

NPO健康医療開発機構：第28回健康医療ネットワークセミナー講演

急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化する マイコプラズマ感染症への先端医療戦略

A novel therapeutic strategy for Mycoplasma Infectious Diseases to present
diverse symptoms from acute to chronic and intractable diseases

エムバイオテック株式会社
マイコプラズマ感染症研究センター
代表取締役/センター長 松田和洋

略歴

研究・開発経歴

1985年～現在 山口大学医学部第三内科入局(血液・内分泌・糖尿病・膠原病)
1987年～1990年 山口大学医学部寄生体学教室(山本直樹教授)にて研究
1985年～1990年 山口大学大学院 医学研究科 博士課程
1987年～1990年 国立予防衛生研究所細胞免疫部研究生
1991年～1993年 東京医科歯科大学医学部微生物学教室非常勤講師
1993年～1998年 東京医科歯科大学医学部微生物学教室助手
1995年～1997年 Johns Hopkins 大学留学
1997年～1998年 米国国立予防衛生研究所(NIH)留学
1998年～2005年 国立がんセンター研究所主任研究官

2005年～現在 エムバイオテック株式会社を創設 取締役
2005年～2006年 山口大学地域共同開発センター客員教授
2005年～2009年 (独)産業技術総合研究所生物情報解析研究センター客員研究員
2008年～現在 エムバイオテック株式会社代表取締役
2009年～2011年 (独)産業技術総合研究所バイオメディシナル情報研究センター 招聘研究員
タスクフォースプロジェクト「マイコプラズマ感染症ワクチンの技術開発」の代表研究者
2012年～現在 エムバイオテック株式会社マイコプラズマ感染症研究センターセンター長
(独)中小企業基盤整備機構千葉大亥鼻イノベーションプラザに研究所を設置

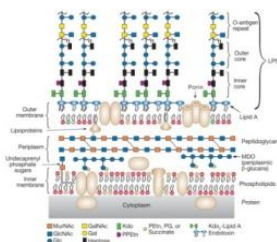
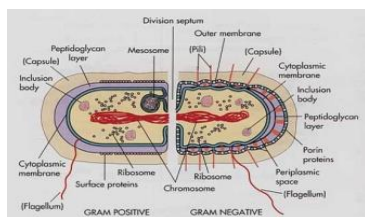
研究テーマ

- 血液内科での臨床経験から、感染症による発がん、炎症や自己免疫疾患などの関連を一貫した研究テーマとして研究を継続
- 基礎研究を志した目的は、難病で苦しむ人を救済できるような研究をし、その成果を臨床に生かしたいという思い。
- 脂質抗原はNKT 細胞を介して免疫調節機構に働き、感染症・自己免疫疾患・がん免疫において重要な役割をしています。そこで、脂質解析から重要な情報が得られるのではないかと考え、エイズおよび HTLV-I感染における免疫細胞の糖リン脂質の解析を始めました。

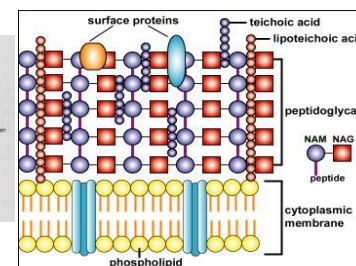
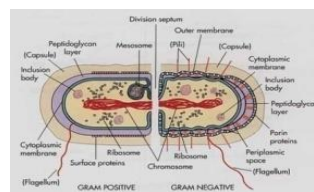
新しい免疫のしくみからのアプローチが突破口に

脂質抗原の分子構造の解明から、原因特異的な診断やワクチンが可能に

リポポリサッカライド

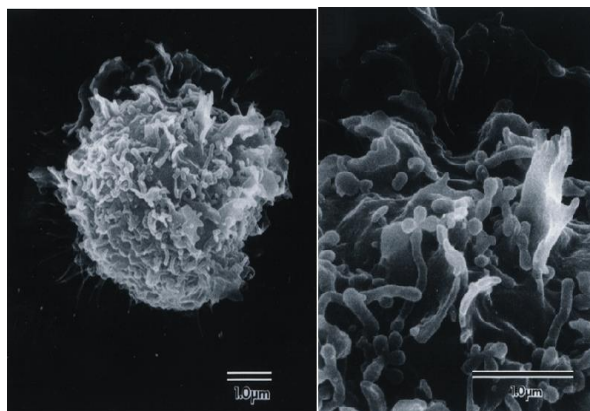
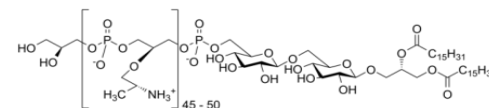


リポテイコ酸

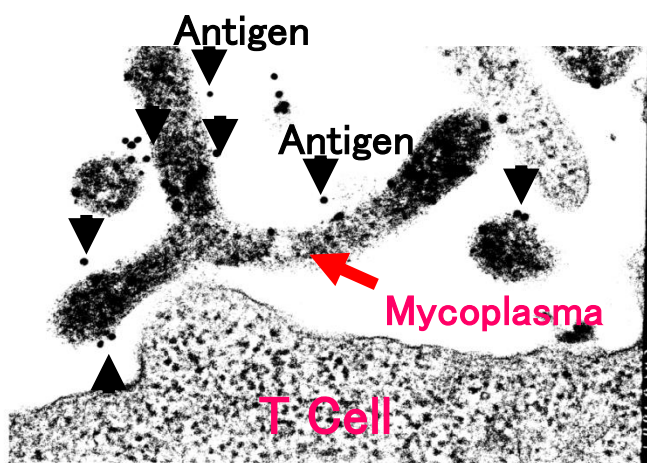


Anti-cancer effect, Adjuvant

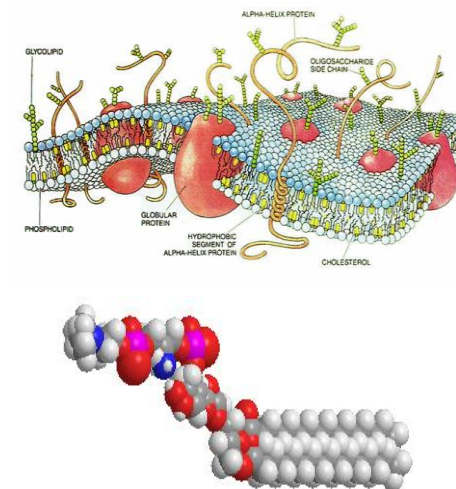
マイコプラズマ脂質抗原



Scanning electron micrograph of
Mycoplasma-infected cell



immune electron micrograph



Mycoplasma lipid-antigen

本日の内容

- “マイコプラズマ感染症”のスペクトラム – 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化
- 従来の”マイコプラズマ感染症”診断における巨大な盲点
- 免疫の最先端研究技術 - マイコプラズマ脂質抗原(NKT細胞制御)
- 感染状態の的確な把握を可能にしたマイコプラズマ脂質抗原抗体測定法
- マイコプラズマ感染症ワクチン及び創薬
- “マイコプラズマ感染症”の先端医療
- 将来展望

高齢者の肺炎



**インフルエンザ感染時や
慢性疾患のある方は要注意**

肺炎は、感染する環境や病原微生物によっていくつかの種類に分けられ、それぞれ症状や治療方が異なります。**マイコプラズマ**やクラミジア、黄色ブドウ球菌、緑膿菌などのほか、数多くの病原体が肺炎の原因になります。が、日常でかかる肺炎の原因菌で最も多いのが「肺炎球菌」です。



ういず安心倶楽部 11月号
2014年10月25日発行
発行・編集元
/株式会社ウイズネット
より抜粋(表紙、4,5ページ)

“マイコプラズマ感染症”とは？

- マイコプラズマは、急性気管支炎の原因の第1位。肺炎の原因の第3位。
- **全身性の血管炎/神経炎**であり、喘息・関節炎・腎炎・髄膜炎・脳炎・血管炎・皮膚炎などを引き起こす。
- マイコプラズマ感染症は、肺炎のみでなく、全身性のスペクトラム疾患であり、多彩な症状と多様な臨床経過が特徴
- リウマチ性疾患や神経系疾患などと区別の難しい、多彩な症状を呈する。

多彩な皮疹



⇒ アトピー・アレルギー
・皮膚美容

- ・ 多形滲出性紅斑
- ・ スティーブンス・ジョンソン症候群←薬疹との区別
- ・ 皮膚血管性紫斑病(シェーライン・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

マイコプラズマ感染症の合併症のひとつであるスティーブンス・ジョンソン症候群



FRIDAY 2011年11.30-12.7号
合併症で死亡も！マイコプラズマ肺炎の予防法



- ・ 薬疹とは、薬を内服したり注射したりすることにより生ずるさまざまな皮膚症状の総称)のことです。薬疹には、軽いものから死に至るものまで、さまざまな種類のものがあり、重症薬疹には、スティーブンス・ジョンソン症候群があります。

皮膚症状

多形滲出性紅斑

マイコプラズマ感染症でよく診られる典型的な湿疹

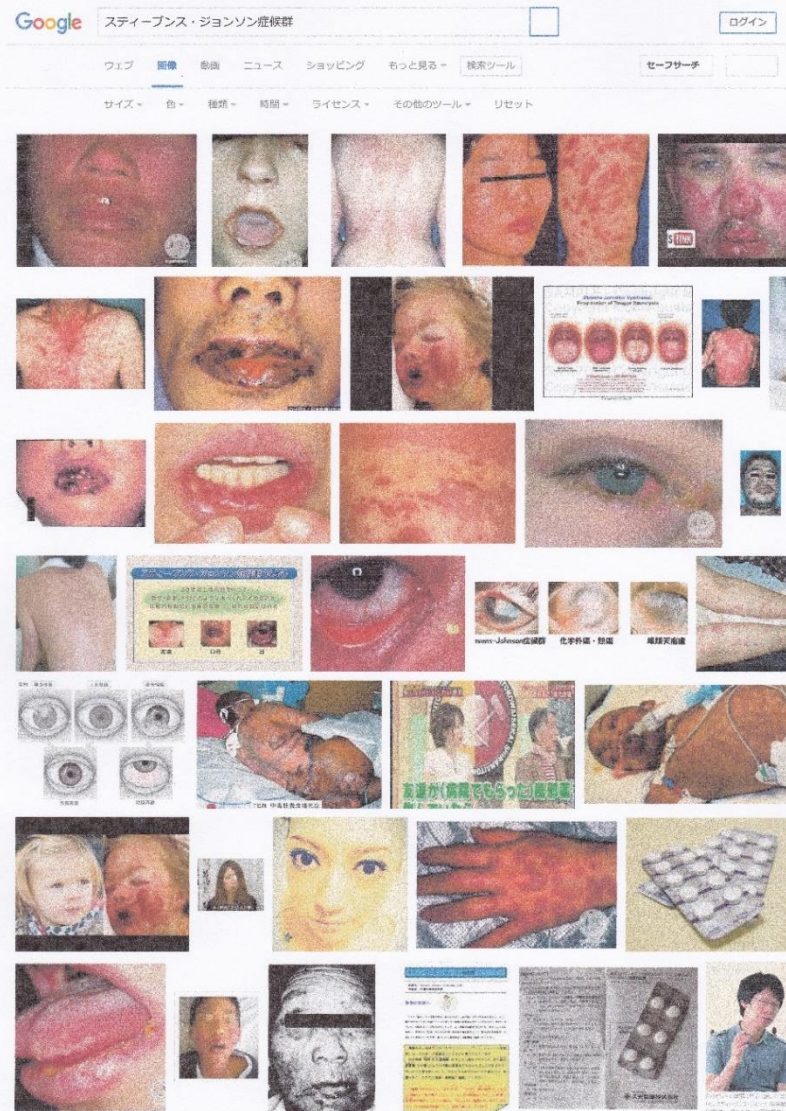
Erythema multiforme due to
Mycoplasma pneumoniae
infection in two children.
Pediatr Dermatol 2006;23:
546e55.



皮膚症状 スティーブンス ・ジョンソン症候群

多形滲出性紅斑の
重症型

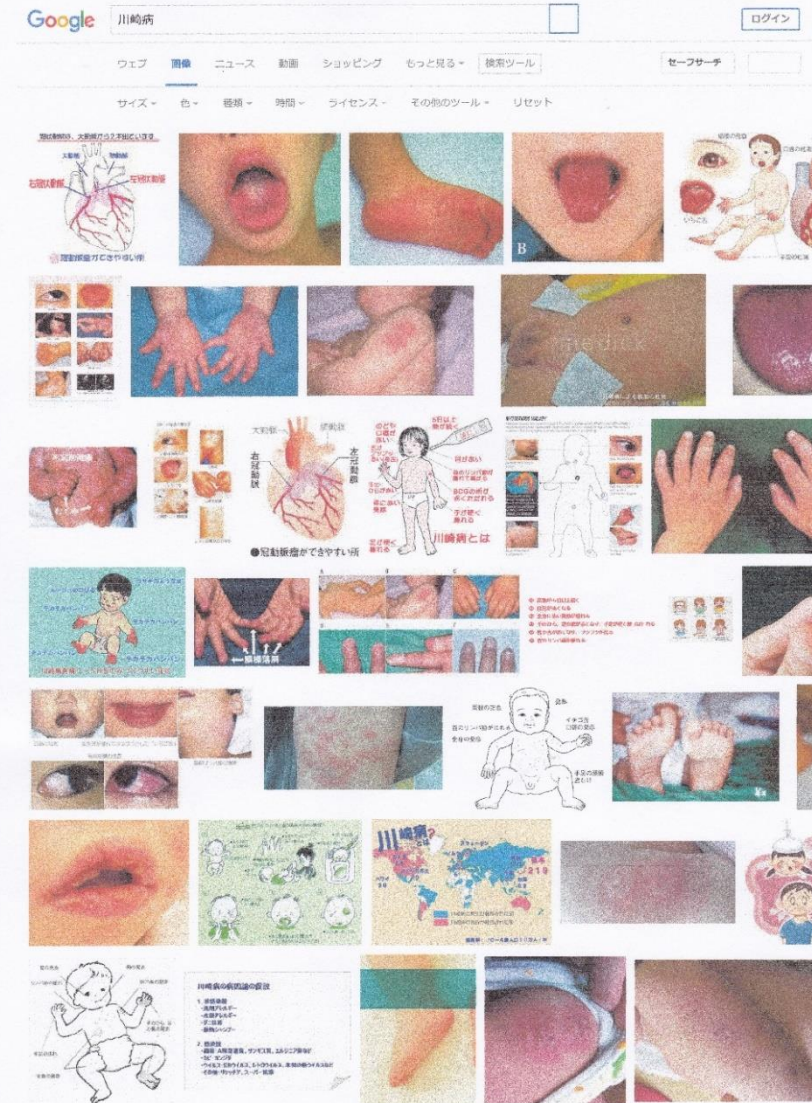
Mycoplasma pneumoniae
infection with incomplete
Stevens-Johnson syndrome.
Lancet Infect Dis
2008;8:586e7.



皮膚症状 川崎病

川崎病は小児の免疫難病です。マイコプラズマ感染症でも同様の症状を呈することがあります。

Mycoplasma pneumoniae infection in patients with Kawasaki disease. Korean J Pediatr 2011;54:123e7.

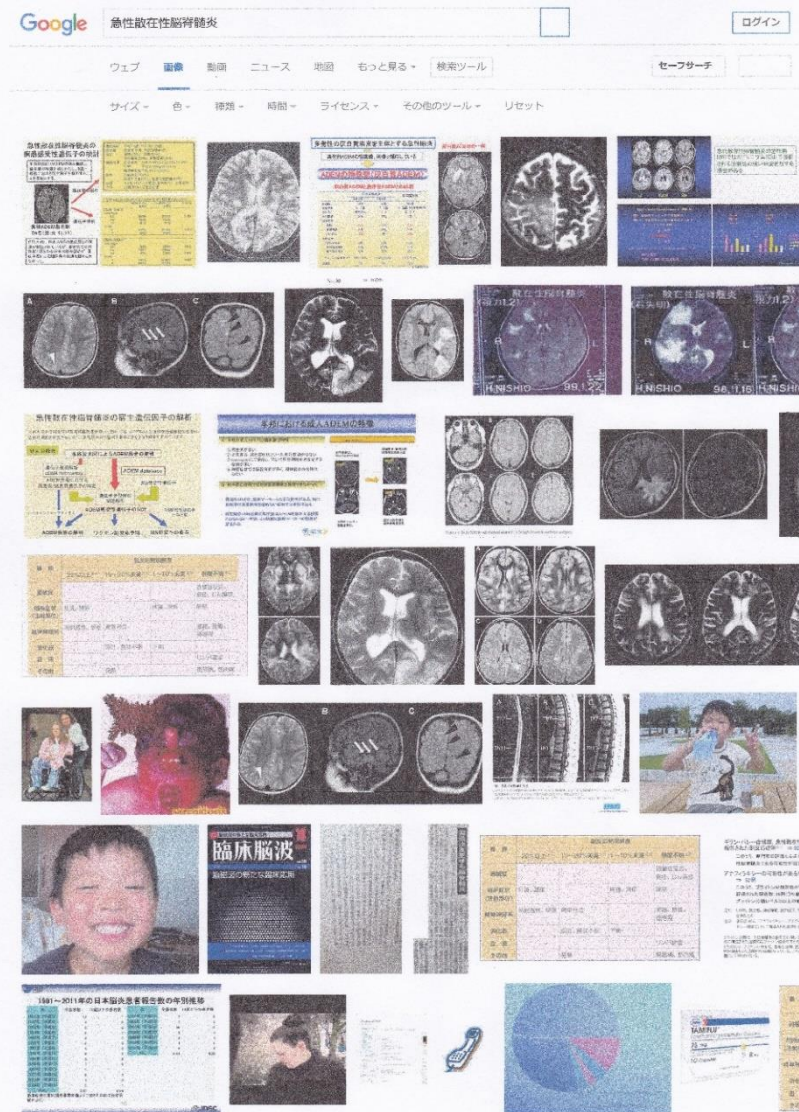


川崎病の症状

- 初期は急性熱性疾患(急性期)として全身の血管壁に炎症が起き、多くは1～2週間で症状が治まるが、1ヶ月程度に長引くこともあり、炎症が強い時は脇や足の付け根の血管に瘤が出来る場合もある。心臓の血管での炎症により、冠動脈の起始部近くと左冠動脈の左前下行枝と左回旋枝の分岐付近に瘤が出来やすい。急性期の血管炎による瘤の半数は、2年以内に退縮(リグレッション)するが、冠動脈瘤などの後遺症を残す事がある。
- 主要症状は以下の6つである。
 - 5日以上続く原因不明の発熱(ただし治療により5日未満で解熱した場合も含む)
 - 両側眼球結膜の充血
 - 四肢の末端が赤くなり堅く腫れる(手足の硬性浮腫、膜様落屑)
 - 皮膚の不定型発疹
 - 口唇が赤く爛れる、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
 - 有痛性の非化膿性頸部リンパ節腫脹
- 以上6つの主要症状のうち5つ以上を満たすものを本症と診断するが、5つに満たない非典型例も多い。発熱、発赤、リンパ節腫脹などは乳幼児期のウイルス感染症でも極一般的に認める症状であり、確定診断には困難を伴う。主要症状には含まれていないが、乾癬様皮疹、麻痺性イレウス、低アルブミン血症、BCG接種部位の発赤・痂皮形成などは留意すべき所見とされる。

神経症状

急性散在性脳脊髄炎



マイコプラズマ感染症 (*M. pneumoniae*)

- 小児科領域において肺炎を中心とした呼吸器感染症の原因として重要ですが、時として中枢神経系合併症をひき起こすことがあります。
- 中枢神経系合併症の頻度は、2～7%とされています。最も多い神経障害は、脳炎、髄膜脳炎であり、ついで多発神経炎、小脳炎、脊髄炎、脳血管障害、筋炎が知られています。

家族内、学校、寮、オフィスでの蔓延や遷延化

- **マイコプラズマ肺炎の患者の側で眠るとマイコプラズマに感染する危険性が高いことを指摘する調査研究**
 - 7Yong Wang, Shaofu Qiu, Guang Yang, Lixue Song, Wenli Su, Yuanyong Xu, Leili Jia, Ligui Wang, Rongzhang Hao, Chuanfu Zhang, Jingmei Liu, Xiuping Fu, Jinrong He, Jingshan Zhang, Zhenjun Li and Hongbin Song; An Outbreak of Mycoplasma pneumoniae Caused by a Macrolide-Resistant Isolate in a Nursery School in China; Antimicrobial Agents Chemotherapy 2012(July), Vol. 56(No. 7):p. 3748-3752.
- **マイコプラズマ感染によると考えられる脳炎あるいは急性散在性脳脊髄炎(ADEM: acute disseminated encephalomyelitis)、マイコプラズマ感染による重篤な神経系疾患の多発が考えられ、学校閉鎖**
 - 呼吸器症状などが顕著でなくても髄膜炎などのほかの症状から発症することがあるので注意が必要です。
 - Nicholas D. Walter, Gavin B. Grant, Utpala Bandy, Nicole E. Alexander, Jonas M. Winchell, Hannah T. Jordan, James J. Sejvar, Lauri A. Hicks, David R. Gifford, Nicole T. Alexander, Kathleen A. Thurman, Stephanie B. Schwartz, Penelope H. Dennehy, Nino Khetsuriani, Barry S. Fields, Michael T. Dillon, Dean D. Erdman, Cynthia G. Whitney, and Matthew R. Moore; Community Outbreak of Mycoplasma pneumoniae Infection: School-Based Cluster of Neurologic Disease Associated with Household Transmission of Respiratory Illness; The Journal of Infectious Diseases 2008; 198 (1 November):p. 1365-1374.
- **非喫煙者に比べ喫煙者の方がマイコプラズマによる呼吸器感染症にかかりやすい。**
 - Eyal Klement, Deborah F. Talkington, Oshri Wasserzug, Raid Kayouf, Nadav Davidovitch, Roger Dumke, Yael Bar-Zeev, Merav Ron, Jonathan Boxman, W. Lanier Thacker, Dana Wolf, Tsilia Lazarovich, Yonat Shemer-Avni, Daniel Glikman, Enno Jacobs, Itamar Grotto, Colin Block, and Ran Nir-Paz; Identification of Risk Factors for Infection in an Outbreak of Mycoplasma pneumoniae Respiratory Tract Disease; Clinical Infectious Diseases 2006(15 November); 43: p. 1239-1245.

髄膜炎・脳炎とマイコプラズマ感染症

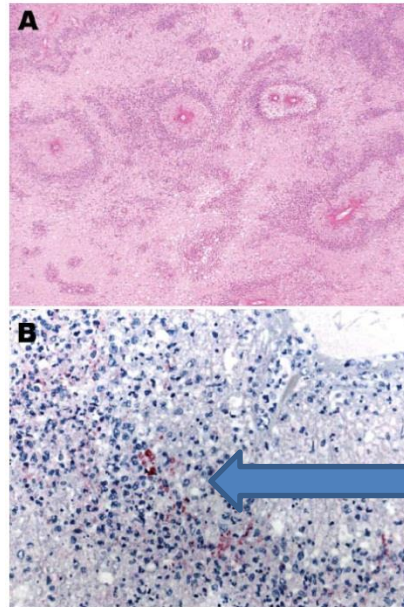
- The clinical manifestations included fever (94%), altered consciousness (65%), seizure (41%), personality or behavior changes (29%), meningeal sign (24%), visual hallucination (24%), ataxia (12%), Guillain-Barré syndrome (6%), blurred vision (6%), and aphasia (6%). Respiratory symptoms and signs were found in 76% of the patients.
- Mycoplasma pneumoniae encephalitis in childhood. J Microbiol Immunol Infect. 2002 35:173

中枢神経系の微小血管炎・神経炎

Neuroinvasion by *Mycoplasma pneumoniae* in Acute Disseminated Encephalomyelitis

Bernhard Stamm,* Michael Moschopoulos,*
Hansjoerg Hungerbuehler,* Jeannette Guarner,†
Gillian L. Genrich,† and Sherif R. Zaki†

ADEM



多数の微細血管周囲に
脱髄・壊死

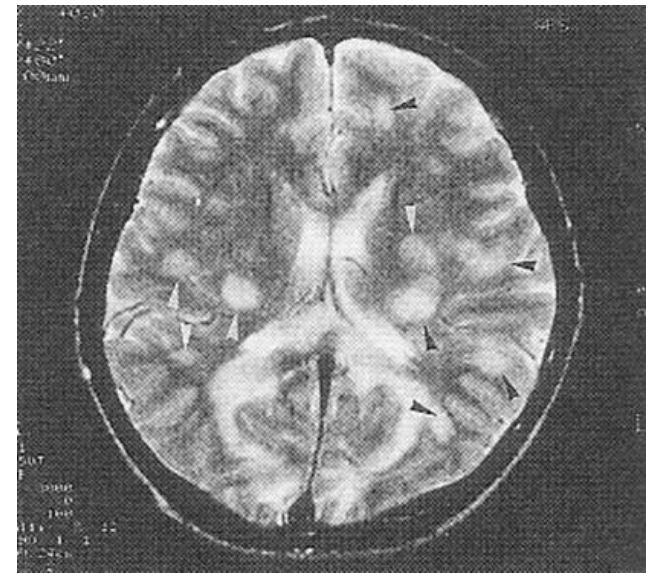
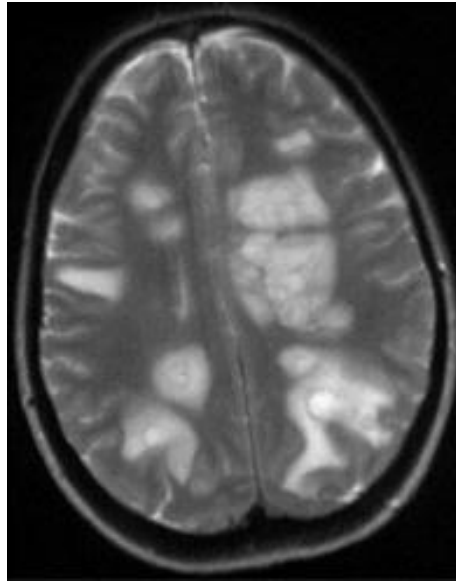
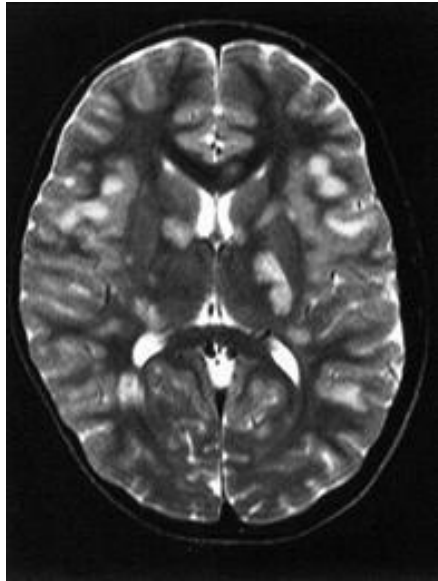
Figure. A) Subcortical cerebral white matter with numerous perivascular foci of demyelination and necrosis (hematoxylin and eosin stain, original magnification $\times 40$). B) Immunohistochemical evidence of *Mycoplasma pneumoniae* antigen inside macrophages present in the perivascular inflammatory infiltrate (immunohistochemical assay performed by using the monoclonal anti-*M. pneumoniae* antibody and naphthol fast red as counterstain, original magnification $\times 50$).

侵入増殖した
マイコプラズマ・ニューモニエ

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←国内で推定1000~3000人が死亡 (Hib 50人)
- 毛細血管 (BBB) を通過し神経組織に侵入・増殖
- PCR で陰性だからと言ってマイコプラズマ感染症を否定できない！！

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)と 多発性硬化症(MS)の区別 ⇒ 難しい



Seminars in Pediatric Infectious Diseases Volume 14, Issue 2, April 2003
Pediatric Infections of the Central Nervous System
Mycoplasma pneumoniae encephalitis/Acute disseminated encephalomyelitis

朝倉書店 内科学第7版 p1848

- マイコプラズマ感染症による急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、多発性硬化症(MS)との区別はむずかしい。
- 肺がんの脳転移？

多発性硬化症 multiple sclerosis (MS)

- MS の全経過中にみられる主たる症状は視力障害、複視、小脳失調、四肢の麻痺（単麻痺、対麻痺、片麻痺）、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害、有痛性強直性痙攣等であり、病変部位によって異なる。
- 多発性硬化症は中枢神経系の脱髄疾患の一つです。わが国全体で約12,000人、人口10万人あたり8～9人程度と推定されています。北ヨーロッパでは人口10万人に50人から100人位の患者。

多発性硬化症とマイコプラズマ感染症

MY MS

Numbness/Tingling

Muscle Spasms

Depression

Fatigue

Speech Problems

Balance/
Coordination
Problems



Main symptoms of Multiple sclerosis

Central:

- Fatigue
- Cognitive impairment
- Depression
- Unstable mood

Visual:

- Nystagmus
- Optic neuritis
- Diplopia

Speech:

- Dysarthria

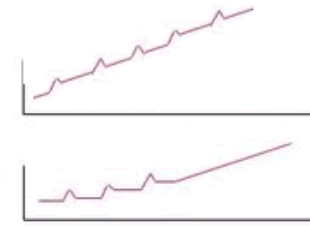
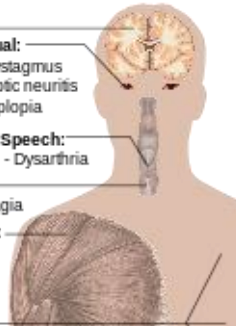
Throat:

- Dysphagia

Musculoskeletal:

- Weakness
- Spasms
- Ataxia

Sensation:



Progressive-relapsing multiple sclerosis: steady decline since onset with superimposed attacks

Secondary progressive multiple sclerosis: initial relapsing-remitting multiple sclerosis that suddenly begins to have decline without periods of remission

Primary progressive multiple sclerosis:



Normal nerve cell

ALS-affected nerve cell

How does ALS progress?

When motor neurons gradually degenerate and die, the muscles no longer receive nerve impulses. As a result of the nerve death, the muscles shrink and waste away.

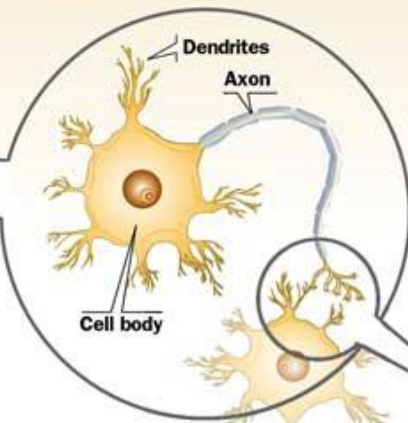
What are motor neurons?

Motor neurons are nerve cells in the brain and spinal cord that attach to muscles and control voluntary movement.

Motor neuron

A motor neuron is made up of three main functional parts.

- **Cell body:** biosynthetic center of the cell
- **Axon:** responsible for sending messages
- **Dendrites:** responsible for receiving messages



Nerve impulse

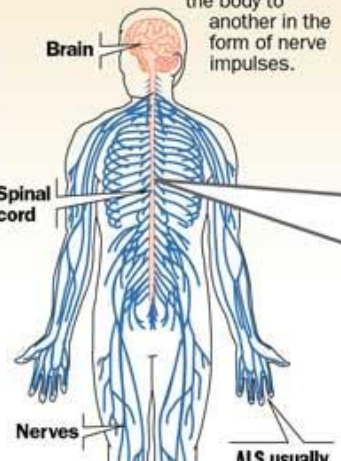
A nerve impulse is transmitted when the terminal fibers of one neuron's axon release chemicals called neurotransmitters that attach to dendrites of the receptor neurons.



A closer look at a healthy nervous system

Nervous system

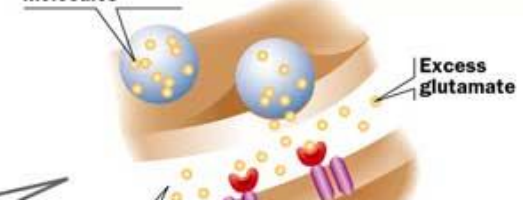
The basic unit of the nervous system is a highly specialized cell, known as a neuron. Its main purpose is to transport messages from one part of the body to another in the form of nerve impulses.



A possible cause of ALS: Too much glutamate

Scientists aren't sure what causes ALS, but glutamate poisoning is a popular theory. Glutamate is an amino acid that acts as a neurotransmitter, allowing motor neurons to "talk" to one another. After transmitting a message, glutamate is supposed to be vacuumed up by a cell membrane protein. But researchers at Johns Hopkins University in Baltimore suggest people with ALS don't have enough of that protein. Over time, glutamate clogs the synaptic cleft, the space between nerve endings, and chokes motor neurons to death. The drug Rilutek slows the body's production of glutamate and keeps ALS patients alive for an extra two to three months.

Neurotransmitter molecules



頭痛、側頭動脈炎 (temporal arteries) と マイコプラズマ感染症

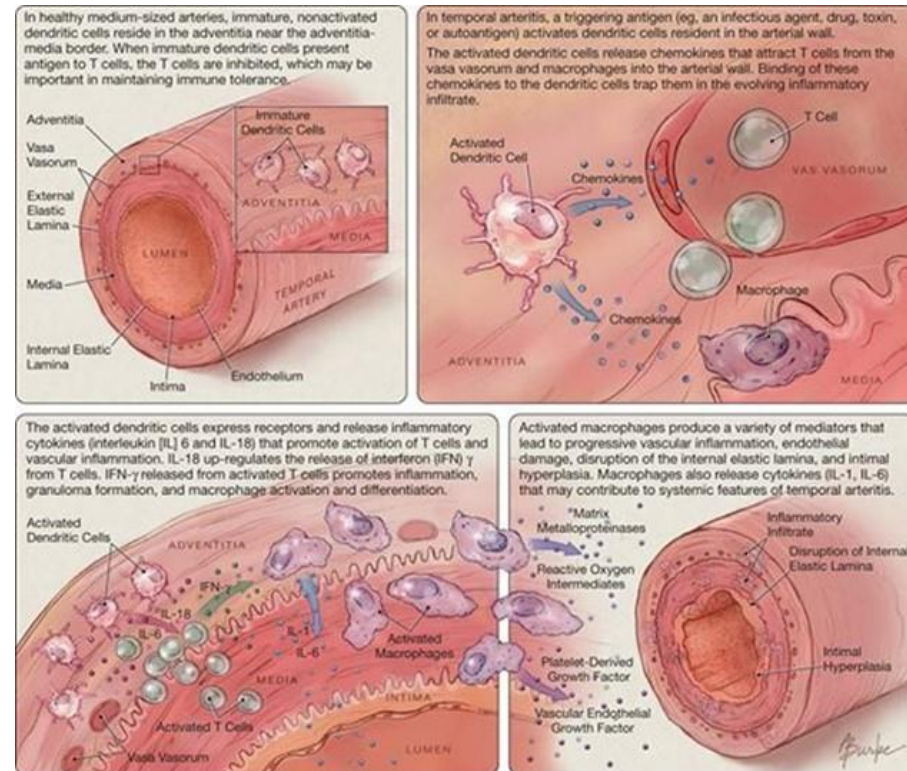
マイコプラズマ感染症の基本的な病態は、全身の微細血管炎/神経炎

- マイコプラズマは、結膜(結膜炎)、気管支(気管支炎)、肺炎などで、ウイルスのように簡単に血液中に侵入し、下図のように、微小血管周囲や神経組織などに侵入して増殖することがわかっています。感染後微小脳梗塞などの原因になります。

…
マイコプラズマによる血管炎でよく知られているのは、皮膚血管性紫斑病(シェーレン・ヘノッホ紫斑病)、側頭動脈炎です。

小児では、また、無菌性髄膜炎の原因の一つとして重要です。川崎病とマイコプラズマ感染症についても、症例報告がいくつもあります。

さらに、マイコプラズマ肺炎後のギラン・バレー症候群(GBS)、炎症性脱髄疾患である感染後急性散在性脳脊髄炎(ADEM)も知られています。



(JAMA 2014)

“マイコプラズマ感染症”の本態は微小血管炎

- ・皮膚血管炎:皮膚血管性紫斑病(シェーライン・ヘノッホ紫斑病) IgA腎症 蛋白尿
- ・側頭動脈炎 **疼痛**
- ・川崎病 ⇒ 動脈瘤 心血管障害
- ・腎炎(IgA 腎症):血管炎
- ・自己免疫性溶血性貧血
- ・関節炎: 滑膜の血管炎 **関節痛**
- ・関節リウマチ様症状
- ・神経疾患・慢性疲労症候群
- ・動脈硬化?



出典:新・人体の不思議展のポスターより

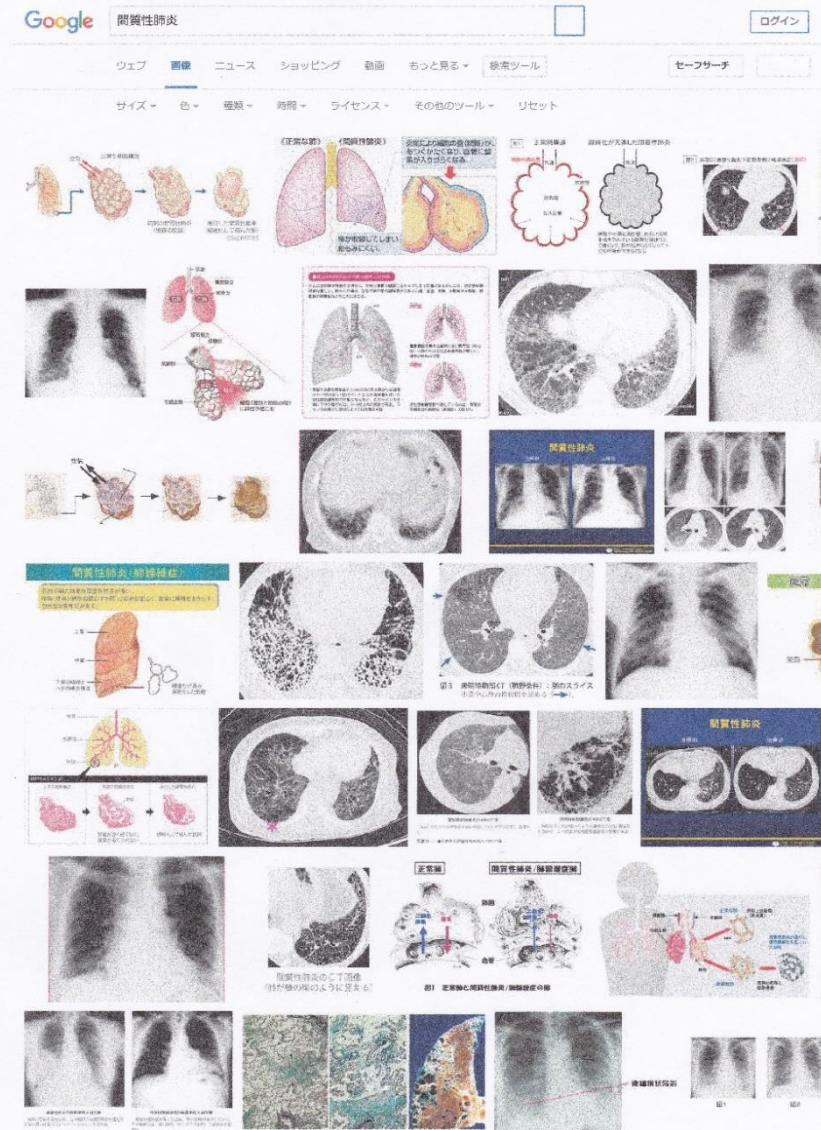
・全身の血管炎や神経炎であるマイコプラズマ感染症、狭心症/心筋梗塞や微小脳梗塞/無症候性脳梗塞の原因にもなります。マイコプラズマ感染症は、基本的に全身性の血管炎です。

肺症状 間質性肺炎

Mycoplasma pneumoniae and
asthma in
children. Clin Infect Dis 2004
38:1341

Serological evidence of
Mycoplasma pneumoniae
infection in acute exacerbation
of COPD. Diagn Microbiol
Infect Dis 2002;44:1

Mycoplasma in severe asthma.
J Allergy Clin Immunol
2008 117:1197



細菌性肺炎と非定型肺炎の違い

X線像などが異なる

細菌性肺炎と非定型肺炎との違い

- 細菌性肺炎と非定型肺炎は、典型例での臨床症状や検査所見が異なる。

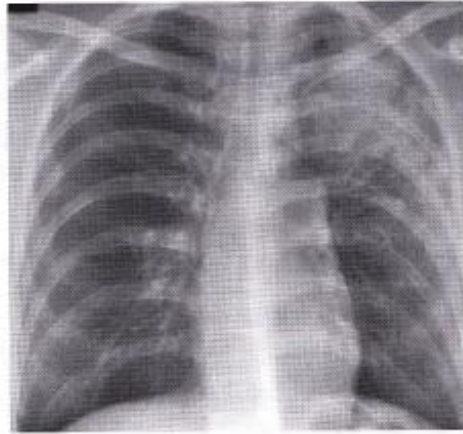
	細菌性肺炎	非定型肺炎
症 状	咳嗽、膿性痰、悪寒、発熱	乾性咳嗽
一般検査	WBC ↑↑	WBC → ~ ↑, AST ↑, ALT ↑
胸部X線像の所見	肺泡性陰影 (67頁) 	- 間質性陰影 (67頁) - 肺泡性陰影  多彩な陰影をきたす
主な病原微生物 (124, 132頁)	- 肺炎球菌 (<i>S. pneumoniae</i>) - インフルエンザウイルス (<i>H. influenzae</i>) - 黄色ブドウ球菌 (<i>S. aureus</i>) - クレブシエラ (<i>K. pneumoniae</i>) (肺炎桿菌) - モラクセラ・カタールリス (<i>M. catarrhalis</i>)	- マイコプラズマ (<i>Mycoplasma</i>) 属 - クラミジア (<i>Chlamydia</i> (<i>Chlamydophila</i>)) 属 - レジオネラ (<i>Legionella</i>) 属 - Q熱コクシエラ (<i>Coxiella burnetii</i>) など
基本治療薬	(β-ラクタマーゼ阻害薬配合) ペニシリン - セフェム系 (肺炎球菌に活性を有するもの)	- マクロライド系 - テトラサイクリン系 - ニューキノロン系

出典：病気がみえる vol.4 呼吸器 メディックメディア p119

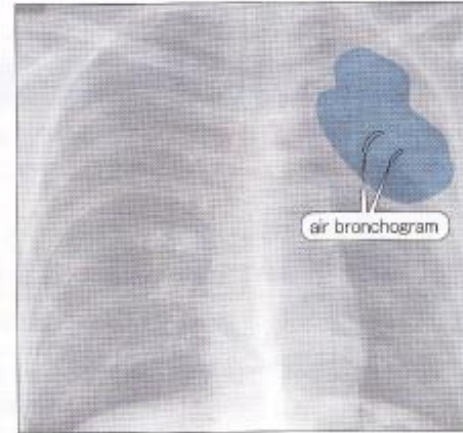
マイコプラズマ肺炎患者X線・CT像

肺胞性も間質性もあり得る

胸部X線像



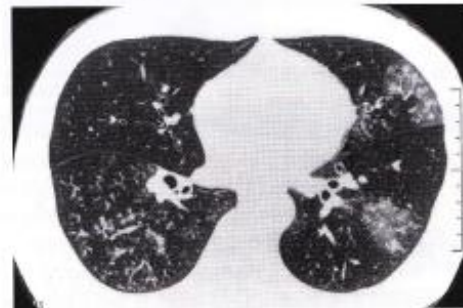
- X線所見は多様で非特異的なため、X線所見のみでの診断は難しい。
- 間質性陰影ではなく肺胞性陰影を示すこともある。



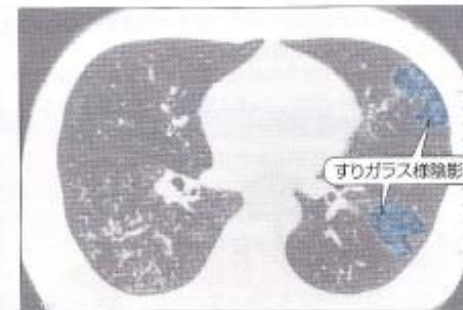
- 左上肺野に、浸潤影とすりガラス様陰影が混在している。内部に air bronchogram (気管支陰影) を伴う。

粒状影が特徴的

胸部CT像



- すりガラス様陰影や粒状影が認められる。
- 粒状影は細気管支炎の存在を示す。



- 左肺野にすりガラス様陰影が、両肺野に細気管支炎を示唆する粒状影がみられる。

出典：病気がみえる vol.4 呼吸器 メディックメディア p135

20151002 健康医療ネットワークセミナー講演 NPO健康医療開発機構

線維化を来す膠原病の一症候としての間質性肺炎とマイコプラズマ感染症

- 間質性肺炎 (interstitial pneumonia (IP)) は、肺の間質組織 (肺胞の微小血管や周囲の組織) に炎症を来す疾患です。進行して炎症組織が線維化したものは肺線維症と呼ばれます。間質性肺炎のうち原因が特定できない場合、特発性間質性肺炎と診断されます。
- マイコプラズマ感染症についての正確な診断が強く望まれる疾患のひとつと言えます。病因・病態ごとに診断、治療が異なってきます。
- 関節リウマチ、全身性強皮症、皮膚筋炎、多発性筋炎、MCTD (混合結合組織病) などの線維化を来す膠原病の一症候としても、間質性肺炎が出現する頻度が高いことがわかっています。原因が特定できれば、治療につながります。

マイコプラズマ感染症が原因となる免疫難病

- **ギラン・バレー症候群 神経難病**
 - 先行感染によって引き起こされる炎症性脱髄性末梢神経障害。四肢の遠位筋、近位筋の筋力低下。**先行感染としては上気道感染が多く、胃腸症状を呈する感染がそれに次ぐ。**
- **スティーブンス・ジョンソン症候群 免疫難病 重篤な皮膚症状**
 - 重症薬疹の一型。発熱、全身倦怠感、関節痛とともに重症化した多形紅斑がみられ、口腔、外陰部、眼球、結膜などに水泡、びらんを生じる。
 - 原因薬剤としては、**抗菌剤や消炎鎮痛剤**などがあげられる。
 - マイコプラズマ感染の合併症⇔薬疹との鑑別
- **ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 小児免疫難病**
 - 全身性の小血管炎を主徴とし、紫斑、関節炎、**糸球体腎炎 (IgA腎症)**などの症状を呈する。小児(4～7才)に多発し、秋～冬に多い。
 - 皮膚やその他の部位の小動脈へのIgA免疫複合体の沈着と、その結果生じる補体の活性化。

マイコプラズマ感染症は全身の血管炎/神経炎

呼吸器疾患

急性気管支炎

肺炎(小児)

肺炎(成人)

間質性肺炎

COPD

肺線維症

アレルギー/アトピー

ドライアイ・ドライマウス

喘息

皮膚疾患

多形滲出性紅斑

スチーブンス・ジョンソン症候群

心血管疾患

血管炎/動脈炎

川崎病

側頭動脈炎

動脈硬化

ヘノッホ・シェーライン紫斑病

リウマチ性疾患

関節炎・関節痛

関節リウマチ

ライター症候群・ベーチェット病

線維筋痛症

血液疾患

自己免疫性溶血性貧血

神経疾患

神経炎/脳炎/髄膜炎

血栓症/脳梗塞

急性脱髄性脳脊髄炎(ADEM)

多発性硬化症(MS)

筋萎縮性側索硬化症(ALS)

ギラン・バレー症候群

精神疾患

慢性疲労症候群

自閉症・うつ病・認知症

腎疾患

蛋白尿/ネフローゼ症候群

糸球体腎炎

IgA 腎症

従来法での診断可能な領域は肺炎の一部のみ

各診療科にわたって症状が出現するため、ほとんどが従来法では原因検索によるマイコプラズマ感染症の診断が不能な領域。多くの免疫難病と区別が難しい症状

マイコプラズマ感染症

急性から慢性の多彩な症状を呈し**難病化** ← 原因不明

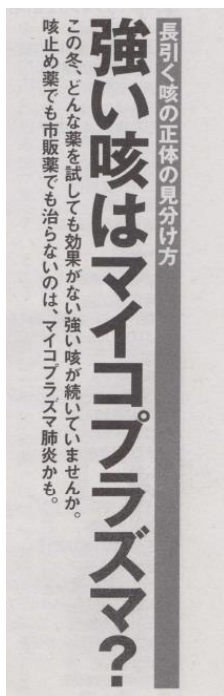
- 以外に知られていないのが、感染したヒトの25%で、肺以外の症状を引き起こすという特徴がある。
 - たとえば、肺炎マイコプラズマは、血管炎、心筋炎・心外膜炎、腎炎、尿道炎、中耳炎、鼓膜炎、多形紅斑、**スレーブンス・ジョンソン症候群**、髄膜炎、脳炎、**多発神経炎(ギラン・バレー症候群)**、寒冷凝集素症、**血小板減少症**、**自己免疫性溶接性貧血**など多彩な病変を起こすことが知られている。
- 一般に予後良好であるが合併症を伴うと重篤になることがある。
- **スレーブンス・ジョンソン症候群の原因**：重症の薬疹、マイコプラズマ感染症とヘルペス感染との区別が難しい。
- 教科書的にも、いろいろな難病との鑑別診断にでてくる微生物
- 移植における拒絶反応(間質性肺炎・GVHD)との区別が困難

特定疾患と“マイコプラズマ感染症”

- **特定疾患治療研究事業対象(公費対象)疾患**の多くで、原因の特定と治療法の確立が望まれています。原因が特定できれば、原因根治的な治療や予防法が見えてきます。
- ALS(筋萎縮性側索硬化症)、MS(多発性硬化症)／視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー、スチーブンス・ジョンソン症候群(重症多形滲出性紅斑(急性期))、中毒性表皮壊死症、ベーチェット病、サルコイドーシス、特発性血小板減少性紫斑病、結節性動脈周囲炎、悪性関節リウマチ、特発性間質性肺炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎(チャージ・ストラウス症候群)、好酸球性筋膜炎、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)(溶血性貧血)、成人スティル病、●側頭動脈炎、特発性血小板減少性紫斑病、突発性難聴、フィッシャー症候群、そのほか。

マイコプラズマ感染症の代名詞 長引く咳

結核・肺がんなどとの区別も重要

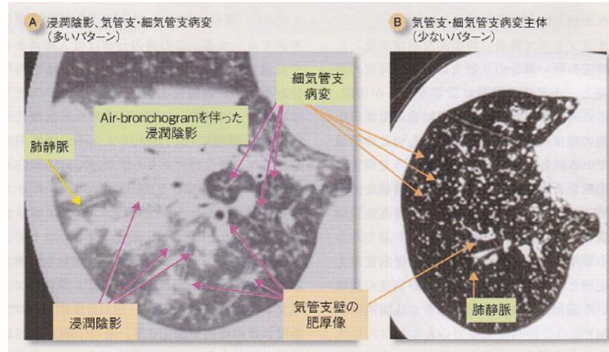


肺炎は、死因の第3位であるだけでなく、**がん**や**心血管障害**などが原因であっても最終的に肺炎で亡くなることが多いことを考えると、インフルエンザなどと共に身近で社会的に影響力の大きい病原性微生物

肺炎・間質性肺炎・肺線維症 —炎症から線維化/膠原病化/腫瘍化(がん?)



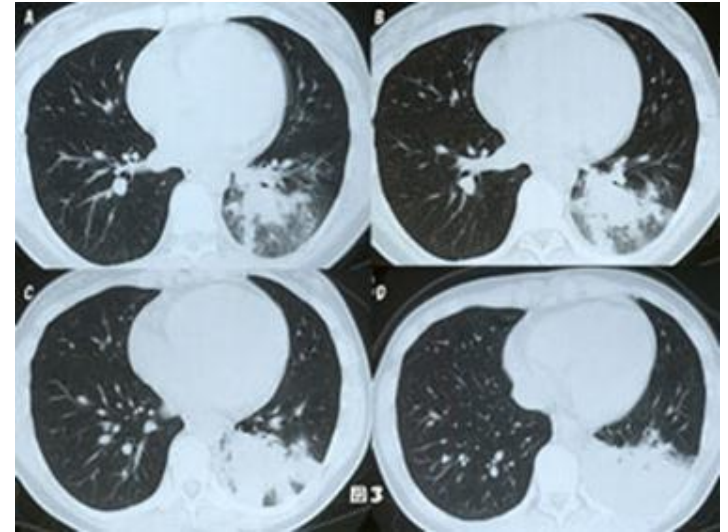
(写真3) マイコプラズマ肺炎



気管支・細気管支壁の肥厚像、小葉中心性粒状陰影と浸潤陰影が隣接して存在し、肺病変の肺内不均等がみられる。気管支・肺動脈周囲間質領域に病変が主に存在し、小葉辺縁部や静脈に接した部位には病変が少ない。

Mebio 2012年10月号

特集: マイコプラズマ感染症—基礎と臨床の最前線—
マイコプラズマ肺炎の臨床診断 田中裕士 p56 図4より



琉球大学医学部感染病態制御学講座(第一内科)
藤田次郎、比嘉 太、健山正男

- 急性気管支炎・肺炎
- 喘息・COPD
- 間質性肺炎→膠原病やリウマチ性疾患で高頻度に合併
- 間質性肺炎→抗がん剤などの重傷間質性肺炎との鑑別診断
- 血行性に全身へ→腎炎・脳脊髄炎・血管炎

がんとマイコプラズマ感染症

- ADEM
 - 肺がんの脳転移？
 - マイコプラズマ肺炎、線維症、粒子化、腫瘍化？
- ながびく咳、肺陰影、 MRI で腎腫瘍
 - 腎がんの肺転移？
 - もともと腎臓に良性腫瘍？マイコプラズマ感染症？
- ⇒ 原因によって予後や治療法が全く違う。
- ⇒ マイコプラズマ感染症とがんや転移についての論文がある。
- ⇒ 原因検索が強く望まれる臨床ポイント

- 全身の血管炎や神経炎であるマイコプラズマ感染症、心筋梗塞や微小脳梗塞/無症候性脳梗塞の原因。
- 家族内、学校、寮、オフィスでの蔓延や遷延化
- 健常人でも3-5年に一度くらいのペースで感染するといわれています。インフルエンザも感染を繰り返しています。呼吸器感染なので、不顕性感染も多いのですが、中には繰り返し感染や慢性感染により重症化。
- マイコプラズマの組織への侵入により、慢性的な感染や増殖の繰り返しによる組織の炎症や破壊、線維化など、元に戻らない不可逆的な状態になっていく。肺線維症はよく知られています。これに対して、できるだけ早い的確な診断と予防治療により難病化を防ぐ必要がある。

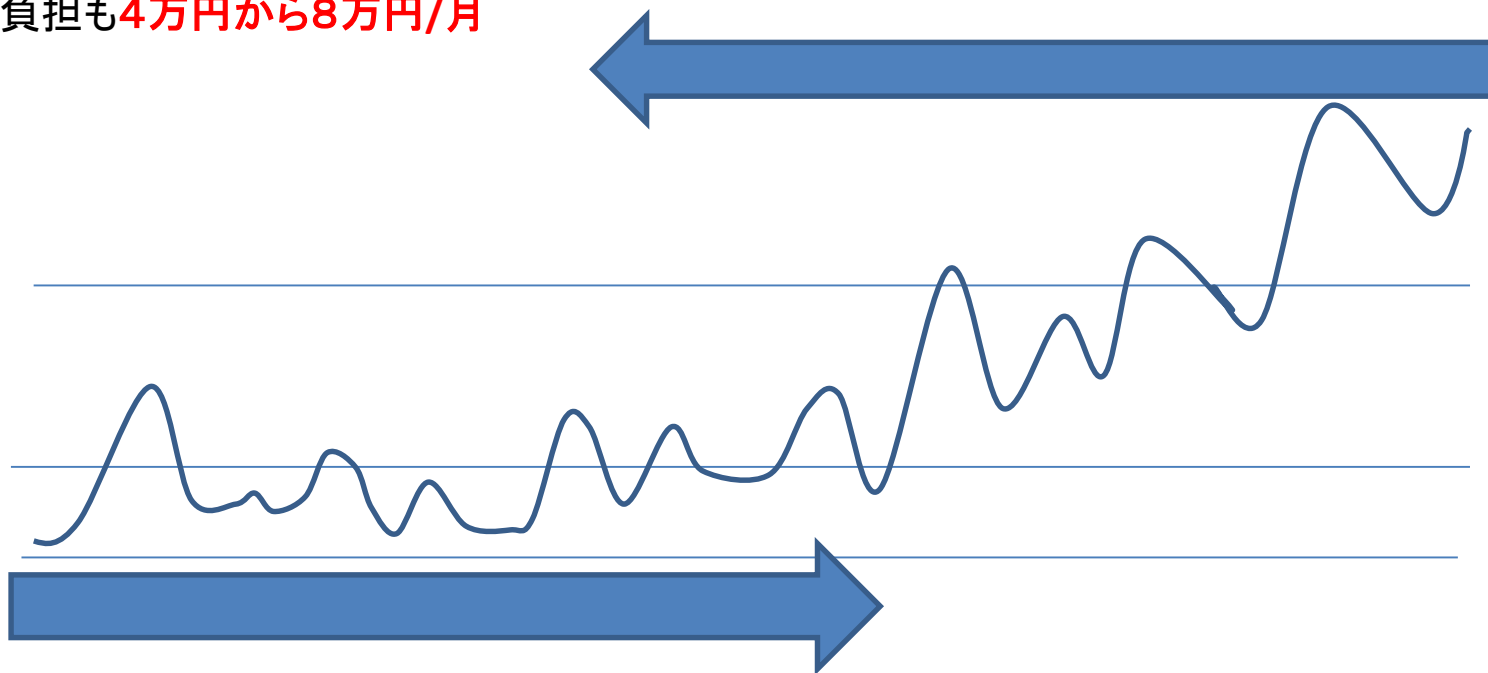
- 慢性感染症をより早く予防、診断、治療していくことにより、医療経済的にも、患者のQOLにおいても、大きな社会的貢献につながる。
- 急性から慢性化していくマイコプラズマ感染症は、従来の診断薬に限界があるため、院内対策が適切におこなえていない。マイコプラズマ感染症についての正確な感染状態の把握と院内感染症対策が強く望まれる。

マイコプラズマ感染症の初期症状

- 原因不明の皮膚症状、痛み、発熱
 - 無症候性脳梗塞、心筋虚血、検診異常所見
 - 物忘れ、耳鳴り難聴、視力低下：早期認知症
 - 免疫難病の症状
 - 重篤な薬の副作用と同様の皮疹
-
- ⇒ 呼吸器疾患・中枢神経疾患・循環器疾患・皮膚疾患など多くの診療科の連携が必要。

医療経済的な費用対効果

- 推計 100～1000万円×重症難病患者数 10～100万人×10～40年
＞ **1兆円～400兆円**
- リウマチなど難病化した場合、保険公費負担が数百万円から一千万円になっています。個人負担も**4万円から8万円/月**



- それぞれのクリニックで多少異なりますが、初めの3～6か月で、20～30万円、**3～5万円/月の自己負担**。20～60分の問診や診察料、医療費、月一回の基本検査
- 維持は、20～60分の問診や診察料、医療費、月一回の基本検査で、1～3万円/月

推定患者数

-患者数が多い横綱級の疾患と類似症状-

前兆患者1000～2000万人

予備軍 500万人



健康診断

マイコプラズマの流行から慢性化
皮膚炎・神経炎・血管炎・関節炎・腎炎

前兆をとらえ早期に発見

喘息

慢性疲労症候群・線維筋痛症

腎炎
(IgA腎症・ネフローゼ)

膠原病・リウマチ性疾患

脳脊髄炎性神経疾患

血液疾患
(溶血性貧血・血小板減少性紫斑病)

難病患者
200～300万人

慢性炎症性難治性疾患
原因の発見

感染性 慢性疲労症候群(筋痛性脳脊髄炎)

感染性 関節炎(リウマチ性疾患予備軍)

感染性 膠原病(間質性肺炎)

まず、マイコプラズマを疑い診断。
原因が特定されれば原因根治可能。

- 治療方針や患者予後において、重要な分岐点

予防医学・未病医療

免疫難病治療：不可能を可能にする医療

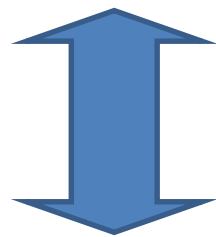
100万人 x 2~25万円 x 12 ÷ 1兆円 さらに失職や介護費用 個人負担
難病の先進医療は、年間数百万円から1千万円 ÷ **数兆円** 社会負担

関連がない！ 根治**不可能**

対症的な治療 (x 20~40年)

関連がある！ 根治**可能**

原因根治的な治療 (x 1~2年)



100万人 x 40万円 ÷ **4000億円** 個人負担 社会活動や職場復帰

- 原因がわからない病気に苦しんでいる患者にとって、費用対効果化極めて高い。
- 社会貢献度の高いプロジェクト
- 根治的な治療なのでいろいろな症状がとれてくる。

本日の内容

- “マイコプラズマ感染症”のスペクトラム – 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化
- 従来の”マイコプラズマ感染症”診断における巨大な盲点
- 免疫の最先端研究技術 - マイコプラズマ脂質抗原(NKT細胞制御)
- 感染状態の的確な把握を可能にしたマイコプラズマ脂質抗原抗体測定法
- マイコプラズマ感染症ワクチン及び創薬
- “マイコプラズマ感染症”の先端医療
- 将来展望

マイコプラズマ肺炎

- 細菌性とウイルス性の両方の性質
 - 最小の細菌でありウイルスとよく似た性質から、全身の微小血管に容易に到達・増殖し、血管炎や神経炎を形成する。
 - これにより、間質性の肺炎のみでなく、小児では川崎病や腎炎の、成人では脳梗塞などの原因となっていく。さらに、慢性のリウマチ性疾患や神経免疫難病などと区別が難しい多彩な症状を呈することがわかってきている。
- 原因の特定が難しい感染症
- 診断の盲点にある微生物
- いい診断法がない。

比較的に潜伏期が、施設での流行が長期化

- また、注意が必要なことは、比較的に潜伏期が長いため、施設での流行が起こると、施設での流行は数ヶ月続くことがあります。
- 潜伏期は、だいたい2-3週間(14-21日間)ですが、4-32日の範囲内でも見られます。
- マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) に接触してから1ヶ月経過した時点でマイコプラズマ肺炎が発病することもあります。
- *Waites KB, Talkington DF. Mycoplasma pneumoniae and its role as a human pathogen. Clin Microbiol Rev 2004;17:697e728.*
- *Winchell JM. Mycoplasma pneumonia - a national public health perspective. Curr Pediatr Rev 2013.*

マイコプラズマ感染症

: 長引いたり、繰り返したりしながら、長期化・慢性化して

- 以前、マイコプラズマ肺炎になったからといって、感染症にならないとは限りません。マイコプラズマ感、は、3年から5年くらいで免疫が低下し、インフルエンザと同じように再感染をしていると考えられています。
- 1歳の誕生日までに40%のこどもがマイコプラズマの感染を受けています。5歳までに65%のこどもがマイコプラズマの感染を受けています。大人まででは97%がマイコプラズマの感染を受けています。何回も感染することがあり、重症の感染を繰り返すこともあるといわれています。
- (Textbook of Pediatric Infectious Diseases, WB Saunders, 1998, p. 2259-2286)。
- マイコプラズマ感染症は、呼吸器症状のみでなく、急性から慢性化し難病に至る疾患に関連しているスペクトラムもっており、関節炎・腎炎・髄膜炎・脳炎・膝炎・血管炎・皮膚炎など肺以外の全身にいろいろな症状を起こします。

マイコプラズマ肺炎診断の限界

マイコプラズマ肺炎

好発:健康な若年層(5~25歳に好発)

激しく頑固な乾性咳嗽発熱、胸痛がみられる。

胸部診察所見

(聴診)に乏しい。

間質性陰影をはじめ、多彩な陰影を呈する。

血液検査

WBC→、赤沈↑、CRP(+)

寒冷凝集素反応→マイコプラズマ肺炎を考える。

確定診断

血清抗体価の測定(ペア血清による補体結合反応、関節凝集反応)

PCR法、LAMP法などによる遺伝子診断も用いられる。

治療

マクロライド系が第一選択薬となる。

テトラサイクリン系、ニューキノロン系も有効

テトラサイクリン系、ニューキノロン系は、小児・妊婦には禁忌

マイコプラズマは細胞壁を欠くため、βラクタム系薬はすべて無効

マイコプラズマ感染症の盲点



→成人や高齢者にも多いが、従来の検査では見逃されてしまう。

→肺炎がよく知られているが、肺外症状のみのことがある。

→耐性菌の出現のため診断的治療では対応できなくなっている。

従来測定法

- 抗原測定法
 - PCR
 - 抗原測定法
- 血清抗体
 - 測定法 PA 法
 - 従来 ELISA 法

従来検査法の問題点

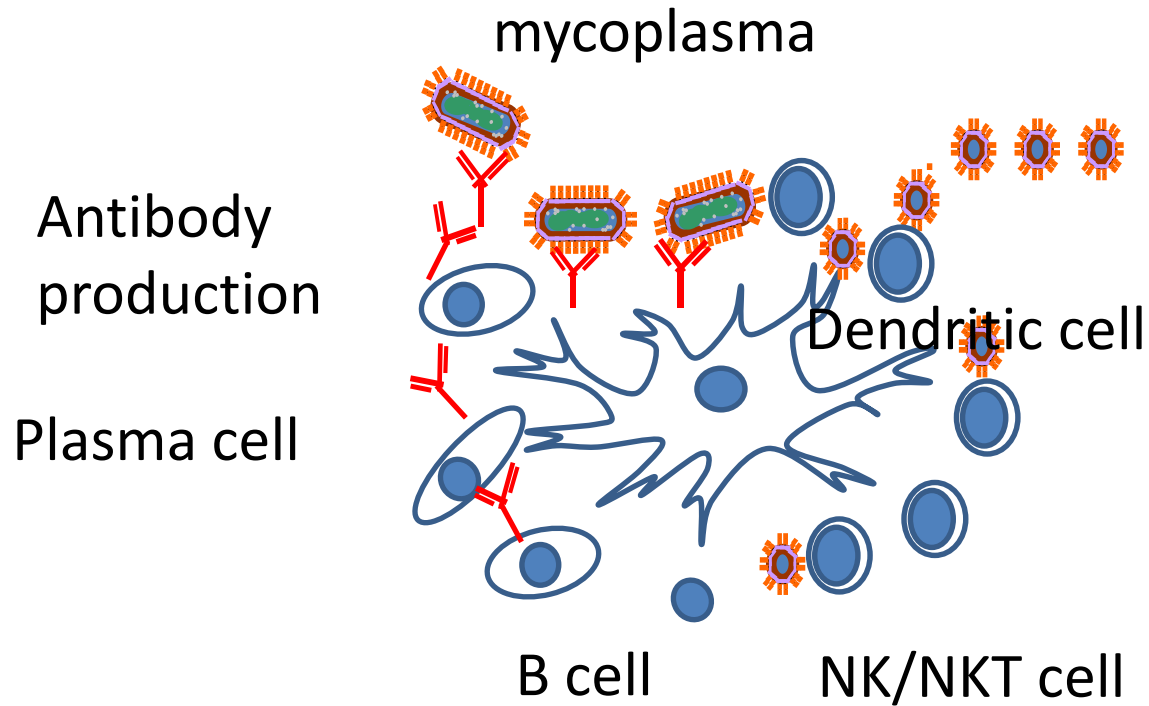
- 慢性の感染炎症の持続や繰り返しによる組織の線維化(膠原病化)が進行する前に、できるだけ早く診断し治療する必要がある。
- しかし、従来の診断薬に限界があるため、急性から慢性化していくマイコプラズマ感染症にたいしては、診断-予防-治療が適切におこなえていない現状にある。
- PCR・LAMP法によるマイコプラズマ遺伝子の検出
 - 咽頭などからの検体の採取では、不顕性感染、慢性化マイコプラズマ感染症や呼吸器以外での発症症状に全く対応できていない。
 - 検体の採取や保存状態の問題もある。
 - 重篤な状態になりつつある場合が多く早急な対応が望まれる。
 - Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. PLoS Med 2013;10:e1001444. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001444> [Epub 14.05.13].
- 培養法・抗原測定法
 - PCR・LAMP法より感度が低い。
 - Miyashita N, Kawai Y, Tanaka T, et al. Diagnostic sensitivity of a rapid antigen test for the detection of *Mycoplasma pneumoniae*: comparison with real-time PCR. J Infect Chemother 2015 Feb 24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.02.007>. pii: 13411-321X(15)00044-6 [Epub ahead of print].
- 抗体測定法
 - 血液中の抗体量を測定するため、全身の感染状態の把握が可能。
 - 従来法は特異性に大きな問題がある。

マイコプラズマ感染症医療の問題点

原因を取り除く治療か、ステロイドなどの対症的な治療か、
治療方針の重要な分岐点です。

- 膠原病は、原因が不明のときにつけられる病名
- 膠原病と診断されると、免疫を抑制するステロイドや免疫抑制剤の治療が始まります。
- しかし、原因がマイコプラズマだとすると、逆効果の治療になります。
- 副作用の強い膠原病の治療を始める前に、副作用のほとんどないマイコプラズマなど原因を根治的に抑える医療を試みる価値があると思います。

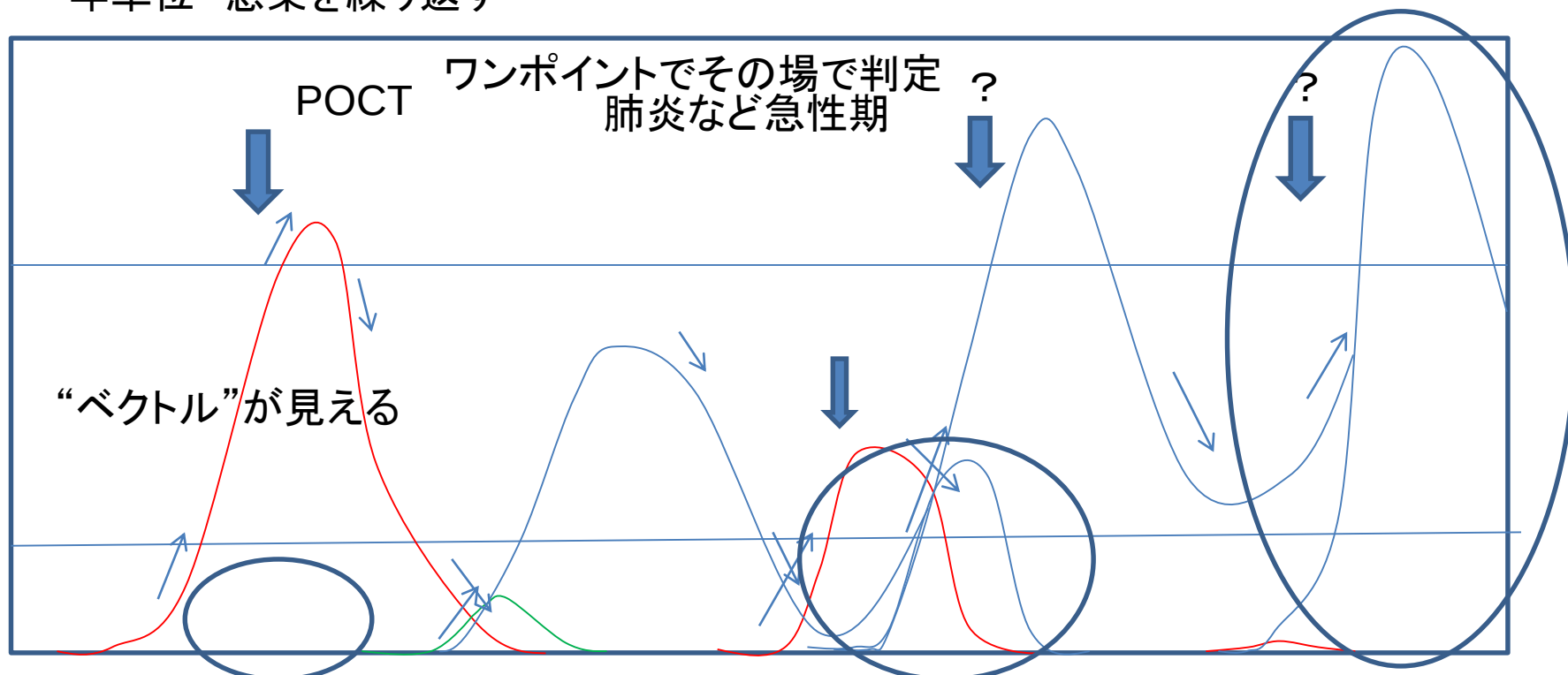
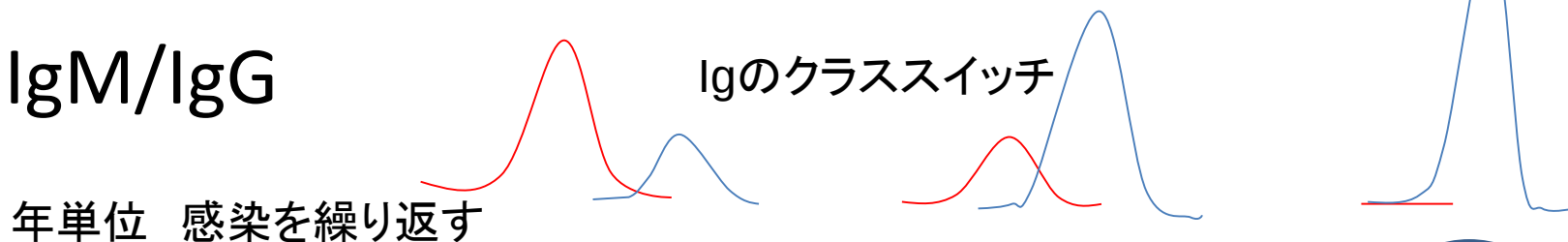
抗原と抗体



マイコプラズマ感染症

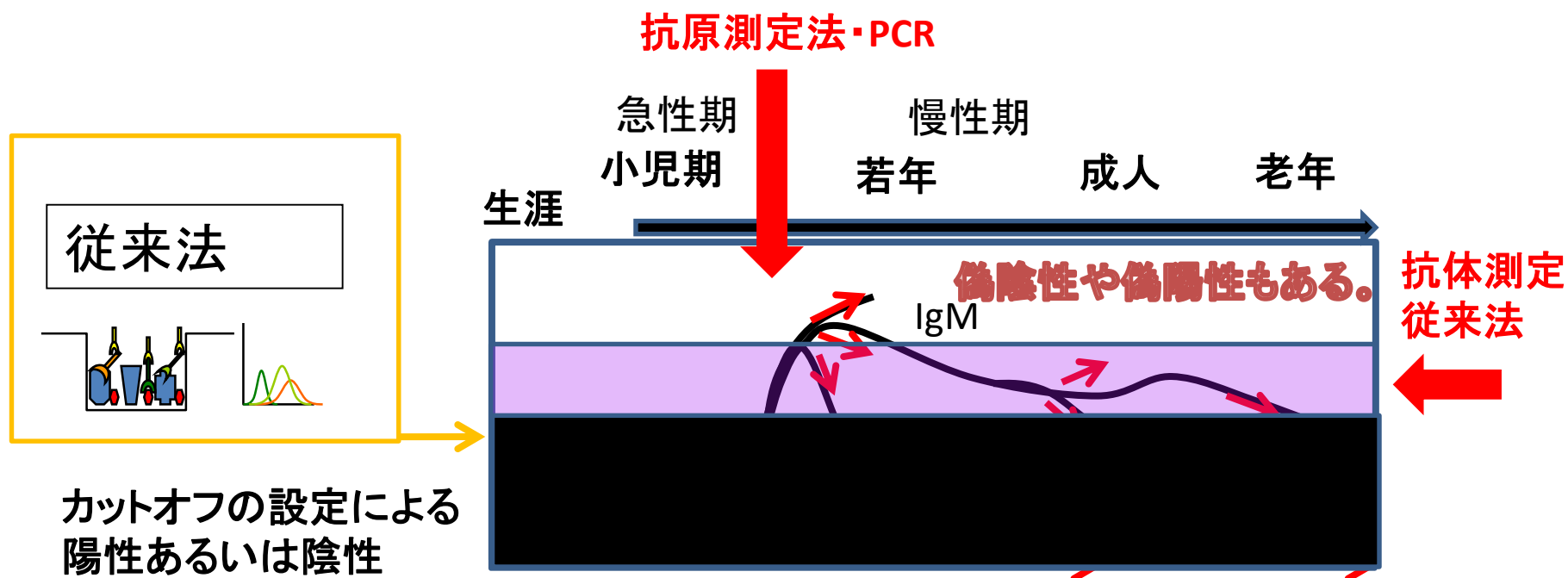
急性から慢性さらに難病化するスペクトラム疾患

• IgM/IgG



ELISAペアで測定・病気の経過観察・治療効果判定・今後の予測が可能となる。
20151002 健康医療未来センター講演 NPO健康医療開発機構
慢性疾患に至る多様な病態の的確な診断と治療

従来の診断薬に限界があるため、 診断-予防-治療が適切におこなえていないのが現状



- PA法では、640倍以上でも20%で偽陽性
- 検査値からの絶対的な判断が難しい。
- マイコプラズマ感染症は多彩な病像や臓器の疾患なので、的確な全身状態の把握が重要であるが対応できず。

抗原測定法

他社キットとの相関

■ イムノクロマト法 (A社) との相関

		イムノクロマト法 (A社)	
		陽性	陰性
n = 182	陽性	24	8
	陰性	26	124

相関結果の乖離例を
定性PCR法で測定

定性PCR法 陽性1
陰性25

定性PCR法 陽性7
陰性1

- 流行期に咽頭後壁より採取したぬぐい液を検体とし、抽出後5分以内に測定操作を行った場合の結果です。
- 口蓋扁桃のぬぐい液を検体とした場合は、陽性率が低下する可能性があります。

■ 定性PCR法との相関

上記の相関で用いた検体354例を、定性PCR法で測定した結果

		定性PCR法		総数
		陽性	陰性	
n = 354	陽性	67	1	68
	陰性	2	284	286
総数		69	285	354

「プロラスト Myco」で陽性68例のうち
67例が定性PCR法で陽性でした。

■ イムノクロマト法 (B社) との相関

		イムノクロマト法 (B社)	
		陽性	陰性
n = 172	陽性	24	12
	陰性	5	131

相関結果の乖離例を
定性PCR法で測定

定性PCR法
全例陰性

定性PCR法
全例陽性

■ 採取方法 (検体採取・採取場所のご注意)

滅菌綿棒 (検体用) を口腔から咽頭にゆっくり挿入し、咽頭後壁又は、口蓋扁桃をしっかりと数回摩擦して咽頭ぬぐい液を採取してください。

口蓋扁桃から採取した場合、検出率が低下することがあります。



■ 操作方法

検体抽出液入りチューブのアルミシールをはがします。咽頭ぬぐい液を採取した綿棒を検体抽出液に浸し、数回～10回程度洗浄します。



チューブの外側から綿棒部分を指つまんで「もむ」ようにし、採取した咽頭ぬぐい液をよく絞り出します。



チューブをつまんでしごくように綿棒を引き抜き、液を絞り出します。絞り出した液体を検体液とします。



付属のフィルター付きノズルを裏までしっかりとはめこみ、よく洗浄します。



検体液入りチューブの中程をつまみ、テストプレートの検体溝下部に、検体液の滴をゆっくり滴下してください。



検体抽出液 5 滴に使用してください。

■ 検出結果

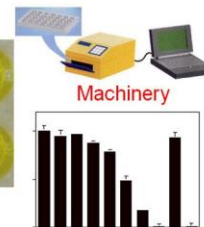
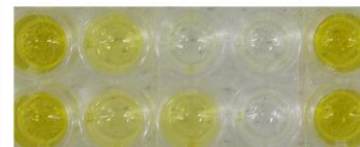
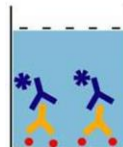
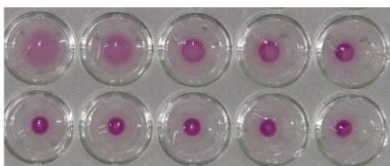
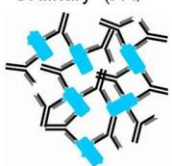
マイコプラズマ抗原キット

プロラスト Myco

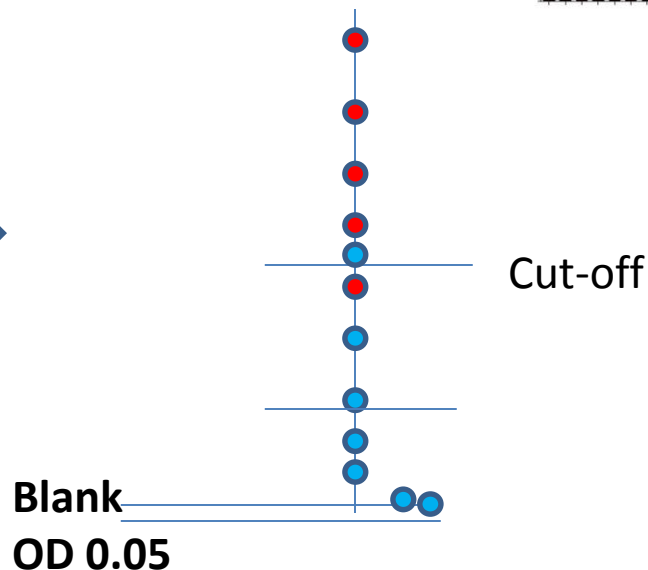
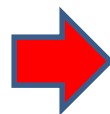
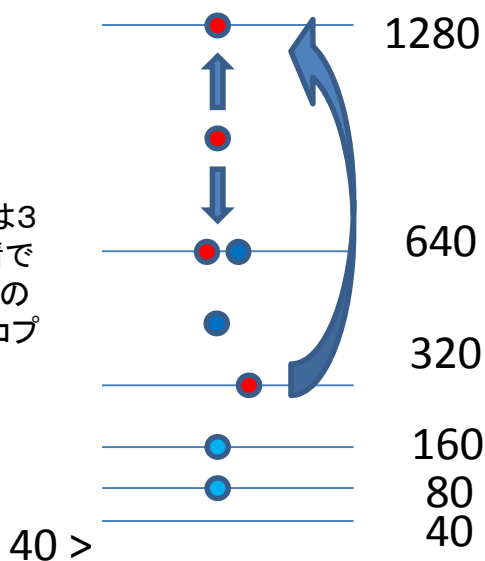
PA法と従来のELISA法との比較

1280 2560 5120 10240 20480

Ordinary (PA)



PA法で単一血清では320倍以上、ペア血清では4倍以上の抗体価の上昇を認めたらマイコプラズマ感染症と診断



- ただし、小児では320倍以上の抗体価の上昇が数ヵ月間認められる場合があり、単一血清での解釈には注意が必要。
- PA法は主としてIgM抗体を検出しており、特異性は高いが、IgMの反応が弱い場合には検出できない。
- ELISAでは、IgM、IgGおよびIgAを、それぞれ、単独で測定可能

抗原の特異性の問題、特異的な抗原が切望されている。

PCR 法および抗原測定法の問題点

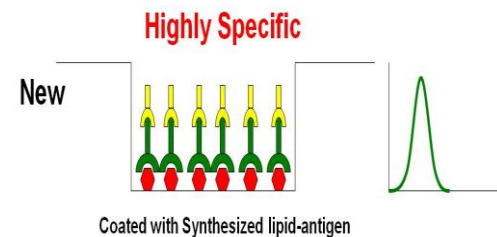
- 遺伝子あるいは抗原が陰性でも、マイコプラズマの存在を否定できない！！
 - 組織侵入・増殖、
 - サンプル採取の問題
 - サンプルオゾンの問題
 - 実際に検出が極めて困難
- 香水 において – 抗体
- 香水瓶 – 抗原あるいはマイコプラズマ
- サーベイランス過少評価 500定点観測 実数 x10000
- 免疫難病や重症化疾患での関連性の否定 ⇒ 間違った治療

本日の内容

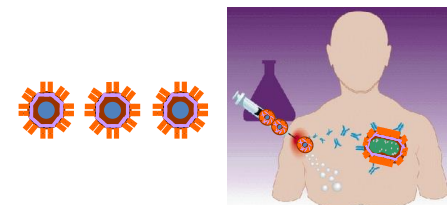
- “マイコプラズマ感染症”のスペクトラム – 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化
- 従来の”マイコプラズマ感染症”診断における巨大な盲点
- 免疫の最先端研究技術 - マイコプラズマ脂質抗原(NKT細胞制御)
- 感染状態の的確な把握を可能にしたマイコプラズマ脂質抗原抗体測定法
- マイコプラズマ感染症ワクチン及び創薬
- “マイコプラズマ感染症”の先端医療
- 将来展望

主な製品 & サービス

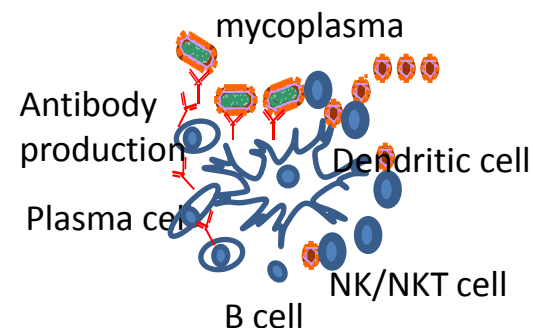
1. マイコプラズマ感染症のコンパニオン診断薬



2. マイコプラズマ感染症ワクチン



3. 抗体医薬・細胞免疫療法など新しい治療の研究開発・創薬支援



急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化する マイコプラズマ感染症への先端医療

エムバイオテック M Bio Technology Inc. <http://www.mbiotech.org>

急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化する “マイコプラズマ感染症”への先端医療

マイコプラズマ感染症は、急性のみでなく長期化・慢性化するという特徴を持っています。早期認知症、喘息・アレルギー、慢性疲労症候群、関節リウマチ、膠原病、など慢性の炎症性疾患や免疫難病と区別が難しい多彩な症状を呈します。残念ながら、今の保険医療には限界があり、急性の肺炎の一部にしか対応できていません。マイコプラズマ脂質抗原抗体検査により原因がわかれれば、治療法があります。

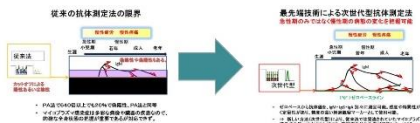


全身の血管炎/神経炎が疾患の背景にあり、脳梗塞や動脈硬化との関連も知られてきています。また、微小脳血管障害、うつ病、アルツハイマー病など認知症、膠原病や免疫難病などの多くの疾患との区別は、症状からだけでは困難なことが少なからずあります。

先端医療サービスを提案→提供

急性のみでなく長期化・慢性化するマイコプラズマ感染症を症状や経過から疑う
⇒ マイコプラズマ脂質抗原抗体検査 ⇒ 感染状態を把握しながら原因を取り除く医療

- マイコプラズマ感染症を、いかに正確に早期に発見し診断できるかが、マイコプラズマ感染症に有効な医療プロトコルを適切に行うための非常に重要な分岐点になります。
- 世界初の最先端技術、提携医療機関から研究検査項目として依頼可能。
- 従来法では、肺炎の確定診断に限られており、肺以外の症状や慢性的な状態、疫学的な把握に限界がありました。培養法・抗原測定法・遺伝子法は咽頭など限られた部位のみ検体を採取、全身感染症である「マイコプラズマ感染症」の病態把握が難しかった。
- 新技術によるマイコプラズマ脂質抗原の抗体測定法は、感度や特異性が高く、定量性に優れる。抗体価については IgM・IgG・IgA を個別にゼロベースから測定可能となってきた。したがって、精度の高い経過観察マーカーとして使用可能である。さらに、定量的なこの抗体測定法は、疾患の活動性の指標となり急性期だけでなく慢性期の病態の変化を把握する事ができる。



マイコプラズマ脂質抗原抗体精密測定(血清1ml)
・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgM抗体
・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgG抗体
・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgA抗体
・マイコプラズマ・ファーマンタス脂質抗原IgM抗体
・マイコプラズマ・ファーマンタス脂質抗原IgG抗体
・マイコプラズマ・ファーマンタス脂質抗原IgA抗体

〈提携医療機関〉 <http://www.mbiotech.org/link.medical.html>



お問合せ先 M Bio Technology Inc. Email: matsuda-k@mbiotech.org

研究所: 独立行政法人中小企業基盤整備機構 千葉大亥鼻イノベーションプラザ

エムバイオテック M Bio Technology Inc. <http://www.mbiotech.org>

主な製品 & サービス

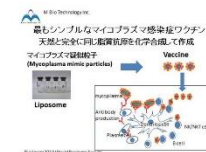
1. “マイコプラズマ感染症”のコンパニオン診断薬

- ステージ: サービス/マーケティング
- マイコプラズマ脂質抗原抗体検査は、ゼロベースから抗体価を測定することができ、マイコプラズマ感染症の経過観察マーカーとして応用可能。抗体価については、IgM、IgG、IgAを別々に測定することが可能。
- マイコプラズマ感染症に対して検査と治療をおこなう医療パッケージを、提携医療機関に提案。
- 血清中のマイコプラズマ脂質抗原特異抗体の精密定量測定の受託解析。
- 直近の目標: 国内で100以上の医療機関との提携、世界中の医療機関とのネットワークの形成。
- 健診や人間ドックのオプションに加えることが可能。



2. “マイコプラズマ感染症”ワクチン

- ステージ: 開発
- 天然と完全に同じ脂質抗原を化学合成して作成した、最もシンプルなマイコプラズマ疑似粒子ワクチン。マイコプラズマ感染症ワクチンとして、さらに、ワクチンのコンセプトとしても、First-in-class。
- マイコプラズマ感染症ワクチンについてノウハウを確立し、国際特許を出願済。
- 直近の目標: Preclinical→IND、PhI/PhII、PhIIIに向け製薬企業などとの提携。マイコプラズマ感染症ワクチン事業の実現にむけ、製薬企業や関連企業などグローバルな契約交渉を進める。



3. 抗体医薬・細胞免疫療法など新しい治療の研究開発・創薬支援

- ステージ: サービス
- 新しく開発した診断法は、感度や特異性が高く定量性があるため、創薬に応用できる診断薬であり、原因根治的な創薬の効果判定が可能。用途変更 (PhIII)、オーファンドラッグ (PhI/II) など。
- マイコプラズマ感染症の病態解明や、ワクチン・抗体医薬・免疫療法など治療薬開発にも有用。
- 直近の目標: 世界初のプラットフォーム技術である病原微生物合成脂質抗原を用いた診断や創薬に関する研究開発。PhIII、マーケティングにむけてのアイランド形成、市販後における重篤な副作用症状(重症間質性肺炎、ステープルス・ジョンソン症候群)の原因特定など。



プラットフォームテクノロジー(基盤技術)

- マイコプラズマ脂質抗原の技術をもとに、創薬研究を行い、ワクチンや抗体医薬の開発に挑戦します。微生物脂質抗原解析技術を臨床診断・治療へ実用化し、脂質抗原が関与する疾患の克服に挑戦。
- マイコプラズマ感染症の診断、治療、医療に関する事業化や研究開発を進めている。
- 合成脂質抗原を用いた病原微生物に対する診断や創薬は、世界初のプラットフォーム技術です。
- 特許: マイコプラズマの脂質抗原、特異抗原脂質の合成方法、マイコプラズマ感染症用ワクチンなどの特許が、国際的に登録および申請済。

Antigens: Lipids
Kazuhito Matsuda,
Encyclopedia of Life Sciences.
John Wiley & Sons, Ltd
<http://www.els.net>



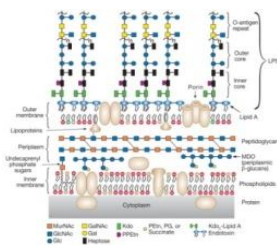
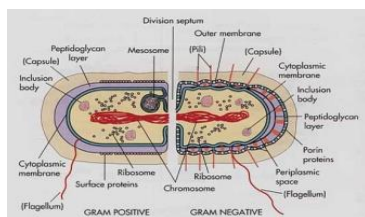
お問合せ先 M Bio Technology Inc. Email: matsuda-k@mbiotech.org

研究所: 独立行政法人中小企業基盤整備機構 千葉大亥鼻イノベーションプラザ

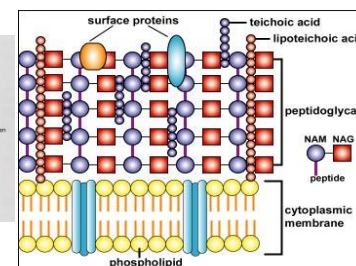
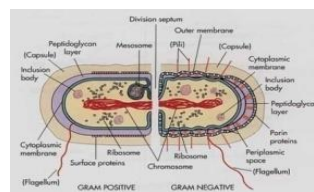
新しい免疫のしくみからのアプローチが突破口に

脂質抗原の分子構造の解明から、原因特異的な診断やワクチンが可能に

リポポリサッカライド

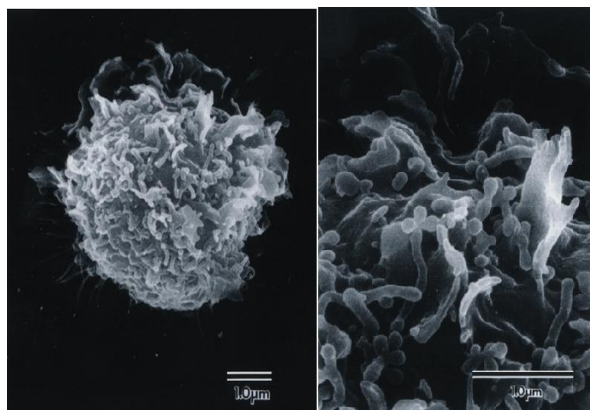
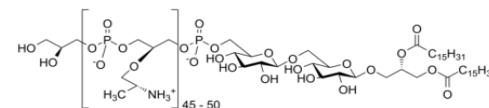


リポテイコ酸

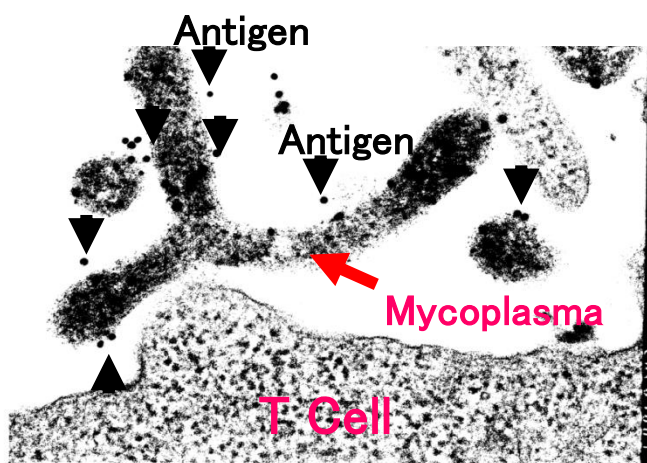


Anti-cancer effect, Adjuvant

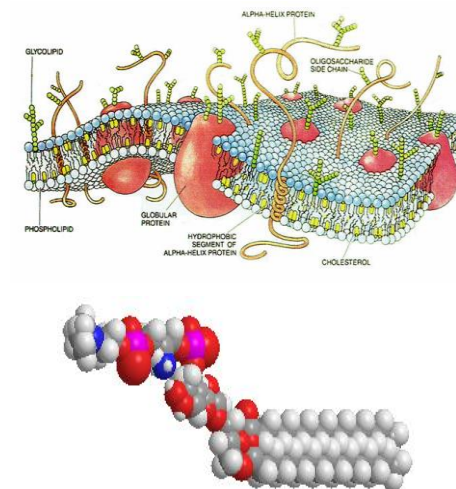
マイコプラズマ脂質抗原



Scanning electron micrograph of
Mycoplasma-infected cell



immune electron micrograph



Mycoplasma lipid-antigen

マイコプラズマ糖脂質抗原の重要性

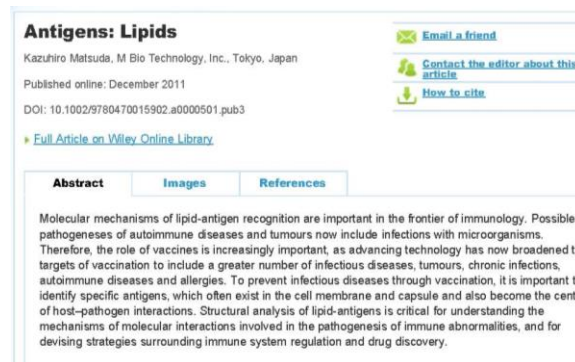
- PA法
 - 抗原は、抽出脂質・抽出タンパクなど。おもにIgM。
- CF法
 - 抗原は、**脂質分画**。補体結合反応をみる。おもにIgG。
 - **脂質分画に強い抗原性・ワクチン活性**
- 寒冷凝集反応
 - 自己免疫性溶血の原因となる寒冷凝集（冷式抗体）が赤血球を凝集させる反応の力価を検査する。
 - 冷式抗体は低温で活性があるため、加熱すると凝集は消失する。

マイコプラズマ脂質抗原の構造解析・化学合成

- Matsuda K. Antigens: lipids. Encyclopedia of life science. 3rd ed. John Wiley & Sons, Inc.; 2011. <http://www.els.net/WileyCDA/ElsArticle/refId-a0000501.html>.
- Miyachi A, Miyazaki A, Shingu Y, et al. Synthesis and absolute structures of Mycoplasma pneumoniae b-glycosyl-sn-glycerolipid antigens. Carbohydr Res 2009;344:36e43.
- Matsuda K, Ishizuka I, Kasama T, et al. Structure of a novel phosphocholinecontaining aminoglycoglycerolipid of Mycoplasma fermentans. Biochim Biophys Acta 1997;1349:1e12.
- Matsuda K, Kasama T, Ishizuka I, et al. Structure of a novel phosphocholinecontainingglycoglycerolipid from Mycoplasma fermentans. J Biol Chem1994;269:33123e8.
- Ishida N, Irikura D, Matsuda K, et al. Molecular cloning and expression of a novel cholinephosphotransferase involved in glycoglycerophospholipid biosynthesis of Mycoplasma fermentans. Curr Microbiol 2009;58:535e40.
- Matsuda K. Phosphocholine-containing glycoglycerolipids of Mycoplasma fermentans as a pathogen of rheumatoid arthritis: possible role of Mycoplasma fermentans GPLs in the pathogenesis of neuroendocrine-immune abnormalities. Recent Res Devel Neurosci 2004;1:15e23.

プラットフォームテクノロジー 次世代型の診断やワクチンが、免疫学の 世界初最先端技術により可能に!!

- 抗原の基本物質特許やワクチン特許が次々と成立
 - ・ マイコプラズマ・ニューモニエのグリセロ型糖脂質抗原(エムバイオテック株式会社)
国内・米国・オーストラリアなどで登録済
 - ・ マイコプラズマニューモニエ特異抗原糖脂質の合成方法(エムバイオテック株式会社・
国立大学法人千葉大学)が国内登録済
 - ・ マイコプラズマ感染症用ワクチン(エムバイオテック株式会社・国立感染症研究所)



Nature 誌が手掛けた世界的に評価の高い生命科学百科事典を執筆

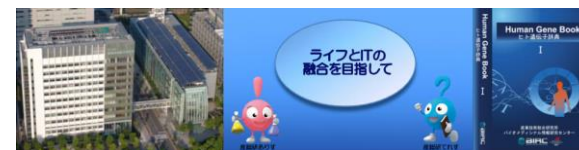
Antigens: Lipids Kazuhiro Matsuda,

Encyclopedia of Life Sciences. John Wiley & Sons, Ltd <http://www.els.net>

主な関連研究施設 アカデミア・国立研究機関



国立感染症研究所



国立研究開発法人
産業技術総合研究所



山口大学医学部



エムバイオテック(株)
マイコプラズマ感染症研究センター
(独) 中小機構
千葉大亥鼻イノベーションプラザ



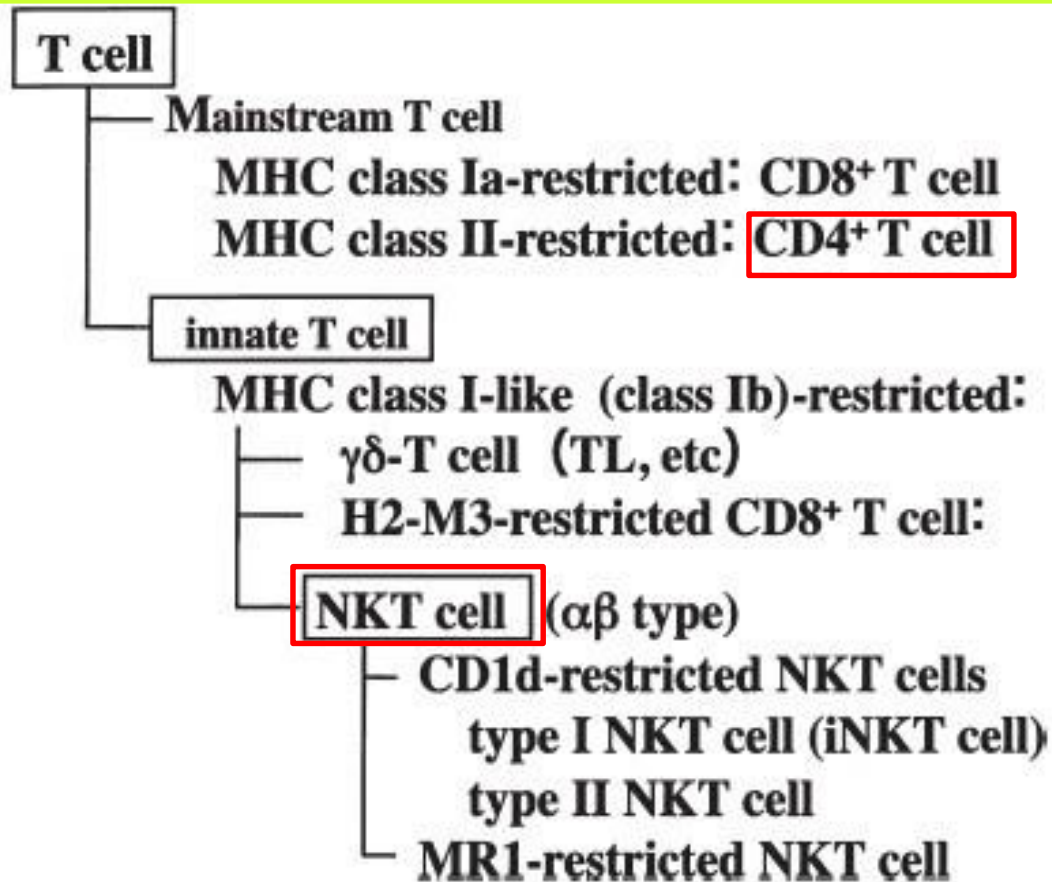
東京医科歯科大学医学部



The Johns Hopkins Hospital National Institutes of Health (NIH) 国立がん研究センター研究所
出典: それぞれの施設のホームページ

糖脂質はT細胞の新しいサブタイプにより認識

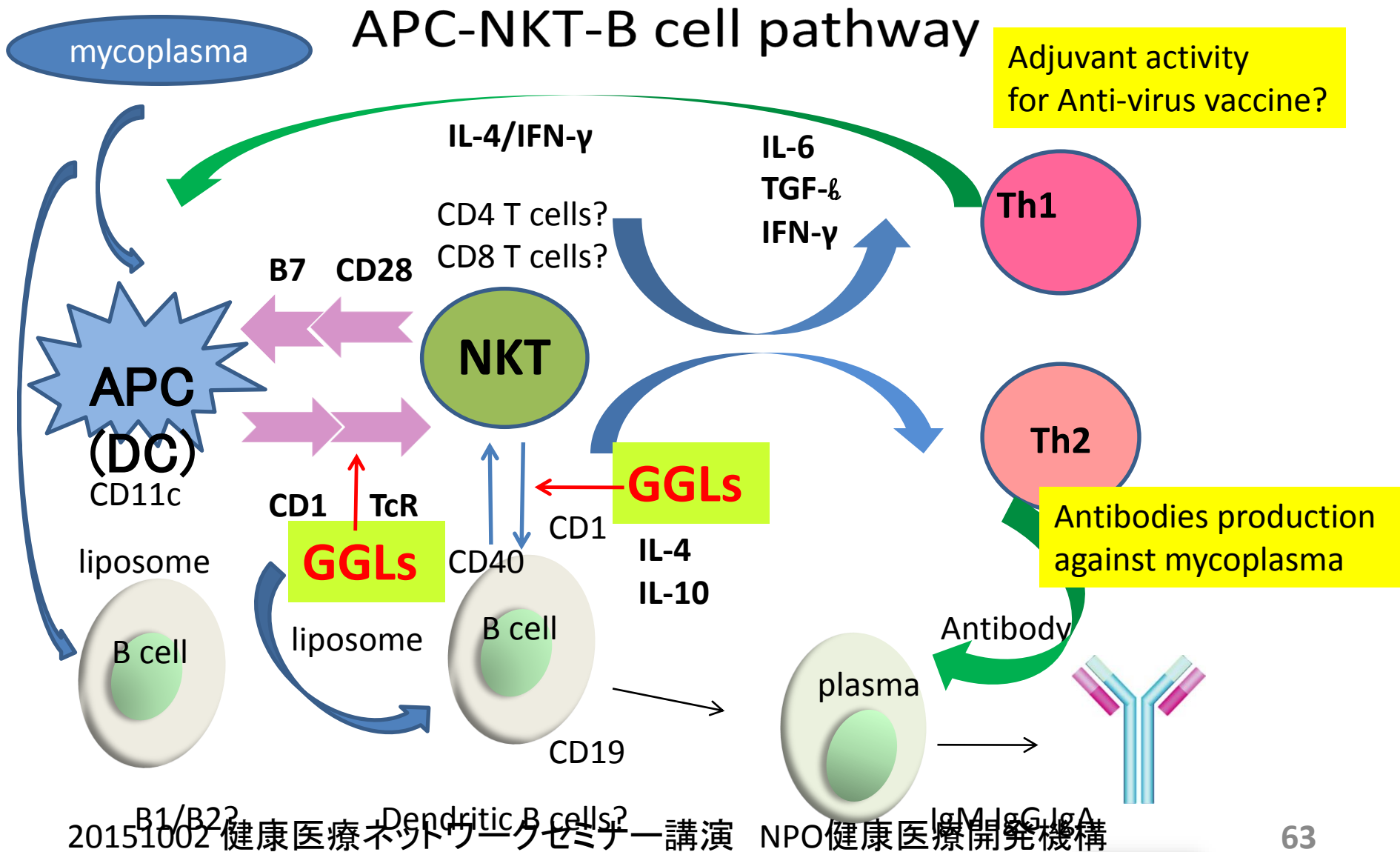
ナチュラルキラーT (NKT) 細胞は、ナチュラルキラー (NK) 細胞のマーカーを発現しているが、遺伝子再構成で生じたT細胞抗原受容体 (T-cell antigenreceptor: TCR) を有するT細胞の一亜群



タンパク
ペプチド

脂質抗原
・糖脂質
・リン脂質

 マイコプラズマ脂質抗原の分子構造の解明



免疫学の最先端の実用化開発研究

- マイコプラズマ脂質抗原に関する研究成果は、難病を克服する次世代先端医薬品の開発につながる基盤技術
- 「マイコプラズマ感染症を克服するためのコンパニオン診断薬およびワクチン開発」について、基礎から臨床にいたる基礎研究から実用化に繋がってきています。これらの最先端技術を実用化するために、バイオベンチャーの創設

エムバイオテック(株)

1. 会社概要

- 2005年1月5日に設立された研究開発型のベンチャー企業
- マイコプラズマ感染症の革新的な診断-予防-治療法の確立と克服に挑戦
- マイコプラズマ脂質抗原のプラットフォームテクノロジーをもとに、創薬研究を行い、ワクチンや抗体医薬の開発に挑戦
- オープンイノベーションとグローバル展開

2. 所在地

- 本社: 東京都世田谷区深沢 2-1-3-1103
- 事業所: 千葉市中央区亥鼻 1-8-15 中小機構 千葉大亥鼻イノベーションプラザ

3. 資本金 1億7871万円

4. 代表取締役 松田和洋

5. 主な取扱商品

- 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化するマイコプラズマ感染症への先端医療を提供
- 免疫学最先端技術による高性能マイコプラズマ脂質抗原抗体検査
- マイコプラズマ感染症ワクチン
- 抗体医薬・細胞免疫療法・再生医療など新しい治療の研究開発・創薬支援
- 免疫難病・認知症などマイコプラズマ感染症への先端予防医療を提案(インターネット・国際化・社会貢献)

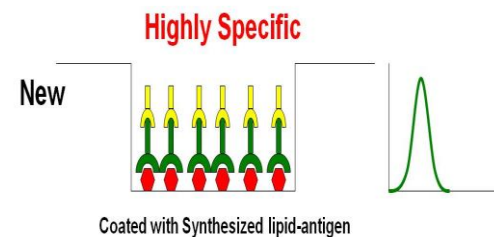
本日の内容

- “マイコプラズマ感染症”のスペクトラム – 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化
- 従来の”マイコプラズマ感染症”診断における巨大な盲点
- 免疫の最先端研究技術 - マイコプラズマ脂質抗原(NKT細胞制御)
- 感染状態の的確な把握を可能にしたマイコプラズマ脂質抗原抗体測定法
- マイコプラズマ感染症ワクチン及び創薬
- “マイコプラズマ感染症”の先端医療
- 将来展望

主な製品 & サービス

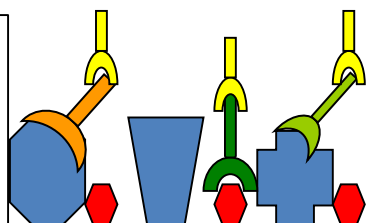
1. “マイコプラズマ感染症”のコンパニオン診断薬

- すでに国内で50以上の国内医療機関との提携
- 最大手の検査センターエスアールエル(SRL)と事業提携
- 世界中の医療機関とのネットワークの形成を目指す。
- この診断法を用いた創薬や治療法の研究開発についての受託解析や提携を進める。
- 従来医薬品の用途変更



従来型抗体測定法によるマイコプラズマ抗体測定法

従来型

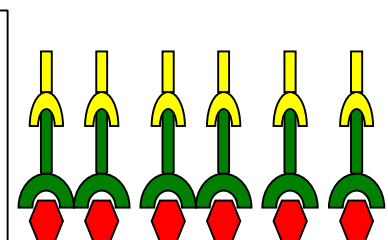


抽出抗原・タンパク抗原・ペプチド抗原

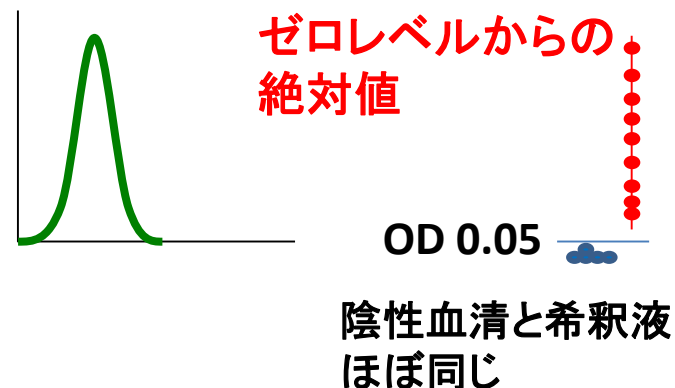


合成脂質抗原を用いた新しい抗マイコプラズマ脂質抗原抗体の精密測定法

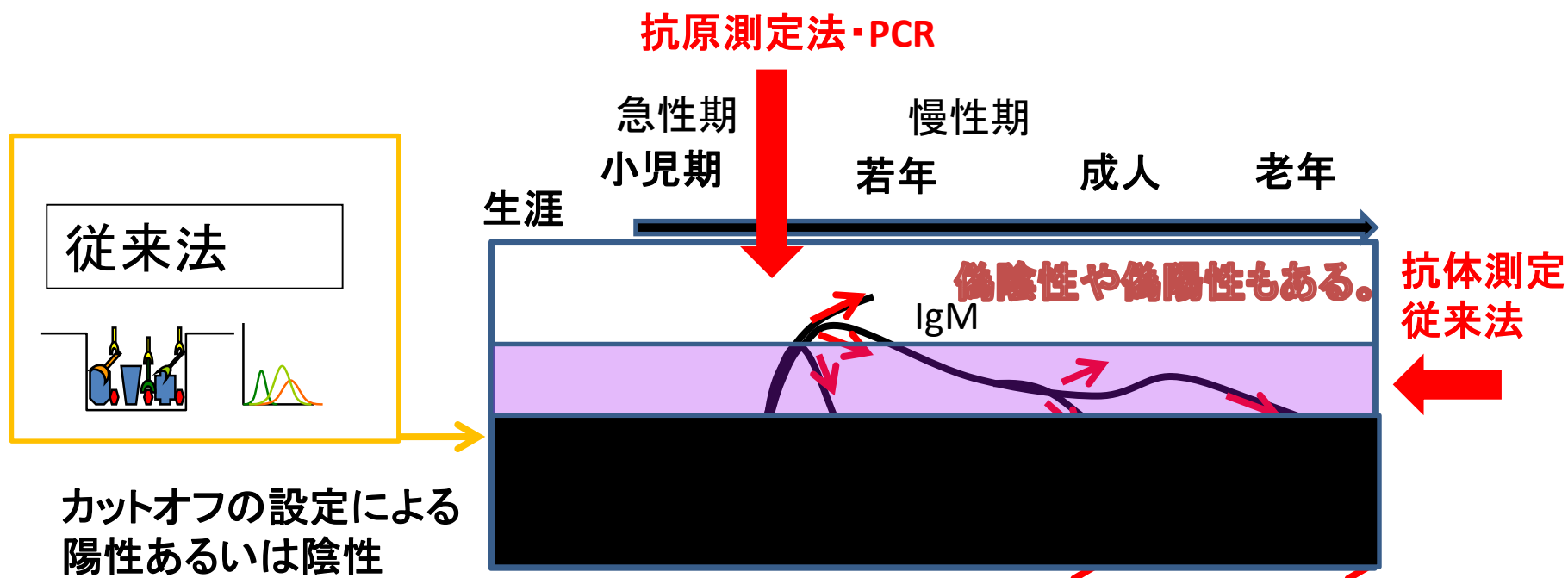
次世代型



合成マイコプラズマ脂質抗原

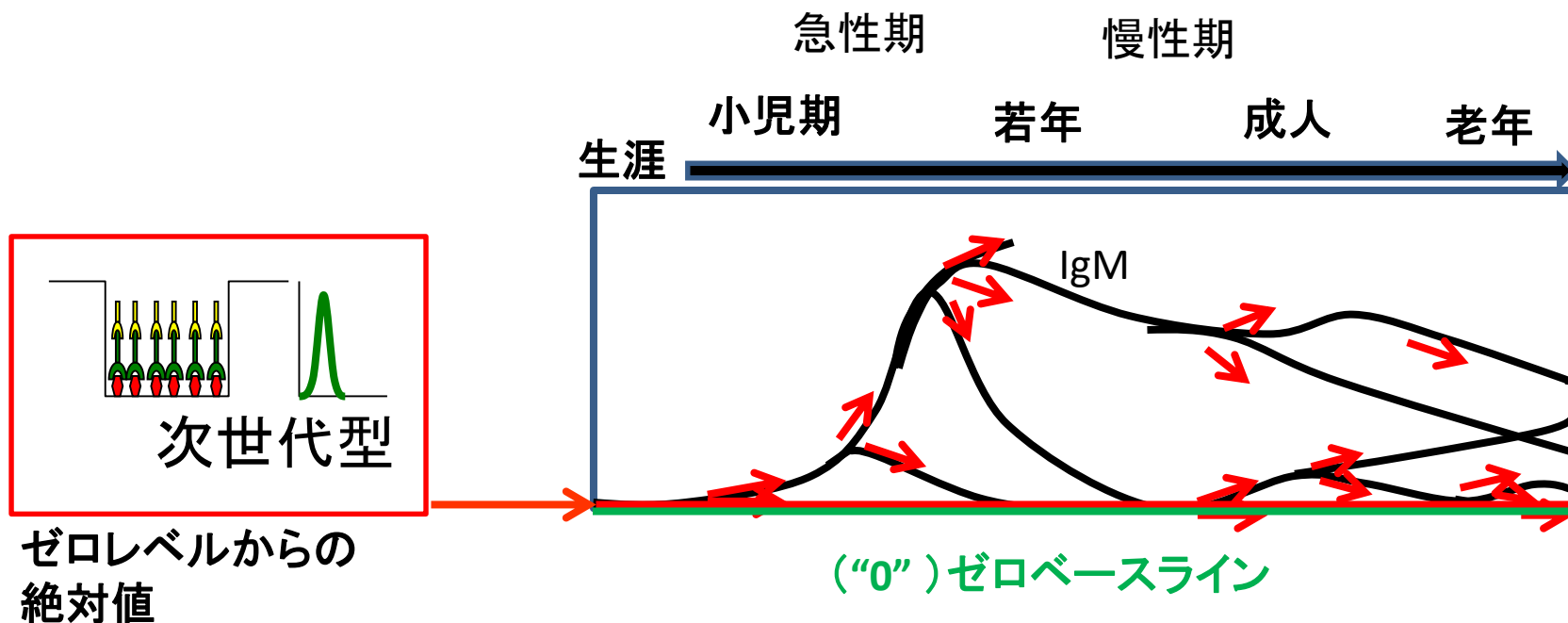


従来の診断薬に限界があるため、 診断-予防-治療が適切におこなえていないのが現状



- PA法では、640倍以上でも20%で偽陽性
- 検査値からの絶対的な判断が難しい。
- マイコプラズマ感染症は多彩な病像や臓器の疾患なので、的確な全身状態の把握が重要であるが対応できず。

急性期のみではなく慢性期の全身感染状態の変化を把握可能



- ・ 従来法では見逃されていたマイコプラズマ感染症を見つけ出すことができ、原因根治的な治療が可能になってくる。
- ・ 精度の高い感染状態把握及び経過観察マーカー
- ・ 施設内などで的確に感染状態を把握可能

風邪症状が続く施設での検討例 ワクチン開発に必須な実態調査

単位: OD

検体番号	マイコプラズマ・ニューモニエ (脂質抗原 GGL Glc-type)		
	IgG	IgM	IgA
1	0.000	0.106	0.000
2	0.065	0.032	0.000
3	0.000	0.002	0.000
4	0.000	0.022	0.000
5	0.390	0.000	0.000
6	1.417	0.381	0.364
7	3.257	0.010	0.000
8	0.040	0.004	0.005
9	0.049	0.045	0.000
10	0.297	0.000	0.000
11	0.134	0.029	0.019
12	0.363	0.032	0.014
13	0.238	0.003	0.002
14	0.113	0.003	0.002
PC	1.594	1.699	2.380
Blank	0.002	0.001	0.002

← 持続する頭痛

← 現在、風邪症状が続く

← 2～3カ月前、風邪症状あり

- IgMは、症状のある人と一致
- IgGは、既感染状態を反映
- IgM・IgG・IgA抗体をゼロベースから別々に測定可能

本日の内容

- “マイコプラズマ感染症”のスペクトラム – 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化
- 従来の”マイコプラズマ感染症”診断における巨大な盲点
- 免疫の最先端研究技術 - マイコプラズマ脂質抗原(NKT細胞制御)
- 感染状態の的確な把握を可能にしたマイコプラズマ脂質抗原抗体測定法
- **マイコプラズマ感染症ワクチン及び創薬**
- “マイコプラズマ感染症”の先端医療
- 将来展望

バイオビジネス最前線 バイオ分野にソリューションを提供する厳選企業

マイコプラズマ脂質抗原の研究成果を実用化

マイコプラズマ感染症の 診断・予防・治療法の確立と克服に挑戦

エムバイオテックは、2005年1月5日に設立された研究開発型のベンチャー企業。同社は、マイコプラズマ脂質抗原の研究成果を実用化し、マイコプラズマ感染症の革新的な診断・予防・治療法の確立と克服に挑戦している。マイコプラズマ感染症は、肺炎のみでなく、喘息・関節炎・腎炎・髄膜炎・脳炎・血管炎・皮膚炎などを引き起こすことがあり、リウマチ性疾患や神経系疾患などと区別の難しい多彩な症状を呈する。マイコプラズマ脂質抗原の技術を基に、創薬研究を行い、ワクチンや抗体医薬の開発に挑戦し、微生物脂質抗原解析技術を臨床診断・治療に導入し、脂質抗原が関わる疾患の克服に挑戦する。

事業内容

- マイコプラズマ感染症先端医療
- マイコプラズマ感染症ワクチン
- 抗体医薬・細胞免疫療法など新しい治療の研究開発・創業支援

難病の前兆から早期に原因を特定、
予防・治療する医療を提案

薬剤耐性マイコプラズマの流行、慢性疲労症候群や
川崎病などの難治性慢性炎症疾患・認知症との関連など、
マイコプラズマ感染症に対応した予防医療や
ワクチンの開発が、必要と考えています。

「BioJapan 2015」出展!!

会期: 2015年10月14日(水)～16日(金)
10:00～17:00 (パートナーリングは8:30～)

会場: パシフィコ横浜

出展ブース: 小間番号C-01 (JBA Biotech Square)

独立行政法人中小企業基盤整備機構(中小機構)運営、ビジネスマッチングサイト
J-GoodTechによる同社紹介ページ

<https://jgoodtech.emri.go.jp/corporations/694?locale=ja> (日本語)
<https://jgoodtech.emri.go.jp/corporations/694?locale=en> (英語)

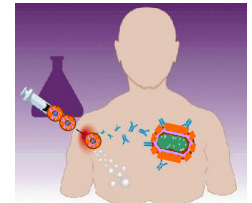
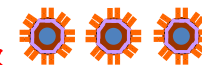
エムバイオテック株式会社

<http://www.mbiotech.org>

主な製品 & サービス

2. マイコプラズマ感染症ワクチン

- **特異的な抗原を同定・完全化学合成に成功**
- マイコプラズマ感染症ワクチンとして、さらに、ワクチンのコンセプトにとしても、First-in-class
- 全体像を的確に把握できるマイコプラズマ感染症のコンパニオン診断薬も開発し知見を蓄積
- マイコプラズマ感染症ワクチンについて、診断の基本技術・ノウハウを確立し、国際的に特許取得
- **医薬品医療機器総合開発機構Pamdaへ事前相談**
- PhI/PhIIa、PhIIIに向け製薬企業などとの提携にむけ、製薬企業や関連企業などとグローバルな契約交渉を進めている。
- **来週の BioAsia2015 でプレゼンテーション**



マイコプラズマは急性肺炎の主要な病原細菌

“かぜ”症状、とくに、長引く咳でよく知られ、急性気管支炎の原因の第1位、肺炎の原因の第3位

● 米国

- 毎年、マイコプラズマ肺炎 200万人
- 10～20万人(10%)が入院
- 入院の10%が重症化

● 日本

- マイコプラズマ肺炎患者は、定点観測からの推計
- 毎年、100万人～200万人(人口の1～2%)
- 2011年は通常の5倍。2012は2011の1.8倍

●2012年9月28日(FNNニュース)

「マイコプラズマ肺炎」の感染者が過去最悪のペースで増えている。

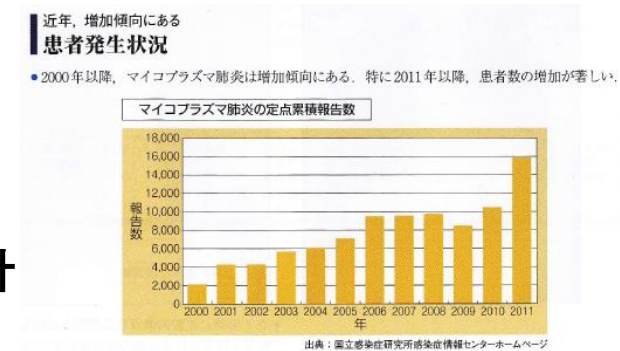
●2012年8月31日(NHKあさイチ)

過去最高の流行。マイコプラズマ肺炎

<主な症状> かぜ…発熱、鼻水、たん、湿ったせきなど。

マイコプラズマ肺炎…発熱、けん怠感、乾いたせきなど。

プロレスラーの蝶野正洋さんのケース、一家そろって感染。



病気がみえる vol.4

呼吸器 メデックメディア p134

マイコプラズマ感染症対策の重要性 ー 国策や政策で対応すべき段階

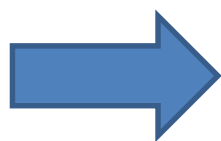


朝日新聞夕刊
ニュースのおさらいジュニア向け
2012.12.8.

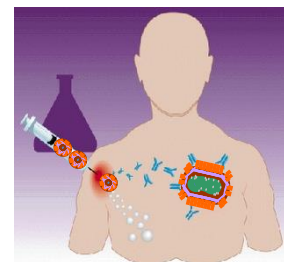
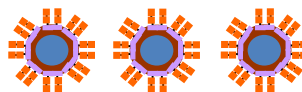
- 米国で年間200万人以上の肺炎患者、いい診断法があればそれ以上
http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/mycoplasmapneum_t.htm
- アメリカの疾病予防センターCDCのホームページ ー 慢性疲労症候群の原因の一つとしてマイコプラズマ
<http://www.cdc.gov/cfs/causes/>
- 社会的認知 ⇒ より早期の診断と治療 ⇒ ワクチン開発への期待

最もシンプルなマイコプラズマ感染症ワクチン

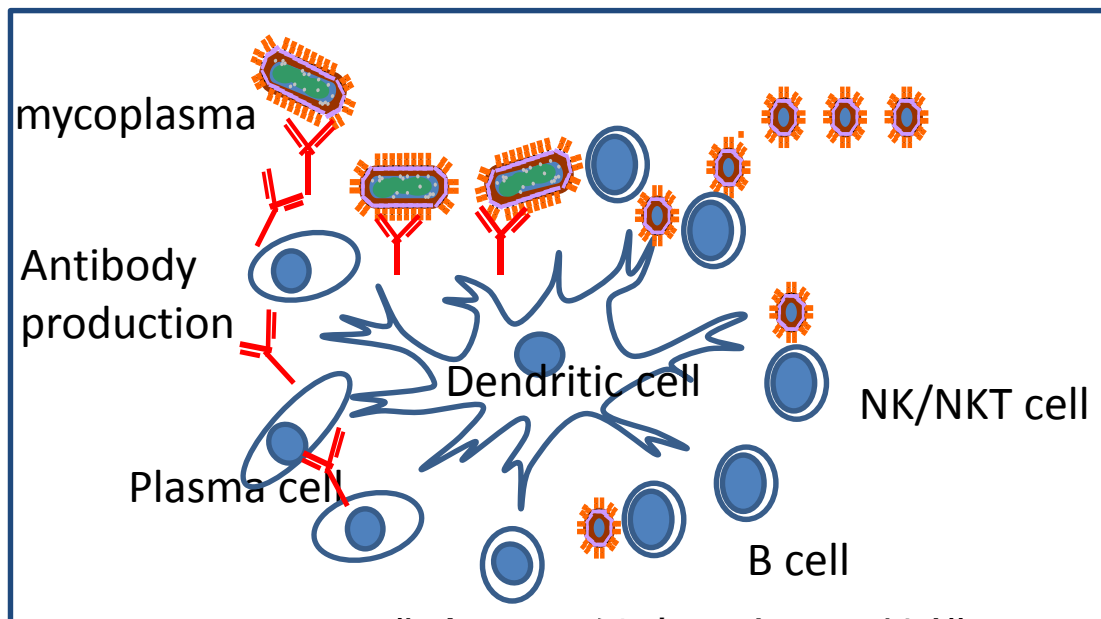
天然と完全に同じ脂質抗原を化学合成して作成



Vaccine



Liposome



直近の目標

- **マイコプラズマ感染症ワクチンの有効性と安全性臨床試験 (PhI/PhII)に必要な資金20億円の調達**
 - GMPで抗原を合成
 - リポゾーム化
 - プレフィルドシリンジ
 - 前臨床有効性試験・毒性試験 POCあり Pamda事前相談
 - 有効性及び安全性臨床試験 PhI/PhIIa
 - 事業提携・委託合成・委託開発・見積もり・技術移転
- 資金が調達できれば世界的大手製薬企業との交渉が有利になる。
- 有効性と安全性が見極められれば、世界的大手製薬企業や関連企業などと契約が可能となる。
- ワクチンが実用化されると、市場規模から企業価値は数兆円。

マイコプラズマ感染症ワクチンの市場規模

：肺炎球菌ワクチンの市場規模は既に年間5000億円、マイコプラズマ感染症の市場規模場それ以上と推測される。

Mycoplasma pneumonia vaccine	ex. Pneumococcal vaccine (Pfizer's Prevnar) By Global Information
\$ 0.5 ~ 2.0 billion/ year (in USA)	\$ 3.4 billion/ year (in USA & EU)

- **米国 ACIP のヒアリング調査の結果**

- マイコプラズマ感染症ワクチン市場については、米国で、小児科などの臨床医、FDAおよびCDC関係者など18名の聞き取り調査
- 米国のみで1年間に、500億円から2000億円
- **予防や治療用ワクチンが望まれている。**
- **これまで特異的な抗原がなく、全体像を的確に把握できる効果判定法がないことが開発を困難にしてきた。**

今後の方針：ワクチン

- また、この技術は、ワクチンなどの創薬につながる。ワクチンのフェーズ I / II aについては、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の戦略企画室で事前相談をおこなっている。
- 多彩な症状を呈し多様な経過をたどるマイコプラズマ感染症を制御することは、世界中の人々の健康維持と社会全体の医療費削減に大きく貢献すると考える。

- [1] Heymann DL, Aylward RB. Mass vaccination: when and why. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006;304:1e16.
- [2] Wack A, Rappuoli R. Vaccinology at the beginning of the 21st century. *Curr Opin Immunol* 2005;17:411e8.

マイコプラズマ感染症ワクチン

: PhI / PhIIa

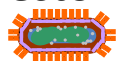
- clinical test for confirming the safety and/or effectiveness

2015 5years

2020

\$20 M

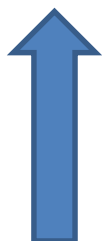
Grants
AMED
Pmda
BioAster
Funds
IPO
milestone



Mycoplasma



Liposome



PhI/IIa

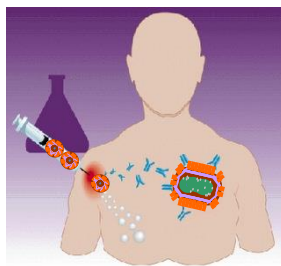
PhIIb/III

Safety test. 12 ~ 24 persons.

Phase IIa: 50-100 person medication group

Phase IIb: 200 ~ 300 persons' group

Phase III: 3000 ~ 10,000 people scale

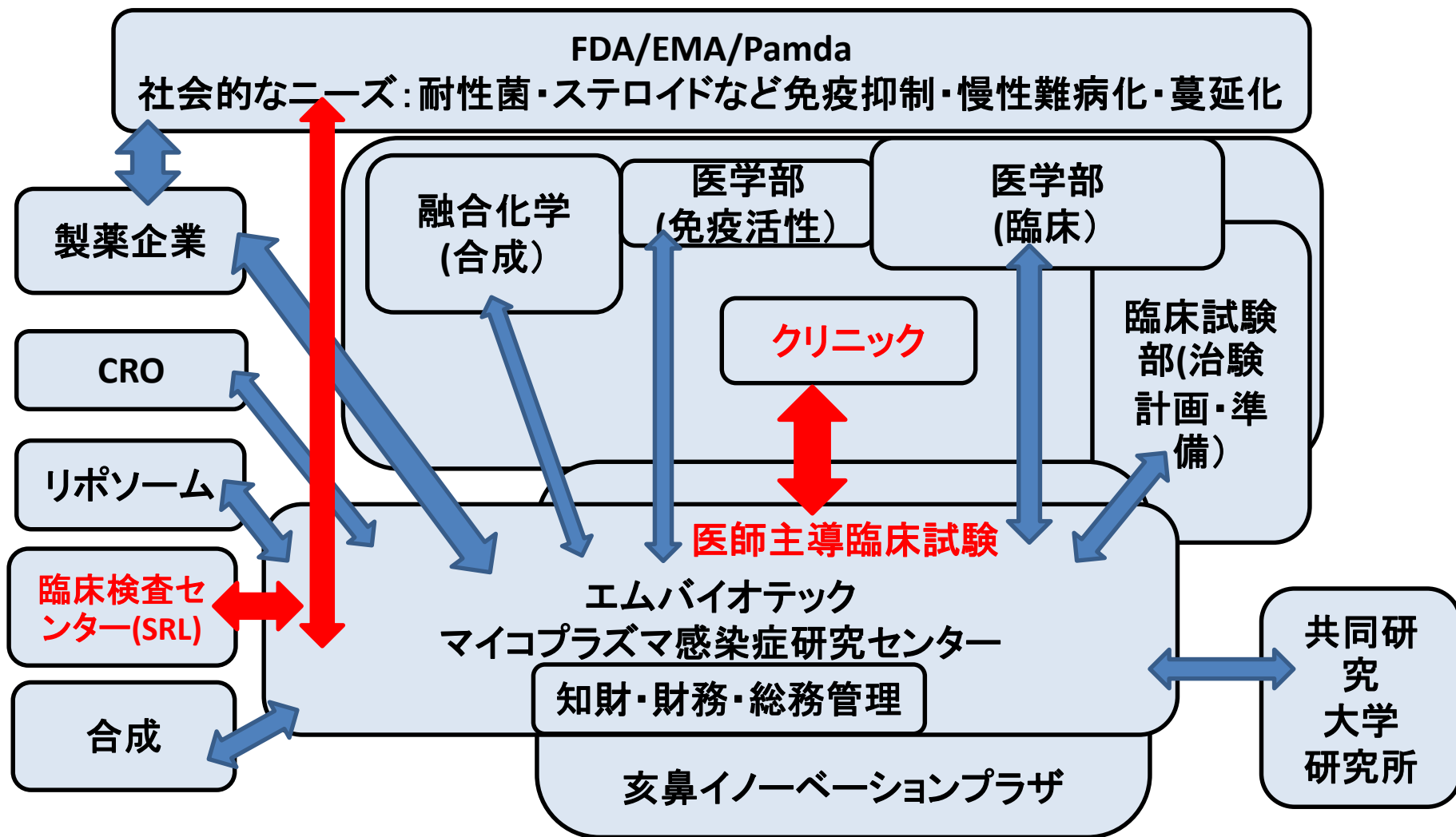


Already Conquest the greatest hurdle of a vaccine.

- Reservation of the stable antigen
- The priority of social importance
- Animal POCs
- Human POCs (diagnostic system)

ファクトリーフリーな開発システム

知財戦略・技術開発・品質管理



Development system 開発体制

- オープンイノベーション Open innovation

オープンイノベーション (open innovation) とは、自社技術だけでなく他社や大学などが持つ技術やアイデアを組み合わせ、革新的なビジネスモデルや革新的な研究成果、製品開発につなげる方法

advisory board
顧問会議

the board of directors
取締役会

control management department
管理部門

production department
営業部門

producing department Clinical development section
製造部門 臨床開発部門

Diagnosis system company cooperation
診断システム企業連携

partnerships with international medical institutions
提携医療機関

Vaccine development company cooperation
ワクチン開発企業連携

投資の意義

—社会貢献・経済波及効果

- マイコプラズマ感染症に対して特異的なコンパニオン診断システムと創薬やワクチンを世界に向けてビジネス展開できる。
- マイコプラズマ感染症対策の重要性について認知が広がる。難病化マイコプラズマの診断治療を保険適応へ。特にワクチン開発については政府レベルでの支援が必要。
- 我が国の社会保障財政における医療費、高額医療費負担の増加を劇的に軽減することが期待される。
- 数々の免疫難病に対して、原因根治的な医療を提供でき、診断システムと治療システムが一つの技術として一体化しており、顕著な有効性を発揮する個別化医療に対応したビジネスモデルが形成される。
- 我が国の医薬品産業における創薬活動の空洞化にたいし、大きな成長性が見込め、将来的にも大きな知財や医療における社会基盤となりうる。

成長戦略-株式公開 (IPO) に向けて

2015	2016	2017	2018	2019	2020
------	------	------	------	------	------

資金調達

先端医療 2000万～1億円

ワクチン(前臨床～phI/IIa)開発 **20億円**

ワクチン(PhIIb/III) 100～200億円

IPO

ワクチン
製薬企業
との契約

フロントペイメントおよびPhI/IIa 20～50億円

昨年税務上 黒字

PhIIb/III 500億円

診断検査	1000万円	2500万円	1億円	2.5億円	5億円	20億円
年間売り上げ(200測定)		(500測定)			(1万測定)	

企業価値	PER (x10～20)	5～10億円	10～20億円	30～40億円	100～200億円
	グローバル(x10～20)	50～100億円	100～200億円	300～400億円	1000～2000億円

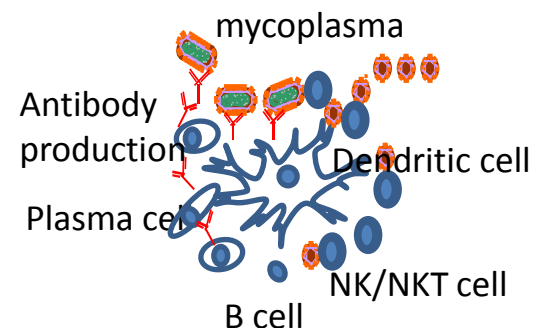
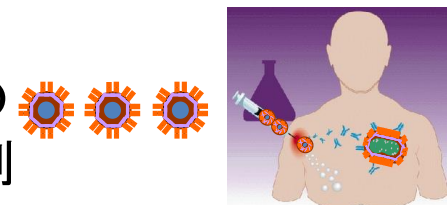
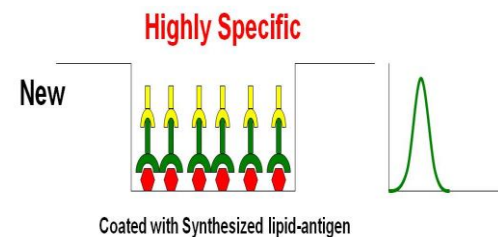
ワクチン
年間売り上げ

米国内 年間 500～2000億円 グローバル展開 0.5～1兆円

主な製品 & サービス

3. 抗体医薬・細胞免疫療法などの新しい 治療への研究開発

- 世界初のプラットフォーム技術である病原微生物合成脂質抗原を用いた診断や創薬に関する研究開発。
- 新しい技術基盤は、マイコプラズマ感染症の病態解明や、ワクチン・抗体医薬・免疫療法などの治療薬開発、さらに原因根治的な創薬の効果判定が可能。



再生医療とマイコプラズマ感染症

- Volokhov DV, Graham LJ, Brorson KA, et al. Mycoplasma testing of cell substrates and biologics: review of alternative non-microbiological techniques. Mol Cell Probes 2011 25:69
- Knezevic I, Stacey G, Petricciani J, et al. WHO Study Group on Cell Substrates. Evaluation of cell substrates for the production of biologics: Revision of WHO recommendations. Report of the WHO Study Group on Cell Substrates for the Production.

急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化する マイコプラズマ感染症への先端医療と再生医療

- マイコプラズマ脂質抗原抗体検査を用いたマイコプラズマ感染症への先端医療
 - 早期認知症、喘息・アレルギー、慢性疲労症候群、関節リウマチ、膠原病、など慢性の炎症性疾患や免疫難病と区別が難しい多彩な症状を呈す。
 - 生物製剤や細胞治療におけるマイコプラズマの混入問題(品質の管理のみでなく治療前後の感染状態の把握と適切な医療は重要)
 - 残念ながら、今の保険医療には限界があり、急性の肺炎の一部にしか対応できていない。
 - 無症候性キャリアーの状態でも特定可能
 - マイコプラズマ脂質抗原抗体検査により原因がわかれば、治療法がある。
- 人間ドックのオプション検査としても、注目

⇒原因不明の皮疹や間質性肺炎の原因検索や有効な治療プロトコルの確立

⇒移植医療・細胞免疫療法などにおける重篤な合併症との鑑別診断および予防医療 **再生医療 iPS細胞ビジネスにおいても重要**

⇒重篤な副作用症状(重症間質性肺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群)の原因特定



マイコプラズマ感染症ワクチンと再生医療

・ マイコプラズマ感染症ワクチン

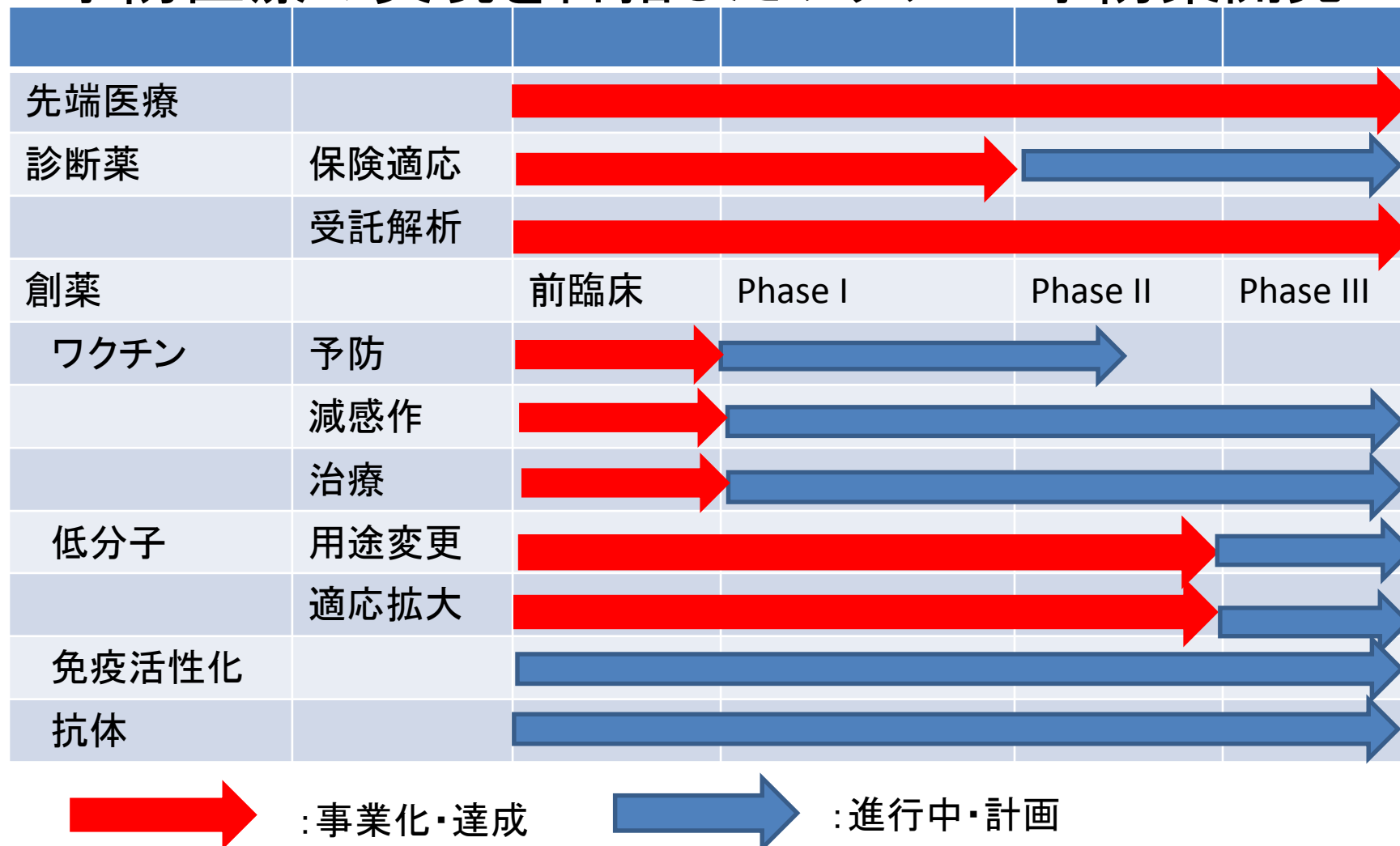
- 天然と完全に同じ脂質抗原を化学合成して作成した、最もシンプルなマイコプラズマ疑似粒子ワクチン。マイコプラズマ感染症ワクチンとして、さらに、ワクチンのコンセプトとしても、First-in-class
- ノウハウを確立し、国際特許を出願・国際的に特許登録済
- 医薬品医療機器総合機構(PMDA)の戦略企画室と臨床試験(フェーズ I / II a)についての事前相談中
- 製薬企業や関連企業などとグローバルな契約交渉中
- Preclinical～IND、PhI/PhII 10-20億円の助成金・投資・提携など資金調達が必要

⇒免疫最先端の分子機構の解明、および、細胞免疫療法などへの応用
再生医療 iPS細胞ビジネスとの協業

⇒移植医療・細胞免疫療法・再生医療などにおける重篤な合併症の予防医療

パイプライン

- 予防医療の実現を目指したワクチン・予防薬開発



本日の内容

- “マイコプラズマ感染症”のスペクトラム – 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化
- 従来の”マイコプラズマ感染症”診断における巨大な盲点
- 免疫の最先端研究技術 - マイコプラズマ脂質抗原(NKT細胞制御)
- 感染状態の的確な把握を可能にしたマイコプラズマ脂質抗原抗体測定法
- マイコプラズマ感染症ワクチン及び創薬
- “マイコプラズマ感染症”の先端医療
- 将来展望



Contents lists available at ScienceDirect

Personalized Medicine Universe

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pmu



Review

A novel therapeutic strategy for mycoplasma infectious diseases



Kazuhiro Matsuda

Mycoplasma Infectious Diseases Research Center, M Bio Technology Inc., Setagaya-ku, Tokyo 158-0081, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 April 2015

Received in revised form

16 April 2015

Accepted 16 April 2015

Keywords:

Mycoplasma infectious diseases

Vasculitis

Autoimmune disease

Glycolipid-antigen

Serological diagnostics

ABSTRACT

Mycoplasma Infectious Diseases (MID) are systemic illnesses that cause vasculitis and neuritis. MID not only includes pneumonia but also diseases such as asthma, arthritis, nephritis, meningitis, encephalitis, dermatitis, pancreatitis, hepatitis, and hematologic illnesses. The broader concept of MID encompasses acute to chronic phases with diverse symptoms. Therefore, it is often confusing and difficult to identify Mycoplasma-infected patients among those with incurable diseases, such as autoimmune diseases, rheumatic diseases, nervous system disorders, and hematological disorders. Regrettably, conventional diagnosis has only been available for pneumonia, although it is critical to identify MID at early stages for effective medical treatment. A cutting-edge technology has made it possible to measure the amount of specific antibodies to species-specific mycoplasma glycolipid-antigens. This new technology provides a reliable marker to follow the state of MID by monitoring antibody titer fluctuations. A novel therapeutic strategy based on new serological diagnostics is introduced in this review.

Copyright © 2015, International Society of Personalized Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

免疫学の世界最先端技術によりマイコプラズマ 感染症への先端医療を実現

- 世界最先端技術による、急性から慢性期における抗体変化を把握できる精度の高い経過観察マーカーです。マイコプラズマ種に特異的な合成脂質抗原をもちいた、超高性能なマイコプラズマ脂質抗原に対する抗体測定法です。
- これまで難しかったマイコプラズマの脂質抗原抗体精密測定(血液1ml)が、研究検査項目として提携医療機関から依頼可能となってきています。

マイコプラズマ糖脂質抗原抗体の精密定量測定

世界初の最先端技術で、これまで難しかったマイコプラズマの脂質抗原抗体精密測定が可能に

- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgM抗体
- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgG抗体
- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgA抗体
- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgM抗体
- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgG抗体
- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgA抗体

*マイコプラズマ・ニューモニエ: 肺炎の原因菌

*マイコプラズマ・ファーマンタンス: 尿道炎・関節炎の原因菌



検査報告書

0115-0123 サービスコード 347
511-47-04111-01634

検査項目	結果	検出値	コメント	単位	基準値
MP. ニューモニエ脂質GGL (Glc) IgG	0.203	02	&ネ		
MP. ニューモニエ脂質GGL (Glc) IgA	0.013	02	&ネ		
MP. ニューモニエ脂質GGL (Glc) IgM	0.153	02	&ネ		
MP. ファーマンタンス脂質GGPL-III IgG	0.000	02	&ネ		
MP. ファーマンタンス脂質GGPL-III IgA	0.007	02	&ネ		
MP. ファーマンタンス脂質GGPL-III IgM	0.444	02	&ネ		
ご報告は 完了です					

マイコプラズマ感染症治療アルゴリズム

症状

診断

治療

不明熱
不明痛
不明皮疹

呼吸器症状
神経炎
血管炎

第一選択: マイコプラズマ感染症?

はい

抗菌剤療法など原因根治

いいえ

別の原因検索?

原因特異的治療

不明

免疫抑制など
副作用が強い医療

- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgM抗体
- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgG抗体
- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgA抗体
- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgM抗体
- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgG抗体
- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgA抗体

マイコプラズマ脂質抗原抗体測定

マイコプラズマ種特異性が極めて高い

Human serum							
		Mycoplasma pneumoniae			Mycoplasma fermentans		
		(Lipid antigen GGL Glc-type)			(Lipid antigen GGPL-Ⅲ)		
	No.	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA
	1	0.031	0.020	0.006	0.000	0.031	0.000
	2	3.257	0.010	0.000	0.003	0.183	0.041
	3	0.113	0.003	0.002	0.002	0.098	0.000
	4	1.941	1.120	0.043	0.013	0.320	0.013
	5	2.159	2.171	1.239	0.005	0.346	0.012
	6	1.751	2.087	1.957	0.002	0.388	0.007
	7	0.203	0.153	0.013			
	8	0.520	0.000	0.013	0.000	0.037	0.000
	9	0.047	0.049	0.019	0.004	1.820	0.051
	10	0.786	1.310	0.062	1.850	0.968	0.129
	11	2.741	0.110	0.072	0.050	1.177	1.950
	12	0.334	0.032		0.037	2.833	
	13	0.128	0.000		0.029	0.403	
							(OD)

ながびく咳施設

スティーブンス・
ジョンソン症候群

慢性疲労症候群

慢性疲労症候群

リウマチ

提携医療機関で検査が可能

- 1項目定価3万円(患者負担)
- SRL に、提携医療機関登録手続き
- 学術的なサポート、資料 **劇的に改善した症例が蓄積されてきた。**
- マイコプラズマ感染症研究会・**マイコプラズマ感染症をともに考える会**
- 提携医療機関名をそれぞれクリックすると関連サイトにつながります。
<http://www.mbiotech.org/link.medical.html>
- 提携医療機関になっていただけるクリニックや検診センター、医療施設からの御連絡也大歓迎です。



難病の前兆から早期に原因を特定、
予防 - 治療する最新医療を提案

薬剤耐性マイコプラズマの流行、慢性疲労症候群などの難治性慢性炎症疾患との関連など、
マイコプラズマ感染症に対応したワクチンの開発が、必要と考えています。

マイコプラズマ感染症について世界的な拠点

臨床検査セ
ンター

エムバイオテック
マイコプラズマ感染症研究センター
代表取締役(センター長)
代表取締役(臨床開発)
管理・営業・開発・学術

共同研究
大学
研究所

健康保険組合

クリニック《皮膚科・アレルギー科》
院長
理事長
看護師・医療事務

行政

検診センター

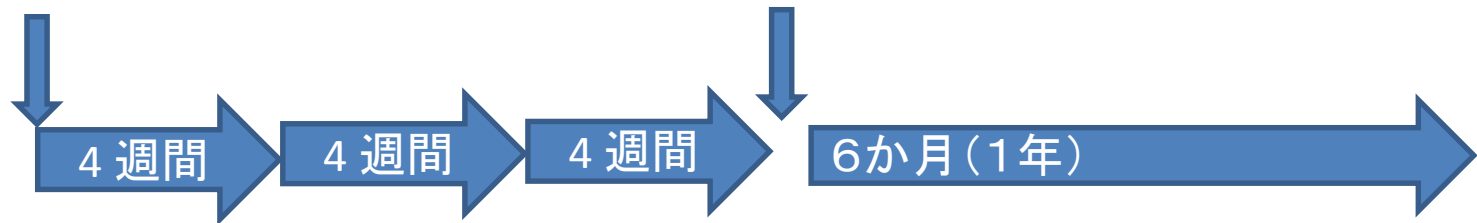
提携医療機関

企業

患者

- ・ マイコプラズマ感染症に対する深い理解と洞察力
 - － 先端医療・先進医療
 - － Only one ⇒ No. 1

診療プロトコール



- 【初期治療】
- 問診・カウンセリング マイコプラズマ検査 10スケール
- 検査結果の説明・治療方針
- 4週間 基本検査 10スケール 抗菌剤(種類・量・期間)
- 4週間 基本検査 10スケール 抗菌剤(種類・量・期間)
- 4週間 マイコプラズマ検査 基本検査 10スケール
- 【維持療法・パルス療法】(種類・量・期間)
- 原因検索
- 包括的な医療 先端的医療・診療科連携・地域連携
- 定期検査 6か月(1年)

マイコプラズマ感染症の先端的医療の提案

個別化医療・質の高い医療・混合診療

- 自由診療 — 健康保険や社会保険を使わない自由診療
- 負担増でもこだわり重視。患者の経済的負担は重くなるものの、診察に十分時間をかけられたり、手間のかかる治療法を選択できたりといったメリットもある。
- 「質の高い医療には自由診療が欠かせない。」
- 医師らの「こだわり」に賛同し、選択する患者も少なくないようだ。
- (日本経済新聞 2014年10月30日 夕刊から)

マイコプラズマ感染症の初期症状

- 原因不明の皮膚症状、痛み発熱
- 無症候性脳梗塞、心筋虚血、検診異常所見
- 物忘れ、耳鳴り難聴、視力低下：早期認知症
 - － 視神経炎の症状
 - Bilateral optic neuritis following Mycoplasma pneumoniae infection. Indian J Ophthalmol. 2014 62:1175
 - － 難聴症状
- 免疫難病のいろいろな初期症状
- 重篤な薬の副作用、マイコプラズマ感染症、ヘルペス感染症

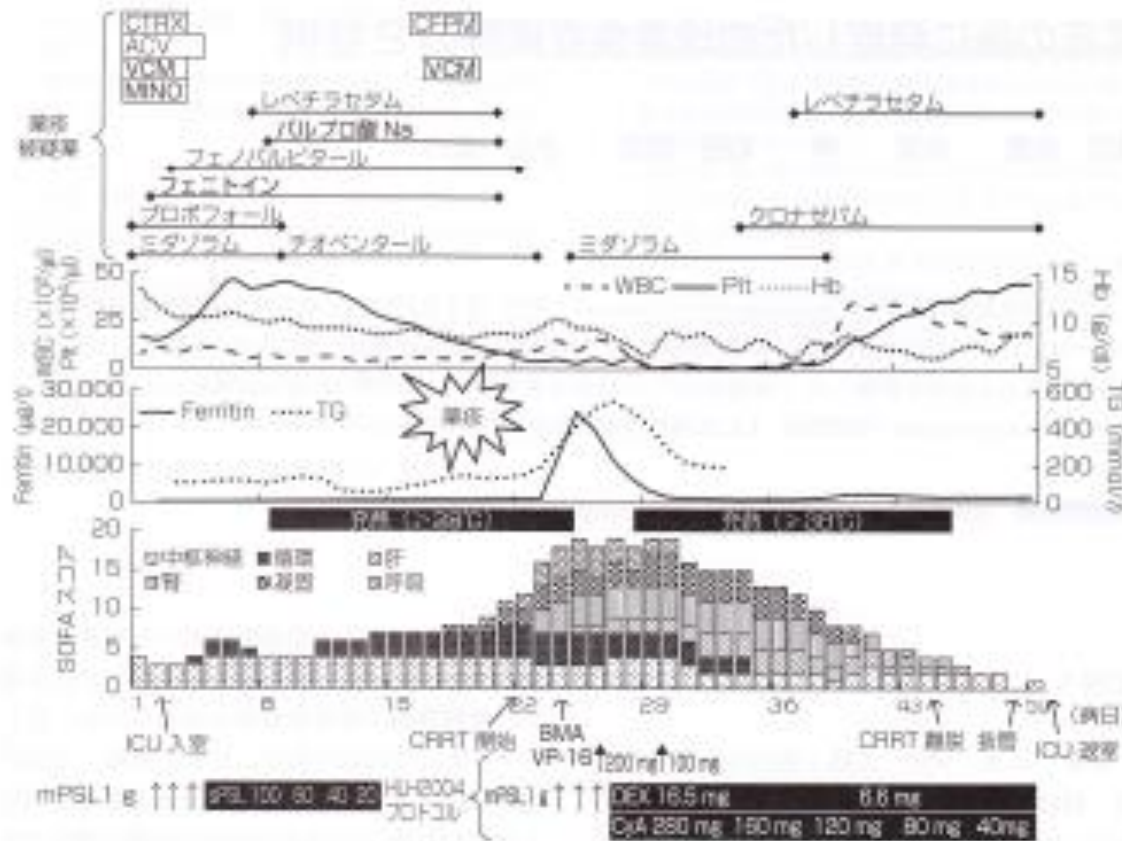


図1. 症例1のICU経過

太字の薬物投与期間：DRESS/DIHSの誘因として報告がある薬剤。

CTRX：セフトリアキソン、ACV：アシクロビル、VCM：バンコマイシン、MNO：ミノサイクリン、CFPM：セフェピム、PC-G：ペニシリンG、S/ABPC：アンピシリン・スルバクタム、TG：トリグリセリド、CRRT：持続腎代替療法、BMA：骨髄穿刺、mPSL：メチルプレドニゾン、sPSL：水溶性プレドニゾン、VP-16：エトポシド、DEX：デキサメサゾン、DyA：シクロスポリン、SOFA (sequential organ failure assessment) スコア：各臓器0～4点、合計0点（重症）～24点（最重症）

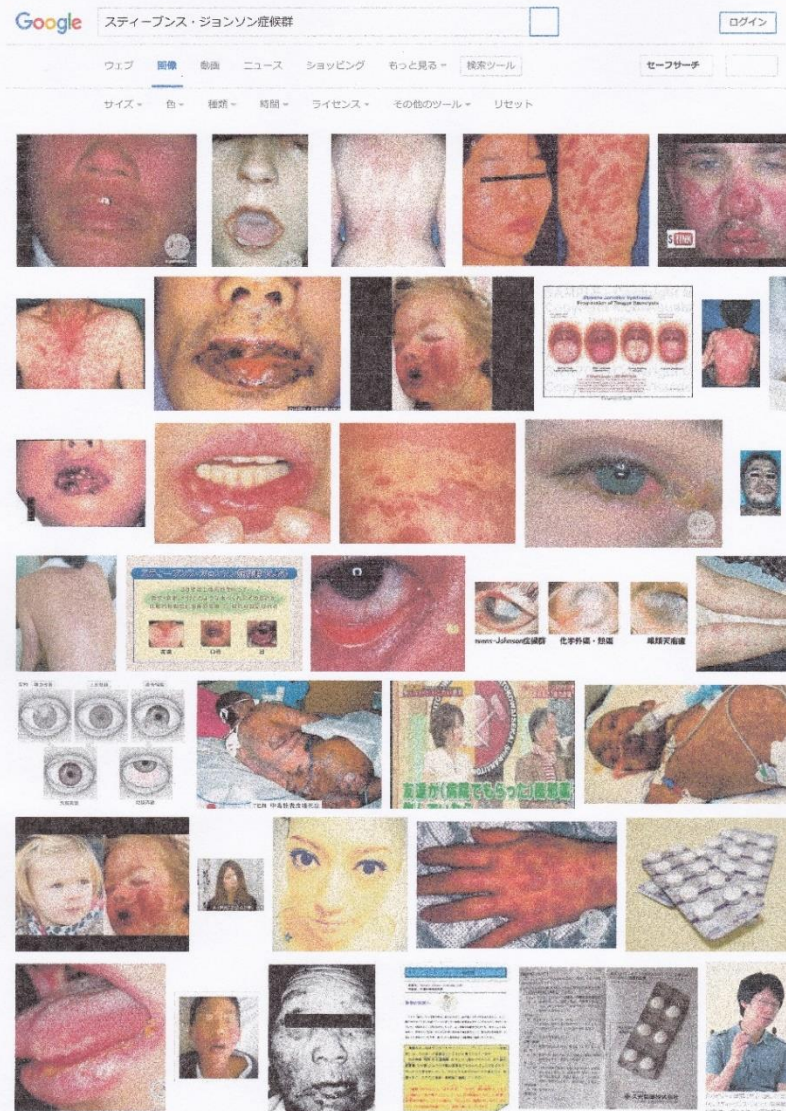
疲労感
関節痛
筋肉痛
ピクピク感
視力症状
聴力症状

イメージ図です。

日本内科学会雑誌 第103巻 第8号・平成26年8月10日
P1931-1934 今月の症例 薬疹後に発症した血球貪食症候群の2例
鯉沼俊典らの図1より

皮膚症状 スティーブンス ・ジョンソン症候群

多形滲出性紅斑の
重症型



重篤な薬の副作用とマイコプラズマ感染症

- 重篤な薬の副作用、あるいは、マイコプラズマ感染症 ⇒ 治療方針が異なってくる。

スティーブンス・ジョンソン症候群

薬疹、ヘルペス、マイコプラズマ？

Case of sunitinib-induced Stevens-Johnson syndrome



Figure 1. Erosion with crust involving lips and multiple, erythematous, coalescing macules and vesicles on the face (a), both arms and back (b). Histopathological findings of biopsy on the back (c) showed diffuse epidermal necrosis and detachment with mild perivascular lymphocytic infiltration (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 200$).

Sunitinib: a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor for improved treatment of advanced renal cell carcinoma and gastrointestinal stromal tumor (腎がんの薬)

A 60-year-old man, with a history of metastasis of renal cell carcinoma to the lung

No history of recurrent herpes simplex virus, **mycoplasma pneumonia** or other infections

(単純ヘルペスやマイコプラズマなどの感染症状がなく、検査をおこなっていない)

- *Herpes simplex virus, mycoplasma pneumonia and other infections were firmly established as the major causes of erythema multiforme.*

皮膚症状 川崎病

川崎病は小児の免疫難病です。マイコプラズマ感染症でも同様の症状を呈することがあります。





皮膚・腎症状

ヘノツホ・

シェーンライン紫斑病

血管炎、

IgA腎症、血尿、蛋白尿

皮膚やその他の部位の小動脈へのIgAを含有する免疫複合体の沈着と、その結果生じる補体の活性化によりおこる。

全身性の小血管炎を主徴とし、紫斑、関節炎、糸球体腎炎などの症状を呈する。小児（4～7才）に多発し、秋～冬に多い。

Mycoplasma pneumoniae-associated Henoch-Schönlein purpura nephritis.

Pediatr Nephrol. 1999 13:1000

1/9 ページ



<https://www.google.co.jp/search?q=https://www.google.co.jp/search%3Fq%3D%25E...> 2015/09/03

薬疹が疑われた眼粘膜型 スティーブン・ジョンソン症候群

症 例

患 者: 59歳 男性

主 訴: 眼球結膜充血, 口腔内の違和感, 全身の皮疹

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 平成24年11月1日に発熱を認め, 2日に近医を受診。

クラリス®・ロキソプロフェン®・アスベリン®を4日間内服し,
解熱。7日に口腔内の違和感が出現し, 8日に40℃台の
発熱及び眼球結膜の充血, 9日に軀幹・四肢に皮疹を
認め, 12日当科受診。

入院時臨床所見: 粘膜病変



球結膜充血, 偽膜形成



口唇の血痂



口腔粘膜の壊死性変化

マイコプラズマ抗体価の変動

抗体価	11月13日 (入院時)	11月29日	12月26日	1月30日
PA	160	20480	2560	NT
CF	64	512	NT	NT
New ELISA	-----			
Glc IgM	1.12	2.17	NT	2.09
Glc IgG	1.91	2.16	NT	1.75
Glc IgA	0.04	1.24	NT	1.96

IC: イムノカード

小児であれば川崎病と酷似症状

- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of **Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis**. *N Engl J Med* 1995;333:1272e85.
- Lee MN, Cha JH, Ahn HM, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with **Kawasaki disease**. *Korean J Pediatr* 2011;54:123e7.

杏林大学皮膚科学教室 狩野教授・塩原教授 共同研究

20151002 健康医療ネットワークセミナー講演 NPO健康医療開発機構

結節性紅斑、アナフィラクトイド紫斑病、蕁麻疹 と別々の皮膚症状を呈した家族内感染

症 例

患 者: 39歳 女性(母親)

主 訴: 両下腿の有痛性皮疹, 両足関節部の腫脹

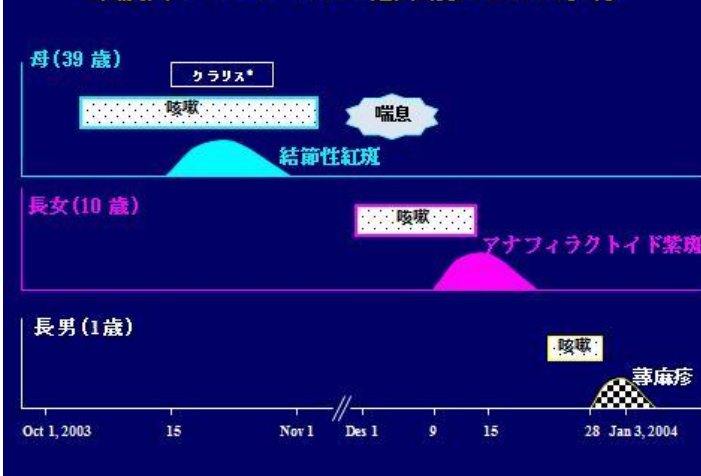
既往歴: 気管支喘息, アレルギー性鼻炎

現病歴: 10月1日に発熱・咳嗽が出現し, 近医を受診.

ブスコデ®・フロモックス®・ムコダイン®を内服.

6日頃から両下腿に有痛性皮疹と足関節の腫脹が出現し, 15日に当科受診.

家族内マイコプラズマ感染後に生じた発疹



杏林大学皮膚科学教室 狩野教授・塩原教授 共同研究

20151002 健康医療ネットワークセミナー講演 NPO健康医療開発機構

家族性慢性遷延化発症

- 12歳女性
 - マイコプラズマ肺炎
- 祖父
 - マイコプラズマ肺炎 疑い（従来法では診断できない）
 - 心筋梗塞 バイパス手術
- 母
 - 慢性疲労症候群症状
- 祖母
 - 心筋虚血 心血管狭窄

慢性疲労症候群

- 米国の CDCが、米国内で100万人以上の慢性疲労症候群の患者がおり、80%近くは診断されていないといっています(2006年)。英国では、25万人近くです(2009年)。本当の原因検索と原因に対する医療政策も必要
- 20代から50代のうちに発症するケースが多く、患者全体のうち女性が6～7割程度を占め、アレルギー疾患を併発するCFS患者が多いと言われている。

慢性疲労症候群 多彩な症状

- 疲労感 — 身体、精神両方に激しい疲労感が生じる。運動、精神活動によって疲労感が増すが、休息や睡眠による回復は遅い。疲労の程度には個人差があり、何とか働ける程度から寝返りも打てない者もいる。患者の約4分の1は、外出が困難か寝たきりの状態である。CDCの調査[7]によると身体的活動レベルは、多発性硬化症(MS)、後天性免疫不全症候群、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、最終段階の腎不全、慢性閉塞性肺疾患等の病気と匹敵すると報告されている。
- 痛み — 筋肉痛や関節痛(発赤や腫れがなく、移動性)、頭痛、リンパ節の痛み、喉の腫れ、腹痛、顎関節症、顔面筋疼痛症候群
- 知的活動障害 — 健忘、混乱、思考力の低下、記憶力の低下
- 過敏性 — 羞明、音への過敏、化学物質や食べ物への過敏。アレルギー症状の悪化。
- 体温調節失調 — 悪寒や逆に暑く感じることもある、微熱
- 睡眠障害 — 睡眠により疲れがとれない、不眠、過眠、はっきりした夢を見やすい。
- 精神障害 — 感情が変わりやすい、不安、抑鬱、興奮、錯乱、むずむず脚症候群
- 中枢神経障害 — アルコール不耐性、筋肉の痙攣、筋力低下、振戦、耳鳴り、視力の変化
- 全身症状 — 口内炎、朝のこわばり、頻尿、体重の変化、動悸、甲状腺の炎症、寝汗、息切れ、低血糖の発作、不整脈、過敏性腸症候群、月経前症候群、発疹

慢性疲労症候群/線維筋痛症/炎症性脳脊髄炎（ME/CFS/FM）とマイコプラズマ感染症



- これまで健康に生活していた人に、強い全身倦怠感、微熱、頭痛、筋肉痛、精神神経症状などが起こり、長期にこの状態が続いて健全な社会生活がおくれなくなる疾患です。
- 慢性疲労症候群/線維筋痛症は、うつ症状、認知症の初期症状、ワクチンの副作用などで見分けが難しいこともあります。
- アメリカの疾病予防センターCDCが、慢性疲労症候群についてホームページ掲載しています。慢性疲労症候群(chronic fatigue syndrome CSF)マイコプラズマ (Mycoplasma, a cause of atypical pneumonia)を挙げています。

<http://www.cdc.gov/cfs/causes/index.html>



- Endresen GK. Mycoplasma blood infection in **chronic fatigue and fibromyalgia syndromes**. *Rheumatol Int* 2003;23:211e5.
- Nasralla M, Haier J, Nicolson GL. Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with **chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia syndrome**. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:859e65.

ナイチンゲール



- フローレンス・ナイチンゲール 慢性疲労症候群 心臓発作
 - 全身の血管炎や神経炎であるマイコプラズマ感染症、心筋梗塞や微小脳梗塞/無症候性脳梗塞の原因にもなります。
- 誕生日が慢性疲労症候群の日
 - 37歳(1857年)の時に心臓発作で倒れてしまい、その後は慢性疲労症候群に由来すると考えられる虚脱状態に悩まされた。兵舎病院での死者は、大多数が傷ではなく、病院内の不衛生(蔓延する感染症)によるものだったと後に推測された。
- クリミア戦争での負傷兵たちへの献身や統計に基づく医療衛生改革で著名。ギリシア哲学についても造詣が深く、オックスフォード大学のプラトン学者。
 - 病院の便所掃除を始めることによって病院内へ割り込む。次に、管轄が曖昧で人手がなかった衣類の洗濯。清潔な衣類が手に入り、病院での兵士の死亡率は急激に改善。
- マイコプラズマ感染症が、医学分野のミッシングリンク missing-links をつなぐ可能性があります。

(写真はインターネットのウィキペディアよりの抜粋です。)

慢性疲労症候群

- 慢性疲労症候群、原因不明の強い疲労が長期間(一般的に6ヶ月以上)に及び継続する病気。筋痛性脳脊髄炎(Myalgic Encephalomyelitis、ME)、ウイルス感染後疲労症候群(Post-Viral Fatigue Syndrome、PVFS)とも呼ばれる。
- 原因不明の疾患で、通常、血液検査等も含む全身の検査を受けても他の病気が見つからず、精神疾患も当たらない場合に初めて疑われる(除外診断)病気である。認知症の初期発症との区別も困難です。
- 日本では人口の0.3%にあたる約36万人がCFSを罹患していると推定されているが、認知度の低さにより、適切な診断を受けていないか、うつ病・神経症・更年期障害・自律神経失調症等に誤診されている患者が多いと考えられます。
- 知的活動障害 — 健忘、混乱、思考力の低下、記憶力の低下
精神障害 — 感情が変わりやすい、不安、抑鬱、興奮、錯乱
中枢神経障害 — 筋肉の痙攣、筋力低下、振戦、耳鳴り、視力の変化
- 湾岸戦争症候群(GWS): 症状はCFS患者の症状と酷似している。劣化ウラン弾・化学兵器・マイコプラズマ・神経症などが原因ではないかといわれています。患者の約半数に、マイコプラズマの抗体が見つかっています。湾岸戦争症候群の兵士の家族や子供に同様の症状がみられることより、ワクチンなどからのマイコプラズマ感染症が示唆されています。
- 認知症の初期発症

慢性疲労症候群/線維筋痛症

(症例) 20代女性 慢性疲労症候群の患者

抗マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原抗体陽性。抗菌剤療法。

関節痛、結膜炎、微熱(37℃)などが消失、白血球数1万以上が正常に戻る。

疲労感が回復。

- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgM抗体 **2.833**
- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgG抗体 0.037
- ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgA抗体 0.013

- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgM抗体 0.078
- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgG抗体 0.041
- ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgA抗体 0.013

- ・ Mp ファーマンタンス脂質抗原 IgMの場合、症状が顕著に表れるのは0.5以上のことが多いようです。IgM抗体が、既感染で残りやすいようです。
 - ・ 線維筋痛症やリウマチの症状が出てきている患者では、IgGが、0.1以上になってきています。通常は、ほとんど0.1以下。
 - ・ はっきりとした関節リウマチ患者では、IgGが30～50%で陽性。
- 20151002 健康医療ネットワークセミナー講演 NPO健康医療開発機構



マイコプラズマ・ファーマンタンス感染症の スペクトラム

- 結膜炎・口内炎・尿道炎・不顕性感染
 - IgM陽性 IgG陰性
 - 慢性疲労症候群・多発関節炎・筋痛症・神経炎
 - 線維筋痛症
 - IgM陽性 IgG 0.1
 - 関節リウマチ
 - IgG陽性率が高い 健常人 IgG陰性
 - 湾岸戦争病
-
- Nicolson GL, Nasralla MY, Haier J, et al. High frequency of systemic mycoplasmal infections in Gulf War veterans and civilians with **Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)**. J Clin Neurosci 2002;9:525e9.
 - Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, et al. Occurrence of **amyotrophic lateral sclerosis** among **Gulf War** veterans. Neurology 2003;61:742e9.
 - Gilroy CB, Keat Taylor-Robinson AD. The prevalence of Mycoplasma fermentans in patients with **inflammatory arthritides**. Rheumatology (Oxford) 2001;40:1355e8.
 - Horowitz B, Evinson B, Borer A, et al. Mycoplasma fermentans in **rheumatoid arthritis** and other inflammatory arthritides. J Rheumatol 2000;27:2747e53.
 - Williams MH, Brostoff J, Roitt IM. Possible role of Mycoplasma fermentans in pathogenesis of **rheumatoid arthritis**. Lancet 1970;2:277e80.

筋萎縮性側索硬化症 ALS



- 筋萎縮性側索硬化症 ルー・ゲーリッグ病 (Lou Gehrig's disease)
- MLBの国民的人気選手であったルー・ゲーリッグ(1941年に死亡)がこの病気に罹患したことから別名「ルー・ゲーリッグ病 (Lou Gehrig's disease)」とも呼ばれ、彼の死後に公開された映画『打撃王』(原題: The Pride of the Yankees)などによって、主にアメリカ合衆国で一気に知られるようになった。
- マイコプラズマ感染症が、医学分野のミッシングリンク missing-links をつなぐ可能性があります。

(写真はインターネットのウィキペディアよりの抜粋です。)

筋萎縮性側索硬化症 ALS



- 現代宇宙論に多大な影響を与えている人物。
- 一般相対性理論と関わる分野で理論的研究を前進させ、1963年にブラックホールの特異点定理を発表し世界的に名を知られた。
- 1971年には「宇宙創成直後に小さなブラックホールが多数発生する」とする理論を提唱
- 1974年には「ブラックホールは素粒子を放出することによってその勢力を弱め、やがて爆発により消滅する」とする理論(ホーキング放射)を発表、量子宇宙論という分野を形作ることになった。
- マイコプラズマ感染症が、医学分野のミッシングリンク missing-links をつなぐ可能性があります。

(写真はインターネットのウィキペディアよりの抜粋です。)

- Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. Neurology 2003 61:742
- High frequency of systemic mycoplasmal infections in Gulf War veterans and civilians with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). J Clin Neurosci 2002 9:525

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis、ALS)、湾岸戦争病、ライム病とマイコプラズマ感染症

- ALSと診断された後に他の治療可能な疾患と判明した例が少なくないです。このような例では治るはずだった疾患を見過ごすことになり、他の疾患を除外することは非常に重要です。マイコプラズマ感染症も疑ってみる臨床ポイントの一つ。
- 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis、ALS) は、重篤な筋肉の萎縮と筋力低下をきたす神経変性疾患で、運動ニューロン病の一種。極めて進行が速く、半数ほどが発症後3年から5年で呼吸筋麻痺により死亡する(人工呼吸器の装着による延命は可能)。治癒のための有効な治療法は確立されていない。
- 鑑別診断として
変形性頸椎症
HTLV-I関連脊髄症 (HTLV-1 associated myeloathy; HAM)
脳・脊髄の腫瘍
脊髄動静脈奇形
ALS以外の運動ニューロン疾患などを除外せねばならない。

関節リウマチ メトトレキサートの服用中

(症例)40代女性 関節リウマチの患者

足の親指の関節痛と全身の痛み。関節の融解所見が認められ、メトトレキサートの服用中。症状の進行は止まっているものの、全身の強い疼痛が持続していた。

抗マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原抗体陽性

抗菌剤療法で、痛みが著明に軽快(ほぼ消失)

抗CCP抗体が、1/3 に低下。

・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgM抗体 0.403 0.593

・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgG抗体 0.029

・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgM抗体 0.000

・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgG抗体 0.128



Available online at www.sciencedirect.com
ScienceDirect
Biochemical and Biophysical Research Communications 369 (2008) 561–566



Mycoplasma fermentans glycolipid-antigen as a pathogen of rheumatoid arthritis

Yutaka Kawahito^{a,1}, Sizuko Ichinose^b, Hajime Sano^c, Yasunori Tsubouchi^a, Masataka Kohno^a, Toshikazu Yoshikawa^a, Daisaku Tokunaga^d, Tatsuya Hojo^d, Ryo Harasawa^e, Teruaki Nakano^f, Kazuhiro Matsuda^{a,*,1}

^a Inflammation and Immunology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Kawaramachi-Hirokaji Kamigyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto 602-0841, Japan

^b Laboratory for Electron Microscopy, Tokyo Medical and Dental University, 5-45, Yushima 1-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

^c Arthritis and Rheumatism Branch, Department of Internal Medicine, Hyogo Medical College of Medicine, 1-1, Nishinomiya, Makazono-cho, Hyogo 663-8501, Japan

^d Department of Orthopedics, Kyoto Prefectural University of Medicine, 465 Kajicho, Kawaramachi-Hirokaji Kamigyo-ku, Kyoto, Kyoto 602-0841, Japan

^e Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University, 3-18-8, Ueda, Morioka, Iwate 020-8530, Japan

^f Department of Rheumatology and Internal medicine, OUR LADY OF SNOW Medical Juridical Corporation ST. MARY'S HOSPITAL, 422 Tadokatsu-machi Koromo City, Fukuoka 830-8543, Japan

^{*} Department of Research & Developments, M Bio Technology Inc., Koto-ku, TIME 24 Building 10F, Aomi 2-45, Koto-ku, Tokyo 135-8073, Japan

Received 12 February 2008
Available online 26 February 2008



日本内科学会雑誌 2012年10月号
特集関節リウマチ(RA)

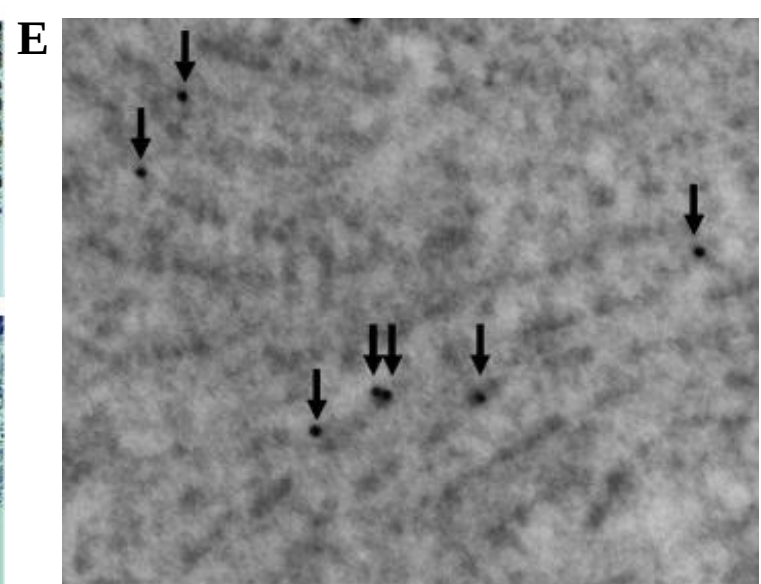
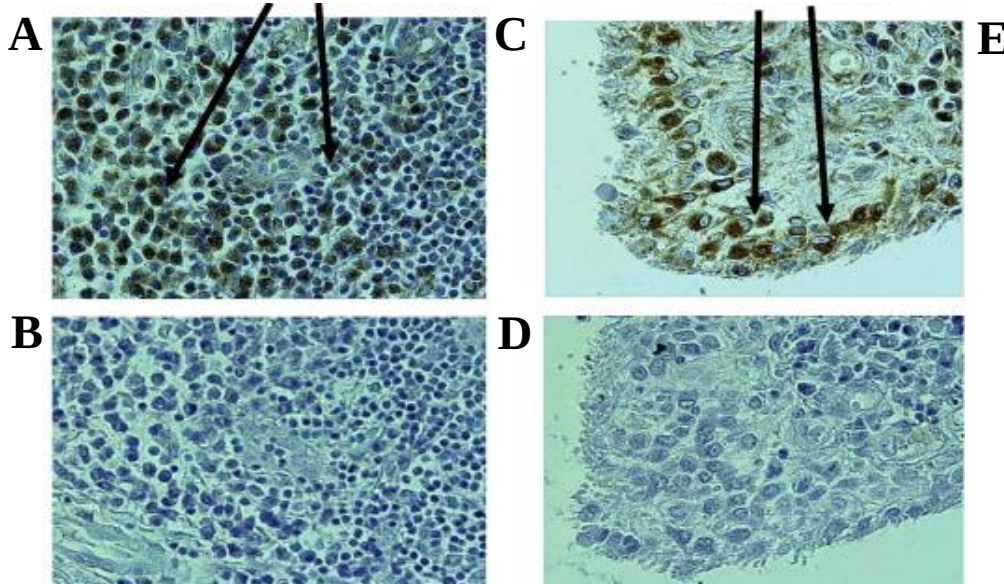
診断と治療の進歩

I. 病因

2. 環境的因子

単核球

滑膜細胞

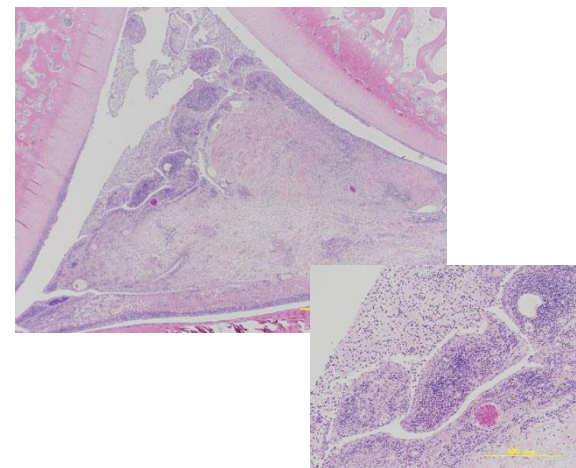
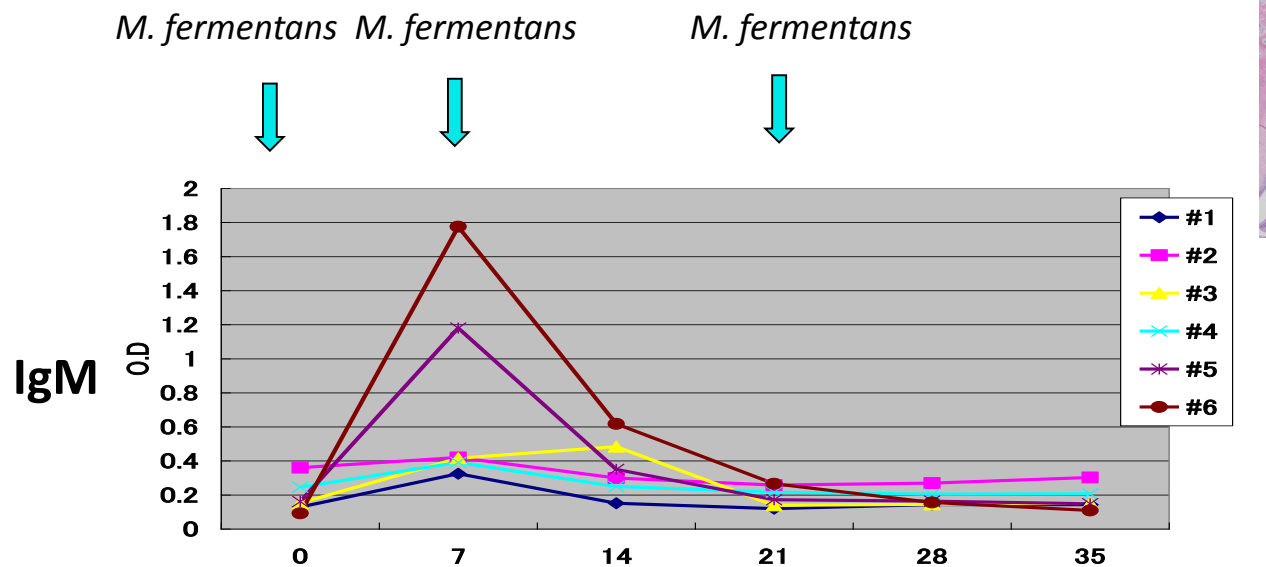


マイコプラズマ・ファーマンタンス関節炎モデル

厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特定疾患の微生物学的原因究明に関する研究班

「Mycoplasma fermentans生菌投与ウサギを用いたリウマチ性疾患モデル開発の検討」

(2006年5月～2011年3月)

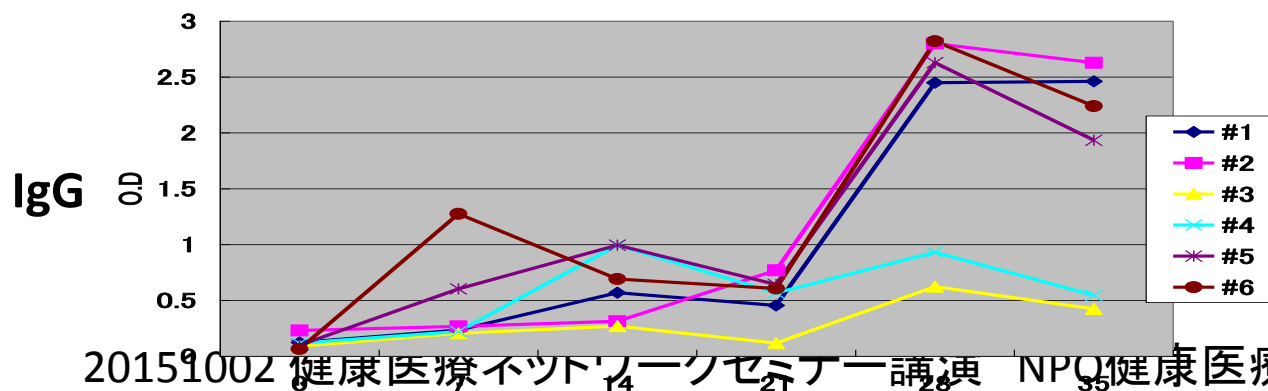


Intra-tracheal challenge

#1-3

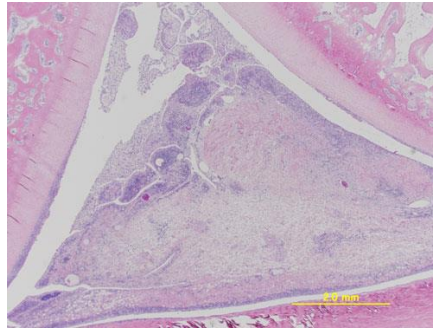
Intra-joint challenge

#4-6

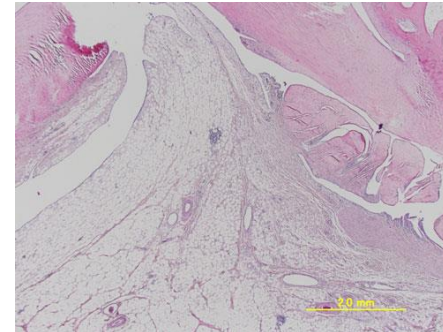


脂質抗原によるワクチン効果

Saline pre-injection



Lipid-antigen pre-injection



rabbit number (joint side)	Pre-injection	challenge	synovial hyperplasia	infiltration of lymphocytes	lymphoid follicle	exudate	edema of connected tissue	adhesion	necrosis	Total	Mean
right 16	Saline	<i>M. fermentans</i>	2	1	2	1	1	0	0	7	5.7
17			2	1	2	0.5	1	2	0	8.5	
18			2	1	2	0.5	0.5	2	1	9	
19			0.5	1	2	0	0	0	0	3.5	
20			0	0.5	0	0	0	0	0	0.5	
right 21	lipid antigen of <i>M. fermentans</i>	<i>M. fermentans</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	2.6
22			0	1	0	0	0	0	0	1	
23			0	1	0	0	0.5	0	0	1.5	
24			0	1	2	0	0.5	0	0	3.5	
25			2	1	2	1	1	0	0	7	

Formation of lymphoid follicle in the knee joint after *M. fermentans* inoculation was reduced with pre-injection

*Collaboration: Yuko Sasaki, Yoshichika Arakawa
(National Institute of Infectious Diseases)*

症例：サルコイドーシス

(症例)サルコイドーシス症例の臨床経過

患者：30歳、男性

主訴：両膝関節痛

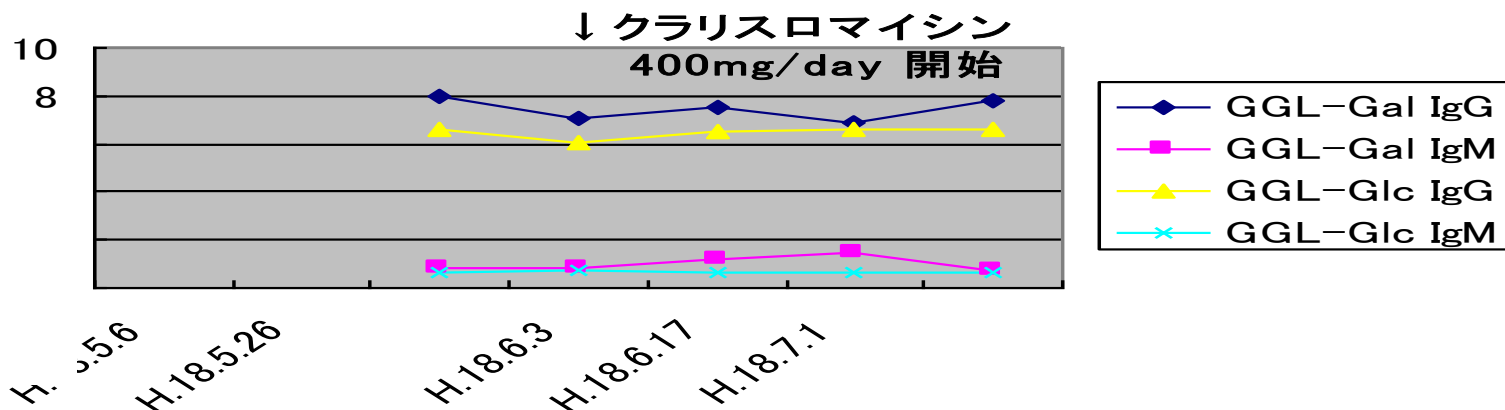
経過：平成18年5月、両膝関節痛にて当科初診。初診時の血液・画像検査にて、頸部リンパ節腫脹と両側性肺門リンパ節腫脹を認めたため、頸部リンパ節生検施行にてサルコイドーシスの診断。その際、マイコプラズマ弱陽性(PA法:160倍)であり、PSL+SSZ+CAMを投与されて軽快。両膝関節痛がない状態が続いていたが、平成18年6月より両膝関節痛再燃(マイコプラズマPA法:320倍)したため、同日よりCAM(400mg/day)+PSL)を再投与し、両膝関節痛軽快。その後、同年12月緑内障を随伴してサ症再燃したため、再度CAM+PSL併用加療にて速やかに反応し軽快。最終的には、CAM少量投与継続しながら減量中である。

症例:サルコイドーシス の経過表

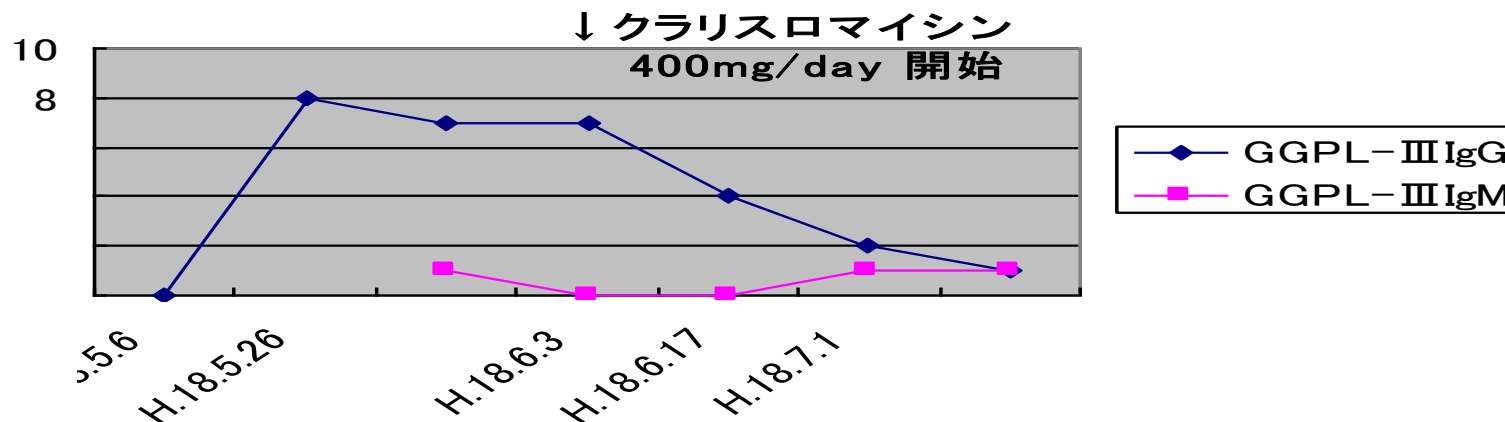
マイコプラズマ・ニューモニエと

マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原に対する抗体の経時的推移

マイコプラズマ・ニューモニエの抗体価(ELISA法)



マイコプラズマ・ファーマンタンス抗体価(ELISA法)



リベド血管炎 Livedo reticularis with summer ulceration

- ・ リベド血管炎 Livedo reticularis with summer ulceration は、夏季潰瘍とも呼ばれ、下肢や腕に左右対称に皮斑が出る特徴の他、夏に足首より先に潰瘍を生じることがある。
- ・ 皮斑には、網目状、樹枝状、大理石様(マーブル)があり、寒さで目立つものと逆に暖めると目立つものと、それらの混在する症状を持つ患者がいる。
- ・ また、血管に炎症が無く、皮斑は隆起が無く、痒みや痛みを伴わない。しかし、下肢に血栓を生じた場合や、皮膚表面に潰瘍ができた場合は、大変な痛みを伴う。
- ・ 症状の重い患者の場合、潰瘍は治るのに時間が掛かったり、夏以外の季節にも潰瘍ができる場合がある。

(症例) 57歳男性 リベド血管炎

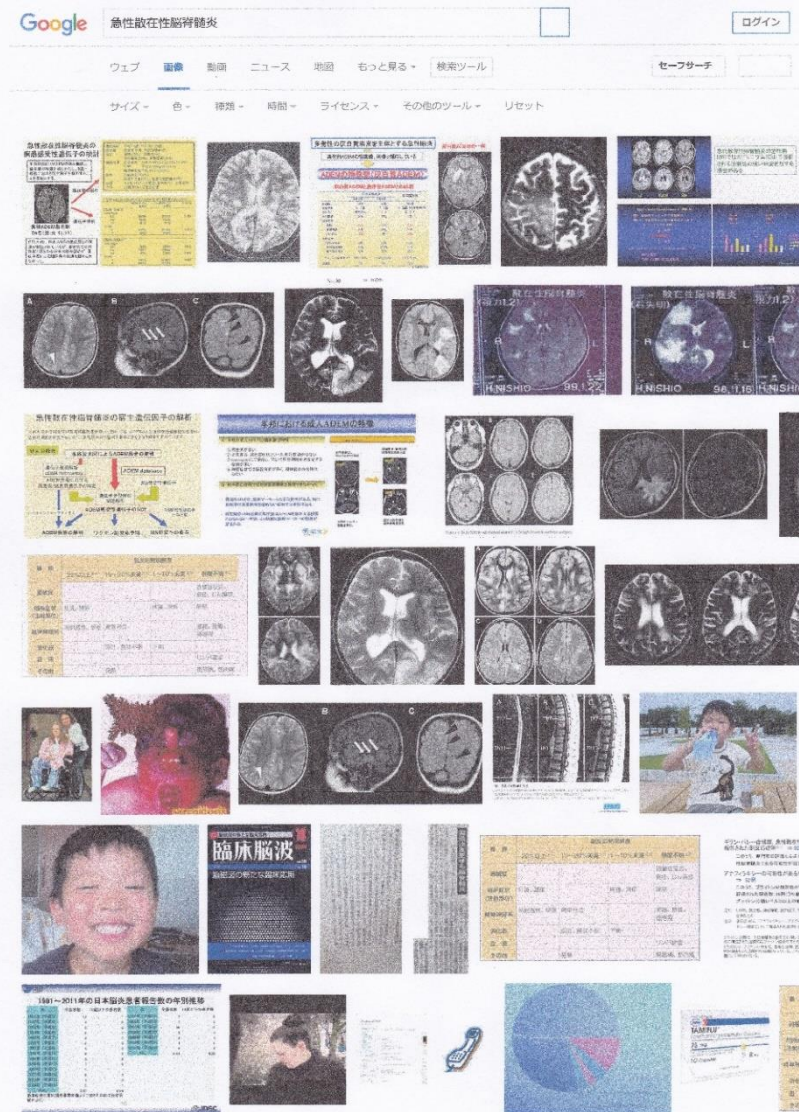
4年前にリベド血管炎と診断。感冒用症状とともに悪化。2014年盆頃から下肢潰瘍の疼痛が増悪、受診。

マイコプラズマ脂質抗原抗体測定により、マイコプラズマ感染症と診断され、抗菌剤療法。抗菌剤(ミノマイシン 100 mg/日)治療6か月後、症状が著明に改善。維持療法へ移行。

- | | | | |
|----------------------------|-------|---|-------|
| ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgM抗体 | 0.110 | ⇒ | 0.044 |
| ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgG抗体 | 2.741 | ⇒ | 0.826 |
| ・マイコプラズマ・ニューモニエ脂質抗原IgA抗体 | 0.013 | ⇒ | 0.026 |
| ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgM抗体 | 1.177 | ⇒ | 0.336 |
| ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgG抗体 | 0.050 | ⇒ | 0.015 |
| ・マイコプラズマ・ファーマンタンス脂質抗原IgA抗体 | 1.950 | ⇒ | 0.199 |

神経症状

急性散在性脳脊髄炎



精神疾患とマイコプラズマ感染症

- てんかん
 - Analysis of status epilepticus with Mycoplasma pneumoniae encephalitis. *Pediatr Neurol.* 2010 43:41
- 統合失調症
 - マイコプラズマ肺炎感染後に、精神分裂病型の精神病症状が診られたた9歳女の子の報告
 - Schizophreniform psychosis in a case of mycoplasma pneumoniae encephalitis. *J Autism Dev Disord.* 10:153 (1980)
- 双極性障害
- うつ病

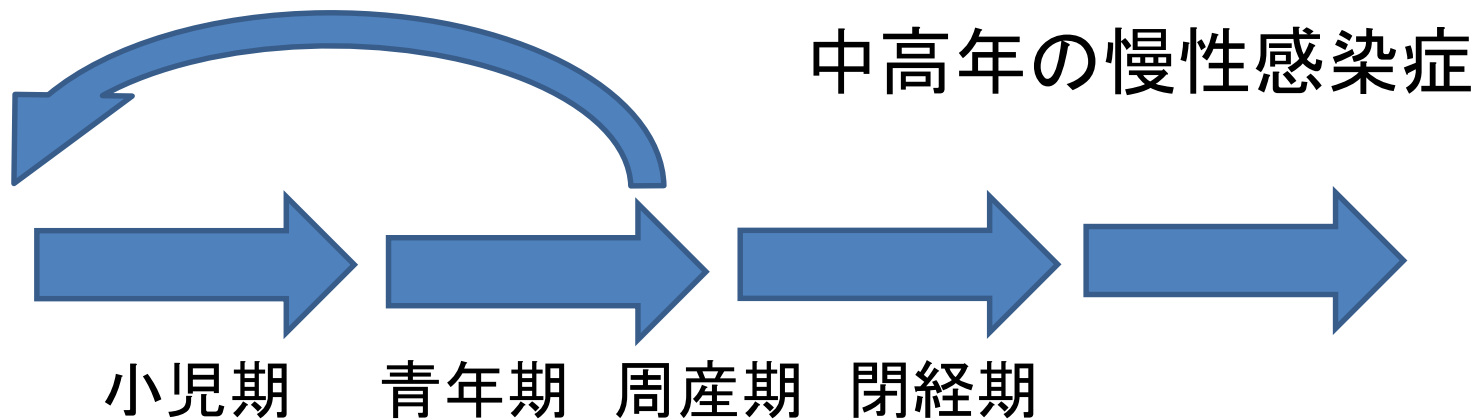
認知症とマイコプラズマ感染症

- アルツハイマー型
- レビー小体型
 - 顕著な脳内コリン作動性障害? Int. J. Geriatric Psychiatry
 - マイコプラズマ・ファーマンタンス特異的コリン含有糖リン脂質 GGPL-III/GGPL-I
- 脳血管障害型認知症
- 感染性認知症
- 認知症にはタイプがあります。アルツハイマー型認知症と脳血管型認知症です。マイコプラズマ感染症は、全身の症状が多彩に出現するため、他の感染症や疾患との区別が難しい感染症です。全身の慢性的な血管炎や神経炎の原因になります。微小脳血管障害(無症候性脳梗塞)や脳炎の原因としても知られています。

コリン性蕁麻疹

- コリン性蕁麻疹は交感神経と深い関係にある症状です。その具体的な原因、症状、対処法についてみてみましょう。
- コリン性蕁麻疹とは、汗のかき始めなどに症状が出るじんましのこと。
- コリン性蕁麻疹は、交感神経と関係の深い「発汗」によって起きるもの。特に次のようなタイミングで症状があらわれます。
- コリン性蕁麻疹は、交感神経の末端の汗腺(汗を分泌する場所)から分泌される「アセチルコリン」という物質が原因とされています。刺激の強い飲食物、急激な温度の変化、疲れ、運動不足などの体のストレスや、緊張、不安、仕事のプレッシャーや人間関係などの精神的ストレスによって、交感神経が刺激されることが原因と考えられています。心身ともに弱っているときに起きやすい傾向があります。
- 運動や入浴で体が温まった時
- 熱いもの、からいものを食べた時
- スパイスの強い料理を食べた時
- お酒を飲んだ時
- ビックリしたり情緒不安定な時
- 精神的にストレスを感じている時
- 少しでも汗が肌ににじみ出るたびに、発疹やかゆみが出ます。出やすい人は、散歩などの少し体が温まっただけでかゆみやピリピリした痛みを感じることもあります。発疹の大きさは1ミリから3ミリくらいの小さいもの。発疹やかゆみは全身にあらわれますが、特に腕に出やすく手に出ないのも特徴。

ライフステージごとの感染症対策



- 急性の脅威だけでなく慢性的な感染状態から重症化に至る場合にその原因に気が付かない脅威である慢性感染症についての理解も重要
- ライフステージごとの感染対策も必要です。

本日の内容

- “マイコプラズマ感染症”のスペクトラム – 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化
- 従来の”マイコプラズマ感染症”診断における巨大な盲点
- 免疫の最先端研究技術 - マイコプラズマ脂質抗原(NKT細胞制御)
- 感染状態の的確な把握を可能にしたマイコプラズマ脂質抗原抗体測定法
- マイコプラズマ感染症ワクチン及び創薬
- “マイコプラズマ感染症”の先端医療
- 将来展望

マイコプラズマ感染症対策

- マイコプラズマ感染症、急性のみでなく長期化・慢性化するという特徴を持っています。免疫難病と区別が難しい多彩な症状を呈します。
- 世界初の最先端技術で、マイコプラズマ感染症への最先端医療が可能になってきています。マイコプラズマ感染症を早期に発見し治療していくことで、免疫難病や早期痴呆症の予防や治療につながります。
- マイコプラズマ感染症についての予防医療・先端的医療、難病化の予防や医療経済的にも重要なテーマです。
- マイコプラズマ感染症は、行政による対応も、強く望まれる感染症です。マイコプラズマ感染症、行政による、感染状態を的確に把握した疫学調査、診断予防早期治療に向けての仕組みづくりが必要な感染症です。
- マイコプラズマ感染症医療は、先端医療の段階ですので保険が効かないのが現状です。
- 患者さんや医師からの希望や期待は大きく、マイコプラズマ感染症をともに考える会(仮称)を創設して厚生労働省などへ保険適応や難病治療への適応について、働きかけることも検討しています。

マイコプラズマ感染症先端医療

- クリニック・病院 自費診療
- 企業アライアンス 風邪は万病のもと
 - 医療サービス
 - サプリメント、機能性食品
- 予防医療・未病医療
- 健康保険組合 検診オプション
- 検診センター 検診異常所見 無症候性脳梗塞

オープンイノベーション

マイコプラズマ感染症への先端医療アライアンス

- 先端医療・先進医療の提供
- 臨床検査・クリニック・病院
- 検診や人間ドックのオープンション
- 先端技術による品質管理
- 診断システムアライアンス
- ワクチン・抗体医薬・免疫療法アライアンス
- 費用対効果の高い医療を志向した医療保険会社
- 医療・フードサイエンス・医薬関連との連携
- 社会保障・社会福祉関連

課題

- マイコプラズマ感染症医療システムの社会インフラへの統合
 - 公衆衛生
 - 感染症対策の重要性についての社会的認知
 - マイコプラズマ感染症への医療機関・保健所・行政の対応
 - 地域連携・医療連携
- 資金調達
 - 研究調査委託・整備費
 - ワクチン開発費
- 販路拡大
 - 難病への公的助成・保険適応
 - 先端医療
 - 検診のオープンション
 - 健康予防医療
 - 学習塾・スポーツ選手・芸術芸能・ビジネスマン
 - 海外展開
- ⇒ 従来の医療から予防医療へと大きなパラダイムシフト
- ⇒ マイナンバー、電子カルテ、ヘルスケア製品、ICT、ビッグデータ

マイコプラズマ感染症対策 - 社会インフラの重要性

- 患者対応だけでなく、行政による感染症の発生予防・早期の検知・拡大防止対策である。それには、公衆衛生対応・研究検査機関と臨床部門との連携も重要。
- また、感染症に対する国内でのサーベイランスの強化（感染症の発生報告、分析、情報のフィードバック）、広い視野からの情報提供システム設計が必須。
- 慢性感染症に対する長期的な展望に立った政策や、呼吸器感染など感染の広がりなどから国際連携も重要。
- マイコプラズマ感染症への先端予防医療の社会インフラへのインテグレーションについて連携のとれたシステム設計が望まれる。

講演・セミナー - 社会活動・啓蒙

- A novel therapeutic strategy for mycoplasma infectious diseases
 - Kazuhiro Matsuda, Personalized Medicine Universe 2015 4:32-39
- <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2186495015000164> JASIS コンファレンス
 - アジア最大規模の分析機器・科学機器関連の2015 (9/2~9/4 幕張メッセ) の技術紹介決定
 - 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化するマイコプラズマ感染症への先端医療戦略
- NPO健康医療開発機構: 第28回健康医療ネットワークセミナー
 - 講演決定
 - 講演タイトル: 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化するマイコプラズマ感染症への先端医療戦略
- BioJapan2015
 - バイオビジネスにおけるアジア最大のパートナーングイベント!
 - エムバイオテック、日本バイオインダストリー協会 (JBA) の Biotech Square へ、10社のうちの1社として参加決定
- TOKYOイノベーションリーダーズ・サミット2015
 - プレゼンテーション決定
- **ヘルシエイジング学会 2016.2.27**
 - 「ヘルシエイジングと認知症」
 - 講演 急性から慢性の多彩な症状を呈し難病化するマイコプラズマ感染症への先端医療戦略
- **日本マイコプラズマ学会 2017.5**
 - 学術集会長
 - 千葉幕張メッセ
 - **後援・協賛企業募集中**

まとめ

- この診断法により、マイコプラズマ感染症の早期診断が可能になった。また、疾患の活動性の指標になり、急性期のみではなく慢性期の病態の変化を把握する事ができる。
- マイコプラズマ感染症を見つけ出し病因を根治的に治療する医療が可能になり、現在、50以上の提携医療機関で実践している。
- グローバルな企業連携によるマイコプラズマ感染症先端医療の推進が強く望まれる。
- 川崎病、スティーブンス・ジョンソン症候群などの免疫難病の病因検索・治療への保険適応も急務である。
- 世界規模での、慢性状態の疫学的な解析やサーベイランスシステムの構築や感染制御が望まれる。

謝辞

- 山口大学医学部第三内科(兼子俊男教授)(血液・内分泌・糖尿病・膠原病)
- 山口大学医学部寄生体学教室(山本直樹教授)にて研究
- 国立予防衛生研究所細胞免疫部
- 東京医科歯科大学医学部微生物学教室(山本直樹教授)、生化学教室、電顕室
- Johns Hopkins 大学小児科
- 米国国立衛生研究所(NIH)Heart, Lung and Blood Institute
- 国立がんセンター研究所
- エムバイオテック株式会社
- 北海道大学農学部
- 岩手大学農学部 原澤亮元教授
- 東北大学薬学部
- 千葉大学園芸学部
- 国立感染症研究所細菌第二部 佐々木裕子先生
- 名古屋大学工学部 小林一清元教授
- 産業技術総合研究所
- 全農
- 杏林大学医学部 神谷茂教授、田口晴彦教授
- 泉川病院 泉川欣一院長
- 日本大学 渡邊秀裕先生
- 栄町クリニック 山田明夫院長
- 聖マリア病院 中野輝明部長
- 京都府立医科大学 川人豊教授

御清聴ありがとうございました。

皆様の御支援や御協力が必須です。
どうぞよろしくお願いいたします。

E-mail: matsuda-k@mbiotech.org

URL <http://www.mbiotech.org>

事業所: 千葉市中央区亥鼻1-8-15 中小機構

千葉大亥鼻イノベーションプラザ

<http://www.smrj.go.jp/incubation/ciip/>

(財)バイオインダストリー協会 <http://www.jba.or.jp/>

首都圏バイオネットワーク バイオベンチャーディレクトリ

中小企業基盤整備機構 <http://www.smrj.go.jp/>

J-GoodTech <https://jgoodtech.smrj.go.jp/corporations/694?locale=en>