

## 話題の感染症

## 薬剤耐性マイコプラズマの現状と今後の展望

Current status and future aspects of drug-resistant *Mycoplasma pneumoniae*なり た みつ お  
成 田 光 生  
Mitsuo NARITA

## 要 旨

薬剤耐性マイコプラズマの野生株が平成12年の秋を境に、全国各地で分離されるようになった。現在までの分離状況によるとマイコプラズマ野生株の約15%が耐性菌であり、決して稀なものではなく普遍的に存在している。その耐性機構として野生株で証明されているのは、23SリボソームRNAドメインVの点突然変異のみである。臨床的に興味深い点として、耐性菌による肺炎であっても必ずしも重症例や難治例が多いわけではないことが挙げられる。また耐性菌感染であっても臨床的には治療が奏功したと感ぜられる場合も多いため、実際にマイコプラズマが分離されて薬剤感受性試験が行われなければ、耐性菌感染は診断できない。マイコプラズマは独力で肺炎を起こすほどの細胞傷害性は持っておらず、肺炎の本態はサイトカインを中心とした宿主の免疫応答である点が特徴である。これにより菌自体の耐性化が臨床的な重症化には直結していないものと考えられる。年を追うごとにマイコプラズマ肺炎の絶対数は増えていても、現時点でとりわけ重症例が増えたという傾向は見られていない。安易な薬剤の使用によりマイコプラズマが多剤耐性化しないよう、今後も冷静な対応が望まれる。

## はじめに

ヒトに肺炎を惹き起こす病原体である肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*、以下本稿では単にマイコプラズマと略す) は細胞壁こそ持たないものの長さ約1~2 $\mu$ mの立派な細菌であり、決して

て以前よく言われていたように「ウイルスと細菌の中間のような微生物」ではない。この細胞壁を持たないという特徴により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ペニシリン系やセフェム系などの細胞壁合成阻害剤は役に立たず、マクロライド系やテトラサイクリン系、あるいはリンコマイシン系などの蛋白合成阻害剤が主体であり、さらに最近ではキノロン系のDNA合成阻害剤なども成人では用いられる場合がある。したがってその薬剤耐性機構は必然的に蛋白合成系に関わるものであり、現時点で実際に野生のマイコプラズマで確認されているのは23Sリボソーム(r)RNAドメインVの塩基点突然変異のみである。またマクロライドは基本的に経口薬であるが、乳幼児などで経口服薬が困難な際の治療には注射薬のクリンダマイシン(リンコマイシン系)が用いられる場合がある。化学構造が異なるにもかかわらず上記と同じ部位の変異により、この薬剤に対しても耐性が生じる。したがって本稿では「マクロライド耐性」ではなく、後者も含め「薬剤耐性」マイコプラズマと呼ぶこととする。なお研究的内容について詳細を知りたい場合には関係諸論文<sup>1-12)</sup>をご参照いただければ幸いである。

## I. 薬剤耐性マイコプラズマの基礎

## 1. マイコプラズマの薬剤耐性機構

蛋白(正確にはポリペプチド)は細胞内小器官であるリボソームで合成される。このリボソームは大きな球(50Sサブユニット)と小さな球(30Sサブユニット)が合体した雪だるまのような形をしてお

り、それぞれがrRNAと20種類以上の蛋白から構成されている。30Sサブユニットの中でメッセンジャーRNAが読み込まれ、50Sサブユニットの中でペプチジルトランスフェラーゼという酵素の機能でアミノ酸がつながれポリペプチドが合成されていくが、この際重要な働きをするのが23SrRNAである。その機能部位の中心がドメインVであり、マクロライドはこのドメインVに結合することによりその機能を阻害し、蛋白の合成を抑制し、抗生剤として働く(図1)。このマクロライドがドメインVに結合するうえで重要な部位が2063と2064番目のアデニンであり、これらの部位に塩基置換やメチル化の変異が生ずるとその立体構造に変化が生じ、マクロライドはドメインVに結合できなくなり、したがって蛋白合成を阻害できず、その菌はマクロライドに耐性化する<sup>13)</sup>。この阻害部位はマイコプラズマに限らず多くの細菌に共通であり、マクロライド耐性化のホットスポットと考えられている<sup>14)</sup>。ただし介在する塩基の数により塩基番号には若干の差があり、マイコプラズマでは2063と2064番目であるが、大腸菌ではそれが2058と2059番目、ピロリ菌では2142と2143番目などとなっている。またドメインVはループ状の構造をとっているが、これを閉じる役割をしているのが2062番目のグアニンと2617番目のシトシンの塩基結合である。これらのいずれかに変異が生じて結合が外れるとこのループが緩み、マクロライドがドメインVから外れやすくなり、その菌は不完全に耐性化すると推測される<sup>15)</sup>。

ちなみにテトラサイクリン系薬剤は、16SrRNAに作用する(図1)。

## 2. 耐性菌の検出方法(実験室的診断法)

マイコプラズマの分離は通常の滅菌綿棒にて患者の咽頭・扁桃粘膜を擦過し、PPLO培地という専用培地を用いて行う。ただしここにいくつかの問題点がある。まずマイコプラズマ自体が活発に増殖しているのはあくまでも下気道(解剖学的には喉頭蓋より下)に分布する繊毛上皮であり、上気道に存在する菌は咳・痰により下気道から排出されてきたものである。したがって分離培養にしても遺伝子診断を行うにしても十分な感度を得るには材料として、喀痰や気管支肺胞洗浄液など下気道由来の検体が望ましい。ただしこれらは日常臨床、とりわけ患者数の多い小児では採取が困難である。また一般の分離培地と異なりPPLOは非常に癖の強い培地であり、性能の良い培地を作製するには熟練とコツが必要である。

分離された野性株に対する薬剤感受性試験は通常、微量液体培地希釈法(マイクロプレート法)を用いて行う。さらにその測定結果に異常が認められた株について塩基配列決定を行い、最終的に耐性に関わる遺伝子変異の有無を検索する。以上のごとく耐性菌感染の診断には一定の熟練を要する実験室的手技と器具・器材が必要であり、残念ながら通常の検査室にては実施困難である。

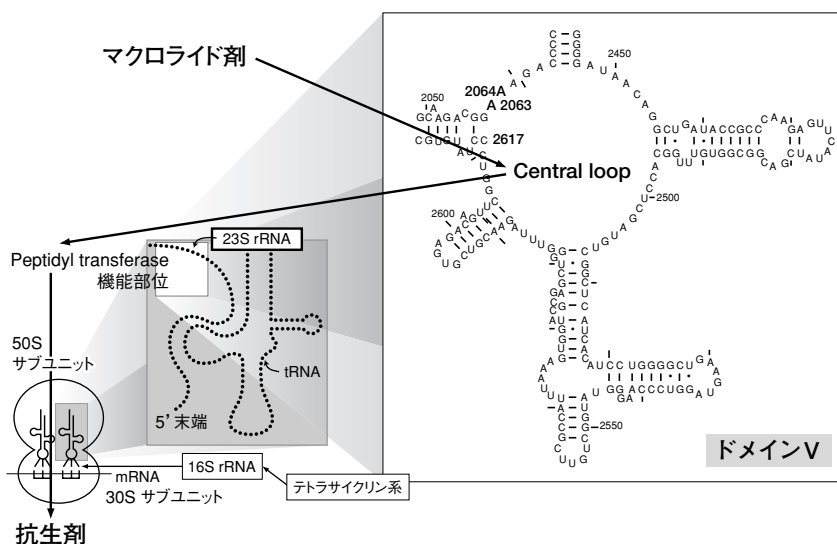


図1 23SリボソームRNAドメインVの構造とマクロライドおよびテトラサイクリン作用部位(著者原図)

### 3. 耐性菌の検出頻度とその内訳

表1に平成18年度までに検出された薬剤耐性マイコプラズマの頻度と内訳を示した。表から明らかのように薬剤耐性マイコプラズマは1999年以前には1株も検出されておらず、あたかも2000年以後唐突に出現している。この2000年を境とした増加の原因は不明であるが、興味深い現象として韓国においても全く同様に2000年を境とした耐性菌の増加傾向が認められている<sup>19)</sup>。一方、欧米からは耐性菌野生株臨床分離のまとまった報告はなく、この点、日韓に共通しつつ欧米とは異なる何らかの疫学的特徴を見出せれば、原因解明につながる可能性がある。

耐性菌の検出頻度は施設が異なっても、また分離培養でもPCR法でも15%弱でよく一致しており、この数字が日本の現状を示していると考えられる。また現在までの検出状況においてマイコプラズマの薬剤耐性機構としては、23SrRNAドメインVの点突然変異のみが発見されている。抗生剤により治療され臨床的には治癒した患者の中で変異菌が出現し、周囲に排泄され、他者に感染を起こしたものと考えられる。リボソームのメチル化や薬剤排出ポンプなど、他の病原細菌の耐性化においては最も普遍的であるプラスミッドを介した耐性機構は存在していないことが、特筆すべき点である。この*M.pneumoniae*ではプラスミッド関連遺伝子が機能しない現象は実験室的にも知られているが、一方、これはマイコプラズマ属全体に共通する特徴でもなく、その原因は不明である<sup>20)</sup>。

点突然変異に関してはその耐性機構が耐性菌から感受性菌に伝播されることはなく、また慢性副鼻腔

炎など主に成人の慢性疾患で用いられているマクロライド少量持続投与療法の結果プラスミッド遺伝子によるマクロライド耐性が常在細菌叢の中に誘導されたとしても、そこからマイコプラズマに耐性機構が伝播する可能性はない。

また表1に示したごとく耐性菌の内訳は2063番目のアデニンがグアニンに置換したもの(A2063Gと表記、以下同様)が92件中80件(87.0%)と圧倒的に多く、ついでA2064Gが10件、A2063C、C2617Gが各1件であった。このようにマイコプラズマ野生株においてA2063Gが圧倒的に多い理由としては、A2063Gが最も効果的に耐性を誘導し、かつ菌自体の生育には負担をかけない、すなわち変異株であっても野生株に近い増殖力を維持しており伝播しやすいこと、が推測される。一方、A2064Gなど他の変異では、耐性にはなるものの菌自体の生育にかかる影響も大きく、野生では増殖し難いことが推測される(後述)。

### 4. 遺伝子変異による薬剤感受性の差

遺伝子変異の種類から薬剤感受性試験の結果を見ると(表2)、A2063Gの変異では14-, 15-員環マクロライドに対しては一律に高度耐性であり、検索したいずれの薬剤に対しても最小発育阻止濃度(MIC)が初希釈濃度以上であったが、16-員環マクロライドにおける結果は薬剤により、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かった。とりわけロキタマイシンについてはばらつきが大きく、中には感受性とも考えられる株も存在した。この薬剤が機能するにあたり2063番目のアデニンは必ずしも重要ではないことが推測される。ただし16-員環マクロライドはあくまでも静菌的な抗生剤

表1 平成18年までに検出された薬剤耐性マイコプラズマ野生株の内訳

組織あるいは施設	方法	年	総数	耐性菌数(%)	遺伝子変異	数
神奈川衛研, 国立感染症 <sup>2,17)</sup>	分離培養	～1999	296	0		
		2000～	164	22 (13.4)	A2063G A2063C A2064G C2617G	15 1 5 1
埼玉医科大, 国立感染症 <sup>3)</sup>	PCR	～1999	12	0		
		2000～	102	15 (14.7)	A2063G	15
ARD研究会, 北里大学 <sup>16,18)</sup>	分離培養	2002～	380	55 (14.5)	A2063G A2064G	50 5

ARD; Acute Respiratory Diseases.

表2 薬剤耐性マイコプラズマ野生株の遺伝子変異と薬剤感受性<sup>2,4,7)</sup>

薬剤	A2063G (n=10)	A2063C (n=1)	A2064G (n=1)	C2617G (n=1)	感受性株 (M129)
14 員環マクロライド					
EM	>12.5	>12.5	>12.5	3.125	0.012
CAM	>12.5	>12.5	>12.5	0.78	0.012
RXM	>12.5	>12.5	>12.5	12.5	0.012
15 員環マクロライド					
AZM	>12.5	>12.5	>12.5	0.012	0.002
16 員環マクロライド					
JM	6.25->12.5	>12.5	>12.5	0.049	0.098
RKM	0.195-1.563	6.125	>12.5	0.195	0.049
LCM	>12.5	>12.5	>12.5	12.5	6.25
TC	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78
MINO	0.098	0.098	0.78	0.39	0.78

数字は最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )。EM; エリスロマイシン, CAM; クラリスロマイシン, RXM; ロキシスロマイシン, AZM; アジスロマイシン, JM; ジョサマイシン, RKM; ロキタマイシン, LCM; リンコマイシン, TC; テトラサイクリン, MINO; ミノサイクリン。

であり 14-, 15-員環と比べると感受性菌に対する殺菌力は弱く、耐性菌に奏功する可能性があるからという理由でマイコプラズマ肺炎治療の第1選択にすべきとは考えられない。一方、A2063C および A2064G の変異では 14- から 16-員環すべてのマクロライドに高度耐性であった。C2617G では 14-, 15-員環マクロライドでは薬剤により MIC にはかなりばらつきが認められ、16-員環マクロライドには MIC のわずかな上昇が認められる程度であった。

なお耐性機構の異同から考えても当然の結果ではあるが、いずれの変異株もリンコマイシンには高度耐性で、テトラサイクリン系薬剤には感受性であった。またキノロン系薬剤についても感受性を検討した結果、感受性菌に有効なレボフロキサシン、トスフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、ガチフロキサシン、などは耐性菌に対しても同様に有効であった<sup>4,7)</sup>。

## 5. マイコプラズマリボソームオペロンの特徴

上述のごとくマイコプラズマの薬剤耐性機構は 23SrRNA ドメイン V の点突然変異のみであるが、ここでマイコプラズマにはリボソームのオペロンが 1 組しかないという特徴がある<sup>14)</sup>。これは通常 2~6 組程度あり、主な病原菌で 1 組しかないのは、他には非定型抗酸菌類のみである<sup>14)</sup>。オペロンとはリボソームを製作するためのいわば生産ラインであり、そこに点突然変異という事故が生じると、その製品すなわちリボソームはすべて欠陥品 (=マクロ

ライド耐性) となる。これは菌が耐性化するにあたっては有利な性質であるが、一方でリボソームは蛋白合成の場であり菌自体の発育にとっても重要な器官であるので、リボソームがすべて欠陥品である耐性菌は菌自体の生育においては少なからずハンディを負っている。実際筆者の経験では、初代培養を得るにあたり、耐性菌では収穫まで (PPLO 培養液がわずかに黄変するまで) に感受性菌より多くの日数を要している (表 3)。マイコプラズマの耐性菌を論ずるにあたり、重要な点の一つである。

さらにリボソームのオペロンが 1 組しか存在しないことからもう 1 点、マイコプラズマ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、という興味深い点がある。表 4 には MIC の変化とそこから推測可能な遺伝子変異をま

表3 初代培養において菌株収穫までに要した日数 (自験例)

	株数	マクロライド耐性度		日数*
		対 14-, 15-員環	対 16-員環	
感受性菌	13	無し	無し	24.5 ± 7.6 (範囲; 12 ~ 37)
耐性菌				
C2617G	1	弱	弱	39
A2063G	2	強	弱~中等度	36, 42
A2063C	1	強	強	52
A2064G	1	強	強	56

\* PPLO 液体単層培養において培地がわずかに黄変するまでの日数

とめた。14-, 15-員環に高度耐性で16-員環にばらつきが認められる場合にはA2063Gが推測され、14-から16-員環すべてに高度耐性の場合にはほぼ間違いなくA2064Gであり(A2063Cは過去に1株しか分離されていない)、14-から16-員環すべてに軽度耐性の場合にはC2617G、という遺伝子変異の存在が推測可能である。またこれとは逆に遺伝子変異の種類から実際の薬剤感受性を推定可能であるという利点もある。病院内にて培養を実施するよりも、咽頭スワブなどの臨床材料を院外の検査室に輸送してPCR法により耐性遺伝子の存在とその種類を検出することのほうが現実的である。薬剤耐性マイコプラズマでは特定の遺伝子変異(A2063GとA2064G)が97.8%を占めており、この2点の検索により大部分の耐性菌を検出し薬剤感受性も推定できる。現時点では限られた研究的施設でしか行えないが、将来的に遺伝子を扱える検査施設が増えてくれば、臨床検査として有用な方法論になるものと考えられる。

表4 マクロライド耐性度から推測可能な塩基変異<sup>10)</sup>

対14-, 15-員環	対16-員環	予想される遺伝子変異
高度耐性	軽度~中等度耐性 (ばらつきあり)	A2063G
高度耐性	高度耐性	A2064Gまたは A2063C (頻度1/10)
軽度耐性	軽度耐性	C2617G

## II. 薬剤耐性マイコプラズマの臨床

### 1. 耐性菌感染肺炎の実例

臨床面では、現在までのところ耐性菌感染による肺炎が必ずしも重症化するという傾向は認められていないという現象が重要である。最初に、マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎の自験例をごく簡単に紹介する(図2)。

**症例1.** 9歳女児。39度台の発熱にて近医を受診、左の肺炎と診断され、7日間クリンダマイシンの点滴静注を受けたが改善せず、右上葉にも肺炎像が出現、札幌鉄道病院に入院となった。クラリスロマイシン単剤にて治療を開始、2日間で解熱し、肺炎像も速やかに改善した。

**症例2.** 2歳女児。セフェム剤(セフジトレン-ピボキシル)4日間投与にて解熱せず、肺炎像も認められたためアジスロマイシンに変更し、翌日には解熱した。

以上2例は筆者自身が治療した例であり、マクロライドに変更後の急速な改善は決して自然経過だけでは説明できないという強い印象があった。感受性マイコプラズマによる肺炎の経過と差は感じられず、分離株がマクロライドに対して耐性であったのがむしろ意外な結果であり、実際に株が採取されて

	症例1	症例2	症例3
年齢・性別	9歳・女	2歳・女	18歳・男
初期治療(発熱持続日数)	CLDM (7)	CDTR-PI (4)	喘息発作
奏効薬剤(解熱日数)	CAM (<2)	AZM (<1)	熱なし
薬 剤(数字は員環数)	数字は最小発育阻止濃度(μg/ml)		
EM (14)	>256	>256	>16
CAM (14)	256	>256	16
RXM (14)	>256	>256	>16
AZM (15)	32	64	8
JM (16)	8	8	>16
RKM (16)	0.5	0.5	>16
CLDM	>256	256	16
TC	0.39	0.39	4
MINO	未検査	0.098	2
遺伝子変異	A2063G	A2063G	A2064G



症例1 胸部写真



症例2 胸部写真

図2 薬剤耐性マイコプラズマ肺炎の臨床例(自験例)

いなければ間違いなくマクロライド感受性マイコプラズマ感染症と判断されていた。

前述のごとく現在の日本ではマイコプラズマ肺炎症例の15%、約6例に1例は、耐性菌感染である。しかしながら日常診療上、そのような数字は実感されていないものと考えられる。恐らく耐性菌感染ではあっても臨床経過からはマクロライド剤が奏功したと信じられたため、気づかれていない場合も多いのではないかと想像される。

## 2. 耐性菌感染肺炎の統計学的解析

表5には発熱期間を目安として、耐性菌感染と感受性菌感染の経過を統計学的に比較検討した結果を示した。数字で表すと確かに、耐性菌感染では感受性菌感染と比較してマクロライド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。一方、それでも単純平均4日程度で解熱するという数字は、マクロライドを4日処方した場合ぎりぎり解熱するか、あるいは薬を変更したのちはすぐに解熱する範囲であり、多くの場合主治医にとって明らかに難治性の症例として感じられるほどでもないと考えられる。この点に関してはARD (Acute Respiratory Diseases) 研究会の岩田らもマクロライド投与後の平均解熱日数は、感受性菌感染 (15例) の1.5日から耐性菌感染 (15例) の3.7日に2日ほど延長しているという、全く同様の数字を報告している<sup>21)</sup>。

このように耐性菌感染例では平均2日程度の発熱の遷延が見られるものの、自験例でも述べたごとく、個々の症例を見るとマクロライド投与後の速やかな改善はやはり手応えを感じる例がある。これは実際

に遭遇した医師でなければ得られ難い実感であるかもしれないが、単純に自然経過では処理しきれない治療効果とあって良いものがある。ここで重要な問題が、肺炎の発症機構である。

## 3. マイコプラズマ肺炎の発症機構

マイコプラズマには感染した細胞内に過剰に活性化酸素を産生させて軽く組織を傷害することの他には、他の病原性細菌やウイルスのような直接の細胞傷害性はない。したがってマイコプラズマによる肺炎の病像は決して菌による直接侵襲の結果ではなく、宿主の免疫応答がIL-18、IL-8などのサイトカインを介して過剰な炎症を惹起した結果であると考えられている<sup>22~24)</sup> (図3)。

## 4. 耐性菌肺炎に対するマクロライドの治療効果

そこで注目されるのがマクロライドの抗炎症効果であり、14-および15-員環マクロライドには、具体的な機序は研究途上であるが、気道上皮細胞あるいはマクロファージなどからのサイトカイン産生を抑制する作用のあることが報告されている<sup>25)</sup>。とりわけIL-8の産生を抑制する作用<sup>26)</sup>は、上述のごとくマイコプラズマ肺炎の発症機構を考慮すると重要な意味を持っていると考えられる。実際、動物実験においても、マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎に対するクラリスロマイシンの免疫修飾作用(IL-8産生抑制)による治療効果の存在が示唆されている<sup>27)</sup>。慢性閉塞性肺疾患、副鼻腔炎などの慢性疾患ではすでに臨床効果も確立されており、筆者はこの免疫修飾作用が急性疾患においても治療効果として機能していると推測することは、決して不自然ではないと考えている。

表5 マクロライド耐性および感受性菌感染症例における発熱期間の比較<sup>3,6)</sup>

		耐性菌感染症例 (11例)	感受性菌感染症例 (26例)	P値 (中央値の比較)
年齢 (歳)	中央値 (範囲) 平均値	9.0 (0~13) 7.5	5.5 (1~14) 6.5	0.30
性別	男/女	4/7	14/12	0.33
マクロライド 投与前有熱期間	中央値 (範囲) 平均値	3 (1~10) 3.8	4 (1~8) 4.1	0.40
マクロライド 投与後有熱期間	中央値 (範囲) 平均値	3 (1~11) 4.3	1 (1~5) 1.4	0.002
全有熱期間	中央値 (範囲) 平均値	8 (4~19) 9.2	5 (2~9) 5.5	0.031
マクロライド投与後48時間以上発熱 患者数 (%)		8 (72.7)	5 (19.2)	0.006

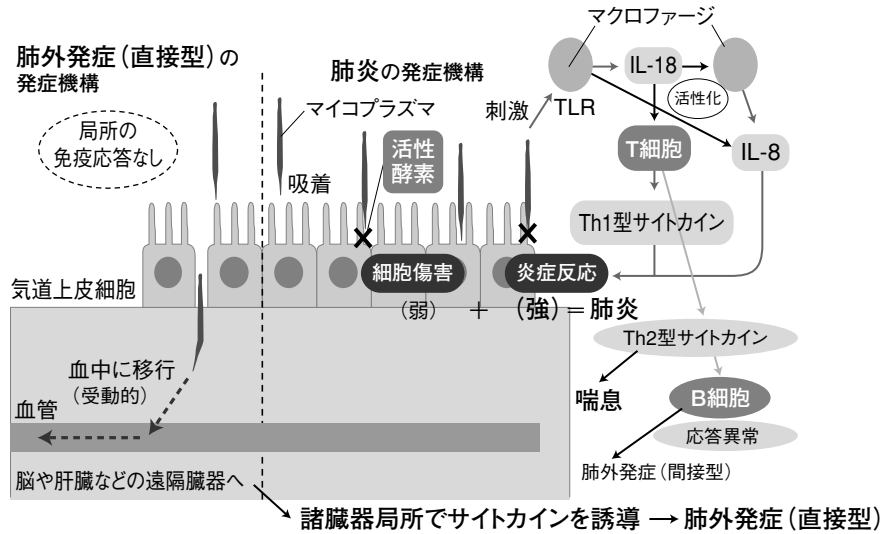


図3 マイコプラズマ感染症の発症機構（著者原図）

肺炎の病変形成においてはマクロファージが起点となり IL-18 と Th1 型サイトカインの亢進により炎症が惹起され、それとともに IL-8 の産生が重要な役割を演じている。一方で乳幼児など、粘膜面での免疫応答が弱い場合にはむしろ肺炎の病像は起こりにくく、マイコプラズマは軽く傷害された上皮の細胞間隙から受動的に血中を運ばれて遠隔臓器に流れ着き、その局所で炎症性サイトカインを誘導し、様々な肺外発症（直接型）を起こすものと推測される。さらにはアレルギー、免疫学的交差反応など免疫応答異常による肺外発症（間接型）も存在する。

表6 薬剤耐性マイコプラズマに有効な薬剤

薬 剤	剤 型		
	錠 剤	散 剤	注 射
ミノサイクリン*	○	○	○
シプロフロキサシン	○	×	○
レボフロキサシン	○	○	×
ガチフロキサシン、 スパルフロキサシン、 トスフロキサシン	○	×	×

\*小児に適応が認められているのはミノサイクリンのみであるが、6歳未満では歯牙の色素沈着の問題があり、慎重に投与すべきである。

5. マイコプラズマ肺炎の治療方針

耐性菌の存在も念頭に置いたマイコプラズマ肺炎治療の基本方針をまとめる。前提としてまず第1に、現在耐性菌が過半数を占めた流行は観察されていないこと、第2に耐性菌感染による肺炎は多少発熱が遷延するものの必ずしも重症化する傾向は認められていないこと、さらに第3点として耐性菌感染による肺炎であってもあたかもマクロライド剤が効いて治ったと感じられる場合がしばしば経験されていることなどが挙げられる。したがって第1選択は、やはり14-, 15-員環のマクロライド系薬剤を基本とすべきと考えられる。そして投与開始後4日を過ぎても解熱しない場合には、全身状態の良し悪しや胸部写真上の肺炎の重症度などに応じて、耐性菌にも抗菌作用を有する薬剤（表6）への変更を考慮する。ただしこの際には耐性菌感染による肺炎であっても最終的には8日間程度で解熱することを考慮し、また小児においては副作用の面でミノサイクリンやキノロン剤を使い難いという事情もあることから拙速にこれら薬剤への変更を考えるよりは14-, 15-員環マクロライドでももう少し我慢して経過を観察することも必要な選択肢の一つである。

Ⅲ. 薬剤耐性マイコプラズマの今後の展望

1. マイコプラズマは多剤耐性化するか

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ソ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 (*M.pneumoniae*) 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ソ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

点突然変異による耐性機構は知られていない。この点、以前東北大学の新津らは薬剤耐性マイコプラズマを作成する目的で抗生剤存在下にてマイコプラズマを継代培養したが、エリスロマイシン耐性株は比較的容易に得られたのに対し、テトラサイクリン耐性株は最後まで得られなかった<sup>28)</sup>。テトラサイクリン(ミノサイクリン)には塩基点突然変異による耐性機構は存在しないことを示唆する極めて貴重な報告である。他方、塩基点突然変異による耐性機構の存在がよく知られているキノロンについては、当然予想される結果ではあるが、Grusonらは実験的にキノロン耐性マイコプラズマが得られたことを報告している<sup>29)</sup>。以上のことを考え合わせると、今後現存のマクロライド-リンコサミド耐性マイコプラズマに対してミノサイクリンやキノロンの使用頻度が著しく高くなった場合、恐らくミノサイクリンに対しては耐性はできないが(だからといって安易に使用すべきとは言わないが)、キノロンに対しては耐性ができる危険性が十分にある。この点を念頭に置き過剰治療にならぬよう、その適応には十分な注意を払う必要がある。

## 2. マイコプラズマ肺炎は今後も増加し続けるか

マイコプラズマ肺炎(登録病名上、1999年第13週までは「異型肺炎」)は1988年まではオリンピック病と呼ばれ、ピークの幅が1年程度の大流行

(epidemic)が4年周期で見られたが、1989年以後発生数が段階的に減少し、むしろ地域的な流行(endemic)が見られるようになった。そして2000年からは長くゆるやかではあるが確実な増加傾向となり、2007年の年初にはついにその高さが以前の大流行時のピークと同程度まで到達した<sup>30)</sup>(図4)。その後はゆるやかな減少に転じているようにも見えるが、いずれにせよ2007年冬以後の動向が注目される。ここで周期的流行が見られた時期よく使われていた薬剤はエリスロマイシンかテトラサイクリンであった。これらは静菌的薬剤といわれ、臨床的に肺炎が治癒した後も数週間にわたり排菌されていることが証明されている<sup>28)</sup>。ところが1991年にマイコプラズマにも殺菌的に作用するクラリスロマイシンが市場に導入されて以後この周期性が段階的に消失したことから、抗生剤の殺菌性と流行の周期性との間の関連が推測される。

ここで一つの問題点として前述の耐性菌感染における発熱の遷延は、菌排出期間の遷延を示唆しているとも考えられる。個人防衛的には肺炎は自己限定的であり、たとえ発症しても最低限自然治癒するが、集団として見た場合、菌の耐性化により排出期間が遷延して流行が拡大していく可能性はある。2000年以後続いているマイコプラズマ肺炎発生数増加の背景には、時を同じくして検出され始めた耐性菌の関与も当然ながら推測される。すなわちクラリスロ

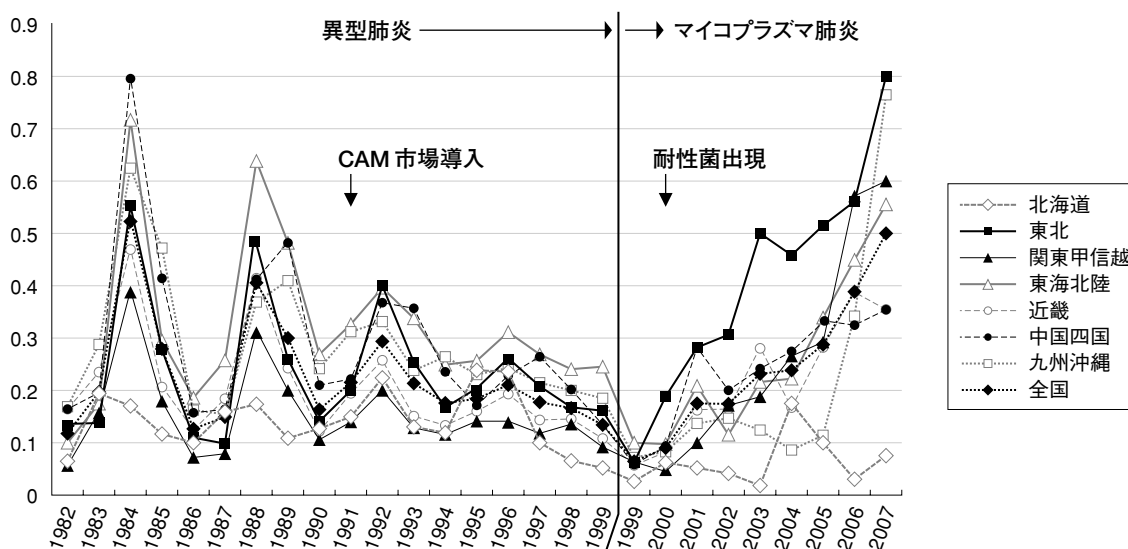


図4 マイコプラズマ肺炎(異型肺炎)年次発生数(感染研感染情報センター・感染症発生動向調査より<sup>30)</sup>)

CAM; クラリスロマイシン。



マイシンあるいはアジスロマイシンなどの殺菌的薬剤を使っても排菌が遷延する例が増加しつつあることが懸念されるのであるが、この状況はある意味で、感受性菌に静菌的薬剤を投与していた状況に類似しているとも考えられる。一方でこれも前述のごとく現在の耐性菌はすべてリボソームの変異菌であり、その野生における増殖力に関しては感受性菌より劣るものと考えられるため、耐性菌が本来の感受性菌による流行のピークを超える高い流行状況を惹起する可能性も低いものと推測される。結論として、現在の流行は過去のピークを超えることなく終息に向かい、さらに前述のごとく殺菌性と周期性との間に因果関係が存在するとすれば、以前とはピークの幅や繰り返し年数は多少異なるかもしれないが、今後また周期的な流行が復活する可能性も推測される。

### おわりに

マイコプラズマ肺炎は免疫発症である点が他の病原体による肺炎とは根本的に異なる特徴であり、菌自体の耐性化が臨床的な重症化には直結しないと考えられる。また耐性菌は増殖力はやや劣るリボソームの変異菌であることも念頭に置いて、対策を講じることが肝要である。

### 謝 辞

本稿の内容は岡崎則男、大屋日登美（神奈川衛研・呼吸器系細菌）、松岡眞由美、鈴木里和、見理 剛、佐々木次雄（国立感染研・細菌第2部）、山崎 勉（埼玉医科大学・感染症学）諸氏をはじめ多くの方々のご研究の成果であり、末筆ながら深甚なる謝意を表します。

### 文 献

- Okazaki N., Narita M., Yamada S., et al.: Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin in vitro. *Microbiol Immunol.* **45** : 617-620, 2001.
- Matsuoka M., Narita M., Okazaki N., et al.: Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* **48** : 4624-4630, 2004.
- Suzuki S., Yamazaki T., Narita M., et al.: Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **50** : 709-712, 2006.
- 成田光生：マクロライド耐性マイコプラズマ野生株の性状解析と、その臨床医学に関わる問題点。「百日咳菌、ジフテリア菌、マイコプラズマ等の臨床分離菌の収集と分子疫学的解析に関する研究」厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）平成15年度総括・分担研究報告書：41-48, 2004.
- 成田光生：マクロライド耐性肺炎マイコプラズマの性状と、その臨床における問題点。同上。平成16年度総括・分担研究報告書：55-63, 2005.
- 成田光生：肺炎マイコプラズマ菌のマクロライド耐性化が臨床に及ぼす影響と問題点。同上。平成17年度総括・分担研究報告書：59-65, 2006.
- 成田光生：薬剤耐性マイコプラズマは普通に野生に存在する。一臨床と分離株の性状との discrepancy はなにを意味するか。医学のあゆみ。 **209** : 545-549, 2004.
- 成田光生：マクロライド耐性マイコプラズマの最近の知見と臨床上の問題点。小児科。 **45** : 2321-2326, 2004.
- 成田光生：マイコプラズマ肺炎—診断と耐性菌に関する話題を中心に—。日本胸部臨床。 **64** : 778-786, 2005.
- 成田光生：主として市中感染で問題となる耐性菌。1. 肺炎マイコプラズマ（基礎編）。臨床検査。 **50** : 923-926, 2006.
- 成田光生：主として市中感染で問題となる耐性菌。1. 肺炎マイコプラズマ（臨床編）。臨床検査。 **50** : 927-931, 2006.
- 成田光生：耐性菌が教えるマイコプラズマの生物学的サプライズ。日本医事新報。 **4291** : 58-62, 2006.
- Lucier T.S., Heitzman K., Liu S-K., et al.: Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* **39** : 2770-2773, 1995.
- Vester B., Douthwaite S.: Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23SrRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* **45** : 1-12, 2001.
- Douthwaite S., Hansen L.H., Mauvais P.: Macrolide-ketolide inhibition of MLS-resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain II of 23SrRNA. *Mol Microbiol.* **36** : 183-193, 2000.
- Morozumi M., Hasegawa K., Kobayashi R., et al.: Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23SrRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother.* **49** : 2302-2306, 2005.
- 大屋日登美, 岡崎則男, 佐々木次雄：神奈川県におけるマクロライド耐性肺炎マイコプラズマの分離状況。日本マイコプラズマ学会第34回学術集会, 加太, 2007.
- 生方公子, 諸角美由紀, 長谷川恵子, 他：小児市中肺炎におけるマクロライド系薬剤耐性マイコプラズマニューモニエの増加。日本マイコプラズマ学会第34回学術集会, 加太, 2007.
- Chang M-W.: Mutations of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae* in Korea. 1<sup>st</sup> Meeting of the Asian Organization for Mycoplasma, Tokyo, 2004. 日本マイコプラズマ学会雑誌。 **31** : 88-89, 2004.
- 堀野敦子, 見理 剛, 佐々木裕子, 他： *M. pneumoniae* のゲノムに挿入されたトランスポゾン Tn4001 の効率の良

- い位置決定法. 日本マイコプラズマ学会雑誌. **33** : 6-8, 2006.
- 21) 岩田 敏, 松原啓太, 生方公子, 他: 臨床の側面からー2006年に経験したマクロライド系薬無効の *Mycoplasma pneumoniae* 感染症に関する検討ー. 日本マイコプラズマ学会第34回学術集会. 加太, 2007.
- 22) 成田光生: 小児のマイコプラズマ肺炎. 感染と抗菌薬. **7** : 281-286, 2004.
- 23) Yang J., Hooper W.C., Phillips D.J., et al.: Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections. Cytokine Growth Factor Rev. **15** : 157-168, 2004.
- 24) 田中裕士, 林 伸好: マイコプラズマについて. 臨床画像. **23** : 622-635, 2007.
- 25) Labro M.T.: Anti-inflammatory activity of macrolides : a new therapeutic potential? J Antimicrobial Chemother. **41** Suppl. B : 37-46, 1998.
- 26) Takizawa H., Desaki M., Ohtoshi T., et al.: Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. Am J Respir Crit Care Med. **156** : 266-271, 1997.
- 27) 田口晴彦, 蔵田 訓, 満足 滝, 他: マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* ノートバイオートにおける抗マイコプラズマ薬の効果. 第80回日本感染症学会総会. 東京, 2006.
- 28) 新津泰孝, 長谷川純男, 洲崎 健, 他: 肺炎マイコプラズマの抗生物質耐性. 最新医学. **34** : 2595-2609, 1979.
- 29) Gruson D., Pereyre S., Renaudin H., et al.: In vitro development of resistance to six and four fluoroquinolones in *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis*, respectively. Antimicrob Agents Chemother. **49** : 1190-1193, 2005.
- 30) 見理 剛: 日本におけるマイコプラズマ肺炎の発生状況. 日本マイコプラズマ学会第34回学術集会. 加太, 2007.