

[短 報]

富士市における 2015-2016 年流行 *Mycoplasma pneumoniae* のマクロライド耐性状況

日馬由貴<sup>1)3)</sup>・小柴 学<sup>2)</sup>・佐野克典<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 富士市立中央病院小児科

<sup>2)</sup> 沼津市立病院臨床検査科

<sup>3)</sup> 東京慈恵会医科大学小児科学講座

(平成 28 年 2 月 12 日受付, 平成 28 年 4 月 4 日受理)

*Mycoplasma pneumoniae* 感染症と診断された小児の咽頭スワブ 32 検体に対し, PCR を用いてマクロライド耐性獲得遺伝子変異である 23S rRNA 変異の解析を行った。30 検体に 23S rRNA 遺伝子が検出され, 変異 (2063 または 2064 塩基変異) は 23 検体, 76.7% に認められた。マクロライドで初期治療が行われた 23 症例のうち, 抗菌薬が変更された割合は遺伝子変異がない群で 0%, ある群で 52.6% であった。治療にマクロライドのみが使用された 11 症例の投与から解熱までの日数中央値は, 遺伝子変異がない群で 2 日, ある群で 4 日であった。遺伝子変異がある群の半数近くがマクロライドのみで治療可能であったこと, トスフロキサシンでは遺伝子変異の有無に関わらず投与から解熱までの日数が長かった (中央値 6.5 日) ことから, マクロライド耐性であっても初期治療はマクロライドで行うべきであると考えられた。

**Key words:** *Mycoplasma pneumoniae*, 2015-2016 年, 小児, マクロライド耐性, 23S rRNA 変異

序 文

当院は小児科病床数 34 (新生児集中ケアユニットを除く) の第二次救急医療病院であり, 地域で唯一の小児基幹病院である。2015 年から 2016 年にかけて全国的な *Mycoplasma pneumoniae* 感染症の流行がみられ, 当市でも大規模な流行が生じた。過去, 大規模な *M. pneumoniae* 感染症の流行は 2011 年から 2012 年にかけてもみられたが, 当時, 全国的なサーベイランスにおいてマクロライド耐性遺伝子保有率は 50-93% と報告された<sup>1)</sup>。しかし, このサーベイランスには高次医療機関を中心に行われたことによる選択バイアスが含まれており, 地域におけるマクロライド耐性遺伝子保有率を正確に反映していない可能性がある。また, マクロライド耐性遺伝子保有率は年により差があ

ることも報告されている<sup>2)</sup>。そこで, われわれは 2015-2016 年にかけて流行した *M. pneumoniae* 感染症について, 当院で診断された小児 32 症例につきマクロライド耐性遺伝子の調査を行った。

材料と方法

2015 年 11 月 12 日から 2016 年 2 月 2 日までの間に, 当院で *M. pneumoniae* 感染症と診断された 30 症例および, 臨床症状から *M. pneumoniae* 感染症が強く疑われた 2 症例から得られた咽頭擦過スワブ検体 32 検体を材料とした。*M. pneumoniae* 感染症の診断は, 臨床検査受託サービス (ビー・エム・エル) に依頼し, LAMP 法による遺伝子検査で実施した。方法は, 咽頭擦過スワブ検体に対してジーンキューブ® テストピロリ 23S rRNA (TOYOBO) を用い, 能書手順に従い PCR 法により 23S rRNA 遺伝子 (2063 塩基および 2064 塩基) の変異の有無を検索した。投与された薬剤や臨床効果については, 電子診療録の記載を基に調査し, 統計解析は Mann-Whitney U 検定 (エクセル統計) を用いて検証した。

著者連絡先: (〒417-8567) 静岡県富士市高島町 50  
富士市立中央病院小児科  
日馬由貴  
TEL: 0545-52-1131  
FAX: 0545-51-7077  
E-mail: stone.bagle@gmail.com

表 1. Characteristics of patients

	23S rRNA mutation (-) (n=7)	23S rRNA mutation (+) (n=23)	significance
Male%	42.9	56.5	n.s.
Mean Age	7 (3-12)	8 (2-15)	n.s.
Hospitalization rate (%)	42.9	69.6	n.s.
Referral rate (%)	85.7	87.0	n.s.
Previous macrolide administration (%)	0	34.8	p=0.07

表 2. Correlation of 23S rRNA mutation and administrated agents

	23S rRNA mutation (-) (n=4)	23S rRNA mutation (+) (n=19)
Administrated macrolide only	4	9
Administrated multiple agents	0	10

## 結 果

32 検体中、23S rRNA 遺伝子が検出された検体は 30 検体であり、LAMP 法との陽性一致率は 93.3% であった。30 検体のうち、23S rRNA 遺伝子変異が検出されなかった検体は 7 検体、検出された症例は 23 検体で、遺伝子変異が認められた割合は全体の 76.7% であった。遺伝子変異が認められなかった群（マクロライド感受性群）と認められた群（マクロライド耐性群）を比較すると、男女比（男児%）はそれぞれ 42.9% vs 56.5%、年齢中央値はそれぞれ 7 (3-12) vs 8 (2-15)、入院率は 42.9% vs 69.6%、他院からの紹介受診率は 85.7% vs 87.0% と、それぞれ有意差を認めなかった。受診前にマクロライドが投与されていた割合は 0% vs 34.8% であり、マクロライド感受性群では全例でマクロライドの前投与歴がなかった（表 1）。*M. pneumoniae* 感染症への初回治療として使用された抗菌薬は、クラリスロマイシンが 21 症例（70.0%）、アジスロマイシンが 2 症例（6.7%）、トスフロキサシンが 5 症例（16.7%）、ミノサイクリンが 2 症例（6.7%）であった。マクロライドが初回治療として使用された 23 症例の中では、マクロライド感受性群の抗菌薬変更率は 0% であったのに対し、マクロライド耐性群では 52.6% であった（表 2）。治療にマクロライドのみが使用された 13 症例のうち、投与から解熱までの期間が解析できた 11 症例を検討すると、感受性群 4 例では中央値 2 日（1-2）、耐性群 7 例では中央値 4 日（3-10）であり、感受性群で有意に短い傾向がみられた（Mann-Whitney *u* 検定,  $p < 0.01$ ）。トスフロキサシンが使用された 5 症例のうち、投与から解熱までの期間が解析

できた 4 症例を検討すると、感受性群 2 症例で中央値 4.5 日（4-5）、耐性群 2 症例で 8 日（8-8）、全体で 6.5 日（4-8）であり、感受性、耐性を問わず投与から解熱までの期間が長かった。

## 考 察

2015-2016 年、*M. pneumoniae* 感染症は定点あたりの報告数が 49 週で最高 0.85 となるなど、2011-2012 年以來の大きな流行となった<sup>3)</sup>。2011-2012 年の流行の際には、全国サーベイランスにおける高いマクロライド耐性遺伝子変異率が話題となったが、データ報告が高次医療機関に偏っており、全体の状況を正確に表していない可能性が指摘された。また、耐性遺伝子の出現率は年により異なることがわかっていたが<sup>2)</sup>、遺伝子変異率が今後どう変化していくかは不明であった。そこでわれわれは、2015-2016 年のマクロライド耐性遺伝子変異である 23S rRNA 変異率の調査を行った。

材料は LAMP 法陽性患者の咽頭スワブが中心であったが、その中で LAMP 法陽性、PCR 法陰性となった症例が 2 症例みられた。この 2 症例は血清検査でも PA 抗体がそれぞれ単一血清で 2560 倍、320 倍と上昇を示しており、臨床症状からも *M. pneumoniae* 感染症が疑われた患者であった。PCR 法による病原体検出が万能ではないことには留意すべきである。

われわれの調査では 23S rRNA 遺伝子変異率は 76.7% であった。しかし、当施設は二次救急医療病院であり、今回調査した患者の 86.7% が他院からの紹介患者であった。23S rRNA 変異を認めなかった症例で

前医でのマクロライド投与歴があった患者は1例もみられなかったことから、実際には他院で診療された *M. pneumoniae* 感染症患者在マクロライドの投与により紹介前に改善していることも考えられ、2012年の全国サーベイランスと同様に耐性率が高く算出されている可能性がある。しかしながら、一次救急医療施設以外の施設においてマクロライド耐性 *M. pneumoniae* が多数を占めている状況は2011-2012年の流行時と変化しないものと考えられた。

マクロライド感受性群にマクロライドが投与された場合、その後の抗菌薬変更率は0%であったが、一方、マクロライド耐性群であっても47.4%の症例ではマクロライドのみで治療が可能であった。これは、*M. pneumoniae* 感染症自体が自然治癒傾向のある疾患であることが主因と考えられる<sup>4)</sup>。

マクロライド耐性であった場合、投与から解熱までの日数は中央値4日と、感受性群の2日と比べて長かったが、一方、小児マクロライド耐性 *M. pneumoniae* 感染症の治療薬として汎用されているトスフロキサシンでは、投与から解熱までの中央値は6.5日と、マクロライド耐性群にマクロライドが使用された場合よりも長かった。このことから、マクロライド感受性、耐性に関わらず、*M. pneumoniae* 感染症の第一選択薬はマクロライドとすべきであると考えられた。なぜ本検討でトスフロキサシンの治療効果が悪かったのかは不明だが、*M. pneumoniae* はフルオロキノロンへの曝露で容易に耐性を獲得することが知られており<sup>5)</sup>、既に2015-2016年に流行した *M. pneumoniae* がフルオロキノロン耐性を獲得した可能性も考えられる。今回のわれわれの研究では *gyrA* などのフルオロキノロン耐性獲得遺伝子まで検討されておらず、2015-2016年流行 *M. pneumoniae* がフルオロキノロン耐性を獲得しているかどうかの検討は急務である。トスフロキサシンの治療効果の検討はわずか4例でしか行われておらず、さらなる検討を要するが、近年大きな問題となっている薬剤耐性菌への対策や副作用の面<sup>6)</sup>からも、マクロライドを初期治療として行う

ことは理に適った方法であると考えられた。

今回の検討では前述のとおり、二次救急医療施設での検討であるため耐性率が高く算出されている可能性があり、また、今回使用したジーンキューブ<sup>®</sup>テストピロリ23S rRNA (TOYOBO) によるPCR法では *M. pneumoniae* の主要なマクロライド耐性遺伝子変異である2063, 2064塩基の変異以外の耐性遺伝子変異(2617塩基変異など)が検出できないため、一部の耐性株が感受性に含まれている可能性がある。今後、*M. pneumoniae* におけるマクロライド耐性、さらに、フルオロキノロン耐性の詳細なサーベイランスを継続的に行う必要がある。

利益相反：申告すべき利益相反なし

## 文 献

- 1) Kawai, Y, N Miyashita, M Kubo, et al. 2013. Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 4046-4049.
- 2) 鈴木 裕, 瀬戸順次, 坂垣 勉, 他. 2015. 山形県で2004年から2013年の10年間に分離した *Mycoplasma pneumoniae* のマクロライド耐性遺伝子変異および p1 遺伝子解析. *感染症誌* 89: 16-22.
- 3) 厚生労働省. Japan Infection Disease Weekly Report. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/data.html>
- 4) Suzuki, S, T Yamazaki, M Narita, et al. 2006. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 709-712.
- 5) Gruson, D, S Pereyre, H Renaudin, et al. 2005. In vitro development of resistance to six and four fluoroquinolones in *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis*, respectively. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 1190-1193.
- 6) Welte, T. 2016. New antibiotic development: the need versus the costs. *Lancet Infect Dis* DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00068-2.

*Mycoplasma pneumoniae* macrolide resistance during 2015-2016  
at a secondary emergency hospital in Fuji city

Yoshiki Kusama<sup>1) 3)</sup>, Manabu Koshiba<sup>2)</sup>, Katsunori Sano<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Fuji City General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, Numazu City Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

In this study, we analyzed mutations in 23S rRNA, a gene related to macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae*, using 32 throat swabs of pediatric patients at a secondary emergency hospital in Fuji city. 23S rRNA was detected in 30 samples via polymerase chain reaction. The 23S rRNA mutation (2063 or 2064 mutant) was detected in 23 throat swabs, comprising 76.7% of the tested samples. Among 23 cases where macrolides (clarithromycin and azithromycin) were used as the initial treatment, the frequency of alteration in the antibiotic used was 0% in the group without the gene mutation and 52.6% in the gene-mutated group. Among 11 patients treated with macrolides only, the median duration between initial administration and defervescence was 2 days in patients without the gene mutation and 4 days in patients with the gene mutation. Given that approximately half of the patients with the gene mutation could be treated with macrolides alone, and because the median duration between the administration of tosufloxacin and defervescence was 6.5 days, we suggest that macrolides should be the initial drug used for treatment of *Mycoplasma pneumoniae* infection, regardless of the presence of the 23S rRNA mutation.