

マイコプラズマ肺炎の再流行における耐性動向と臨床的特徴： COVID-19 流行前後の比較

中矢 日奈子, 佐伯 悠治, 堀 秀輔, 松尾 壮太, 戸谷 梨沙,
森田 敦視, 坂田 悟朗, 黒田 修平, 藤井 真央, 友國 佳奈,
徳永 俊太郎, 堀 朱矢, 小林 和幸, 西馬 照明

加古川中央市民病院 呼吸器内科

要 旨

本研究では、COVID-19流行前後におけるマイコプラズマ肺炎の発生動向、臨床像およびマクロライド耐性の変化を検討した。2016年7月から2024年12月までに当院でPCR陽性と診断された15歳以上137例を対象とした。COVID-19流行後は受診までの日数が有意に延長し、入院率は低下していた。画像所見では浸潤影の頻度が有意に減少しており、軽症例の増加が示唆された。一方、マクロライド耐性率に有意な変化は認めなかったが、耐性例は若年層に多く、多変量解析でも年齢が独立した関連因子であった。これらの結果から、COVID-19流行後の再流行では軽症化傾向が示唆される一方、若年者では耐性菌を考慮した抗菌薬選択が重要であると考えられた。

Keyword

マイコプラズマ肺炎, マクロライド耐性, COVID-19

目的

マイコプラズマ肺炎は *Mycoplasma pneumoniae* によって引き起こされる非定型肺炎であり、世界的に3～7年程度の間隔で流行が見られる。国内では2000年台にマクロライド耐性菌が徐々に増加し、2010年台初期には国内分離株の80～90%がマクロライド耐性であったと報告されている¹⁾。COVID-19に対する公衆衛生対策が緩和されて以降、各国で再流行が見られており、2024年は本邦において累計報告数が周期的な大流行の年である2016年に次いで多い結果となった。本研究ではコロナ禍前後での当院における発生動向と臨床像、マクロライド耐性の変化について、特に15歳以上の症例を中心に比較検討した。

材料

2016年7月～2024年12月の期間に当院で咽頭ぬぐい液検体により *Mycoplasma pneumoniae* PCR 検査を行った4176件のうち、981件が陽性であった。2020年6月から2023年6月までの新型コロナウイルス感染症流行期の3年間は、333件中全年齢で陽性例を認めなかった。流行前後で分けると陽性率はコロナ前が20.3% (572/2818件)、コロナ後は39.9% (409/1025件)であった。陽性件数に重複例はなく、このうち15歳以上の患者137例を対象として検討した。

方法

Mycoplasma pneumoniae PCR 検査は全自動遺伝子解析装置GENECUBE（東洋紡）および専用試薬「ジーンキューブ[®] マイコプラズマ・ニューモニエ」を用いて行った。

以下の臨床・検査情報を電子カルテより抽出した。

年齢、性別、マクロライド耐性の有無、受診までの日数、入院の有無、血液検査所見、画像所見、重症度分類（日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドラインに準拠）

統計解析は以下の通り行った。

コロナ禍前（2020年5月以前）およびコロナ禍後（2023年7月以降）における患者背景の差異をt検定で解析した。

マクロライド耐性例（R群）と非耐性例（S群）間における臨床指標の比較についても同様に行った。耐性獲得に関連する独立因子の探索を目的に、ロジスティック回帰分析（多変量解析）を行った。統計学的有意水準は $p < 0.05$ と定義した。

倫理的配慮

本研究は加古川中央市民病院の研究倫理審査委員会での承認を得た（承認番号2024-37）。

結果

15歳以上の PCR 検査陽性137例では、全例が肺炎像を示し、内訳はコロナ前74例、コロナ後63例であった（表 1）。

患者背景では性別、年齢、検査数値には差は認めず、入院を要した症例の割合がコロナ後で有意に低下していた（29.7% vs. 14.2%, $p=0.031$ ）。一方、発症から医療機関受診までの日数は、コロナ後で有意に延長していた（中央値5.1日 vs. 6.5日, $p=0.003$ ）。A-DROP スコアでは有意差は認めなかったものの、コロナ後では中等症以上の割合が低く、軽症例が多い傾向がみられた（9.5% vs. 3.1%, $p=0.141$ ）。マクロライド耐性率についてはコロナ後で増加傾向を示したが有意差は得られなかった。

次にコロナ禍前後におけるマイコプラズマ肺炎の画像比較をおこなった（表 2）。胸部単純写真では結節陰影を示す症例が増えているが、浸潤影やすりガラス陰影を示す症例が多く有意差は認めなかった。一方で、胸部 CT 検査では特徴的な所見である気管支壁肥厚や小葉中心性結節はコロナ前後のいずれにおいても高頻度に認めた。しかしコロナ禍前と比較してコロナ禍後の症例では浸潤影が有意に減少していた（72.9% vs. 45.9%, $p=0.0066$ ）。

表 1：コロナ禍前後における患者背景の比較

項目 (range)	2016-2020年 (N=74)	2023-2024年 (N=63)	p-value
性別 (女性)	42 (56.8%)	40 (63.4%)	0.427
年齢 (中央値)	30.5 (15-73)	27.0 (15-77)	0.458
受診までの日数	5.1 (1-12)	6.5 (2-16)	0.003
入院を要した症例 (%)	22 (29.7%)	9 (14.2%)	0.031
WBC (/μL)	6949.7 (3210-13850)	6569.2 (3720-10130)	0.280
CRP (mg/dL)	7.6 (0.0-29.4)	6.6 (0.2-22.9)	0.338
AST (U/L)	36.8 (11-169)	39.4 (12-187)	0.630
ALT (U/L)	38.6 (7-330)	42.4 (6-156)	0.669
LDH (U/L)	249.7 (146-505)	240.4 (142-504)	0.508
マクロライド耐性	24 (32.4%)	26 (41.2%)	0.288
A-DROP 中等症以上	7 (9.5%)	2 (3.1%)	0.141

耐性率に有意差がなかったコロナ禍前後を合わせて、マイコプラズマ耐性例と非耐性例の臨床的比較をおこなった（表 3）。マクロライド耐性例は有意に若年であった（中央値26.2歳 vs. 31.8歳, $p=0.011$ ）が、他の因子では重症度も含めて両者に明らかな差は認めなかった。

表 2：マイコプラズマ肺炎による胸部画像比較

	2016-2020年	2023-2024年	p-value
胸部単純写真のパターン	n=74	n=63	
浸潤影	31 (41.8%)	25 (41.0%)	0.915
すりガラス陰影	19 (25.7%)	16 (26.2%)	0.073
結節影	7 (9.5%)	14 (23.0%)	0.031
索状影・線状影	5 (6.8%)	4 (6.6%)	0.963
粒状陰影	8 (10.8%)	0 (0.0%)	0.008
微小変化	4 (5.4%)	2 (3.3%)	0.551
胸部 CT の陰影パターン	n=48	n=37	
気管支壁肥厚	42 (87.5%)	28 (75.7%)	0.156
小葉中心性結節	40 (83.3%)	31 (83.8%)	0.956
浸潤影	35 (72.9%)	17 (45.9%)	0.011
すりガラス影	21 (43.8%)	25 (67.6%)	0.029

表 3：マクロライド耐性と非耐性の臨床比較

	マクロライド耐性 (N=50)	マクロライド非耐性 (N=87)	p-value
性別 (女性)	32 (39%)	50 (61%)	0.457
年齢 (中央値)	26.2 (15-48)	31.8 (15-77)	0.011
受診までの日数	6.0 (2-13)	5.5 (1-16)	0.274
入院を要した症例 (%)	11 (34.3%)	20 (22.9%)	0.895
WBC (/μL)	6474.2 (3210-12210)	6947.2 (3550-13850)	0.192
ALT (U/L)	42.68 (6-330)	38.9 (7-144)	0.689
AST (U/L)	39.6 (11-187)	37.41 (12-103)	0.655
CRP (mg/dL)	6.98 (0.0-28.8)	7.3 (0.2-29.4)	0.761
LDH (U/L)	231.9 (142-504)	253.2 (144-505)	0.137
A-DROP 中等症以上	4 (8.0%)	5 (5.7%)	0.627

表 4：マクロライド耐性に関する多変量解析

	p-value	Odds Ratio (95% CI)
症例数	138	
性別	0.497	0.76 (0.34-1.67)
Median age	0.006	0.95 (0.915-0.98)
受診までの日数	0.133	1.11 (0.96-1.28)
入院を要した症例 (%)	0.583	0.76 (0.28-2.01)
WBC	0.53	1.00 (1.00-1.00)
CRP	0.38	1.03 (0.95-1.12)
AST	0.28	1.01 (0.98-1.12)
ALT	0.67	1.01 (0.98-1.04)
LDH	0.019	0.99 (0.98-0.99)

次にマクロライド耐性をきたす関連因子を探るため、多変量解析をおこなった。その結果、年齢のみが独立した関連因子だった (OR 0.95 [0.915-0.98], $p = 0.006$) (表 4)。

考察

国際サーベイランス¹⁾では *Mycoplasma pneumoniae* PCR 検査陽性率は、コロナ禍前は2017-2020年の平均8.6%から、1.7% (2020-2021年)、0.7% (2021-2022年)へと低下傾向であった。マイコプラズマだけでなく、その他呼吸器感染症についても同様に減少しており、これは COVID-19流行に伴う手指衛生の励行や人の移動制限等の公衆衛生対策によるものと考えられている。一方でコロナ禍後の2023年4-9月には4.1%まで再上昇し、特に欧州とアジアでは増加が顕著であった¹⁾。公衆衛生対策の緩和に伴い、多くの呼吸器感染症がすぐに再流行したのに対し、マイコプラズマの再流行には約3年を要していた。その要因として、細胞壁を持たず増殖が緩徐であること (世代時間6時間)、長い潜伏期間であること (1-3週)、比較的感染率が低いことが考えられている²⁾。

Mycoplasma pneumoniae は、タンパク質を介して線毛に付着し呼吸上皮で増殖し進展するという性質から、気管支壁肥厚や小葉中心性結節などのCT画像を呈することが知られている³⁾。重症化に伴い、浸潤影などの非特異的な所見を呈する。本研究ではコロナ禍後のCT画像所見では浸潤影が有意に減少しており (45.9%, $p = 0.0066$)、画像所見からは軽症例が多かったことが示唆された。A-DROPでは有意差は認めなかったものの軽症例の割合が多い傾向もみられ、これらの結果と一致する。さらに COVID-19流行後には受診までの日数が延長しており、受療行動の変化に加え、軽症例が自然軽快し受診に至らなかった可能性や症例選択バイアスの影響も考えられる。

マイコプラズマ肺炎の治療には、マクロライド系、ニューキノロン系、テトラサイクリン系の抗菌薬が有効であるが、小児においては関節軟骨障害や歯牙着色といった副作用の観点から、マクロライド系抗菌薬が

治療の第一選択とされる。近年はマクロライド耐性株の増加や、小児にも使用可能なニューキノロン系抗菌薬の導入により抗生剤選択の幅は広がっている。COVID-19パンデミック後のマクロライド耐性率は、欧州約2%、アジア約70%と地域差が大きく、COVID-19前と比べて大きな変化はないと報告されている¹⁾。耐性の主な機序は23S rRNAの変異とされている。国内の研究では、2063位変異が98.9%で2064位変異が1.1%を占めるとされている⁴⁾。本研究で用いた遺伝子解析装置 GENECUBE は23S rRNA 遺伝子の2063、2064、2067変異を含む領域を標的としている。これによりマクロライド耐性を迅速に判定でき、初期治療における抗菌薬選択の参考となるが、いずれの変異部位であるかを判別することはできない。2008-2024年の日本小児サーベイランスでは、耐性率は2012年に約80%でピークとなり、2015-2016年流行時も約60%と高率で推移したが、2024年流行時は133株中54.1%に低下し、国内においては耐性率が低下傾向にある⁵⁾。

本研究では COVID-19流行前後で、患者背景や検査所見、マクロライド耐性率に大きな変化は認められなかった。一方で、受診までの日数が有意に延長しており、受療行動の変化が示唆された。また入院症例の減少や画像所見の変化と合わせると、COVID-19流行後のマイコプラズマ肺炎は比較的軽症例が多い可能性がある。今回の多変量解析による検討でも、COVID-19流行の報告⁶⁾と同様に、マクロライド耐性については若年層に多い傾向があり、耐性菌を想定した初期抗菌薬選択の重要性が示唆された。今後も耐性動向や遺伝子型の変化に注目し、継続的な検討が求められる。

結論

COVID-19流行後のマイコプラズマ肺炎の再流行では、入院率は低下し軽症例が中心であった。マクロライド耐性率には大きな変化はないが、特に若年者ではマクロライド耐性菌を想定した初期抗菌薬選択が臨床的に重要である。

文 献

- 1) ESGMAC MAPS study group: Global spatiotemporal dynamics of *Mycoplasma pneumoniae* re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions: an epidemiological and transmission modelling study. *Lancet Microbe*. 6:011019, 2025.
- 2) Meyer Sauter PM, Beeton ML: *Mycoplasma pneumoniae*: delayed re-emergence after COVID-19 pandemic restrictions. *Lancet Microbe*. 5:e100-e101, 2024.
- 3) Miyashita N, Sugiu T, Kawai Y, et al: Radiographic features of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia : differential diagnosis and performance timing. *BMC Med Imaging*. 9:7, 2009.
- 4) Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, et al: Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 50:709-712, 2006.
- 5) Oishi T, Kenri T, Yoshioka D: Macrolide-resistant *mycoplasma pneumoniae* among Japanese children from 2008 to 2024. *Microorganisms*. 13:2243, 2025.
- 6) Yoo SJ, Kim HB, Choi SH, et al. Differences in the frequency of 23S rRNA gene mutations in *Mycoplasma pneumoniae* between children and adults with community-acquired pneumonia: clinical impact of mutations conferring macrolide resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 56:6393-6396, 2012.