

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



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」

■はじめに

この度、日本マイコプラズマ学会では「肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針」を策定いたしました。平成25年5月日本マイコプラズマ学会第40回学術集会（会長：東海大学医学部（当時）渡邊秀裕先生）における肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療に関する一般演題での討論より、本学会から同肺炎に対する治療指針を策定することの可能性が提起されました。

平成25年11月の臨時理事会にて本件が審議され、「肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針」策定委員会の設置が決定されました。同委員長を長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器病態制御学 河野 茂先生、同委員を石田 直先生、泉川公一先生、岩田 敏先生、門田淳一先生、田中裕士先生、成田光生先生、宮下修行先生、渡邊秀裕先生にお願いいたしました。平成25年12月に第1回策定委員会が開催され、指針原案についての討議が行われ、その後のメール審議を経て、「肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針」案を策定いたしました。本策定案を日本内科学会、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本呼吸器学会、日本小児科学会、日本小児感染症学会、日本小児

呼吸器学会、日本細菌学会、日本環境感染学会の9学会へ送付し、パブリックコメントの依頼を行うとともに、日本マイコプラズマ学会ホームページ上に策定案を公開してパブリックコメントを募集いたしました（平成26年2月24日から3月12日まで）。計10件のコメントをもとに平成26年4月、第2回策定委員会が開催され、最終案が策定されました。平成26年5月日本マイコプラズマ学会第41回学術集会（会長：法政大学生命科学部 大島研郎先生）のワークショップ“日本マイコプラズマ学会策定による「肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針」を検証する”での討議を経て、最終的な指針が策定されました。

昨年の学術集会時での活発な議論から指針策定委員会による1年間の検討を経て、最終的に本会会員の合意をもって本指針が策定されましたことを、日本マイコプラズマ学会理事長として大変嬉しく思っております。ご多忙な折、本指針策定にご尽力いただきました策定委員会の委員各位に深く感謝申し上げます。本指針が肺炎マイコプラズマ肺炎の診断、治療にたずさわる諸先生に役立つものとなることを強く望んでおります。

平成26年5月23日

日本マイコプラズマ学会 理事長
杏林大学医学部感染症学 神谷 茂

「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
呼吸器病態制御学（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

（敬称略、五十音順）

■ 小児版

(15歳以下の患児を対象とする)

■ 治療指針作成の方針

小児領域については、2013年2月19日付で発表された日本小児科学会/小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会共同の「小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方のポイント」(http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_130219_2.html)がある。ダブルスタンダードの存在は臨床現場に混乱をもたらすものであり、今回の指針においては基本的にマイコプラズマ学会も上記「考え方のポイント」を追認することとし、今後の流行状況の変化などに対応して修正する必要がある場合には、独自に修正を加えることとする。

具体的に本指針小児版においては成人版との整合性を考慮して、診断に関して、抗原検出による迅速診断について記載が加えられ、治療に関してマクロライド系抗菌薬による初期治療の効果判定期間が「2-3日以内」から「48-72時間」に変更されている。

■ 治療指針SUMMARY (小児版)

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。
2. マイコプラズマ肺炎治療の第1選択薬に、マクロライド系薬が推奨される。
3. 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。
4. マクロライド系薬が無効の肺炎には、使用する必要があると判断される場合は、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。ただし、8歳未満には、テトラサイクリン系薬剤は原則禁忌である。
5. 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。
6. 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。ただし、安易なステロイド投与は控えるべきである。

■小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011追補版 (平成25年 2月19日)

「小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方」

わが国では2011年中頃より肺炎マイコプラズマ感染症が大流行し、その流行は2012年以降も続いている。この流行には、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症も数多く含まれており、診断や治療に混乱が生じている^{1,2)}。2011年4月、マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ肺炎の対応も含めて小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011を出版したが³⁾、その後新しい検査法や治療経験が増えたので、小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会は、日本小児科学会予防接種・感染対策委員会と協同し、現時点における、小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方を示した。

今回の小児肺炎マイコプラズマ肺炎の診断と治療に関する考え方のポイント

1. 急性期の血清抗体価陽性所見のみでは、肺炎マイコプラズマ感染症の診断が困難な場合も多いため、急性期の確定診断には、肺炎マイコプラズマ核酸増幅法（LAMP法あるいはQプローブ法など）を実施することが望ましい。
2. 肺炎マイコプラズマ肺炎治療の第一選択薬に、マクロライド系薬が推奨される。
3. マクロライド系薬の効果は、投与後2～3日以内の解熱で概ね評価できる。
4. マクロライド系薬が無効の肺炎には、使用すると必要があると判断される場合は、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。ただし、8歳未満には、テトラサイクリン系薬剤は原則禁忌である。
5. 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。
6. 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。ただし、安易なステロイド投与は控えるべきである。

詳細説明

#1. 急性期の血清抗体価陽性所見のみでは、肺炎マイコプラズマ感染症の診断が困難な場合も多いため、急性期の確定診断には、マイコプラズマ核酸増幅法 (LAMP法あるいはQプローブ法など) を実施することが望ましい。

肺炎マイコプラズマ感染症の確定診断には、抗体価の測定と原因微生物の検出（培養分離と核酸増幅など）が利用できるが、一般臨床現場の急性期診断には2011年10月に保険収載されたマイコプラズマ核酸増幅法（LAMP法、LoopampマイコプラズマP検出試薬キット、Qプローブ法なども保険点数はこれに準ずる）が最も優れている⁴⁾。LAMP法あるいはQプローブ法の検体には、咽頭拭い液（鼻咽頭拭い液を含む）又は喀痰のいずれを用いても良い。血清抗体価（PA法・CF法等）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、その変動を見なければ確定診断出来ないことも多い。また、急性期のIgM抗体の陽転は意義があり、イムノカードマイコプラズマ抗体は比較的感染症早期の抗体（IgM抗体）を検知できるキットであるが、陽性持続期間が長いため、既感染で陽性を示すことがあり注意が必要である。

2. 肺炎マイコプラズマ肺炎治療の第一選択薬には、マクロライド系薬が推奨される。

マクロライド感性の肺炎マイコプラズマに対するマクロライド系薬の最小発育阻止濃度（MIC）は極めて低値であり⁵⁻⁷⁾、治療終了時には気道から除菌される^{8,9)}。一方、肺炎マイコプラズマに対するトスフロキサシン、テトラサイクリン系薬の最小発育阻止濃度（MIC）は比較的高く、治療終了時には一部の症例で気道に菌が残り感染を広げる可能性がある¹⁰⁾。したがって、マクロライド感性であればマクロライド系薬が第一選択である。肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性率は地域や時期によって変動する。マクロライド系薬の前投与があり、症状の改善がなければ耐性率は90%以上であるが、マクロライド系薬の前投薬与がないときの耐性率は50%以下である²⁾。マクロライド系薬の前投薬与がなければ、マクロライド系薬が推奨される。トスフロキサシン、テトラサイクリン系薬を第一選択とするような安易な使用は控えるべきである。

表 1 マクロライド感受性株、耐性株の薬剤感受性 (文献 7)

抗菌薬	MIC (μg/ml)						
	FH (マクロラ イド感受性標 準株)	マクロライド感受性 <i>M. pneumoniae</i> (n = 66)			マクロライド耐性 <i>M. pneumoniae</i> (n = 124)		
		Clinical isolates			Clinical isolates		
		Range	50%	90%	Range	50%	90%
Erythromycin	0.0039	0.001 - 0.0078	0.0039	0.0078	128 - >128	>128	>128
Clarithromycin	0.002	0.001 - 0.0156	0.002	0.0039	128 - >128	>128	>128
Azithromycin	0.00025	0.000125 - 0.001	0.00025	0.0005	16 - >128	64	128
Minocycline	1	0.25 - 2	1	2	0.25 - 4	1	2
Tetracycline	0.5	0.25 - 1	0.5	0.5	0.25 - 1	0.5	0.5
Tosufloxacin	0.25	0.125 - 0.5	0.25	0.5	0.125 - 0.5	0.25	0.5
Levofloxacin	0.5	0.5 - 1	0.5	0.5	0.25 - 1	0.5	0.5

3. マクロライド系薬の効果は、投与後 2～3 日以内の解熱で概ね評価できる。

マクロライド感性株による肺炎マイコプラズマ肺炎をマクロライドで治療すると投与後48時間後には大多数（80%以上）の症例が解熱するが、マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ肺炎の大多数の症例（約70%）は、解熱しない¹¹⁾。したがって、マクロライド系薬の効果は、投与後 2～3 日以内の解熱で概ね評価できる。ただし、肺炎マイコプラズマ感染症は自然治癒傾向があるため、マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ肺炎の一部の症例は、効果が期待できないマクロライド系薬を投与しても投与後 2～3 日以内に解熱する¹¹⁾。一方、マクロライド感性株による肺炎マイコプラズマ肺炎の一部の症例は、効果が期待できるマクロライドを投与しても投与後 2～3 日以内に解熱しない。これらの症例で原因菌がマクロライド耐性か感性かを評価するには、分離培養して薬剤感受性を評価するか、23S リボゾーマルRNA ドメインV の点変異をシークエンスによって確認する必要がある。また、解熱の見られない場合は、同時に肺炎球菌、ウイルスなどの他の原因微生物の関与について考慮することも必要である。

4. マクロライド系薬が無効の肺炎マイコプラズマ肺炎には、使用する必要があると判断される場合*は、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。ただし、8歳未満には、テトラサイクリン系薬剤は原則禁忌である。

マクロライド耐性株による肺炎マイコプラズマ肺炎に対して効果が期待できる小児用製剤のある抗菌薬は、トスフロキサシン（細粒小児用は肺炎マイコプラズマに効果が期待できる唯一の小児に適応のあるニューキノロン系薬）とテトラサイクリン系薬（ミノサイクリン）である。テトラサイクリン系薬は、一過性骨発育不全、歯牙着色、エナメル質形成不全などの副反応を有するため、8歳未満には原則禁忌であり^{12,13)}、肺炎例で使用する必要があると判断される場合*にはトスフロキサシンを選択する。キノロン系薬の使用に当たっては、耐性菌増加防止の観点からも、「肺炎」症例に対する使用を原則として、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011の記載に沿って、適正使用を行なう必要がある。

クリンダマイシンは肺炎マイコプラズマ感染症に有効であるとの十分なエビデンスはなく、国内外において、クリンダマイシンの投与は推奨されていない。マクロライド耐性肺炎マイコプラズマは、クリンダマイシンに対しても高度耐性であり⁷⁾、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症にクリンダマイシンは使用しない¹³⁾。

* トスフロキサシンを含むキノロン系薬剤の肺炎マイコプラズマ肺炎に対するルーチンの使用は控えるべきである。小児肺炎マイコプラズマ感染症は、通常自然治癒する疾患であり¹⁴⁾、抗菌薬投与は必ずしも必要としない。キノロン系薬剤の耐性メカニズムは、遺伝子の単変異で起こり、耐性を容易にきたしやすく、また、広域の抗菌スペクトラムを有するため、グラム陰性桿菌をはじめとする標的としない体内の細菌叢の薬剤耐性化を進める可能性がある。キノロン系薬剤に対する耐性菌は、世界中で大きな問題であり¹⁵⁾、特に小児領域では、その適正使用が厳しく求められている。更には、キノロン系薬剤のマクロライド耐性マイコプラズマの菌量を減少させる効果は、ミノサイクリンに比べ劣ることが報告されている¹⁶⁾。したがって、キノロン系薬剤の投与は、「使用する必要があると判断される場合」に限るべきである。

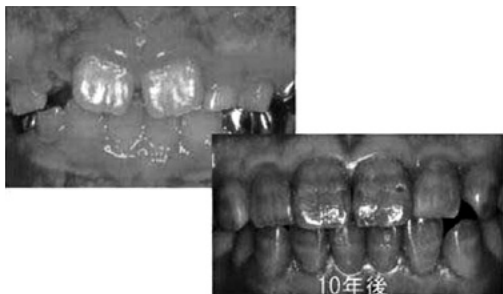


図1 テトラサイクリン系薬による歯牙への影響
（左上6歳時、右下16歳時）
（新潟大学歯学部口腔保健学講座 福島正義教授より許可を得て掲載）

5. 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。

マクロライド感性株による肺炎マイコプラズマ肺炎に対するマクロライド系薬の投与期間は、エリスロマイシン14日間、クラリスロマイシン10日間、アジスロマイシン3日間（欧米では5日間）が推奨されている^{3,8,9,13}。トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系薬（ミノサイクリン）は、7～14日間が必要と考えられる^{10,17-19}。トスフロキサシンあるいはテトラサイクリン系薬（ミノサイクリン）のマクロライド耐性株に対する抗菌力は、マクロライド感性株に対する抗菌力と同等である⁷）。

なお、登園・登校基準は、発熱、咳嗽など主要症状が改善すれば可と考えられる¹³）。

表2 肺炎マイコプラズマ肺炎の治療に使用するおもな抗菌薬の用法、用量、投与期間

抗菌薬	用法、用量	投与方法	投与期間
エリスロマイシンエチルコハク酸エステル	25-50mg/kg/日、分 4-6	経口	14 日
クラリスロマイシン	10-15mg/kg/日、分 2-3	経口	10 日
アジスロマイシン	10 mg/kg/日、分 1	経口	3 日
トスフロキシサントシル酸塩水和物	12 mg/kg/日、分 2	経口	7～14 日
ミノサイクリン ^{※1}	2-4 mg/kg/日、分 2	経口、点滴静注	7～14 日

※1 添付文書には、小児の用法・用量は記載されていない。

6. 重篤な肺炎症例には、ステロイドの全身投与を考慮する。ただし、安易なステロイド投与は控えるべきである。

肺炎マイコプラズマ肺炎の病態生理は、宿主の免疫反応が主体である。宿主の過剰な免疫反応により、有効な抗菌薬の投与にも関わらず重篤な臨床像を呈することがまれながらみられる。このような病態にステロイドの全身投与は有効であると考えられる。発熱が7日以上持続し、LDHが480IU/Lを超えている重症肺炎症例に対してステロイド全身投与効果が期待できるとする報告があるが²⁰⁾、ステロイド全身投与の適応の条件や適切な投与方法については今後の検討課題である。したがって、現時点における適応はあくまでも有効な抗菌薬が投与された重篤な肺炎症例であり、診断や抗菌療法が不確実な症例に対しての安易なステロイド投与は控えるべきである。

文 献

- 1) 生方公子ほか. 小児におけるマクロライド高度耐性・肺炎マイコプラズマの大流行. IASR 32:337-9, 2011.
- 2) 黒崎知道ほか. 1次医療機関における肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性. IASR 33:267-8, 2012.
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011. 協和企画 2011;29-49.
- 4) Gotoh K et al, Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay and serology in pediatric community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 18:662-667, 2012.
- 5) Okazaki N, et al. Characteristics of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* strains isolated from patients and induced with erythromycin. Microbiol Immunol 45:617-620, 2001.
- 6) Morozumi M, et al. Macrolide-

resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 16:78-86, 2010.

- 7) Akaike H, et al. In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates in pediatric patients: results from multicenter surveillance. Jpn J Infect Dis 65 : 535–538, 2012.
- 8) Block SL, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. Pediatr Infect Dis J 14:471-477, 1995.
- 9) Harris JA, et al. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. Pediatr Infect Dis J 17:865-871, 1998.

- 10) Smith CB, et al. Shedding of *Mycoplasma pneumoniae* after tetracycline and erythromycin therapy. N Engl J Med 276:1172-1175, 1967.
- 11) Suzuki S, et al. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 50:709-712, 2006.
- 12) 福島正義. 変色菌治療の過去,現在,未来. Niigata Dent J 39: 1 -15, 2009.
- 13) American Academy of Pediatrics. 2012 Report of the committee on infectious diseases. 29th eds, p520,801, 2012.
- 14) Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and Its Role as a Human Pathogen. Clinical Microbiology Reviews 17:697-728, 2004.
- 15) World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet Number 194. 2012 Mar.
- 16) Okada T, et al. Rapid effectiveness of

minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. Clin Infect Dis 55:1642-1649, 2012.

- 17) Powell DA. Mycoplasmal infections. In: Kliegman RM, et al. eds. Nelson Textbook of Pediatrics 19th ed, Elsevier Inc. 2011:1029-1032.
- 18) Shah SS. *Mycoplasma pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases 4th Ed, Elsevier Inc. 2012:993-997.
- 19) Baum SG. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. eds, Principles and Practice of Infectious Diseases 6th Ed, Elsevier Inc. 2005:2271-2280.
- 20) Oishi T, et al. Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. J Infect Chemother 17:803-806, 2011.

成人版

(16歳以上を対象とする)

■治療指針作成の目的と方針

わが国において2011年から2012年において、肺炎マイコプラズマ感染症が大流行した。2013年には流行の兆候はみられなかった(図2)¹⁾。流行した理由は不明であるが、疫学的研究によりマクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症も確認された。小児科領域においては、小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011に追補版が作成され、治療指針がしめされた。一方、成人におけるマクロライド耐性株による感染率に関して、全国レベルのサーベイランスデータはないものの、複数の施設から報告がされている。成人におけるマクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症に対する治療指針は現在のところ存在しない。治療方針を明確にし、治療効率、ならびに将来の耐性化抑制のために、本指針を作成するに至った。本指針は、clinical questionに対する答えという形式で作成する。なお、本指針にて示す治療の推奨は、限られたデータを基にしたexpert opinionが多く、各エビデンスの吟味には至っておらず、「治療ガイドライン」とはしなかった。

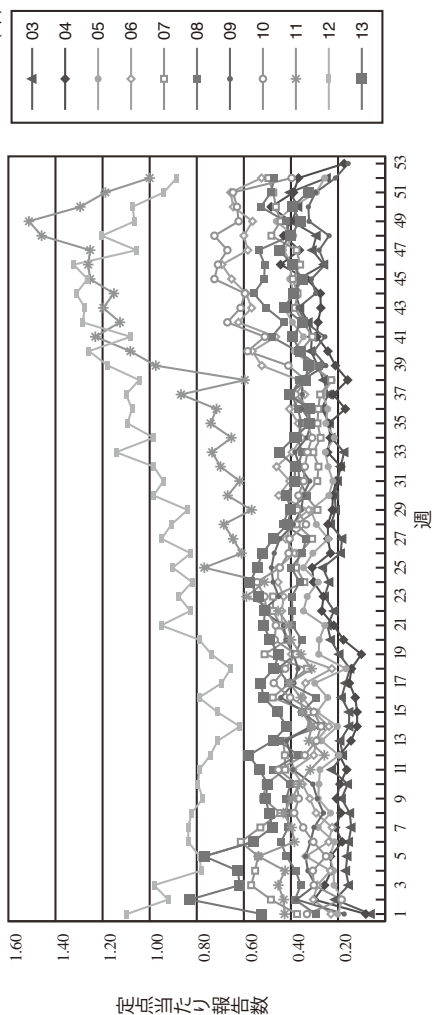
■治療指針SUMMARY (成人版)

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。
2. 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(アジスロマイシンを除く)を推奨する。
3. 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。
4. 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。
5. 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。

CLINICAL QUESTIONS

- # 1. 成人におけるマイコプラズマ肺炎診断の有用な検査方法は？
- # 2. 成人におけるマイコプラズマ肺炎治療の第一選択薬と投与期間は？
- # 3. マイコプラズマ肺炎でマクロライド系薬への耐性を疑う目安は？
- # 4. マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎における選択薬と投与期間は？
- # 5. 呼吸不全を伴うような重症マイコプラズマ肺炎の治療は？

図2. マイコプラズマ肺炎の定点当たり報告数（2013年12月18日現在）¹⁾



1. 成人におけるマイコプラズマ肺炎診断の有用な検査方法は？

急性期の診断法として、LAMP法あるいはQプローブ法などを用いた遺伝子診断、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。

(解説)

マイコプラズマ肺炎の診断、治療については、本邦の成人市中肺炎診療ガイドライン（JRS CAP GL）²⁾ に従い、非定型肺炎と細菌性肺炎の鑑別に用いる項目の判定基準（表3）、ならびに血清診断、遺伝子診断により、マイコプラズマ肺炎を診断し治療を開始することを原則とする。一方で、7つの臨床解析報告から、咳嗽、喘鳴などの臨床症状と発熱や聴診所見などの所見を用いて本症の鑑別が可能であるかを検証したところ、これらの症状、所見のみからは本症の診断が困難であることが報告されている³⁾。

マイコプラズマ肺炎の診断は、特異抗体検出、培養検査、遺伝子検査などによって行われる。呼吸器検体からの*Mycoplasma pneumoniae*の分離培養は確定診断となるが、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ていない。

急性期の診断法として、特異抗体検出法と遺伝子診断法があり、このうち、LAMP（Loop-Mediated Isothermal Amplification）法を用いた遺伝子診断法は、特殊なPCR（Polymerase

Chain Reaction) 機器を必要とせず、迅速性と簡便性に優れた検査法である。実際の臨床における評価でも、LAMP法と培養法との一致率は咽頭拭い液で95.6%、喀痰では98.5%であり、PCR法との一致率も97.8%と非常に高い結果となっている⁴⁾。

また、従来、迅速診断法として血清を用いたイムノクロマトグラフィー (ImmunoCard® Mycoplasma) 法は多用されていた。本法は血清中の特異IgM抗体を検出する方法であるが、肺炎の病像形成から血流中にIgMが検出されるのに3-4日を要し、感染初期に用いると偽陰性を示したり、成人の再感染例ではIgMの上昇が得られないこともある。また、罹患後も長期間陽性となる場合もあるため、迅速診断検査としての有用性は限定的である⁵⁻⁷⁾。2013年6月より、同様のイムノクロマトグラフィー法を用いた方法で、咽頭ぬぐい液を検体とし、マイコプラズマ抗原を検出する迅速診断キットが上市されている。検出感度は60-75%程度であるが、特異度は100%近いと報告されている⁸⁾。成人でのエビデンス集積が必要である。また、Qプローブ法に関しても、成人におけるエビデンスの蓄積が望まれる。

表3. 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別

1. 年齢60歳未満		
2. 基礎疾患がない、あるいは軽微		
3. 頑固な咳嗽がある		
4. 胸部聴診上所見が乏しい		
5. 喀痰がない、あるいは迅速診断法で原因菌らしきものがない		
6. 末梢血白血球数が10,000/ μ l未満である		
1. ～ 5. の 5 項目中、	3 項目以上陽性	非定型肺炎疑い
	2 項目以下陽性	細菌性肺炎疑い
1. ～ 6. の 6 項目中、	4 項目以上陽性	非定型肺炎疑い
	3 項目以下陽性	細菌性肺炎疑い

2. 成人におけるマイコプラズマ肺炎治療の 第一選択薬と投与期間は？

下記抗菌薬を7～10日間投与（AZM（アジスロマイシン）は除く）する

●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 2 g	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

(解説)

成人市中肺炎において、マイコプラズマ肺炎の頻度は高く、症例の多くは40歳代までの青年層にみられ、高齢者においては少ないといえる(図3)⁹⁾。

治療に関して、JRS CAP GL²⁾においては、マクロライド、テトラサイクリン、キノロン系薬の使用を推奨しているが、推奨度(優先順位)については記載されていない。

*in vitro*における*M. pneumoniae*の薬剤に対する感受性試験結果について、マクロライド感性*M. pneumoniae*に対するマクロライド系薬の最小発育阻止濃度(MIC)は極めて低値であり、キノロン、テトラサイクリン系薬のMICはマクロライド系薬に対して比較的高い傾向にある。さらに、千田ら¹⁰⁾の報告では、急性気道感染症における咳嗽の改善度はマクロライド投与のほうが経口セフェム系(β ラクタム系)薬を投与するよ

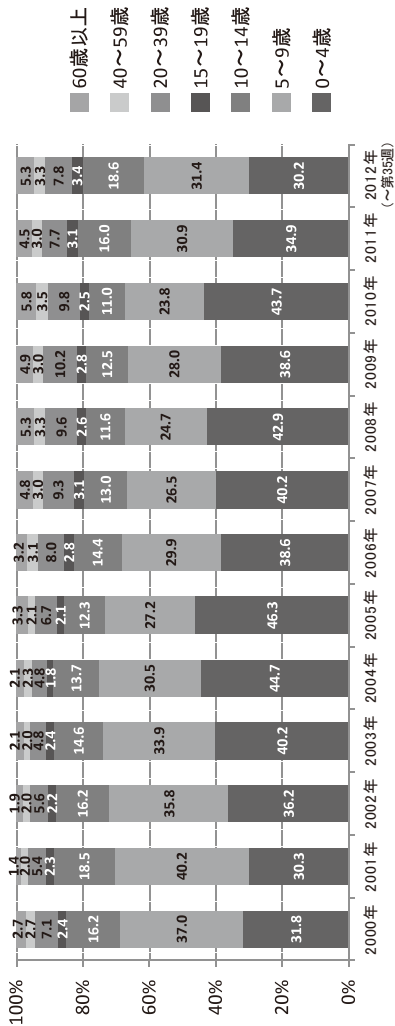
り、良好であったと報告されており、咳嗽を早く改善させ、ひいては、飛沫感染伝播による拡大を防ぐ意味でもマクロライド系薬は合目的である。以上より、成人におけるマクロライド感性マイコプラズマ感染症で外来治療を行う場合は、マクロライド系薬を第一選択とし、続いてテトラサイクリン、キノロン系薬を推奨する。テトラサイクリン系薬とキノロン系薬の有効性を比較した臨床研究はないが、*in vitro*において、キノロン系薬は、*M. pneumoniae*に耐性を誘導することが実験的に証明されている¹¹⁾ こと、ならびに、JRS CAP GL²⁾ においては、肺炎球菌やその他の市中肺炎の原因菌のキノロン耐性を抑制するためにも、マイコプラズマ肺炎が疑われる若年性の肺炎患者に対し初期からのキノロン系薬の使用は避けるべきとしている。一方で、テトラサイクリン系薬は*M. pneumoniae*に対する耐性誘導が起こりにくいことが知られており、耐性化抑制の点から、抗マイコプラズマ薬の中では優れている。しかし、経口テトラサイクリン系薬の使用経験がある実地臨床医は少なく、臨床研究も少なくエビデンスに乏しい。また、高齢者において、マイコプラズマ肺炎は圧倒的に少ないと考えられる。高齢者でリスクを有する患者の肺炎では、レスピラトリーキノロン系薬の使用を行うべきである。

入院加療が必要な場合は、前述の耐性化の抑制の観点からテトラサイクリン系薬の注射薬の使用

を第一選択として推奨する。

各抗菌薬の投与期間について、成人マイコプラズマ肺炎に対する適正な使用期間については、エビデンスに乏しい。JRS CAP GL²⁾においても、成人のマイコプラズマ感染症に対する各種抗菌薬の投与期間について記載はない。Miyashitaらの研究における試験デザインでは7日～14日の投与期間が設定され、結果として、7日間投与が最も多く、平均8日間使用されていた¹²⁾。以上より、expert opinionとして投与期間は7～10日が妥当であると考えられる。

図3. マイコプラズマ肺炎の年別・年齢群別割合（2000～2012年第35週）⁹⁾



#3. マイコプラズマ肺炎でマクロライド系薬への耐性を疑う目安は？

マクロライド系薬投与後、48－72時間で解熱しない場合は、マクロライド耐性マイコプラズマ感染症を疑う。

(解説)

小児科領域では、マクロライド感性*M. pneumoniae*による肺炎をマクロライド系薬で治療すると投与後48時間後には80%以上の症例で解熱がみられる。一方、マクロライド耐性*M. pneumoniae*による肺炎の約55－70%では、解熱が見られないと報告されている¹³⁻¹⁵⁾。Miyashitaらの報告による成人での解析において、マクロライド耐性株による症例と感性株による症例を比較したところ、マクロライド感性株による感染症では71%の症例において、マクロライド投与後48時間以内に解熱が得られたが、マクロライド耐性株では28%の症例でしか解熱が得られなかった¹²⁾。成人のマクロライド耐性*M. pneumoniae*による感染症は、小児と同様に約70%の症例で、解熱が得られないことになるため、成人においても、小児同様にマクロライド系薬投与後48－72時間での解熱の有無によりマクロライドの有効性を評価してもよいと考えられる。

4. マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎における選択薬と投与期間は？

マクロライド系薬に対する効果が乏しい場合は、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症を疑い、下記の抗菌薬に変更することを推奨する。下記抗菌薬を7～10日間投与する。

●外来治療

第 1 選択			
MINO(ミノサイクリン)	経口	1 回 100mg	1 日 2 回
第 2 選択			
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
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

(解説)

マクロライド耐性*M. pneumoniae*に対して、キノロン系薬、テトラサイクリン系薬の抗マイコプラズマ活性は保たれている(表4)^{12,16-18)}。これらのデータの中で、成人に限った薬剤感受性試験結果は、Miyashitaらの報告にある表5に示すデータ¹²⁾のみであり、検討症例数が少ないために、小児由来の菌株との単純な比較はできないが、ほぼ同様の傾向を示しており、成人に罹患する株の薬剤感受性パターンが大幅に異なるとは考え難い。

また、小児における疫学データでは、マクロライド系薬の前投与があり、症状の改善がなければ耐性率は90%以上であるが、マクロライド系薬の前投薬与がないときの耐性率は50%以下である¹⁹⁾。本邦における*M. pneumoniae*の抗マイコプラズマ薬に対する薬剤感受性の疫学データからは、マクロライド耐性株が増加していることが推測されているが、成人における正確なマクロライド耐性マイコプラズマの検出頻度や耐性化の危険因子は不明である。本感染症が飛沫感染などで伝搬することが多い背景から、成人における耐性率が小児と比較して異なるとは考え難い。しかし、マクロライド耐性マイコプラズマ感染症の症例は、成人での報告は小児に比較すると少ないのが現状である^{12,20)}。マクロライド耐性*M. pneumoniae*は、感性株に比較して発育速度が遅く、小児に比較して免疫応答に優れる成人では

培養検査でマクロライド耐性*M. pneumoniae*が検出されづらいことも指摘されている^{21, 22)}。

マクロライド耐性マイコプラズマ肺炎においては、経口薬、注射薬ともにテトラサイクリン系薬を代替薬の第一候補とする。テトラサイクリン系薬は小児における治療効果の検討において、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症における菌のeradicationの高さと早さ、解熱までに有する時間もキノロン系薬より短いことが証明されている^{14, 15)}。さらには、前述のように耐性を生みづらいといった背景から、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症では理想的な代替薬となる。一方、肝機能障害などは比較的にみられやすい副作用で、十分にモニターしながら使用することが重要である。

今後、キノロン系薬の頻用により、マクロライド系薬に加えてキノロン系薬にも耐性のマイコプラズマが出現、流行してしまった場合、小児領域におけるマイコプラズマ肺炎治療が極めて困難な状況に陥る可能性があり、成人のマイコプラズマ肺炎治療においてキノロン耐性菌が産生されないよう留意することは、マイコプラズマ肺炎全体の治療において非常に重要な問題である。

抗菌薬の投与期間について、成人におけるマクロライド耐性肺炎マイコプラズマ感染症に対する適正な使用期間について検討された研究はないが、expert opinionとして前述のように7～10日が妥当であると考えられる。

表4. 各種抗菌薬の臨床分離マクロライド感性、耐性 *Mycoplasma pneumoniae* に対する抗マイコプラズマ活性 (文献18より)

Antimicrobial agent	FH ¹⁾	MIC (μg/ml) for :					
		Macrolide – sensitive <i>M. pneumoniae</i> (n=66)			Macrolide – resistant <i>M. pneumoniae</i> (n=124)		
		Clinical isolate			Clinical isolate		
		Range	50%	90%	Range	50%	90%
Erythromycin	0.0039	0.001 – 0.0078	0.0039	0.0078	128 – >128	>128	>128
Clarithromycin	0.002	0.001 – 0.0156	0.002	0.0039	128 – >128	>128	>128
Azithromycin	0.00025	0.000125 – 0.001	0.00025	0.0005	16 – >128	64	128
Rokitamycin	0.0156	0.0039 – 0.0313	0.0078	0.0156	0.0625 – 1	0.25	0.5
Clindamycin	2	0.25 – 4	1	2	32 – >128	128	>128
Minocycline	1	0.25 – 2	1	2	0.25 – 4	1	2
Tetracycline	0.5	0.25 – 1	0.5	0.5	0.25 – 1	0.5	0.5
Tosufloxacin	0.25	0.125 – 0.5	0.25	0.5	0.125 – 0.5	0.25	0.5
Garenoxacin	0.0313	0.0156 – 0.0625	0.0313	0.0625	0.0156 – 0.125	0.0313	0.0625
Levofloxacin	0.5	0.5 – 1	0.5	0.5	0.25 – 1	0.5	0.5
Moxifloxacin	0.0625	0.0625 – 0.125	0.125	0.125	0.0313 – 0.125	0.0625	0.125

¹⁾ : Reference strain

表 5. 各種抗菌薬の臨床分離マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* に対する抗マイコプラズマ活性 (成人、小児別)

Antimicrobial agent	Reference strain FH	MIC ($\mu\text{g/ml}$) for :					
		Isolates from adolescent and adult patients (n=13)			Isolates from pediatric patients (n=125)		
		Range	50%	90%	Range	50%	90%
Erythromycin	0.0039	128 - >128	>128	>128	128 - >128	>128	>128
Clarithromycin	0.002	128 - >128	>128	>128	128 - >128	>128	>128
Azithromycin	0.00025	16 - >128	64	128	16 - >128	64	128
Rokitamycin	0.0156	0.0156 - 0.25	0.0625	0.25	0.0625 - 1	0.25	0.5
Clindamycin	2	64 - >128	128	>128	32 - >128	128	>128
Minocycline	1	0.25 - 2	1	2	0.25 - 4	1	2
Tetracycline	0.5	0.25 - 1	0.5	0.5	0.25 - 1	0.5	0.5
Tosufloxacin	0.25	0.125 - 0.5	0.25	0.5	0.125 - 0.5	0.25	0.5
Garenoxacin	0.0313	0.0156 - 0.0625	0.0313	0.0625	0.0156 - 0.125	0.0313	0.0625
Levofloxacin	0.5	0.5 - 1	0.5	0.5	0.25 - 1	0.5	0.5
Moxifloxacin	0.0625	0.0625 - 0.125	0.125	0.125	0.0313 - 0.125	0.0625	0.125

5. 呼吸不全を伴うような重症マイコプラズマ肺炎の治療は？

呼吸不全を伴う重症マイコプラズマ肺炎では、適切な抗マイコプラズマ薬を使用すると同時に、ステロイドの全身投与を行う。投与例として、適切な抗マイコプラズマ薬とメチルプレドニゾロン 500－1000mg/日 3－5 日間の併用投与を推奨する。

(解説)

成人におけるマイコプラズマ肺炎の予後はきわめて良好であるが、呼吸不全を呈する症例も少なからず経験される。重症マイコプラズマ肺炎の病態は、*M. pneumoniae*に対する過剰な免疫応答がその主体と考えられており、抗炎症作用を狙ったステロイド薬の全身投与が必要となる^{23, 24)}。重症化する危険因子について前向き疫学研究はないが、Miyashitaらの報告では、227例のマイコプラズマ肺炎症例（13例が人工呼吸器を要した）で、急性呼吸不全を呈した症例は、呼吸不全がなかった症例に比較して、適切な抗マイコプラズマ薬の投与が遅れたことが呼吸不全を呈した要因としてあげられている²³⁾。また、Izumikawaらのretrospectiveなレビューでも、検討された52例のうち、41例で抗マイコプラズマ薬以外の抗菌薬が使用されており、適切な初期治療が呼吸不全発症の予防として重要であると報告されている²⁴⁾。

一方、マクロライドに対する耐性化と呼吸不全発症の関係について検討された研究はいまのところ存在せず、今後の研究成果が待たれる。

ステロイドの投与量、投与期間についてもエビデンスに乏しいが、Miyashitaらの報告では、人工呼吸を要した13例中の9例で高用量のステロイドが使用された²³⁾とあり、Izumikawaらの検討でも、呼吸不全を伴った成人マイコプラズマ肺炎症例のうち、ステロイド薬が使用された18例のうち7例は、メチルプレドニゾロンを500mg/日以上で開始され、全例、5日以内に呼吸不全が改善したと報告されている²⁴⁾。

Expert opinionとして、呼吸不全を呈するマイコプラズマ肺炎に対しては、適切な抗マイコプラズマ薬とメチルプレドニゾロン500－1000mg/日3－5日間の併用投与を行うことを推奨する。

文献・参考資料

- 1) IDWR 第 15 巻 第 51 号, 2013.
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会、成人市中肺炎診療ガイドライン、東京、杏林社、2007
- 3) Wang K, Gill P, Perera R, Thomson A, Mant D, Harnden A. Clinical symptoms and signs for the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children and adolescents with community-acquired pneumonia. Cochrane Database Syst Rev 10:CD009175, 2012.
- 4) 山口恵三、館田一博、中森祥隆、柴山明義、岩田 敏、松原啓太、荘司 路、本間 栄、佐野 剛、村上日奈子、濱崎雄平、田代克弥、林真一郎、永沢善三、泉 信有、仲 剛、土志田健、蝶名林直彦、内山 伸：杉浦秀子：LAMP 法を用いた *Mycoplasma pneumoniae* と *Legionella* spp. による呼吸器感染症の迅速診断試薬の評価：医学と薬学 58:565-571, 2007.
- 5) Waris ME, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpää R, Mertsola J,

Ruuskanen O. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. J Clin Microbiol 36:3155–3199, 1998.

- 6) Nir-Paz R, Michael-Gayego A, Ron M, Block C. Evaluation of eight commercial tests for *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in the absence of acute infection. Clin Microbiol Infect 12:685–688, 2006.
- 7) Ishii H, Yamagata E, Murakami J, Shirai R, Kadota J. A retrospective study of the patients with positive ImmunoCard Mycoplasma test on an outpatient clinic basis. J Infect Chemother 16:219–222, 2010.
- 8) 波多野修一、駒澤克孝、西村真一郎、藤江篤志、大野令央義、川口浩史、小林正夫、高尾信一：マイコプラズマ感染症検査法の検討ーマイコプラズマ抗原迅速診断キットの有用性についてー 小児科臨床 66: 2105-2115, 2013.
- 9) IDWR 第 14 巻 第 35 号 <注目すべき感染症>マイコプラズマ肺炎, 2012.

- 10) 千田金吾、黄川田啓子、岸本肇、山崎晃、妹川史朗、小清水直樹、渡辺春充、松井隆、小川博示、貝田勇介、黒石重城、白井正浩、仲田千穂、菅沼秀基、戸舘亮人、永山雅晴 静岡県外来抗菌薬研究会：急性気道感染症に対する経口抗菌薬投与の意義について－マクロライド系薬とセフェム系薬の比較－ 日本医事新報 4289: 62 -67, 2006.
- 11) Gruson D, Pereyre S, Renaudin H, Charron A, Bébéar C, Bébéar CM. In vitro development of resistance to six and four fluoroquinolones in *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma hominis*, respectively. Antimicrob Agents Chemother 49:1190-1193, 2005.
- 12) Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, Ouchi K, Okimoto N. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adolescents and adults: clinical findings, drug susceptibility, and therapeutic efficacy. Antimicrob Agents Chemother 57:5181-5185, 2013.
- 13) Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, Okazaki

N, Suzuki I, Andoh T, Matsuoka M, Kenri T, Arakawa Y, Sasaki T. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 50:709-712, 2006.

- 14) Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, Chiba N, Iwata S, Ubukata K. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in a 2011 outbreak among Japanese children. Clin Infect Dis 55:1642-1649, 2012
- 15) Kawai Y, Miyashita N, Kubo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, Saito A, Kondo E, Teranishi H, Ogita S, Tanaka T, Kawasaki K, Nakano T, Terada K, Ouchi K. Therapeutic efficacy of macrolides, minocycline, and tosufloxacin against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 57:2252-2258, 2013.
- 16) Okazaki N, Ohya H, Sasaki T.

Mycoplasma pneumoniae isolated from patients with respiratory infection in Kanagawa Prefecture in 1976-2006: emergence of macrolide-resistant strains. Jpn J Infect Dis 60:325-326, 2007.

- 17) Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. J Infect Chemother 16:78-86, 2010
- 18) Akaike H, Miyashita N, Kubo M, Kawai Y, Tanaka T, Ogita S, Kawasaki K, Nakano T, Terada K, Ouchi K; Atypical Pathogen Study Group. In vitro activities of 11 antimicrobial agents against macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* isolates from pediatric patients: results from a multicenter surveillance study. Jpn J Infect Dis 65:535-538, 2012.
- 19) 黒崎知道、尾内一信：1 次医療機関における肺炎マイコプラズマのマクロライド耐性 IASR 33:267-368, 2012.

- 20) Isozumi R, Yoshimine H, Morozumi M, Ubukata K, Ariyoshi K. Adult community-acquired pneumonia caused by macrolide resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Respirology* 14:1206-1208, 2009.
- 21) 大屋日登美、成田光生、鈴木五三男、渡辺祐子、黒木俊郎、岡崎則男：試験管内でセレクションされたマクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* について エリスロマイシンとクラリスロマシンにおける耐性菌セレクションの比較 日本マイコプラズマ学会誌 36:58-61, 2010.
- 22) 大屋日登美、成田光生、小田洋一郎、古川一郎、渡辺祐子、黒木俊郎、岡崎則男：試験管内でセレクションされたマクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* について アジスロマイシンとロキタマイシンにおける耐性菌セレクションの比較 日本マイコプラズマ学会誌 37:55-58, 2011.
- 23) Miyashita N, Obase Y, Ouchi K, Kawasaki K, Kawai Y, Kobashi Y, Oka M. Clinical features of severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

in adults admitted to an intensive care unit. J Med Microbiol 56 : 1625 – 1629, 2007.

- 24) Izumikawa K, Izumikawa KI, Takazono T, Kosai K, Morinaga Y, Nakamura S, Kurihara S, Imamura Y, Miyazaki T, Tsukamoto M, Yanagihara K, Hara K, Kohno S. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia : a review of the Japanese literature. J Infect Chemother 20 : 181 – 185, 2014.

本指針作成に関わる利益相反について

各作成委員に利益相反の報告を義務づけた。利益相反について、日本マイコプラズマ学会事務局にて保管、管理し、必要に応じて公開可能である。

肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針

定価 700 円 (税別)

2014 年 8 月 1 日 初版 第 1 刷発行
2014 年 12 月 22 日 第 2 刷発行
2016 年 8 月 10 日 第 3 刷発行
2016 年 12 月 1 日 第 4 刷発行
2017 年 10 月 1 日 第 5 刷発行
2019 年 7 月 10 日 改訂 第 6 刷発行

発行者／日本マイコプラズマ学会理事長 桑野 剛一

発行所／日本マイコプラズマ学会事務局

〒 830-0011 福岡県久留米市旭町 67

久留米大学医学部感染医学講座基礎感染医学部門内
(担当：山本 武司)

TEL : 0942-31-7548 FAX : 0942-31-0343

E-mail address : mycoplasma@med.kurume-u.ac.jp

ホームページ <http://square.umin.ac.jp/jsm/>

- ・本書の一部あるいは全部を無断で複写複製することは、法律で認められた場合を除き、著作権の侵害となります。定価はカバーに表示してあります。

印刷・製本／(有)ヤマモト企画

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-9907901-0-3 C3047



9784990790103



1923047007001

ISBN978-4-9907901-0-3

C3047 ¥700E

定価 本体700円(税別)