

原著

ステロイド投与が奏効したマイコプラズマ肺炎の検討*

新川 泰子¹⁾ 西村 直子¹⁾ 鈴木 道雄¹⁾ 成田 敦¹⁾
山本 康人¹⁾ 小山 慎郎¹⁾ 尾崎 隆男¹⁾

要旨 マイコプラズマ肺炎で入院した小児 122 例中 9 例 (7.4%) が、抗菌薬投与で改善なく、ステロイド薬投与を行った。投与開始までのマクロライド系あるいはミノサイクリンの投与期間は 3~10 日、37.5°C 以上の発熱の持続は 6~12 日であった。ステロイド薬は奏効し、全例が投与翌日に解熱した。ステロイド投与症例ではリンパ球数減少、AST、LDH、フェリチンおよび尿中 β_2 MG 高値を呈しており、病態に高サイトカイン血症の関与が示唆された。

はじめに

Mycoplasma pneumoniae (Mp) は学童期における肺炎の主要起炎菌である。Mp は細胞壁が欠如しており、細胞壁合成阻害を目的としたペニシリン系やセフェム系の抗菌薬は無効で、蛋白合成阻害剤であるマクロライド (ML) 系抗菌薬とテトラサイクリン (TC) 系抗菌薬が第一選択である。近年、適切な抗菌薬使用にもかかわらず発熱が遷延し、呼吸不全を伴う重症肺炎に進展する症例が報告されており^{1~6)}、それらの治療にステロイドが用いられている。平成 18 年 11 月~平成 20 年 7 月までに、当院こども医療センターにおいて 122 例のマイコプラズマ肺炎が入院し、うち 9 例 (7.4%) が抗菌薬投与に不応なためステロイド投与を行った。

今回、ステロイドを投与した 9 例について、臨

床経過および検査成績を後方視的に検討した。

I. 対象と方法

平成 18 年 11 月~平成 20 年 7 月までに、122 例の Mp 肺炎が江南厚生病院こども医療センターに入院した。Mp 肺炎の診断は、胸部 X 線写真で浸潤陰影を認め、CF 抗体価が入・退院時のペア血清で陽転または 4 倍以上の上昇 (113 例)、または単一血清で 64 倍以上とした (128 倍 1 例、256 倍 4 例、512 倍 3 例、1,024 倍 1 例の計 9 例)⁷⁾。ML 系あるいはミノサイクリン (MINO) の投与後も 3 日以上発熱の遷延と胸部 X 線写真所見の不変または悪化を認め、検査成績から宿主側の免疫反応異常が考えられた 9 例 (7.4%) に対してステロイドを投与した。ステロイド投与はプレドニゾロン (PSL) 1 mg/kg/day の経口または静注で開始し、解熱をみた後は漸減中止した。

* Successful treatment of steroid to intractable *Mycoplasma pneumoniae* in children

Key words : マイコプラズマ肺炎, ステロイド, 高サイトカイン血症

1) 江南厚生病院こども医療センター Yasuko Arakawa, Naoko Nishimura, Michio Suzuki, Atsushi Narita, Yasuto Yamamoto, Norio Koyama, Takao Ozaki
〔〒 483-8704 江南市高屋町大松原 137〕

表 1 ステロイド投与例の臨床経過

患者	年齢/性	抗菌薬 (入院前処方)	ステロイド開始までの ML and/or MINO 投与日数	ステロイド開始までの発熱日数	CF 抗体価入院時/退院時
1	7/女	(AZM)→ASPC+AZM→ASPC+MINO	5	12	32/512
2	4/女	(CFPN-PI→CAM)→ABPC/SBT+AZM	5	6	32/1,024
3	5/女	(CAM)→CAM→MDM	6	10	4/256
4	7/女	(CAM)→CAM+MINO	3	6	4/512
5	7/男	CMZ+AZM→MINO	3	7	4/512
6	4/男	(CDTR-PI+EM)→ABPC/SBT+EM→PAPM/BP→MDM	3	7	4/1,024
7	4/女	(EM)→ABPC/SBT+MDM→CDTR-PI+MDM	10	9	4/256
8	6/男	CTX+EM→CTX+AZM	3	7	4/1,024
9	4/女	CMZ+EM→CTX+EM	3	7	4/256
平均±SD	6.0±1.5		4.6±2.4	7.9±2.0	

ASPC : アスポキシリン, CFPN-PI : セフカベンピボキシリン, ABPC/SBT : アンピシリンスルバクタム, CDTR-PI : セフジトレンピボキシリン, PAPM/BP : パニペナムベタミブロン, CTX : セフォタキシム, CMZ : セフメタゾール

II. 結 果

1. Mp 肺炎の臨床経過

患者の平均年齢は 7.6 ± 3.1 (1~15) 歳であった。全例で入院時に 37.5°C 以上の発熱と咳嗽があり、胸部 X 線写真所見でも分節～大葉性の浸潤陰影を認めた。78 例 (64%) は ML 系あるいは MINO 投与後 2 日以内 (1.2 ± 0.6 日) に解熱したが、44 例 (36%) は 3 日以上も解熱が認められず、66% (29/44) で抗菌薬の変更を行った。発熱遷延例の中の 9 例 (全 Mp 肺炎患者の 7.4%) は抗菌薬変更に応じ 3 日以上発熱遷延と胸部 X 線写真所見の不変または悪化が認められ、さらに後述する検査値を考慮してステロイド投与を選択した。なお、44 例中 24 例でウイルスについても抗原およびペア血清抗体価測定により検索がされており (アデノウイルス 17 例, RS ウイルス 8 例, インフルエンザウイルス 8 例, EB ウイルス 2 例), ステロイド非投与の 35 例中 2 例で RS ウイルス陽性を認めたが、ステロイド投与の 9 例にはウイルス感染症の合併を認めなかった。また、全例が合併症および後遺症なく治癒している。

2. ステロイド投与例の臨床経過 (表 1)

ステロイドを投与した 9 例は基礎疾患がなく、平均年齢は 6.0 ± 1.5 (4~7) 歳、男児 3 例、女児

6 例であった。全例がステロイド投与前にエリスロマイシン (EM), クラリスロマイシン (CAM), アジスロマイシン (AZM), ミデカマイシン (MDM) のいずれかを内服し、3 例は経過中 MINO に変更しているにもかかわらず、発熱が遷延し胸部 X 線写真所見の不変または悪化を認めた。 37.5°C 以上の発熱持続が 6~12 (7.9 ± 2.0) 日、ML 系あるいは MINO 投与開始 3~10 (4.6 ± 2.4) 日後にステロイド投与を開始し、投与翌日には解熱した。ステロイドの投与方法は PSL 1.0 mg/kg/day を分 3 経口 (8 例) または静注 (1 例) とした。解熱後は漸減中止し、投与期間は 7~18 (11.1 ± 3.4) 日であった。ステロイド投与による消化性潰瘍などの副作用は認めず、退院前には検査値の改善と胸部 X 線写真所見の消失を確認した。AZM 含め ML 系あるいは MINO の投与期間は 3~16 (7.3 ± 4.4) 日であった。なお、ステロイド投与例の入院日数は 14~24 (18.4 ± 3.5) 日であり、一方ステロイド非投与例 ($n=113$) は 5~20 (9.1 ± 2.5) 日であった ($p < 0.01$, t-test)。

3. ステロイド投与例の検査成績

表 2 にステロイド投与例の検査値、図にステロイド投与例の入院時、ステロイド投与開始時および退院時の検査値の推移を示す。全例で白血球数の増多を認めなかった。ステロイド投与開始時に

表 2 ステロイド投与時の検査値

患者	CRP (mg/dl) (<0.3) [※]	WBC (/μl) (4,000~9,000) [※]	Lym (/μl) (1,500~7,000) [※]	AST (IU/l) (13~33) [※]	LDH (IU/l) (119~229) [※]	フェリチン (ng/dl) (5~150) [※]	尿中β ₂ MG (μg/l) (~230) [※]
1	0.5	4,400	1,012	67	541	104	1,115
2	0.6	7,400	1,998	51	711	469	1,496
3	0.67	5,000	1,700	53	542	418	1,240
4	3.27	3,600	648	37	460	213	410
5	4.95	5,600	1,120	74	782	543	6,010
6	4.04	4,900	1,421	62	793	442	410
7	5.8	4,000	1,040	49	496	122	205
8	1.2	4,400	1,496	74	550	646	182
9	2.2	3,100	1,819	46	634	826	1,172
平均±SD	2.6±2.0	4,711±1,258	1,370±449	57±13	612±124	420±241	1,360±1,812

※：当院の基準範囲 ：基準範囲外の値 (CRP, WBC 除く)

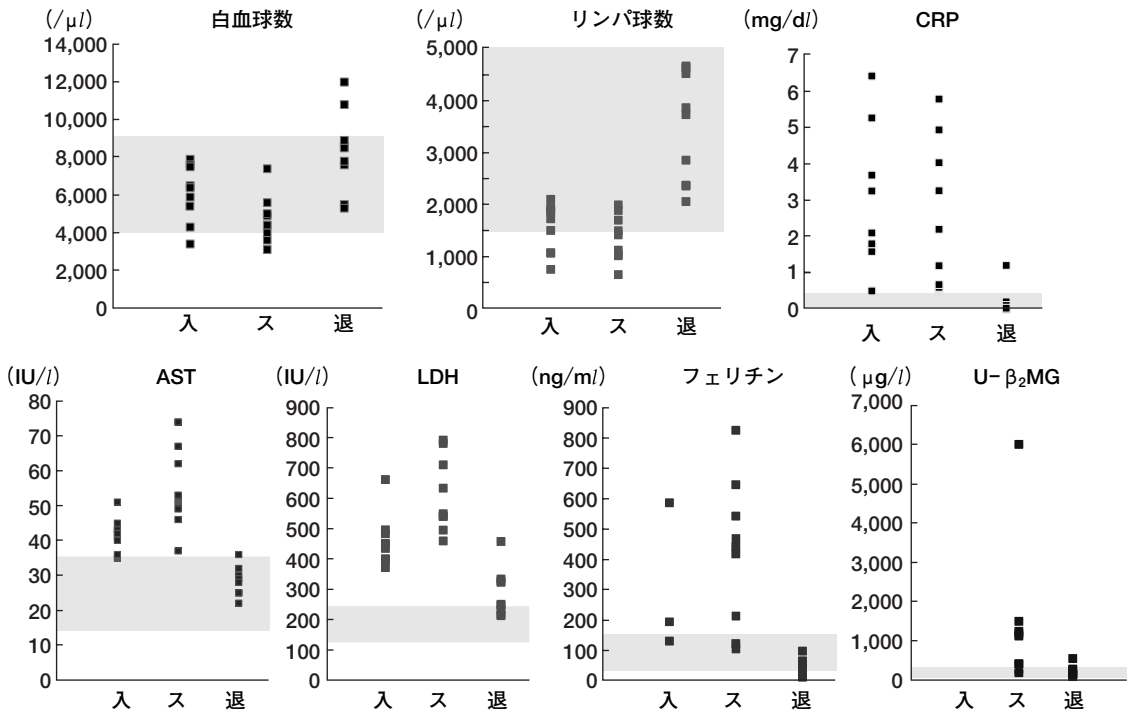


図 ステロイド投与例の検査値の推移

：当院の基準範囲を示す。入：入院時，ス：ステロイド投与開始時，退：退院時

は、リンパ球数減少と AST 高値、LDH 高値、フェリチン上昇、尿中β₂MG 高値が認められた。それぞれの平均値は 1,370±449/μl、57±13 IU/l、

612±124 IU/l、420±241 ng/ml、1,360±1,812 μg/l であった。表 3 はステロイド投与例と非投与例の中間検査値の比較を示したものである。ステロ

表 3 発熱遷延例の中間検査値

	ステロイド投与例 (n=9)	ステロイド非投与例 (n=14)	p (t-test)
検査病日	7.9±2.0	7.9±1.8	0.97
CRP (mg/dl)	2.6±2.0	2.9±2.7	0.39
WBC (/μl)	4,711±1,258	6,221±2,690	0.07
Lym (/μl)	1,370±449	1,351±481	0.47
AST (IU/l)	57±13	48±51 (n=12)	0.30
LDH (IU/l)	612±124	378±132 (n=13)	<0.001
フェリチン (ng/dl)	420±241	222±200 (n=12)	<0.05
尿中β ₂ MG (μg/l)	1,360±1,812	290±263 (n=9)	<0.05

イド非投与の発熱遷延例(3日以上)は35例あり、解熱傾向のなかった14例に中間検査が施行されていた。ステロイド投与例は非投与例に比較し、LDH、フェリチン、尿中β₂MGが有意に高値であった。リンパ球数減少傾向は両群間で同様に認められた。退院時には全例、これらの検査値は改善していた。

III. 考 察

Mp肺炎は学童期の肺炎の主要起炎菌であり、季節性は認められていない。以前に行った小児Mp肺炎の調査⁸⁾では6歳以上が71.1%を占めたが、今回の調査においても5歳以上の小児が78.6%を占めていた。本疾患が学童期に多い原因に、その発病機序の関与が考えられている。Mpには活性酸素の産生以外は直接的な細胞障害性は認められていない⁹⁾。Mp肺炎の病像形成として、病初期の気道粘膜表面でのMpの増殖と、病後期でのヘルパーT細胞(CD4+Th細胞)を主体としたIL-8、IL-18などのサイトカイン産生亢進の関与が知られている^{9~12)}。この病像形成機序により、免疫機構が成熟した学童期の小児のほうが2歳以下の小児よりも肺病変の広がりが大きくなると考えられている¹⁾。

ML系とTC系がMp肺炎の第一選択薬であり、14および15員環ML系薬には、抗菌作用だけでなく免疫修飾作用のあることも知られている^{13,14)}。しかし、適切な抗菌薬の使用にもかかわらず発熱が遷延し、呼吸器症状の増悪を認める症例^{1~6)}や血球貪食症候群に至る症例が報告されている^{15~17)}。

近年、23s rRNAに突然変異をもつMpのML系薬の耐性が報告されており、わが国ではその割合が20~30%と増加傾向にある^{18~21)}。Mp感染症において、非感受性ML系薬使用後の有熱期間は感受性ML系薬使用後の有熱期間と比較し、有意に長いことが報告されている^{19,21)}。ML系薬投与後48時間以内に解熱しない場合には耐性菌の考慮が必要と思われ、第二選択薬としてTC系薬の投与が推奨されている。今回のステロイド投与例ではMpの分離を行っておらず、耐性菌の関与を完全には否定できない。しかし、経過中にMINOへ変更した少なくとも3例では発熱遷延の原因がML系薬耐性菌による可能性は低いと考えられた。

ステロイド投与の9例では、これまでの報告^{2,4)}と同様に高サイトカイン血症の存在を示唆するリンパ球数減少とAST、LDH、血清フェリチンおよび尿中β₂MGの上昇を認めており、宿主免疫応答の過剰が病態に関与していると考えられた。9例全例がステロイド投与により速やかな改善を得ており、ステロイドが過剰な免疫反応を抑制する役割を担ったものとする。今後、ステロイド治療の有効性を解明するために、難治性Mp肺炎における各種サイトカイン値の動態、特に発熱遷延や重症化の予測因子として有用とされる血清IL-8やIL-18との相関^{5,9)}についての検討が必要と考えている。

おわりに

難治性Mp肺炎において高サイトカイン血症を示唆する所見が得られた場合はステロイド投与を

考慮する必要があると考える。ステロイドが奏効した9症例は、リンパ球数減少、AST、LDH、フェリチンおよび尿中 β_2 MG高値を呈していた。しかし、ステロイド投与を考慮する検査項目として何が適切かの決定には、症例数を増やした前方視的な検討が必要と思われる。

本文の要旨は第112回日本小児科学会学術集会(2009年4月, 奈良)において発表した。

文 献

- 1) Lee K, et al : Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 41 : 263-268, 2006
- 2) Tamura A, et al : Methylprednisolone pulse therapy for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Infect* 57 : 223-228, 2008
- 3) Libre JM, et al : Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with acute *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Infect Dis* 25 : 1340-1342, 1997
- 4) 椎葉 豪, 他 : 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. *名寄市病誌* 15 : 9-13, 2007
- 5) 後藤幹生, 他 : 小児マイコプラズマ肺炎症例の血清フェリチン値. *小児科臨床* 61 : 317-322, 2008
- 6) 岩田敦子, 他 : ステロイド投与が臨床的に有効であったマイコプラズマ細気管支炎・肺炎の1例. *感染症学雑誌* 81 : 586-590, 2007
- 7) 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 2007, 協和企画, 東京, 2007
- 8) Ozaki T, et al : Utility of a rapid diagnosis kit for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children, and the antimicrobial susceptibility of the isolates. *J Infect Chemother* 13 : 204-207, 2007
- 9) 成田光生 : 小児のマイコプラズマ肺炎. *感染と抗菌薬* 7 : 281-286, 2004
- 10) Narita M, et al : Close association between pulmonary disease manifestation in *Mycoplasma pneumoniae* infection and enhanced local production of interleukin-18 in the lung, independent of gamma interferon. *Clin Diagn Lab Immunol* 7 : 909-914, 2000
- 11) Tanaka H, et al : Role of interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 121 : 1493-1497, 2002
- 12) Narita M, et al : Significant role of interleukin-8 in pathogenesis of pulmonary disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 8 : 1028-1030, 2001
- 13) Takizawa H, et al : Erythromycin modulates IL-8 expression in normal and inflamed human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 156 : 266-271, 1997
- 14) Oishi K, et al : Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airway of patients with chronic airways diseases. *Infect Immun* 62 : 4145-4152, 1994
- 15) Gill K, et al : Hemophagocytosis secondary to *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Am J Med* 82 : 668-670, 1987
- 16) Schwarzmeier JD : A potentially fatal complication of *Mycoplasma pneumoniae* infection—The hemophagocytic syndrome. *Respiration* 69 : 14-15, 2002
- 17) Mizukane R, et al : An elderly patient with hemophagocytic syndrome due to severe *Mycoplasma pneumoniae* with marked hypercytokinemia. *Respiration* 69 : 87-91, 2002
- 18) Morozumi M, et al : Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23SrRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 2302-2306, 2005
- 19) Morozumi M, et al : Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 52 : 348-350, 2008
- 20) Okazaki N, et al : *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
- 21) Suzuki S, et al : Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 50 : 709-712, 2006

(受付 : 2009年10月19日, 受理 : 2009年12月28日)