

病原微生物検出情報

Infectious Agents Surveillance Report (IASR)

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr.html>

神奈川県衛生研究所における肺炎マイコプラズマの検査法および薬剤感受性試験 3, 肺炎マイコプラズマの病原性因子 4, マイコプラズマ肺炎の知られざる歴史～Pinehurst trialsからの知見～5, 肺炎マイコプラズマの遺伝子型別法と薬剤耐性の動向 6, マイコプラズマ肺炎の疫学 8, 小児マイコプラズマ感染症の疫学, 2024年1月現在 9, 診療ガイドライン等に基づくマイコプラズマ肺炎治療の現況 10, 高齢者肺炎球菌感染症に対する定期接種率と累積接種率の推計値 12

月報

Vol.45 No. 1 (No.527)

2024年1月発行

国立感染症研究所
厚生労働省健康・生活衛生局
感染症対策部感染症対策課

事務局 感染研感染症疫学センター

〒162-8640 新宿区戸山1-23-1

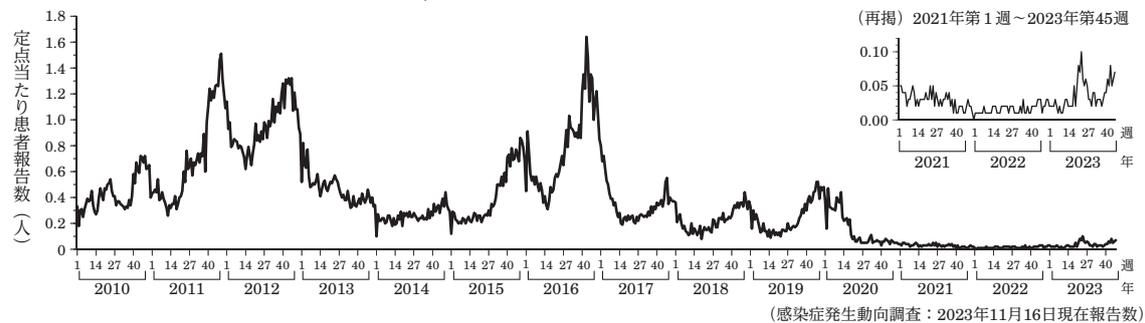
Tel 03 (5285) 1111

(禁、無断転載)

本誌に掲載されている特集の図、表は、1)「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」に基づく感染症発生動向調査によって報告された患者および病原体検出に関するデータ、ならびに2) 感染症に関する上記1) 以外のデータ、に基づいて解析、作成された。データは次の諸機関の協力により提供されている：地方衛生研究所、保健所、地方感染症情報センター、厚生労働省検疫所、健康・生活衛生局。なお掲載されている原稿は、本誌から執筆を依頼したものである。

〈特集〉 マイコプラズマ肺炎 2023年現在

図1. マイコプラズマ肺炎患者報告数の推移, 2010年第1週～2023年第45週



マイコプラズマ肺炎は一般にみられる肺炎で、流行時には市中肺炎全体の20-30%を占めることもある。病原体の肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*: *M. pneumoniae*) は、細菌としてはゲノムサイズが約800 kb と小さく、増殖にコレステロールなど多くの栄養素を要求するが、人工の培地で純培養が可能である(本号3ページ)。ペプチドグリカン細胞壁を欠くため、β-ラクタム系の抗菌薬は効果がない。感染経路は主に飛沫感染と接触感染で、家族内や学校など濃厚接触が多い場所で、しばしば集団発生が起こる。患者は小児、青年期年齢層に多く、潜伏期間は感染後2～3週間程度である。症状は発熱、全身倦怠感、頭痛、咳などで、解熱後も咳が長く続くことがある。*M. pneumoniae* による呼吸器感染症は肺炎に至らない気管支炎症例も多く、肺炎の場合も比較的軽いため、英語では“walking pneumonia”という呼び名もある。これは肺炎を発症していても患者が起きて歩けるからである。一方で、重症化して入院治療が必要な症例もある。また、*M. pneumoniae* は呼吸器以外にも造血系、心血管系、消化器系、泌尿器系、中枢神経系、皮膚・粘膜などに炎症をはじめ、様々な病変や合併症を起こすことがある。現時点で有効なワクチンはない。

M. pneumoniae の病原性機序は完全には解明されていないが、本菌が宿主の呼吸器粘膜上皮細胞に付着して増殖し、百日咳毒素のS1サブユニットに構造が類似した community-acquired respiratory distress syndrome

toxin (CARDS TX) や過酸化水素を放出して細胞を傷害すること、膜リポタンパク質などの菌体成分が免疫応答を刺激して過剰な炎症を引き起こすことなどが病原性因子とされている(本号4ページ)。*M. pneumoniae* は太さが0.2-0.3 μm、長さが1-2 μmの細長い細胞形態をしており、0.45 μm孔のフィルターは容易に通過し、一般的な細菌は通過しない0.22 μm孔のフィルターでも通過できる(本号5ページ)。培地中での倍加時間は実験室で継代された株で6時間程度、分離されたばかりの株はこれよりも長時間であることが多い。菌体の片方の端に細胞膜が突出した接着器官と呼ばれる構造があり、その表面に宿主細胞への接着に必須なP1とP40/P90タンパク質が集まっている。P1とP40/P90はそれぞれ170, 130 kDaのタンパク質で、2分子ずつのヘテロ4量体で細胞接着分子を形成している。P40/P90の表面にシアル酸結合部位があり、ここに宿主細胞表面のシアル酸含有糖鎖が結合することによって *M. pneumoniae* の細胞接着が起こる(本号4ページ)。*M. pneumoniae* はP1とP40/P90タンパク質の働きによって、付着した細胞表面上を移動する滑走運動性も有する。P1とP40/P90タンパク質は分離株間でアミノ酸配列に違いがみられ、菌株の分類、型別法に利用されている。*M. pneumoniae* の分離株は1型と2型の2つの系統に大別できる(本号6ページ)。

感染症発生動向調査

感染症法に基づく感染症発生動向調査においてマイ
(2ページにつづく)

(特集つづき)

コプラズマ肺炎は5類感染症(定点把握)に位置付けられており、基幹定点医療機関(全国約500カ所の小児科および内科医療を提供する300床以上の病院)から毎週患者数(入院・外来の総数)が報告されている。届出基準では、医師が臨床的にマイコプラズマ肺炎を疑い、「菌の分離・同定」、「抗体検出」、「核酸増幅法による病原体の遺伝子検出」、あるいは2014年から加わった「イムノクロマト法による病原体の抗原の検出」のいずれかの検査法によってマイコプラズマ肺炎と診断された際、届出が求められている(<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-38.html>)。

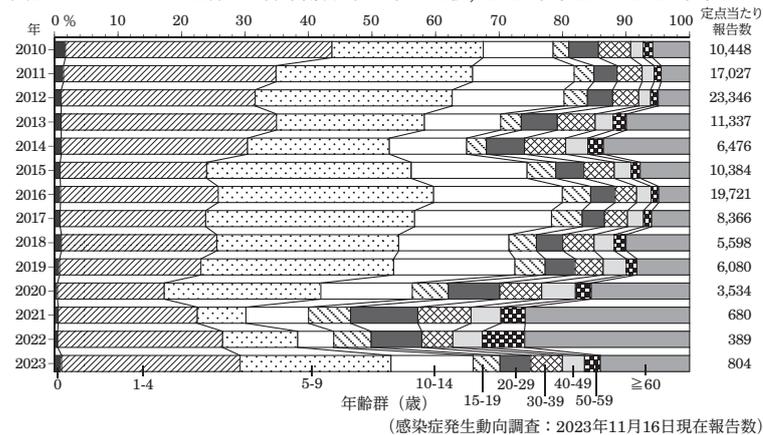
マイコプラズマ肺炎の発生には季節性があり、患者の報告数は秋～冬に増加する。年によっては初夏に少し報告数の増加がみられることもある(前ページ図1)。また、国内外の疫学調査研究では3～7年程度の間隔で大きな流行が起きることが報告されているが、感染症発生動向調査における2010～2012年、2015～2016年の顕著な報告数の増加も、このような周期的な大流行と思われる。2020年の4月に日本では新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の緊急事態宣言が出されたが、その直後より、マイコプラズマ肺炎の報告数は激減し、2020～2022年は秋冬期にも報告数の増加がみられなかった。2023年11月末の時点でも報告数は少ない状況で推移している(前ページ図1および本号8ページ)。

患者は全年齢層で報告されているが若年齢層に多く、1～14歳の患者が全体の6～8割を占める。報告数の多い年は小児患者の割合が高い傾向がある(図2)。一方、2020～2022年は報告数が大きく減り、中でも小児患者数の減少が大きく、成人年齢層の患者割合が高くなっている(図2)。

マクロライド耐性菌の動向

マイコプラズマ肺炎の治療にはマクロライド系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬などが有効だが、ニューキノロン系抗菌薬とテトラサイクリン系抗菌薬の小児への投与は慎重に行う必要があるため、マクロライド系抗菌薬が第一選択薬となる。1990年代まではマクロライド耐性の*M. pneumoniae*が臨床から分離されることは稀であったが、2000年以降、国内および東アジア地域でマクロライド耐性菌が頻繁に分離されるようになり、2012年頃には国内分離株の80～90%がマクロライド耐性になっていた。*M. pneumoniae*のマクロライド耐性は23S rRNA遺伝子の点突然変異によって生じる(多くは2,063または2,064番目のAが他の塩基に置換)。その後、2010年代後半から国内分離株のマクロライド耐性率は減少し、2018～2020年の分離株の耐性率は30%台以下になった。このように国内でマクロライド耐性率が減少した要因としては、マク

図2. マイコプラズマ肺炎患者年齢分布の年別比較, 2010年第1週～2023年第45週



ロライド耐性菌の出現を考慮した診療ガイドラインが普及し、抗菌薬の使用が適正に行われたこと、2016年からの薬剤耐性(AMR)対策アクションプランによって抗菌薬の使用量が全体的に減少していること、マクロライド系抗菌薬投与で効果がみられない小児の症例に対して、ニューキノロン系抗菌薬のトスフロキサシンが投与されていること、などがあげられる(本号9&10ページ)。

一方、分離株の遺伝子型調査では、マクロライド耐性の分離株の大部分が1型系統であるのに対して、感受性の分離株は2型系統であることがわかっている。2000年代は1型系統が多く出現しており、この時期に1型系統の耐性化が進んだものと思われる。近年の国内分離株のマクロライド耐性率の低下の背景には、まだ耐性化していない2型系統の増加がある。2型系統の菌が増加してきた理由は、治療薬の使用状況以外にも、集団免疫によって流行菌型が変化した要因も考えられる(本号6&9ページ)。

おわりに

新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)によるパンデミック発生以降、他の呼吸器感染症と同様に、国内のマイコプラズマ肺炎の報告数は激減した。多くの国で同様な状況がみられ、SARS-CoV-2に対する感染防止策である手指衛生の励行や人の移動制限等によって、*M. pneumoniae*の感染と伝播がおさえられたと考えられる。一方、SARS-CoV-2と*M. pneumoniae*の重複感染例も少なからず報告がある。また、2023年10～11月に、中国で小児を中心に広がった呼吸器感染症の中にマイコプラズマ肺炎が多く含まれていたとの情報もあった。今後、日本でも社会活動がパンデミック前の状況にもどっていけば、マイコプラズマ肺炎の大きな流行が起こる可能性は高いであろう。引き続き発生動向の監視が必要である。パンデミック前の日本では、*M. pneumoniae*分離株のマクロライド耐性率は低下傾向で、2型系統の感受性菌が増えていた。一方、中国では2型系統の*M. pneumoniae*株もマクロライド耐性化が進んでいるとの報告がある。今後、国内で分離される菌株について、研究者による薬剤耐性と遺伝子型の動向調査が望まれる。

<特集関連情報>

神奈川県衛生研究所における肺炎マイコプラズマの検査法および薬剤感受性試験について

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*: *M. pneumoniae*) の培養は時間を要し、操作も煩雑なことから検査を実施している施設は少ない。神奈川県衛生研究所 (以下、当所) では、これまで分離培養および菌株収集を行ってきた。今回、一例として当所で実施している検査法を紹介する。各検査法の詳細は国立感染症研究所のウェブページに掲載の「肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) 検査マニュアル¹⁾」(以下、感染研マニュアル) およびその他の参考文献を参照されたい。なお、当所で使用している培地の組成については、岡崎らの方法に準拠しており、下表に示した²⁾。

1. 検体輸送

当所では、主として咽頭ぬぐい液を検体としている。凍結した輸送培地をあらかじめ医療機関に配布し、検体採取前に溶解して使用することとしている。輸送培地に検体採取した綿棒を入れ常温で輸送し、当日のうちに搬入、もしくは医療機関で -20°C で保管ののち凍結状態で輸送する。いずれの場合でも搬入後すぐに培養を開始する。ただし、凍結する場合は可能であれば -80°C が望ましく、凍結期間もなるべく短いことが望ましい。

2. 培養検査

検体 $100\mu\text{L}$ を平板培地に、 $200\mu\text{L}$ を二層培地の液相にそれぞれ接種し、 37°C で好気培養する(ただし、平板培地については 5% CO_2 培養が望ましい)。 *M. pneumoniae* は発育にかかる期間が1週間~1カ月程度と幅があり、かつ長期間にわたることから、平板培地は好気培養の場合、乾燥防止のため湿潤箱を使用する。

平板培地でマイコプラズマの特徴である目玉焼き状(本号6ページ図2参照)あるいは桑実状コロニーが認められた場合、メチレンブルーによる *M. pneumoniae* 以外の口腔マイコプラズマの抑制²⁾を目的として、二層培地にコロニーを接種する。二層培地の寒天培地部分との境界線が黄変し、陽性を示した場合、後述のIevenらによるPCR法³⁾での同定および保存培地への継代を行う。

表. 培地組成

BBL™ Mycoplasma broth base	700 mL	輸送培地	保存培地	二層培地 (液体培地)
ウマ血清 (56℃、30分非働化)	200 mL			
25% 酵母エキス	100 mL			
20% ブドウ糖	50 mL			
10万単位ペニシリンG	20 mL			
2.5% 酢酸タリウム	10 mL			
0.2% フェノールレッド (最終濃度0.002%)	10 mL			
0.1% メチレンブルー (最終濃度0.001%)	10 mL			
Bacto agar (Difco) (最終濃度 1.5%)	15 g			

すべてpH 7.8。平板培地および二層培地の寒天培地は輸送培地にBacto agarを加えたものは参考文献²⁾より改変

保存培地で増殖したものを、菌株として -80°C に保存する。菌株保存や分離培養においては、培地が黄変したのちは急速に生菌数が減少することに注意する¹⁾。

二層培地による分離培養において陽性を示した場合、新たな二層培地に再継代を行う。再継代ののち、保存培地に継代・培養後、保存するとともに、必要に応じて、平板培地への接種、同定を実施する。なお、平板培地および二層培地による分離培養いずれの場合でも、夾雑菌により *M. pneumoniae* が分離できないことがある。

3. 遺伝子検査

検体からの遺伝子検査は、分離培養と併用すれば、夾雑菌などにより分離ができなかった場合に、検出法として有用である。ただし、遺伝子が陰性でも、培養で陽性となりうるため、当所では遺伝子検査の結果によらず、培養検査を実施している。

検体 1mL を $14,000\text{rpm}$ 、15分間遠心し、上清を捨てたのち、その沈査に $100\mu\text{L}$ のSTE buffer [100mM NaCl, 10mM Tris-HCl (pH8.0), 1mM EDTA, 1% TritonX-100, 市販品あり]を加え、 100°C で10分間加熱後、冷却したものをPCRの鋳型として使用する。DNA抽出については市販の抽出キットも使用できる。

当所でのPCR法は、Ievenらによる16S rDNAを標的としたプライマー (Ieven1-F: $5'$ -AAGGACCTGCAA GGGTTCGT- $3'$, Ieven2-R: $5'$ -CTCTAGCCATTA CCTGCTAA- $3'$, PCR産物長: 277bp)を使用している³⁾が、その他のPCR法およびloop-mediated isothermal amplification (LAMP)法でも可能である。

4. 薬剤感受性試験

本項では薬剤感受性試験のうち、菌液の菌数調整および判定について記載する。その他詳細は感染研マニュアルを参照されたい¹⁾。

薬剤感受性試験では、保存培地を用いて $10^4\sim 10^5$ CFU/mLの菌液を調製し、使用する。岡崎らは、 -80°C で保存した場合、4週間は薬剤感受性試験に影響するほどの菌数の減少は認められないとしている²⁾。このため、あらかじめ菌数を測定し、 -80°C に保存しておいた菌液を用いて、菌数を調整する。

Minimum inhibitory concentration (MIC) の判定には、毎日、朝と晩の2回観察し、薬剤を接種しない菌液のみのコントロールウェルが完全に黄変した時点での値を採用するイニシャルMICと、その後、数日培養した時点での値を採用するファイナルMICがあるが、テトラサイクリンなど静菌的な抗菌薬ではファイナルMICが変動することがある¹⁾。このため、当所ではイニシャルMICを採用している。この判定は培地の色調で行うことから、おおよその菌数を培地の色調から

判断できることが望ましい。さらには、先の菌株保存の際にも色調から菌数を判断することは有用である。

以上、本稿では検査方法の一例として、神奈川県衛生研究所での事例を紹介した。ご参考いただければ幸いです。

参考文献

- 1) 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) 検査マニュアル
<https://www.niid.go.jp/niid/images/lab-manual/MycoplasmaPn.pdf>
- 2) 最新マイコプラズマ学, 編者: 日本マイコプラズマ学会, 近代出版, 2016
- 3) Ieven M, et al., J Infect Dis 173: 1445-1452, 1996
 神奈川県衛生研究所
 陳内理生 大屋日登美

<特集関連情報>

肺炎マイコプラズマの病原性因子

Mycoplasmoides pneumoniae (*Mycoplasma pneumoniae*: *M. pneumoniae*) は肺炎マイコプラズマと呼ばれ、マイコプラズマ肺炎の起因菌である。*M. pneumoniae*は飛沫感染により体内に侵入すると、呼吸器の上皮細胞表面で増殖し、上皮細胞の破壊・炎症を誘導する。マイコプラズマは他の病原性細菌と異なり、外毒素やプロテアーゼなどの酵素の産生に乏しく、病原性因子については不明な点も多かったが、近年解析が進んできている。以下、*M. pneumoniae*の病原性因子について解説する(図1)。

①肺炎マイコプラズマの名称

肺炎マイコプラズマはこれまで*Mycoplasma pneumoniae*と呼ばれてきた。マイコプラズマ属菌が属しているMollicutes綱はこれまでその特徴的な性質によって分類されてきたが、近年、進化軸に沿った分類が提唱され、*M. pneumoniae*が属するグループには*Mycoplasmoides*という新たな属名が与えられた¹⁾。しかしながら、この新分類は広く浸透しておらず、旧名称と併用されているのが現状である。

②細胞毒性

*M. pneumoniae*の細胞毒性を示す因子の1つとして、菌が産生する過酸化水素が考えられる。過酸化水素はフラビンを最終受容体とする電子伝達系の結果として、またはグリセロールの分解産物として放出される。この過酸化水素は*M. pneumoniae*の示す溶血性の原因因子であることが知られている²⁾。

また、*M. pneumoniae*は外毒素を産生しないと考えられてきたが、近年*M. pneumoniae*のゲノムに百日咳毒素様の遺伝子が存在することが明らかとなり、community-acquired respiratory

distress syndrome toxin (CARDS TX) と名付けられた³⁾。CARDS TXはマウスや培養細胞において炎症を惹起する機能を持つが、百日咳毒素の本質であるADPリボース転位酵素活性には非依存的にinflammasomeを活性化し炎症を誘導することが知られており、百日咳とは異なるメカニズムで肺炎を惹起することが示唆されている⁴⁾。

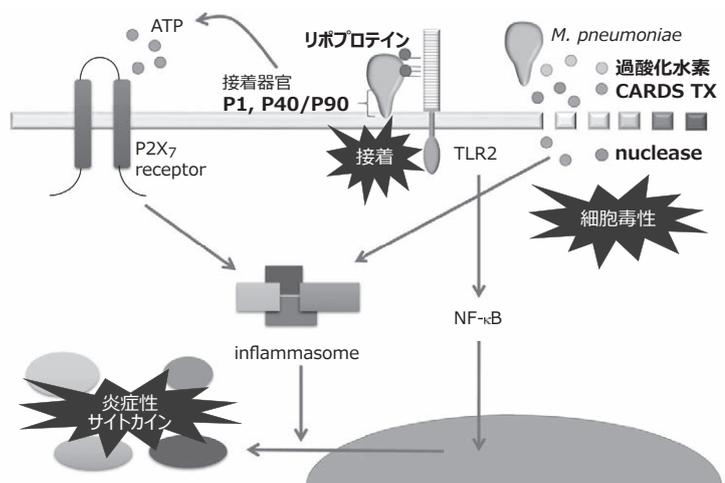
その他に、アポトーシスの誘導や好中球から逃れるために重要な働きを示すnuclease等が報告されている⁵⁾。

③マイコプラズマによる炎症誘導因子

炎症は生体防御の一環であるが、過度の炎症は組織を損傷する。*M. pneumoniae*肺炎においても、炎症誘導とそれとともなう肺組織の障害を引き起こす因子が病原性因子の1つであると考えられる。*M. pneumoniae*感染では、菌体の表面に存在するリポプロテインが宿主細胞のToll-like receptor (TLR) 2に認識されることで炎症が誘導される⁶⁾。

④動物細胞への接着および滑走運動

*M. pneumoniae*はフラスコ型の突起部分、接着器官と呼ばれる接着に必要なタンパク質が集まった部位で呼吸器上皮細胞の繊毛に存在するシアル酸に付着した後、滑走運動と呼ばれる運動で細胞表面に移動し、接着する。その接着・滑走運動に中心的な役割を果たしているのはP1アドヘジンと呼ばれるタンパク質であると長年考えられてきた。近年、このP1タンパク質とそのアクセサリタンパク質であるP40/P90タンパク質(1つのタンパク質として発現し、その後2つのタンパク質に切断される)の立体構造が解明された。その結果、アクセサリタンパク質と考えられていたP40/P90タンパク質のP90部位にシアル酸との結合部位があることが判明し、P40/P90タンパク質が接着を担っていることが明らかとなった(図2: webのみ掲載: <https://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/2024/1/527r02f02.gif>)。滑走運動を行うためにはP90の立体構造が変化



細胞を傷害するCARDS TX、過酸化水素、nuclease、炎症を誘導するリポプロテイン、接着と滑走を担うP1、P40/P90など様々な要因が関与しマイコプラズマ肺炎を惹起する
 図1. 肺炎マイコプラズマ (*M. pneumoniae*) の病原性因子

し、シアル酸から乖離する必要があるが、この立体構造の変化にP1が関与していると示唆されている⁷⁾。また、*M. pneumoniae*の接着はヒトのマクロファージにおいてATPとそのレセプターであるP2X₇ receptor依存的に細胞内レセプターであるinflammasomeを活性化し、TLR2非依存的に炎症を誘導する⁶⁾。これらのことから、*M. pneumoniae*の接着は宿主細胞の呼吸器上皮細胞への定着だけではなく、炎症誘導に重要な因子としても働いていると推定される。

*M. pneumoniae*の病原性因子を前ページ図1にまとめた。それぞれの因子はマイコプラズマ肺炎を惹起するために重要な役割を担っているが、それぞれ単体では*M. pneumoniae*の病態、宿主特異性や器官特異性などを完全に説明することは難しく、これらの因子が複雑に絡み合い、*M. pneumoniae*肺炎の病態を形成しているものと考えられる。

参考文献

- 1) Gupta RS, *et al.*, Antonie Van Leeuwenhoek 111: 1583-1630, 2018
- 2) Somerson NL, *et al.*, Science 150: 226-228, 1965
- 3) Kannan TR and Baseman JB, Proc Natl Acad Sci USA 103: 6724-6729, 2006
- 4) Bose S, *et al.*, mBio 5: e02186-14, 2014
- 5) Somarajan SR, *et al.*, Cell Microbiol 12: 1821-1831, 2010
- 6) Shimizu T, Front Microbiol 31: 414, 2016
- 7) Vizarraga D, *et al.*, Nat Commun 11: 5188, 2020

山口大学共同獣医学部
獣医公衆衛生学教室 清水 隆

訂正のお詫びとお願い

IASR Vol. 44 No. 12の掲載記事に誤りがありました。下記のように訂正くださいますようお願い申し上げます。また下記URLにも訂正箇所を掲載しております。ご参照ください。

* p8: 左側本文上から18行目

誤: 表には示していないが、第2期で...

↓

正: 表には示していないが、第1期で...

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2617-related-articles/related-articles-526/12415-526r04.html>

* p18 左側著者

誤: 生物部ウイルス課

↓

正: 微生物部ウイルス課

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/2617-related-articles/related-articles-526/12426-526r11.html>

<特集関連情報>

マイコプラズマ肺炎の知られざる歴史～Pinehurst trialsからの知見～

第2次世界大戦の頃、軍隊を中心に市中で高熱と持続する咳嗽を主症状とする謎の肺炎が流行した。当時は*Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*)の培養方法が確立されておらず、謎のウイルス肺炎とされていた。*M. pneumoniae*は細菌の濾過フィルターであるSeitz filterをすり抜けてしまうほど小さかったことは知る由もないためである。

Dingleらを筆頭にしたCommission on Acute Respiratory Diseasesは、謎のウイルス肺炎とおぼしき患者から得られた鼻汁や喀痰を集め、合計3回のヒトへの感染実験、すなわち「Pinehurst trials」を1943年10月、1944年の夏に行った¹⁻³⁾。Pinehurstは米国の地名である。

「Pinehurst trial 1」では、患者から採取した咽頭うがい液や喀痰をスプレーで健常者のボランティア12人に噴霧したところ、10人に発熱や肺炎などが生じた。次に「Pinehurst trial 2」では、噴霧前にホテルで3週間の隔離をされ、健常者であることを確認された36人の男性(19～45歳)のボランティアが対象となった。16人が3階の個室に、20人が2階の個室にそれぞれ隔離され、スタッフはマスクを装着、食事の容器は蒸気で滅菌し配布された。近隣の病院で2カ月間に得られた7人の患者からの鼻汁や喀痰などの呼吸器検体(−70°Cで保存)を2日前に解凍し、被験者ボランティアの鼻と咽頭に深吸気に合わせて耳鼻科医が使用する噴霧器で投与され、手技ごとに器具は滅菌処理が行われた。Group A (n=12)はSeitz filterを通した検体を噴霧したところ、肺炎(n=4)、呼吸器症状(n=5)、無症状(n=3)であり、オートクレーブで滅菌した検体を噴霧したGroup B (n=12)では、肺炎(n=3)、呼吸器症状(n=1)、無症状(n=8)であった。処置無しの生検体噴霧群Group C (n=12)では、肺炎(n=3)、呼吸器症状(n=9)、無症状(n=0)であった。Group Bでも肺炎や呼吸器症状の発症者がいたのは患者間での伝播や*M. pneumoniae*の汚染による影響が考えられた。「Pinehurst trial 3」で



図1. Dr. Eaton, microbiologist, 1904-1958 4)



図2. 光学顕微鏡で見た目玉焼きのような形態の *Mycoplasma pneumoniae* のコロニー⁵⁾

は、18～39歳の42人の男性からなる新たな健全なボランティアにより再度の検証実験が行われた。ドアの開閉をより厳格に行い、噴霧者はガウン、マスクを着用（噴霧ごとに交換）、噴霧の3～4週間前には被験者は同様に発症していないかどうかの観察期間をおいた。Group Aは3階で、Group B, Cは2階に隔離された。Group A (n=18) はオートクレーブで滅菌した検体を噴霧し、肺炎 (n=0)、呼吸器症状 (n=1)、無症状 (n=17) であり、Group B (n=12) はSeitz filterを通した検体を噴霧し、肺炎 (n=3)、呼吸器症状 (n=5)、無症状 (n=4) であった。Group C (n=12) は生検体を噴霧し、肺炎 (n=3)、呼吸器症状 (n=5)、無症状 (n=4) であった。これらの検証実験から、Seitz filterを通した呼吸器検体の噴霧ではボランティアが同様の肺炎を発症し、オートクレーブで滅菌した検体では発症しないことが確かめられ、Dingleらはこれを“ウイルス肺炎”と診断したのである。

一方、Eaton (前ページ図1) は謎の肺炎と診断された患者から得られた呼吸器検体を鶏卵で培養し⁴⁾、ハムスターやラットに投与すると、同様の肺炎を呈することを示し⁵⁾、これをEaton agentと呼んだ。*M. pneumoniae* そのものである (図2)。EatonらはEaton agentをボランティアに投与することはなく、Dingleらのグループもヒトへの感染実験でEaton agentを用いることはなかった。

反目し合う2つのグループにより、1963年に *Mycoplasma pneumoniae* と命名されるまでおよそ15年の歳月を要する。その間、一度はウイルスと考えられた *M. pneumoniae* は、マウスの腎臓組織を使った培養方法が開発され、無細胞培養も可能となった。さらに、可視化するための蛍光抗体法も開発され、Eaton agentがヒトのボランティアに下気道炎を起こすことが証明された。1961年に米国National Institutes of Healthのカンファレンスでようやく謎のウイルス肺炎が“細菌感染症”であり、病原菌として認められ、1963年に *Mycoplasma pneumoniae* と命名された⁶⁻⁸⁾。

参考文献

- 1) Bull Johns Hopkins Hosp 79: 97-108, 1946
- 2) Bull Johns Hopkins Hosp 79: 109-124, 1946
- 3) Bull Johns Hopkins Hosp 79: 153-167, 1946

- 4) Eaton MD, *et al.*, J Exp Med 82: 317-328, 1945
- 5) Eaton MD, *et al.*, J Exp Med 79: 649-668, 1944
- 6) Chanock RM, Science 140: 662, 1963
- 7) Marmion BP, Rev Infect Dis 12: 338-353, 1990
- 8) Saraya T, Front Microbiol 7: 364, 2016

杏林大学呼吸器内科
皿谷 健

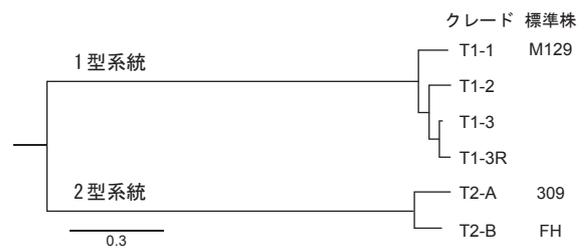
<特集関連情報>

肺炎マイコプラズマの遺伝子型別法と薬剤耐性の動向

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*: *M. pneumoniae*) は、種内でゲノム全体の構成と配列がよく保存されており、分離株ごとの違いは少ない。しかし、*p1* 遺伝子型分析、MLST (multi-locus sequence typing)、MLVA (multiple-locus variable-number tandem repeat analysis)、SNP (single nucleotide polymorphism) 分析、ゲノム解析などの方法で分離株の型別と分類が行われている¹⁻⁶⁾。

これらの方法で分析すると *M. pneumoniae* は2つの系統に分かれ (図1)、遺伝子型は図1中の表のような関係になる。例えば、実験室標準株として普及しているM129株とFH株は、ゲノム解析でT1-1とT2-Bクレードに属し、*p1* 遺伝子型はそれぞれ1型と2型、MLVA型は4572と3662、MLST型はST1とST2である。M129株とFH株は1950～1960年代に分離された古い菌株であり、最近分離される菌株の型は、これらとは少し異なっている。

各遺伝子型別法にはそれぞれ特性があり、目的によって使い分ける必要がある。菌株を細かく分類し、感染経路の追跡を行うような目的ではMLSTやSNP分析、ゲノム解析が適している。一方、MLVA型はMLST



系統	ゲノム解析クレード	遺伝子型別法					
		<i>p1</i>	<i>orf6</i>	MLVA	MLST	SNP-8	SNP-6
1型	T1-1	1	1	4572	1	5	1
	T1-2			4573	17		
	T1-3			1, 1a	4572	3, 19, 20, 30	1, 2, 3, 4, 5, 9
	T1-3R			1, 1b		3	1
2型	T2-A	2a, 2c	2, 2c	3662 (3662)	14, 15	6, 7	0, 32
	T2-B	2, 2b, 2j	2, 2b	3662 (3662)	2, 7, 16	8, 7	0

系統樹は国内外で分離された *M. pneumoniae* 約370株の全ゲノムSNP分析に基づく系統関係を単純化したもの。1型系統と2型系統の違いはコアゲノムで750-900 SNP程度である。系統内では300 SNP未満の違いしかない。今後、より多くの菌株のゲノムが調べられれば、新たな分岐やクレードが現れる可能性がある。表には、これまでに報告されている代表的な遺伝子型を表示した。MLVA型は () 内に示すように例外の株もある。

図1. 肺炎マイコプラズマ (*M. pneumoniae*) 分離株の系統と遺伝子型

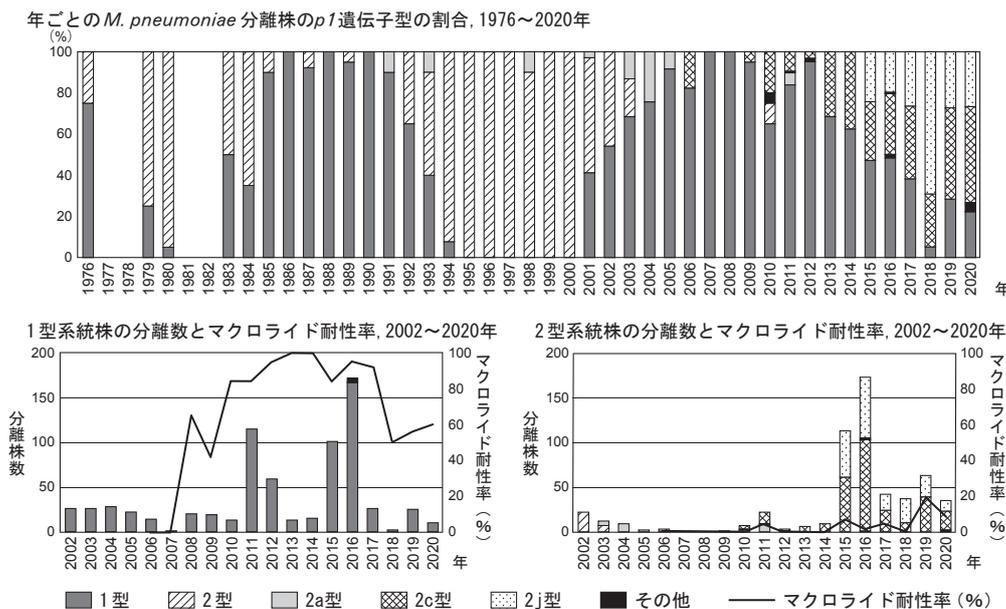


図2. 肺炎マイコプラズマ (*M. pneumoniae*) 分離株の遺伝子型とマクロライド耐性率の年別推移

型やSNP型よりも菌の継代によって変化しやすい。このためMLVAは単一アウトブレイクに由来する菌株の比較や鑑別には役立つが、地理的に離れた場所や異なる時期に分離された菌株の比較には適さない。また、*pl*と*orf6*遺伝子型別法は、分離株を細かく分類することはできないが、この菌の主要な細胞接着タンパク質、P1とP40/P90の遺伝子型であり、宿主と病原体の相互作用を考えるうえで研究的な意義は大きい。P1とP40/P90はウイルスのスパイクタンパク質のような細胞接着分子であり、これらに生じた変異は、*M. pneumoniae*が集団免疫を回避することに寄与していると考えられている⁶⁾。

*M. pneumoniae*はゲノムサイズが約800kbと小さく、現在は次世代シーケンサー (NGS) で比較的低コストで多数の株のゲノム解析が行える。ゲノム情報を取得すれば、全ゲノムSNP分析によって菌株の詳細な系統関係がわかるとともに、MLVA型やMLST型も同時に取得できる。しかし、*pl*と*orf6*遺伝子はゲノム内に反復配列 (RepMP配列) が存在するため、ショートリードNGSによるドラフト解析だけでは、*pl*と*orf6*の型は正確に決めることができない。*pl*と*orf6*の遺伝子型を正しく分析するためには、これらの遺伝子座をPCRなどで特異的に増幅した後、RFLP分析やシーケンシングによって塩基配列を確認する必要がある^{1, 6)}。

1型と2型系統の菌が検出される割合は、調査時期によって変動がみられる。日本では、1型と2型菌が10年程度の間隔で交互に優位になる現象が観察されている (図2)。1990年代は2型菌の分離が多かったが、2000年代になると1型菌が優位になった。その後、2010年代後半からは再び2型が多く分離されている。1990年代に分離されていた2型菌の*pl*遺伝子はFH株と同じ古い2型だが、2010年代後半から出現している2型菌の*pl*遺伝子は、ほとんどが2c型か2j型で、P1とP40/

P90のアミノ酸配列が少し変化している。したがって、現在出現している2型菌は1990年代に出現していた2型菌と同じものが再出現しているのではない⁶⁾。

*M. pneumoniae*の2つの系統の出現の割合は、マクロライド耐性の動向にも関連している。東アジア地域では、2000年以降に*M. pneumoniae*のマクロライド耐性が問題となったが、耐性菌の大部分は1型菌であった。これは1型の方が2型の菌よりも耐性化しやすいということではなく、1型菌が2000年代に多く出現していたためであると考えられる (図2)。2000年代は分離株の耐性率が増加した時期で、臨床でのマクロライド系抗菌薬の使用量が多かったと推測される。この時期に多く出現していた1型菌は、2型菌よりマクロライド系抗菌薬による選択圧を受ける機会が多かったため、2型菌より1型菌の耐性化が進んだのであろう。国内で分離されるマクロライド耐性の1型菌は、T1-3またはT1-3Rクレードに属する株が多い。一方、国内で分離される2型菌はマクロライド耐性化が進んでおらず、2010年代後半からは2型菌の出現が増えたため、分離株全体としてマクロライド耐性率が低下している。2型菌の出現が増加した正確な要因は不明だが、2016年からの薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン等によって抗菌薬の使用が抑制され、感受性菌による発症例が増えたことや、1型菌に対して集団免疫が形成され、流行菌が2型菌にシフトしたなどが考えられる。一方、現在も抗菌薬の使用量が多いとみられる中国では、2型菌もマクロライド耐性化が進んでいることが報告されている⁷⁾。今後、国内でも2型菌のマクロライド耐性の動向を監視するとともに、ゲノム解析によって分離株の系統関係を調べ、伝播経路を追跡するべきであろう。

参考文献

- 1) Cousin-Allery A, *et al.*, Epidemiol Infect 124:

- 103-111, 2000
 2) Degrange S, *et al.*, J Clin Microbiol 47: 914-923, 2009
 3) Brown RJ, *et al.*, J Clin Microbiol 53: 3195-3203, 2015
 4) Touati A, *et al.*, J Clin Microbiol 53: 3182-3194, 2015
 5) Zhao F, *et al.*, iScience 24: 102447, 2021
 6) Kenri T, *et al.*, Front Microbiol 14: 1202357, 2023
 7) Guo Z, *et al.*, J Glob Antimicrob Resist 28: 180-184, 2022

国立感染症研究所
 細菌第二部 見理 剛

<特集関連情報>

マイコプラズマ肺炎の疫学

これまで国内のマイコプラズマ肺炎の疫学調査は多数あるが、古くは1960～1970年代に仙台市で行われた大規模な調査がある¹⁾。この調査では1964, 1968, 1972, 1976年の4年間隔でマイコプラズマ肺炎の流行が報告されており、オリンピックの開催年と重なっていたため、日本でマイコプラズマ肺炎がオリンピック病と呼ばれるきっかけにもなった。マイコプラズマ肺炎が3～7年程度の間隔で大きな流行を起こすことは、諸外国の疫学調査でも多数報告されており²⁾、数年ごとの大きな流行は、この感染症の特徴の1つだと考えられる。その理由は明確ではないが、おそらくは、病原体の *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) とヒトの集団免疫との相互作用にあると思われる。一度マイコプラズマ肺炎の大きな流行が起これば、不顕性感染も含め感染者が増加し、ヒトの集団の中には防御免疫を持つ者が増える。しかし、これはそれほど長く続かず、数年たてば防御免疫が低下するとともに、ヒトの集団の中に防御免疫を持たない若年層が育ってくる。このような状況で *M. pneumoniae* は活動しやすくなり、次の流行を起こすのであろう。

わが国の感染症発生動向調査は1981年の7月から感染症サーベイランス事業として開始されており、当初、マイコプラズマ肺炎は異型肺炎として調査されていた。

異型肺炎にはクラミジア肺炎やその他の肺炎も含まれるが、大きな割合を占めるのはマイコプラズマ肺炎であり、実質的にマイコプラズマ肺炎の発生動向が反映される調査になっていた(図)。この調査でも、1984年と1988年に異型肺炎の大きな患者数増加がとらえられており、オリンピックの開催年と一致していた。しかし、その後の4年周期にあたる1992年と1996年は大きな流行がみられず、4年周期の流行はくずれていった。

1999年4月以降は、感染症法の改正によって現行の感染症発生動向調査となり、マイコプラズマ肺炎の調査が現在まで継続している〔5類感染症、定点把握疾患に位置付けられており、全国約500カ所の基幹定点医療機関(小児科および内科医療を提供する300床以上の病院)から毎週患者数(入院・外来の総数)が報告されている〕(図)。この調査では、2006, 2010, 2011, 2012, 2015, 2016年に患者発生の増加がみられ、報告数が0.6人/定点を超える週があった。特に2011, 2012, 2016年は報告数が1.3人/定点を超える週もあり、調査開始後の過去の水準と比べても、報告数の多い流行年であった。2020年も4月までは例年より報告数が多い状況で推移し、2016年以来4年ぶりの大きな流行年になる可能性もあったが、5月以降は報告数が激減した。新型コロナウイルス感染症(COVID-19)パンデミックによって、社会全体でマスクや手洗いなど感染防止策が強化されたことなどが影響したと思われる。2020～2022年は、毎年起こる秋冬期の季節性の報告数増加もみられなかった。2023年末の時点でも、報告数は少ない状況で推移している。

約40年にわたる日本のマイコプラズマ肺炎の発生動向調査のデータの中で、特徴的と思われるのは、1990年代と2000年代に大流行といえるような大きな報告数の増加がなかったことである(図)。その理由は正確にはわからないが、1つの考えとして、1991年からクラリスロマイシン、2000年からアジスロマイシンがマイコプラズマ肺炎の治療に使用されており、これらマクロライド系抗菌薬が非常に有効であったため、大きな流行が抑えられていた可能性が考えられる^{2,4)}。しかし、国内では2000年代にマクロライド耐性菌が徐々に増加し、2010年代の初期には、国内分離株の80-90%がマクロライド耐性株という状況になっていた^{3,4)}。このよ

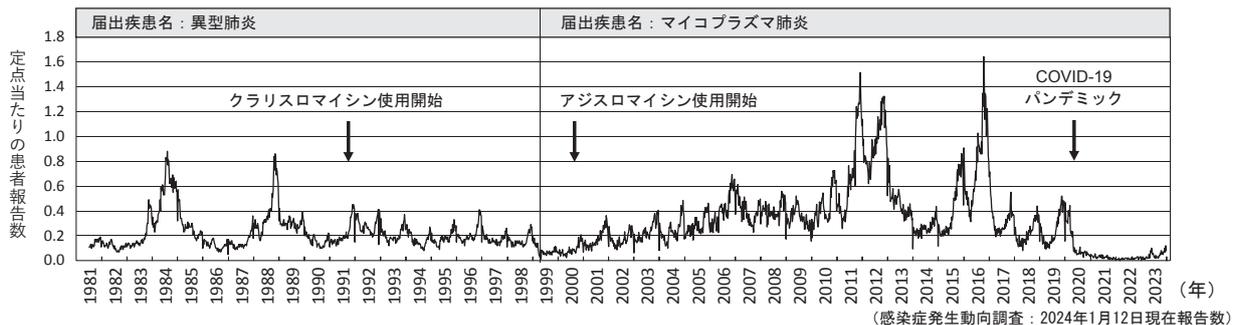


図. 異型肺炎, マイコプラズマ肺炎の発生動向調査 (1981年第27週～2023年第52週)

(感染症発生動向調査: 2024年1月12日現在報告数)

うに耐性菌が蔓延した状況では、マクロライド系抗菌薬による流行抑止効果も限定的となり、この感染症の本来の性質である数年ごとの大きな流行が2011～2012年、2015～2016年に起こったとも考えられる。その後、国内分離株のマクロライド耐性率は2型系統の感受性菌の増加もあり、減少傾向となったが³⁻⁵⁾(本号6ページ参照)、2020年5月以降は、COVID-19パンデミックの影響で、耐性率の調査は十分に行えていない。今後の調査で耐性率の動向を知る必要がある。2023年10～11月の時点で、中国などでCOVID-19パンデミック後のマイコプラズマ肺炎の流行が報じられている。COVID-19パンデミックの間に*M. pneumoniae*に対する集団免疫が低下している可能性も考えられ、今後日本でも大きな流行が起こる可能性は十分ある。引き続き発生動向の監視と状況の把握が必要である。

参考文献

- 1) Niitu Y, Acta Paediatr Jpn 27: 73-90, 1984
- 2) Yamazaki T and Kenri T, Front Microbiol 7: 693, 2016
- 3) Nakamura Y, et al., J Infect Chemother 27: 271-276, 2021
- 4) Kenri T, et al., Front Cell Infect Microbiol 10: 385, 2020
- 5) Ishiguro N, et al., J Med Microbiol 70: doi: 10.1099/jmm.0.001365, 2021

国立感染症研究所
細菌第二部 見理 剛
感染症疫学センター第四室

<特集関連情報>

小児マイコプラズマ感染症の疫学, 2024年1月現在

はじめに

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*, 以下MP) によるマイコプラズマ感染症は、小児では肺炎などの下気道感染症を起こし、主に学童を中心に流行する。

以前はオリンピック肺炎といわれ、周期的な流行を繰り返していたが、近年はその流行周期が崩れることもあり、特に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 流行後、マイコプラズマ感染症もCOVID-19の影響を受けているといえる。

また、小児では使用できる抗菌薬が限定されていることもあり、治療薬であるマクロライド耐性MPの出現が近年問題とされ、この点も含め、以下、小児マイコプラズマ感染症の疫学について概説する。

小児マイコプラズマ感染症のこれまでの流行状況

マイコプラズマ感染症は、過去には4年ごとの大きな流行を繰り返し、オリンピック肺炎といわれてきた(疫学については、本号特集および本号8ページもご参照いただきたい)。しかしながら、2000年以降、大きな流行がみられなくなっていたが、その後、後述するマクロライド耐性MPの出現が問題となった。そして、2011年から久しぶりの大流行を認めた。

筆者の研究室では、この大流行の少し前の2008年より、小児マイコプラズマ感染症の全国調査を、日本全国の85の医療機関のご協力のもと、継続して施行して

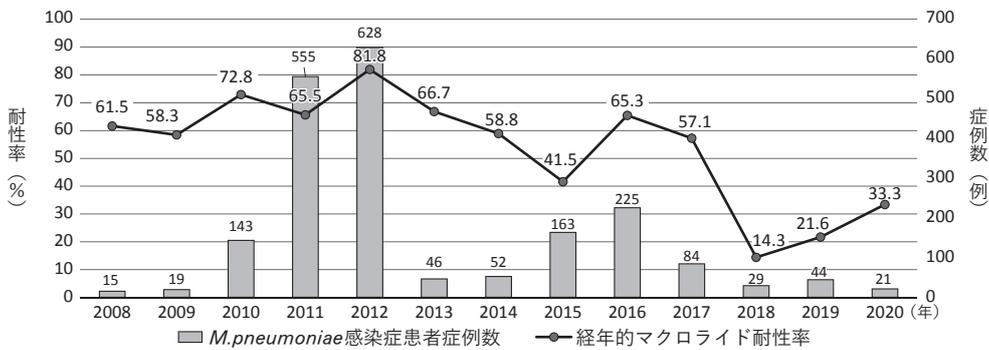


図1. 小児マイコプラズマ感染症症例数と小児由来*M. pneumoniae*におけるマクロライド耐性率の推移, 2008～2020年

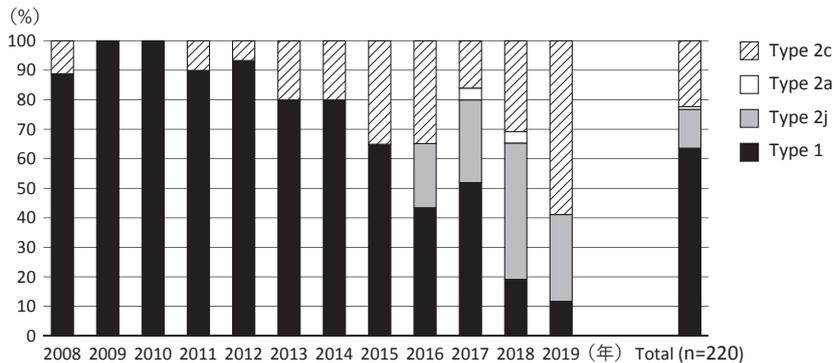


図2. 小児由来*M. pneumoniae*におけるP1タンパク型別の年次推移, 2008～2019年

いる。

前ページ図1の棒グラフにみられるように、症例数は2011年に急増し、2012年がピークとなり、その後一旦減少したが、2015および2016年に、2011および2012年ほどではないものの再度増加した。その後減少し、それ以降現時点まで大きな流行はみられず、特に2020年のCOVID-19流行以降はほとんど症例を認めていない。

以前の周期的な流行は、MPに対する免疫が関与し、集団免疫が持続している期間が約4年であることによると考えられた。しかしながら、2000年以降はおそらく十分効果が期待できるマクロライド系抗菌薬〔クラリスロマイシン (CAM) やアジスロマイシン (AZM) など〕の登場により、治療によって十分な除菌が可能となったため、流行拡大が抑えられていたが、次項で述べるマクロライド耐性MPの出現により、十分な除菌ができず、菌が広く伝播し、大きな流行拡大につながったと考えられる。

COVID-19流行後のマイコプラズマ感染症の流行抑制は、マイコプラズマ感染症は飛沫感染が主であるため、感染対策の徹底によるものと考えられる。

小児マイコプラズマ感染症におけるマクロライド耐性の状況

筆者の教室では、MPの症例数のみならず、マクロライド耐性の有無についても2008年より継続して調査をしている。

MPにおけるマクロライド耐性獲得の機序は、マクロライド結合部位であるMPの23S rRNAのドメインVにおける、点突然変異であるため、当教室ではこの変異についてシーケンス解析を行っている。

前ページ図1の折れ線グラフのとおり、2012年に検出された全MPのうち、マクロライド耐性MPの占める割合(マクロライド耐性率)が81.8%とピークとなったが、その後漸減した。2015年からの再度の流行でマクロライド耐性率も再び増加したが、その後は著明に減少した。

このように流行とマクロライド耐性率の増減とは相関があるようにみられるが、この理由としては、小児のマイコプラズマ感染症の第一選択薬がマクロライド系抗菌薬であるため、その処方数の増加の分、除菌できずに残存するマクロライド耐性MPがさらに伝播し、その流行が拡大するものと考えられる。

近年のマクロライド耐性率の急速な減少には2つの理由が考えられる。

1点目は、ガイドライン等による小児のマイコプラズマ感染症に対する抗菌薬の適正使用である。これまでは、小児のマイコプラズマ感染症に対しては、ほぼマクロライド系抗菌薬が使用されていたが、マクロライド使用後も48時間以上改善がない場合は、ニューキノロン系抗菌薬のトスフロキサシン(乳児除く)もしくはテトラサイクリン系抗菌薬(8歳以上)への変更

がなされるようになり、マクロライド耐性MPも効率よく除菌されるようになったこと、である。

もう1点は、これまで10年ごとに、MPの宿主細胞への接着性に必須なP1タンパクのタイプが変化することがいわれていたが、当研究室のデータにおいて、2011～2012年の大きな流行ではP1タンパクの1型がほとんどを占めていたが、2015～2016年の流行では2型が多くを占めるようになり(前ページ図2)、さらに、この2つのタイプにおけるマクロライド耐性率が大きく異なっていた。具体的には、1型ではほとんどがマクロライド耐性であったのに比し、2型ではマクロライド感性が多くを占めていた。すなわち、既にマクロライド耐性を獲得した1型株が減少し、その後まだマクロライド耐性を獲得していない2型が優勢になったことも、マクロライド耐性率減少の大きな理由と考えられる。

今後の展望

COVID-19流行以降、マイコプラズマ感染症の流行は抑制されているが、既に海外ではマイコプラズマ感染症の検出が増加しており、中国でも、小児の間でマイコプラズマ肺炎の流行があったというニュースもある。

したがって、日本国内で再びマイコプラズマ感染症が小児で流行し始めるのも時間の問題であり、今後も引き続き、その流行状況に留意が必要である。

川崎医科大学

臨床感染症学教室 大石智洋

<特集関連情報>

診療ガイドライン等に基づくマイコプラズマ肺炎治療の現況

感染症診療ガイドラインの策定には、地域における年齢による病原微生物の検出頻度等の疫学データならびに、各微生物の抗菌薬感受性に関する情報が必要である。肺炎マイコプラズマ(*Mycoplasma pneumoniae*: *M. pneumoniae*)は、マクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬、ニューキノロン系抗菌薬に感受性を有していたが、2000年以降にマクロライド耐性*M. pneumoniae*株が出現¹⁻³⁾して増加した。マクロライド耐性株の検出率は、世界的に地域差があり、さらに小児において高率なため、推奨される抗菌薬を含めて診療ガイドラインの内容も、国内外および年齢により差異がある。さらに、2020年以降世界的に流行した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、多くの感染症罹患率に多大な影響をきたした。*M. pneumoniae*に関しても、COVID-19パンデミック前に比較して、検出率が激減した報告^{4,5)}が多い。

1. マクロライド耐性状況の推移

2000年以降に小児科領域を中心に出現したマクロライド耐性*M. pneumoniae*は、その後増加がみられ、成人では当初マクロライド耐性株は検出されなかったが、小

表1-1. マクロライド耐性*M. pneumoniae* 検出状況⁸⁾
(JAMA, 2021年9月までの集計)

WHO領域	研究数	参加者 (検出数/総数)	マクロライド耐性の割合 (95%信頼区間)
アメリカ	14	163 / 2,269	8.4% (6.1-11.6)
東地中海	2	1 / 117	1.4% (0.3-7.0)
ヨーロッパ	31	144 / 4,414	5.1% (3.3-8.0)
南アジア	3	47 / 301	9.8% (0.8-100)
西太平洋	103	12,634 / 20,307	53.4% (47.4-60.3)

児科領域を追随するペースで耐性株が増加した。2011～2012年の流行時には、83%がマクロライド耐性であったとの報告²⁾があり、大流行に関してマクロライド耐性*M. pneumoniae*株の蔓延が要因の1つと認識されている。マクロライド耐性率は、2012年をピークに低下傾向にある。一方、*M. pneumoniae*は、P1タンパク遺伝子の相違により、1型、2型系統に分類され、1型系統と2型系統の交代期に大流行が起こる可能性も指摘^{6,7)}されている。2011～2012年にかけて流行の主であった1型系統の検出比率が2015年後半より減少し、代わって2型系統の検出比率が増加している。1型系統はマクロライド耐性遺伝子の保有率が高かったが、2型系統の耐性遺伝子保有は低率である⁷⁾。これが、マクロライド耐性株の低下の主因と考えられる。

マクロライド耐性*M. pneumoniae*の検出率には世界的に地域差があり、東アジアでの検出率が高く、2017年頃までの状況は、Waitesらの総説¹⁾に詳しい。その後のメタアナリシス等の報告を表1^{8,9)}に示すが、アジアを含めて西太平洋地域からの検出率が高い。わが国を含めて、2010年代後半以降のマクロライド耐性率は減少傾向⁷⁾にある。

2. COVID-19パンデミック前後における*M. pneumoniae* 検出状況

2017～2021年の調査期間について*M. pneumoniae*検出状況を比較したデータ⁴⁾によると、2020年4月～2021年3月の期間では、2017年～2020年3月までの期間と比較して、ヨーロッパ、アジア、アメリカ、オセアニアともに*M. pneumoniae*の検出が激減していた。中国北京の小児病院において、2016～2021年の期間に*M. pneumoniae*検出率を比較したデータ⁵⁾でも、2019年は17.6%、2020年は8.9%、2021年は5.0%と激減している。

3. *M. pneumoniae*肺炎診療ガイドライン等

現在、わが国で公表されている診療ガイドライン等で、*M. pneumoniae*肺炎の項を含むものは、JAID/JSC感染症ガイド2023(日本感染症学会・日本化学療法学会)¹⁰⁾、成人肺炎診療ガイドライン2017(日本呼吸器学会、改訂中)¹¹⁾、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2022(日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会)¹²⁾、*M. pneumoniae*肺炎に対する治療指針(日本マイコプラズマ学会)¹³⁾がある。海外では、American Thoracic Society (ATS) および Infectious Diseases Society of America (IDSA)¹⁴⁾ や American Academy of Pediatrics

表1-2. マクロライド耐性*M. pneumoniae* 検出状況⁹⁾ (JAC, 2000～2020年の集計)

	マクロライド耐性の割合 (検出数/総数)
地域	
アジア	63% (8,628 / 13,721)
ヨーロッパ	3% (71 / 2,285)
北アメリカ	8.6% (136 / 1,795)
南アメリカ	0% (0 / 42)
オセアニア	3.3% (1 / 30)
検出年	
≤2008	27% (491 / 2,090)
2009～2011	50% (3,209 / 5,630)
2012～2014	51% (2,551 / 4,540)
2015～2017	39% (1,626 / 3,545)
2018～2020	23% (218 / 427)

(AAP)¹⁵⁾より、市中肺炎や*M. pneumoniae*肺炎に対する抗菌薬療法が推奨されている。

わが国の診療ガイドライン等では、*M. pneumoniae*肺炎外来治療の第一選択薬はマクロライド系抗菌薬が推奨され、48時間以上臨床的に改善がみられない場合は、テトラサイクリン系抗菌薬(小児では8歳以上)や、ニューキノロン系抗菌薬(小児ではトスフロキサシン)に変更することがおおむね共通して記載されている。一方で、ATSとIDSAによるガイドライン¹⁴⁾には、マクロライド耐性*M. pneumoniae*に関する記述や耐性菌感染症を考慮した治療についての言及はみられない。AAPによるRed Book 2021-2024¹⁵⁾でも、マクロライド耐性*M. pneumoniae*株についての記載はあるものの、ニューキノロン系抗菌薬を使用することは推奨されていない。

さらに小児呼吸器感染症診療ガイドライン2022¹²⁾では、Qプローブ法でマクロライド耐性遺伝子が検出されている場合は、トスフロキサシンやテトラサイクリン系抗菌薬を選択肢に考慮すべきとの記載がある。当院で施行したQプローブ法(Smart Gene)に関する検討では、細胞培養法(国立感染症研究所細菌第二部で実施)に対するSmart Geneの感度、特異度は、各々98.0%、100%であった。さらに、培養で得られた菌株を用いた23S rRNA 遺伝子塩基配列分析によるマクロライド耐性遺伝子同定とSmart Geneによる耐性遺伝子変異検出とを比較すると、感度、特異度は、各々100%、97.4%であった。新型コロナウイルス病原体検出の過程で、Qプローブ法検査機器が以前より普及しており、今後耐性遺伝子の有無を確認したうえで、より適切な抗菌薬療法に寄与することが期待される。

マイコプラズマ肺炎に関して、わが国の感染症サーベイランス(本号特集および本号8ページ参照)のデータでは、2020年4月以降ほとんど報告されない状況が持続したが、2023年秋以降にわが国でも*M. pneumoniae*肺炎の報告がみられるようになり、今後の流行が予測される。2020年春に、こつぜんと検出されなくなった

*M. pneumoniae*感染症であるが、再流行する場合に、前述した1型あるいは2型のいずれが立ち上がってくるのか、マクロライド感受性について感受性株・耐性株のいずれが多くを占めるのかは、感染症疫学的にも興味深い、臨床現場に多大な影響を及ぼす可能性がある。現在のわが国の医薬品流通状況に関して、鎮咳薬、去痰薬のみならず、抗菌薬に関しても出荷制限が反復されている¹⁶⁻²¹⁾。このような状況下で、2011~2012年や2016年のような規模で*M. pneumoniae*肺炎の流行が生じると、処方薬不足など、現場がさらに混乱する事態になることが危惧される。

参考文献

- 1) Waites KB, *et al.*, Clin Microbiol Rev 30: 747-809, 2017
- 2) Kawai Y, *et al.*, Antimicrob Agents Chemother 57: 4046-4049, 2013
- 3) Yamazaki T and Kenri T, Front Microbiol 7: 693, 2016
- 4) Sauteur PMM, *et al.*, Euro Surveill 27: 2100746, 2022
- 5) Cheng Y, *et al.*, Front Cell Infect Microbiol 12: 854505, 2022
- 6) Kenri T, *et al.*, J Med Microbiol 57 (Pt 4): 469-475, 2008
- 7) Kenri T, *et al.*, Front Cell Infect Microbiol 10: 385, 2020
- 8) Kim K, *et al.*, JAMA Netw Open 5: e2220949, 2022
- 9) Wang G, *et al.*, J Antimicrob Chemother 77: 2353-2363, 2022
- 10) JAID/JSC感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 (三笠桂一委員長), 日本感染症学会・日本化学療法学会, JAID/JSC感染症治療ガイド2023, 成人の肺炎. 市中肺炎 *Mycoplasma pneumoniae*, p.115, 2023
- 11) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン2017作成委員会 (河野 茂委員長), 日本呼吸器学会, 成人肺炎診療ガイドライン2017, p.21-22, 2017
- 12) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 (日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会), 日本小児感染症診療ガイドライン2022, 小児のマイコプラズマ感染症に対して, 抗菌薬投与は推奨されるか, 石和田稔彦, 新庄正宜監修, 協和企画, 2022
- 13) 日本マイコプラズマ学会, 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針
<https://plaza.umin.ac.jp/mycoplasma/guidelines>
https://plaza.umin.ac.jp/mycoplasma/wp-content/themes/theme_jsm/pdf/shisin.pdf (2014年8月初版, 2019年7月改訂)
- 14) Metlay JP, *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 200: e45-e67, 2019
- 15) Kimberlin DW, *et al.*, Red Book: 2021-2024, Report

- of the Committee on Infectious Diseases (32nd ed), American Academy of Pediatrics: 543-546, 2021
- 16) ジスロマック細粒小児用10% 一時的な出荷停止及び限定出荷のご案内 (2023年12月)
https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/news/gakkai_231207.pdf
 - 17) クラリスロマイシンシロップ10%小児用「大正」に関する出荷停止のご連絡とお詫び (2023年11月)
<https://medical.taisho.co.jp/di/oshirase/others/202310agcld.pdf>
 - 18) クラリスロマイシン錠50mg小児用「日医工」出荷停止に関するお知らせ (2023年10月)
<https://www.nichiiko.co.jp/medicine/files/20230927c11.pdf>
 - 19) オゼックス錠・細粒・錠小児用, トミロン細粒限定出荷のご連絡とお詫び (2023年6月)
https://asset-hc.fujifilm.com/hc/fftc/files/news/2023-06/05d13266795923c1b94d7e04136c7d4e/fftc_news_230613.pdf
 - 20) ジェニナック錠 200mgに関する限定出荷のご連絡とお詫び (2023年6月)
https://asset-hc.fujifilm.com/hc/fftc/files/news/2023-06/f31ceb241d16e1e9a17ead0177069fd7/fftc_news_230601.pdf
 - 21) 供給状況 (限定出荷・出荷停止)・一部包装欠品対象製品一覧 (2023年12月閲覧)
<https://med.sawai.co.jp/pdf/announce/announce13.pdf>

若葉こどもクリニック
山崎 勉

<国内情報>

高齢者肺炎球菌感染症に対する定期接種率と累積接種率の推計値について

2014年10月に高齢者の肺炎球菌感染症は個人予防目的に比重を置くB類疾病に位置付けられ、肺炎球菌ワクチン (23価莢膜ポリサッカライドワクチン:PPSV23) が定期接種に導入された。65歳の者および60歳以上65歳未満で日常生活が極度に制限される程度の基礎疾患を有する者を対象として、1回接種することとなった。

国民の65歳以上の幅広い年齢層約3,600万人に定期接種を円滑に実施するために、2014年10月~2019年3月までの1期目の5年経過措置として、各年度に65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳および100歳となる者を接種対象とした (2014年度は100歳以上の者も接種対象)。1期目の5年経過措置の定期接種実施率 (以下、接種率) は32.4-38.3%であり¹⁾、本経過措置において十分な接種機会があったとは言い難いとの理由

から、2019年度以降にも2期目の5年経過措置の継続が決まった。2期目の5年経過措置における接種率は2019、2020、2021年度のそれぞれで13.7%、15.8%、14.0%と低下した¹⁾。このうち、65歳の者と、60歳以上65歳未満の者であって前述の基礎疾患を有する者の接種率は36.8-39.8%であった¹⁾。しかしながら、2期目の接種率の算出において、1期目で接種済みの者は除外されていない人口当たりの接種率とされており、接種対象者数当たりの接種率は把握できていない。このため、高齢者の侵襲性肺炎球菌感染症の発生動向に対する2期目の5年経過措置を含む定期予防接種制度を十分に評価できない。

今回、我々は政府統計ポータルサイトであるe-statで利用可能なデータを用いて、65歳以上の5年経過措置における各年度の接種対象者数当たりの接種率（以下、対象者数当たり接種率）および年齢（出生年度）別推定累積接種率の算出を試みたので報告する。

方法

2023年8月時点でe-statにて公開されている2014～2021年度の年齢別接種者数²⁾および各年の年齢別10月1日時点人口³⁾を用いた。表1には高齢者肺炎球菌ワクチンの各年度の定期接種率の推計を示した。各年度の接種者数と人口推計値から人口当たり接種率（表1の項目C）を算出した。2期目の5年経過措置にあたる2019～2021年度には、初めての接種機会となる65歳は人口を、2回目の接種機会となる70歳以上の各対象年齢は、各対象年齢の人口に1期目の未接種率を乗じた各年齢の接種対象者の和から各年度の接種対象者数（表1の項目D）を算出し、対象者数当たり接種率（表1の項目E）を算出した。次ページ表2には2021年度末時点の年齢別の推定累積接種率を以下のように算出した。ある年齢コホートの1期経過措置期間（2014～2016年度）における人口をP1、接種者数（接種実績本数）をV1、人口当たり接種率をVC1、2期経過措置期間（2019～2021年度）におけるそれらをP2、V2、VC2とすると、VC1 = V1/P1、VC2 = V2/P2となる。時間経過によりコホート

人口は減少するが（P1 > P2）、減少率（死亡率）がワクチン接種と無関係であり、かつ1回接種した者が再接種することがないと仮定し、2期経過措置期間終了時点における推定累積接種率はVC1 + VC2とした。次ページ表3には2期目（2019～2021年度）の年齢別対象者数当たり接種率を算出した。なお、5年経過措置1期目（2014～2018年度）の全年齢の者および2期目（2019～2021年度）の65歳の者の対象者数当たり接種率は、初回の接種機会であることから、人口当たり接種率として算出した。

結果

2014～2021年度の定期接種率の推計値を表1に示す。人口当たり接種率（表1の項目C）は1期目の2014～2018年度に32.2-36.8%に対し、2期目の2019～2021年度は13.8-16.0%であった。1期目の既接種者を除く、2019～2021年度の対象者数当たり接種率（表1の項目E）は19.8-21.7%であった。

次に年齢（出生年度）別人口当たり接種率および推定累積接種率を次ページ表2に示す。年齢は2期経過措置の対象年齢とした。2014～2016年度の接種率は75歳（1944～1946年度生まれ）の40.3%が最も高く、加齢にともない、接種率が低下する傾向であった。2019～2021年度では、65歳（1954～1956年度生まれ）の接種率は39.2%であり、70歳（1949～1951年度生まれ）の2014～2016年度接種率（39.1%）と同程度であった。一方、2019～2021年度（2期目の経過措置）の70歳以上の各年齢では、人口当たり接種率で7.1-9.5%、対象者数当たり接種率（次ページ表3）で10.2-15.6%であり、2014～2016年度と比較して低値であった。各年齢の推定累積接種率は33.6-49.1%であり、2014～2016年度の接種率と同様、75～79歳（1944～1946年度生まれ）をピークに加齢にともない推定累積接種率は低下傾向であった。

考察

今回算出した2019～2021年度の対象者当たりの接種率は19.8-21.7%であり、人口当たりの接種率（13.8-

表1. 高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種実施率（60～64歳の基礎疾患有り、100歳（以上）を除く）※

年度	A. 接種者数（実績本数）	B. 対象年齢人口	C. 人口当たり接種率（A/B）	D. 接種対象者数	E. 対象者数当たり接種率（A/D）
2014	2,732,092	7,434,000	36.8%	-	-
2015	2,329,293	7,245,000	32.2%	-	-
2016	2,656,908	7,254,000	36.6%	-	-
2017	2,813,351	7,972,000	35.3%	-	-
2018	2,620,210	7,934,000	33.0%	-	-
2019	1,081,945	7,824,000	13.8%	5,472,000	19.8%
2020	1,208,302	7,545,000	16.0%	5,565,000	21.7%
2021	1,054,762	7,464,000	14.1%	5,192,000	20.3%

A. 「地域保健・健康増進事業報告」³⁾：市区町村が実施した定期の予防接種の接種者数・対象者数、市区町村、対象疾病別65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳接種者数の和

B. 「人口推計」²⁾：10月1日現在の65歳、70歳、75歳、80歳、85歳、90歳、95歳人口の和

D. 各対象年齢の〔（人口）×（未接種率）〕の和から算出
各対象年齢の未接種率 = 1 - （各対象年齢の5年前接種率）
ワクチン接種者、未接種者の死亡率に差がないと仮定

※人口推計では、100歳以上の人口として公表しているため、100歳の接種率を推計することはできず除外
60-64歳の基礎疾患により接種対象となった者は評価が困難なため除外

表2. 年齢別肺炎球菌ワクチン定期接種の推定累積接種率 (2021年度末時点)

2期経過措置対象年齢 (出生年度)	1期経過措置 (2014~2016年度) ^a			2期経過措置 (2019~2021年度)			2021年度末時点 推定累積接種率 ^c VC1+VC2
	対象年齢 人口 ^b P1	接種者数 (実績本数) V1	人口当たり 接種率 VC1=V1/P1	対象年齢 人口 ^b P2	接種者数 (実績本数) V2	人口当たり 接種率 VC2=V2/P2	
65歳 (1954~1956)	-	-	-	4,593,000	1,798,304	39.2%	39.2%
70歳 (1949~1951)	6,112,000	2,389,679	39.1%	5,832,000	552,949	9.5%	48.6%
75歳 (1944~1946)	4,305,000	1,736,419	40.3%	3,978,000	343,044	8.8%	49.1%
80歳 (1939~1941)	4,149,000	1,559,006	37.6%	3,654,000	287,306	7.9%	45.5%
85歳 (1934~1936)	3,435,000	1,031,775	30.0%	2,731,000	194,572	7.1%	37.1%
90歳 (1929~1931)	2,342,000	610,392	26.1%	1,520,000	121,085	8.0%	34.1%
95歳 (1924~1926)	1,218,000	298,537	24.5%	525,000	47,749	9.1%	33.6%

a 2019~2021年度の70歳以上の接種対象者における1期経過措置の対象年度である、2014~2016年度の接種率を算出

b 定期接種対象年度の10月1日現在人口の和

c 対象年齢人口の減少率(死亡率)がワクチン接種と無関係、かつ1回接種した者が再接種することがないと仮定

表3. 高齢者肺炎球菌ワクチンの定期接種2期経過措置における年齢別対象者数当たり接種率 (2019~2021年度)

対象年齢 ^a (出生年度)	接種者数 (実績本数)	接種対象者数 ^b	対象者数当たり 接種率
70歳 (1949~1951)	552,949	3,551,478	15.6%
75歳 (1944~1946)	343,044	2,373,799	14.5%
80歳 (1939~1941)	287,306	2,280,960	12.6%
85歳 (1934~1936)	194,572	1,910,721	10.2%
90歳 (1929~1931)	121,085	1,124,040	10.8%
95歳 (1924~1926)	47,749	396,009	12.1%

a 2019~2021年度対象年齢

b 各対象年齢の [(人口) × (未接種率)] の和から算出

各対象年齢の未接種率 = 1 - (各対象年齢の5年前接種率)

ワクチン接種者、未接種者の死亡率に差がないと仮定

16.0%)では約6%過小評価となっていた(前ページ表1)。年齢(出生年度)別に接種状況をみると、2期目の経過措置となる70歳以上の各年齢の対象者数当たり接種率は10.2-15.6%と低いものの(表3)、推定累積接種率は1期目の経過措置で24.5-40.3%から2期目の経過措置で33.6-49.1%へ上昇している(表2)。肺炎球菌性肺炎や侵襲性肺炎球菌感染症(IPD)のリスクは加齢によって高まることが知られているが^{4,5)}、推定累積接種率は85歳以上で低下傾向であった。また、2019~2021年度の富山県内の2自治体における定期接種実施率は、65歳では40-50%、70~100歳では15-20%であった⁶⁾。富山県内の2自治体の定期接種実施率は今回の65歳および70歳以上の全国の定期接種実施率の推計値と比較して約5%高い結果であった。富山県内では対象者への個別通知を行っているのに対し、今回算出した全国での定期接種実施率の推計値では、接種対象者への個別通知を実施していない自治体が一定数含まれる可能性が考えられた。この接種対象者への個別通知がない場合は、定期接種実施率が低下する可能性がある。

本解析の限界として、3点考えられる。最初に70歳以上(1951年度以前生まれ)の接種対象者数および累積接種率の推計は、ワクチン接種の有無により死亡率が一定であると仮定し算出した。仮にワクチン接種者の死亡率が未接種者と比較して低い場合、推定累積接種率を過小評価している可能性がある。2点目に人口推計において、100歳以上人口を一括して集計しているため、

100歳および100歳以上の接種率は算出できなかった。最後に2023年8月時点でe-statに公開されているデータが2021年度までであるため、今回の検討では2期目の5年経過措置の全期間を評価できていない。

定期予防接種制度において、定期接種実施率の評価は不可欠である。65歳以上に対する5年経過措置を含む肺炎球菌ワクチンの定期接種実施率の評価が、今後の予防接種制度に反映されることが期待される。

参考文献

- 厚生労働省, 定期の予防接種実施者数
<https://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>
- 総務省, 「人口推計」各年10月1日現在人口
- 厚生労働省, 「地域保健・健康増進事業報告」市区町村が実施した定期の予防接種の接種者数・対象者数, 市区町村, 対象疾病別
- Morimoto K, *et al.*, PLoS One 10: e0122247, 2015
- 国立感染症研究所, 侵襲性肺炎球菌感染症の届出状況, 2014年第1週~2021年第35週 2021年10月20日現在
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/pneumococcal-m/pneumococcal-idwrs/10779-ipd-211126.html>
- 田村恒介ら, IASR 44: 5-6, 2023

富山県衛生研究所
田村恒介 大石和徳
国立病院機構東京病院
永井英明