

【総説】

マクロライド耐性マイコプラズマの疫学と抗菌薬の有効性に関する検討

河合 泰 宏

川崎医科大学小児科学講座*

(平成 25 年 8 月 27 日受付・平成 25 年 12 月 12 日受理)

Mycoplasma pneumoniae は小児における市中肺炎の主要な起病因菌である。本邦では 2000 年頃から小児科領域において macrolide 系薬 (MLs) 耐性 *M. pneumoniae* 感染症の報告があつて以降, MLs 耐性 *M. pneumoniae* の分離率は上昇の一方をたどっている。MLs 耐性 *M. pneumoniae* 感染症は, 臨床症状が遷延して大規模病院を受診した症例のみならず, 診療所からも報告されている。MLs 耐性 *M. pneumoniae* による成人肺炎例や諸外国からも相ついで報告されている。MLs 耐性 *M. pneumoniae* 感染症では, MLs 投与時は 48 時~72 時間以上の発熱が続く。MLs 投与後も 2~3 日発熱が続く場合には, MLs 耐性 *M. pneumoniae* 感染症の可能性が高いと推察できる。ただし, MLs 耐性 *M. pneumoniae* 感染症であっても, 2~3 日以内に解熱する場合もある。MLs 耐性 *M. pneumoniae* 感染症の増加により, 臨床現場でも quinolone 系薬の tosufloxacin (TFLX) や tetracycline 系の minocycline (MINO) を投与するケースが出てきた。しかし, MLs に対する感受性とは関係なく *M. pneumoniae* に対する TFLX, MINO の最小発育阻止濃度 (MIC) は, quinolone 系薬のなかでも新しい respiratory quinolone である moxifloxacin, garenoxacin mesilate hydrate や MLs 感受性 *M. pneumoniae* に対する MLs に比べて高く, 一部の症例では治療終了時に気道に菌が残って感染が広がる可能性がある。また, quinolone 系薬は耐性化の可能性があり, MINO は 8 歳未満の小児には原則禁忌である。われわれの行った多施設多地域 (北海道, 関東, 東海, 近畿, 中国, 四国, 九州地方: 65 施設) の検討では, 2012 年の MLs 前投薬の有無と耐性率は前投薬がある群の耐性率は 95% で, 前投薬のない群では耐性率が 63% であり, 前投薬のない群では従来の報告よりも低い耐性率であった。2012 年にわが国の 1 次医療機関で行われた黒崎らの調査では, MLs の初回投与例の耐性化率は 33.3% であった。MLs の前投与があり, 症状の改善がなければ耐性率は 90% 以上であるが, MLs の前投与がない時の耐性率は 50% 以下である。本邦のプライマリケアも含む疫学データを反映した耐性率は, 大規模病院を受診した入院患者の成績が多く含まれる従来の報告よりも低いと考えられた。したがって, MLs 前投薬の有無を考慮した抗菌薬療法が重要である。「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 追補版」, 「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011」では *M. pneumoniae* 感染症に対する初期治療は, MLs 感性の場合や MLs の前投薬与がなければ MLs を推奨している。MLs が無効の *M. pneumoniae* 肺炎や MLs 耐性 *M. pneumoniae* 感染症には, 使用する必要があると判断される場合に TFLX あるいは tetracycline 系薬が第二選択薬として考慮される。

Key words: macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, child, community-acquired pneumonia, epidemiology

I. *M. pneumoniae* 感染症の特徴と問題点

Mycoplasma pneumoniae は, 市中において発症する呼吸器感染症の主要な病原微生物の一つで, 幼児期から学童期と成人若年層に上気道感染, 下気道感染を引き起こす。小児, 成人市中肺炎では非定型肺炎の代表的なものである。また, 上気道炎は下気道感染に比べ 10~20 倍程度多いとされる¹⁾。特に小児では市中肺炎の 10~20%, 6 歳以上では 6 割を超えるとする報告もあり, 小児科での診療にあたっては主要な起病因菌として考える必要がある。

本病原体による感染症の治療としては他の細菌感染症で一般的に用いられている penicillin 系や cephem 系などの細胞壁合成阻害薬は効果がなく, 特に小児における *M. pneumoniae* 感染症の治療は, 蛋白合成阻害薬である macrolide 系薬 (MLs) の経口投与が基本である²⁾。成人領域や小児の第二選択薬として, 蛋白合成阻害薬である tetracycline 系薬, DNA 合成阻害薬の quinolone 系薬なども用いられている^{2,3)}。

かつて *M. pneumoniae* 感染症は数年おきに流行を繰り返

*岡山県倉敷市松島 577

返し、「オリンピック肺炎」等の呼称をされることもあったが、1990年以降は4年ごとの周期性流行はみられなくなった⁴⁾。2000年以降ではほぼ2年おきに小流行を繰り返していたが、2011年から2012年にかけて全国的に今までにない大きな流行を認めた⁵⁾。

国内におけるマイコプラズマ肺炎の発生状況は、1980年代には、複数の病原体が混在する「異型肺炎」として画像診断に基づく届け出によって小児科2,500カ所の小児科定点から報告されるデータに基づいてサーベイランスが行われていた。しかし、1999年4月の感染症法施行により、病原体診断を行った *M. pneumoniae* 感染症の診断に基づく届け出に切り替わり、全国約500カ所の基幹病院定点からの報告に基づいている。1999年4月以降の感染症法に基づいたマイコプラズマ肺炎の発症状況は、2000年以降、定点当たり患者報告数が、年々増加傾向にあり、2011年から2012年にかけて発生動向調査開始以来、最も多くなっている^{4,5)}。また、MLs耐性 *M. pneumoniae* の増加も近年の問題点と指摘されているが、本発生動向調査は、基幹病院定点からの報告であり、市中における発生動向やMLs耐性の有無は本サーベイランスでは判別できない。調査年度、地域によって耐性率はさまざまであるが、報告によっては、現在流行中の症例から分離される菌株のMLs耐性率は約90%との報告もみられる⁶⁾。臨床症状が遷延して診療所から大規模病院を受診した症例のみならず、診療所からも耐性株が分離されている。流行の拡大に伴い、MLs耐性 *M. pneumoniae* による成人肺炎例も増加している^{7,8)}。このようなMLs耐性株による報告例は当初日本でのみであったが、最近では中国、欧州、米国と世界的にMLs耐性株の存在が報告されている⁹⁻¹²⁾。いずれも小児や若年成人での報告が主である。

今までの報告は大学病院や地域基幹病院から得られた検体を元に作製されており、*M. pneumoniae* 感染症のプライマリケアを行う地域の診療所からの検体は含まれていなかった。そこで、本調査では小児科領域に限られてはいるが大学病院、基幹病院、診療所など広くからの検体を集積した疫学的検討を行うべく多施設共同研究を行った。本稿では小児科領域での疫学および治療を中心に述べる。

II. MLs耐性化のメカニズム

M. pneumoniae のMLsに対する耐性はリボソーム50Sサブユニット中の23S rRNAの点変異による。耐性菌では23S rRNAドメインVの2063番目または2064番目のアデニンの変異、2617番目のシトシンの点変異が見つかっている。塩基置換が生ずるとその部位の立体構造に変化が生じ、MLsはドメインVへの親和性が低下し、蛋白合成を阻害できず、MLsに耐性化する¹³⁾。具体的には2063番のアデニンからグアニンへの変異(A2063G)株と2064番のアデニンからグアニンへの変異(A2064G)株が

代表であり、特にA2063G変異は小児肺炎例から分離されたMLs耐性株の90%以上を占め圧倒的に多い¹⁴⁾。

III. 遺伝子変異による薬剤感受性

A2063Gの変異では14-, 15-員環MLsに対しては一律に高度耐性である。16-員環MLsに対しては薬剤により、あるいは株によりばらつきがあり、一定の傾向が認められない。特にrokitamycinについてはばらつきが大きく、なかには感受性とも考えられる株が存在する。A2064Gの変異では14-から16-員環すべてのMLsに高度耐性である。なお、いずれの変異株もlincomycinやclindamycinには高度耐性である。Tetracycline系、quinolone系薬剤についてはMLs耐性菌には感受性を有している^{14,15)}。*M. pneumoniae* の薬剤耐性機構は23S rRNAドメインVの点突然変異のみであり、リボソームのオペロンが1組しか存在しないことから、*M. pneumoniae* においてはその点突然変異の内容(遺伝子型, genotype)と薬剤感受性試験上の実際の性質(表現型, phenotype)がよく一致する¹⁶⁾。われわれが多施設で検討した、薬剤感受性成績を表に示す¹⁷⁾(Table 1)。Tetracycline系のminocycline(MINO)、quinolone系薬のlevofloxacin(LVFX)は、MLsに対する感受性とは関係なく、MINOで2 µg/mL、LVFXで1 µg/mLを超えるMICを示す菌株は認められなかった。またquinolone系薬のなかでも新しいrespiratory quinoloneである,moxifloxacin(MFLX)、garenoxacin mesilate hydrate(GRNX)はMLs薬感性・耐性にかかわらず、きわめて低いMICを示している。また、最近国内において小児に対する適応を取得したtosufloxacin(TFLX)のMIC₉₀は0.5 µg/mLであった¹⁷⁾。

IV. MLs耐性 *M. pneumoniae* の分離状況

MLs耐性 *M. pneumoniae* は2000年以降の分離株で認められるようになり、2001年にOkazakiらにより初めて報告された¹⁸⁾。その分離頻度は15%前後とされている。その後、小児肺炎例由来の *M. pneumoniae* における検討では耐性株は2003年の分離株から認められ始め、分離率は年次ごとに急激に増加する傾向にあって、本邦での流行年であった2006年には30.6%、その後さらに増加して、2011年には89.5%ときわめて高い分離率が報告されている⁶⁾。これらの検討は入院患者の成績が多く含まれているので、実際のプライマリケアも含むともう少し低い数値になると予想される^{6,14,15,19)}。

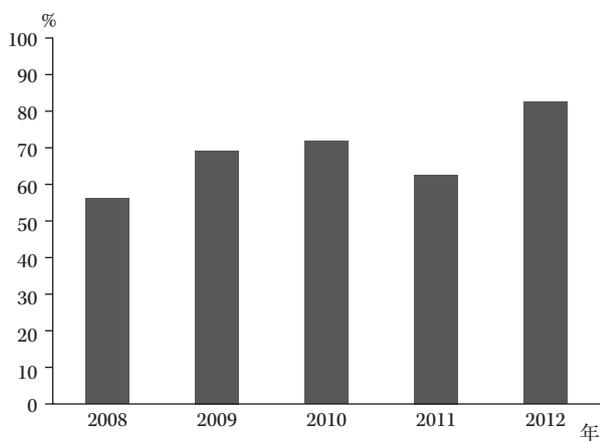
V. 多施設共同研究によるわが国における

M. pneumoniae 感染症の耐性率

著者らは、2008年から川崎医科大学附属病院もしくは登録医療施設を受診した臨床的に *M. pneumoniae* 感染症が疑われる小児患者を対象にPCR、MLs耐性遺伝子変異の検索と培養を行い、プライマリケアも含んだ *M. pneumoniae* 感染症の疫学データを日本各地から幅広く集めている。多施設、多地域で検討した(北海道、関東、

Table 1. *In vitro* antimycoplasmal activity against clinical isolates of *M. pneumoniae* according to the presence or absence of a mutation in the 23S rRNA gene Antimicrobial agent

Antimicrobial agent	FH	MIC (mg/mL) for:					
		Macrolide-sensitive <i>M. pneumoniae</i> (n = 66)			Macrolide-resistant <i>M. pneumoniae</i> (n = 124)		
		Clinical isolate			Clinical isolate		
	Range	50%	90%	Range	50%	90%	
Erythromycin	0.0039	0.001-0.0078	0.0039	0.0078	128->128	>128	>128
Clarithromycin	0.002	0.001-0.0156	0.002	0.0039	128->128	>128	>128
Azithromycin	0.00025	0.000125-0.001	0.00025	0.0005	16->128	64	128
Rokitamycin	0.0156	0.0039-0.0313	0.0078	0.0156	0.0625-1	0.25	0.5
Clindamycin	2	0.25-4	1	2	32->128	128	>128
Minocycline	1	0.25-2	1	2	0.25-4	1	2
Tetracycline	0.5	0.25-1	0.5	0.5	0.25-1	0.5	0.5
Tosufloxacin	0.25	0.125-0.5	0.25	0.5	0.125-0.5	0.25	0.5
Garenoxacin	0.0313	0.0156-0.0625	0.0313	0.0625	0.0156-0.125	0.0313	0.0625
Levofloxacin	0.5	0.5-1	0.5	0.5	0.25-1	0.5	0.5
Moxifloxacin	0.0625	0.0625-0.125	0.125	0.125	0.0313-0.125	0.0625	0.125

Fig. 1. Time course of the macrolide-sensitive *M. pneumoniae* from real-time PCR results at the nasopharynx.

東海, 近畿, 中国, 四国, 九州地方: 65 施設) 2008 年から 2012 年まで 2,120 症例中, 769 症例が培養もしくは real-time PCR で *M. pneumoniae* が陽性であった。内訳は肺炎が 484 症例, 気管支炎が 285 症例であった。遺伝子変異を検索した 769 症例中 561 症例で耐性遺伝子変異を認めた (73%)。 *M. pneumoniae* 耐性率は経年的に上昇し 2008 年の 56% (9/16) から, 2009 年 69% (9/13), 2010 年 72% (79/110), 2011 年 63% (176/281), 2012 年は 83% (288/349) と, 50% 台から 80% 台へと著増を認めた (Fig. 1)²⁰⁾。地方により耐性率はさまざまであったが, MLs 前投薬の割合が高いと耐性率が高い傾向にあった (Table 2)。全体の検討でも, 前投薬がある群の耐性率は 90% で, 前投薬のない群では耐性率が 54% であり, 前投薬のない群では低い耐性率であった。2012 年の MLs 前投薬の有無と耐性率は前投薬がある群の耐性率は 95% で, 前投薬のない群では耐性率が 63% と 2008 年と比べて上昇していたが, 前投薬のない群では従来の報告よりも低い

耐性率であった^{6, 20)}。2012 年にわが国の 1 次医療機関で行われた黒崎らの調査では, MLs の初回投与例の耐性化率は 33.3% であった。*M. pneumoniae* の MLs 耐性率は地域や時期によって変動し, MLs の前投与があり, 症状の改善がなければ耐性率は 90% 以上であるが, MLs の前投与がない時の耐性率は 50% 以下である^{2, 21)}。本邦のプライマリケアも含む疫学データを反映した耐性率は従来の報告よりも低いと考えられる²⁰⁾。したがって, MLs 前投薬の有無を考慮した抗菌薬療法が重要である。

また, 成人領域でのわれわれの研究では耐性株は 2008 年に初めて検出され, 以後増加傾向にあった。重要なことは, 16~19 歳の青年層も小児と同程度耐性化が進んでいたことである⁷⁾。

VI. MLs 耐性 *M. pneumoniae* に対する抗菌薬治療

MLs 耐性 *M. pneumoniae* の診断は塩基配列の解析 (シーケンス) か分離培養による MIC 測定のいずれかを行う必要がある, 実際の臨床レベルで行われている血清学的診断 (PA 法, IgM 迅速診断法など) や DNA 診断 (PCR 法および LAMP 法) では耐性の有無を判断することはできない。しかし, 上記の検査には特殊な機器と多大の費用を要することや, *M. pneumoniae* の培養には PPLO 培地という特殊な培地を必要とし, 菌の発育に 1 週間~1 カ月を要することから, 国内では実施できる施設が限られている。そのため, 一般には実際に目の前にした症例が MLs 耐性であるかどうかを検査によって確認しながら治療を行う方法はない。抗菌薬投与後の有熱期間以外の臨床像から耐性の有無を判断できるかの検討では, 両者に有意差はなく, 鑑別は不可能である²²⁾。MLs 投与後の感受性 *M. pneumoniae* 感染例の平均有熱期間は 1.4 日で, 耐性 *M. pneumoniae* 感染例のほうが平均約 2 日の発熱遷延がみられるなど, MLs 投与時に耐性株の場合には 48 時~72 時間以上の発熱が続く²³⁾。つまり, MLs 投与後も 2~3 日発熱が続く場合には, MLs 耐性 *M.*

Table 2. Prevalence of MR *M. pneumoniae* cases in seven areas of Japan and categorical variables for 561 pediatric patients with MR *M. pneumoniae* infection

Variable	A: Kyushu area (N = 62)	B: Chugoku area (N = 196)	C: Shikoku area (N = 60)	D: Kinki area (N = 110)	E: Toukai area (N = 87)	F: Kantou area (N = 9)	G: Hokkaido area (N = 36)
No. of resistant cases/no. of <i>M. pneumoniae</i> infected patients (%)							
2008	0/1	3/7	5/6	1/2	ND	ND	ND
2009	1/3	5/6	0/1	3/3	ND	ND	ND
2010	18/21 (85)	27/35 (77)	6/6	3/17 (17)	ND	ND	25/31 (80)
2011	24/49 (49)	55/119 (46)	40/42 (95)	35/42 (83)	11/11 (100)	ND	11/18 (61)
2012	19/27 (70)	106/124 (85)	10/10 (100)	68/77 (88)	76/92 (82)	9/18 (50)	0/1
5-yr total (2008–2012)	62/101 (61)	196/291 (67)	61/65 (93)	110/141 (78)	87/103 (84)	9/18 (50)	36/50 (72)
No. of patients	62	196	61	110	87	9	36
Mean age, years, (range)	7.1 (0–14)	7.1 (0–14)	7.9 (0–15)	7.6 (1–15)	8.8 (3–15)	7.6 (3–13)	7.6 (2–13)
< 1 year-old	3 (5)	9 (5)	2 (3)	1 (1)	0	0	0
2–5 years-old	23 (37)	51 (26)	23 (38)	36 (33)	22 (25)	3 (33)	10 (28)
> 6 years-old	36 (58)	136 (69)	36 (59)	73 (66)	65 (75)	6 (67)	26 (72)
Gender (male/female)	31/31	113/83	36/24	55/55	39/48	6/3	18/18
No. (%) of disease cases							
Pneumonia	36 (58)	116 (59)	41 (67)	76 (69)	58 (67)	5 (56)	23 (64)
Bronchitis	26 (42)	80 (41)	20 (33)	34 (31)	29 (33)	4 (44)	13 (36)
No. (%) of point mutations in domain V of 23S rRNA							
A2063G	52 (84)	191 (98)	59 (96)	107 (97)	84 (97)	9 (100)	36 (100)
A2063T	10 (16)	4 (2)	1 (2)	3 (3)	0	0	0
A2063C	0	0	1 (2)	0	0	0	0
A2064G	0	1 (0.1)	0	0	2 (2)	0	0
C2617G	0	0	0	0	1 (1)	0	0
No. (%) of patients with prior prescription							
Macrolides	22 (35)	101 (52)	51 (84)	79 (72)	73 (84)	4 (44)	22 (61)
Minocycline	18 (29)	118 (60)	34 (56)	31 (28)	52 (60)	1 (11)	6 (17)
Lincomycin	0	2 (1)	0	1 (1)	0	0	0
Tosufloxacin	3 (5)	14 (7)	0	1 (1)	1 (1)	0	0
β -lactams	14 (22)	28 (14)	4 (6)	4 (4)	5 (6)	0	7 (19)
No. (%) of patients treated with effective antibiotics							
Macrolides	14 (23)	28 (14)	7 (11)	15 (14)	7 (8)	3 (33)	14 (39)
Minocycline	18 (29)	118 (60)	34 (56)	31 (28)	52 (60)	1 (11)	6 (17)
Lincomycin	0	2 (1)	0	1 (1)	0	0	0
Tosufloxacin	30 (48)	48 (25)	20 (33)	63 (57)	28 (32)	5 (56)	16 (44)
β -lactams	0	0	0	0	0	0	0

pneumoniae 感染症の可能性が高いと推察できる。ただし、MLs 耐性 *M. pneumoniae* 感染症であっても、2~3 日以内に自然に解熱に達する場合もある。現在、MLs 以外に *M. pneumoniae* 感染症に適応があるのは MINO である。現在のところ、MINO に対する耐性菌は発見されていない。また、*M. pneumoniae* に抗菌活性を有する quinolone 系薬も MLs 耐性菌に有効である。しかし、現時点で小児適応のある respiratory quinolone は TFLX のみである。*M. pneumoniae* 感染症が疑われる場合、MLs 投与後 48~72 時間で解熱がみられない場合は MLs 耐性 *M. pneumoniae* 感染症も考慮して TFLX, MINO を投与する。

著者らの小児肺炎例についての検討では、MLs 耐性 *M. pneumoniae* と MLs 感性 *M. pneumoniae* の臨床経過と鼻咽頭菌量 (DNA コピー数) の違いを比較すると、MLs 耐性株による肺炎例では、MLs 感性と比べて有熱期間が明らかに長く、MLs 投与後の鼻咽頭菌量の減少が緩やかであった。MLs 不応例で MLs から MINO へと治療薬を

変更した例では速やかな解熱と鼻咽頭菌量の減少を認め、臨床症状の改善と相関していた。しかし、MINO に耐性菌は認められていないものの、抗菌力が非常に優れているというわけではなく、鼻咽頭菌量の減少を認めても一部治療終了時には菌の残存を認める症例もあった²⁴⁾。

その後、TFLX も含めた検討を行った。2005 年から 2012 年間に当院または登録医療施設を受診し、PCR 法により MLs 耐性と診断された 150 例について、MLs, TFLX, MINO の臨床効果と鼻咽頭菌量の変化を比較した。Azithromycin (AZM) (27 例), clarithromycin (CAM) (23 例), TFLX (62 例), MINO (38 例) について抗菌薬投与後の平均有熱期間はそれぞれ、3.06, 3.15, 2.31, 1.83 日であった。ただし MLs 群は AZM 10 例, CAM 13 例が抗菌薬変更されているため従来の報告より平均有熱期間がやや短い、MLs 群と比べて TFLX, MINO 群の平均有熱期間は短かった^{25, 26)}。

また、抗菌薬投与後 48 時間の解熱に関しては、それぞ

Table 3. Clinical efficacies of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against MR *M. pneumoniae* pneumonia treatment

Treatment group (no. of patients) or parameter	No. (%) of patients whose fever disappeared within 48 h after antibiotic administration	Avg no. of days of fever after antibiotic administration
AZM (27)	11 (41)	3.06*
CAM (23)	11 (48)	3.15*
TFLX (62)	43 (69)	2.31
MINO (38)	33 (87)	1.83
<i>P</i> value for:		
AZM vs CAM	0.698	0.869
AZM vs TFLX	0.017	0.062
AZM vs MINO	0.0002	0.002
CAM vs TFLX	0.067	0.081
CAM vs MINO	0.001	0.008
TFLX vs MINO	0.047	0.152

*Antibiotic changed to TFLX or MINO at the second visit for 10 patients in the AZM group and 13 in the CAM group.

れ41%, 48%, 69%, 87%とMLsと比較してTFLX, MINO群で多くが解熱していた(Table 3)²⁵⁾。鼻咽頭菌量の変化を抗菌薬開始時と投与後48~96時間と治療終了時の3ポイントで測定した。投与後48から96時間の菌量の減少はMINO($p=0.016$)が速やかで、次いでTFLX($p=0.049$), AZM($p=0.273$), CAM($p=0.107$)であり、平均有熱期間や抗菌薬投与後48時間の解熱など臨床症状と一致していた²⁵⁾。これはOkadaらの報告とも同様の結果であった²⁶⁾。治療終了時に判定した除菌率は、MLs群で約30%, TFLXで約60%, MINOで約80%であった。菌の残存はあるもののMLs耐性症例ではMINOの除菌率が優れていた^{25, 26)}。

耐性株は感受性株と比べて発育が遅く、現在のところ耐性株が感受性株よりも重症化しやすいとのエビデンスはない。*M. pneumoniae*感染症は増加していたが、重症例が増加しているという報告も現時点では認められていない。*M. pneumoniae*感染症の病態には菌自体の直接的な細胞傷害性よりも宿主の免疫応答が強く関与していると考えられている。したがって耐性菌の出現が重症例の増加につながる可能性は低いと考えられる。抗菌薬以外の治療としては血清LDH値が480 IU/Lを超える、IL-18が高値である場合、ステロイドが有効である可能性がある²⁷⁾。高熱や検査所見など、炎症性サイトカインが過剰産生されていると考えられる場合などはステロイド薬の併用が考慮される。ただし、安易なステロイド投与は控えるべきである。「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011 追補版」, 「JAID/JSC感染症治療ガイド2011」では*M. pneumoniae*感染症に対する初期治療は、MLs感性的の場合やMLsの前投薬与がなければMLsを推奨している。MLsが無効の*M. pneumoniae*肺炎やMLs耐性*M. pneumoniae*感染症には、使用する必要があると判断される場合にTFLXあるいはtetracycline系薬の投与を考慮する^{2, 28)}。現時点では、TFLXは適応症に「肺炎」があ

るが、適応菌種に「マイコプラズマ」を含んでいない。早期の適応菌種の拡大が望まれる。小児*M. pneumoniae*感染症は、通常自然治癒する疾患であり、抗菌薬投与は必ずしも必要としない。TFLXを含むquinolone系薬の*M. pneumoniae*感染症に対するルーチンの使用は控えるべきである。また、広域の抗菌スペクトラムを有するため、グラム陰性桿菌をはじめとする標的としない体内の細菌叢の薬剤耐性化を進める可能性がある。特に、quinolone耐性*Haemophilus influenzae* (インフルエンザ菌)の増加を来し、外来における β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)治療の難渋化につながる危険性がある²¹⁾。Quinolone系薬剤に対する耐性菌は世界中で大きな問題であり、特に小児領域では、その適正使用が厳しく求められている。

また、MINOを8歳未満の小児に投与した場合、歯牙の着色やエナメル質形成不全、一過性骨発育不全などの副作用を起こすことがあり、原則禁忌である^{2, 29, 30)}。Doxycyclineは、MINOよりも歯牙への影響は少ないとする報告もあるが、小児用製剤がなく、また適応菌種に*M. pneumoniae*を含まない。

成人の*M. pneumoniae*肺炎治療に関しても「JAID/JSC感染症治療ガイド2011」ではMLs, MINOが第一選択であり、quinolone系薬は第二選択である³¹⁾。

Quinolone系に対する耐性株は臨床分離株としての報告はないが、*in vitro*の実験で耐性を獲得することが証明されている³²⁾。Quinolone系薬の乱用は、quinolone耐性株を比較的容易に産生する可能性があることが示されている。また一般に、tetracycline系薬への耐性は薬剤排出ポンプの活性化などが関与しており、これらの耐性遺伝子はプラスミドDNAを介して獲得される。一方、*M. pneumoniae*ではプラスミドなど外来の遺伝子が機能しないため、薬剤排出ポンプを介したtetracycline系薬に対する耐性は生じにくいと考えられる。また、作用部位

である 16S rRNA に関しても、MLs に比較して tetracycline 系薬は、点変異を誘導しにくいと考えられていた。しかし近年、実験的に tetracycline 系薬に低感受性の *M. pneumoniae* 株を作製し、16S rRNA 点変異の関与が報告されている³³⁾。これらの株に対する tetracycline 系薬の MIC 値は、臨床的に問題となる耐性レベルまではいたっていない程度である。しかし、quinolone 系薬や tetracycline 系薬の使用頻度が増えることにより、*M. pneumoniae* に多剤耐性を誘導することのないよう、慎重な対応が望まれる。

VII. おわりに

MLs 耐性 *M. pneumoniae* を含む *M. pneumoniae* 感染症の治療には、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 追補版」で推奨されている治療方針を徹底し、抗菌薬を適正に選択・使用することはマイコプラズマ肺炎の治療成績の改善にとどまらず MLs 耐性 *M. pneumoniae* の蔓延の抑制にもつながると考えられる。常に基本に帰って抗菌薬の適正使用に努めたい。

謝辞

本論文は、第 60 回日本化学療法学会総会（2012 年 4 月 長崎）で受賞した「上田泰記念感染症・化学療法研究奨励賞」の援助により達成されたものであり、ご指導いただいた尾内一信教授、関連各位に心より感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Baum S G: *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds.), Mandell, Douglas and Bennett's Principle and practice of infectious disease, Elsevier, Philadelphia, 2010; 2481-9
- 2) 日本小児科学会予防接種・感染対策委員会, 日本小児感染症学会・日本小児呼吸器学会, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 追補版 「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」, 2013 <http://www.jpeds.or.jp/saisin-j.html>
- 3) The committee for the Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections: The Japanese Respiratory Society guideline for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Respirology* 2006; 11 (Suppl 3): 79-133
- 4) 国立感染症研究所: マイコプラズマ肺炎 2006 年現在. 病原微生物検出情報 (IASR) 2007; 28: 31-2 <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/28/324/tpc324-j.html>
- 5) 国立感染症研究所: 過去十年との比較 マイコプラズマ. 感染症週報 (IDWR) 2013; 9.24: 2013 <http://www.nih.gov.jp/niid/ja/10/2096-weeklygraph/1659-18myco.html>
- 6) 生方公子, 諸角美由紀, 岩田 敏: 小児におけるマクロライド高度耐性・肺炎マイコプラズマの大流行. 病原微生物検出情報 (IASR) 2012; 32: 337-9 <http://idsc.nih.gov.jp/iasr/32/381/pr3814.html>
- 7) Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi T, Kurihara T, et al: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adolescents with community-acquired pneumonia. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 126
- 8) Isozumi R, Yoshimine H, Morozumi M, Ubukata K, Ariyoshi K: Adult community-acquired pneumonia caused by macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Respirology* 2009; 14: 1206-8
- 9) Liu Y, Ye X, Zhang H, Xu X, Li W, Zhu D, et al: Characterization of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolated from children in Shanghai China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67: 355-8
- 10) Chironna M, Sallustio A, Esposito S, Perulli M, Chinellato I, Di Bari C, et al: Emergence of macrolide-resistant strains during an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 734-7
- 11) Dumke R, von Baum H, Lück P C, Jacobs E: Occurrence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 613-6
- 12) Yamada M, Buller R, Bledsoe S, Storch GA: Rising rates of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the central United States. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 409-10
- 13) Lucier T S, Heitzman K, Liu S K, Hu P C: Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2770-3
- 14) Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, Chiba N, Takayanagi R, Matsubara K, et al: Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 348-50
- 15) Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2010; 16: 78-86
- 16) Vester B, Douthwaite S: Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1-12
- 17) Akaike H, Miyashita N, Kubo M, Kawai Y, Tanaka T, Ogita S, et al: In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients: results from a multicenter surveillance study. *Jpn J Infect Dis* 2012; 65: 535-8
- 18) Okazaki N, Narita M, Yamada S, Izumikawa K, Umetsu M, Kenri T, et al: Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. *Microbiol Immunol* 2001; 45: 617-20
- 19) Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H, et al: Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2302-6
- 20) Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, et al: Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*

- 2013; 57: 4046-9
- 21) 黒崎知道, 尾内一信: 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。病原微生物検出情報 (IASR) 2012; 33: 267-8
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2123-related-articles/related-articles-392/2712-dj3925.html>
- 22) Matsubara K, Morozumi M, Okada T, Matsushima T, Komiyama O, Shoji M, et al: A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. J Infect Chemother 2009; 15: 380-3
- 23) Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, Okazaki N, Suzuki I, Andoh T, et al: Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 709-12
- 24) Kawai Y, Miyashita N, Yamaguchi T, Saitoh A, Kondoh E, Fujimoto H, et al: Clinical efficacy of macrolide antibiotics against genetically determined macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in paediatric patients. Respirology 2012; 17: 354-62
- 25) Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, et al: Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 2252-8
- 26) Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, et al: Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. Clin Infect Dis 2012; 55: 1642-9
- 27) Oishi T, Narita M, Matsui K, Shirai T, Matsuo M, Negishi J, et al: Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. J Infect Chemother 2011; 17: 803-6
- 28) JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編: 市中肺炎。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2012; 56-67
- 29) 福島正義: 変色菌治療の過去, 現在, 未来。Niigata Dent J 2009; 39: 1-15
- 30) Red Book 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. American Academy of Pediatrics, 2012; 520, 801
- 31) JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会 編: 小児の肺炎市中肺炎。JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011, 日本感染症学会・日本化学療法学会, 東京, 2012; 88-93
- 32) Gruson D, Pereyre S, Renaudin H, Charron A, Bébéar C, Bébéar CM: In vitro development of resistance to six and four fluoroquinolones in *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis* respectively. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1190-3
- 33) Dégrange S, Renaudin H, Charron A, Pereyre S, Bébéar C, Bébéar CM: Reduced susceptibility to tetracyclines is associated in vitro with the presence of 16S rRNA mutations in *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2008; 61: 1390-2

Nationwide surveillance and therapeutic efficacy of antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients

Yasuhiro Kawai

Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

Mycoplasma pneumoniae is a common causative pathogen of respiratory tract infections in children and young adults. During 2010 and 2012, epidemics of *M. pneumoniae* infection, especially among children, occurred throughout Japan, and the incidences were the highest that had been observed in the previous decade. For the treatment of *M. pneumoniae*, which, unlike most other types of bacteria, has no cell wall, protein synthesis inhibitors such as macrolides or tetracyclines or DNA synthesis inhibitors such as quinolones are used in adults. Macrolides are generally considered to be the first-choice agents for the treatment of *M. pneumoniae* infection in pediatric patients. In 2000, however, *M. pneumoniae* strains showing resistance to macrolides were isolated from clinical samples obtained from Japanese pediatric patients with pneumonia, and macrolide resistance has become widespread in Japan. Macrolide-resistant (MR) *M. pneumoniae* is also emerging in pediatric populations in other countries. However, data on MR *M. pneumoniae* have mostly been reported for limited areas, and there are no reports on regional differences in the prevalence of MR *M. pneumoniae* throughout Japan. We conducted nationwide surveillance to investigate regional differences in macrolide-resistant (MR) *Mycoplasma pneumoniae* strains in Japan. The prevalence of MR *M. pneumoniae* in pediatric patients gradually increased between 2008 and 2012. Although regional differences were observed, high levels of MR genes were detected in all seven surveillance areas throughout Japan and ranged in prevalence from 50% to 93%. These regional differences were closely related to the previous administration of macrolides.

Of these, 150 patients had a strain with an MR gene and 134 had one with an A-to-G mutation at position 2063 of *M. pneumoniae* 23S rRNA domain V. Azithromycin (n = 27), clarithromycin (n = 23), tosufloxacin (n = 62), or minocycline (n = 38) was used for definitive treatment of patients with MR *M. pneumoniae*. Defervescence within 48 h after the initiation of antibiotic therapy was observed in 41% of the patients in the azithromycin group, 48% of those in the clarithromycin group, 69% of those in the tosufloxacin group, and 87% of those in the minocycline group. The average number of days of fever after the administration of antibiotic treatment was lower in the minocycline and tosufloxacin groups than in the macrolide groups. The decrease in the *M. pneumoniae* burden, as estimated by the number of DNA copies, after 48 to 96 h of treatment was more rapid in patients receiving minocycline ($p = 0.016$) than in those receiving tosufloxacin ($p = 0.049$), azithromycin ($p = 0.273$), or clarithromycin ($p = 0.107$). We found that the clinical and bacteriological efficacies of macrolides against MR *M. pneumoniae* pneumonia was low. Our results indicated that minocycline rather than tosufloxacin can be considered the first-choice drug for the treatment of *M. pneumoniae* pneumonia in children aged >8 years.