



小児における マイコプラズマ感染症の現況

川崎医科大学臨床感染症学教室

大石智洋

● 抄録

学童や若年成人を中心に発生する市中肺炎を起こすマイコプラズマ感染症は 2011～2012 年および 2015～2016 年に大きな流行がみられ、治療薬であるマクロライドに対する耐性株の増加も問題となったが、COVID-19 流行以降、流行がみられていなかった。

我々は 2008 年から日本全国規模で小児マイコプラズマ感染症の検討を行っているが、2024 年上半期に、約 8 年ぶりに、COVID-19 流行前の流行に迫る勢いで症例の増加を認め、症例の増加とともにマクロライド耐性率も、前回の大きな流行時とほぼ同等の 60% に達しており、マクロライド耐性遺伝子変異部位は、すべて、以前も最多であった A2063G 変異であった。

マクロライド耐性マイコプラズマによる肺炎は、治療に難渋し、重症化する例もあるため、マクロライド使用後 48 時間以上解熱を認めない症例に対し、トスフロキサシン（乳児を除く）やミノサイクリン（8 歳以上）へ変更するなど、適切な抗菌薬の使用が望まれる。

キーワード：マイコプラズマ、小児、マクロライド耐性

はじめに

マイコプラズマ肺炎は、学童や若年成人を中心に発生する市中肺炎の一つであり、流行時には市中肺炎全体の 20～30% を占めることもある。原因となる病原体は *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) であり、細菌の一種であるが、一般の細菌に比べ小さく（ゲノムサイズが約 800 kb）、そして細胞壁を欠くなどの特徴がある。

この構造の特徴により、細胞壁合成阻害剤であるペニシリン系薬やセフェム系薬などの β -ラクタム系薬の効果がなく、治療薬はマクロライド系薬が第一選択となる¹⁾。

しかしながら近年、マクロライド系薬の治療効果が乏しい、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* [Macrolide-resistant *M. pneumoniae* (MRMP)] の出現が問題となっている。MRMP は 2000 年より検出され始め、マクロライド耐性を獲得する機序としては、マ

クロライド系薬の結合部位である Domain V の 23SrRNA の点突然変異であることが知られている^{2,3)}。このような状況下で、我々川崎医科大学臨床感染症学教室および同小児科学教室では、2008 年 3 月より、日本全国の小児医療機関〔24 道府県、計 85 施設（診療所 50 施設、病院 35 施設）〕より、15 歳以下の非定型病原体による下気道感染症（肺炎・気管支炎）が疑われた小児の鼻腔ぬぐい液を送付していただき、*M. pneumoniae* の検索を施行した。その結果、2011 年の大流行時には、マクロライド耐性率が 80% 以上、すなわち検出された *M. pneumoniae* 全体の 8 割以上をマクロライド耐性菌が占めるまでになり、そしてこれまで MRMP の多くは 2063 または 2064 番目のアデニン (A) がグアニン (G) に置換されたものであったことを報告している³⁾。我々の最後の報告である 2018 年以降、COVID-19 の流行下において小児の *M. pneumoniae* 感染症の流行はみられていなかった。しかしなが

表1 2024年前半(1~6月)に分離された *M. pneumoniae* のマクロライド耐性遺伝子変異の有無 (N=20)

検体採取年月	年 齢	性 別	耐性遺伝子変異	
			有 無	遺伝子変異部位
2024年3月	6歳	男子	無	—
2024年4月	3歳	男子	有	A2063G
2024年4月	9歳	男子	無	—
2024年4月	5歳	男子	無	—
2024年5月	6歳	男子	無	—
2024年5月	7歳	男子	有	A2063G
2024年5月	4歳	男子	有	A2063G
2024年6月	1歳	男子	無	—
2024年6月	2歳	男子	有	A2063G
2024年6月	5歳	男子	有	A2063G
2024年6月	4歳	女子	有	A2063G
2024年6月	0か月	女子	有	A2063G
2024年6月	11か月	女子	無	—
2024年6月	12歳	男子	有	A2063G
2024年6月	9歳	男子	有	A2063G
2024年6月	5歳	男子	有	A2063G
2024年6月	10歳	女子	無	—
2024年6月	6歳	男子	有	A2063G
2024年6月	8歳	女子	有	A2063G
2024年6月	4歳	女子	無	—
【年齢】中央値5歳(0~10歳)		耐性有:12(60.0%)		
【性別】男子:14, 女子:6		すべてA2063G変異		

ら、2024年に入り、再度、小児 *M. pneumoniae* 感染症の症例数が増加してきた。長い期間、大きな流行がなかったため、感染状況を捉えることは、今後の対策にとって非常に重要である。

そこで、2024年における小児 *M. pneumoniae* 感染症の分離状況につき、過去の我々の報告と比較し、検討したので報告する。

対象と方法

2024年1月から日本全国の小児医療機関より送付された小児下気道感染症の鼻腔ぬぐい液より分離された *M. pneumoniae* を対象とした。

送付された鼻腔ぬぐい液に対し、既報に基づいた real-time PCR 法⁴⁾により *M. pneumoniae* の検出を施行した。検出された *M. pneumoniae* につき、既報に基づいたシーケンス解析により⁴⁾、Domain V の 23SrRNA の 2063, 2064, 2617 番目のマクロライド耐性に関わる遺伝子変異の有無を検索した。

結 果

1) 2024年前半(1~6月)における症例のマクロライド耐性遺伝子変異の有無(表1)

2024年前半(1~6月)において、計20例(病院18例、クリニック2例)の *M. pneumoniae* 陽性例が検出された。年齢は0~10歳(中央値5歳)で、性別は男子14名、女子6名であった。

シーケンスによるマクロライド耐性遺伝子変異解析では、20例中12例(60.0%)に遺伝子変異を認めたため、マクロライド耐性株と考えられ、これらの株の遺伝子変異部位はすべてA2063G変異であった。

2) 過去の症例数、マクロライド耐性率およびマクロライド耐性遺伝子変異部位との比較(図1)

これまで当院において収集した日本国内の小児由来 *M. pneumoniae* におけるその症例数とマクロライド耐性率の推移を図1に示す。

図1にみられるように、2011~2012年において症例数の大きな増加があり、それに伴いマクロライ

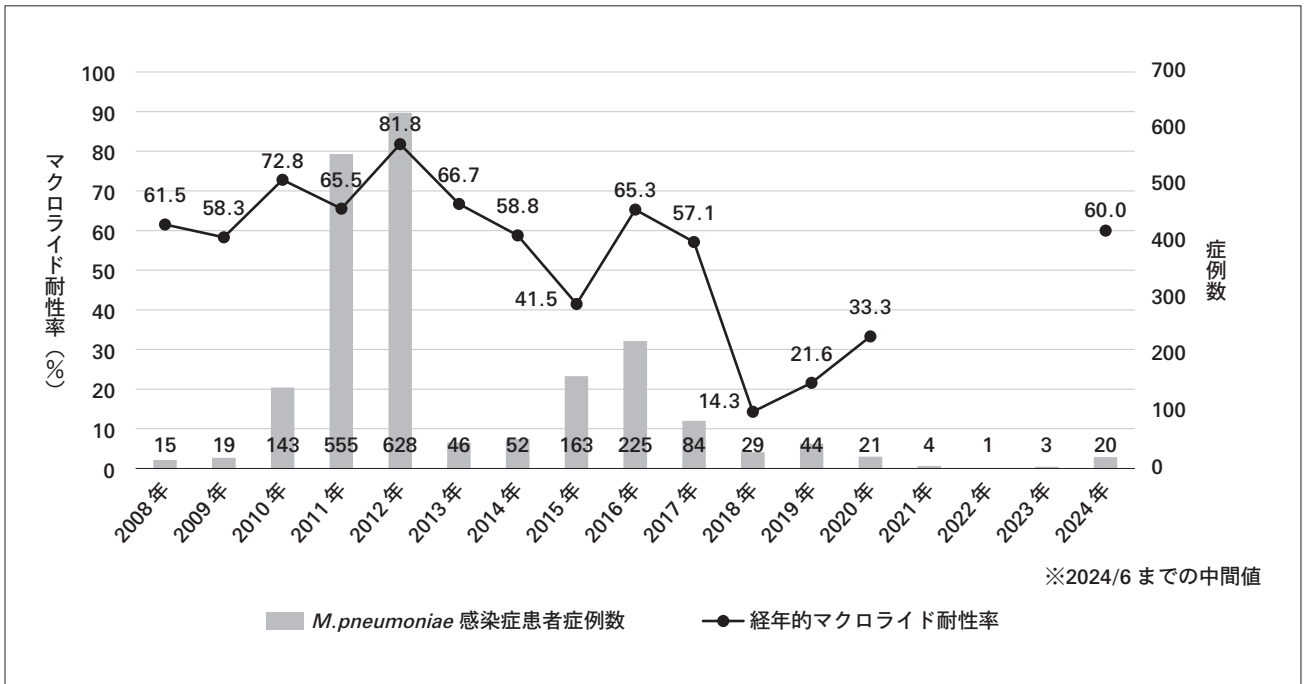


図1 日本国内の小児マイコプラズマ感染症症例数と小児由来 *M. pneumoniae* におけるマクロライド耐性率の推移 (2008～2024年)

ド耐性率も81.8%にまで上昇した。その後症例数、マクロライド耐性率とも漸減していたが、2015～2016年におけるの症例数の再度の増加とともに、再度マクロライド耐性率が上昇し、その後は症例数の減少とともにマクロライド耐性率も20～30%に減少していた。2021～2023年は症例数が数例程度であったが、2024年においては半年で症例数は20例、マクロライド耐性率も60%と再度上昇した。

考 察

2024年に入り、COVID-19流行前以来の小児 *M. pneumoniae* 症例数増加がみられている。図1に示したように、症例数では2019年以降のペース、そして、マクロライド耐性率は2016～2017年の大きな流行以来の高い数字(60%)となっている。これまでの傾向において、マクロライド耐性率は症例数と相関しているが、この理由としては、*M. pneumoniae* の流行とともに、小児 *M. pneumoniae* の第一選択とされているマクロライド系薬の処方が増加することが考えられる。尾内らは、小児 *M. pneumoniae* 感染症に対し、実際にクラリスロマイシン (Clarithromycin : CAM) を使用した例では、マクロライド感性 *M. pneumoniae* [Macrolide-susceptible *M. pneumoniae* (MSMP)] が検出された例では治療後の菌消失率が100%であったが、MRMPが検

出された例では治療後も全例、菌が残存していたと報告している⁵⁾。すなわち、マクロライド系薬の処方により、MSMPは除去されるが、MRMPは残存することにより、治癒するまでの間にさらに周囲に拡散され、MRMPの流行が拡大していくと考えられる。

また、表1に示したように、マクロライド耐性遺伝子変異部位は、すべてA2063G変異であり、この変異は、2008～2018年までの1000株以上の *M. pneumoniae* 臨床株を検討した過去の我々の報告においても、96.4%がA2063G変異であったことから³⁾、過去の流行時と同様の傾向といえる。

実際の临床上においてMRMP感染症が問題となる点としては、治癒までの期間が長くなってしまうことが挙げられる。実際にMRMPが検出されたマイコプラズマ感染症患者の臨床経過を、MSMPが検出された患者と比較したところ、マクロライド系薬使用後も48時間以上発熱が持続した例がMRMP検出例で72.7%と、MSMP検出例の19.2%に比し有意に多かったと報告されている⁶⁾。解熱が得られずに治癒までに時間がかかると、重症化する可能性も高くなる。当院小児科に入院したマイコプラズマ肺炎症例につき、MRMPが検出された症例とMSMPが検出された症例を比較した我々の検討では、MRMPによるマイコプラズマ肺炎症例で

表2 臨床分離肺炎マイコプラズマに対する抗菌力 (*in vitro*)

	マクロライド感受性 ^{※1} (383株)			マクロライド耐性 ^{※2} (873株)		
	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
TFLX	0.0625 ~ 0.5	0.25	0.5	0.0625 ~ 0.5	0.25	0.25
LVFX	0.25 ~ 1	0.5	0.5	0.25 ~ 1	0.5	0.5
MINO	0.125 ~ 4	1	2	0.125 ~ 4	1	2
EM	0.001 ~ 2	0.0039	0.0078	32 ~ > 128	> 128	> 128
CAM	0.00025 ~ 0.5	0.002	0.0039	8 ~ > 128	> 128	> 128
AZM	0.0000313 ~ 0.0313	0.00025	0.0005	0.25 ~ > 128	32	64

※1: エリスロマイシン (EM), アジスロマイシン (AZM), クラリスロマイシン (CAM) の MIC < 16 $\mu\text{g/mL}$

※2: EM, AZM, CAM の MIC \geq 16 $\mu\text{g/mL}$

Oishi T, et al: Antimicrob Agents Chemother 2019; 63: e02517-18. より改変

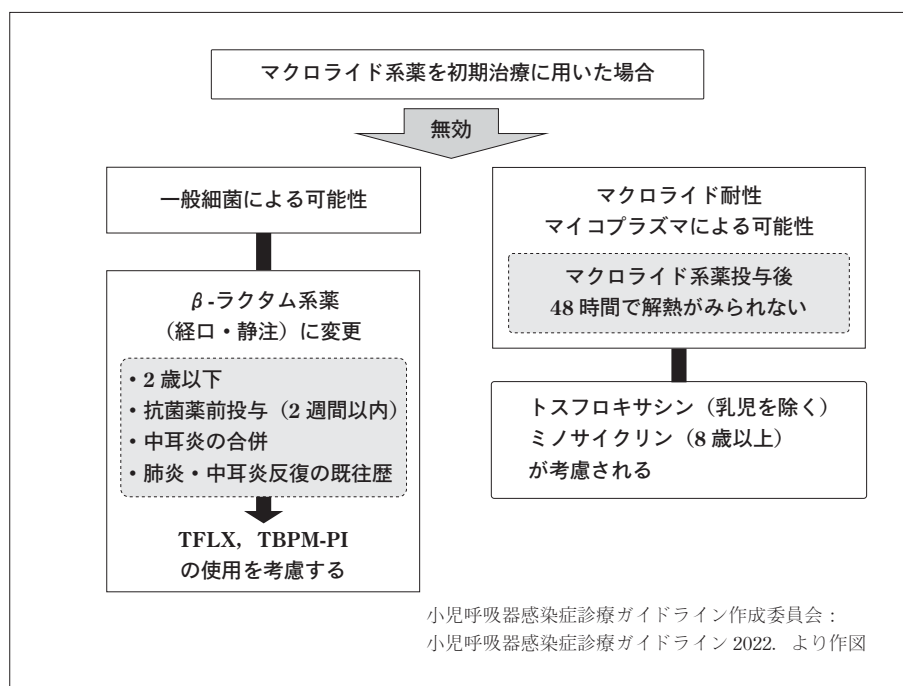


図2 初期抗菌薬治療が無効な場合の抗菌薬変更例

は、MSMPが検出された症例に比し、胸部X線所見の重症度が有意に高く、すなわち肺炎がより重症になっていた⁷⁾。実際に、中国からの、小児集中治療室 (Pediatric Intensive Care Unit : PICU) に収容された重症小児マイコプラズマ肺炎患者のうち、90.2%がMRMPによる肺炎であったとする報告や⁸⁾、米国からの、小児マイコプラズマ肺炎のうち、PICUへの入院の危険因子の一つとして、マクロライド耐性があったという報告などがあり⁹⁾、また、日本国内でも、2023年末に小児MRMP肺炎症例で、集中治療管理を要した3例が報告されている¹⁰⁾。

このような重症化を防ぐためには、MRMPに対する治療が重要になる。我々が報告したデータでは、マクロライド系薬のCAMの最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : MIC) の範囲が、MSMPに対しては0.00025 ~ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であったのに比し、MRMPに対しては8 ~ > 128 $\mu\text{g/mL}$ と大幅に高値になっていた。一方で、キノロン系のトスフロキサシン (Tosufloxacin : TFLX) のMICは、MSMPとMRMPでそれぞれ0.0625 ~ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ と0.0625 ~ 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、テトラサイクリン系のミノサイクリン (Minocycline : MINO) のMICは、MSMPとMRMPでそれぞれ0.125 ~ 4 $\mu\text{g/mL}$

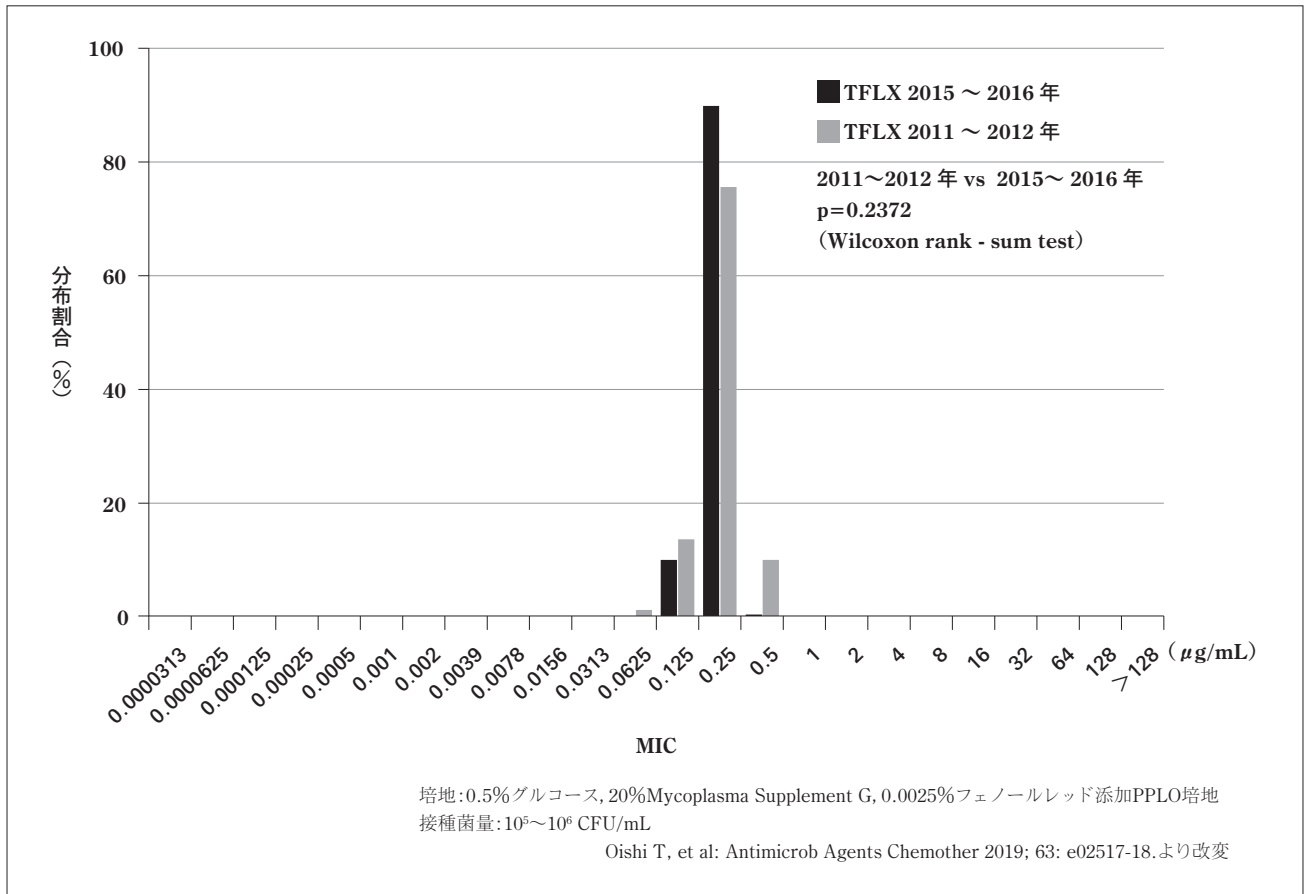


図3 2つの流行時期におけるTFLXのMICの比較(2011~2012年, 2015~2016年)

と0.125~4 µg/mLとまったく変化がなかったため(表2)¹¹⁾, TFLXやMINOなどの薬剤の使用が考慮される。

実際の臨床におけるこれらの抗菌薬の使い分けであるが, 既に述べたように, MSMPでは多くの症例でマクロライド系薬の治療後48時間以内に解熱を認めるので, 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2022」¹⁾では, まずはマクロライド系薬で治療を行い, 48時間で解熱がみられない場合は, TFLX(乳児を除く)やMINO(8歳以上)を考慮するとされている(図2)。

このようにマクロライド系薬以外の抗菌薬を使用した場合に心配されるのが, これらの抗菌薬に対する耐性菌の出現であるが, 表2で示したように, 現時点ではTFLXやMINOに対して明らかにMICが高い株, すなわち耐性菌と考えられる株は存在しておらず, また, 我々が報告した, 2期の流行時期におけるTFLXのMICの比較をみても, 2期間でTFLXのMICに有意な差はみられなかったため(図3), ガイドラインに記載されているように治療薬

を使い分けていけば, 耐性菌の出現も心配ないと考えられる。

本研究には以下のLimitationが挙げられる。

1点目は, 収集された株は, クリニックよりも病院からの検体が明らかに多いことである。マイコプラズマ感染症は発熱や咳嗽などが主な症状のため, 特に病初期は他の疾患との鑑別が困難なこともあり, 特に軽症例ではクリニックのみ受診される方も少なくないと思われる。したがって, クリニックのみで検体を採取した場合とマクロライド耐性率などが異なる可能性は否定できないが, 我々の研究ではこれまでも同様の傾向, すなわち病院例が多くを占めていたため, 推移をみることには大きな影響がないこと, そして, 病院により重症な症例が多く集まるため, そのような重症例の検討をすることは, 重要な意味を持つと考えられる。

2点目は, 各々の症例の詳細な臨床経過を検討していないことである。マイコプラズマ感染症において, 肺炎像は主に感染した宿主の免疫応答により形成されるといわれ, 筆者らは, 重症なマイコプラズ

マ肺炎例では Interleukin-18 (IL-18) が上昇しており, そのような症例にステロイドが有効であり, ステロイドの使用には血清 LDH 値 (≥ 480 IU/L) が目安になることを報告している¹²⁾。つまり, 治療開始が遅れ, 既に宿主の免疫応答が過剰な時期では, 抗菌薬のみでは改善が乏しい症例があることも考えられるため, 今後, 発症から治療開始までの期間なども含めた, 症例の詳細な臨床経過も検討できればと考える。

以上, COVID-19 流行以降, 流行のみられなかった小児マイコプラズマ感染症において, 2024 年上半期に, COVID-19 流行前の流行に迫る勢いで症例の増加を認め, 症例の増加とともにマクロライド耐性率も 60% に達していること, マクロライド耐性遺伝子変異部位は全例, 以前の流行においても最も多くみられた A2063G 変異であったことを報告した。

今後も, 小児マイコプラズマ感染症症例数のさらなる増加や *M. pneumoniae* におけるマクロライド耐性率のさらなる上昇の可能性があり, 引き続き, 当教室における解析を継続していきたい。

謝 辞

本年, マイコプラズマの臨床検体をお送りいただきました, 愛染橋病院小児科 塩見正司先生, 獨協医科大学埼玉医療センター小児科 松原知代先生, 田中地平小児科 田中悠平先生, 川崎医科大学小児科学教室の先生方をはじめ, これまで臨床検体収集にご協力いただきました医療機関の先生, そして, 川崎医科大学臨床感染症学教室実験補助員 木村礼二さん, 藤井萌加さんに感謝申し上げます。

COI

本研究に際し, 富士フィルム富山化学株式会社より研究費を支援いただいております。

文 献

1) 石和田稔彦, 新庄正宜 (監修); 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 2022, 協和企画, 2022.

- 2) 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.
- 3) Nakamura Y, Oishi T, Kaneko K, et al: Recent acute reduction in macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections among Japanese children. *J Infect Chemother* 2021; **27**: 271-276.
- 4) Tanaka T, Oishi T, Miyata I, et al: Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection, Japan, 2008-2015. *Emerg Infect Dis* 2017; **23**: 1703-1706.
- 5) 尾内一信, 高山真一郎, 藤岡慶壮, 他: Tosufloxacin 細粒小児用 15% の小児マイコプラズマ肺炎を対象とした臨床第Ⅲ相試験. *日本化学療法学会雑誌* 2017; **65**: 585-596.
- 6) 鈴木里和: マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* 患者における病態. *IASR* 2007; **28** (2): 41-42.
- 7) 井上智貴, 大石智洋, 高橋研斗, 他: 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. *小児感染免疫* 2020; **32**: 345-351.
- 8) Zhou Y, Shan Y, Cui Y, et al: Characteristics and Outcome of Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia Admitted to PICU in Shanghai: A Retrospective Cohort Study. *Crit Care Explor* 2021; **3**: e0366.
- 9) Lanata MM, Wang H, Everhart K, et al: Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infections in Children, Ohio, USA. *Emerg Infect Dis* 2021; **27**: 1588-1597.
- 10) 中村祥崇, 堀越裕歩, 斎藤 修, 他: 小児感染症診療ネットワークで探知したマクロライド耐性マイコプラズマ重症肺炎の症例集積. *IASR* 2024; **45** (4): 69-70.
- 11) Oishi T, Takahashi K, Wakabayashi S, et al: Comparing Antimicrobial Susceptibilities among *Mycoplasma pneumoniae* Isolates from Pediatric Patients in Japan between Two Recent Epidemic Periods. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; **63**: e02517-18.
- 12) Oishi T, Narita M, Matsui K, et al: Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Infect Chemother* 2011; **17**: 803-806.

The Trends of Pediatric *Mycoplasma* Infections

OISHI Tomohiro

Department of Clinical Infectious Diseases, Kawasaki Medical School

Abstract

In Japan, *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) pandemics, which mainly influenced adolescents and young adults, occurred in 2011-2012 and 2015-2016. Simultaneously, the number of Macrolide-resistant *M. pneumoniae* (MRMP) isolates was increasing. However, *M. pneumoniae* infections had no influence after the COVID-19 pandemic.

We investigated pediatric *M. pneumoniae* infections in Japan since 2008 and the number of *M. pneumoniae* infections in 2024. Furthermore, the rate of MRMP reached 60%, which is similar to that in the previous pandemic. All of them involved A2063G mutations, which was the most popular mutation in the previous pandemic.

Treating MRMP infections is difficult, and some patients with MRMP may experience heavy grades of pneumonia. Therefore, if the symptoms of the patients suspected of having *M. pneumoniae* do not improve > 48 h after macrolide-agents prescriptions, Tosufloxacin, for children besides infants, or Minocycline, for children aged > 8 years, should be considered as treatment.

Key words: Mycoplasma, Children, Macrolide-resistance
