

原著

小児肺炎マイコプラズマ肺炎入院症例に対する
ステロイド治療の有用性に関する検証興 梶 まり¹⁾ 後 藤 芳 充¹⁾ 神 田 康 司¹⁾ 近 藤 康 宏¹⁾

要旨 2012年12月1日から2017年2月6日の期間中に、肺炎マイコプラズマ肺炎で当院に入院した179例のうち、ステロイドは135例、約3/4の症例で使用されていた。そのうち、20例で再発熱を認めていた。37.5°C以上が7日間持続かつ lactate dehydrogenase (LDH) が480IU/Lを超えている重症肺炎20例と、それ以外の軽症肺炎159例に分けて検討した。軽症例でステロイド投与の有無で検討した結果、発熱期間や入院期間に差があるとは言えなかった。また、ステロイド投与群118例のうち、再発熱を認めた11例は有意に年齢が低く(5歳 vs 8歳, $p=0.034$)、発熱からステロイド投与までの期間が短かった(5日 vs 6日, $p=0.022$)。重症例のステロイド投与群17例のうち、再発熱の有無で検討した結果、再発熱群9例は非再発熱群8例と比較して有意にLDHが高かった(554IU/L vs 489IU/L, $p=0.027$)。再発熱に寄与するLDHの値をROC解析したところ、LDH587.5IU/L以上で感度100%、特異度44.4%であった(尤度比1.8)。以上から、軽症例に対するステロイド投与の有用性は証明できなかった。逆に早期にステロイドを投与することで再発熱を誘発している可能性があった。ステロイドは、軽症例には使用すべきでないと考えられた。

はじめに

肺炎マイコプラズマは小児の市中肺炎の主要な原因微生物の1つであり、特に学童期の市中肺炎の主体となっている¹⁾。治療は、マイコプラズマは細胞壁が欠如しているため、蛋白合成阻害薬であるマクロライド系抗菌薬が第一選択薬となっている。投与後48~72時間の解熱で概ね評価でき、解熱が得られなかったマクロライド耐性株に対しては、ニューキノロン系薬とテトラサイクリン系薬を考慮する。しかし、適切な抗菌薬使用にもかかわらず発熱が遷延し、重症化する症例も稀に認められる。日本マイコプラズマ学会の「肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治

療指針²⁾には、発熱37.5°C以上が7日間持続かつLDHが480IU/Lを超えている重症肺炎に対してステロイド投与を考慮すると明記されている。また、片岡らの報告³⁾では、マイコプラズマ感染症においてマクロライド系抗菌薬に反応不良群では抗炎症作用を期待した早期のステロイド治療が選択肢になりうると結論づけている。当院ではこの論文を参考に、日本マイコプラズマ学会の重症例以外(以下、軽症例)でも早期のステロイド投与をしてきた。そこで、当院におけるステロイド使用の実態を把握し、軽症例に早期ステロイド投与が有効な治療かどうか、また重症例ではどのようにステロイドを使うべきなのかを後方視的に検討した。

Key words : 肺炎マイコプラズマ肺炎, ステロイド治療, 小児肺炎

1) 名古屋第二赤十字病院小児科

連絡先: 興梶まり 〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2-9 名古屋第二赤十字病院小児科

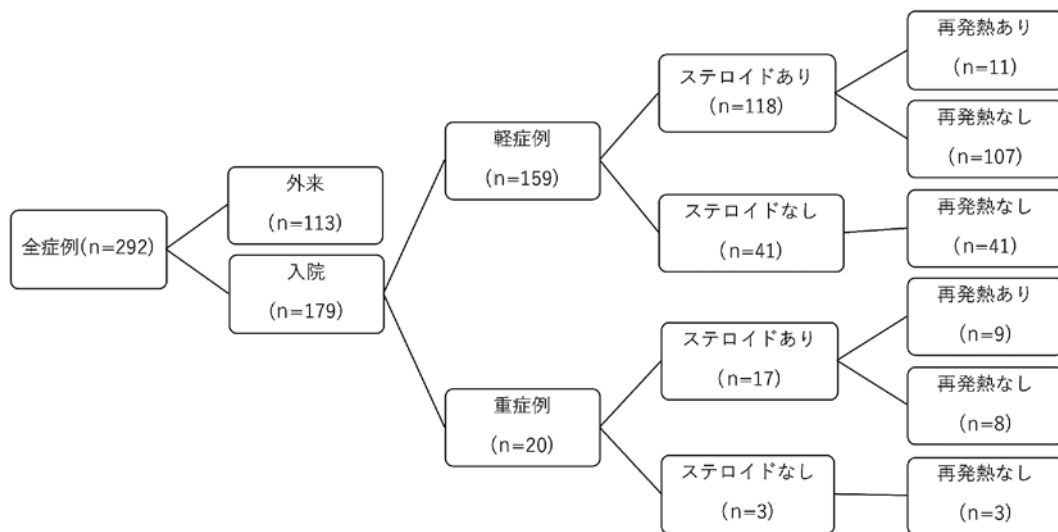


図1 肺炎マイコプラズマ肺炎患児の内訳

重症例: 発熱 37.5℃以上が7日間持続かつ LDH 480IU/L 以上の症例

I. 対象と方法

2012年12月1日から2017年2月6日の期間中に、肺炎マイコプラズマ核酸同定検査(LAMP法)で陽性となった292例のうち、入院した179例(61%)の小児肺炎マイコプラズマ肺炎を対象とした。重症例は治療指針に準じて「37.5℃以上の発熱が7日間持続かつLDH 480IU/Lを超えている症例」と定義し、重症例以外を軽症例とした。また、再発熱は「37.5℃以上の発熱がステロイドによって一度解熱し、ステロイド中止後48時間以内に再度37.5℃以上の発熱を認めた」場合と設定した。検討項目は背景として、年齢、性別、入院時の末梢動脈血酸素飽和度(SpO₂)、入院時の血清LDH、白血球数(WBC)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、C反応性蛋白(CRP)の8項目、また治療評価項目として入院期間と発熱期間、発熱からステロイド投与までの期間の3項目で、計11項目を診療録から抽出した。検討内容は①入院患者の内訳、②軽症例の中でステロイド使用の有無による上記項目の比較、③軽症例でステロイドを使用した群のうち、再発熱の有無による上記項目の比較、④重症例でステロイドを使

用した群のうち、再発熱の有無による上記項目の比較、さらに、再発熱のリスク因子と考えられるLDHについて検討した。統計処理はMann-WhitneyのU検定、カイ二乗検定で行い、統計学的有意差をp<0.05とした。また、⑤重症例で再発熱が起こりやすいLDH値についてROC解析を使用し、重症例に対してのステロイドの使用方法を検討した。本検討は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学研究に関する倫理検討」を遵守して実施した。また、当院の治験臨床研究審査委員会の承認を得た(IRB番号1206)。

II. 結果

1. 入院患者の内訳(図1)

入院患者179例のうち軽症例が159例(89%)、重症例は20例(11%)であった。ステロイドは179例のうち135例(75%)、約3/4の症例でステロイドが使用されていた。そのうち入院患者の中で再発熱を認めたのは20例であった。また、軽症例159例(89%)のうち、ステロイド投与群は118例(74%)、ステロイド非投与群は41例(26%)であった。重症例20例では、ステロイド投与群は17例(85%)であった。

表1 軽症例 ステロイド非投与群, ステロイド投与群の比較 中央値 (四分位範囲)

	ステロイド非投与群 (n=41)	ステロイド投与群 (n=118)	p 値
年齢 (歳)	8 (6 ~ 11)	7 (5 ~ 11)	0.328
性別 (男:女)	23:18	52:66	0.184
SpO ₂ (%)	97 (95 ~ 97.5)	96 (95 ~ 97)	0.377
LDH (IU/L)	314 (259 ~ 373)	326 (283 ~ 380)	0.582
WBC (E/ μ L)	7200 (6050 ~ 8400)	7100 (5450 ~ 9100)	0.59
AST (U/L)	34 (31 ~ 41)	34 (28 ~ 39)	0.55
ALT (U/L)	15 (10 ~ 20)	14 (11 ~ 20)	0.556
CRP (mg/dL)	2.89 (1.6 ~ 4.9)	2.55 (1.3 ~ 4.1)	0.105
入院期間 (日)	4 (3.5 ~ 5)	4 (3 ~ 5)	0.975
発熱期間 (日)	7 (6 ~ 8)	7 (5 ~ 8)	0.696
発熱からステロイド投与 までの期間 (日)	6 (5 ~ 7)	6 (5 ~ 7)	0.578

表2 軽症例ステロイド投与群のうち, 再発熱の有無で比較 中央値 (四分位範囲)

	再発熱なし (n=107)	再発熱あり (n=11)	p 値
年齢 (歳)	8 (6 ~ 10)	5 (4 ~ 8)	0.034
性別 (男:女)	46:61	6:5	0.462
SpO ₂ (%)	96 (95 ~ 97)	96 (95 ~ 97)	0.467
LDH (IU/L)	326 (281 ~ 380)	327 (294 ~ 392)	0.553
WBC (E/ μ L)	7000 (5475 ~ 8825)	7400 (5100 ~ 12300)	0.991
AST (U/L)	34 (28 ~ 41)	37 (33 ~ 52)	0.142
ALT (U/L)	14 (11 ~ 21)	15 (13 ~ 16)	0.489
CRP (mg/dL)	2.4 (1.1 ~ 4)	3.5 (1.5 ~ 4.1)	0.581
入院期間 (日)	4 (3 ~ 5)	7 (4 ~ 11)	0.118
発熱期間 (日)	7 (5 ~ 8)	7 (5 ~ 9)	0.586
発熱からステロイド投与 までの期間 (日)	6 (5 ~ 8)	5 (1 ~ 6)	0.022

2. 軽症例の中でステロイド使用の有無による 上記項目の比較 (表1)

軽症例でステロイドの使用有無によって各項目を検討した結果を示す. 11項目において有意差があるとはいえなかった.

3. 軽症例でステロイドを使用した群のうち, 再発熱の有無による上記項目の比較 (表2)

軽症例でステロイドを使用した群 118 例のうち, 再発熱の有無で各項目を検討した結果を示す (表2). 再発熱群 11 例は年齢の中央値が5歳であるのに対し, 非再発熱群 107 例は中央値 8 歳であり, 有意に再発熱群の方が年齢が低かった ($p=0.034$). 発熱からステロイド投与までの期間は再発熱群で中央値 5 日に対し, 非再発熱群では中央値 6 日であり, 再発熱群は有意に発熱からス

テロイド投与までの期間が短かった ($p=0.022$). それ以外の 9 項目では有意差があるとはいえなかった.

4. 重症例でステロイドを使用した群のうち, 再発熱の有無による上記項目の比較 (表3)

同様に, 重症例 20 例のうちステロイド非投与群の 3 名の入院経過を調べると, 1 名は抗菌薬投与が遅れ, マクロライド系抗菌薬の投与が開始されてからすぐに解熱を認めていた. 2 名はマクロライド耐性であり, 抗菌薬の変更によって速やかに解熱が得られていた.

重症例でステロイド投与群 17 例のうち, 再発熱の有無で各項目を検討した. 結果, 再発熱群 9 例の LDH 中央値は 554 IU/L に対し, 非再発熱群 8 例の LDH 中央値は 489 IU/L であり, 再発熱群の

表3 重症例 ステロイド投与群のうち、再発熱の有無で比較 中央値 (四分位範囲)

	再発熱なし (n=8)	再発熱あり (n=9)	p 値
年齢 (歳)	7 (5 ~ 1.25)	7 (5 ~ 8.5)	0.815
性別 (男:女)	4:4	2:7	0.335
SpO ₂ (%)	96.5 (95 ~ 97)	95 (94.5 ~ 97)	0.37
LDH (IU/L)	489 (482.3 ~ 526.5)	554 (511.5 ~ 720.5)	0.027
WBC (E/ μ L)	5650 (3850 ~ 9800)	4500 (2950 ~ 8700)	0.673
AST (U/L)	44 (40.25 ~ 53.5)	69 (44.5 ~ 75.5)	0.167
ALT (U/L)	22 (16.25 ~ 26.75)	27.5 (16.5 ~ 48)	0.279
CRP (mg/dL)	5.51 (4.14 ~ 6.11)	3.06 (2.01 ~ 3.35)	0.036
入院期間 (日)	4 (3.25 ~ 5.5)	7 (4.5 ~ 9.5)	0.036
発熱期間 (日)	9 (8.25 ~ 10)	10 (9 ~ 11.5)	0.277
発熱からステロイド投与 までの期間 (日)	9 (7 ~ 9)	8 (6.5 ~ 9.5)	0.673

方がLDHが有意に高かった ($p=0.027$)。CRPは再発熱群の方が有意に低かった (5.51 vs 3.06, $p=0.036$)。入院期間についても再発熱群では中央値7日に対して非再発熱群では中央値4日であり、再発熱群の方が入院期間が有意に長かった ($p=0.036$)。それ以外の項目については有意差があるとはいえなかった。

5. 重症例で再発熱に寄与するLDH値について — ROC解析 (図2)

再発熱に寄与するLDHの値をROC解析したところ、LDH587.5IU/L以上で感度100%、特異度44.4%であった (尤度比1.8)。

III. 考 察

重症度の設定については、入院患者179名を「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017」⁴⁾に記載されている市中肺炎の重症度分類に沿って分類してみたところ、重症例は全て重症度分類で中等症～重症と分類された。軽症例はステロイド投与群118名のうち、軽症が18名、中等症～重症は100名であった。軽症例でステロイド非投与群41名のうち、軽症は5名、中等症～重症は36名であった。カイ2乗検定では $p=0.6314$ と有意差を認めなかった。よって、この重症度分類は入院の是非に考慮すべきであると考え、今回ステロイドを投与する検討としては「肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針」の基準で重症度を分類するのが妥当と考えた。

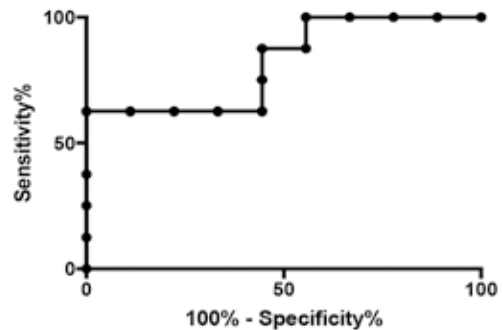


図2 ROC解析:重症例、再発熱群のLDH (IU/L) (n=17)

次に、肺炎マイコプラズマ肺炎の入院患者のうち、軽症例のステロイド投与の有用性と重症例のステロイド投与群における再発熱の有無について考察した。マイコプラズマは活性酸素の産生以外、細胞障害性は認められていない⁵⁾。マクロファージなどの貪食細胞上の toll-like receptor-1, 2, 6がマイコプラズマの菌膜由来の lipoprotein を認識し、その後 interleukin-18 (IL-18), IL-8などを介し、T-helper-1 (Th1) サイトカインを活性化し、細胞性免疫反応や炎症反応を亢進させることがわかっている⁶⁾。マイコプラズマ肺炎の重症化については肺局所の細胞性免疫の過剰状態が1つの可能性として考えられており⁷⁾、ステロイドはその細胞性免疫を緩和させる働きを担う。IL-18はその細胞性免疫の程度を反映しているが、限られた施設でしか測定することができないため、他

に指標がないかを Oishi らが検討した⁸⁾。23 例の肺炎マイコプラズマ肺炎患者の X 線所見, 白血球数 (WBC), 好中球数, CRP, AST, ALT, LDH の 7 項目を検討したところ LDH のみが IL-18 と正の相関を示していた。さらに, 23 例のうち 2 例で呼吸状態の悪化を認めステロイドを使用したこと, その 2 例は IL-18 がそれぞれ 1808pg/mL, 1314pg/mL と高値だったことから, ステロイドの使用は IL-18 が 1000pg/mL 以上で考慮すべきであると結論づけた。IL-18 が 1000pg/mL に相当する LDH の値は 480IU/L であったため, 現在の我が国の治療指針のステロイドの使用基準はこの論文をもとに, LDH 480IU/L 以上でステロイドの投与を考慮するよう明記された²⁾。この基準の妥当性を検討した論文がその後いくつか報告されており, Inamura ら⁹⁾は 20 例で ROC 解析を行い, カットオフ値を LDH 412IU/L と結論づけた。また, 岡野ら¹⁰⁾は 73 例で ROC 解析を行い, カットオフ値を LDH 477IU/L とした。以上のことから今回の検討では重症例の LDH 基準値を LDH 480IU/L とした。片岡ら³⁾は肺炎マイコプラズマ肺炎 40 例のうち, マクロライドを使用し 48 時間以内に解熱しなかった 22 例に対して, 非ステロイド群, ステロイド非早期群 (マクロライド開始後 72 時間以上経過してからステロイドを開始), ステロイド早期群 (マクロライド開始後 72 時間未満でステロイドを開始した群) の 3 つのグループに分けてそれぞれ後ろ向き解析した。結果, ステロイド早期群 5 例は喘鳴や SpO₂ 低値などの呼吸器症状が重篤であった。ステロイド非早期群 8 例は経過中に胸水貯留や髄膜炎に進行し, ステロイドを必要とした。ステロイドの副作用は全例に認めなかった。以上のことから片岡らは呼吸状態の悪化所見などを認めた場合にはステロイドを早期に投与することで胸水や髄膜炎などの合併症を防ぐことができる可能性を示した。この論文では重症例に限ってステロイドを早期投与されていたにもかかわらず, 当院ではこれを拡大解釈し, 軽症例にもステロイドを使用する傾向にあった。その妥当性を検証するために今回の検討を行った。

結果, 当院では入院患者の約 3/4 症例にステロ

イドが使用されていることがわかった。軽症例のステロイド投与有無で比較したところ, 両群で背景や発熱期間, 入院期間, 発熱からステロイド投与までの期間に差があるとは言えず, ステロイド投与が有効であるとは言えなかった。つまり, 不必要にステロイドを使用している可能性が考えられた。軽症例でステロイドを投与した群のうち, 再発熱がどのような症例に起こりやすいかを検討したところ, 再発熱を認める群はより若年であり, かつ発熱からステロイド投与までの期間が短いことがわかった。これは, より早期 (37.5°C 以上が 6 日間以内で持続している症例) にステロイドを投与すると再発熱を起こす可能性があることを示し, 逆に患者に不利益を与えている可能性が考えられた。成相ら¹¹⁾はステロイドを使用し, 再発熱をきたす原因として, ステロイドの投与が宿主の肺炎治癒機転を阻害しているのではないかと考察している。マイコプラズマ肺炎動物実験モデルでは肺炎発症後 1 週間経過すると気道粘膜に好中球が浸潤してくることがわかっている¹²⁾。成相らはステロイド投与によって, この好中球機能や抗炎症サイトカインが抑制されることで, かえって発熱が遷延すると推測した。サイトカインが高値ではない軽症例に対してステロイドを使用すると, 細胞性免疫の抑制には効果が乏しい上に, 肺炎治癒機転阻害に働いてしまう可能性が示唆された。

当院では以上の結果を踏まえて, 今後ステロイド投与は重症例と喘鳴や酸素化不良 (SpO₂ 95% 以下) を認めた症例に限ることとした。

重症例に関しては, ステロイドを投与され, 再発熱を認めた群で入院期間が延びていた。検討項目の中では LDH と CRP に有意差を認めた。LDH で ROC 分析すると, LDH 580IU/L で両群を分けると感度, 特異度が一番高いことがわかった。このような結果から暫定的に発熱 7 日目に血液検査を施行し, 血清 LDH の値でさらに層別化し, LDH 580IU/L 以上はステロイドを LDH 480 ~ 580IU/L の症例より長期に使うことで過剰投与を減らし, かつさらに重症例では十分な治療ができる可能性が考えられた。また, 重症例でステロイドを投与しなかった 3 例については抗菌薬治療

か自然治癒で解熱が得られており、また症例数も少ないことからステロイド投与の有無で比較検討は行わなかった。

CRP については、Oishi らの報告⁸⁾によると高サイトカイン血症と相関がなく、マイコプラズマ肺炎の重症度を反映しているとは言えないため、今回のステロイド投与の基準には用いないこととした。

今回の検討の限界としては、後方視的研究であること、症例数が少ないため多変量解析ができず、交絡する因子が排除できなかったこと、また検査の施行日や抗菌薬の選択、ステロイドの種類や投与期間、量など治療に関して全てを主治医の判断で決めていたため、統一されたプロトコールではなかったことがあげられる。また、軽症例でステロイドを使用し再発熱を認めた群がより若年であることについては、若年の患児に対して主治医がステロイドを使う傾向があったからと思われ、検討が必要である。今後は我々の治療方針が軽症例、重症例を含めて妥当かどうか今回のデータをもとに比較していく。

結 論

当院では入院患者の約3/4にステロイドが使用されており、軽症例ではステロイド投与の有無で入院期間や発熱期間に差があるとは言えなかったことから、不必要な投薬をしていた可能性が考えられた。また、軽症例ではより早期にステロイドを投与することで再発熱を引き起こす可能性を示した。ゆえに、ステロイド投与は軽症例には使用すべきではないと結論づけた。今後さらに当院で検討していく。

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) 中村 明, 他: 気管支肺感染症病因診断の問題点. 日本小児科学会雑誌 107: 1067-1073, 2003
- 2) 「肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針」策定委員会: 肺炎マイコプラズマ肺炎に対する治療指針. 日本マイコプラズマ学会, 福岡, 2013
- 3) 片岡昭浩, 他: 難治性マイコプラズマ肺炎に対する早期ステロイドの有用性. 日本小児科学会雑誌 116: 1345-1350, 2012
- 4) 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 2017. 日本小児呼吸器学会・日本小児感染症学会, 東京, 2017
- 5) 成田光生, 他: 小児のマイコプラズマ肺炎. 感染と抗菌薬 7: 281-286, 2014
- 6) 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
- 7) 大道光秀, 他: 重症呼吸不全をきたし, 病変の遷延をみたマイコプラズマ肺炎の1例. 日本呼吸器学会雑誌 36: 374-380, 1998
- 8) Oishi T, et al: Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. J Infect Chemother 17: 803-806, 2011
- 9) Inamura N, et al: Management of refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: Utility of measuring serum lactate dehydrogenase level. J Infect Chemother 20: 270-273, 2014
- 10) 岡野 翼, 他: マイコプラズマ肺炎の難治化予測因子. 日本小児科学会雑誌 119: 825-830, 2015
- 11) 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
- 12) 矢野敬文, 他: *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎モデルの感染動物における好中球の役割について. 感染症学雑誌 65: 365-373, 1991

Verification of steroid therapy for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in pediatric patients

Mari KOROKI¹⁾, Yoshimitsu GOTOH¹⁾, Koji KANDA¹⁾, Yasuhiro KONDO¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Nagoya Second Red Cross hospital*

One hundred and seventy nine patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia were admitted to this hospital from December 1, 2012, to February 6, 2017. Of them, 135 (75%) used steroids, and 20 had recurrent fever. Their clinical characteristics were examined and divided into severe (lactate dehydrogenase [LDH] level of >480 IU/L and 37.5 °C that continued for 7 days) and mild pneumonia. It was impossible to state any difference in the period of fever and hospitalization as a result of examination with or without steroid administration in the mild pneumonia group. Among the 118 patients in the steroid administration group, 11 had recurrent fever that decreased significantly with age (5 vs. 8 years of age, $p=0.034$). There also was a short time interval between the onset of fever and steroid administration (5 vs. 6 days, $p=0.022$). Among 17 patients treated with steroids for severe pneumonia, with or without recurrence, nine in the reheating group had significantly higher LDH levels than those in the non-reperfusion group (554 IU/L vs. 489 IU/L, $p=0.027$). The LDH level contributing to reheating was calculated using the receiver operating characteristic curve. Based on an LDH level of ≥ 587.5 IU/L, the sensitivity and specificity was 100% and 44.4%, respectively (likelihood ratio, 1.8). Based on these data, this study could not demonstrate the usefulness of steroids in patients with mild pneumonia. Conversely, the administration of steroids at an early stage may induce recurrence. Therefore, steroids should not be used in patients with mild pneumonia.

Key words: *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, steroid treatment, childhood pneumonia

(受付：2018年8月13日，受理：2019年4月23日)

* * *