

COI開示

マイコプラズマの基礎知識と
ヒトのマイコプラズマ肺炎

発表演者名：神谷 茂

杏林大学名誉教授
ミヤリサン製薬中央研究所
メディカルアドバイザー

神谷 茂

役員・顧問等：

メディカルアドバイザー(ミヤリサン製薬株式会社)

株保有状態：なし

講演料・原稿料：なし

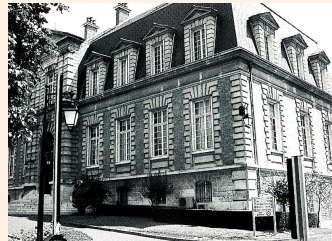
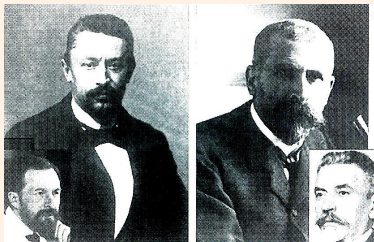
受託研究費：なし

奨学寄附金：なし

寄付講座：なし

マイコプラズマ学の創始者

マイコプラズマ命名の歴史



Dr. Edmond IE Nocard (左)
Dr. Pierre PE Roux (右)

彼らが研究を行ったパスツール研究所
(現在は博物館:注:月曜は休館です)

(原澤 茂、臨床と微生物30:3-13, 2003より引用)

1898年, Nocard & Rouxは 胸膜肺炎(pleuropneumonia)罹患
ウシからマイコプラズマを初めて分離した。

1898年, Nocard & Roux

・胸膜肺炎(pleuropneumonia)罹患ウシから分離(現在の
Mycoplasma mycoides subsp. *mycoides*)

~種々の病畜より分離された*Mycoplasma*はpleuropneumonia-
like organisms (PPLO)とよばれた

1937年, Dienes & Edsall

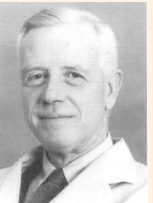
・ヒト(パルトリン腺腫瘍患者)からマイコプラズマ分離
(*Mycoplasma hominis*)

1944年, Eatonら

・原発性異型肺炎患者の喀痰より

*Mycoplasma pneumoniae*分離

~Eaton agentの命名(ウイルスと想定された)



Eaton博士(血谷健、
臨床と微生物2022)

1963年Chanockら

・Eaton agentを人工培地で増殖させることに成功し、本因子が
*Mycoplasma pneumoniae*であると分類学上の命名がなされた。

ヒトから分離されるマイコプラズマの性状

性状	ブドウ糖分解	アルギニン分解	モルモット血球吸着性	ウレアーゼ活性	存在部位(病原性)
<i>M. pneumoniae</i>	+	-	+	-	口腔咽頭(原発性異型肺炎)
<i>M. orale</i>	-	+	-	-	口腔咽頭
<i>M. salivarium</i>	-	+	-	-	口腔咽頭
<i>M. buccale</i>	-	+	-	-	口腔咽頭
<i>M. faucium</i>	-	+	-	-	口腔咽頭
<i>M. lipophilum</i>	-	+	-	-	口腔咽頭
<i>M. hominis</i>	-	+	-	-	口腔咽頭、泌尿生殖器 (上気道炎*、流産後発熱*)
<i>M. fermentans</i>	+	+	-	-	口腔咽頭、泌尿生殖器
<i>M. genitalium</i>	+	-	+	-	泌尿生殖器(尿道炎*)
<i>M. primatum</i>	-	+	-	-	泌尿生殖器
<i>U. urealyticum</i>	-	-	-	+	泌尿生殖器(尿道炎*)

*Mycoplasma pneumoniae*の細菌学的性状

*ヒトへの病原性は未だ確定されていない。

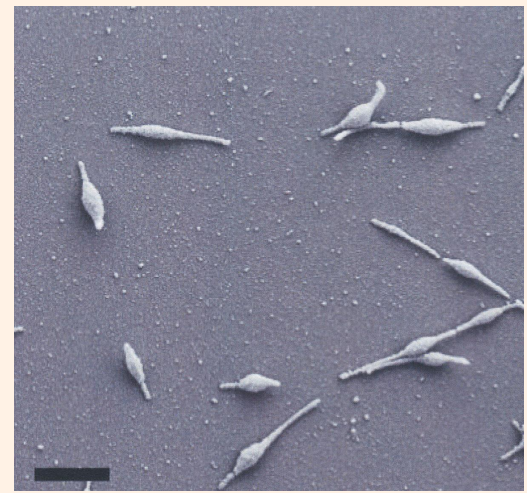
Ureaplasma urealyticum :マイコプラズマ科ウレアプラズマ属細菌

マイコプラズマの細菌学的特徴

1. 細胞壁をもたない。
2. 増殖可能な最小粒子の径は約0.3 μm である。
3. 人工培地で増殖可能(リケッチア、クラミジアとの違い)
4. 固形培地では目玉焼状の小さなコロニーを形成する。
5. 染色体は細胞寄生性のない生物では最小である。
ゲノムサイズ: 約600kb-2,000kb (*M. pneumoniae* は約800 kb), GC含量24-36%



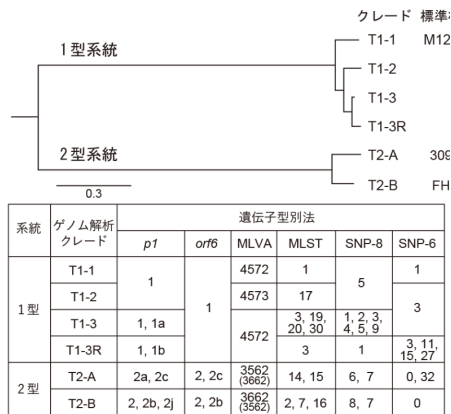
肺炎マイコプラズマ
Mycoplasma pneumoniae
のコロニー
“目玉焼き様コロニー”



*M. pneumoniae*の走査電子顕微鏡写真
菌体長は1-2 μm , 菌体幅は0.2 μm 程度 (Bar=1 μm)
(Waites KB et al., Future Microbiol 2008)

*Mycoplasma pneumoniae*の遺伝子型

P1遺伝子の塩基配列の違いからI型菌、II型菌に分類



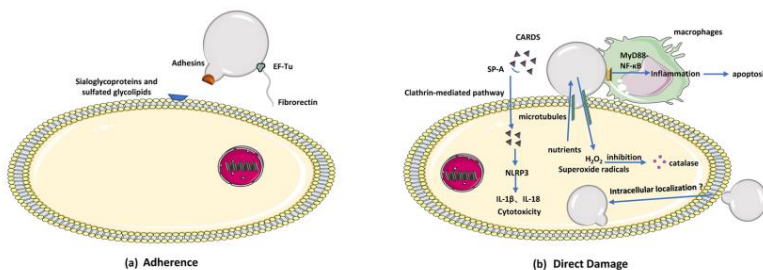
(感染研HP「肺炎マイコプラズマの遺伝子型別判定法, 2024年」より)

*M. pneumoniae*の病原性発現メカニズム (Hu J et al., Curr Microbiol 2023)

病原性	病原因子
付着関連蛋白	付着因子(P1, P30), 細胞付着アクセサリ-蛋白質B/C, 細胞骨格蛋白質(P24, P30, P41, P65, P200, HMW1, HMW2, HMW3など)、滑走能gliding motility *HMW: high molecular weight
直接傷害性	栄養欠乏、細胞内局在、CARD5 toxin, 活性酸素(ROS), アポトーシス
炎症性傷害	HapE, lipid/lipoprotein, CARD5,ヌクレアーゼ、炎症性サイトカイン
免疫回避性	IbpM(immunoglobulin binding protein of Mycoplasma), 細胞内侵入性、抗原多型・変異、ヌクレアーゼ、免疫不全、EF-TU(elongation factor thermo unstable)

*M. pneumoniae*感染における病原性発現機序

(Hu J et al., Curr Microbiol 2023)



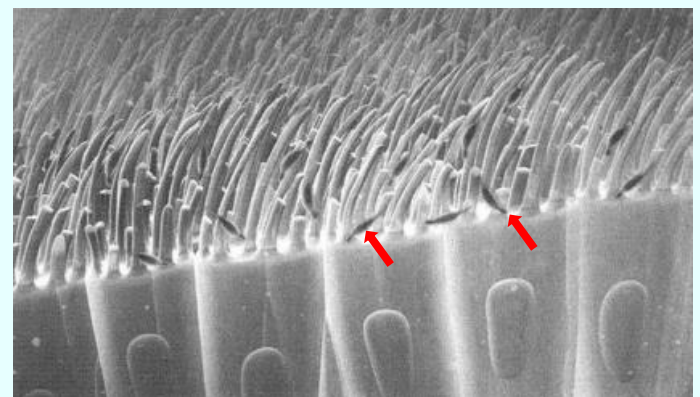
(a) 付着

- P1: 最も重要な付着因子
- P30: 付着装置の先端に存在
- P116: 表層に存在する免疫誘導Ag
- 血清診断Agとしての有用性
- P65, P40, P90, P200

(b) 直接傷害性

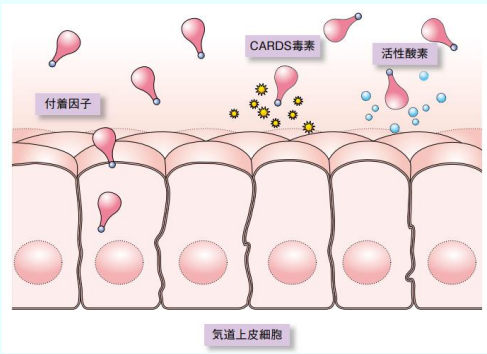
- 宿主の栄養欠乏(微細管挿入)
- 宿主細胞への侵入性
- CARD5 toxin:
~ADPリボシル化と細胞空胞化
- 活性酸素群産生(ROS): H_2O_2 , O_2^-
- アポトーシス: MyD88介在性シグナル

*M. pneumoniae*の肺胞上皮細胞への付着



← 上皮細胞に付着する*M. pneumoniae* (成田光生、臨床と微生物、2018)

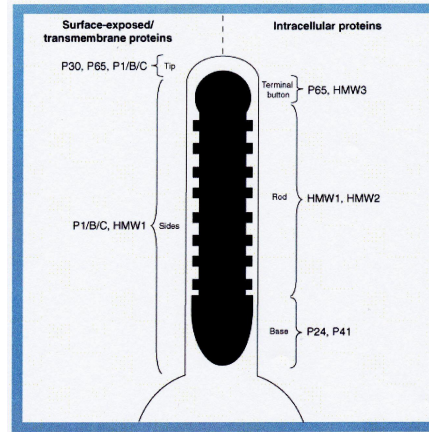
M. pneumoniae 由来病原因子とその標的



- 1) 付着因子: P1 (局在接着器官に存在する)、HMW1, 2, 3 (接着器官の形成・安定化)、P30, P40, P90等
- 2) 活性酸素群: H_2O_2 , O_2^-
- 3) CARD5 toxin (ADPリボシル化能、Surfactant protein Aへの結合)
(桑野剛一、Mebio 2012より引用)

Mycoplasma pneumoniae の病原因子

- Terminal attachment organelle -



Tip structure

- ・P1蛋白・P40/P90複合体
~2分子ずつ4量体形成
- ・細胞への付着に関与
- ・運動性(gliding)にも関与

細胞内蛋白

- ・HMW1, 2, 3, p24, p41など

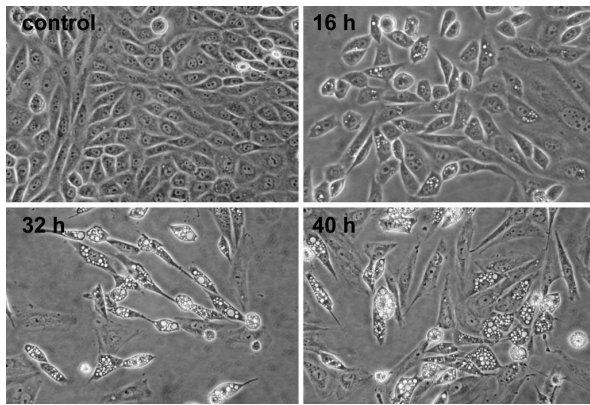
細胞上レセプター

- ① sialoglycoconjugate
- ② sialic acid-free glycoprotein
- ③ sulphated glycolipids

(Waites KB et al., 2008, Vizarraga D et al., 2020より改変引用)

CARDS*トキシン (Kannan TR & Baseman JB, PNAS 2006)

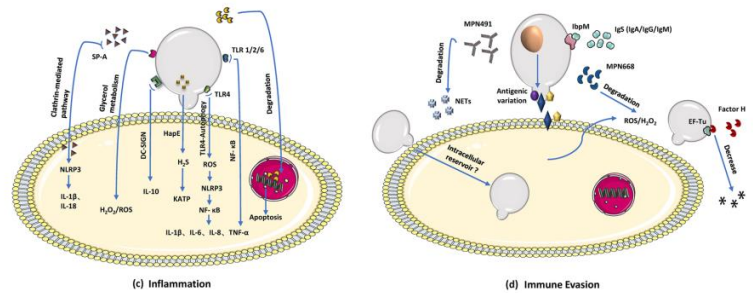
(*community acquired respiratory diseases syndrome)



CARD5トキシンはADPリボシル化毒素活性をもち、CHO細胞の空胞化 (vacuolation) を引き起こす→細胞浮腫、気管支上皮層の肥厚化

M. pneumoniae 感染における病原性発現機序

(Hu J et al., Curr Microbiol 2023)



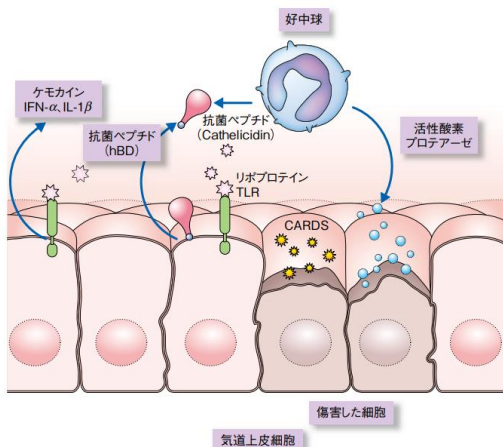
(c) 炎症惹起

- ・HapE:H2S産生→血球破壊
- ・Lipid/Lipoprotein
→TLR2, TLR6/TLR1による認識
→免疫細胞からのサイトカイン産生
- ・CARD5 toxin→caspase-1→サイトカイン産生
- ・ヌクレアーゼ→核酸分解→アポトーシス・炎症

(d) 免疫回避

- ・IbmM:Igと結合し、活性阻害
- ・細胞内侵入性
- ・抗原多型・変異(P1変異、表層Ag変異)
- ・活性酸素の阻害
~antioxidant酵素産生→ROS作用↓

M. pneumoniae 感染初期における肺組織傷害機構

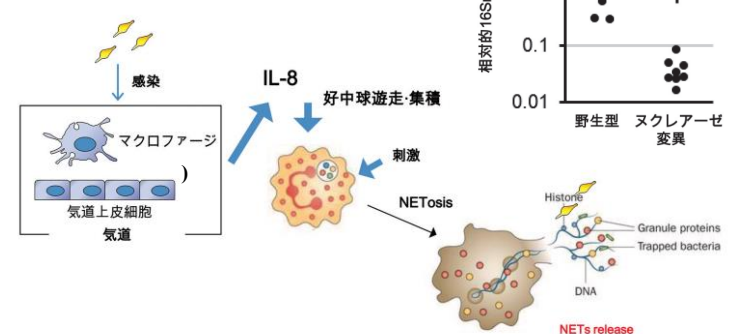


- 1) 好中球
ROS, protease産生
→肺組織傷害
- 2) 抗菌ペプチド
α-デフェンシン(好中球)
β-デフェンシン(上皮)
→死菌体→炎症惹起
- 3) 炎症性サイトカイン
菌体lipoprotein
→ケモカイン、IFN-α
IL-1β

(桑野剛一、Mebio 2012より引用)

M. pneumoniae のヌクレアーゼ

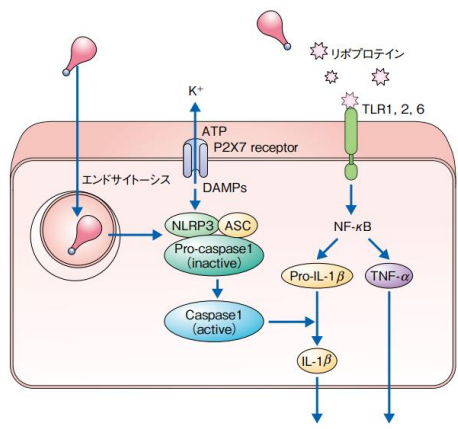
肺炎マイコプラズマ



- ① M. pneumoniae →ヌクレアーゼ産生→好中球由来
NETs (neutrophil extracellular traps:微生物排除作用)
の分解作用→排除からの回避

②ヌクレアーゼ欠損株→肺内定着菌数の低下 (桑野剛一、久留米医学会誌, 2020)

M. pneumoniaeと宿主細胞の相互作用によるシグナル伝達経路

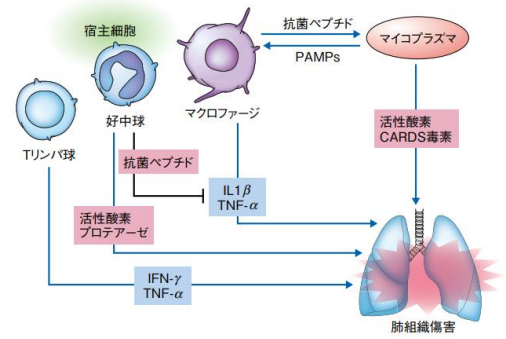


(桑野剛一、Mebio 2012より引用)

Lipoprotein
 →TRL認識
 →NFκBを介した
TNF-α, IL-1β産生

生菌→NOD-like
 Receptor (NLR) P3
 →procaspase 1活性化
 →caspase 1活性化
 →**IL-1β産生↑**

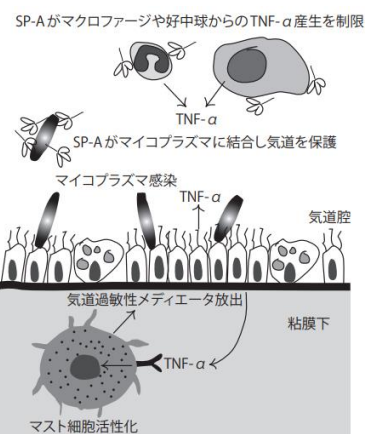
宿主とマイコプラズマの相互作用による肺組織傷害機構



M. pneumoniae
 ①Pathogen-associated molecular pattern molecules (PAMPs), lipoprotein
 →TLR, インフラソームを介したマクロファージ・PMNによる認識
 →炎症性サイトカイン(IFN-γ, TNF-α)、抗菌ペプチド(IL-1β/TNFα抑制)
 ②ROS群、CARD8 toxin →肺組織傷害
 (桑野剛一、Mebio 2012より引用)

Mycoplasma pneumoniaeとアレルギー疾患

- 気管支喘息患者**
- 18%でM. pneumoniae抗体(+)
 - 約50%で血清PCRでM. pneumoniae(+)
 - Th2優位状態である
 - 小児患者:
 血清中IgM 特異抗体値上昇(OR=3.13)
 血清中 M. pneumoniaeDNA量上昇(OR=1.57)
 - ステロイド治療+抗菌薬→症状改善



- Surfactant protein A (SP-A)**
- M. pneumoniae→気道上皮細胞→TNF-α産生→肥満細胞→気道過敏性↑
 - SP-AはM. pneumoniaeと結合して気道過敏性を低下させる
 - 気管支喘息の防御因子としての作用

(黒沼幸治、日内学会誌2022)

無菌マウスを用いたM. pneumoniaeの病態解析

- 無菌動物: Germfree animal
 - 常在細菌叢をもたない無菌の動物
 - Reyniers博士(米国)やGustafsson博士(Sweden)により作出された
 - 微生物学、免疫学、生理学、病理学、薬理学等の研究に活用されてきた
- ノートバイオート: Gnotobiotite
 - gnoto(ギリシャ語のgnosis=英語のknowledge)
 - biote(ギリシャ語のbios=英語のlife)
 - 無菌動物に既知の微生物を感染させた系
 - 生体とは異なるが、単純系での感染効果を評価できる利点をもつ
 - 単感染ノートバイオート: monoassociated gnotobiotite
 - 複合感染ノートバイオート: multiassociated gnotobiotite

無菌マウス飼育用ビニールアイソレーター (杏林大学)



肺炎マイコプラズマの無菌(GF) マウスへの感染実験

IQI/jic 無菌(GF)マウス (8 週齢)

- ① 単一感染(0日目)
- ② 反復感染(0日目, 4週目)
- ③ 非感染

- 肺炎マイコプラズマ No. 4 & FH 株
1.3 x 10⁶ - 5.0 x 10⁷ cfu/マウス, 鼻腔内投与
- 最終感染後2週にて安楽死させる。
 - i) 肺炎マイコプラズマの培養検査
 - ii) 肺炎マイコプラズマ抗体価の測定
 - iii) 病理学的検査
 - iv) 免疫学的検査

(Hayakawa M et al., Clin Diag Lab Immunol 2002)

肺における肺炎マイコプラズマの持続感染

(Hayakawa et al., Clin Diag Lab Immunol 9: 669-676, 2002)

Mouse	CFU/lung
Single infection	
No. 4	
1	4.8 x 10 ⁵
2	2.5 x 10 ⁵
3	1.8 x 10 ⁵
FH	
1	2.3 x 10 ⁵
2	7.4 x 10 ⁵
3	3.1 x 10 ⁵
Repeated infection	
No. 4	
1	3.0 x 10 ⁴
2	5.9 x 10 ⁵
3	7.8 x 10 ⁴
FH	
1	4.1 x 10 ⁵
2	6.0 x 10 ⁵

“肺炎マイコプラズマ菌数については単一感染、反復感染群において、有意な差は認めなかった。”

血清中肺炎マイコプラズマPA抗体価の測定

Mouse	PA titer
Mock infection	
	<4
	<4
	<4
Single infection	
No. 4	
1	<4
2	<4
3	<4
FH	
1	<4
2	<4
3	<4
Repeated infection	
No. 4	
1	32
2	64
3	62
FH	
1	64
2	256

抗体産生

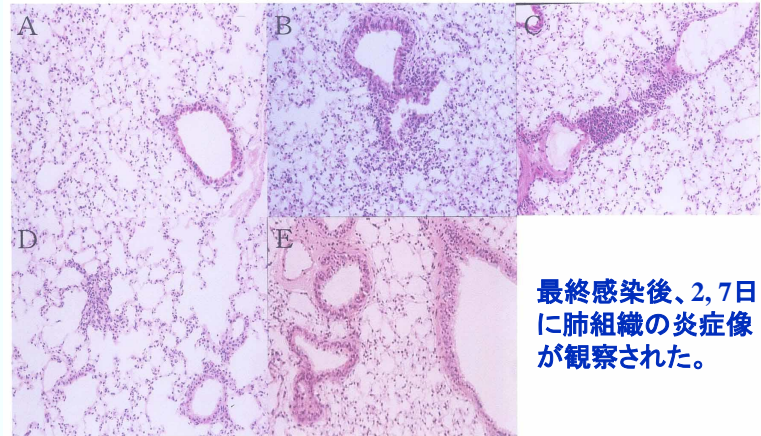
単一感染 (-)

反復感染(+)

“免疫応答には反復感染が必要だった”

肺炎マイコプラズマ反復感染ノートバイオートの肺組織病理像

(Hayakawa et al., Clin Diag Lab Immunol 9: 669-676, 2002)



最終感染後、2, 7日に肺組織の炎症像が観察された。

A, 非感染; B, 最終感染後2日; C, 同7日; D, 同14日; E, 同28日

肺炎マイコプラズマ感染ノートバイオートマウス脾臓中 Tリンパ球のサイトカイン産生能

Stimulating strain	Infection	Mean concn (pg/ml)			
		IL-2	IL-4	IL-10	IFN- γ
No. 4	Mock	3.4 ± 1.5	ND	3.0 ± 0.2	5.6 ± 0.3
	Single	7.3 ± 0.4	ND	22.3 ± 1.2**	1.3 ± 0.1
	Repeated	21.6 ± 2.5*	8.6 ± 1.8* †	86.1 ± 1.9**	828.0 ± 171.4*†
FH	Mock	4.8 ± 2.9	ND	2.7 ± 0.1	ND
	Single	7.9 ± 1.1	ND	34.6 ± 1.7*	4.1 ± 0.2
	Repeated	14.6 ± 4.2*	14.5 ± 0.4**	203.8 ± 30.3**†	1271.0 ± 244.6*†

* Each cytokine was analyzed by ELISA. Values are means \pm standard deviation of the mean. ND, not detected; *, $P < 0.05$ versus mock infection; †, $P < 0.05$ versus single infection. **, $P < 0.005$ versus mock or single infection.

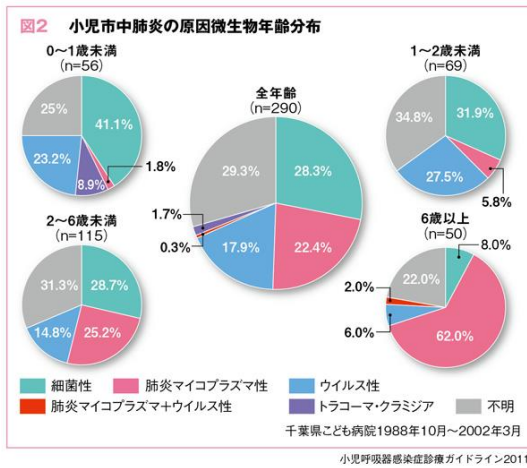
Summary 1

- 1) 無菌マウスを用いて、*M. pneumoniae* 感染モデルを作成することが出来た。
- 2) *M. pneumoniae* 重複感染により、マウス肺に単球およびマクロファージの滲出像・肺炎像を観察できた。
- 3) 重複感染マウスの脾臓リンパ球よりIL-4, IL-10, IFN- γ の産生が認められた。
- 4) *M. pneumoniae* 感染後の肺炎惹起には宿主免疫能の関与が重要であることが示唆された。

① Hayakawa M et al.: Animal model of *Mycoplasma pneumoniae* infection using germfree mice. Clin Diag Lab Immunol 2002

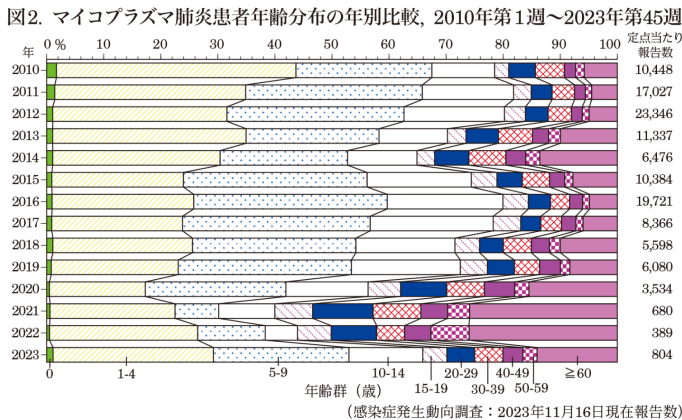
② Sekine H et al.: Immunological analysis and pathological examination of gnotobiotic mice monoassociated with *Mycoplasma pneumoniae*. J Med Microbiol 2009

小児市中肺炎の原因微生物年齢分布

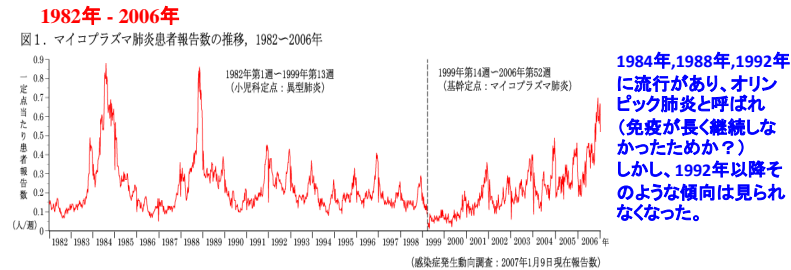


“6歳以上の小児市中肺炎の62%はM. pneumoniaeに因る”
マイコプラズマ感染症: 学校安全保健法にて第三種感染症に規定「出席停止期間の基準は、病状により学校医その他の医師において感染のおそれがないと認めるまで」

マイコプラズマ肺炎患者の年齢分布(2010年~2023年)

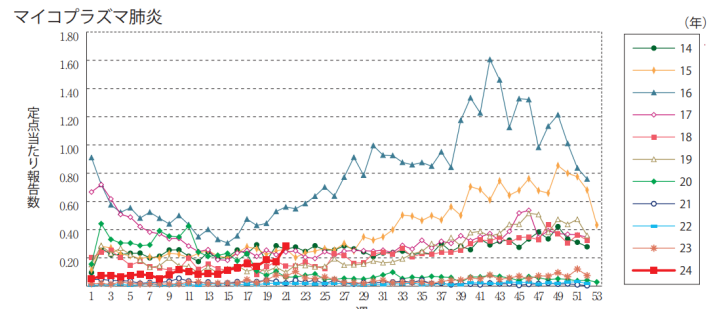


- ①好発年齢: 1-9歳で全体の60%以上を占めていた
- ②COVID-19流行時には報告数は減少したが、患者は高齢化した



過去10年間のマイコプラズマ肺炎の発生 (感染研、感染症発生動向調査、2024年第16週, 4/15-4/21)

定点把握の5類感染症



2024年第21週(5月20日~5月26日)
 定点あたりの報告数0.28 → 基幹定点は約480医療機関 → 137例
 1999年の感染症法成立以来の報告数
 最少: 680件(定点値1.42) (2021年) 最大: 23,346件(定点値49.99件) (2012年)
 COVID-19により激減: 2019年定点値12.69; 2020年定点値7.39; 2021年定点値1.42
 参考: 米国では年間200万人のマイコプラズマ感染者があったと推計された

肺炎マイコプラズマ *Mycoplasma pneumoniae* による肺炎の特徴

臨床所見

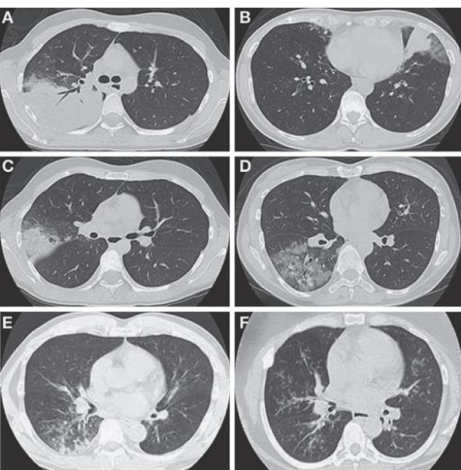
1. 異型肺炎を呈する
2. 小児、若年成人を中心に発症する
～1歳まで40%, 5歳まで65%, 20歳まで97%が罹患
3. 3-5年の周期性をもって、小地域、小集団で発生する
4. 濃厚な飛沫感染で伝播する(肺炎になるのは5-10%)
5. 頑固な乾性咳嗽(発熱、鼻汁は少ない)
6. 臥床しないで日常生活出来る(Walking pneumonia)



マイコプラズマ肺炎
Mycoplasmal pneumonia

*M. pneumoniae*肺炎のCT所見

多彩なCT所見



- A: エアブロンコグラムを伴う浸潤影
- B: 網状影を伴う浸潤影
- C: スリガラス状陰影と浸潤影
- D: 小葉間隔壁の肥厚を伴うスリガラス状陰影
- E: 小葉中心性粒状影を伴う気管支壁肥厚
- F: びまん性の小葉中心性粒状影

(黒沼幸治、内科学会誌2022)

*Mycoplasma pneumoniae*肺炎の診断

細菌性肺炎と非定型肺炎(マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎)との鑑別診断

- ① 年齢60歳未満
- ② 基礎疾患がない、あるいは軽微
- ③ 頑固な咳がある
- ④ 胸部聴診上所見が乏しい
- ⑤ 痰がない、あるいは迅速診断法で原因菌がない
- ⑥ 末梢白血球数が10,000/ μ l未満

①～⑤項目中、3項目以上合致した場合

①～⑥項目中、4項目以上合致した場合

→非定型肺炎疑いとする

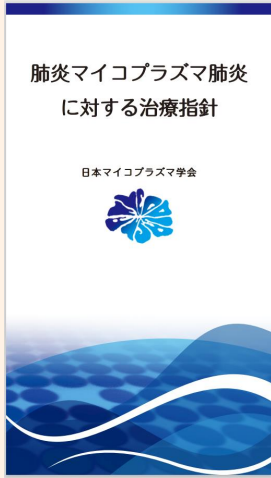
→病原体を対象とした検査を行う

(日本呼吸器学会、成人市中肺炎診療ガイドライン2017年より)

マイコプラズマ肺炎の診断

1. *M. pneumoniae*の分離培養
～PPLO寒天培地での培養(37°C, 1週間程度)
2. 遺伝子診断法
 - 1) LAMP法
 - 2) Qプローブ法
3. 血清学的診断法
 - 1) ゼラチン粒子凝集法(PA:particle agglutination)
・ペア血清で4倍以上の上昇、単一血清で320倍以上
 - 2) 間接赤血球凝集反応法(IHA:indirect hemagglutination)
・ペア血清で4倍以上の上昇、単一血清で320倍以上
 - 3) 補体結合反応(CF:complement fixation): 主にIgG
・ペア血清で4倍以上の上昇、単一血清で64倍以上
 - 4) イムノカード法(酵素免疫測定法:ELISA)
・IgM抗体(急性感染のマーカー)を検出する
・感度、特異度が悪く、単一血清での診断は困難
4. 非特異的反応: 寒冷凝集素CAが64倍以上で疑う

肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針
(日本マイコプラズマ学会編2014年、2019年改訂)



「肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療方針」
策定委員会

委員長
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
呼吸器病制御学 (第二内科) 河野 茂

委員
公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構
倉敷中央病院 石田 直
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
感染免疫学 臨床感染症学分野 泉川公一
慶應義塾大学医学部感染症学教室 岩田 敏
大分大学医学部呼吸器・
感染症内科学講座 門田淳一
NPO法人 札幌せき・ぜんそく・
アレルギーセンター 田中裕士
札幌徳洲会病院小児科 成田光生
川崎医科大学総合内科学1教室 宮下修行
東京医科大学茨城医療センター
呼吸器内科・感染制御部 渡邊秀裕

肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針
(日本マイコプラズマ学会編2014年、2019年改訂)

診断(小児版・成人版)

1.マイコプラズマ肺炎の急性期の診断はLAMP法あるいはQプローブ法などを用いた遺伝子診断、および、イムノクロマトグラフィー法による抗原診断が有用である。

詳細説明(小児版)

- ・一般臨床現場の急性期診断にはマイコプラズマ核酸増幅法が最も優れている。
- ・血清抗体価による診断は急性期の抗体が陽性であっても、回復期の抗体価を測定して、その変動を確認する。

詳細説明(成人版)

- ・分離培養検査は時間を要するため一般医療施設では行われない。
- ・遺伝子診断法は迅速性と簡便性に優れた検査法である。

*Mycoplasma pneumoniae*肺炎の治療

肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針
(日本マイコプラズマ学会編2014年、2019年改訂)

治療(小児版)

- ①治療の第1選択薬にマクロライド系が推奨される(MICが小さい)。
- ②マクロライド系薬の効果は投与後48-72時間の解熱で概ね評価できる。
- ③マクロライド系薬が無効の場合、トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系薬の投与を考慮する(8歳未満にはテトラサイクリン系は原則禁忌である)。
- ④これらの抗菌薬の投与期間はそれぞれの薬剤で推奨されている期間を遵守する。
- ⑤重篤な肺炎症例にはステロイドの全身投与が考慮される。

肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針
(日本マイコプラズマ学会編2014年、2019年改訂)

治療(成人版)

- ①マイコプラズマ肺炎治療の第1選択薬にマクロライド系薬の7-10日間投与を推奨する。
- ②マクロライド系薬の効果は、投与後48-72時間の解熱で評価する。
- ③マクロライド系薬が無効の場合には、テトラサイクリン系薬またはキノロン系薬の7-10日間の投与を推奨する。
- ④呼吸不全を伴うマイコプラズマ肺炎ではステロイドの全身投与の併用を考慮する。

肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針
(日本マイコプラズマ学会編2014年、2019年改訂)

治療(成人版)

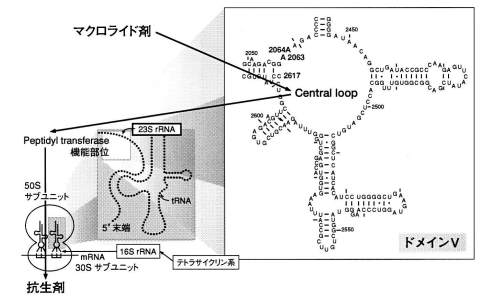
●外来治療

第1選択				
CAM(クラリスロマイシン)	経口	1回200mg	1日2回	
AZM 徐放製剤(アジスロマイシン)	経口	1回2g	1日1回(1日間)	
AZM(アジスロマイシン)	経口	1回500mg	1日1回(3日間)	
EM(エリスロマイシン)	経口	1回200mg	1日4~6回	
第2選択				
MINO(ミノサイクリン)	経口	1回100mg	1日2回	
LVFX(レボフロキサシン)	経口	1回500mg	1日1回	
GRNX(ガレノキサシン)	経口	1回400mg	1日1回	
MFLX(モキシフロキサシン)	経口	1回400mg	1日1回	
STFX(シタフロキサシン)	経口	1回100mg	1日2回	
	経口	1回200mg	1日1回	
TFLX(トスフロキサシン)	経口	1回150mg	1日2~3回	

●入院治療

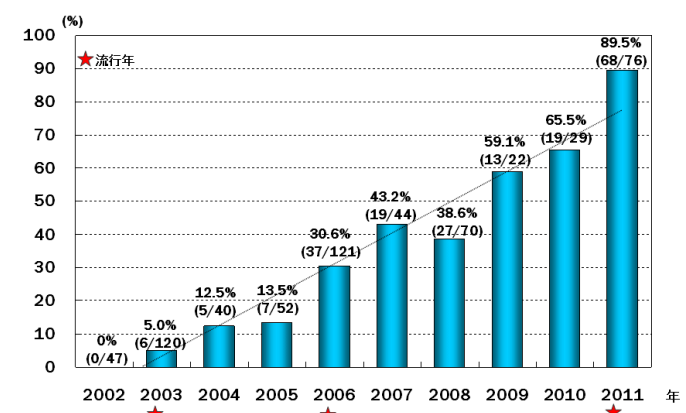
第1選択				
MINO(ミノサイクリン)	点滴静注	1回100mg	1日2回	
AZM(アジスロマイシン)	点滴静注	1回500mg	1日1回	
EM(エリスロマイシン)	点滴静注	1回300~500mg	1日2~3回	
第2選択				
LVFX(レボフロキサシン)	点滴静注	1回500mg	1日1回	
CPFX(シプロフロキサシン)	点滴静注	1回300mg	1日2回	

M. pneumoniaeのマクロライド耐性メカニズム



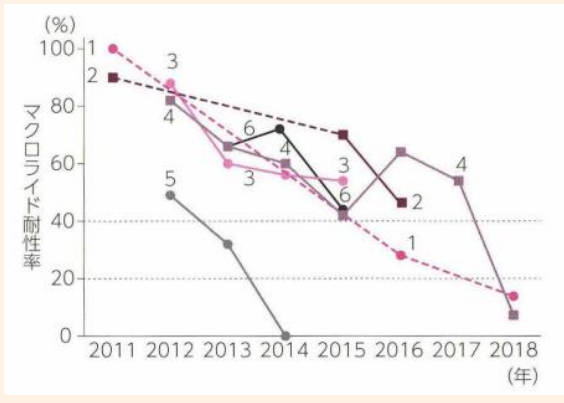
50Sリボソーム中の23S rRNAの機能中心であるドメインVにマクロライドは結合し、蛋白合成を阻害する。
 →2063, 2064番目のアデニンがグアニンに変異すること(A2063G, A2064G)により、マクロライドの結合が抑制され、抗菌作用が起らない。
 →A2063T, C2617Aの変異も低頻度ながら存在する。
 (成田光生、モダンメディア53:297-306, 2007より引用)

2002年～2011年
 図1. マクロライド薬耐性M. pneumoniaeの経年的推移 (n=621)



★流行年
 ★15歳以下の入院肺炎症例からの分離菌株を対象としたデータ(感染研HPより, 生方公子, 諸角美由紀, 岩田敏総説) **IASR**
 耐性率80%以上でも診療指針ではマクロライドを1st choiceとした(2014年学会指針)

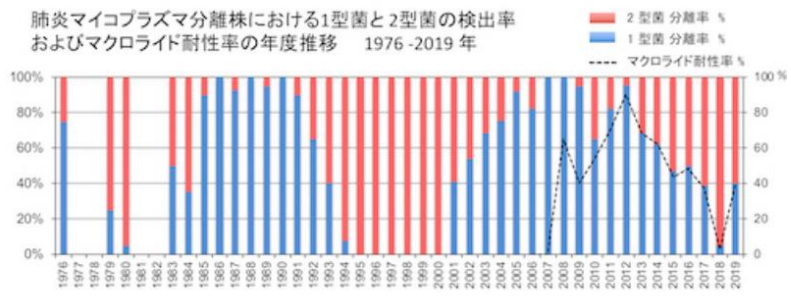
M. pneumoniae分離株の近年のマクロライド耐性 (2011年～2018年)(成田光生、小児科診療2019より)



マクロライド耐性率は2011年以降、着実に低下した！
 理由①抗菌薬適正使用の推奨②マクロライド系の使用控えか？

過去40年間の肺炎マイコプラズマ(1976年～2019年)

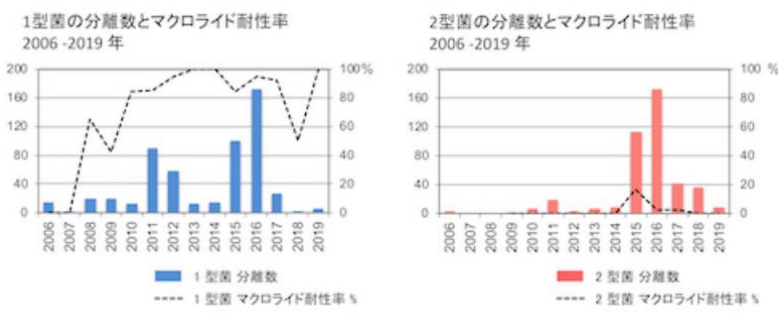
P1遺伝子の塩基配列の違いからI型菌、II型菌に分類



1985-1992年 (I型菌) 1993-2001年 (II型菌) 2002-2014年 (I型菌) 2015-2019年 (II型菌)

(感染研、「過去40年間の肺炎マイコプラズマの流行菌型の周期的な変化」, 2020年より)

P1遺伝子型とマクロライド耐性(2006年～2019年)



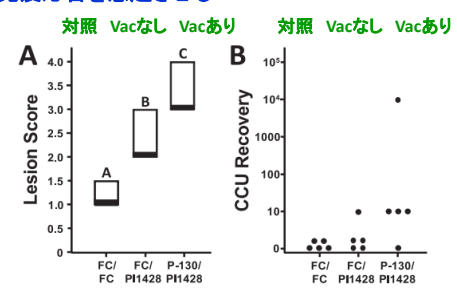
“マクロライド耐性はI型菌の優勢に基づいた”

(感染研、「過去40年間の肺炎マイコプラズマの流行菌型の周期的な変化」, 2020年より)

M. pneumoniae肺炎のワクチン開発

- これまでのワクチン開発
- ・1992, Ellison et al. 予防効果なし。
- ・生ワクチンには病原性あり
- ・ワクチン接種群での病原性亢進が報告されている
- ・ワクチン接種が細胞媒介性免疫応答を惹起させる

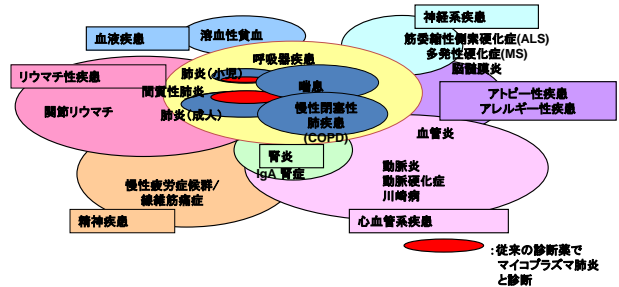
BALB/c mice
 + P30(-) 変異株P-130(経鼻)
 →3週後、野生株PI-1428株の経鼻接種
 →4日後、病理学的評価およびM. pneumoniae菌数測定 (Szczepanek SM et al., Infect Immun 80:1007-14,2012)



“弱毒株ワクチンの接種により、野生株感染が重症となる結果が示された。Th17細胞からのIL-17産生の亢進が認められた。”

マイコプラズマ感染症 (松田和洋博士より分与)

マイコプラズマ感染症は全身の怖い病気



急性から慢性、さらに慢性炎症疾患までの幅広い病像
喘息、リウマチ、神経難病、慢性腎炎、血液異常、アレルギー、慢性疲労症候群などの区別が難しいことがある。

- 難病と区別が難しいマイコプラズマ感染症の特定→根治的な治療の可能性
- **マイコプラズマ感染症は、肺炎という誤認識の問題点**

Mycoplasma pneumoniae肺外病変

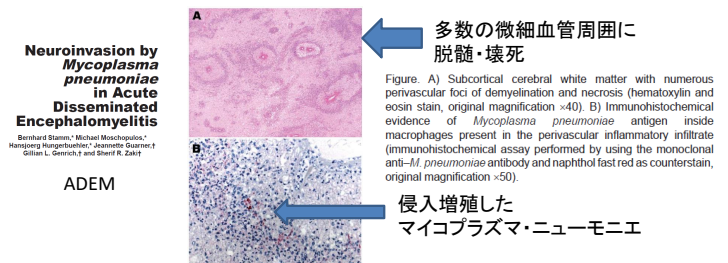
皮疹(松田和洋博士より分与)



感染症研究所ホームページ

- 多形滲出性紅斑
- スチーブンス・ジョンソン症候群←薬疹との鑑別
- 皮膚血管性紫斑病(シェーレン・ヘノッホ紫斑病)
- 骨髄や臓器移植後の皮膚症状(GVHD)における鑑別診断

血管炎・神経炎(松田和洋博士より分与)



Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 14, No. 4, April 2008

- **ADEM(急性脱髄性脳脊髄炎) 鑑別診断:ALS・MS**
~マイコプラズマ無菌性髄膜炎・脳脊髄炎:推定1,000-3,000人死亡
- 皮膚血管炎:皮膚血管性紫斑病(シェーレン・ヘノッホ紫斑病)
- 腎炎(IgA腎症):血管炎
- 自己免疫性溶血性貧血
- 関節リウマチ:血管炎・神経疾患・慢性疲労症候群

Mycoplasma genitaliumの病原性

Mycoplasma genitalium

- 1980年、Dr. Taylor-Robinsonが尿道炎患者から分離
- 男性:尿道炎、亀頭包皮炎、女性:子宮頸管炎、不妊
- 診断:PCR検査
- 臨床:
非淋菌性尿道炎の男性の15-20%がM. genitalium (+)
M. genitalium (+)の男性の90%が尿道炎(+)
女性の子宮頸管炎患者の20%がM. genitalium (+)
- 治療:
1st:マクロライド(アジスロマイシン等)またはテトラサイクリン系
2nd:フルオロキノロン(モキシフロキサシン、シタフロキサシン)

(濱砂良一、臨床と研究 2023)

マイコプラズマの分類・命名に関する論争

- 2018年、Gupta博士(カナダ、McMaster大学)がタンパク質のアミノ酸配列に基づき、マイコプラズマの新分類を提案した (Gupta RS et al., Antonie Van Leeuwenhoek, 2018)
- 2019年、ICSP Mollicutes Taxonomy からの新提案の却下要請
- 細菌分類についての基盤雑誌Int J Syst Evol MicrobiolへのGuptaらの論文発表(Gupta RS et al., IJSEV 2020)
- 2022年、ICNP(国際原核生物命名規約)裁定委員会の裁定
~新提案名を有効な名称と認めるが以下の3点が追記された

- ① 新提案名を使わなければいけないということではなく、これまでの分類名を使い続けることができる。
- ② 公共データベースなどに、新名称の代わりに従来の名称を使用するよう要請できる。
- ③ 今回の裁定が分類の論争の終結を意味せず、開かれた科学的議論とすべきである。

- 2023年、国際マイコプラズマ学会にて旧名使用が要望された

マイコプラズマの分類・命名に関する論争

新提案名と旧名(括弧内)との比較

I.hominis group:以下の属名に変更する

1) **Mycoplasma**

Mycoplasma bovis (*Mycoplasma bovis*)

2) **Mesomycoplasma**

Mesomycoplasma hyopneumoniae (*Mycoplasma hyopneumoniae*)

3) **Metamycoplasma**

Metamycoplasma canadense (*Mycoplasma canadense*)

II.penetrans group:以下の属名に変更する

Melacoplasma

Melacoplasma penetrans (*Mycoplasma penetrans*)

III.pneumoniae group:以下の属名に変更する

Mycoplasma

Mycoplasma pneumoniae (*Mycoplasma pneumoniae*)

注: database (NCBI, DSMZ, NBRC)では新提案名を採用

2024年6月、第51回日本マイコプラズマ学会学術集会 および理事会にて討議～学会見解をHP公開

これを受けて当学会においても第51回日本マイコプラズマ学会学術集会(2024年5月17-18日開催)や理事会等で検討を重ねてまいりました。その結果、ICSP Mollicutes Taxonomy 班や国際マイコプラズマ学会(IOM)とも歩調をあわせ、これまでの分類名「Mycoplasma spp.」や和名である「マイコプラズマ」を今後も使い続けることが可能であることを確認しましたので、混乱を回避すべくお知らせいたします。

もちろん、新たな名称を使うことを妨げるものではありませんし、新旧の名称を併記することも可能です。今後も活発な議論が続くと考えられ、状況が変化していく可能性もあります。

要点

- ・「マイコプラズマ」という和名を使い続けても問題ありません。
- ・「Mycoplasma ~」という種名(属名)を使い続けても問題ありません。

Dr. Louis Pasteur (1822-1895)



Statue of Dr. Pasteur, Sorbonne University, Paris (cited from Yakura H, Igakuno-Ayumi, 2012)



Le Figaro, 14, Nov., 1888

“L’hasard favorise l’esprit préparé.”
“Chance favors the prepared mind.”

謝辞

杏林大学医学部・保健学部

Haruhiko Taguchi (PhD)

Tomoko Hanawa (PhD)

Hideo Yonezawa (PhD)

金沢大学医学部微生物学

Late Shoki Nishida (MD, PhD)

Shinichi Nakamura (MD, PhD)

東海大学医学部微生物学

Late Shogo Sasaki (MD, PhD)

Late Atsushi Ozawa (MD, PhD)

臨床研究センター, 英国

Pete Borriello (PhD)

ブカレスト大学, ルーマニア

Veronica Lazar (MD, PhD)

ミヤリサン製薬株式会社

Motomichi Takahashi (PhD)

Kentaro Oka (PhD)

Takako Osaki (PhD)

Satoshi Kurata (PhD)

Cynthia Zaman (MD, PhD) Fuhito Hojo (PhD)