

小児科診療 UP-to-DATE

2018年4月11日放送

肺炎マイコプラズマ感染症の最新動向

川崎医科大学 小児科学
准教授 大石 智洋

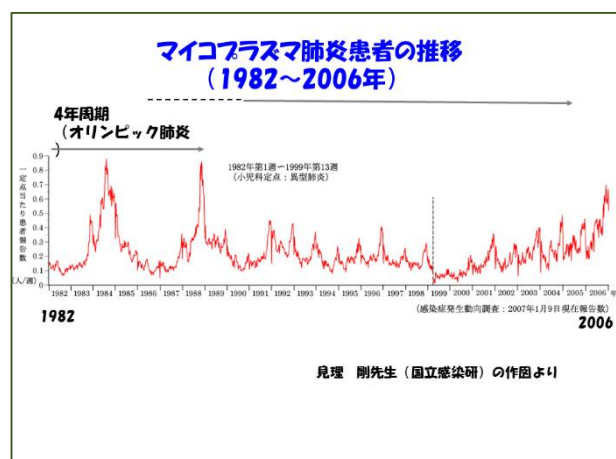
本年、平昌オリンピックが行われ、多くの日本の選手が活躍いたしました。本日のテーマであります肺炎マイコプラズマは、かねてから、まさに「オリンピック肺炎」と言われていました。

現在、肺炎マイコプラズマは、国の感染症発生動向調査事業によって、全国規模の調査が行われています。この調査は1981年4月から開始され、その後1984年と1988年に、肺炎マイコプラズマの大きな流行が見られました。この2つの年は、それぞれロサンゼルスオリンピック、ソウルオリンピックが開催された年でもありますので、まさに、「オリンピック肺炎」の名の通りの流行でした。

しかしその後、わずかな患者数の増加は見られるものの、1984年や1988年に見られたような大きな流行が見られなくなりました。

その原因の一つとして、治療薬の開発が挙げられます。肺炎マイコプラズマに対する治療薬として、マクロライド系薬が第一選択薬とされていますが、1990年以降、いくつかの新たなマクロライド系抗菌薬が登場しました。これらのマクロライド系薬は効果が優れ、治療後速やかに除菌されるため、菌が伝播する期間が短くなったことが、大きな流行がみられなくなった要因の一つと考えられます。

しかしながら、2000年代に入ると、これらのマクロライド系薬に耐性を示す肺炎マイコプラズ



マが検出され始めました。

私たちの施設では、北は北海道、南は九州まで、日本全国の医療機関の先生方のご協力を得て、2008年より、小児肺炎マイコプラズマ感染症の調査を行っています。私たちの調査では、2008年、2009年の時点で、マクロライド耐性率はすでに61.5%、58.3%であり、その後、2010年72.8%、2011年65.7%、2012年80.5%と、さらに増加していきました。

同じく私たちの調査において、肺炎マイコプラズマ感染症のこどもにマクロライド系薬を処方しますと、マクロライド系薬に感受性のある株が原因だった場合、90%以上のこどもは48時間以内に解熱する一方で、マクロライド系薬に耐性の株が原因であった場合は、約半数のこどもは48時間以上発熱が遷延しているというデータも得られました。

さらに、マクロライド系薬を治療に使用した場合の治療後の除菌率も、マクロライド感受性株に比べ、有意に低い、つまり除菌できずに残存してしまう可能性が高いことも我々のデータで示されました。

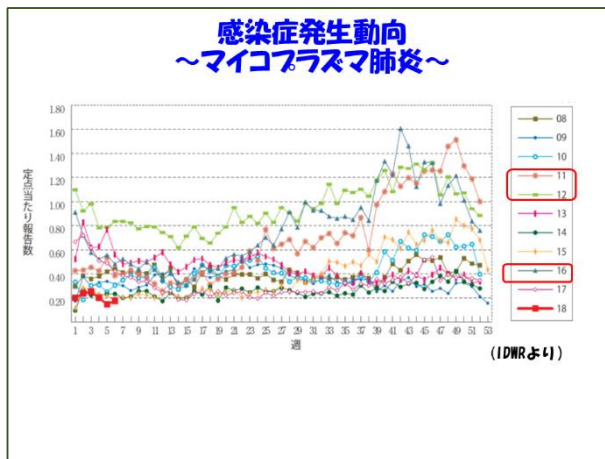
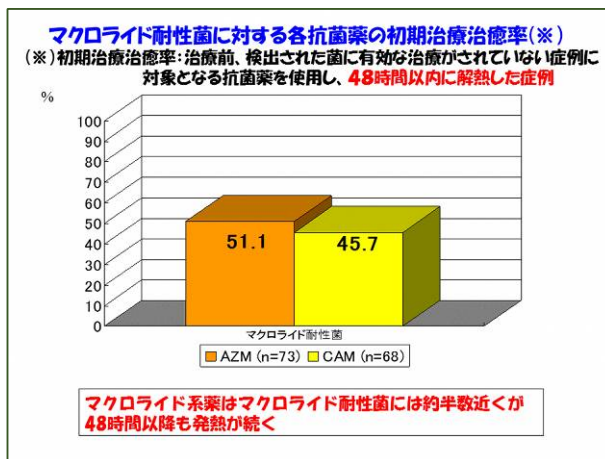
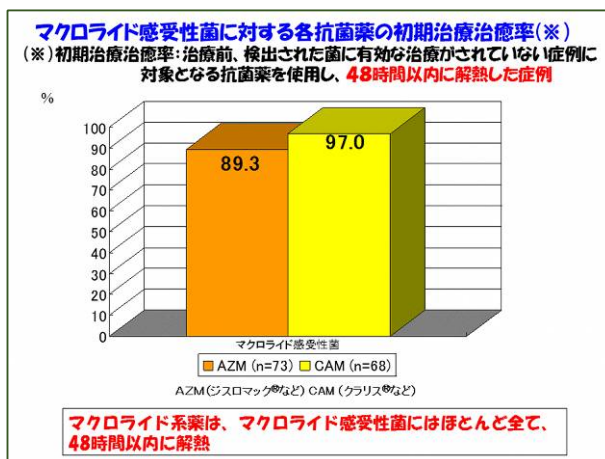
話を日本国内のマイコプラズマ肺炎の患者発生動向調査に戻しますと、1988年の大きな流行以降、しばらくみられなかった大きな流行が、2011年から2012年にかけて、久方ぶりに認められました。

その要因の一つとして、すでに述べたマクロライド耐性率の急な上昇が挙げられると思います。

つまり、治療後も、マクロライド耐性の株が除菌できず残存し、さらに周囲のこどもに菌を伝播させてしまう、という現象が、様々なところで起きていたことが推測されます。

そして、2011-2012年の大流行の最中では、肺炎マイコプラズマに対する治療について、様々な混乱が生じました。

小児において、マクロライド系薬の他に、肺炎マイコプラズマに効果の期待できる抗菌薬として、キノロン系であるトスフロキサシン



や、8歳未満は原則禁忌ですが、テトラサイクリン系のミノサイクリンなどが挙げられます。幸い、これらの抗菌薬は、マクロライド耐性株に対しても、効果が期待できます。

しかしながら、2011年～2012年の大流行の際、肺炎マイコプラズマ感染症の治療薬として、これらの治療薬の何をどのように使用すればよいか、という事が問題となりました。

このような背景のもと、日本小児感染症学会から、すでに2011年に出版されていた小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011の追補版として、2013年2月に、「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」が示されました。

このなかで、特に治療に関しては、「肺炎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こと」「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こと」「マクロライド系薬が無効の肺炎には、使用する必要があると判断される場合は、トスプ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こと。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こと」が示されました。

この指針は、マクロライド感受性株による肺炎マイコプラズマ感染症であれば、ほぼ48時間以内に解熱を認めていたこと、そして、マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ感染症の症例でさえも、約半数は48時間以内の解熱を認めていたという私たちのデータから、そして、安易にマクロライド系薬以外、すなわちキノロン系やテトラサイクリン系抗菌薬を使用した場合に、これらの抗菌薬に対する耐性菌の出現も懸念されるため、納得のいく指針ではないかと思えます。

2011年～2012年の大流行の後、しばらく肺炎マイコプラズマ感染症の大きな流行は見られませんでした。

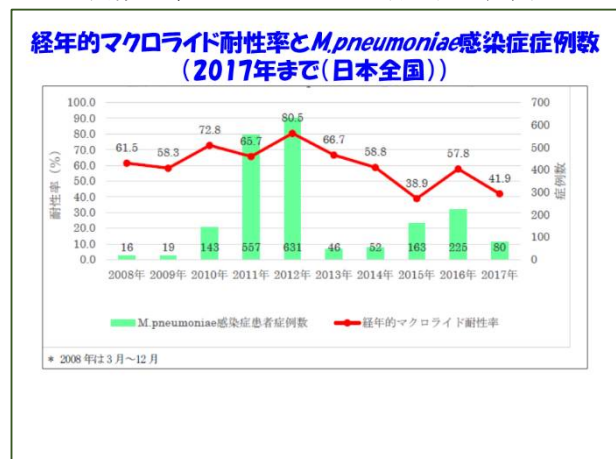
私たちのデータでは、この大流行の終息後、マクロライド耐性率は、2012年が80.5%であったのに対し、2013年、2014年、2015年がそれぞれ66.7%、58.8%、38.9%と、次第に減少していききました。すなわち、肺炎マイコプラズマ感染症の症例数と、マクロライド耐性率が相関していることが示唆されました。

しかしながら、2016年になると、2012年以来的肺炎マイコプラズマ感染症の流行が見られました。2016年の流行では、私たちのデータにおいて、肺炎マイコプラズマ感染症の症例数増加と共に、マクロライド耐性率も57.8%と、やはり症例数増加と相関するように再び上昇しました。

しかし、2011-2012年の大流行のように、2年近く続く事はなく、2017年には速やかに終息していききました。

私たちのデータにおいて、この2016年の流行と、2011年から2012年にかけての流行とではその他にもいくつかの違いが見られました。

肺炎マイコプラズマが気道上皮細胞に接着する部位としてP1という蛋白が存在しているので



すが、この P1 蛋白を構成する遺伝子の塩基配列の違いにより、大きく I 型と II 型の二つのタイプに分けられています。約 10 年周期で肺炎マイコプラズマのうち流行している P1 蛋白のタイプが変わるとされているのですが、私たちのデータでは、2011 年～2012 年の大きな流行では、ほとんど P1 蛋白 I 型の菌であったのですが、2016 年の流行時には、P1 蛋白 I 型と II 型の菌がほぼ半数ずつという違いがありました。

さらに、2013 年に肺炎マイコプラズマ感染症に対する治療の見解が示されたのをきっかけに、特にテトラサイクリンが使用できない 8 歳未満の症例に対し、小児用キノロン系薬であるトスフロキサシンの、肺炎マイコプラズマ感染症症例に対する全治療薬に占める割合が増加していました。

マクロライド耐性株に対しては、マクロライド系薬に比べ、テトラサイクリン系薬やキノロン系薬は、有意に除菌率が高いことが、我々のデータで示されており、小児用キノロン系薬の適時の使用により、肺炎マイコプラズマ感染症のさらなる伝播および流行の拡大、を防ぐことができ、ひいては流行の長期化も防ぐことができたとも推測されます。

一方で、キノロン系薬などの使用により、それに対する耐性菌の出現も懸念されます。

私たちは、肺炎マイコプラズマにおいて、マクロライド系薬のみならず、キノロン系およびテトラサイクリン系薬の薬剤感受性も経年的に調査していますが、2016 年流行時までには検出された肺炎マイコプラズマにおいては、キノロン系やテトラサイクリン系薬に対し、他の株に比べ明らかに MIC の高い株、すなわち耐性株は、検出されていません。しかし、今後も耐性株の出現について監視していく必要があると思われます。

昨年 2017 年は、肺炎マイコプラズマの流行が落ち着き、我々のデータでは、マクロライド耐性率は 41.9%と、やはり前年の 57.8%と比べ、症例数の減少に相関して減少しています。

本日は、肺炎マイコプラズマ感染症の最新動向というテーマで、かつては 4 年に 1 度のオリンピック開催時の流行であったこと、その後しばらく大きな流行がなかったものの、2011 年～2012 年に大流行があったこと、その後、2016 年に再び流行があったものの、すぐに終息したことについて触れました。

しばらくの間流行が落ち着き、その間でさらにマクロライド耐性率が減少していくことを願って、本日のお話を終了したいと思います。

「小児科診療 UP-to-DATE」

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