各種因子 (Cox 回帰分析による多変量解析)—ML 感受性 (31 名) に限定したサブ解析

| 独立因子 | 基準 | ハザード比 (95%信頼区間) | p |
|------------------------|----------|-------------------|--------|
| 年齢 | 1 歳あたり | 0.98 (0.81~1.16) | 0.7935 |
| 性別 | 女性 | 0.48 (0.20~1.13) | 0.0942 |
| コピー数 | 1 コピーあたり | 1.0 (1.00~1.00) | 0.3095 |
| 外来/入院 | 入院 | 1.92 (0.53~7.63) | 0.3261 |
| 発症~抗菌薬開始日 最初の抗菌薬の選択 | 1 日あたり | 1.16 (0.89~1.54) | 0.2729 |
| AZM | TFLX | 3.72 (0.77~23.60) | 0.1045 |
| CAM | TFLX | 2.52 (0.65~13.13) | 0.1890 |
| MINO | TFLX | 6.49 (0.84~70.90) | 0.0747 |
| 抗菌薬変更の有無 | 変更なし | 0.30 (0.04~1.76) | 0.1844 |

多変量解析の結果. 入院患者にくらべて外来患者では解熱する確率が 3.36 倍高い. TFLX にくらべて MINO では解熱する確率が 16.1 倍高い. TFLX にくらべて ML では解熱する確率が 4.7 倍高い. ML 耐性有にくらべて ML 耐性無では解熱する確率が 5.5 倍高い.

表4 抗菌薬開始日から解熱までの日数に関する各種因子 (Cox 回帰分析による多変量解析)—ML 耐性 (35 名) に限定したサブ解析

| 独立因子 | 基準 | ハザード比 (95%信頼区間) | p |
|------------------------|----------|---------------------|--------|
| 年齢 | 1 歳あたり | 0.97 (0.84~1.12) | 0.7144 |
| 性別 | 女性 | 1.47 (0.60~3.58) | 0.3940 |
| コピー数 | 1 コピーあたり | 1.0 (1.00~1.00) | 0.7982 |
| 外来/入院 | 入院 | 2.17 (0.75~6.98) | 0.1566 |
| 発症~抗菌薬開始日 最初の抗菌薬の選択 | 1 日あたり | 1.16 (0.91~1.49) | 0.2440 |
| AZM | TFLX | 4.37 (0.95~25.22) | 0.0584 |
| CAM | TFLX | 1.64 (0.48~7.68) | 0.4537 |
| MINO ⁺ | TFLX | 36.97 (2.68~988.60) | 0.0083 |
| 抗菌薬変更の有無 | 変更なし | 0.30 (0.04~1.76) | 0.1821 |

* : TFLX にくらべて MINO では解熱する確率が 36.97 倍高い.

多変量解析の結果. 入院患者にくらべて外来患者では解熱する確率が 3.36 倍高い. TFLX にくらべて MINO では解熱する確率が 16.1 倍高い. TFLX にくらべて ML では解熱する確率が 4.7 倍高い. ML 耐性有にくらべて ML 耐性無では解熱する確率が 5.5 倍高い.

II ML 耐性肺炎マイコプラズマによる 呼吸器感染症に対する抗菌薬治療

1. 患者背景

肺炎マイコプラズマ遺伝子が検出された呼吸器感染症患者のうち, 抗菌薬開始後の臨床経過を知り得た 66 名について解析を行った. 入院患者に ML 耐性株の検出率が高いこと, 入院患

者と外来患者との間に最初に選択された抗菌薬の選択に偏りがあることを除けば, 年齢, 性別, 肺炎マイコプラズマ遺伝子のコピー数, 発熱から治療開始までの日数に差異はなかった.

2. ML 感受性株と ML 耐性株による有熱期間の差異

a. 多変量解析結果

抗菌薬開始日から解熱までの日数に関する

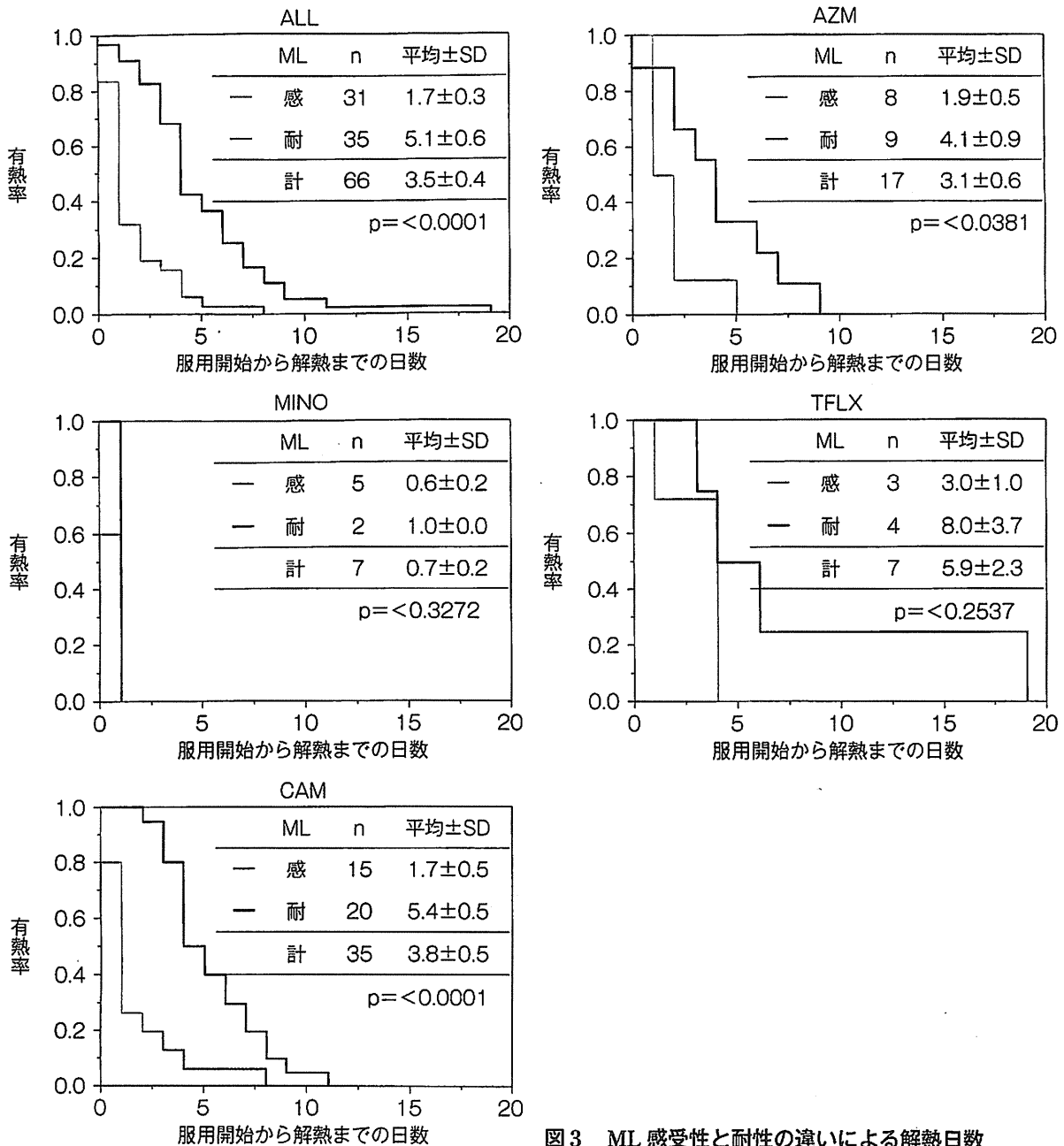


図3 ML感受性と耐性の違いによる解熱日数

各種因子をCox回帰分析による多変量解析にて解析したところ、最初に選択した抗菌薬とML耐性の有無が影響を与えることが判明した。

ML感受性株に感染した31名に限定したサブ解析を行うと、最初に選択した抗菌薬は抗菌薬開始日から解熱までの日数に影響を与えな

かった(表3)。ML耐性株に感染した35名に限定したサブ解析を行うと、TFLXにくらべてMINOでは解熱する確率が36.97倍高くなった(表4)。

ML感受性株とML耐性株の違いによる解熱時間を最初に選択した抗菌薬別に解析したところ、ML耐性株にML系抗菌薬(CAM, AZM)

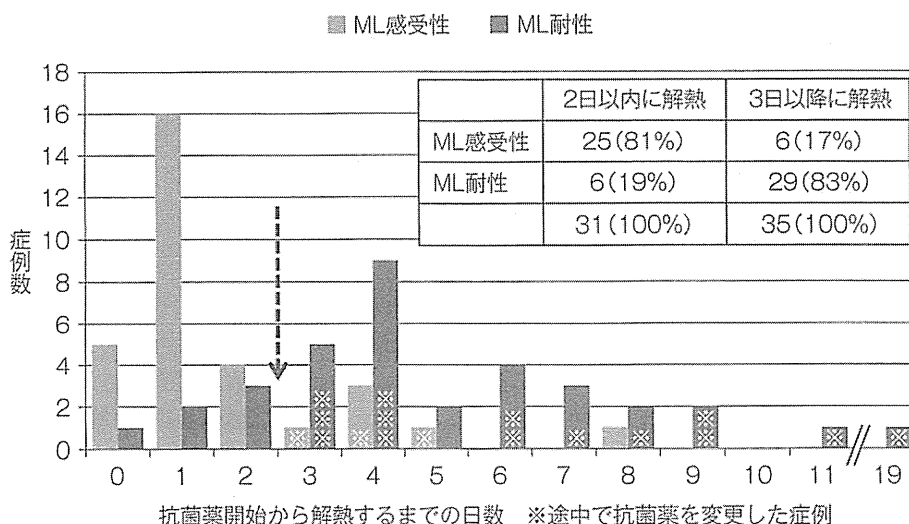


図4 抗菌薬開始から解熱するまでの日数
 抗菌薬開始から解熱するまでの日数を ML 感受性株と ML 耐性株で比較した。

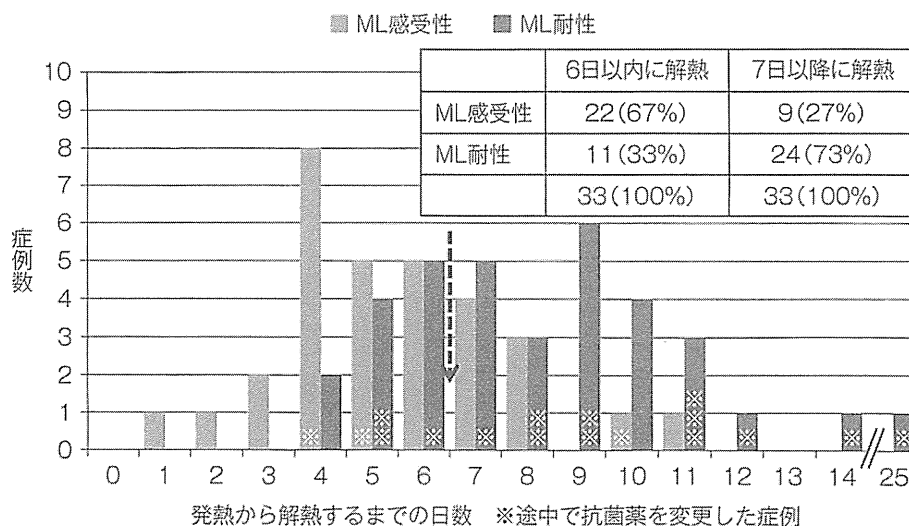


図5 発熱から解熱するまでの日数
 発熱から解熱するまでの日数を ML 感受性株と ML 耐性株で比較した。

を使用した場合、ML 感受性株にくらべて発熱が平均 3.4 日長引くことが判明した (図 3)。MINO を使用した症例数は少ないが、ML 感受性株と ML 耐性株ともに有熱期間は短く、両者に有熱期間の有意差はなかった (図 3)。TFLX を使用した症例数も少ないが、ML 感受性株と ML 耐性株による有熱期間の有意差はなかった

(図 3)。

b. 抗菌薬開始 (または発熱) から解熱するまでの期間

抗菌薬開始から解熱するまでの日数を、ML 感受性株と耐性株に分けて検討したところ、治療開始後 2 日以内に解熱する症例の 81% は ML 感受性株であり、発熱が 3 日以上持続する

症例の83%はML耐性株であった(図4)。発熱から解熱するまでの日数で見ると、発熱後6日以内に解熱する症例の67%はML感受性株、発熱が7日以上持続する症例の73%はML耐性株であった(図5)。したがって、治療開始から解熱までの期間、あるいは発熱から解熱までの期間により、ML耐性株による感染症かML感受性株による感染症かの区別はある程度可能であると考えられる。

3. ML耐性肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症に対する治療方針

われわれが得られた結果は「ML感受性肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症ではAZM, CAM, MINO, TFLXのどれを使用しても抗菌薬開始から解熱までの日数には有意差はなかったが、ML耐性肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症でMINOを使用すると抗菌薬開始日から解熱までの日数が有意に短くなった」とまとめることができる。すなわち、ML耐性肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症への有効性が確認できたのはMINOのみであった。ML耐性肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症に対するMINOの有効性はすでに報告されている³⁷⁾。TFLXのML耐性肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症に対する有効性は今回の結果からは確認できなかった。

MINOはとくに歯牙形成期にある8歳未満の小児に投与した場合、歯牙の着色・エナメル質形成不全、一過性の骨発育不全を起こすことがあるので、慎重な適応が求められていることはよく知られている。それでは、ML耐性マイコプラズマ感染症に対して、どのように対応すれば良いのだろうか。

そもそも、肺炎マイコプラズマ感染症は自然治癒傾向が強い感染症である。ML耐性株による肺炎マイコプラズマ感染症であってもML感受性株にくらべて有熱期間が3日程度長びくことで済むのであれば、一部の重症例を除いてML系抗菌薬のみを用いる選択もあり得ると思

われる。

おわりに

従来、肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症の診断には、急性期および回復期の血清抗体価、急性期のIgM抗体の検出等が用いられてきたが、その迅速性や感度の問題から、非流行期の肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症の急性期における診断は難しいのが現実であった。その結果として、肺炎マイコプラズマによる呼吸器感染症と区別の難しいウイルス性の呼吸器感染症にML系抗菌薬が使用されたケースが多数存在したと考えられる。ML系抗菌薬の選択圧によりML耐性肺炎マイコプラズマが出現したとすれば²⁾、ML系抗菌薬の適正使用こそが今まさに必要なことである。

2011年10月に保険収載されたLAMP法によるマイコプラズマ核酸同定検査は感度・特異度の両面に優れている。詳細は本誌の「検査法の進歩と有用性」に譲るが、われわれの検討においても、LAMP法を用いた肺炎マイコプラズマの検査はreal-time PCR検査を基準として感度99%、特異度100%の成績であった(印刷中)。現在、肺炎マイコプラズマ迅速検査法についても改良が進められていると聞き及ぶ。肺炎マイコプラズマ感染症を正確に診断したうえでML系抗菌薬を処方するという一見当たり前のことがML耐性肺炎マイコプラズマ対策のブレイクスルーになることを願っている。

本研究は、道内30余の医療機関の先生方からなる北海道小児呼吸器感染症研究会のご協力をいただいて行われた。ここに厚く感謝いたします。



- 1) Okazaki N et al : Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin *in vitro*. *Microbiol Immunol* 2001 ; 45 : 617-620
- 2) Spuesens EB et al : *Mycoplasma pneumoniae*

- infections—does treatment help? J Infect 2014 ; 69 (Suppl 1) : S42-46
- 3) Kawai Y et al : Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2013 ; 57 : 2252-2258
 - 4) 諸角美由紀, 生方公子 : マイコプラズマ 肺炎 マイコプラズマと薬剤耐性. 臨床とウイルス 2013 ; 41 : 273-279
 - 5) Ubukata K : *Mycoplasma pneumoniae*. Nihon Yakurigaku Zasshi 2013 ; 141 : 287-289
 - 6) 成田光生 : 耐性病原体 up-to-date ~ 耐性メカニズムから治療戦略まで ~ 耐性病原体 マイコプラズマ マクロライド耐性マイコプラズマ. 化学療法の領域 2014 ; 30 : 1059-1067
 - 7) Oishi T et al : Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. J Infect Chemother 2011 ; 17 : 803-806

