

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 追補版（平成 25 年 2 月 19 日）

「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」

わが国では 2011 年中頃より肺炎マイコプラズマ感染症が大流行し、その流行は 2012 年も続いている。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も数多く含まれており、診断や治療に混乱が生じている^{1、2)}。2011 年 4 月、マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ肺炎の対応も含めて小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 を出版したが³⁾、その後新しい検査法や治療経験が増えたので、小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会は、日本小児科学会予防接種・感染対策委員会と協同し、現時点における、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を示した。

今回の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

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. 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。
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、使用する必要が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。

詳細説明

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、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。

肺炎マイコプラズマ感染症の確定診断には、抗体価の測定と原因微生物の検出（培養分離と核酸増幅など）が利用できるが、一般臨床現場の急性期診断には 2011 年 10 月に保険収載されたマイコプラズマ核酸同定検査（LAMP 法、Loopamp マイコプラズマ P 検出試薬キット 300 点）が最も優れている⁴⁾。LAMP 法の検体には、咽頭

拭い液(鼻咽頭拭い液を含む)又は喀痰のいずれを用いても良い。血清抗体価 (PA法・CF法等) による診断は、急性期の抗体が陽性であっても、回復期の抗体価を測定し、その変動を見なければ確定診断出来ないことも多い。また、急性期の IgM 抗体の陽転は意義があり、イムノカードマイコプラズマ抗体は比較的感染症早期の抗体 (IgM 抗体) を検知できるキットであるが、陽性持続期間が長いいため、既感染で陽性を示すことがあり注意が必要である。

2. 肺炎マイコプラズマ肺炎治療の第一選択薬には、マクロライド系薬が推奨される。

マクロライド感性の肺炎マイコプラズマに対するマクロライド系薬の最小発育阻止濃度 (MIC) は極めて低値であり⁵⁻⁷⁾、治療終了時には気道から除菌される^{8,9)}。一方、肺炎マイコプラズマに対するトスフロキサシン、テトラサイクリン系薬の最小発育阻止濃度 (MIC) は比較的高く、治療終了時には一部の症例で気道に菌が残り感染を広げる可能性がある¹⁰⁾。したがって、マクロライド感性であればマクロライド系薬が第一選択である。肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率は地域や時期によって変動する。マクロライド系薬の前投与があり、症状の改善がなければ耐性率は90%以上であるが、マクロライド系薬の前投与がないときの耐性率は50%以下である²⁾。マクロライド系薬の前投与がなければ、マクロライド系薬が推奨される。トスフロキサシン、テトラサイクリン系薬を第一選択とするような安易な使用は控えるべきである。

表1 マクロライド感性株、耐性株の薬剤感受性 (文献7)

抗菌薬	MIC (µg/ml)							
	FH (マクロライド感性標準株)	マクロライド感性 <i>M. pneumoniae</i> (n = 66)			マクロライド耐性 <i>M. pneumoniae</i> (n = 124)			
		Clinical isolates			Clinical isolates			
		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	
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	
Levofloxacin	0.5	0.5 – 1	0.5	0.5	0.25 – 1	0.5	0.5	

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。

マクロライド感性株による肺炎マイコプラズマ肺炎をマクロライドで治療すると投与後48時間後には大多数（80%以上）の症例が解熱するが、マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ肺炎の大多数の症例（約70%）は、解熱しない¹¹⁾。したがって、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。ただし、肺炎マイコプラズマ感染症は自然治癒傾向があるため、マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ肺炎の一部の症例は、効果が期待できないマクロライド系薬を投与しても投与後2～3日以内に解熱する¹¹⁾。一方、マクロライド感性株による肺炎マイコプラズマ肺炎の一部の症例は、効果が期待できるマクロライドを投与しても投与後2～3日以内に解熱しない。これらの症例で原因菌がマクロライド耐性か感性かを評価するには、分離培養して薬剤感受性を評価するか、23SリボゾームRNAドメインVの点変異をシーケンスによって確認する必要がある。また、解熱の見られない場合は、同時に肺炎球菌、ウイルスなどの他の原因微生物の関与について考慮することも必要である。

4. マクロライド系薬が無効の肺炎マイコプラズマ肺炎には、使用する必要が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。

マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ肺炎に対して効果が期待できる小児用製剤のある抗菌薬は、トスフロキサシン（細粒小児用は肺炎マイコプラズマに効果が期待できる唯一の小児に適応のあるニューキノロン系薬。「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）とテトラサイクリン系薬（ミノサイクリン）である。テトラサイクリン系薬は、一過性骨発育不全、歯牙着色、エナメル質形成不全などの副反応を有するため、8歳未満には原則禁忌であり^{12,13)}、肺炎例で使用する必要があると判断される場合*にはトスフロキサシンを選択する。肺炎マイコプラズマ気管支炎はトスフロキサシンの適応症、適応菌種に含まれない。したがって、キノロン系薬の使用に当たっては、耐性菌増加防止の観点からも、「肺炎」症例に対する使用を原則として、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011の記載に沿って、適正使用を行なう必要がある。

クリンダマイシンは肺炎マイコプラズマ感染症に有効であるとの十分なエビデンスはなく、国内外において、クリンダマイシンの投与は推奨されていない。マクロライド耐性肺炎マイコプラズマは、クリンダマイシンに対しても高度耐性であり⁷⁾、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症にクリンダマイシンは使用しない¹³⁾。

- * トスフロキサシンを含むキノロン系薬剤の肺炎マイコプラズマ肺炎に対するルーチンの使用は控えるべきである。小児肺炎マイコプラズマ感染症は、通常自然治癒する疾患であり¹⁴⁾、抗菌薬投与は必ずしも必要としない。キノロン系薬剤の耐性メカニズムは、遺伝子の単変異で起こり、耐性化を容易にきたしやすく、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。キノロン系薬剤に対する耐性菌は、世界中で大きな問題であり¹⁵⁾、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。更には、キノロン系薬剤のマクロライド耐性マイコプラズマの菌量を減少させる効果は、ミノサイクリンに比べ劣ることが報告されている¹⁶⁾。したがって、キノロン系薬剤の投与は、「使用する必要があると判断される場合」に限るべきである。



図1 テトラサイクリン系薬による歯牙への影響（左上6歳時、右下16歳時）
（新潟大学歯学部口腔保健学講座 福島正義教授より許可を得て掲載）

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。

マクロライド感性株による肺炎マイコプラズマ肺炎に対するマクロライド系薬の投与期間は、エリスロマイシン 14 日間、クラリスロマイシン 10 日間、アジスロマイシン 3 日間（欧米では 5 日間）が推奨されている^{3,8,9,13}。トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系薬（ミノサイクリン）は、7～14 日間は必要と考えられる^{10,17-19}。トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系薬（ミノサイクリン）のマクロライド耐性株に対する抗菌力は、マクロライド感性株に対する抗菌力と同等である⁷。

なお、登園・登校基準は、発熱、咳嗽など主要症状が改善すれば可と考えられる¹³。

表2 肺炎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ル酸塩水和物* 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。

6. 重篤な肺炎症例には、ステロイドの全身投与を考慮する。ただし、安易なステロイド投与は控えるべきである。

肺炎マイコプラズマ肺炎の病態生理は、宿主の免疫反応が主体である。宿主の過剰な免疫反応により、有効な抗菌薬の投与にも関わらず重篤な臨床像を呈することがまれながらみられる。このような病態にステロイドの全身投与は有効であると考えられる。発熱が 7 日以上持続し、LDH が 480IU/L を超えている重症肺炎症例に対してステロイド全身投与効果が期待できるとする報告があるが²⁰，ステロイド全身投与の適応の条件や適切な投与方法については今後の検討課題である。したがって、現時点における適応はあくまでも有効な抗菌薬が投与された重篤な肺炎症例であり、診断や抗菌療法が不確実な症例に対しての安易なステロイド投与は控えるべきである。

文献

- 1) 生方公子ほか. 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. IASR 32:337-9, 2011.
- 2) 黒崎知道ほか. 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. IASR 33:267-8. 2012.
- 3) 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. 協和企画 20111 ; 29-49.
- 4) Gotoh K et al, Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay and serology in pediatric community-acquired pneumonia. J Infect Chemother. 2012 Feb28 [Epub ahead of print]
- 5) Okazaki N, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin. Microbiol Immunol 45:617-20, 2001.
- 6) Morozumi M, et al. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. JIC 16:78-86, 2010.
- 7) Akaike H, et al. In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates in pediatric patients: results from multicenter surveillance. Jpn JID, Vol65, No6 in print.
- 8) Block SL, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. Pediatr Infect Dis J 14:471-7, 1995.
- 9) Harris JA, et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 17:865-871, 1998.
- 10) Smith CB, et al. Shedding of *Mycoplasma pneumoniae* after tetracycline and erythromycin therapy. N Engl J Med 276:1172-5, 1967.
- 11) Suzuki S, et al. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 50:709-12, 2006.
- 12) 福島正義. 変色歯治療の過去, 現在, 未来. Niigata Dent J 39:1-15, 2009
- 13) American Academy of Pediatrics. 2012 Report of the committee on infectious

diseases. 29th eds, p520,801, 2012.

- 1 4) Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004 October 1, 2004;17(4):697-728.
- 1 5) World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet Number 194. 2012 Mar.
- 1 6) 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 Oct 9.
- 1 7) Powell DA. Mycoplasmal infections. In: Kliegman RM, et al. eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 19th ed, Elsevier Inc. 2011:1029-1032.
- 1 8) Shah SS. *Mycoplasma pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* 4th Ed, Elsevier Inc. 2012;993-997.
- 1 9) Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds, *Principles and Practice of Infectious Diseases* 6th Ed, Elsevier Inc. 2005;2271-2280.
- 2 0) Oishi T, et al. Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *JIC* 17:803-6, 2011.