

小児科診療 UP-to-DATE

2013 年 7 月 10 日放送

マクロライド耐性マイコプラズマ感染症

川崎医科大学 小児科学
主任教授 尾内 一信

2011 年 6 月頃から子どもを中心に大流行したマイコプラズマ肺炎が 2012 年秋からようやく下火になってきました。この流行にはマクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症が数多く含まれていました。一部報告でマクロライド耐性率は 2000 年より毎年増加し、2011 年には約 90%に達したという報告もあり、治療薬の選択に苦慮するケースが増えました。そこで、日本小児科学会予防接種感染症対策委員会と日本小児感染症学会・日本小児呼吸器学会の小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会が共同で「小児マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方」を公表しました。今回の放送では、この提言に沿いながらマクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症の疫学、診断、治療について解説したいと思います。

マクロライド耐性肺炎マイコプラズマは、最近では 2000 年に成田らによって北海道で最初に報告されました。マクロライド耐性肺炎マイコプラズマは、以前から少数例であります報告されていましたが、今回のように大流行の中で数多く報告されたことはありません。このようなマクロライド耐性肺炎マイコプラズマは、日本だけではなくて中国や韓国など東アジア、さらにはヨーロッパ、米国でも報告され世界中に広がっています。マイコプラズマ肺炎は、1988 年までは 4 年周期にオリンピックイヤーに流行していましたが、その後は大きな流行はありませんでした。大きな流行がなく感受性者が増えたせいなのか 2010 年頃より世界中で大流行しました。日本では 2000 年から徐々に報告数が増加し、先ほどお話ししたように 2011 年から大流行しました。この 2000 年からの報告数の増加にはマクロライド耐性肺炎マイコプラズマが関与していました。われわれが意識しないうちにマクロライド耐性肺炎マイコプラズマが感染症が増加していたことになります。第一選択薬のマクロライド系抗菌薬の効果がないため、どんどん感染症が増えていたと考えられます。

さて今回の推奨について順を追ってお話ししたいと思います。急性期の診断については、感度

表 1 小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方のポイント

- ・ 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会
- ・ 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会

- 1) 急性期の血清抗体価陽性所見のみでは、肺炎マイコプラズマ感染症の診断が困難な場合も多いため、急性期の確定診断には、肺炎マイコプラズマ核酸同定検査 (LAMP 法) を実施することが望ましい。
- 2) マイコプラズマ肺炎治療の第一選択薬に、マクロライド系薬が推奨される。
- 3) マクロライド系薬の効果は、投与後 2~3 日以内の解熱で概ね評価できる。
- 4) マクロライド系薬が無効の肺炎には、使用が必要であると判断される場合は、トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系薬の投与を考慮する。ただし、8 歳未満には、テトラサイクリン系薬剤は原則禁忌である。
- 5) これらの抗菌薬の投与期間は、それぞれの薬剤で推奨されている期間を遵守する。
- 6) 重篤な肺炎症例には、ステロイドの全身投与が考慮される。ただし、安易なステロイド投与は控えるべきである。

図 2 年々増加するマイコプラズマ肺炎



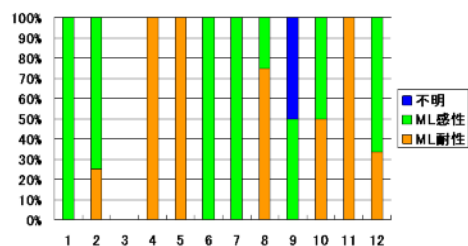
<http://www0.nih.go.jp/riid/bac2/mycoplasma/index.html>

と特異度が優れた LAMP 法を推奨しています。LAMP 法は、保険収載されています。急性期の血清抗体価陽性所見のみでは、肺炎マイコプラズマ感染症の診断が困難な場合も多いです。マイコプラズマ特異的 IgM 抗体を検出するイムノカードは、偽陽性と偽陰性が多いため、あまりお勧めできません。PA 法は、急性期と回復期のペア・血清で判断すると診断価値は高いのですが、単一血清では診断価値が低く特に病初期の急性期診断には適していません。病初期の血清診断は、あくまで参考に留めることをお勧めします。

マクロライド耐性率は、時期や地域により大きく異なっていることが分かってきました。また、前医でマクロライド系抗菌薬が投与され症状改善が認められない場合のマクロライド耐性率は 90%程度ですが、前医でマクロライド系抗菌薬が投与されていない場合は 30%程度であることが分かってきました。このように前医でのマクロライド系抗菌薬の投与の有無がマクロライド感性か耐性を評価するのに非常に参考になります。

したがって、前医でのマクロライド系抗菌薬の投与がない場合の第一選択薬は現在でもマクロライド系抗菌薬が推奨されます。マクロライド系抗菌薬の効果は、投与後 2～3 日以内の解熱で概ね評価できます。残念ながら発熱以外に臨床的にマクロライド感性か耐性を評価する方法はありません。マクロライド系抗菌薬投与後 2～3 日以内に解熱すればマクロライド感性和判断し、マクロライド系抗菌薬の治療を継続します。マクロライド系抗菌薬投与後 2～3 日以内に解熱しなければ、マクロライド耐性と判断し、他の種類の抗菌薬を変更します。初期治療と異なるマクロライド系抗菌薬に変更にても意味はありません。したがって、マクロライド耐性マイコプラズマにも有効なニューキノロン系抗菌薬トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系抗菌薬に変更することが推奨されています。ただし、8 歳未満ではテトラサイクリン系抗菌薬は、歯牙への影響を考慮し原則禁忌です。クリンダマイシンは耐性であり、効果は期待できません。また、これらの抗菌薬の投与期間は、それぞれの薬剤で推奨されている期間を遵守することが重要です。投与期間が短いと肺炎マイコプラズマが気道から減らず、新しい感染を広げることになります。マイコプラズマ肺炎の病態の基本は、肺炎マイコプラズマに対する宿主の免疫反応です。通常は、肺炎マイコプラズマを抗菌薬でたたけば、免疫反応も收拾し症状は改善し、また新たな感染を広げることもありません。しかし、一部の症例で菌をたたいても、炎症が治まらない場合があります。このようなケースでは、ステロイドの全身投与が有効です。マイコプラズマ肺炎の重症度と最も相関する免疫反応のマーカーは、IL-18 です。IL-18 は一般の医療機関では迅速に測定できませんし、まだ標準的な適応基準が検討されていません。また、ステロイドだけでは肺炎マイコプラズマの菌量を減らすことはできません。したがって、現状ではあくまで重篤な肺炎症例には、ステロイドの全身投与が考慮されるが、安易なステロイド投与は控えるべきであると考えられています。肺炎マイコプラズマ感染症では、神経系や造血系のさまざまな合併症を伴

図3 1次医療機関における肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性



マクロライド耐性: 24例中12例(50.0%) (ほか1例は不明)
前投与あり(6例): 耐性 100%
前投与なし(18例): 耐性 33.3% (くろさきこどもクリニック)

(黒崎知事 IASR Vol. 33 p. 267-268: 2012年10月号)

IASR
Infectious Agents Surveillance Report

表2 マクロライド感性株、耐性株の薬剤感受性

Antimicrobial agent	MIC	MIC (μg/ml) for:					
		Macrolide-sensitive <i>M. pneumoniae</i> (n = 66)			Macrolide-resistant <i>M. pneumoniae</i> (n = 124)		
		Clinical isolates			Clinical isolates		
		Range	50%	90%	Range	50%	90%
Erythromycin	0.0039	0.051	~	0.0078	0.0039	0.051	1.26
Clarithromycin	0.002	0.051	~	0.0156	0.002	0.051	1.26
Azithromycin	0.00075	0.00125	~	0.001	0.00075	0.001	1.6
Rockhamycin	0.0256	0.0128	~	0.0128	0.0078	0.0256	0.6
Cladaxycin	2	0.25	~	4	1	2	32
Mitoxycin	1	0.25	~	2	1	2	0.25
Tetracycline	0.5	0.25	~	1	0.5	0.25	~
Doxycycline	0.25	0.125	~	0.5	0.25	0.5	0.25
Gemoxacin	0.0163	0.0156	~	0.0075	0.0163	0.0156	0.0156
Levofloxacin	0.5	0.5	~	1	0.5	0.5	0.5

Akaike H, et al. Jpn J Infect Dis 2012;65(6):535-8

表3 マイコプラズマ肺炎の治療に使用するおもな抗菌薬の用法、用量、投与期間

抗菌薬	用法、用量	投与方法	投与期間
エリスロマイシンエチルコハク酸エステル	25-50mg/kg/日、分4-6	経口	14日
クラリスロマイシン	10-15mg/kg/日、分2-3	経口	10日
アジスロマイシン	10 mg/kg/日、分1	経口	3日
トスフロキサシントシ酸塩水和物 ^{*1}	12 mg/kg/日、分2	経口	7~14日
ミノサイクリン ^{*2}	2-4 mg/kg/日、分2	経口、点滴静注	7~14日

*1 トスフロキサシン細粒小児用は、「肺炎」の適応はあるが、肺炎マイコプラズマは適応菌種に含まれていない。

*2 添付文書には、小児の用法・用量は記載されていない。

小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方

うことがあります。このような場合もステロイドの全身投与が考慮されます。マイコプラズマ肺炎に対するステロイドの全身投与の適応や投与量、投与期間は、今後の検討課題だと考えられます。

マイコプラズマ肺炎は、学童期に感染することも多く、出席停止期間が気になるところです。これに関しては、現時点では明らかなコンセンサスは得られていません。これは私見ですが、肺炎マイコプラズマ感染症の感染経路が飛沫感染であるため、便宜的に有効な抗菌薬が投与され、解熱し、飛沫の原因となる咳などの主要症状が収まってきた時期と考えて良いと思っています。有効な抗菌薬が投与されると5～7日経過すると、気道の肺炎マイコプラズマの菌量はかなり減少しています。

幸い平成 25 年に入ってから、肺炎マイコプラズマ感染症の大流行も収まり一息つきました。しかし、今後も日常診療でマイコプラズマ肺炎を経験する機会も多いと思います。今日は、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症の疫学、診断、治療について、日本小児科学会予防接種感染症対策委員会と日本小児感染症学会・日本小児呼吸器学会の小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会が共同で作成した「小児マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方」に基づいて、私見を交え解説させて頂きました。日常診療の参考にしていただければ幸甚です。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>