

原著

マイコプラズマ感染症，アセトアミノフェン 両者が発症に関与したと思われる Stevens-Johnson 症候群の 1 男児例*

冠 木 智 之¹⁾ 田 村 英 一 郎¹⁾ 大 宜 見 力¹⁾
田 中 理 砂¹⁾ 城 宏 輔¹⁾ 大 石 勉¹⁾

要旨 マイコプラズマ感染に起因すると考えられる Stevens-Johnson 症候群 (SJS) 1 男児例を経験した。皮疹，粘膜病変ともにステロイド全身投与によく反応し，遷延化病変を残さずに治癒した。本症例はアセトアミノフェン投与により症状の増悪を認め，またアセトアミノフェンに対するリンパ球幼若化反応が強陽性であったことより病状の進展に本薬剤が関与した可能性が疑われた。マイコプラズマ感染に SJS が合併した場合には，抗生剤，あるいは鎮痛解熱剤などの薬剤が SJS の病態に関与していないか注意をはらう必要があると考えられた。

緒 言

Stevens-Johnson 症候群 (以下，SJS) は高熱とともに全身の皮膚および口腔，眼結膜，外陰部に高度の発赤，びらん，出血などの病変を認める重篤な全身性疾患である^{1,2)}。その多くは薬剤が原因で発症するが，ウイルス感染や肺炎マイコプラズマ感染に伴って発症することもよく知られている。特に小児はマイコプラズマ感染症に起因する症例が多い³⁾。今回マイコプラズマ感染症に薬剤 (解熱鎮痛薬) が複合的に作用して発症したと考えられる 1 男児例を経験したので文献的考察も含め報告する。

I. 症 例

〔患 児〕 12 歳の男児

主訴：発熱，皮疹，口腔粘膜，結膜のびらん。

既往歴・家族歴：特記すべきことはなし。

現病歴：入院 8 日前より微熱出現し，入院 5 日前より 38°C 台の発熱，咳嗽，眼球結膜充血が出現した。そして入院 4 日前，近医受診しフロモックス[®] (塩酸セフカペンピボキシル)，ミノマイシン[®] (塩酸ミノサイクリン)，カロナール[®] (アセトアミノフェン)，アスペリン[®] (ヒベンズ酸チペピジン)，ポララミン[®] (*d*-マレイン酸クロルフェラミン)，リン酸コデイン[®] の処方を受けた。夕方より口腔内びらん，咽頭痛出現し，入院の 2 日前に前医に入院した。翌日より全身に水疱疹出現し

* A case of Stevens-Johnson syndrome potentially caused by mycoplasma pneumoniae infection and deteriorated by acetaminophen

Key words：マイコプラズマ感染症，Stevens-Johnson 症候群，アセトアミノフェン，薬剤リンパ球刺激試験

1) 埼玉県立小児医療センター感染免疫・アレルギー科 Tomoyuki Kabuki, Eiichiro Tamura, Chikara Ogimi, Risa Tanaka, Kohsuke Joh, Tsutomu Oh-ishi
(〒 339-8551 さいたま市岩槻区馬込 2100)



図 1 入院時皮膚，粘膜病変

A：背部の浸潤性紅斑，B：眼瞼の発赤腫脹と結膜の充血，C：口唇の発赤腫脹，びらん形成

表 1 入院時検査所見

末梢血液		血液生化学		感染症検査	
WBC	10,700/ μ l	一般検査異常値なし		入院時	入院 10 日後
Seg	74%	尿検査		HSV IgG	/
Band	7%	蛋白	(1+)	HSV IgM	0.43(-) /
Ly	7%	糖	(-)	mycoplasma (PA)	320 2,560
Mo	12%	潜血	(-)	mycoplasma (CF)	16 256
Eo	0%	白血球	(\pm)	EB, パルボ, アデノ各ウイルス	
RBC	541 \times 10 ⁴ / μ l	リンパ球サブセット		経過中抗体値変動なし	
Hb	14.6 g/dl	T-cell	34%	ウイルス real-time 定量 PCR	
Plt	21.4 \times 10 ⁴ / μ l	B-cell	51%	EBV, CMV, VZV, HSV-1, HSV-2	
ESR	31 mm/h	CD 2	37.7%	HHV-6, HHV-7 検出されず	
血清学的検査		CD 3	34.3%	胸部 X 線像	
CRP	9.34 mg/dl	CD 4	20.6%	異常所見なし	
IgG	947 mg/dl	CD 8	16.6%		
IgM	106 mg/dl	CD 4/CD 8	1.24		
IgA	114 mg/dl	CD 19	51.3%		
C 3	147 mg/dl	CD 20	44.1%		
C 4	30 mg/dl	CD 56	15.1%		
		CD 16	14.3%		

ヘルペス感染症も疑われたためゾピラックス® (アシクロビル) を投与された。しかし症状は増悪し、炎症反応も上昇するため SJS を疑われて当科に紹介され、入院した。

入院時現症：身長 153 cm 体重 40.8 kg 体温 39.1°C。意識は清明。発作性の咳嗽を認めたが、胸部聴診所見で呼吸音は正常であった。リンパ節は触知せず肝脾も触知しなかった。図 1 に提示す

るように眼瞼は発赤腫脹し、眼球結膜の充血を認めた。浸潤性紅斑が体幹、四肢を中心に散在し、浸潤性紅斑の中心には水疱を認めた。一部の水疱は破れ、びらん面を形成していた。口腔内はびらん、潰瘍形成を認め開口制限が著明で、口唇は発赤腫脹、びらんし易出血性を認めた。また亀頭、肛門周囲粘膜にもびらんを認めた。

入院時検査成績 (表 1)：白血球数は若干増加、

リンパ球数の減少を認めた。CRP 9.34 mg/dl 血沈 31 mm/h と炎症反応の亢進を認めたが、一般生化学検査に異常値を認めなかった。リンパ球サブセットではT細胞比率の減少を認めたが、CD 4/8比は1.24と正常であった。感染症検査では経過中ウイルス抗体の変化を認めず、ヘルペス属ウイルス real-time 定量 PCR でもウイルスの検出を認めなかった。一方、マイコプラズマ抗体は有意な上昇を認め、マイコプラズマ感染がSJSの病因と考えた。なお後日判明した4つの薬剤のDLST(表2)でカロナール®に含まれるアセトアミノフェンの stimulation index (S. I.) が13.0と高値であり、この高値は入院2カ月後も9.3と維持されていた。なお胸部X線像では異常所見を認めなかった。

入院後経過(図2): 理学的所見よりSJSと診

表2 薬剤リンパ球刺激試験(DLST)

		入院時	2カ月後	4カ月後
PHA 刺激	S. I.	198.3	128.2	1,232.3
acetaminophen	S. I.	13.0	9.3	1.9
MINO	S. I.	1.3	n.d.	n.d.
CFPN-PI	S. I.	1.1	n.d.	n.d.
ibuprofen	S. I.	1.4	n.d.	1.2

PHA: phytohaemagglutinin, MINO: minocycline hydrochloride, CFPN-PI: cefcapene pivoxil hydrochloride, S. I.: stimulation index

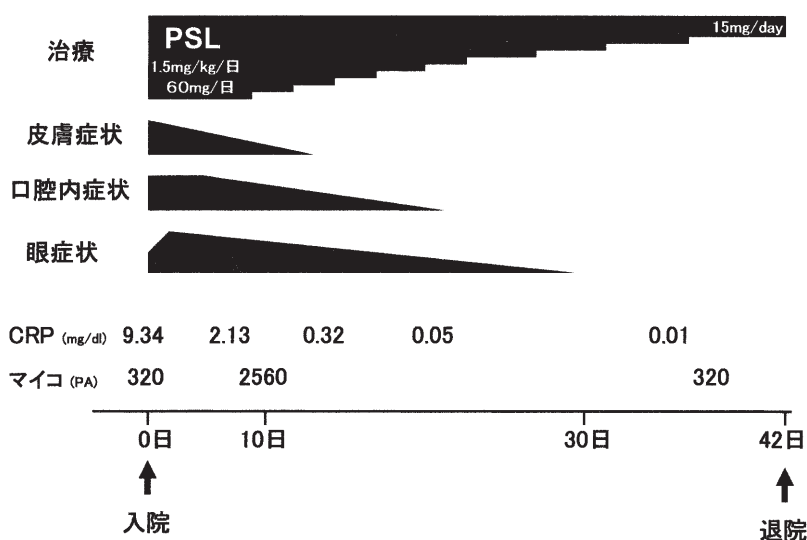


図2 入院後経過

断、経口摂取は不可能であったため輸液およびプレドニゾロン1.5 mg/kg/日点滴静注を開始、水疱、びらん病変にはステリクロン消毒とリンデロンVG軟膏外用およびガーゼ保護で対応した。入院翌日には解熱し、皮膚病変は入院後増強することなく比較的速やかに軽快し入院後2週間で色素沈着を残すまでに改善した。口唇、口腔内所見は入院5日目頃より改善し始め入院後2週間で経口摂取はほぼ全量可能となった。眼症状は入院後も増悪傾向を認めたため、入院2日後よりステロイド点眼および偽膜除去術を施行。その後軽快しほぼ1カ月の経過で治癒した。プレドニゾロンを症状の再燃に注意しながら減量し、1カ月半の経過でプレドニゾロン15 mg/日内服の時点で退院した。退院時遷延化病変を認めなかった。その後外来でさらに減量し退院1カ月後に中止した。

II. 考 察

SJSの臨床像を小児と成人とで比較した相原らの報告⁴⁾によれば、SJSの原因は小児では薬剤48.8%、感染症39.8%、成人では薬剤76.9%、感染症12.5%と小児では感染症に起因するSJSの比率が高く、また感染症の中でもマイコプラズマ感染によるものがSJSの27.6%を占める。一方、マイコプラズマ感染症でSJSを発症する比率に関しては1.2% (596例中7例)との報告⁵⁾がある。

マイコプラズマ感染に起因する SJS の臨床像⁶⁾は、発熱、咳嗽、鼻汁などの前駆症状発現後 2 日から 2 週間して発現する皮疹、粘膜病変である。口腔病変は全例に認められるが、眼病変は 2/3 に、陰部病変は 3/4 に認められる。ほとんどの症例は 2 週間以内に軽快するが、粘膜病変は緩徐に改善し治癒するのに 2 カ月ほどかかることがある。病因に関しては、Wang ら⁷⁾は患者末梢血のリンパ球の減少とくに CD4 T cell の減少と CD4 T cell の病変水疱液内への移行を報告している。また SJS 水疱よりマイコプラズマ抗原を同定できたとの報告⁸⁾、あるいはマイコプラズマ抗原に対するリンパ球幼弱化反応が陽性との報告⁹⁾より SJS の患者にはマイコプラズマに対する免疫反応が存在することが示唆されている。マイコプラズマの有する peptide は表皮内抗原に類似しているため、マイコプラズマ抗原により活性化された T 細胞 (細胞障害性 T 細胞) はマイコプラズマを認識するとともに表皮内ケラチノサイトを障害し、炎症反応を惹起する機序が考えられている。本症例もマイコプラズマ感染による SJS であり、末梢血 T リンパ球の減少を認めたことより、病変部局所での T 細胞の活性化が存在したと考えられた。

中村ら⁹⁾は SJS の発症にマイコプラズマと薬剤両者の関与が疑われた症例を報告している。症例は 7 歳の女児でマイコプラズマ肺炎と診断されアジスロマイシン内服 4 日目に SJS を発症、プレドニゾロン使用により症状改善したが、退院 2 カ月後中耳炎に対しクラリスロマイシン内服後に SJS の再発を認めた。この症例ではマイコプラズマ抗原に対するリンパ球幼若化反応は S. I. = 11.22 と高値であったが、アジスロマイシンの S. I. は 1.48 と低値であった。しかし同じマクロライド系薬剤であるクラリスロマイシンで症状の再発を認めたことより、筆者はマイコプラズマとアジスロマイシン両者が SJS 発症に関与した可能性があると述べている。われわれの症例ではアセトアミノフェン内服以前に SJS を発症していることより本薬剤が直接病因となったとは考えられない

が、アセトアミノフェン内服後に症状の悪化を認め、アセトアミノフェンに対する DLST が強陽性であったこと、感染等により活性化された T 細胞は交差反応性を持つ薬剤の刺激に対し強い反応性を認めるとの報告¹⁰⁾があることから、アセトアミノフェンが本疾患の病因である T 細胞の活性化を増強し病変の進展に関与した可能性もあると考えられた。

マイコプラズマ感染による SJS は TEN への移行例はごくまれであり予後は良好と言われている。しかしマイコプラズマ感染に起因する SJS で diffuse alveolar damage (DAD) を合併、多臓器不全で死亡した症例¹¹⁾では、病初期アセトアミノフェンが投与されており病状の悪化にアセトアミノフェンが関与した可能性も否定できない。本症例も含め考え合わせると、たとえマイコプラズマ感染に起因する SJS であっても、抗生剤あるいは鎮痛解熱剤などの薬剤が SJS の病態に関与していないか絶えず注意を払う必要があると考えられた。

文 献

- 1) Stevens AM, et al : Am J Dis Child 24 : 526-533, 1922
- 2) 藤川 敏 : 臨床医薬 20 (8) : 889-896, 2004
- 3) Léauté-Labrère C, et al : Arch Dis Child 83 : 347-352, 2000
- 4) 相原道子, 他 : 日皮会誌 115(2) : 135-143, 2005
- 5) Communicable Disease Surveillance Center (Public Health Laboratory Service) and Communicable Disease (Scotland) Unit. Mycoplasma pneumoniae 1977. Br Med J 1 : 726, 1978
- 6) Tay YK, et al : J Am Acad Dermatol 35 (5) : 757-760, 1996
- 7) Wang L, et al : J Formos Med Assoc 102 (1) : 55-58, 2003
- 8) 石橋 明 : 皮膚病診療 7 : 509-512, 1985
- 9) 中村常之, 他 : 小児感染免疫 16(1) : 7-10, 2004
- 10) Werner JP : Toxicology 209 : 95-100, 2005
- 11) 白井敏博, 他 : 日胸疾会誌 29(10) : 1298-1304, 1991