

## 症例報告

# 呼吸器症状を呈さずに多彩な肺外症状を呈し, *Mycoplasma pneumoniae* 感染症の関与が疑われた女児例

多加喜 望<sup>1)</sup> 戸澤 雄 紀<sup>1)</sup> 杉本 哲<sup>1)</sup>

**要旨** 症例は6歳女児。呼吸器症状を伴うことなく発熱、紅斑、移動性の関節痛を認め入院となった。入院時より低補体血症と肉眼的血尿、蛋白尿を認め、急性糸球体腎炎が疑われた。A群β溶連菌迅速検査は陰性で、血清ASOやASKの上昇は認めなかった。多形紅斑と関節炎は保存的治療で軽快し、血尿と蛋白尿も消失し、低補体血症も改善を認めた。入院後の血清マイコプラズマ抗体価(PA法)の上昇から、一連の症状は*Mycoplasma pneumoniae* 感染症の関与が強く疑われた。*M. pneumoniae* 感染症による肺外症状は、時にリウマチ性疾患や膠原病などの症状と鑑別が難しくなることがあり、そのような疾患が疑われる症例は、たとえ呼吸器症状を伴わなくても*M. pneumoniae* 感染症の関与を疑う必要がある。

### はじめに

*Mycoplasma pneumoniae* は学童期を中心に主に非定型肺炎を呈する病原体であるが、呼吸器症状のみならず様々な肺外症状を呈することが知られている。今回われわれは肺炎や呼吸器症状を呈さずに、多形紅斑、関節炎、急性糸球体腎炎などの多彩な肺外症状を認め、リウマチ熱や血管炎症候群などとの鑑別が困難であった*M. pneumoniae* 感染症の関与が疑われた症例を経験したので報告する。

### I. 症 例

**症例**：6歳女児

**主訴**：口発熱、紅斑、関節痛

**既往歴・家族歴**：特記事項なし

**現病歴**：第1病日に背部に紅斑を認め、第3病日に全身に拡がった。第4病日に発熱を認め、当院救急外来を受診し、アセトアミノフェンとオロパタジン塩酸塩を処方された。その後も症状の改善なく足趾関節痛や股関節痛も出現したため、第6病日に当科を受診し、精査加療目的で入院となった。

**入院時現症**：体重19 kg、意識清明、体温39.4℃、血圧97/50 mmHg、脈拍120回/分、SpO<sub>2</sub> 98%

眼球結膜充血なし。頸部リンパ節腫脹なし。咽頭軽度発赤あり。胸部異常所見なし。顔面・体幹・四肢に浮腫状の境界明瞭な滲出性紅斑あり(図1)。紫斑なし。足趾・膝関節に腫脹・圧痛・可動域制限なし。両股関節の腫脹はないが可動時の疼痛あり

**Key words**：*Mycoplasma pneumoniae*, 肺外症状, 急性糸球体腎炎, 関節炎, 多形紅斑

1) 綾部市立病院小児科

〔〒623-0011 綾部市青野町大塚20-1〕



図 1 大腿部に認めた浮腫状、境界明瞭な滲出性紅斑

**入院時検査所見 (表 1):** 血液検査では、白血球増多, CRP 高値, 赤沈亢進といった高度の炎症反応と, 正球性正色素性貧血や低アルブミン血症を認めた。尿検査では, 血尿, 蛋白尿, 膿尿および糸球体性の赤血球形態を認めた。心電図・心臓超音波検査・胸部 X 線検査で明らかな異常所見は認めなかった。

**治療経過 (図 2):** マイコプラズマおよび A 群 β 溶連菌を含めた各種迅速抗原検査は陰性だったが, 炎症反応が高値で紅斑と移動性の関節痛があったためリウマチ熱を考慮し, アンピシリン (Ampicillin: ABPC) 150 mg/kg/日の静脈内投与

表 1 入院時検査所見

血液学的検査				尿検査	
WBC	16,540/mm <sup>3</sup>	BUN	7.3 mg/dL	尿定性	
Neut	76.3%	CRE	0.25 mg/dL	潜血	(3+)
Lym	18.0%	CRP	9.8 mg/dL	蛋白	(2+)
Mono	4.1%	SAA	2,234.7 μg/mL	糖	(-)
Eosi	1.5%	フェリチン	160.4 ng/mL	白血球	(2+)
Baso	0.1%	IgG	1.186 mg/dL	沈査-目視	
RBC	365 万/mm <sup>3</sup>	IgA	139 mg/dL	赤血球	≥100/HPF
Hb	10.7 g/dL	IgM	111 mg/dL	白血球	30~49/HPF
Ht	31.2%	MMP-3	15.1 mg/mL	赤血球円柱	1~4/WF
Plt	26.1 万/mm <sup>3</sup>	C3	45 mg/dL	白血球円柱	1~4/WF
血沈 (60)	104 mm	C4	27.9 mg/dL	上皮円柱	20~29/WF
血沈 (120)	133 mm	CH50	6 U/mL	顆粒円柱	20~29/WF
生化学的検査		HBs 抗原	(-)	赤血球形態	糸球体
AST	20 U/L	HCV 抗体	(-)	尿蛋白定量	2,566g/g-Cre
ALT	7 U/L	ASK	<40 倍	β <sub>2</sub> MG	3,054.5 μg/g-Cre
LDH	234 U/L	ASO 定量	≤10 IU/mL	NAG	5.5U/g-Cre
ALP	471 U/L	バルボウイルス B19 IgM 抗体/EIA	(-)	微生物迅速検査	
γ-GTP	8 U/L	RF	5.0 IU/mL	A 群 β 溶連菌	(-)
ALB	3.3 g/dL	抗核抗体	<40 倍	マイコプラズマ抗原	(-)
T-BIL	0.77 mg/dL	抗 ds-DNA 抗体 IgG/FEIA	(-)	インフルエンザ A	(-)
T-Cho	110 mg/dL	抗 SS-A/Ro 抗体/FEIA	(-)	インフルエンザ B	(-)
CPK	35 U/L	抗 SS-B/Ro 抗体/FEIA	(-)	咽頭アデノウイルス抗原	(-)
Na	135 mmol/dL	MPO/ANCA	(-)		
K	4.0 mmol/dL	抗 CCP 抗体	<0.5 U/mL		
Cl	102 mmol/dL	抗 CL-β2GP1 複合体抗体	<1.3 U/mL		
Ca	8.5 mg/dL				

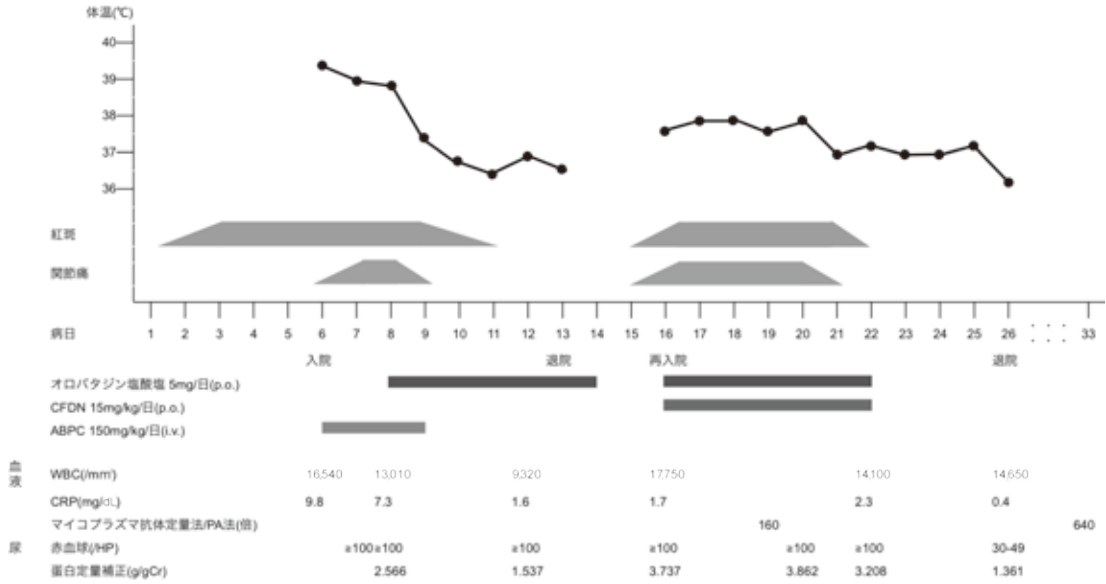


図 2 入院経過

で治療を開始，皮疹の掻痒感に対してオロパジン塩酸塩を使用した。抗菌薬の使用で速やかな解熱は得られず，入院時から認める肉眼的血尿も続いたが，関節痛は安静のみで次第に改善し，第10病日に解熱し皮疹も消失した。血清 ASK および ASO は基準範囲内であり，心エコーで弁逆流の所見や心電図で PR 間隔の延長などは認めず，溶連菌感染症によるリウマチ熱の所見は認めなかった。抗核抗体は 40 倍未満，抗 ds-DNA 抗体などの特異的抗体は陰性であったが，C3 45mg/dL，CH50 6U/mL と低補体血症を認め，急性糸球体腎炎が疑われた。その後も血尿は持続したが，ネフローゼ症候群をきたすような著明な蛋白尿はなく，炎症反応も次第に低下を認めた。全身状態も良好となったため第13病日に退院し，外来で血尿と蛋白尿，低補体血症の経過をみることとなった。退院2日後（第15病日）に発熱と紅斑，股関節痛の再燃を認め歩行困難となり，第16病日に再入院となった。尿検査で血尿，蛋白尿（3.737g/gCr），膿尿を認め，尿培養検査を提出後，セフジニル（Cefdinir: CFDN）15 mg/kg/日の内服を開始した。骨盤部・大腿部 MRI では，右股関節に関節液の貯留を認めたが，関節腫脹や骨破壊像は認めなかった（図3）。第22病日まで早朝尿で尿蛋



図 3 大腿部 MRI (T2 STIR)  
右の股関節に関節液の貯留を認める(矢印)。

白クレアチニン比 2.0g/gCr 以上の蛋白尿を認めたが，ベッド上安静のみで股関節痛も改善し，第26病日に血尿，蛋白尿ともに改善し，全身状態良好のため退院とした。尿培養検査は陰性で，第22病日に提出した補体は C3 93 mg/dL，C4 33.2 mg/dL，CH50 34 U/mL と正常化し，C1q 結合免

表2 *Mycoplasma pneumoniae* 感染症に伴う急性糸球体腎炎の報告例

症例	年齢 (歳)	性	高血圧	浮腫	肺炎	AGN 以外の 肺外症状	AGN の出現 時期 (日)	補体の回復 期間 (週)	腎生検	文献
1	6	女	+	+	+	咽頭炎 (溶連菌感染)	7	7	Not done	9)
2	5	男	+	+	+	-	9	3	Not done	9)
3	4	女	+	+	+	咽頭炎 (溶連菌感染)	15	12	びまん性増殖性腎炎	9)
4	9	男	+	-	+	-	5	不明	Not done	10)
5	7	男	-	-	+	-	4	3	Not done	11)
6	5	男	-	-	-	中耳炎	不明	不明	Not done	12)
7	6	男	-	-	+	-	2	5	Not done	13)
8	6	女	-	-	-	多形紅斑, 股関節炎	6	3	Not done	自験例

AGN; acute glomerulonephritis

疫複合体 4.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と上昇もあり、臨床経過と併せて感染関連急性糸球体腎炎と診断した。紅斑や関節痛は再燃を繰り返しながら約3週間で消失し、血尿と蛋白尿も約2か月で消失したため腎生検は施行しなかった。糸球体腎炎や関節炎の原因精査で提出していた第19病日の血清マイコプラズマ抗体 (PA法) は160倍で、第33病日に640倍と上昇を認め、*M. pneumoniae* 感染症と診断し、一連の肺外症状の原因として同感染症の関与が強く疑われた。発症後12か月の現時点で、血尿や蛋白尿の再燃はなく、C3とC4は正常値を保ち、CH50のみ26 U/mLと軽度の低下を認めている。

## II. 考 察

*M. pneumoniae* 感染症は、肺炎が主たる病態であるが、5~10%未満の症例において、肺炎に伴い、あるいは肺炎を伴わず、肺外症状を認めることがある<sup>1)</sup>。様々な肺外症状があるが、成田によるとその発症機構は3つに分類される。1つ目は直接型で病変部位に菌体が存在し、局所でサイトカイン産生を誘導するもの、2つ目は間接型で病変部位に菌体自体は存在せず、免疫学的交差や免疫複合体形成などの免疫応答によるもの、3つ目は血管閉塞型で血管炎や血栓・塞栓形成によるものである<sup>2,3)</sup>。

急性肺炎は下気道に存在する線毛上皮細胞に吸着した *M. pneumoniae* に対する免疫応答により起こり、急性糸球体腎炎や紅斑などの間接型の肺

外症状は、ヒトの体細胞成分と交差抗原性を有する様々な物質を含む *M. pneumoniae* を貪食したマクロファージがT細胞に抗原を提示して免疫応答を修飾することにより起こる<sup>3)</sup>。両者とも免疫応答により引き起こされるため、急性糸球体腎炎などの間接型の肺外症状は同時に肺炎を呈していることが多い。

一方、関節炎などの直接型の肺外症状は、免疫応答が弱い乳幼児や免疫抑制状態の者に多くみられ、菌体が軽度障害された上皮細胞の間隙から受動的に血流中に移行し、遠隔臓器に運ばれ、その局所でサイトカインを誘導することで生じると考えられている<sup>3,4)</sup>。このように、*M. pneumoniae* 感染症に伴う糸球体腎炎と関節炎は異なる病態で発症すると考えられるが、本症例は間接型と直接型の病態が同時に関与した可能性があると思われた。*M. pneumoniae* 感染症に伴う急性糸球体腎炎の過去の報告例をみると、急性糸球体腎炎に肺炎を伴う例は多いが、関節炎を同時に伴った例はなく、希少な症例の可能性があったと思われた(表2)。

*M. pneumoniae* 感染症に伴う腎障害発症の機序はマイコプラズマ抗原の直接浸潤<sup>5)</sup>、マイコプラズマ抗体の交差反応、免疫複合体沈着によるIII型アレルギー、IgA産生誘導によるIgA腎症合併<sup>6,7)</sup>、マイコプラズマ抗体とP-ANCAの交差反応によるP-ANCA産生誘導などが推測されている<sup>8)</sup>。本症例は低補体血症を伴う著明な血尿と蛋白尿よりルーブス腎炎や膜性増殖性糸球体腎炎も疑われたが、尿所見が正常化し、補体も改善したため腎生



検は施行しておらず、腎炎発症の機序は明らかにできていない。しかし、臨床経過からは *M. pneumoniae* 感染症が腎炎発症に関与した可能性が高く、血清 IgA は正常範囲であり P-ANCA や C-ANCA も陰性で、血清の免疫複合体の上昇や補体の低下から、主に交差反応や III 型アレルギーによる間接型の病態が強く疑われた。一旦正常化した CH50 が現在軽度の低下を認めていることから、今後再度血尿や尿蛋白を認めた場合は、腎生検による確定診断が必要になる。さらに本症例と同様に低補体血症を認め、予後良好であった *M. pneumoniae* 感染症による急性糸球体腎炎の本邦と海外の過去の報告例<sup>9-13)</sup>をみると、A 群  $\beta$  溶連菌感染症を同時に罹患した 2 症例を除くと、*M. pneumoniae* 感染症に伴う急性糸球体腎炎では高血圧や浮腫の合併が少なく、腎炎発症までの期間が比較的短い傾向にあると思われた (表 2)。

*M. pneumoniae* 感染は頑固な咳嗽を特徴とする呼吸器症状や周囲の感染状況により疑われるため、患児の呼吸器症状が乏しく、周囲で流行していなければ疑うことは難しい。さらに *M. pneumoniae* 感染症の肺外症状を認識していないと診断ができず、治療がなされないまま経過し、症状が遷延する可能性がある。本症例においては *M. pneumoniae* 感染症の存在が明らかになった時点では解熱しており、関節炎や腎炎は改善を認めたため、マクロライド系抗菌薬の追加治療は行わなかった。本症例のように診断が遅れ、特異的な治療介入をせずに自然寛解する場合もあるが、腎障害の程度も様々であり、腎不全に陥るような症例も報告されている<sup>8,11)</sup>。病勢を早期に抑え込むためにも、*M. pneumoniae* 感染症による肺外症状を早期に診断し、適切な抗菌薬治療の介入をすることが望ましいと思われる。特に呼吸器症状を呈しない症例は、上気道の菌体量が不十分で、抗原検査のみならず検出感度が高いと言われる LAMP 法などの遺伝子検査でも診断が困難な場合があり、血清学的検査も併せて総合的に診断すべきである。

われわれが日常診療でよく遭遇する *M. pneumoniae* 感染症の呼吸器症状は、*M. pneumoniae* が引き起こしうる様々な症状の一つにすぎない。

直接型や間接型などの複数の病態が関与して多彩な肺外症状を呈する *M. pneumoniae* 感染症は、同じような症状を呈するリウマチ性疾患や膠原病などと時に鑑別が難しくなる。そのような疾患が鑑別にあがる症例では、たとえ呼吸器症状を呈していない場合でも *M. pneumoniae* 感染症の関与を疑う必要がある。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

## 文 献

- 1) 神谷 茂：肺炎マイコプラズマによる肺外病変。最新マイコプラズマ学，日本マイコプラズマ学会，近代出版，東京，2016，123-125
- 2) 成田光生：肺炎マイコプラズマ感染による肺外発症。臨牀小児医学 58：3-8，2010
- 3) 成田光生：肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) による多彩な肺外疾患—こんな病気も起こすの!? その理論的背景は?—。日本マイコプラズマ学会雑誌 42：14-19，2015
- 4) 東川幸嗣，他：*M. pneumoniae* 感染によると思われる関節炎 5 症例の検討。日本マイコプラズマ学会雑誌 32：31-33，2006
- 5) 檜山麻衣子，他：マイコプラズマ肺炎を契機に一過性の腎機能障害を認めた女児例。日本小児腎臓病学会雑誌 26：257-261，2014
- 6) Andrews PA, et al：Acute interstitial nephritis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. Nephrol Dial Transplant 9：564-566，1994
- 7) Suzuki K, et al：Acute IgA Nephropathy associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. Pediatr Int 47：533-585，2005
- 8) 榎本紀之，他：急性腎不全を合併したマイコプラズマ肺炎の 1 例。日本呼吸器学会雑誌 36：425-429，2001
- 9) 深沢信博，他：マイコプラズマ肺炎に見られた急性糸球体腎炎の 3 例。日本小児科学会雑誌 87：184-191，1983
- 10) 急性糸球体腎炎を同時発症したマイコプラズマ肺炎の一例。神奈川医学会雑誌 16：9，1989
- 11) 武市幸子，他：マイコプラズマ感染症にみられた急性糸球体腎炎の 1 例。小児科臨牀 60：319-323，1997
- 12) Marie-Hélène Saïd, et al： *Mycoplasma pneu-*

- moniae*-associated nephritis in children. *Pediatr Nephrol* 13 : 39-44, 1999
- 13) Siomou E, et al : Acute nephritis and respiratory tract infection caused by *Mycoplasma pneumoniae* : case report and review of the literature. *Pediatr infect Dis J* 22 : 1103-1106, 2003
- 

**A case of *Mycoplasma pneumoniae* infection accompanied by various extrapulmonary manifestations without respiratory symptoms in a 6-year-old girl**

Nozomi TAKAKI<sup>1)</sup>, Takenori TOZAWA<sup>1)</sup>, Satoru SUGIMOTO<sup>1)</sup>

1) *Department of Pediatrics, Ayabe City Hospital*

A 6-year-old girl was admitted to our hospital for persistent fever, erythema and migrating arthralgia. On admission, she presented with hypocomplementemia, macroscopic hematuria and proteinuria, and was suspected to have acute glomerulonephritis. A rapid test for detection of beta-haemolytic group A streptococci, anti-streptolysin O and anti-streptokinase titers yielded negative results. Her erythema multiforme and arthritis improved in response to conservative therapy. The hematuria and proteinuria disappeared and her complement titers had normalized. Eventually, *Mycoplasma pneumoniae* infection was suspected of involvement in her various manifestations, because an elevation of antibodies against *M. pneumoniae* (by PA method) was revealed. Thus, in patients who present with symptoms resembling rheumatic disease and collagen disease, *M. pneumoniae* infection should not be ruled out as a differential diagnosis, even in the absence of respiratory symptoms and pneumoniae.

(受付 : 2017 年 1 月 16 日, 受理 : 2017 年 6 月 12 日)

\* \* \*