

ARDS(成人呼吸促迫症候群)を呈しステロイドパルス療法が有効であったマイコプラズマ肺炎の1症例

橋口 浩二, 矢木 晋, 沖本 二郎, 角 優, 梅木 茂宣,
中島 正光*, 二木 芳人, 副島 林造

マイコプラズマは若年成人における呼吸器感染症の病原菌としてよくみられ, 通常軽症ないし中等症の感染を引き起こす。稀ではあるが, 時に急性呼吸不全を伴う重症肺炎を引き起こすことがある。

症例は40歳女性で乾性咳嗽・発熱を主訴に近医を受診。急性上気道炎の診断で経口抗菌剤にて治療された。3日間の治療にも拘らず症状はさらに増悪し, 胸部レ線肺炎像が認められたため入院の上セファロスポリン系の薬剤を点滴静注された。5日間の加療にも拘らず呼吸不全が進行したため当科へ紹介入院となった。

クラミジア・マイコプラズマ・レジオネラ肺炎等を疑いエリスロマイシン(3日目よりミノマイシンに変更)にて加療開始し, ARDSに対してステロイドによるパルス療法と人工呼吸器による呼吸管理を行った。以上の様な加療により良好な経過を得, マイコプラズマ抗体価の上昇により確定診断を得た。

肺局所における細胞性免疫過敏状態が惹起される事がマイコプラズマ肺炎の重症化の機序と考えられており, それにより全身的には細胞性免疫低下状態が生じると考えられ, 本症例でツベルクリン反応が陰性であったことはそれを支持するものと考えられた。

(平成4年3月18日採用)

A Case Report of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia Complicated with ARDS

Kohji Hashiguchi, Susumu Yagi, Niro Okimoto, Masaru Sumi,
Shigenobu Umeki, Masamitsu Nakajima*, Yoshihito Niki and
Rinzo Soejima

Mycoplasma pneumoniae is a common pathogen of respiratory infection in healthy young adults and usually causes mild to moderate infection. However, it rarely causes severe pneumonia often complicated with acute respiratory failure.

The patient was a 40-year-old female who complained of dry cough and fever, which had been treated with oral antibiotics as an acute upper respiratory infection at a local hospital. Despite three days treatment, her condition worsened and a chest X-ray film revealed pneumonia. She was admitted and treated with injectable cephalosporines.

川崎医科大学 呼吸器内科
〒701-01 倉敷市松島577

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School : 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-01 Japan
Department of Pathology

* 同 病院病理部

However, on the fifth day after admission, she lapsed into acute respiratory distress syndrome (ARDS) and was transported to our hospital.

We started administration of erythromycin (i. v.) with suspicion of chlamydial, mycoplasma or Legionnaires' pneumonia. Pulse therapy with steroids and mechanical ventilation were also begun to control ARDS. They were effective and the diagnosis was confirmed to be *M. pneumoniae* pneumonia by elevation of her serum titer.

Her tuberculin skin test was negative, suggesting that a systemic depression of cellular immunity due to a local pulmonary hyperimmune condition was the essential factor aggravating the *M. pneumoniae* pneumonia. (Accepted on March 18, 1992)

Kawasaki Igakkaishi 18(2): 123-129, 1992

Key Words ① *Mycoplasma pneumoniae* ② ARDS
③ Cellular immunity ④ Steroid pulse therapy

緒 言

マイコプラズマ感染症は通常気管支炎, 上気道炎あるいは軽症肺炎として経過することが多く, 抗生剤の投与なしでも軽快する自然治癒例もみられるが, 稀に重症化症例や死亡例の報告もある.^{1)~18)} 重症化の機序については現在迄のところ定説はないが, 細胞性免疫の関与などが示唆されている。

今回, 我々は重症化し ARDS (成人呼吸促迫症候群) を呈したマイコプラズマ肺炎症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

40歳, 女性, 事務員

主 訴: 発熱, 乾性咳嗽, 呼吸困難

喫煙歴・飲酒歴: なし

既往歴: 特記事項なし

動物飼育歴: インコ 2羽(2年), 犬, 猫(各々 1年)

家族歴: 祖母(母方) 狭心症, 姉 赤痢

現病歴: 平成元年(1989年) 8月29日39.5°Cの発熱, 乾性咳嗽出現. 翌30日も39.1°Cの発熱がみられ, 頑固な咳嗽が持続するため近医受診したが, 胸部レ線に異常認められなかったため

上気道炎の診断にて内服剤の処方を受けた. 解熱剤使用にて一旦解熱するも翌31日42°Cの発熱及び咽頭痛, 右胸痛, 呼吸困難がみられたため, 再び近医受診, 入院となり β -lactam系抗生剤等の点滴投与を受けたが症状は不変であった. 9月4日胸部レ線写真上右上下肺野に広がる浸潤影を認め, 肺炎の診断で抗生剤を変更し酸素投与を開始した. しかし, 症状は増悪し翌5日の胸部レ線像にて肺水腫陰影も出現してきたため同日当科紹介受診し入院となった。

入院時現症: 身長151cm, 体重49kg, 体温39.5°C, 血圧106/60mmHg, 脈拍120/minと頻脈で呼吸数30/minと頻回であった. 貧血, 黄疸, リンパ節腫脹は認められず, 両肺野に湿性ラ音を聴取した. 心音は純で, その他腹部, 神経学的所見などに異常は認めなかった。

入院時検査 (Table 1): 末梢血検査は白血球数9800/ μ lと軽度上昇を呈し分画では桿状核球47%と著明な核左方移動を呈していた. 血小板数は15.3万と正常下限, 血沈値は57mm/hrと亢進しておりCRPは47.1mg/dlと著明に増加していた. 血液生化学検査では, 軽度の肝障害と蛋白分画で α_1 -glob, α_2 -globの上昇が認められたのみで腎機能等には異常なかった. ツベルクリン反応は0×0/1×2と陰性で, 寒冷凝集反応は1:128と軽度陽性であったが, マイコプラズマ抗体はHA, CFとも陰性であった. 喀痰一般

Table 1. Laboratory data on admission

Hematological			Serological		
RBC	405×10 ⁴ /μl	WBC	9800 /μl	CRP	47.1 mg/dl
Hb	11.9 g/dl	N. Band	47	RA	(-)
Ht	37.8 %	N. Seg	52	PPD 0×0/1×2	(-)
PLT	15.3×10 ⁴ /μl	Lymph	(+)	寒冷凝集反応	1:128
ESR	52 mm/hr	Mono	1	マイコプラズマ抗体価	
Serum biochemical			(HA) 1:20以下		
SP	5.6 g/dl	Glb	2.8 g/dl	(CF) 1:16	
BS	102 mg/dl	ChE	115 IU/dl	Sputum culture	
Bil (T)	0.5 mg/dl	GPT	21 IU/L	α-streptococcus	+
ALP	76 IU/L	GOT	26 IU/L	Acinetobacter calcoaceticus	少々
Cho	84 mg/dl	Crn	0.6 mg/dl	Acinetobacter lwoffii	少々
γ-GTP	19 IU/L	BUN	10 mg/dl	Urinalysis	
LDH	193 IU/L	UrA	2.0 mg/dl	protein	(-)
Alb	2.8 g/dl	Amy	140 IU/L	sugar	(-)
Na	136 mEq/l	Ca	3.8 mEq/l	Blood gas analysis	
K	4.0 mEq/l	P	1.8 mEq/l	pH	7.405
Cl	97 mEq/l	Mg	1.4 mEq/l	PaO ₂	41.5mmHg
α ₁ -Glb	555 mg/dl			PaCO ₂	44mmHg
α ₂ -Glb	903 mg/dl			BE	+1.9
β-Glb	799 mg/dl			HCO ₃ ⁻	26.2 mEq/l
γ-Glb	1143 mg/dl			ECG	normal sinus rhythm
				Bleeding tendency	
				PT	13.6 S
				APTT	42.3 S
				Fibrinogen	507 mg/dl
				S-FDP	10 μg/ml
				AT-III	55.7 %
				硫酸プロタミン試験	(-)
				FM テスト	(-)

菌及び結核菌培養検査では、有意な病原菌は認められず、尿検査でも、一般性状・沈渣とも正常であった。動脈血ガス分析では、PO₂ 41.5 mmHg と著明な低酸素血症をきたしていた。出血傾向検査で PT 13.6s, APTT 42.3s と延長がみられ血小板数が正常下限であることを考え併せると著明な炎症反応による軽度の出血傾向の出現と考えられた。

入院時の胸部レ線写真を Figure 1 に示したが、両肺野に肺水腫陰影を呈しており、動脈血ガス所見を考慮すると、ARDS の存在が疑われた。

臨床経過を Table 2 に示した。β-lactam 系の抗生剤が全く無効であり進行も早く、持続する著明な咳嗽・発熱及び膿性痰が認められないこ

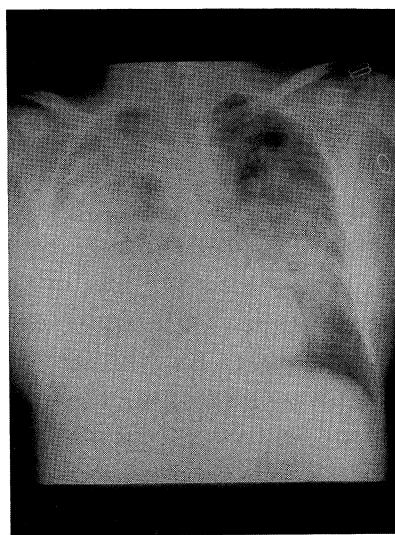
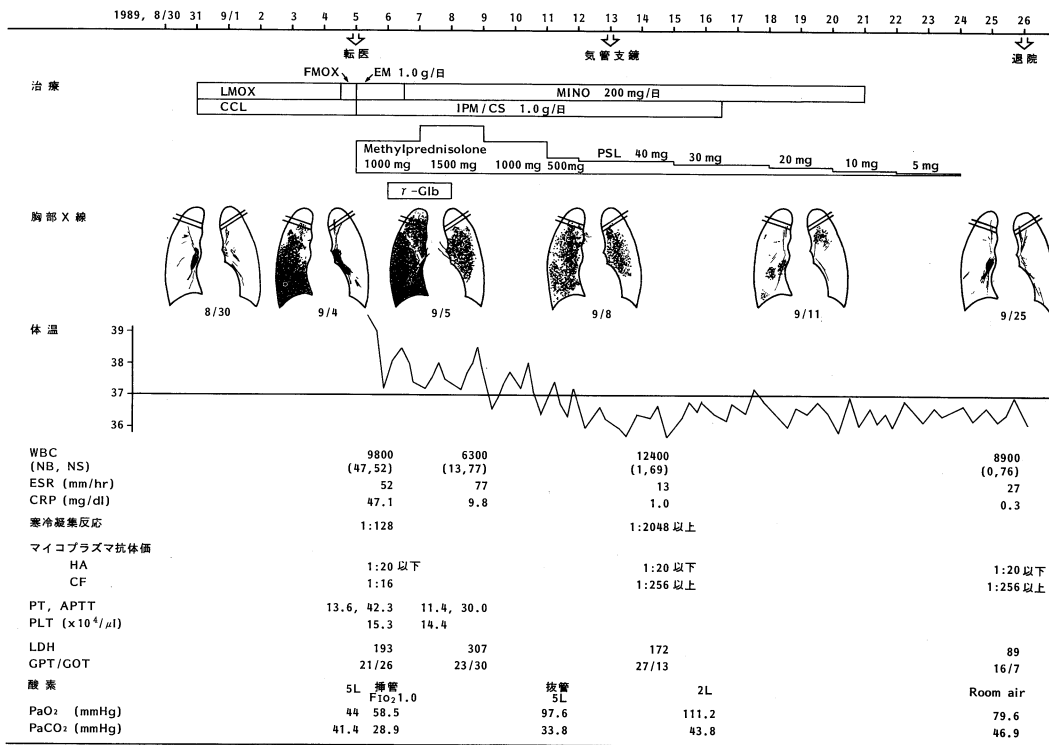


Fig. 1. Chest X-ray on admission

Table 2. Clinical course



と、更にインコの飼育歴があることなどからクラミジア感染やマイコプラズマ感染等の非細菌性肺炎やレジオネラ肺炎を疑い転院後エリスロマイシン1.0g/dayの点滴投与を開始した。当初は細菌性肺炎の合併が完全には否定できなかったためイミペネムを併用投与した。また、感染により惹起されたと考えられるARDSに対しては、メチルプレドニゾロン1000-1500mg/dayによるパルス療法を併用した。入院2日目には呼吸不全状態が更に増悪したため気管内挿管の上、人工呼吸器による呼吸管理を開始した。更に同日よりエリスロマイシンをミノマイシン200mg/day点滴へ変更した。入院4日目よりようやく呼吸不全の改善傾向がみられる様になり、胸部レ線上也陰影の改善傾向が認められた。クラミジア抗体価およびレジオネラ DFA (Direct immunofluorescent assay)検査は共に陰性であり、入院後1週間目の検査で寒冷凝集反応が1:2048以上と高値を示し、マイコプラズマCF抗体

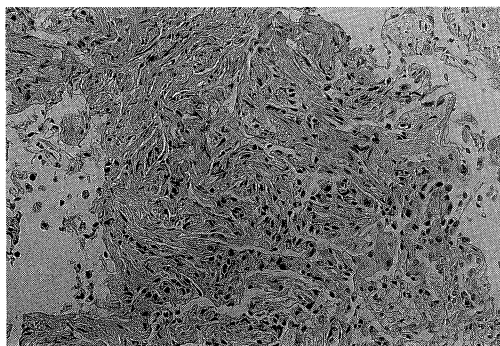


Fig. 2. H. E. stain TBLB histology ($\times 400$)
Histological findings of a lung biopsy specimen revealed Masson bodies, macrophages in the alveolar space and thickened alveolar walls with infiltration of lymphocytes.

価も1:256以上と上昇したため、マイコプラズマ肺炎と確定診断した。同時期に行った経気管支的肺生検像 (Fig. 2) では細気管支は採取されておらず、肺胞壁はリンパ球の軽度の浸潤による軽度の肥厚がみられた。更に肺胞腔内には

ポリポイドな線維化がみられ、いわゆる Masson body の形成また、所々にマクロファージの逸脱がみられた。病理学的診断は器質化肺炎像であった。

考 察

マイコプラズマ肺炎が重症化し、ARDS を呈することは稀であるとされているが、文献的には我々の調べ得た限りでは18例の報告^{1)~18)}がなされていた。Fraley ら⁵⁾は35例の重症マイコプラズマ肺炎症例についての検討を行い報告しているが、重症化症例の臨床的特徴として、両側肺浸潤陰影・胸水貯留・白血球増多・寒冷凝集反応高抗体価や肺外合併症として溶血性貧血・心筋炎・肝炎等を挙げている。更に、いずれの症例も特に基礎疾患を持たない健康人である事も特徴の一つとしている。本症例も感染前は健康であり両側肺浸潤陰影・白血球増多・寒冷凝集反応高抗体価・肝障害等の前述の臨床的特徴のいくつかを呈していた。

マイコプラズマ肺炎は、Mycoplasma pneumoniae の気管支粘膜への付着、それに続く肺胞上皮や肺胞間質への組織障害により成立する¹⁹⁾。その機序として、Mycoplasma pneumoniae の付着そのものによって生じる Hydrogen peroxide (H₂O₂) 等の toxic substance による直接的組織障害²⁰⁾と、宿主の免疫学的反応を介して起こる間接反応とが推定されている。²¹⁾

後者を示唆する根拠として、胸腺摘出マウスや抗胸腺抗体投与マウスに Mycoplasma pneumoniae を吸入感染した場合、正常コントロールマウスに比しそれらは全身臓器での高いマイコプラズマの再分離率と肺組織でのより軽度の炎症反応が示されるとの報告^{22), 23)}や、先天性免疫不全患者に発症したマイコプラズマ感染症は、発熱等の臨床症状が重篤であったにも拘

らず肺局所での炎症反応が軽度であったとする報告²⁴⁾更にマイコプラズマ・ワクチン接種後の Mycoplasma pneumoniae 感染が非接種群より重篤な肺炎を発症させたという報告²⁵⁾等がある。

即ち、その重症化の機序としては肺局所での細胞性免疫の関与が重要であり肺局所において細胞性免疫過敏状態が惹起され、そのため全身の免疫抑制状態がひきおこされると考えられている。²⁶⁾林ら²⁷⁾はマイコプラズマ肺炎患者の末梢血リンパ球サブセットでは OKT⁴⁺が減少し、OKT⁴⁺、OKT⁸⁺比は1以下であったのに対して、気管支肺胞洗浄液中では OKT⁴⁺、OKT⁸⁺比が1以上と逆転している事を示し、末梢血の T リンパ球が肺局所に動員され肺炎の成立に関与している可能性を示唆している。本症例ではリンパ球サブセットの検討は行い得なかったがツベルクリン反応が陰性であったことは前述の機序を示唆するものと考えられた。更にステロイドによるパルス療法が著効したことは、ステロイドが肺への活性化リンパ球の遊走を抑制し、肺局所での免疫過敏状態を緩和する事によって肺炎を治癒させるものと考えられた。²⁸⁾

結 語

β -lactam 系抗生剤が無効の市中肺炎で比較的な急速な増悪傾向を示しツベルクリン反応陰性等全身の細胞性免疫能の低下も疑われる場合にはマイコプラズマ感染症も鑑別診断に含める必要があると考えられた。本症による急性の呼吸不全に対しては、肺局所での活性化リンパ球による反応を抑制する目的で早期からステロイドの併用を行う事が治療上重要であると考えられた。

本論文の要旨は第62回日本内科学会中国地方会(1990年、鳥取)にて発表した。

文 献

- 1) Noriega, E. R., Simberkoff, M. S., Gilroy, F. J. and Rahal, J. J. : Life-threatening *mycoplasma pneumoniae* pneumonia. JAMA 229 : 1471-1472, 1974
- 2) Gump, D. W. and Hawley, H. B. : Severe *mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Respiration 33 : 475-486, 1976
- 3) Holt, S., Ryan, W. F. and Epstein, E. J. : Severe mycoplasma pneumonia. Thorax 32 : 112-115, 1977
- 4) Fischman, R. A., Marschall, K. E., Kislak, J. W. and Greenbaum, D. M. : Adult respiratory distress syndrome caused by *mycoplasma pneumoniae*. Chest 74 : 471-473, 1978
- 5) Fraley, D. S., Ruben, F. L. and Donnelly, E. J. : Respiratory Failure secondary to *mycoplasma pneumoniae* infection. South. Med. J. 72 : 437-440, 1979
- 6) Kaufman, J. M., Cuvelier, C. A. and Van Der Straeten, M. : Mycoplasma pneumonia with fulminant evolution into diffuse interstitial fibrosis. Thorax 35 : 140-145, 1980
- 7) Pensler, M. I. and Radke, J. R. : ARDS and cerebral infarction complicating mycoplasma pneumonia in sickle cell trait. Henry Ford Hosp. Med. J. 28 : 60-62, 1980
- 8) Koletsky, R. J. and Weinstein, A. J. : Fulminant *mycoplasma pneumoniae* infection. Am. Rev. Respir. Dis. 122 : 491-496, 1980
- 9) Dixon, C. : Mycoplasmal pneumonia and adult respiratory distress syndrome ; complication to be recognized. J. Nat. Med. Association 73 : 549-550, 1981
- 10) 坂西信映, 中川 洵, 角田幸雄, 小寺 実, 真鍋雅信, 池園悦太郎 : マイコプラズマ肺炎による急性呼吸不全の1治験例. ICUとCCU 6 : 511-516, 1982
- 11) 倉岡敏彦, 坪田元記, 小尾正人, 赤川高明, 重信和也, 行武理恵, 結城 庸, 藤村欣吾 : DIC呼吸不全を合併した重症マイコプラズマ肺炎の1例. 日胸 44 : 932-937, 1985
- 12) 若狭真樹, 広瀬隆士, 松尾信一, 久保千春, 井上虎夫, 長野 準 : マイコプラズマ感染症に続発した急性呼吸不全. 日胸疾会誌 24 : 430-436, 1986
- 13) 平岡範也, 村尾 仁, 後藤 功, 福岡淳一, 西岡 均, 大沢 旭, 横尾定美 : 重症マイコプラズマ肺炎の1例. 松仁会医誌 26 : 185-190, 1987
- 14) 横山繁樹, 谷口博之, 近藤康博, 松本浩平, 中嶋庸子 : 急性呼吸不全を呈したマイコプラズマ肺炎の1例. Prog. Med. 8 : 1705-1709, 1988
- 15) 宮井正博, 富山吉久, 坪田輝彦, 浅野健夫 : 29歳妊婦に発症した重症マイコプラズマ肺炎の1例—大量の胸水貯留呼吸不全多彩な合併症の検討を含めて—. 呼吸 7 : 1414-1417, 1988
- 16) 白石恒明, 最所正純, 川口信三, 力丸 徹, 富田泰生, 古賀英之, 吉田 香, 市川洋一郎, 加地正郎 : マイコプラズマ肺炎による急性呼吸不全の一症例. 臨床と研究 66 : 139-142, 1988
- 17) 青木茂行, 木平百合子, 長谷川秀実, 広瀬完夫, 人見規文, 木平 健, 金子健蔵, 木村謙一, 新島純子, 畠山牧男, 小山博誉, 北村 諭, 斎藤 健 : 間質性肺炎像を呈し, 呼吸不全を伴ったマイコプラズマ肺炎の1例. 日胸 48 : 637-641, 1989
- 18) 遠部恒人, 久保克仁, 吉野内猛夫, 大畑祐治, 園部 宏 : 急性呼吸不全を呈したマイコプラズマ肺炎の1例—TBLBによる経時的肺組織像の考察を含めて—. 呼吸 9 : 619-625, 1991
- 19) Brunner, H. : *Mycoplasma pneumoniae* infections. Israel. J. Med. Sci. 17 : 516-523, 1981
- 20) Cohen, G. and Somerson, N. L. : *Mycoplasma pneumoniae* : Hydrogen peroxide secretion and its possible role in virulence. Ann. N. Y. Acad. Sci. 143 : 85-87, 1967
- 21) 泉川欣一 : 生体側因子をめぐる最近の動向—Mycoplasma肺炎の成立—. 臨床と細菌 11 : 456-460, 1984
- 22) Denny, F. W., Taylor-Robinson, D. and Allison, A. C. : The role of thymus-dependent immunity in *Mycoplasma pulmonary* infections of mice. J. Med. Microbiol. 5 : 327-336, 1972

- 23) Taylor, G., Taylor-Robinson, D. and Fernald, G. W. : Reduction in the severity of *mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia in hamsters by immunosuppressive treatment with anti-thymocyte sera. J. Med. Microbiol. 7 : 343—348, 1974
- 24) Foy, H. M., Ochs, H., Davis, S. D., Kenny, G. E. and Luce, R. R. : *Mycoplasma pneumoniae* infections in patients with immunodeficiency syndromes ; Report of four cases. J. Infect. Dis. 127 : 388—393, 1973
- 25) Smith, C. B., Friedewald, W. T. and Chanock, R. M. : Inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine : Evaluation in volunteers. JAMA 199 : 353—358, 1967
- 26) Biberfeld, G. and Sterner, G. : Effect of *mycoplasma pneumoniae* infection on cell mediated immunity. Infection 4 (s-1) 17—20, 1976
- 27) 林 俊治, 市川洋一郎, 藤野和馬, 木村和則, 加地正郎, 安田佳織, 横山三男 : *Mycoplasma pneumoniae* 肺炎患者における末梢血と気管支肺胞洗浄液中のリンパ球サブセット解析. 日胸疾会誌 24 : 162—166, 1986
- 28) 寺田泰二, 松延政一, 室恒太郎, 呉 俊雄, 千原幸司, 外村聖一, 清水慶彦 : 重症マイコプラズマ肺炎に対するハイドロコチゾン併用療法の意義. 日胸疾会誌 25 : 203—209, 1987