



2013 年 9 月 4 日放送

「マイコプラズマ感染症に対する新しい迅速診断法」

東邦大学 微生物・感染症学教授
館田 一博

はじめに

マイコプラズマ感染症は小児に高頻度でみられる疾患の 1 つであり、基本的に予後良好の感染症です。しかし近年、その疫学および抗菌薬耐性において変化がみられています。本邦における疫学統計では、2011 年 6 月以降マイコプラズマ感染症の急激な増加が確認されています。また、小児においてはマクロライド耐性マイコプラズマ感染症の増加が報告されています。

ここではマイコプラズマ感染症について、その細菌学的・臨床的特徴について概説するとともに、2013 年の 8 月に承認されたイムノクロマトグラフィー法を用いた新しい迅速診断法の特徴についてお話ししてみたいと思います。

肺炎マイコプラズマ

マイコプラズマは人工培地で培養できる最小の病原体です。これまでに 120 種を超えるマイコプラズマが見つかっています。この中で少なくとも 13 菌種がヒトに対して病原性を示すと考えられています。特に病原性が強いのが *Mycoplasma pneumoniae*、いわゆる肺炎マイコプラズマと言われるもので、市中肺炎、気管支炎、上咽頭炎などの呼吸器病原体として重要です。

肺炎マイコプラズマの大きさは約 10 X 200 nm の紡錘型で、その中に 800 kbp の遺伝子が存在します。本菌の最外層はステロールを含む膜の 3 層構造でできており、細胞壁を持たないことから β ラクタム剤などの細胞壁合成阻害剤に対しては自然耐性を示します。肺炎マイコプラズマは 2 分裂により増殖しますが、その分裂時間は約 6 時間と長く、培養 1~3 週間で“桑の実様”と形容されるコロニーが顕微鏡で観察されます。

本菌は末端に存在する抗原、P 1 蛋白と呼ばれるものですが、これを介して気道繊毛上皮細胞に付着し病原性を発揮します。マイコプラズマの細胞への付着により繊毛障害、

細胞脱落などが生じるとともに、本症に特徴的な“頑固な咳”が誘発されます。付着に関する宿主側受容体としてはシアル化糖蛋白が考えられており、これは気道纖毛上皮細胞だけでなく、赤血球膜表面にも存在することが知られています。赤血球膜にマイコプラズマの受容体が存在することが、本症でしばしばみられる赤血球寒冷凝集反応と関係しているのではないかと考えられているようです。

肺炎マイコプラズマ感染症

肺炎マイコプラズマの感染症としては、肺炎、気管支炎、咽頭炎などの呼吸器感染症がもっとも頻度が高く重要です。本菌は主に飛沫感染、粘膜からの接触感染により伝播されます。特に小児では、学校、幼稚園、保育所などの集団生活をする場所、あるいは家族内伝播という形での広がりがみられます。感染を受けてから発症するまでの潜伏期間は2-3週間と長いことが特徴です。マイコプラズマ肺炎は、非定型肺炎の代表であり、臨床的には発熱や頭痛、乾性咳嗽がみられる頻度が高く、中耳炎・鼓膜炎、筋肉痛、関節痛、発疹などの合併症が多くみられます。特に持続する咳は高率にみられます。また臨床症状や胸部X線所見に比べて全身状態が良いことも特徴であり、肺炎になっているのに歩いて病院を受診するという意味から“walking pneumonia”と形容されます。マイコプラズマ肺炎の画像の特徴としては、スリガラス様陰影の頻度が高く、小葉中心性の結節影、あるいは分岐状陰影（tree-in-bud）などがみられた場合にマイコプラズマ肺炎を疑います。以上のような臨床的特徴に加え、白血球増加は軽度、寒冷凝集反応陽性などを参考に、後述する特異的診断法の結果を総合的に判断することが必要になります。肺炎マイコプラズマ感染症は3歳以下の乳児では上気道炎としてみられることが多いのに対し、5-20歳では気管支炎・肺炎などの下気道感染症としてみられることが多いとされています。本症においては、たとえ治療効果がみられたとしても、数週間～数か月にわたってマイコプラズマの排出がみられることに注意しなければいけません。

マイコプラズマ感染症の診断法

マイコプラズマ感染症の診断法としては、培養による病原体の分離、血清抗体価測定、特異抗原検出、遺伝子診断法が重要となります。培養法にはPPL O培地などの特殊培地が必要であり、培養から同定までに1週間以上を要することからルチンで実施される検査とはなっていません。通常、抗体価測定法では急性期と回復期のペア血清で4倍以上の上昇がみられた場合に陽性としませんが、本法は迅速性という点からは満足できるものではありません。単一血清では、補体結合反応で64倍以上、間接赤血球凝集反応では320倍以上で陽性と判定します。マイコプラズマ特異的IgM抗体をイムノクロマトグラフィー法で迅速（15分）に検出する方法が考案されていますが、残念ながら繰り返し感染などの影響と思われる偽陽性・偽陰性が多いことが問題となっています。遺伝子診断法としてはLAMP法を用いたマイコプラズマ診断法が確立され、その高い感度と特

異度が報告されております。しかし残念ながら、LAMP 法の実施には専用の機器が必要であり、全ての医療機関で実施できる検査法とはなっていません。このような状況の中で、新しいマイコプラズマ感染症の診断法としてイムノクロマトグラフィー法を用いた新しい2つの検査法が承認され、利用できるようになりました。

リボテスト・マイコプラズマ

その1つが、マイコプラズマのリボゾーム・タンパクである L7/L12 蛋白を標的とするイムノクロマトグラフィー法を用いた迅速診断法です。リボゾーム・タンパクは病原体が多量に保有している蛋白の1つで、感染症の診断のターゲットとしては理想的な分子の1つです。この診断法は旭化成ファーマが開発したもので、極東製薬により 2013 年の 8 月から販売が開始されました。肺炎マイコプラズマ感染症の場合には、咽頭ぬぐいなどの呼吸器検体を用いて 15 分で特異抗原を検出する方法として承認されており、感度が約 60%、特異度が約 90%ということが前向きその他施設臨床研究の結果として報告されています。感度に関してはまだ若干改善の余地が残されていますが、この点は使用するモノクローナル抗体の選択によりさらに感度・特異度が高まる可能性が考えられています。また、用いる検体に関しても、初期の検討では咽頭ぬぐい液が用いられていましたが、下気道検体が得られる場合にはこれを用いることにより感度が高まる可能性が示唆されています。また、リボゾーム・タンパク L7/L12 は病原体が全て保有している分子で、病原体ごとに少しずつその抗原性が異なることから、これを識別するモノクローナル抗体を調整することによりいろいろな病原体、感染症の診断に応用できる可能性が考えられます。現在、肺炎球菌感染症の診断、この場合には、肺炎球菌の血清型にかかわらずこれを迅速に診断することができる検査法の可能性が示唆されています。またレジオネラ感染症に対するリボゾーム・タンパク L7/L12 をターゲットとする迅速診断法の臨床治験も進行中です。従来法の尿中抗原をターゲットとしたレジオネラ症の診断法では、レジオネラ・ニューモフィラ血清群 1 による感染症しか診断できないという欠点があったわけですが、このレジオネラのリボゾーム・タンパク L7/L12 をターゲットとする検査法では、レジオネラ属全ての感染症を診断できる可能性があり注目されています。

プライムチェック・マイコプラズマ抗原

もう1つの診断法として承認されたのは、“プライムチェック・マイコプラズマ抗原”という検査法です。これはアルフレッサファーマが開発した検査法で、こちらもイムノクロマトグラフィー法を応用した診断法です。この検査法では、前述したマイコプラズマの P1 蛋白を検出することが特徴です。P1 蛋白は、前述したようにマイコプラズマが生体細胞に付着するときに用いられる蛋白であり、感染局所において高頻度に発現している可能性が高い分子であると思われます。遺伝子診断法で陽性となった検体を用いた

検討では感度、特異度とも90%以上の高い陽性率を示していることが報告されていますが、残念ながら、臨床症例を用いた前向きな検討としての感度・特異度は明らかになっていないようです。現在までのところ、この2つの検査法を比較した成績はまだ報告されておられません。今後、マイコプラズマ培養液を用いた感度・特異度の比較や、臨床症例を用いた両検査法の有用性と特徴について詳細に検討していく必要があります。

いずれにしても、マイコプラズマ感染症は小児、また成人においても重要な呼吸器感染症であり、その適切かつ迅速な診断は極めて重要であると思われます。以上、マイコプラズマ感染症の概略をお話しするとともに、新しく承認されたイムノクロマトグラフィー法である“リボテスト・マイコプラズマ”と“プライムチェック・マイコプラズマ抗原”についてお話しさせていただきました。