

名寄・枝幸地方における、発熱が遷延するマイコプラズマ肺炎の流行

The prevalence of Mycoplasmal pneumonia causing prolonged fever in Nayoro and Esashi

椎葉 豪 太田 圭 佐藤 敬 室野 晃一
Tsuyoshi Shiiba Kei Ohta Takashi Sato Koichi Muroto

Key Words : マイコプラズマ肺炎, 副腎皮質ステロイド, 細胞性免疫, 高サイトカイン血症

はじめに

肺炎マイコプラズマ *Mycoplasma pneumoniae* によるマイコプラズマ肺炎は、学童期から成人に好発する肺炎で、近年では乳幼児の感染も報告されている^{1),2)}。多くの場合、適切な抗生物質の使用により症状の改善を認めるとされているが、発熱が遷延する例もみられる。

2006年秋、名寄・枝幸地方において、発熱が遷延するマイコプラズマ肺炎の流行がみられた。各種抗生物質では解熱せず、副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)投与を要する症例を複数経験した。これらの症例につき、臨床的検討を行った。

対象・方法

2006年9月1日より11月30日までに、マイコプラズマ肺炎の診断で当科入院となった34名を対象とした。年齢は2~13歳(平均8.0歳)、男児13名、女児21名であった。マイコプラズマ肺炎の診断は、胸部X線上、浸潤陰影を認め、血液検査上、マイコプラズマ抗体価が、補体結合反応(CF)にて単独血清で32倍以上、またはペア血清で4倍以上の上昇を認めたものとした。

ステロイド投与開始の基準は、マクロライド系抗生物質またはリンコマイシン系抗生物質を2種類以上使用、または入院日よりリンコマイシン系抗生物質を使用して5日以上経過しても解熱を得られず、かつ39.0℃以上の発熱を毎日2回以上認め、全身倦怠感が非常に強い症例とした。ステロイドの投与方法は、プレドニゾロン0.5mg/kg/dose 1日3回静注とした。

診療録を基に、ステロイド投与群と非投与群で、臨床所見、胸部X線所見、血液検査所見につき、後方視的に比較検討を行った。

結果

表1に、34名に投与された抗生物質の内訳を示す。クラリスロマイシン内服のみで解熱を得られた症例は2例(6%)のみであった。アジスロマイシン内服のみでは12例(35%)で解熱を得られた。全症例中7例で解熱を得られず、ステロイド投与を行った。

表2に、ステロイド投与を要した7例の年齢、性別、投与された抗生物質、全発熱期間、プレドニゾロン静注日数を示す。症例3と4は兄弟である。年齢は5~12歳、ステロイド投与までの発熱日数は6~11日であった。ステロイド投与後は全例速やかに解熱した。しかし症例4及び7では、プレドニゾロン静注中止後に再発熱を認めた。

表3に、ステロイド投与群と非投与群における、臨床所見及び胸部X線所見の比較を示す。ステロイド投与群で、解熱までの日数、39.0℃以上の発熱を認める日数が長く、最高体温も高い傾向があった。胸部X線所見は、ステロイド投与群では7症例全例で無気肺または胸水貯留の何れかを認めた。

表4に、ステロイド投与群と非投与群における、血液検査所見の比較を示す。ステロイド投与群で、CK、フェリチン、AST、LDHが高値となる傾向があった。

ステロイド投与を要した7例のうち、症例1及びプレドニゾロン静注中止後に再発熱を認めた症例4を提示する。

症例1:9歳7か月、女児。

主訴：発熱，咳嗽

既往歴，家族歴：特記事項なし.

現病歴：平成18年9月7日より発熱，咳嗽あり，前医にてアジスロマイシン処方を受けたが症状改善なく，9月11日同院再診，肺炎の診断で当科紹介入院となった.

現症：体重41.7kg，体温38.1℃. 咽頭粘膜ごく軽度発赤，心音整，肺野にラ音を聴取せず，その他異常所見なし.

胸部X線所見：両下肺野に浸潤陰影，右胸水を認めた.

血液検査所見：WBC 4,600/ μ l，CRP 1.6mg/dl，マイコプラズマ迅速IgM抗体陰性.

経過（図1）：輸液，抗生物質（クリンダマイシン点滴静注，セフトリアキソン点滴静注），吸入，内服にて加療開始したが解熱を得られず，9月13日，プレドニゾロン0.5mg/kg/dose 1日3回静注を開始，以後速やかに解熱を得られ9月15日にプレドニゾロン静注を中止，以後も発熱なく，9月17日，全身状態良好で退院となった.

症例4：8歳11か月，男児.

主訴：発熱，咳嗽，鼻汁

既往歴：特記事項なし.

家族歴：11歳の兄が肺炎の診断で平成18年10月18日，当科入院.

現病歴：平成18年10月12日より咳嗽，鼻汁，10月16日，発熱あり前医にてクラリスロマイシン処方を受けたが症状改善なく，10月19日当科外来受診，肺炎の診断で入院となった.

現症：体重25.2kg，体温39.0℃. 咽頭粘膜ごく軽度発赤，心音整，肺野にラ音を聴取せず，その他異常所見なし.

胸部X線所見：左中肺野に浸潤陰影，部分無気肺を認めた.

血液検査所見：WBC 5,300/ μ l，CRP 0.7mg/dl，マイコプラズマ迅速IgM抗体陰性.

経過（図2）：輸液，抗生物質（セフトキサシム静注，アジスロマイシン内服），吸入，内服にて加療開始したが解熱を得られず，10月22日，血液検査上，フェリチン252.5ng/ml，AST 45 IU/l，LDH 563 IU/lと高サイトカイン血症が疑われ，プレドニゾロン0.5mg/kg/dose 1日3回静注を開始，抗生物質をクリンダマイシン点滴静注に変更した. その後解熱傾向となり，10月25日にプレドニゾロン静注を中止としたが，同日夜より再度39℃台の発熱を認め，再発熱（リバウンド）と判断した. 翌10月26日より同量でプレドニゾロン静注を再開，以後解熱を得られ，プレドニゾロン静注は回数を漸減とし10月29日に中止，10月30日，退院となった.

表1 投与された抗生物質の内訳（全34名）

抗生物質	人数
CAM	2 (6%)
CAM+AZM	2 (6%)
CAM+CLDM	5 (15%)
CAM+AZM+CLDM	4 (12%)
AZM	12 (34%)
AZM+CLDM	4 (12%)
CLDM	5 (15%)

CAM : clarithromycin, AZM : azithromycin, CLDM : clindamycin

表2 ステロイド投与を要した症例

症例	年齢, 性	投与した抗生物質	全発熱期間	PSL静注までの発熱日数	PSL静注日数
1	9歳, 女	AZM, CLDM	7日間	7日間	3日間
2	5歳, 女	CAM, AZM, CLDM	11日間	11日間	3日間
3	11歳, 男	CAM, AZM, CLDM	11日間	11日間	4日間
4	8歳, 男	CAM, AZM, CLDM	11日間	7日間	8日間
5	8歳, 女	CLDM	8日間	8日間	5日間
6	6歳, 女	CLDM	6日間	6日間	3日間
7	12歳, 男	CAM, AZM, CLDM	12日間	9日間	8日間

CAM : clarithromycin, AZM : azithromycin, CLDM : clindamycin, PSL : prednisolone

表3 ステロイド投与群と非投与群における臨床所見の比較

	投与群 (n=7) Mean	非投与群 (n=27) Mean±SD
年齢	8.4歳	8.1±2.8歳
性差 (男:女)	3:4	10:17
発熱期間	9.7日	6.4±2.5日
39℃以上の発熱期間	9.2日	4.4±3.0日
最高体温	40.4℃	39.2±0.7℃
無気肺, 胸水	7 / 7 (100%)	10 / 27 (37%)

表4 ステロイド投与群と非投与群における血液検査所見の比較

	投与群 (n=7) Mean	非投与群 (n=27) Mean±SD
白血球数 (/μl)	6057	8189±4042
血小板数 (x10 ⁹ /μl)	21.8	24.1±6.0
CRP (mg/dl)	3.1	3.2±2.0
CK (IU/l)	154	93±48
フェリチン (ng/ml)	165.4	99.4±70.8
AST (IU/l)	46	26±7
LDH (IU/l)	406	269±71

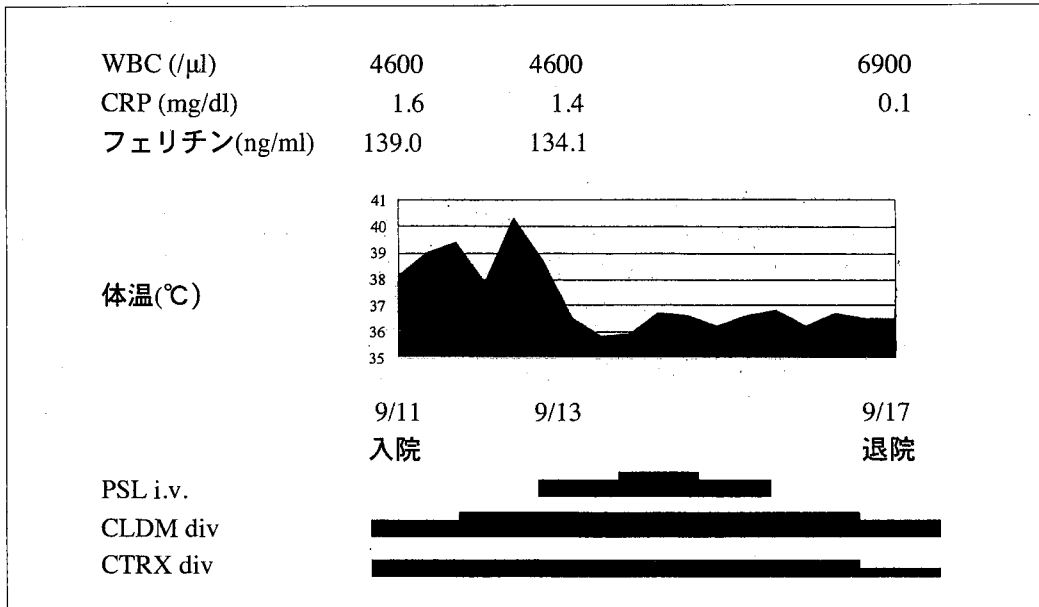


図 1 症例 1 の臨床経過

PSL : prednisolone, CLDM : clindamycin, CTRX : ceftriaxone

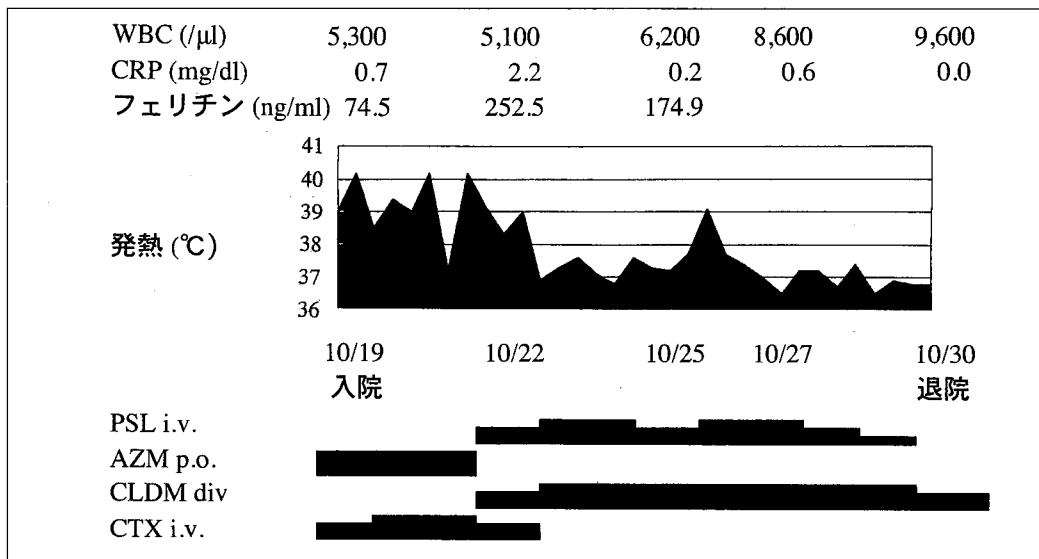


図 2 症例 4 の臨床経過

PSL : prednisolone, AZM : azithromycin, CLDM : clindamycin, CTX : cefotaxime

考 察

肺炎マイコプラズマは、小児の肺炎の病原体として重要である。マイコプラズマは細胞膜を欠くため、細胞壁合成阻害薬であるペニシリン系、セフェム系抗生物質は効果がなく、蛋白質合成阻害薬であるマクロライド系、リンコマイシン系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗生物質が有効である。小児においては、骨、歯牙への影響などから、テトラサイクリン系、ニューキノロン系抗生物質は第一選択とはならない。しかし、マクロライド系、リンコマイシン系抗生物質を使用しても解熱を得られない症例が存在する。

マイコプラズマ肺炎の重症化、病理学的変化には、肺炎マイコプラズマによる気道上皮への直接的障害の他に、宿主の細胞性免疫の異常、局所での細胞性免疫の過剰な反応が関与しているという報告がある³⁾。乳幼児期には不顕性感染も多く、年齢が上がるに従って免疫が成熟し、特に健康な小児や成人で重症化する例が増加するとされている。今回私たちがステロイド投与を行ったマイコプラズマ肺炎7症例のうち、6歳未満の児は1例にすぎなかったのも、細胞性免疫の異常を示唆するものである。

また、ステロイド投与を要する症例では、急性期の血液検査上、高サイトカイン血症が疑われるという報告がある^{4,5)}。マイコプラズマ肺炎の成立に重要なリンパ球のうちTh1タイプの細胞は、マクロファージが産生するIL-12により活性化され、IL-2, INF- γ , TNF- α などを産生し、細胞障害性T細胞やマクロファージを活性化する⁵⁾。フェリチン、AST, LDHの高値にはTNF- α が関与する。その他、IL-18などが高値となるという報告もある⁶⁾。今回の私たちの検討では、ステロイド投与群でCK, フェリチン, AST, LDHが高値となる傾向があった。臨床の場において、高サイトカイン血症と診断し、ステロイド投与を行うか即座に判断するという点では、TNF- α , IL-12, IL-18などの外注検査よりも、病院内で検査出来るCK, フェリチン, AST, LDHが有用な指標となる可能性が高いと考えられた。

一方、発熱が遷延するマイコプラズマ肺炎においては、マクロライド系抗生物質耐性肺炎マイコプラズマ（以下、耐性マイコプラズマ）を考慮す

る必要がある。国内における2000年以降の耐性マイコプラズマの分離頻度は15~20%と報告されている^{7,8)}。肺炎マイコプラズマの培養、分離には特殊な技術と時間を要するため、国内で実施している機関は非常に少ないのが現状であるが、今回私たちが経験した症例について、その原因が耐性マイコプラズマによるものであった可能性は否定できず、今後の検討課題としたい。

おわりに

2006年秋、名寄・枝幸地方で、発熱が遷延するマイコプラズマ肺炎が流行した。各種抗生物質では解熱せず、ステロイド投与を要する症例を経験した。

抗生物質のみでは解熱を得られないマイコプラズマ肺炎では、発熱期間が長く、最高体温が高い傾向があり、血液検査上、高サイトカイン血症が疑われ、胸部X線上、無気肺または胸水貯留の何れかを認める頻度が高かった。

今後、抗生物質投与で速やかに解熱しないマイコプラズマ肺炎の流行に注意を要すると思われた。

文 献

- 1) 武内可尚：乳幼児のマイコプラズマ感染症。小児科 46:1021-1028, 2005
- 2) 今村 勝, 他：マイコプラズマ肺炎の検討。小児科臨床 57:283-290, 2004
- 3) 田中裕士, 他：マイコプラズマ肺炎の解決すべき諸問題。マイコプラズマ感染症成立および治療における免疫学的機序の検討。日本マイコプラズマ学会雑誌 32:73-75, 2005
- 4) 成相昭吉, 他：高サイトカイン血症の存在が疑われたマイコプラズマ肺炎におけるプレドニゾロンの効果。小児科臨床 57:2109-2116, 2004
- 5) 早川雅之, 他：マイコプラズマ肺炎の病態とサイトカイン。臨床と微生物 30:63-67, 2003
- 6) 成田光生, 他：肺炎マイコプラズマ感染症の病変形成におけるIL-18の関与について。臨床小児医学 48:21-24, 2000
- 7) Matsuoka M et al : Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae clinical isolates obtained in Japan. Antimicrob Agents Chemother 48:4624-4630, 2004
- 8) 成田光生：マクロライド耐性マイコプラズマの最新の知見と臨床上の問題点。小児科 45:2321-2326, 2004