

## 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

長崎大学医学部第2内科

岩田 敦子 泉川 公一 関田 孝晴  
石本 裕士 坂本 憲穂 中山 聖子  
宮崎 義継 迎 寛 河野 茂

(平成18年12月12日受付)

(平成19年6月8日受理)

Key words: *Mycoplasma pneumoniae*, pneumonia bronchiolitis obliterans, steroid

### 序 文

*Mycoplasma pneumoniae* 肺炎 (マイコプラズマ肺炎) は、本邦市中肺炎の中で5~9%を占める第3位の病原微生物となっている<sup>1)</sup>。健康な若年者に発症することが多く、強い咳嗽と高熱を主症状とし、一般にはマクロライド系やテトラサイクリン系抗菌薬が著効する予後良好の疾患である。しかし、稀に閉塞性細気管支炎やARDSを併発し、呼吸不全に陥ることがある<sup>2)</sup>。

今回、我々は閉塞性細気管支炎への進展を疑い、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・肺炎の症例を経験したので、本邦で文献報告されたマイコプラズマ細気管支炎の臨床的検討と併せて報告する。

### 症 例

患者：37歳，女性。

主訴：発熱，咳嗽，呼吸困難，喘鳴

既往歴：小学生時に小児喘息。2004年（35歳）時に十二指腸潰瘍でピロリ菌除去療法。

生活歴：喫煙歴 20本/日×17年間。飲酒歴 焼酎360mL/日×17年間。

ペット飼育歴なし。

家族歴：姉が気管支喘息

現病歴：2005年11月11日より38.5℃の発熱，乾性咳嗽，喘鳴が出現し，市販の解熱鎮痛薬の内服を行うも増悪し，呼吸困難を伴うようになったため，11月15日に近医受診。気管支炎に喘息発作を合併したものと診断され，セフジニル内服及びステロイド吸入

治療が開始されたが，発熱，呼吸困難は持続。11月17日に近医を再受診し，高度の炎症反応〔白血球10,400/ $\mu$ L，C-reactive protein (CRP) 31.5mg/dL〕に加え，胸部単純X線写真で両側中下肺野に小粒状影を認めた。市中肺炎が疑われ，入院のうえ塩酸セフェピム2g/日及びクラリスロマイシン400mg/日の投与が行われ，炎症反応，画像所見は改善傾向にあったが，SpO<sub>2</sub> 86% (room air) と低酸素血症が持続するため11月21日当科に紹介入院となった。

入院時身体所見：身長153.5cm，体重43.45kg，体温35.8℃（アセトアミノフェン内服中），呼吸数14/分，脈拍100/分 整，血圧112/83mmHg。黄疸，貧血なし。咽頭に軽度発赤あり。両側頸部にリンパ節を数個触知する。心音異常なし。呼吸音は呼気で著明に減弱し，両側中下肺野にwheeze, rhonchus, coarse crackleを聴取する。腹部は平坦で，肝臓，脾臓等は触知しない。神経学的に異常はない。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球の上昇は認めなかったが，CRPは軽度上昇していた。肝機能異常は認めなかった。マイコプラズマ抗体 (PA) が1,280倍と上昇していたが，寒冷凝集素は64倍であった。動脈血液ガス分析では，著明な低酸素血症と，A-aDO<sub>2</sub>の開大とを認めた。

胸部単純X線写真 (Fig. 1A)：両側中下肺野に小粒状影，網状影を認めた。過膨張所見はなかった。

胸部CT (Fig. 1B)：両下葉を中心に小葉中心性の粒状影，気管支壁の肥厚を認めた。右中葉，右下葉末梢には浸潤影を認めた。気腫性変化は認めなかった。

気管支内視鏡検査 (Table 1)：入院時の気管支肺胞洗浄 (右B5, 150mL注入，回収率20%) では総細胞

別刷請求先：(〒852-8501) 長崎県長崎市坂本1丁目7番1号

長崎大学医学部第二内科 岩田 敦子

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Arterial blood gas (room air)	
WBC	7,800 / $\mu$ L	TP	6.9 g/dL	pH	7.443
Neut.	59%	AST	16 IU/L	PaO <sub>2</sub>	54.4 Torr
Eo.	4%	ALT	21 IU/L	PaCO <sub>2</sub>	43.2 Torr
Ly.	27%	ALP	227 IU/L	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	29.1 mEq/L
Mono	9%	$\gamma$ -GTP	56 IU/L	A-aDO <sub>2</sub>	41.6 Torr
Ba	1%	LDH	171 IU/L		
RBC	392 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	BUN	10 mg/dL	Pulmonary function test	
Hb	13.3 g/dL	Cr	0.5 mg/dL	VC	2.27 L
Plt	36.5 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Na	139 mEq/L	%VC	81.9%
ESR	113.6 mm/hr	K	4.0 mEq/L	FEV <sub>1.0</sub>	1.50 L
Serology		Cl	103 mEq/L	FEV <sub>1.0%</sub>	63.6%
CRP	5.64 mg/dL			%DLCO	94.6%
Mycoplasma (PA)	$\times$ 1,280	BALF			
Cold agglutinin	$\times$ 64	Total cell count	5.65 $\times$ 10 <sup>5</sup> /mL		
C. pneumoniae IgA	2.09	AM	15.0%		
C. pneumoniae IgG	2.61	Neut.	77.0%		
$\beta$ -D-glucan	7.2 pg/mL	Ly.	8.0%		
		CD4/8	0.66		
		Bacteria	negative		

BALF: bronchoalveolar lavage fluid

Table 2 Clinical features of 10 cases of mycoplasmal pneumonia with bronchiolitis reported in Japan

Case No.	Age /Gender	Before PaO <sub>2</sub> (Torr) /FEV <sub>1.0%</sub>	After PaO <sub>2</sub> (Torr) /FEV <sub>1.0%</sub>	Antibiotics	(days) *	Steroid (days)	Progress	Ref. No.
1	51/F	61/ND	84/ND	MINO	6	—	cure	9)
2	24/M	55.8/ND	ND/ND	CAM	5	—	cure	10)
3	39/M	55.6/ND	ND/ND	SBT/CPZ + CLDM	8	—	cure	10)
4	22/M	81.5/ND	ND/ND	CAM	5	—	cure	11)
5	50/F	49/63	76/75	CAM	0	27	cure	12)
6	52/F	59 (10L/min mask)/62.8	86/80.1	MINO	6	33	cure	13)
7	37/M	41/ND	95/ND	CAM	1	15	cure	14)
8	39/F	46.9/58.1	75.6/76.7	FOM + DOXY	8	28	cure	15)
9	49/M	73.3/63.6	ND/81.3	CAM	18	35	cure	16)
10	37/F	54.4/63.6	89.4/61.5	CAM	5	35	remission	

(our case)

RA : room air, ND : no data, MINO : minocycline, CAM : clarithromycin, SBT/CPZ : sulbactam/cefoperazone, CLDM : clindamycin, FOM : fosfomicin, DOXY : doxycycline

\* Dosing until remission and radiographic findings in Cases 1-4, or until administration of steroids in Cases 5-10.

数が  $5.6 \times 10^5$  /mL と増加しており、分画では好中球が 77% と著増していた。細菌培養は陰性であった。

呼吸機能検査 (Table 1) : 1 秒率が 63.6% と閉塞性換気障害を認めた。

肺換気血流シンチ : 換気、血流ともに RI の分布が不均一であるが、換気・血流のミスマッチはなかった。

入院後経過 (Fig. 2) : 画像所見及び血清マイコプラズマ抗体の上昇、前医でのクラリスロマイシンを含む治療後に、炎症反応、画像所見ともに改善を認めたことから、マイコプラズマ感染症に伴う細気管支炎・肺炎と診断した。クラリスロマイシン 400mg/日の内服継続に加え、閉塞性細気管支炎の合併を疑い、入院翌日よりメチルプレドニゾロン 125mg/日の投与を開始した。その後、低酸素血症、画像所見も改善傾向で

あったため、入院 4 日目 (11 月 24 日) よりプレドニゾロン 40mg/日の内服治療に変更。その後、低酸素血症、画像所見の更なる改善を認め、入院 8 日目 (11 月 28 日) に退院となった。退院後は、11 月 30 日までクラリスロマイシンを継続、プレドニンは漸減後、12 月 26 日に中止したが再発は認めなかった。発症後 38 日目 (12 月 19 日) の胸部 CT (Fig. 3) では、両側びまん性の小葉中心性粒状影は改善し、PaO<sub>2</sub> も 89.4 Torr (room air) とさらに改善しており、聴診上も肺雑音を聴取しなかったが、1 秒量は 1.58L、1 秒率は 61.47% と閉塞性換気障害は残存していた。

### 考 察

閉塞性細気管支炎とは、末梢気道の炎症性病変により臨床的に慢性的な気流制限を認める症候群である<sup>3)</sup>。

Fig. 1 (A)Chest radiography on admission, showing small nodular and reticular shadow in lower fields of both lungs.  
(B) Chest computed tomography on admission, showing thickened bronchial wall with centrilobular nodules in both lower lobes and consolidations in middle and lower lobe of right lung.

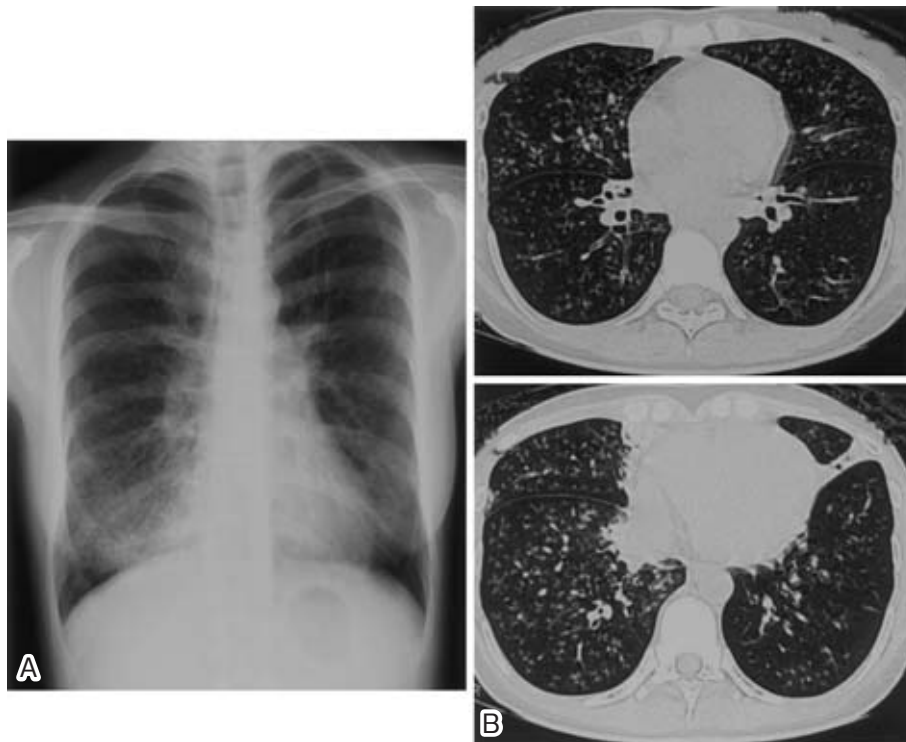
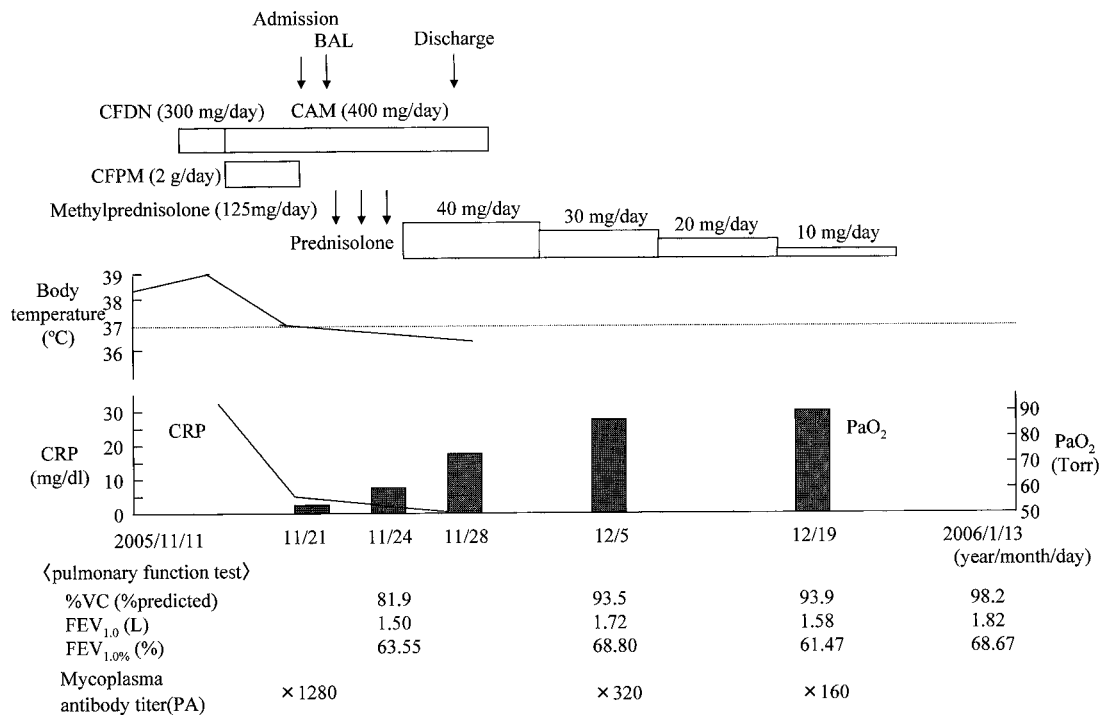


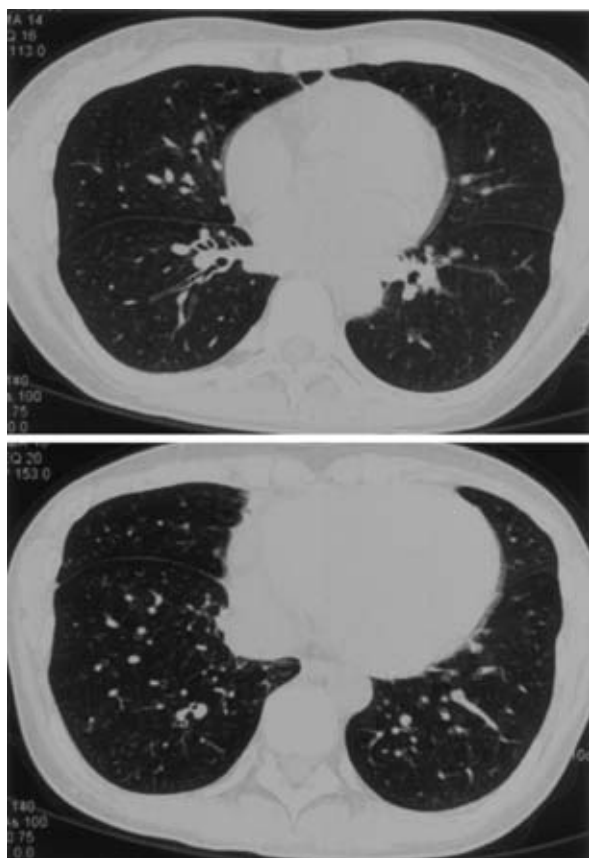
Fig. 2 Clinical course. BAL : bronchoalveolar lavage ; CFDN : cefdinir ; CFPM : cefepime ; CAM : clarithromycin.



ウイルスやマイコプラズマ等の感染，ヒュームや有毒ガス（NO<sub>2</sub>，SO<sub>2</sub>）の吸入，慢性関節リウマチに代表

される膠原病，臓器移植後の移植片対宿主病等多くの疾患で見られる<sup>4)</sup>。病理学的には，constrictive bron-

Fig. 3 Chest computed-tomography obtained after clarithromycin and steroid administration. Both nodular shadows and consolidation were markedly reduced.



chiolitis と proliferative bronchiolitis の 2 種類がある。constrictive bronchiolitis は、細気管支粘膜下に炎症および線維化がほぼ全周性に存在し、その結果として細気管支内腔に様々な程度の狭窄ないしは閉塞を呈する。この変化は主に膜性細気管支を中心に認められ、呼吸細気管支や肺胞領域の変化は軽微であり、一般的には予後不良と言われている<sup>5)</sup>。他方 proliferative bronchiolitis は、細気管支腔内がポリープ状の肉芽組織によって閉塞する疾患であり、周辺の肺胞領域に病変が及ぶこともあり、ステロイドへの反応性は良好であると言われている<sup>3)</sup>。

感染による急性細気管支炎は幼少児期に多く、3歳以下の子供では成人とは違い重篤化しやすい<sup>6)</sup>。病原体としてはRSウイルス、アデノウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルスやマイコプラズマ等があり、2歳未満の小児ではRSウイルスが最も頻度が高く、若年者ではマイコプラズマ感染に起因するものが多い<sup>6)</sup>。マイコプラズマは細気管支に親和性を有し、気管支上皮に達すると、細胞吸着器官 (tip 構造) により線毛上皮に付着して感染する。マイコプラズマ感染による気道炎症には、マイコプラズマそのものによる直接炎症と菌体表面に存在する lipopro-

tein が引き起こす免疫反応を主体とする間接炎症がある。直接炎症としては菌の増殖の過程で産生される過酸化水素や活性酸素による細胞障害があるが、それらの作用は強くなく間接炎症がより重要である<sup>17)</sup>。

胸部CTを用いた画像解析では、気管支動脈周囲間質病変が75%の症例に認められ、肺野に浸潤影のない部位でも認められることが特徴とされている。また、小葉中心性の粒状影は65%にみられ、浸潤影が消失した後も4週間以上残存していることがある<sup>8)</sup>。本症例では、気管支動脈周囲間質の肥厚像と小葉中心性の粒状影を認め典型的な画像所見であった。呼吸機能検査および血液ガス分析では末梢気道の閉塞を反映して、閉塞性障害および低酸素血症を呈していた。

マイコプラズマ細気管支炎・肺炎の治療の基本はマクロライド系抗菌薬をはじめとした菌の排除であるが、Th1優位の過剰な免疫反応が細気管支閉塞を引き起こすと推測されており、このような症例には短期間のステロイド剤の投与が有用とされている<sup>7)</sup>。1983年以降、我々が文献上検索し得たマイコプラズマ細気管支炎の論文化された症例報告は、本症例を含めて10例 (Table 2) であった<sup>9)~16)</sup>。うち4例 (Case 1-4) は抗菌薬の投与のみで改善しており、約1週間の投与にて、症状、画像所見、血液ガス所見上改善を認めていた。一方、人工呼吸器管理を含む重度の呼吸不全を呈した Case 5, 7 では、抗菌薬の投与とステロイドの投与がほぼ同時期に行われていたが、その他の症例では、1週間程度の抗菌薬の投与にても改善しない症例に対して、ステロイドの投与が追加されていた。同時投与された症例 (Case 5, 7) は、ステロイドの投与期間はそれぞれ27日、15日であり、呼吸状態は改善していた。一方、残りの症例 (Case 6, 8, 9) では、ステロイドの投与期間は28~35日であり、前者同様、閉塞性障害の残存なく治癒しており、マイコプラズマ感染による細気管支炎の初期には、気管支内腔が肉芽や疎な結合織で閉塞されているためステロイドは有効である<sup>17)18)</sup>という報告を裏付けている。

一方、感染後期では線維化を来し非可逆的な呼吸器障害を残す可能性があり<sup>4)6)17)</sup>、早期診断・治療が重要と考えられる。本症例は、近医受診時、白血球、CRP値が高く、黄色痰を認めていたことより、細菌性肺炎を合併していた可能性はあるが、喀痰、気管支肺胞洗浄液の培養検査では、菌の検出は認めなかった。また、ウイルス感染症に関して有意な所見は得られなかった。一般的な所見としては矛盾するものの、血清マイコプラズマ抗体の上昇 (1,280倍)、画像所見、クラリスロマイシンを含む治療後に、炎症反応、画像所見ともに改善を認めたことから、マイコプラズマ感染症に伴う細気管支炎・肺炎と診断した。クラリスロマイシ

ン投与5日目よりステロイドの投与を開始し、約5週間投与を行い、他の報告と比較しても適当な投与時期、投与期間と思われた。咳嗽以外の呼吸困難、喘鳴等の臨床症状は改善し、また、低酸素血症、臨床所見も明らかに改善した。胸部レントゲン上もほぼ改善を示したが、呼吸機能上、1秒率61.5%と閉塞性障害は残存した。検査時に咳嗽が残存していたことで検査値が改善しなかった可能性はあるが、炎症が広範囲に及んでいたことから、画像上は指摘できないものの、細気管支領域の線維化が進み固定化した可能性も否定できない。ステロイド投与は臨床的に有効と思われたが、投与量、投与期間について一定の見解は得られておらず、本症例のように閉塞性障害が遷延する場合もあり、エビデンスの集積が必要と思われる。今回我々は、マイコプラズマ感染症に合併した閉塞性細気管支炎に対して、抗菌薬とステロイドの投与にて臨床的に改善した症例を経験した。マイコプラズマ感染症に対して、遷延する低酸素血症、閉塞性障害が持続する場合、閉塞性細気管支炎への進展を考慮し、早期かつ積極的にステロイド投与を試みる事が肝要と思われる。

#### 文 献

- 1) 田中裕士, 成田光生: 気道系, 呼吸器系のマイコプラズマの現況. 感染と抗菌薬 2005; 8: 386—92.
- 2) Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP: Pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*. Diagnosis of diseases of the chest (Vol III), 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, Saunders, 1989; p. 1036—43.
- 3) 木村一博, 中田紘一郎: 感染症による末梢気道病変. 呼吸器科 2005; 7: 220—6.
- 4) 中田紘一郎: 閉塞性気管支・細気管支炎. Medicina 1993; 30: 2047—9.
- 5) Clby TV: Bronchiolar pathology. In: Epler GR, editor. Disease of the bronchioles. Raven Press, Ltd, New York, 1994; p. 77.
- 6) Fraser RG, Peter Pare JA, Pare PD, Fraser RS, Genereux GP: Bronchiolitis. Diagnosis of diseases of the chest (Vol III), 3<sup>rd</sup> ed. Saunders, Philadelphia, 1990; p. 2221—9.
- 7) 田中裕士, 藤井 偉, 成田光生, 阿部庄作: マイコプラズマ. 日胸 2004; 11月増刊: S93—S100.
- 8) 田中裕士, 小場弘之, 森 拓二: マイコプラズマ肺炎の画像診断: 特にCT像について. マイコプラズマ学会雑誌 1997; 24: 85—7.
- 9) 青木洋介, 甲佐和宏, 福野裕次, 藤澤伸光, 内藤恵子, 林真一郎, 他: 重度の低酸素血症を認めた急性細気管支炎型マイコプラズマ感染症の1例. 感染症誌 1990; 72: 1080—3.
- 10) 河本真由美, 大下祐一, 吉田 博, 下川 泰, 大泉耕太郎: 低酸素血症を認めたマイコプラズマ細気管支炎の2例. 日本マイコプラズマ学会雑誌 1999; 26: 47—51.
- 11) 須藤晃彦, 中村博幸, 小宮山学, 岸 厚次, 土田文宏, 足立秀喜, 他: マイコプラズマ細気管支炎の1例. 呼吸 2003; 22: 64—5.
- 12) 田中さゆり, 中谷龍王: マイコプラズマ細気管支肺炎. 診断と治療 1995; 83: 1092—3.
- 13) 増本英男, 飯干宏俊, 脇坂ありさ, 谷口治子, 芦谷淳一, 伊井敏彦, 他: ステロイド投与が有効であったマイコプラズマ急性細気管支炎の1例. 日胸疾会誌 1996; 34: 1277—82.
- 14) 神宮希代子, 吉澤篤人, 越野 健, 川名明彦, 豊田恵美子, 小林信之, 他: 人工呼吸管理を必要とした劇症型マイコプラズマ肺炎・細気管支炎の1例. 日内会誌 1997; 86: 1039—41.
- 15) 玉置正勝, 城 大祐, 山田嘉仁, 天野裕子, 山口哲生: マイコプラズマ抗体価の有意な上昇を認めなかった急性細気管支炎の1治療経験. Therapeutic Research 1999; 20: 1551—4.
- 16) 内山 伸, 青島正大, 大蔵 暢, 多田 寛, 蝶名林直彦, 渡辺文彦, 他: 経気管支肺生検で病変を獲得しえたマイコプラズマ細気管支炎の1例. 日本胸部臨床 2000; 59: 969—74.
- 17) 滝沢茂夫, 鹿内健吉, 後藤幸一: マイコプラズマ感染による閉塞性細気管支炎の1例. 日胸疾会誌 1985; 23: 1382.
- 18) Prabhu MB, Barber D, Cockcroft DW: Bronchiolitis obliterans and mycoplasma pneumonia. Respir Med 1991; 85: 535—7.

## A Case of Mycoplasmal Pneumonia with Bronchiolitis Treated with Steroids

Atsuko IWATA, Koichi IZUMIKAWA, Takaharu SEKITA, Hiroshi ISHIMOTO, Noriho SAKAMOTO,  
Seiko NAKAYAMA, Yoshitsugu MIYAZAKI, Hiroshi MUKAE & Shigeru KOHNO  
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

A 37-year-old woman admitted elsewhere for a high fever, dry cough, stridor, and dyspnea was found in chest radiography and computed tomography on admission to have a thickened bronchial wall with centrilobular nodules in both lower lobes and skipped consolidations in the lower and middle lobe of the right lung. She had been diagnosed with mycoplasmal pneumonia because of high *Mycoplasma pneumoniae* antibody titer, so clarithromycin (CAM) was administered. She was referred to us due to hypoxia with obstructive impairment in the pulmonary function test. Ventilation/perfusion radioisotope in the lung scan indicated heterogeneous distribution without mismatch, suggesting bronchiolitis obliterans due to *M. pneumoniae* pneumonia, so steroids were started. Five weeks of steroid administration ameliorated clinical symptoms, hypoxia, and abnormal shadows, but obstructive impairment did not disappear completely. Early administration of steroid with antibiotics is required for bronchiolitis obliterans caused by *M. pneumoniae*. We review cases of mycoplasmal bronchiolitis reported in Japan.

[J.J.A. Inf. D. 81 : 586~591, 2007]