

原著

川崎医科大学小児科における
最近 10 年間のマイコプラズマ入院例についての検討

井上 智 貴¹⁾ 大石 智 洋¹⁾ 高橋 研 斗¹⁾ 若林 尚 子¹⁾
河野 美 奈¹⁾ 加藤 敦¹⁾ 赤池 洋 人¹⁾ 田中 孝 明²⁾
宮田 一 平¹⁾ 大野 直 幹¹⁾ 中野 貴 司²⁾ 尾内 一 信¹⁾

要旨 *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) 肺炎は日本国内において、2011～2012年、2015～2016年の流行と同時にマクロライド耐性 *M. pneumoniae* (MRMP) も増加したが、近年 MRMP が減少したことを我々は報告してきた。しかし、これらの全期間での小児 *M. pneumoniae* 感染症の入院例について検討した報告はない。

対象は、2010年1月～2019年12月に、川崎医科大学附属病院小児科に *M. pneumoniae* による下気道感染症により入院した0歳～15歳とした。*M. pneumoniae* は、鼻咽頭スワブ検体を採取し、リアルタイム PCR で検出し、ダイレクトシーケンス法でマクロライド耐性の有無も検出した。入院例の背景も調査した。

対象とした入院例は計 114 例で、症例数とマクロライド耐性率はいずれも流行時に増加し、非流行時は減少する傾向だった。乳幼児では就学児に比し、気管支喘息やステロイド全身投与および SPO₂ 低下の割合が有意に高く、就学児では未就学児に比し、中等症以上の肺炎像の割合が有意に高かった。マクロライド耐性別では MRMP 検出例で中等症以上の胸部 X 線所見の割合が有意に高い結果であった。

小児の *M. pneumoniae* 感染症では入院の主な要因として、乳幼児における気管支喘息や低酸素血症、就学児における肺炎像の悪化、そして MRMP による肺炎像の悪化が考えられた。

はじめに

Mycoplasma pneumoniae 肺炎は小児の特に就学児の市中肺炎の主要な病原体である。2011～2012年にかけて日本全国で大きな流行があり、それと同時にマクロライド耐性 *M. pneumoniae* も増加した。このため、治療の反応が悪い症例も少なからず認め¹⁾、その治療方針に混乱が生じた。このような状況下で、2013年に日本小児科学会/小児呼吸器感染症

診療ガイドライン作成委員会による“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”²⁾が提示され具体的な治療指針が示された。また、その後、2015～2016年にかけて、再度の流行があった¹⁾。我々の施設では、2011～2012年の大流行以前から現在まで、日本全国における小児 *M. pneumoniae* 感染症について、マクロライド耐性遺伝子変異の有無を含め、調査を続けている。これまで我々は、小児 *M. pneumoniae* 感染症におけるマクロライド耐性

Key words : マイコプラズマ, 小児, 入院

1) 川崎医科大学小児科学講座, 2) 同 総合医療センター小児科

連絡先: 大石智洋 〒701-0192 倉敷市松島 577 川崎医科大学小児科学講座



図1 各年の *M. pneumoniae* 感染症年齢群別入院症例数 (2010～2019 年)

2011 年の流行時が総数 38 名と最も多く、次いで 2012 年 (23 名)、2015～2016 年時の流行時に再度入院総数も増えたものの、それぞれ 10 名、17 名にとどまっていた。

M. pneumoniae の推移を含めた疫学調査として、マクロライド耐性率は、2011～2012 年にかけての大流行時にピークがあり、その後次第に減少していることの報告をしてきた³⁻⁷⁾。しかしながら、日本国内における *M. pneumoniae* 感染症の重症例について、マクロライド耐性率も含め、過去から現在までの推移を含めた報告は、他にされていない。

そこで、日本国内における小児 *M. pneumoniae* 感染症の入院例について検討すべく、重症の一つの目安となる入院例について、大流行以前の 2010 年からの、当科における症例につき検討した。

I. 対象と方法

2010 年 1 月～2019 年 12 月の 10 年間に *M. pneumoniae* 感染による下気道感染症 (肺炎・気管支炎) が疑われ川崎医科大学附属病院小児科に入院した 0 歳～15 歳の小児を対象とした。

上記対象者につき、年齢、男女比、各年の症例数、マクロライド耐性遺伝子変異部位、基礎疾患の有無、入院時血液検査の白血球数・CRP 値・LDH 値、酸素投与の有無、ステロイド投与の有無、発熱からの入院日、胸部 X 線所見、全身状態、SPO₂ 値 (いずれも重症度) を調査した。なお、胸部 X 線所見の重症度は、片側の肺野 1/3 までを軽症、それ以上を中等症以上⁸⁾ とし、全身状

態、SPO₂ 値はそれぞれ全身状態不良を中等症以上、SPO₂ 95% 以下を中等症以上⁹⁾ とした。また、“小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017”⁹⁾ を参考に、年齢群を乳幼児 (0～1 歳)、未就学児 (2～5 歳)、就学児 (6～15 歳) の 3 つの群⁹⁾ に分けての検討も行った。

M. pneumoniae の検出のため、鼻咽頭スワブ (滅菌スワブ (日本メンボ, 埼玉, 日本)) を用いて採取し、以前に報告された方法⁶⁾ と同様に、*M. pneumoniae* P1 タンパクをコードする遺伝子の保存領域を標的とするリアルタイム PCR で検出した。*M. pneumoniae* が検出された症例については、マクロライド耐性遺伝子変異の有無を、ダイレクトシーケンスにより同定した。具体的には、*M. pneumoniae* の 23S rRNA のドメイン V の 2063, 2064, および 2617 番目の変異につきシーケンスを行った。

統計処理は、Eazy R (EZR) version 1 (神田善伸, 埼玉県, 日本)¹⁰⁾ を使用し、t 検定、X² 検定において p 値 < 0.05 を統計学的有意差ありとした。

なお、本研究は、川崎医科大学倫理審査委員会 (3119-1) の承認を受け、施行されている。

II. 結果

対象とした *M. pneumoniae* 感染症による入院例

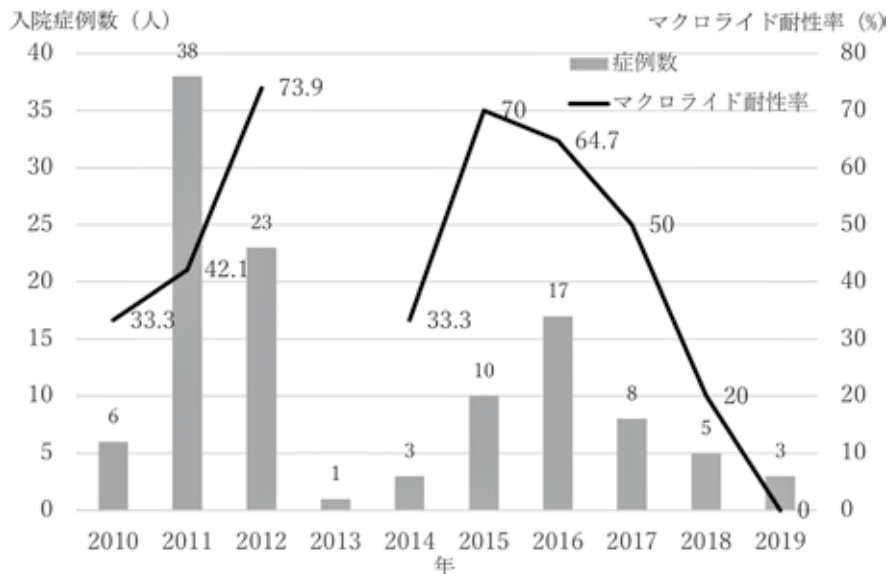


図2 各年の *M. pneumoniae* 感染症入院症例数とマクロライド耐性率^{※1} (2010~2019年)

※1: 入院症例から検出された *M. pneumoniae* におけるマクロライド耐性率 (一部の症例で検査未施行)

※2: 2013年は検査施行症例なし

※3: マクロライド耐性遺伝子変異部位は全体の98.3%がA2063G変異

2010年よりマクロライド耐性率が上昇し、2012年が73.9%とピークになり、その後、入院症例数の増減に合わせて、マクロライド耐性率も増減する傾向にあった。

は計114例で、平均年齢は6.64歳、男女比は61:53であった。

図1に、各年の年齢群別入院症例数を示す。2011年の流行時が総数38名と最も多く、次いで2012年(23名)、2015~2016年時の流行時に再度入院総数も増えたものの、それぞれ10名、17名にとどまっていた。

図2は各年の *M. pneumoniae* 感染症入院症例数と入院症例より検出された *M. pneumoniae* のマクロライド耐性率の推移を示している。2010年よりマクロライド耐性率が上昇し、2012年が73.9%とピークになり、その後、入院症例数の増減に合わせて、マクロライド耐性率も増減する傾向にあった。

表1は、*M. pneumoniae* 感染症入院症例の年齢群別概要を示している。内訳は就学児(6~15歳)が60.5%を占めていた。全体の男女別症例数は61:53で、入院までの平均発熱期間は6.57日であった。基礎疾患は全体の33.3%に認められ、特に乳幼児(0~1歳)の入院例では、就学児の入院例に比し、気管支喘息を基礎疾患に持つ割合が

有意に高かった ($p=0.04$)。CRP 平均値では就学児で乳幼児に比し高く ($p=0.002$)、ステロイド全身投与のあった割合および中等症以上の SPO_2 値の割合はいずれも就学児に比べ乳幼児で有意に高かった ($p=0.04$ および $p=0.02$)。その他、中等症以上の胸部X線所見の割合は、未就学児に比べ就学児で高かった ($p=0.02$)。

表2は *M. pneumoniae* 感染症入院症例のマクロライド耐性別概要を示す。マクロライド感性および耐性 *M. pneumoniae* がそれぞれ検出された2群間で、平均年齢、男女比、CRP 平均値、LDH 平均値、酸素投与やステロイド全身投与のある症例、中等症以上の全身状態および SPO_2 の割合については有意な差を認めなかった。しかしながら、入院までの発熱期間については、有意差はないものの、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* 検出例で長い傾向にあり、基礎疾患および気管支喘息を合併している割合は、マクロライド感性 *M. pneumoniae* 検出例で有意に高く (いずれも $p=0.02$)、中等症以上の胸部X線所見の割合はマク

表1 *M. pneumoniae* 感染症入院症例の年齢群別概要 (2010~2019年)

	乳幼児 (0~1歳)	未就学児 (2~5歳)	就学児 (6~15歳)	合計
患者数 (人)	10 (8.8%)	35 (30.7%)	69 (60.5%)	114
平均年齢 (月齢)	10.6 か月	3.9 歳	8.9 歳	6.64 歳
男:女	8:2	16:19	37:32	61:53
入院までの 平均発熱期間 (日)	5.38	7.23	6.36	6.57
基礎疾患あり (人)	6 (60%)	12 (34.3%)	20 (29.0%)	38 (33.3%)
気管支喘息 (人)	4 (40%)	7 (20%)	8 (11.6%)	19 (16.7%)
	└────────── p=0.04 ─────────┘			
気管支喘息以外の アレルギー (人)	0 (0%)	1 (2.9%)	0 (0%)	1 (0.9%)
精神・神経疾患 (人)	1 (10%)	0 (0%)	1 (1.5%)	2 (1.8%)
その他 (人)	1 (10%)	4 (11.4%)	11 (15.9%)	16 (14.0%)
白血球平均値 (/μL)	6866.0	8170.3	8033.6	7971.4
CRP 平均値 (mg/dL)	1.12	2.16	2.4	2.2
	└────────── p=0.002 ─────────┘			
LDH 平均値 (mg/dL)	577.3	304	329.8	344.0
酸素投与あり (人)	0 (0%)	7 (20%)	7 (10.2%)	14 (12.3%)
ステロイド全身投与 あり (人)	5 (50%)	14 (40%)	11 (15.9%)	30 (26.3%)
	└────────── p=0.04 ─────────┘			
胸部 X 線所見 (中等症以上) (人)	5 (50%)	13 (37.1%)	43 (63.2%)	61 (54.0%)
	└────────── p=0.02 ─────────┘			
全身状態 (中等症以上)	3 (30%)	16 (45.7%)	26 (32.9%)	45 (39.5%)
SPO ₂ 値 (中等症以上)	6 (60%)	9 (25.7%)	16 (23.2%)	31 (37.4%)
	└────────── p=0.02 ─────────┘			

ロライド耐性 *M. pneumoniae* 検出例で有意に高い結果であった ($p=0.03$).

III. 考 察

これまで小児全体での *M. pneumoniae* 感染症に関する疫学調査は散見されるが、入院例のみかつ、10年間、継続して施行されている調査は本報告において他にない。

今回の調査において、*M. pneumoniae* 感染症の入院症例数は、日本全国における *M. pneumoniae* 感染症の流行¹⁾と相関していた。また、“小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017”⁹⁾での記載にも、*M. pneumoniae* 感染症で多くを占めるとされている6歳以上の就学児が、入院例においても60%以上と多くを占めており、外来例の軽症や入院が必要な重症例を問わず、小児の *M. pneu-*

moniae 感染症は就学児が多くを占めていることが示唆された。1年間の総入院症例数は、2011~2012年の流行時にはそれぞれ38人(2011年)および23人(2012年)だったが、2015~2016年の流行時には10人(2015年)、17人(2016年)にとどまっていた。この要因としては、“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”²⁾による、「*M. pneumoniae* 肺炎治療の第1選択薬にマクロライド系を用い、投与後48~72時間で解熱を認めなければトスフロキサシンあるいはテトラサイクリンに変更」という治療方針が周知され、適当なタイミングで適切な抗菌薬治療がなされた症例が増加したことが挙げられる。

また、入院症例より検出された *M. pneumoniae* のマクロライド耐性率は、特に最近5年以上は、入院数と共に増減している傾向にあったが、この

表2 *M. pneumoniae* 感染症入院症例のマクロライド耐性別概要 (2010~2019年)

	マクロライド感性		マクロライド耐性	
	<i>M. pneumoniae</i> 検出	<i>M. pneumoniae</i> 検出	<i>M. pneumoniae</i> 検出	合計
患者数 (人)	55 (48.2%)	59 (51.8%)		114
平均年齢	6.6 歳	6.8 歳	N.S.	6.64 歳
男:女	31:24	30:29	N.S.	61:53
入院までの平均発熱期間 (日)	6.0	7.1	p=0.06	6.6
基礎疾患あり (人)	25 (45.6%)	14 (23.7%)	p=0.02	38 (33.3%)
気管支喘息 (人)	14 (25.5%)	5 (8.5%)	p=0.02	19 (16.7%)
気管支喘息以外のアレルギー (人)	1 (1.9%)	1 (1.7%)	N.S.	1 (0.9%)
精神・神経疾患 (人)	0 (0%)	0 (0%)	N.S.	2 (1.8%)
その他 (人)	10 (18.2%)	8 (13.6%)	N.S.	16 (14.0%)
白血球平均値 (mg/dL)	8083.7	7868.6	N.S.	7971.4
CRP 平均値 (mg/dL)	2.3	2.2	N.S.	2.2
LDH 平均値 (mg/dL)	361.5	328.0	N.S.	344.0
酸素投与あり (人)	9 (16.4%)	5 (8.5%)	N.S.	14 (12.3%)
ステロイド全身投与あり (人)	17 (30.9%)	13 (22.0%)	N.S.	30 (26.3%)
胸部 X 線所見 (中等症以上)	24 (43.6%)	37 (62.7%)	p=0.03	61 (53.9%)
全身状態 (中等症以上)	24 (43.6%)	21 (35.6%)	N.S.	45 (39.5%)
SPO ₂ 値 (中等症以上)	18 (32.7%)	13 (22.0%)	N.S.	31 (27.2%)

N.S.: not significant

ことは、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* の検出が増加すると、抗菌薬の反応が良くない難治例が多く入院していることが、推測される。

入院症例の年齢群別の背景において、気管支喘息が乳幼児で多くを占めた。永山らが、3歳以下では多くの喘息患児に喘鳴を生じたという報告と一致しており¹¹⁾、乳幼児では喘息発作が、*M. pneumoniae* 感染症による入院の主要な要因となっていることが示唆された。このため、乳幼児の喘息発作を診察する場合、*M. pneumoniae* 感染症も念頭に置く必要があるとも考えられる。また、乳幼児の入院例で、就学児に比しステロイド全身投与を要した症例や SpO₂ の重症度が中等症以上 (SPO₂ ≤ 95%) の症例が有意に多かったことも、喘息発作合併が要因で、SPO₂ の低下および治療としてステロイド治療が施行された可能性が考えられる。

次に、マクロライド耐性別の入院症例の背景では、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* 検出例では、入院までの発熱期間がやや長い傾向にあったことと、中等症以上の胸部 X 線所見の割合が高かったため、持続する発熱と、それに伴う肺炎像

の悪化が、入院の主要な要因になっているのではないかと考えられる。一方、マクロライド感性 *M. pneumoniae* 検出例において気管支喘息の合併が有意に多かった。この原因は定かではなく、あくまでも推測であるが、マクロライド感性 *M. pneumoniae* の方が喘息発作をきたしやすいということではなく、今回の検討は入院例のみを抽出しているため、マクロライド感性 *M. pneumoniae* 検出例ではマクロライド耐性 *M. pneumoniae* 検出例に見られるような難治化ではなく、気管支喘息合併が入院の主要な要因として多かったため、統計上このような差を認めた可能性があると思われる。

和田は2007~2012年の小児 *M. pneumoniae* 感染症入院症例について、マクロライド耐性別に、酸素投与、ステロイド投与、胸水の有無、有熱期間、CRP 値につき比較検討し、有熱期間はマクロライド耐性 *M. pneumoniae* 検出群で有意に長かったが、他の項目は有意な差は見られなかったとしている¹²⁾。

和田の調査と我々の調査では、調査年および *M. pneumoniae* 感染症の流行状況が我々と異なるものの、我々のデータもこの報告と矛盾しない結

果であった。この点から、やはり、*M. pneumoniae* 感染症におけるマクロライド耐性は、第一選択薬のマクロライド系薬への反応も悪いため、発熱期間が延長すると考えられる。さらに我々の調査において、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* 検出例において中等症以上の肺炎像を呈する肺炎症例が多かったことは、“小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017”⁹⁾ に基づいた、適切な時期での抗菌薬の変更が重要であることを裏付ける結果である。

今回の検討におけるリミテーションとして、以下の3点を挙げる。

1つ目として、今回の研究では個々の症例における重症度判定がされておらず、入院の基準が統一されていないことが挙げられる。しかしながら、川崎医科大学附属病院小児科は岡山県倉敷市の特定機能病院であり、紹介患者が多いため、より重症の *M. pneumoniae* 感染の患者が集積されていると思われ、入院の基準としては、妥当な症例が多くを占めていたのではないと思われる。

2つ目として、川崎医科大学附属病院小児科での *M. pneumoniae* 感染の検査施行日、抗菌薬の選択、ステロイド投与など、入院後の治療については統一された基準を設定していなかったことが挙げられる。しかしながら、当科では、原則として、“小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017”⁹⁾ に基づいた治療を行っているため、主治医間において大きな治療方針の違いはなかったと思われる。

最後に、*M. pneumoniae* 以外の病原体の検索は必ずしも施行されていないことが挙げられる。特に、治療効果判定の際には重要な要素となるが、今回の検討では治療効果については言及していない。しかしながら、重症例の治療についての検討では、病原体の検索は入院までの発熱期間や、血液検査、胸部 X 線検査、全身状態などの重要な要素であるため、今後、検討していきたい。

結 論

2010～2019年の10年間、当院小児科に入院した *M. pneumoniae* 感染症の症例について検討したところ *M. pneumoniae* 感染症全体の傾向と同様に、就学児の割合が高く（6割以上）、近年の流行時の入院総数は、2011～2012年の流行時よりも

減少し、また、入院例におけるマクロライド耐性率は、入院症例数と相関する傾向にあったことが判明した。

ガイドラインによる適切な抗菌薬治療の普及により入院総数は減少しているが、乳幼児の入院例では気管支喘息の合併例が多く、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* 検出例では、入院までに、マクロライド感性 *M. pneumoniae* 検出例より長い発熱期間を有し、かつ肺炎の重症度が高い症例が多かった。このことから、小児における *M. pneumoniae* 感染症では、乳幼児の気管支喘息合併例、およびマクロライド耐性 *M. pneumoniae* による発熱の遷延および肺炎の悪化が入院の要因となる可能性があり、注意が必要と思われる。

今後、さらにマクロライド耐性率が減少すれば、入院症例数も同様に減少する可能性があるため、抗菌薬適正使用や、このようなサーベイランスの継続による啓発などが、小児 *M. pneumoniae* を制御していく上で、今後も重要であると思われる。

文 献

- 1) Yamazaki T, et al : Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in Japan and therapeutic strategies for macrolide-resistant *M. pneumoniae*. *Front Microbiol* 7 : 693, 2016
- 2) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会/日本小児科学会 : 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, 東京, 2013
- 3) Oishi T, et al : Comparing Antimicrobial Susceptibilities among *Mycoplasma pneumoniae* Isolates from Pediatric Patients in Japan between Two Recent Epidemic Periods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jun 24;63(7). pii:e02517-18. doi:10.1128/AAC.02517-18.
- 4) Tanaka T, et al : Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Japan, 2008-2015. *Emerg Infect Dis* 23 : 1703-1706, 2017
- 5) Inamura N, et al : Management of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia : utility of measuring serum lactate dehydrogenase level. *J Infect Chemother* 20 : 270-273, 2014
- 6) Kawai Y, et al : Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. *Antimicrob Agents*

- Chemother 57 : 4046-4049, 2013
- 7) Kawai Y, et al : Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 57 : 2252-2258, 2013
- 8) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会 : 成人市中肺炎診療の基本的考え方, 東京, 2002
- 9) 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 2017, 協和企画, 東京, 2017
- 10) Kanda Y : Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZ R” (Easy R) for medical statistics. Bone Marrow Transplant 48 : 452-458, 2013
- 11) 永山洋子, 他 : 小児期気管支喘息患児における肺炎マイコプラズマ感染症. 日本小児呼吸器疾患学会雑誌 12 : 7-17, 2001
- 12) 和田陽一 : マクロライド系抗菌薬耐性マイコプラズマの病像に関する検討. IASR 33 : 266-267, 2012

***Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric inpatients over a ten year period**

Tomoki INOUE¹⁾, Tomohiro OISHI¹⁾, Kento TAKAHASHI¹⁾, Shoko WAKABAYASHI¹⁾,
Mina KONO¹⁾, Atsushi KATO¹⁾, Hiroto AKAIKE¹⁾, Takaaki TANAKA²⁾, Ippei MIYATA¹⁾,
Naoki OHNO¹⁾, Takashi NAKANO²⁾, Kazunobu OUCHI¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School*

2) *Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School General Medical Center*

The prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* (MP) infection, which is one of the major pathogens of community-acquired pneumonia, increased throughout Japan in 2011, 2012, 2015, and 2016. The rate of macrolide-resistant MP (MRMP) also increased. We have previously examined this epidemic situation among Japanese children. However, as yet, there have been no reports conducted on pediatric inpatients with MP infection.

In total, 114 children aged <15 years with a lower respiratory infection due to MP, who were admitted to Kawasaki Medical Hospital between January 2010 and December 2019, were enrolled. The MP strain was detected from a nasopharyngeal swab using real-time polymerase chain reaction. Furthermore, gene mutations resistant to macrolide agents and the patients' backgrounds were examined.

The annual number and annual rate of MRMP changed concurrently with the MP epidemic. Among infants, the rate of inpatients with bronchial asthma, desaturation, and undergoing steroidal treatment was significantly higher than that for school-age children. Among school-age children, the rate of moderate and heavy grade pneumonia shadows on the chest radiographs was significantly higher than that for pre-school-age children. The rate of moderate and heavy grade pneumonia shadows on chest radiographs was also higher among those with macrolide-resistant MP than those with macrolide-susceptible MP.

In conclusion, bronchial asthma complications or desaturation among infants, moderate and heavy grade pneumonia shadows on chest radiographs among school-age children, and MRMP were the important factors for admission of pediatric patients for MP infection.

Key words: *Mycoplasma*, children, hospitalization

(受付 : 2020 年 5 月 21 日, 受理 : 2020 年 11 月 9 日)