



2012年3月14日放送

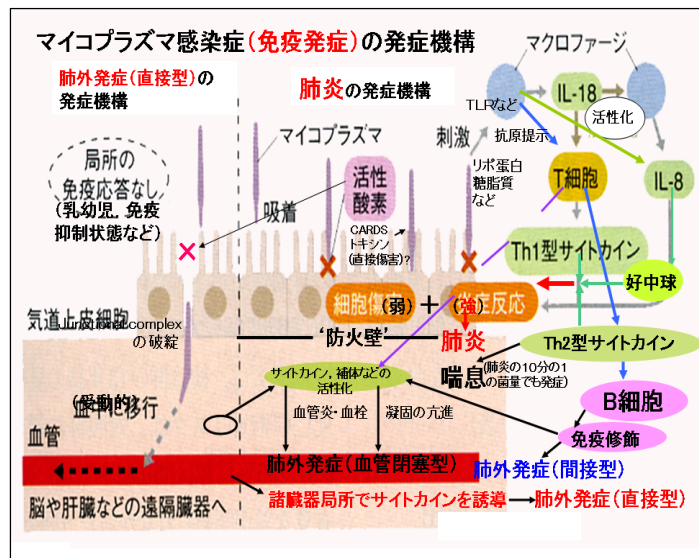
## 「マイコプラズマ—その診断と治療」

札幌徳洲会病院 小児科医長  
成田 光生

### 発症機構

マイコプラズマ、その診断と治療というテーマで話させて戴きますが、その前提としてまずマイコプラズマ感染症のメカニズムを理解する、ということが重要ですので、ちょっと複雑ですが、最初にマイコプラズマの発症機構について解説させて戴きます。ここで重要なことは、マイコプラズマ自体の直接的な細胞傷害性は弱く、マイコプラズマ感染症は宿主の過剰な免疫応答が悪さをしている免疫発症である、ということです。すなわち代表的病型である肺炎においては、マイコプラズマが様々なサイトカインの産生を促し肺の病変を形成していることが分かっています。

またマイコプラズマは肺炎だけではなく、全身いたるところに多彩な病変、すなわち肺外発症を起こします。この点、肺の炎症である肺炎は一方で、マイコプラズマが全身に広がることを防ぐ防火壁の役割をしており、乳幼児や免疫抑制状態など粘膜面での免疫応答が弱い場合にはむしろ肺炎は起こり難く、マイコプラズマは軽く炎症を起こした細胞と細胞の隙き間から受動的に血の中に入って、血液中を運ばれて遠隔臓器に流れ着き、そこでサイトカインを誘導し、直接型の肺外発症を起こすと考えられます。またマクロファージが様々なマイコプラズマ抗原をT細胞に提示し免疫応答を修飾することにより間接型



の肺外発症が起こり、さらにサイトカイン、補体などの活性化により血管閉塞型の肺外発症が起こります。いずれにせよマイコプラズマ感染症は肺炎も肺外発症も免疫発症である、という点をご理解戴けましたら幸いです。

## 診断法

次に診断ですが、培養や遺伝子検出法により菌を直接証明する方法は、陽性ならば確定診断となりますが、行なえる施設は限られており一般的ではありません。また肺外発症では菌を検出できない場合が多く、マイコプラズマ感染症診断の基本はやはり血清診断ということになります。ここで重要なことは、麻疹など基本的に一生に一度程度しか感染しないウイルス感染症における IgM 抗体の存在意義とは状況が異なり、あくまでも細菌であるマイコプラズマは一生の間に繰り返し感染するため、健常人の中にも抗体保有者が一定の割合で存在しています。このため正確な診断のためにはペア血清にて抗体価の変動を観察する必要が有ります。

そこで主な診断法の利点と限界を簡単に説明しますと、PA 法は主として IgM 抗体を検出しており、特異性は高いのですが、IgM の反応が弱い場合には検出できないという弱点が有ります。この点 CF 法は IgG の反応をより強く反映しており、PA 法より立ち上がりは遅いのですが、年長児や成人で IgG 反応が主体の場合には PA 法が陰性でも CF 法で陽性結果が得られる可能性があります。イムノカードは IgM 抗体の存在を定性的に判定する方法ですが、この方法では少し前に感染していた抗体保有者でも陽性に出ますので、陽性結果が必ずしも感染の急性期であることを意味するものではない、ということに注意が必要です。遺伝子診断法については最近 LAMP 法という方法が保険収載されて

おり、方法自体の感度や特異性は素晴らしいのですが、その検査法としての性能以前に検体の種類や採り方、さらには検体の保存の仕方や輸送方法などに感度が大きく依存しているという問題点があります。

方法	検出対象	感度	「急性期診断法」としての特異性
PA法	主としてIgM抗体	IgM反応が弱い例では不十分	ペア血清で4倍以上の変動か、単一血清で640倍以上なら高い。
イムノカード	特異的にIgM抗体	スクリーニングとしては及第点	流行期は健常人の約30%が陽性。 陽性結果イコール感染急性期ではない。
CF法	主としてIgG抗体。 IgM検出法より、立ち上がりは遅い	IgG反応が強い場合には高い	ペア血清で4倍以上変動した場合の特異性は高い。
ELISA	各種の抗体	十分に高く、精査・研究目的にも使える	IgM, IgGを分別して測定できることにより診断精度が高い。 IgA抗体は成人の診断で有用。
遺伝子診断	DNAあるいはRNA	検体の種類と採取手技に依存する	陽性であれば、ほぼ間違いなく急性感染であると言えるので、高い。

## 薬剤耐性機構

次に治療の話をして致します。最近マクロライド耐性菌というものが出現して問題となっておりますが、この耐性菌をより良くご理解戴くためには、いくつかの細かい生物学的な話がとても重要ですので、簡単にご説明申し上げます。まずマイコプラズマは自立増殖が可能、すなわちヒトの細胞に寄生しなくても増殖できる一番小さな生物で、大腸菌の5分の1程度の遺伝子しか持っていないということが、基本にあります。このため、マイコプラズマは、いくつもの風変わりな性質を有しています。

その一つとして、その菌体内ではプラスミドと言って、外から入って来て菌を耐性化させる外来の遺伝子が機能しないという特性があります。従って他の細菌においては最も一般的なプラスミドを介した耐性機構は存在せず、耐性機構としてはリボソーム遺伝子の点突然変異のみであるということが特徴です。このためマイコプラズマは、プラスミドにより耐性化するテトラサイクリン系薬剤に対しては耐性化しません。一方で、点突然変異で耐性ができるキノロン系薬剤については耐性化の可能性があります、実際実験的にはキノロン耐性マイコプラズマが作られており、キノロンの使用頻度が増せばそれだけ臨床の場にキノロン耐性マイコプラズマが出現する確率が高まりますので、警戒が必要です。

また遺伝子の量が少ないマイコプラズマにはこのリボソームのオペロンが1組しか無いという、これも重要な特徴があります。オペロンと言うのはリボソームを作るための生産ラインであり、リボソームのオペロンが1組しかないマイコプラズマでは、そこに突然変異が生じると、その製品即

**マイコプラズマ(*M. pneumoniae*=自立増殖可能な最小生物)の薬剤耐性機構**  
自立増殖可能: 細胞に寄生するウイルスとは異なり、ヒトの細胞を必要としない

耐性機構	現時点での研究成果
<b>点突然変異</b>	
23S rRNA ドメインV	野生株にて証明有り
23S rRNA ドメインII	変異は有り*
リボソーム蛋白(L4, L22)	変異は有り*
<b>耐性遺伝子(プラスミド)</b>	バクテリオファージ、プラスミド、感受性菌
リボソームメチル化( <i>erm</i> )	無し
薬剤排出ポンプ( <i>mef</i> )	無し
<b>内在性耐性機構</b>	無し

!【ポイント】 *M. pneumoniae* においては、プラスミドのような外来遺伝子が機能しない!  
→点突然変異による耐性機構のみであり、プラスミドを介した耐性機構は存在しない!

① *M. pneumoniae* はプラスミドを介する耐性機構が主体\*であるテトラサイクリン系薬剤に対しては、耐性は獲得しない。 \*16SrRNAの変異菌は存在するが、MICの上昇は軽度

②キノロンについては、点突然変異による耐性獲得の可能性が有る!

リボソームオペロン(2組の場合)

調節遺伝子(R) 作動遺伝子(O) 構造遺伝子(S)

23SrRNA

欠陥品と完成品が半々

リボソームオペロン(1組しかない場合)

全てのリボソーム(80-90個/細胞)が耐性(欠陥品)

**オペロン=特定の物質を生成するための作動遺伝子と構造遺伝子をひとまとめにした機能単位(生産ライン)**

【ポイント】*M. pneumoniae*にはリボソームのオペロン(生産ライン)は1組しか存在しない!

オペロン(生産ライン)にリボソーム遺伝子の点突然変異(事故)が生じると、できあがるリボソーム(製品)は全てマクロライドに耐性となるが、同時に欠陥品

→菌が耐性化する目的にとっては便利

→菌自体の増殖においては不利

耐性菌に関する実験的研究成果(神奈川衛研・呼吸器系細菌)

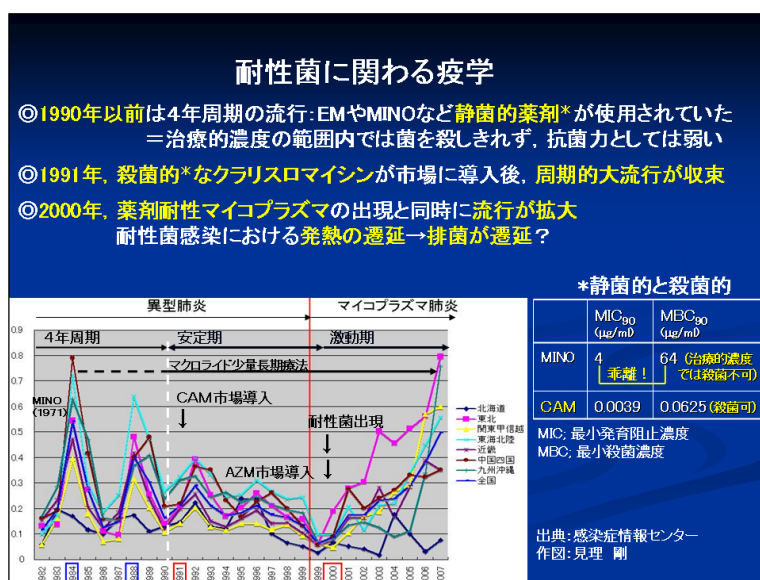
	薬剤非添加培地における親株(=感受性菌)の発育日数	左記と同一の菌群において薬剤添加培地にて耐性化した菌の発育日数
EM, GAM (n=15)	7-11日	13-21日
AZM, RKM (n=29)	7-10日	13-30日

EM, erythromycin, GAM, clarithromycin, AZM, azithromycin, RKM, rokitamycin  
※ 同一の菌においても、耐性化すると発育日数は遅延する

ちリボソームは全てマクロライド耐性ながら欠陥品となります、これは1つの細胞内に数100もあるリボソームが単一の遺伝子変異で一斉にマクロライド耐性になることから、菌が耐性化するには便利な性質ですが、一方でリボソームは蛋白合成の場であり、菌自体の増殖にとっても重要な器官ですので、リボソームが全て欠陥品であることは、菌自体の増殖においてはマイナス要因です。従って耐性菌は同時に増殖が遅いという欠点も併せ持っており、このことは実験的にも証明されております。まとめると、マイコプラズマの耐性菌は増殖が遅く、ミノサイクリンには耐性にならない、という特性があります。

## 疫学

さてここまではミクロのお話をしましたが、今度は視野がぐんと大きくなって疫学的なお話です。マイコプラズマ肺炎に対しては、1990年以前に4年周期の大流行が見られた時代には、エリスロマイシンやミノサイクリンなど治療的な濃度の範囲内では菌を殺せない静菌的薬剤が使われており、そのため流行が拡大していた可能性が考えられます。1991年には治療的な濃度の範囲内でも菌を殺せる殺菌的薬剤であるクラリスロマイシンが導入され、それ以後は流行が消失していました。そして2000年、それまで1株も無かった耐性菌が突如出現し再び流行が拡大してきたことから、この2000年に何らかの耐性化の原因が発生したことが強く疑われます。



この点、タイミング的には15員環マクロライドであるアジスロマイシンが2000年から市場に出始めたことがひとつの問題のようにも思えることから、in vitro で耐性菌を作る実験を行ってみました。その結果、実際の耐性菌の中で90%を占めているA2063Gという種類の耐性菌に注目すると、アジスロマイシンはクラリスロマイシンの4倍もの高い頻度で、A2063Gを出現させておりました。この結果は実際の臨床とも一致するものであり、アジスロマイシンと耐性菌出現の因果関係については、今後も慎重に検討を加えていくべき課題かと思われま。

## 診断と治療の流れ

最後に耐性菌の存在も踏まえた、マイコプラズマ肺炎の診断と治療の流れをまとめます。おもに学童から若年成人で、鼻水は目立たず、発熱とともに痰の少ない乾いた咳をしており、熱が有る割には比較的元気な場合、マイコプラズマ肺炎が疑われます。レントゲン所見はマイコプラズマ肺炎に特徴的なものではありません。炎症反応は基本的には白血球が1万、CRPが10を越えることはありません。確定診断のためには、ペア血清を用いた抗体検査が必要です。治療方針ですが、現時点での第1選択はやはりクラリスロマイシンを中心としたマクロライドであり、7-10日程度の投与が原則となっています。

マクロライド投与開始後48時間以内に解熱しない症例では耐性菌感染を疑い、臨床症状から見て必要性が高い場合には、薬を変えます。この際には耐性ができるキノロン系薬剤よりは、耐性のできないミノサイクリンの方が良いかと思えます。そして発熱初日からの総発熱日数で7日を超えて発熱が続く場合にはむしろ宿主側の過剰な免疫応答による遷延の可能性が高く、ステロイドの併用を考慮します。ステロイド開始後は多くの場合24時間以内には解熱しますので、速やかに減量を開始し、7日以内には終了を目指す短期使用が妥当なところかと考えられます。

