

日本小児感染症学会若手会員研修会第3回安曇野セミナー

レクチャー1 耐性化の時代における マイコプラズマ肺炎の治療

グループD

齊藤勝也¹⁾ 磯貝美穂子²⁾ 福嶋遥佑³⁾ 張慶哲³⁾
 染谷真紀³⁾ 宮崎恭平⁴⁾ 浅野祥孝⁵⁾
 チューター
 坂田宏⁶⁾ 成相昭吉⁷⁾

要旨 マクロライド耐性マイコプラズマが流行している。耐性化の割合は懸念されているよりも低い可能性があり、耐性化していても重症化する可能性は低い。自然治癒する疾患でもあり、マクロライド系抗菌薬の使用が妥当である。不応例に対しては全身状態が良好であれば現加療の継続を行う。不良であれば、8歳未満では全身管理とトスフロキサシン投与の考慮、8歳以上では全身管理とミノマイシンの投与が考慮される。抗菌薬を適切に使用したい。

はじめに

岡崎らが世界で初めて臨床例からマクロライド耐性マイコプラズマを分離検出してから10年がたった。その検出率は年々増加し、臨床の現場でもマクロライド系抗菌薬が効果を示さない症例を多く経験するようになった。そこで、第3回小児感染症学会安曇野セミナーにおいて、Dグループではマクロライド耐性マイコプラズマが浸淫しているなか、マイコプラズマ肺炎小児例にどのように対応していくかについて討議を重ねた。今回、その内容を踏まえ、現状を概説するとともに対応案を作成したので提示する。

I. マイコプラズマ肺炎に関する知見

現在、マイコプラズマ肺炎に関して周知されて

いる知見は以下の通りである。

- 1) 自然治癒する。
- 2) ある一定の割合でマクロライド耐性マイコプラズマは存在する。
- 3) マクロライド耐性マイコプラズマに対しては、マクロライドは奏効しにくい。
- 4) トスフロキサシンは効果を認めるが、乱用すれば容易に耐性化を招きかねない。
- 5) ミノサイクリンは、耐性化を招きにくい。
- 6) ミノサイクリンは8歳未満では歯牙黄染の合併症があり、原則禁忌である。

上記について、それぞれ説明を加える。

1. 自然治癒する

マイコプラズマ肺炎の発症機構は、マイコプラズマ細胞膜由来のリポ蛋白によりサイトカインが誘導され、宿主の免疫応答を介して肺炎を惹起す

Key words : マクロライド耐性マイコプラズマ, マクロライド系抗菌薬, 自然治癒, トスフロキサシン, ミノサイクリン

1) 春日部市立病院 2) 自治医科大学附属さいたま医療センター 3) 長野県立こども病院 4) 福島県立医科大学 5) 埼玉医科大学総合医療センター 6) 旭川厚生病院 7) 横浜南共済病院

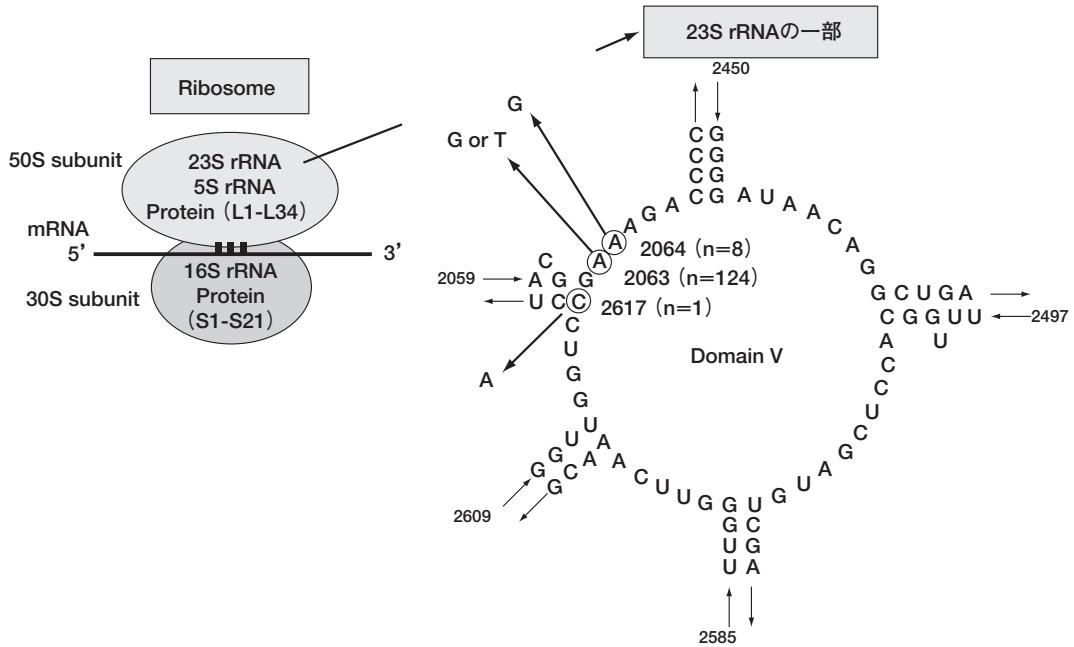


図 1 23S rRNA ドメインVにおける変異 (文献4)より引用)

る。すなわち、基本は免疫応答によるものであり、self-limitedな感染症としてとらえられている。マクロライド耐性マイコプラズマ感染症では、感受性株と比べ、有熱期間が延長することなども報告されているが、必ずしも重症化せず自然治癒傾向が認められるとされている¹⁾。

2. ある一定の割合でマクロライド耐性マイコプラズマは存在する

生方ら²⁾の報告によると、2011年のマクロライド耐性マイコプラズマの割合は89.5%であるが、成田³⁾はマイコプラズマ野生株の約15%が耐性菌と報告している。日常診療における正確なマクロライド耐性率は不明であるが、その割合は実はそれほど高くない可能性がある。

3. マクロライド耐性マイコプラズマに対しては、マクロライド系抗菌薬は奏効しにくい

マクロライド系抗菌薬の作用標的はリボソームである。薬剤は50Sサブユニットを構成する23S rRNAのドメインVに結合し、ペプチジルトランスフェラーゼ活性を阻害する。その結果、蛋白合成が阻害され、菌はやがて死滅していく。しかし、マクロライド系抗菌薬に耐性化したマイコプラズ

マでは、塩基の変異が起こりマクロライド系抗菌薬がドメインVに結合できなくなるため、酵素活性が阻害されずに菌は耐性化する(図1)。マクロライド耐性マイコプラズマにおけるエリスロマイシンの最少発育阻止濃度(MIC)は、 $32 \mu\text{g/ml}$ 以上であることが報告されている⁴⁾。したがって、マクロライド耐性マイコプラズマに対してマクロライド系抗菌薬は効果が期待できない。

しかし、先に述べた通り、マイコプラズマ肺炎の特徴は宿主の側の免疫反応が主病態であるため、菌自体の耐性化は臨床的な重症化に直結しない。成田³⁾は、耐性菌感染では感受性菌感染と比較して、マクロライド系抗菌薬投与後の解熱日数は中央値で1日から3日へと2日間有意に延長していたが、マクロライド系抗菌薬を処方して平均4日程度で解熱するため、難治性と実感できるものではないと報告している。また、成田³⁾は、マクロライド系抗菌薬のもつ抗炎症効果が急性期に治療効果を発揮している可能性についても言及しており、マクロライド系抗菌薬のもつ抗炎症作用が、症状の改善に一定の役割を果たしている可能性がある。

4. トスフロキサシンは効果を認めるが、容易に耐性化を招きかねない

トスフロキサシン小児用細粒が発売され、小児の肺炎に対する適応を得た。対象菌種にマイコプラズマは入っていないが、同系列にあるレボフロキサシンが成人のマイコプラズマに対しての適応拡大を取得しており、トスフロキサシンもマイコプラズマに対して用いられている。しかしながら、マクロライド系抗菌薬と同様にキノロン系抗菌薬では、塩基点突然変異による耐性獲得が知られており、乱用はマクロライド耐性マイコプラズマを招いたのと同様に、キノロン耐性マイコプラズマを生じる危険性がある。

5. ミノサイクリンは耐性を招きにくい

成田³⁾によれば、現在のところ、マイコプラズマの薬剤耐性機構としてはリボゾームにおける塩基点突然変異しか存在しておらず、また、現在まで薬剤耐性遺伝子に限らずマイコプラズマにプラスミッド遺伝子の存在は確認されていない。一方、ミノサイクリンに対する薬剤耐性機構で現在まで発見されているのはリボゾームの修飾や薬剤排出ポンプなど、プラスミッド遺伝子を介する耐性機構のみであり、塩基突然変異による耐性機構は知られていない。したがって、プラスミッド遺伝子をもたないマイコプラズマはミノサイクリンに対する耐性を獲得し得ない。

6. ミノサイクリンは歯牙黄染の合併症があり、8歳未満では原則禁忌である

歯牙の硬組織形成中は、テトラサイクリンの取り込みが活発である。したがって、テトラサイクリンの投与量の多少に関係なく、テトラサイクリンは必ず歯あるいは骨組織に沈着する。特に歯では骨と異なり、一度石灰化が進むとほとんど改造現象が起こらず、永久的に象牙質内に残留する。歯の研磨切片を蛍光顕微鏡で鏡検すると、象牙質の成長線に一致してテトラサイクリンの黄色蛍光条が確認でき、一般的には投与量の多いものほど濃度が高い⁵⁾。乳歯の石灰化は胎生4カ月～生後11カ月の間に始まり、永久歯になっても7～8歳まで継続することから、この時期のテトラサイクリン投与は歯牙着色の危険性があることを、常に念頭に置く必要がある。

II. 治療戦略

以上の知見を踏まえ、フローチャート(図2)に今回Dグループでまとめた治療指針を示す。

マイコプラズマは基本的には自然治癒する疾患であること、マクロライド耐性マイコプラズマの流布状況は、思ったよりもその割合が高くない可能性があること、また、宿主の免疫応答がマイコプラズマの主たる病態であり、耐性状況が必ずしも重症化することと結びつかないこと、以上より、マイコプラズマに対する初期治療は抗炎症作用ももつとされる、マクロライド系抗菌薬を使用する。

治療開始後48時間経過しても解熱しない場合は、水分摂取が良好で、入眠でき、全身状態が良好であれば、そのままの治療を継続する、もしくは鎮咳去痰薬のみで経過を観察する。

解熱しない場合で、水分摂取不良もしくは入眠できない、全身状態不良、その他、のどれか一つでもあてはまる場合は、

1) 8歳未満の場合、入院を考慮。補液による全身状態の底上げを行い、マクロライド系抗菌薬を継続。改善なければ、トスフロキサシンを投与。内服できない場合もしくはトスフロキサシン投与でも改善ない場合は、歯牙黄染のリスクとミノサイクリン投与によるメリットを熟慮したうえで両親の同意の下、静注ミノサイクリンの投与が考慮される。

2) 8歳以上の場合、全身状態は著しく不良であれば、入院を考慮。外来であれば、ミノサイクリン内服、入院患者であれば、ミノサイクリン静注を行う。

ステロイドに対しては定見はないが、治療開始後1週間以上経過し、適切な抗菌薬治療でも解熱せず、LDH、フェリチン高値など高サイトカイン血症が示唆される場合に考慮される。

おわりに

耐性化時代のマイコプラズマ肺炎に関する知見を概観し、治療指針を提示した。本来、自然治癒する疾患であり、マクロライド耐性を招いたような抗菌薬の乱用は避け、新規抗菌薬であるトスフロキサシンの耐性化を招かないように最大限努力

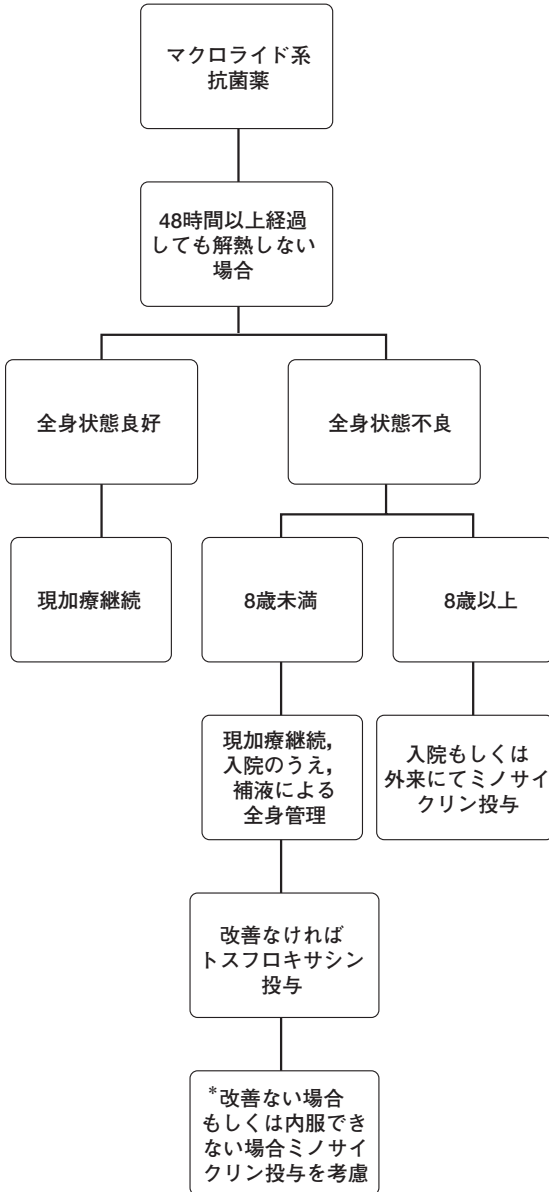


図 2 フローチャート

*8歳未満へのミノマイシン投与については、児の全身状態、歯牙黄染のリスクを十分に鑑みて行う。

すべきである。患児の全身状態を見極めたうえで、適切な治療介入を行っていきたいものである。

文 献

- 1) 山岸, 他:マクロライド耐性マイコプラズマ. 薬局 63 (7): 2548-2552, 2012
- 2) 生方公子, 諸角美由紀, 岩田 敏: <速報>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: 国立感染症研究所感染情報センター (IDSC) 病原体情報 (IASR), 2011/10/25
- 3) 成田光生: 薬剤耐性マイコプラズマの現状と今後の展望. モダンメディア 53 (11): 297-306, 2007
- 4) 生方公子, 他: マイコプラズマ. 厚生労働省科学研究費補助金新型インフルエンザ等新興再興感染症研究事業「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析. その診断・治療に関する研究」. 2011, 74-84
- 5) 大野紘八郎: テトラサイクリンによる歯の着色機構について. 日本医事新報 2964: 145, 1981
- 6) 東日本学園大学医学部付属病院薬剤師: 月刊薬事 29 (12): 2515, 1987

* * *