

治療中にマクロライド耐性を獲得した 肺炎マイコプラズマ感染症例の臨床経過

山辺こどもクリニック 板垣 勉

山形大学医学部感染症学講座 松寄 葉子

学会外共同研究者

山形県衛生研究所 微生物部 鈴木 裕 瀬戸 順次

安孫子 千恵子 水田 克巳

【目的】

肺炎マイコプラズマ(Mpn)のマクロライド(MLs)
耐性が問題となっている。

今回どのような症例で発生しているのかを調査
した。特に治療前と経過中にMpnの検体を採取し
て治療中にMLs耐性を獲得したと考えられた症例
の臨床経過を提示する。

【方法と対象】

2011年1月から2012年2月までに山辺こどもクリニックを受診しMpn感染を疑われ、咽頭ぬぐい液検査の承諾を得られた134例(男 75例、女59例)からMpnの分離培養検査を行った結果68例からMpnが分離された。この分離された検体をシーケンス法で耐性遺伝子変異について解析を行った。このうち20例(男13例、平均年齢8.8歳 年齢幅4～13歳・女7例 平均年齢7.3歳 年齢幅3～11歳)に対して複数回の検査を行った。

初回検査でMLs感受性株が分離され、経過中検査でMLs耐性株が分離された2例と発症時検査を行えなかった、AZMに反応したが症状の再燃時検査でMLs耐性が確認された3症例を対象として報告する。

複数回検査症例の分離結果と耐性結果

—培養 初回・2回目ともに陽性例 耐性遺伝子変異なし—

No.	性	年齢	発症日	治療薬 投与日数	判定	初回採取日 (発熱日を1)		2回目採取日 (投与日を1)	
						培養	耐性	培養	耐性
1	M	8	10.21.	CAM 7日	有効	2		3	
						+	-	+	-
2	M	8	10.27.	CAM 5日	有効	5		3	
						+	-	+	-
3	M	10	11.01.	MINO 5日	有効	4		7	
						+	-	+	-
4	F	9	12.04.	AZM 3日	有効	4		4	
						+	-	+	-

有効:48時間以内の解熱 耐性:耐性遺伝子変異

—培養 初回・2回目ともに陽性例 耐性遺伝子変異なし—

No.	性	年齢	発症日	治療薬 投与日数	判定	初回採取日 (発熱日を1)		2回目採取日 (投与日を1)	
						培養	耐性	培養	耐性
5	F	11	12.17.	AZM 3日 CAM 5日追加	有効	3		4	
						+	-	+	-
6	F	9	12.19.	CAM 7日	有効	4		5	
						+	-	+	-
7	M	4	01.06.	CAM 5日	有効	6		4	
						+	-	+	-
8	M	7	01.22.	CAM 7日	有効	2		4	
						+	-	+	-
9	F	3	02.13.	CAM 7日	有効	8		8	
						+	-	+	-

有効:48時間以内の解熱

耐性:耐性遺伝子変異

—初回培養陽性、2回目培養陰性例—

No.	性	年齢	発症日	治療薬 投与日数	判定	初回採取日 (発熱日を1)		2回目採取日 (投与日を1)	
						培養	耐性	培養	耐性
10	M	8	11.23.	CAM 5日	有効	2		7	
						+	-	×	×
11	F	10	11.25.	CAM 7日	有効	4		10	
						+	-	×	×
12	M	11	11.30.	AZM 3日	有効	2		8	
						+	-	×	×
13	M	10	12.12.	CAM 5日	有効	3		8	
						+	-	×	×
14	M	13	12.18.	AZM 3日	有効	4		8	
						+	-	×	×
15	M	11	02.18.	CAM 7日	有効	3		9	
						+	-	×	×

有効: 48時間以内の解熱

耐性: 耐性遺伝子変異

—初回・2回目検査 培養陽性例 耐性遺伝子変異あり—

No.	性	年齢	発症日	治療薬 投与日数	判定	初回採取日 (発熱日を1)		2回目採取日 (投与日を1)	
						培養	耐性	培養	耐性
16	M	8	10.30.	CAM5日 Pred.3日	無効 有効	2		5	
						+	A2063G	+	A2063G
17	M	9	11.02.	CAM5日 Pred.3日	無効 有効	4		8	
						+	A2063G	+	A2063G
18	F	4	11.04.	AZM3日	有効	7		3	
						+	A2063G	+	A2063G

判定:48時間以内の解熱。 耐性:耐性遺伝子変異

Pred.は抗菌薬無効時に0.5~0.8mg/kg/day追加投与

—経過中にMLs耐性を獲得したと思われる症例—

No.	性	年齢	発症日	治療薬 投与日数	判定	初回採取日 (発熱日を1)		2回目採取日 (投与日を1)	
						培養	耐性	培養	耐性
19	M	8	11.23.	AZM3日	有効	2		7	
						+	<u>-</u>	+	A2063G
20	F	5	12.31.	CAM3日	有効	5		8	
						+	<u>-</u>	+	A2064G
Cf 21	F	9	12.18.	AZM3日 CAM7日 Pred.2日	有効 無効 有効	8		未検査	
						+	A2063G		

判定: 48時間以内の解熱。 耐性: 耐性遺伝子変異

Pred.は抗菌薬無効時に0.5~0.8mg/kg/dayを追加投与

Case19 8 y.o. M

11月23日 咳(+) 鼻汁(-) 発熱39.4°C

11月24日 初診37.6°C 通学施設内でのMpnの流行
Mpn培養提出 Mpn(+)

耐性遺伝子変異(-)

AZM 3日投与

11月25日 解熱

11月30日 再診 咳も落ち着く。
Mpn培養提出 Mpn(+)

耐性遺伝子変異(+) A2063G 検出

Cf.

2月27日 咳、鼻汁ひどいため受診
Mpn培養提出 Mpn(+)

ポイント 1) MLs短期投与(3日間)

Case20 5 y.o. Fe

12月31日より発熱38.7～39.7°Cの発熱が続き、
1月2日から鼻汁を伴わない咳が出現。

1月4日 初診 38.0°C 胸部X-Pで気管支炎陰影(+)
Mpn培養提出 分離(+)
耐性遺伝子変異(-)
CAM10mg/kg/day投薬 7日間予定

1月6日 再診 37.0°Cとなるが服薬後の嘔吐を繰り返す。
投薬は3日で中止とした。

1月10日 38°Cの発熱と咳の悪化を認めた。

1月11日 再診 病院紹介とした。
Mpn培養2回目提出 分離(+)
耐性遺伝子変異(+) A2064G 検出
病院ではTFLX投与外来観察。
約1週間で落ち着く。

ポイント 1) MLsの短期投与と服薬コンプライアンス
2) 症状の再燃

症例20の双子の妹

双子の姉妹

1月4日 発熱

1月6日 初診38.0°C、鼻汁(-)、咳(+)

Mpn培養提出 分離(+)
耐性遺伝子変異(-)

CAM5日間投与、服薬コンプライアンス良好

再診なく治癒

Case21 不確定例 8y.o. Fe (東京在住)

12月18日 発熱 翌日解熱。

12月20日 発熱38.7°C 近医にてFlu(-) AZM3日間投与

12月21日 **解熱** 咳軽度。しかし徐々に咳悪化

12月24日 再度発熱38.0°C、咳ひどくなった。

12月25日 当院初診 体温 36.8°C 呼吸音でう音聴取
胸部X-Pにて右中葉の肺炎あり
Mpn培養提出 分離(+)

耐性遺伝子変異 A2063G 検出

CAM再投与したが無効

12月27日 37.9°C、多型滲出性紅斑出現
プレドニン0.6mg/kg/day 3日間投与

12月28日 解熱 再診なし。

- ポイント**
- 1) MLs短期投与
 - 2) 症状の再燃

Case21の帰省先の従兄弟

1月8日 発熱38.5°C、咳(+)

1月10日 当院初診 MLs耐性として

CAM7日&プレドニン0.5mg/kg/day2日併用投与

1月13日より解熱した。

培養 陽性 耐性遺伝子変異(+)
A2063G

まとめ

- 1) 複数回検査例20例中3例(15%)が初回より耐性遺伝子変異を有した。
- 2) 20例中2例(10%)が2回目の検査で耐性遺伝子変異を有した。
治療経過中に耐性を獲得したと考えられた。
- 3) 感受性菌は投薬後数日間では培養可能だが7日以降では培養できないことも多い。
耐性株は7日以降も培養された。
- 4) 経過中に耐性を獲得した症例の特徴
 - a) MLsの短期投与例
 - b) 服薬コンプライアンスの悪い例
 - c) MLs投与中の症状再燃例

今後の課題

- 1) 病原体迅速診断キットの臨床使用を早期に
- 2) 症例の蓄積と疫学的検討を
- 3) 治療薬剤の選択と投与期間に注意を