

感染症 TODAY

塩野義製薬株式会社



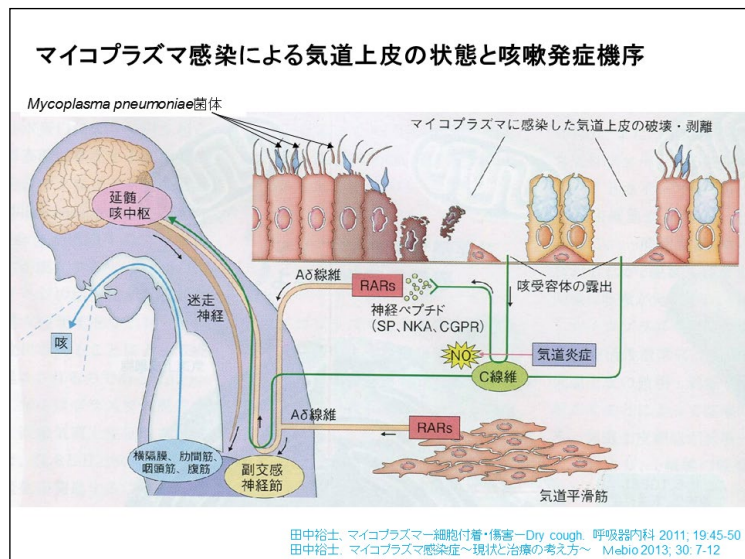
2018年12月12日放送

「肺炎マイコプラズマ感染症の今日的課題点」

札幌せき・ぜんそく・アレルギーセンター 理事長 田中 裕士

はじめに

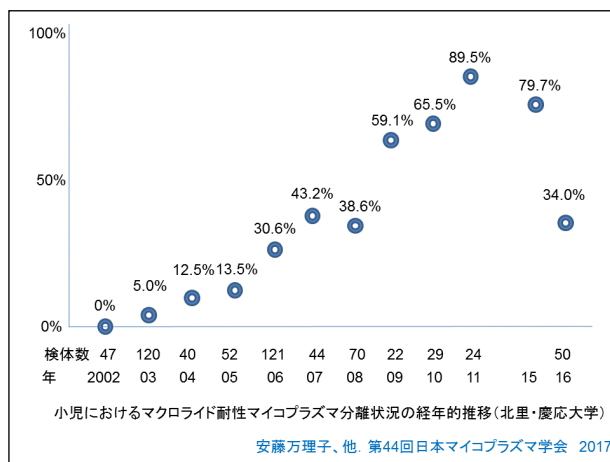
Mycoplasma pneumoniae (Mp) 呼吸器感染症では、早期診断法の確立とマクロライド耐性菌の問題、そして長引く咳の原因として重要です。Mp は、気道に吸入されると、気管支上皮の線毛に接着し、過酸化水素を産生し気道上皮を破壊すると同時に、Mp 菌体表面に存在する多種のリポ蛋白により、 toll-like receptor



1, 2, 6 を介したマクロファージ、リンパ球主体の気道炎症を引き起こします。Mp 呼吸器感染症の 85%は上気道・気管支炎であり、残り 15%が肺炎となるとされています。画像の特徴として、肺病変の弱い部分での気管支壁の肥厚像、容積減少を伴う浸潤陰影、とくに CT では小葉中心性の粒状影がその特徴です。基礎疾患を持たない若年成人でステロイドパルス療法を必要とする超重症肺炎を起こすこともまれにあります。その機序の一つとして宿主 Th1 免疫の過剰反応が考えられています。診断は、以前は微粒子凝集 (PA) 法によるペア血清診断が主力でしたが、実臨床ではペア血清を行わずらく、さらに長期に抗体が残存するためシングル血清での抗体価による診断は難しいとされています。そこで登場したのはインフルエンザ迅速キットと同様のイムノクロマト法ですが、最近 PCR 法を用いた、短時間でマクロライド耐性菌か否かまで判定ができる全自動遺伝子解析装置が登場しました。

マクロライド耐性 *Mp* の最近の動向

2000年に札幌市で成田先生らが初めて検出したマクロライド耐性 *Mp* は、菌体の 23S リボゾーム RNA の peptidyl-transferase ドメイン V の点変異での構造変化によるマクロライド抗菌薬の結合阻害で耐性化が起こり、2063 番目のアデニンがグアニンに置換されたものがほとんどです。小児 *Mp* 肺炎入院例での経時的報告では、2006 年には 30% 台であった耐性菌が、2011~12 年には 70~80% に増加し、2016~17 年には 40~50% 台に低下してきました。さらにプライマリ・ケアの場面ではその割合は少なく、現在、20~30% ではないかと推測されています。耐性菌が減少した理由として、菌体が気道線毛上皮細胞に接着する面に存在する接着蛋白 (P1 蛋白) の遺伝子多型の違いがその原因ではないかと推測され、耐性が多い 1 型の流行が減って、耐性の少ない 2 または 2c 型へのシフトではないかと国立感染症研究所の見理先生の研究室から報告されています。

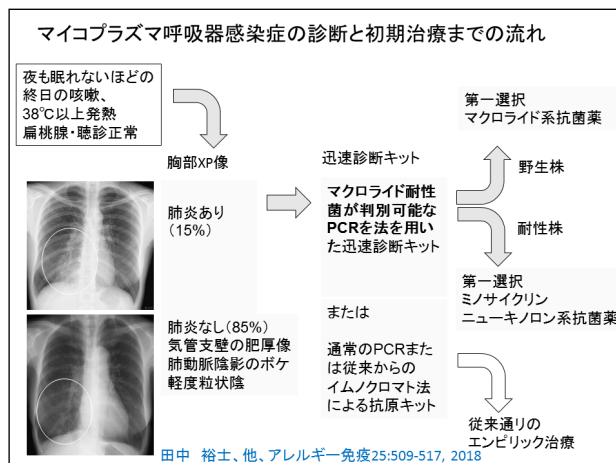


新しい診断法の臨床現場への応用

血清診断や1週間以上かかる培養法に代わって、最近では咽頭スワブや喀痰からの菌の直接証明による迅速診断が主流となりつつあります。菌の遺伝子増幅法として、咽頭ぬぐい液を用いた約3時間で判定可能な Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法を用いた菌の遺伝子診断と、約15分で判定可能なイムノクロマト法を用いた簡易菌体蛋白検出法のキットが多数発売されました。特異度はともに90%以上と良好ですが感度が約60~70%と低く、イムノクロマト法はLAMP法よりも100倍位鈍く、検出感度は $10^3 \sim 10^4$ CFU/ml です。検体採集前に十分咳嗽をさせた後に咽頭後壁の口蓋下垂の裏をひっかくように綿棒をこすることが重要です。マクロライド耐性 *Mp* 感染症の早期診断に、咽頭拭い液を用いて高価なPCR法を用いた全自動遺伝子解析装置を用いると、60分でマクロライド耐性菌か否かの判定ができます。この測定装置とほぼ同じ機能を持ち、プライマリ・ケアでも購入できる安価で小型の全自動遺伝子解析装置 (Smart Gene[®]) およびマイコプラズマ核酸キット (スマートジーン[®]Myco) が、ミズホメディーから発売され、2018



年 10 月から使用できるようになりました。外来初診日に、40-60 分の時間でマクロライド耐性菌か否かまで検出できます。限界点として、A2063G、A2064G 以外の耐性菌については検出できませんが、この 2 つの耐性菌でマクロライド耐性菌の 90%以上を占めると言われています。これによって、第一選択薬のマクロライド系抗菌薬で治療するか、第二選択薬（8 歳～成人ではテトラサイクリン系、ニューキノロン系、ニューキノロン系、8 歳未満の小児ではトスフロキサシン）のどちらの治療薬で治療開始するのが



ベストであるかを判断できる時代となってきました。治療効果を判定するには 72 時間後が一つの基準になりますが、*Mp* の抗菌薬耐性がはっきりすると、現在の感染が、*Mp* 単独なのか、マクロライド耐性 *Mp* なのか、肺炎球菌などの他の細菌との合併感染なのかについても推測が立てやすく、治療レベルの向上にも寄与できると考えます。

感染性咳嗽と感染後咳嗽

咳嗽の国際的な分類は、3 週間以内の急性咳嗽、3～8 週間継続する遷延性咳嗽、8 週間以上持続する慢性咳嗽に分類されています。急性咳嗽は、ウイルス、細菌、マイコプラズマ、百日咳、クラミドフィラによるものが多く、慢性咳嗽では百日咳、肺結核・気管支結核のほか、慢性気道炎症に感染が加わった副鼻腔気管支症候群、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎などがあります。

感染に伴う遷延性咳嗽の診断は病態の解釈が難しく、大きく 2 つの病態が考えられます。1) 喘息やアレルギー性鼻炎の基礎疾患がない患者さんで、単に感染症による咳嗽が長引いている感染後咳嗽 (postinfectious cough) と、2) 喘息やアレルギー性鼻炎が基礎疾患にある患者さんで気道感染症による気道炎症が引き金となって咳喘息、喘息、アレルギー性鼻炎、咽喉頭炎が悪化して起こる咳嗽です。

前者の感染後咳嗽は胸部 XP 像では異常なく、ウイルスやマイコプラズマなど先行感染があり、基礎疾患にアレルギー性鼻炎、気管支喘息や慢性副鼻腔炎、慢性呼吸器疾患がなく、3～8 週間以上持続する咳嗽で、自然軽快傾向にあるものを示します。病態として鼻や副鼻腔の炎症の遷延、咳受容体感受性の亢進、気道過敏性の一過性の亢進により、気道分泌物除去機序を増悪さ

マイコプラズマ肺炎がきっかけで咳喘息が発症？
または感染後の一時的な気道過敏性の亢進？

41歳 女性 臨床心理士 非喫煙者

主 訴: 慢性湿性咳嗽
既往症: 7か月前にマイコプラズマ肺炎
家族歴: 父 花粉症
現病歴: マイコプラズマ肺炎から湿性咳嗽が持続し、近医でリン酸コデイン、麦門冬湯、麻杏甘石湯、サルタノールなどを投与されていたが、改善せず。現在は市販の柴朴湯を2か月間内服している。特に就寝時と朝3～4時に咳嗽が目がさめる。

呼気中一酸化窒素=36ppb,呼吸機能は正常(FEV1%=89.19%)
気道可逆性試験では FEV1=-10ml(-0.3%), R5=14.4%の改善
レントゲンで胸部には異常なし、下鼻甲介の肥厚

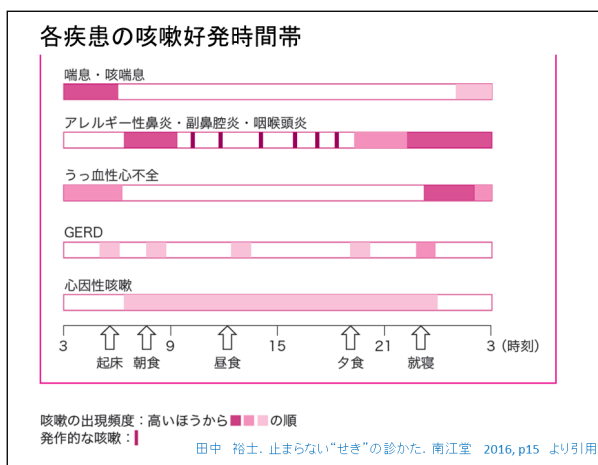
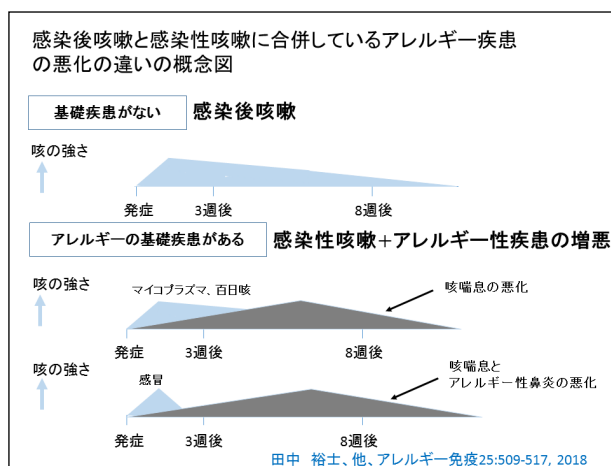
診断: 咳喘息、アレルギー性鼻炎

ICS/LABA、ヒスタミンH1ブロッカー投与で著明改善

せ咳嗽が遷延化させると考えられています。マイコプラズマ感染がきっかけにより、一過性の気道過敏性亢進による咳嗽が起こることや、Mp 感染をきっかけに喘息を発症することはしばしば経験します。

後者の咳嗽は、感染後に一時的に悪化する気管支喘息、咳喘息、アレルギー性鼻副鼻腔炎・咽喉頭炎による咳嗽や、咳嗽によって胃食道内圧が上昇し、さらに胃食道逆流が惹起されて悪循環を繰り返す咳嗽逆流自己悪循環のことがあります。感染後咳嗽とアレルギー疾患悪化による咳嗽を見極めるのは、咳嗽の最も強く出現する時間帯、呼気中一酸化窒素 (FeNO) の2つが実地臨床では有用と思われる。呼気中一酸化窒素 (FeNO) の上昇 (37ppb または 50ppb 以上) は気道の好酸球性炎症の悪化を示し、両者の鑑別診断は可能と思われる。

咳嗽は1日中出现しますが、最も強く出現する時間による臨床的鑑別も時には有用です。例えば、1) 咳喘息では早朝 3~6 時、2) アレルギー性鼻炎・副鼻腔炎に伴う咳嗽では夕方から就寝前後、起床後で、昼間では発作性の咳嗽、3) GERD では食後満腹時、前屈時、就寝時、起床時に、4) 感染性咳嗽や慢性気道疾患ではほぼ1日中であり、昼間のほうが多い傾向にあります。Mp 感染による咳嗽治療はリン酸コデインが必要な場合が多く、現在治験中の鎮咳薬である ATP 受容体である P2X3 拮抗薬などにも期待が持たれます。



おわりに

マイコプラズマ感染の早期診断は日々進歩してきており、診察室、病棟などで簡単にできる診断 point of care testing (POCT) でより細かな起炎菌情報がわかれば、抗菌薬の不適切な使用が減る可能性があると思われます。また、感染後咳嗽と感染後のアレルギー疾患の悪化による咳嗽はある程度鑑別が可能となってきましたが、両者の合併も多く、その診断と治療については今後さらなる検討が必要と思われます。