

〈投稿論文〉

乳幼児マイコプラズマ感染症の特徴

芳賀赤十字病院小児科¹⁾、自治医科大学小児科学²⁾
黒崎雅典^{1) 2)} 齋藤真理¹⁾ 増田卓哉¹⁾ 福井沙織¹⁾
下澤弘憲^{1) 2)} 保科 優¹⁾ 菊池 豊¹⁾

Characteristics of infant Mycoplasma infection

Masanori KUROSAKI^{1) 2)}, Mari SAITO¹⁾, Takuya MASUDA¹⁾, Saori FUKUI¹⁾
Hironori SHIMOZAWA^{1) 2)}, Masaru HOSHINA¹⁾, Yutaka KIKUCHI¹⁾

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Haga Hospital¹⁾
Department of Pediatrics, Jichi Medical University²⁾

要旨

【背景】マイコプラズマは学童に肺炎を起こす主要な病原体と認識されているが、近年、乳幼児にも肺炎を起こすことが報告されている。2016年以降、当院医療圏内でマイコプラズマ感染の流行があり、マイコプラズマ感染が疑われる症例に積極的にマイコプラズマ・ニューモニエ核酸同定検査(LAMP法)を行った。【目的】LAMP法でマイコプラズマ感染と診断した乳幼児の特徴を、学童例と比較した。【方法】2016年1月～2017年12月に当院でLAMP法陽性でマイコプラズマ感染と診断した乳幼児群(0～4歳)32例、学童群(7～9歳)51例について、臨床症状や検査所見、治療内容を後方視的に検討した。【結果】臨床症状やCRP、胸部X線写真、抗菌薬治療、発熱期間に有意差を認めなかったが、入院率は学童群26例(51%)に対し、乳幼児群26例(81%)と有意に多かった($p<0.01$)。また、マクロライド系抗菌薬が不応な症例が入院学童群に多かった。【結論】乳幼児マイコプラズマ感染症は、学童群と比較して臨床症状や検査所見に違いは認めないが、入院を要する重症例が多かった。遷延する発熱や強い乾性咳嗽などがある乳幼児では、学童同様に積極的にマイコプラズマ感染を疑い、早期の治療介入が望ましいと考えられた。

Key Words : マイコプラズマ、乳幼児、学童

1. はじめに

当院医療圏内の栃木県東地域では、2016年からマイコプラズマ感染の流行があり、遷延する発熱や咳嗽、強い乾性咳嗽等の臨床症状がある例や、肺の区域性浸潤影を認めた例に、当科では積極的にマイコプラズマ・ニューモニエ核酸同定検査(LAMP法)を行った。

従来、マイコプラズマは、学童に肺炎を起こす主要な病原体と認識され、学童期では肺炎起因菌の60%以上を占める一方、乳児期の肺炎起因菌では12%程度と報告されている^{1) 2)}。本疾患が学童期に多い原因には、その発病機序の関与が考えられている。マイコ

プラズマは、直接的な細胞障害性として、感染細胞内に過酸化水素などの活性酸素を過剰に蓄積させ粘膜上皮を損傷して咳嗽を誘発する。しかしながら、肺炎をはじめとするマイコプラズマ感染症の主病態はあくまでも宿主の免疫応答を介した免疫発症である³⁾。そのため、免疫機構が成熟した学童期の小児のほうが乳幼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⁴⁾。しかしながら、近年、乳幼児にもマイコプラズマ肺炎を起こすことが報告され、酸素吸入療法や人工呼吸器管理、補液を要するといった重症感染が、学童より多いことが報告されている⁵⁾。

そこで、当科でLAMP法を用いて診断したマイコプラズマ感染乳幼児の特徴を学童例と比較した。

2. 対象と方法

対象は、2016年1月から2017年12月に、栃木県真岡市にある芳賀赤十字病院小児科を受診し、マイコプラズマ感染を疑われてLAMP法で確定診断された全症例とした。マイコプラズマ感染を疑う所見の定義としては、遷延する発熱や咳嗽、強い乾性咳嗽などの臨床症状や有意な胸部レントゲン検査所見を呈した症例、βラクタム系抗菌薬が無効な臨床経過とした。LAMP法陽性例を、乳幼児群（0～4歳）と学童群（7～9歳）に分類し、臨床症状や検査所見、治療内容等を電子カルテから後方視的に抽出した。LAMP法はLSIメディエンス社に委託し、鼻咽頭ぬぐい液を用いた。

統計解析は、JMP（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いて、p値<0.05を有意差ありとした。

3. 結果

3.1 患者背景

対象は、乳幼児群が32例で学童群が51例だった（表1）。平均年齢は、乳幼児群が2.9±1.4歳、学童群が7.9±0.8歳で、男女比の差はなかった。入院例は乳幼児群が26例（81%）、学童が26例（51%）で、乳幼児群において有意に多かった（p<0.01）。両群とも、血液検査と胸部X線検査の実施率は90%以上だった。

臨床症状では、発熱を90%以上に、乾性咳嗽を約30%に、低酸素血症を10～20%に認め、聴診所見では気道狭窄音もしくはラ音を約60%に聴取し、そのうち

気道狭窄音は30～40%に聴取し、両群に差はなかった。

3.2 初診時検査所見

病初期（初診時～入院時）の血液検査において、白血球数とLactate Dehydrogenase（LDH）は乳幼児群で増加し、白血球数は乳幼児群が9400±3800/μl、学童群が7000±3100/μl、LDHは乳幼児群が340±110U/l、学童群が280±70U/lだった。C-reactive protein（CRP）は両群で差がなかった（表2）。

マイコプラズマ抗体価（PA法）は、乳幼児群24例と学童群30例で測定され、乳幼児群で平均8.8病日、学童群で平均5.6病日に測定された。単血清のPA法が320倍以上でマイコプラズマ感染と診断した例は、乳幼児群6例（25%）、学童群9例（30%）だった。ペア血清は11例で測定され、初回測定から乳幼児群で平均3.8日後、学童群で平均4.5日後に測定され、乳幼児群100%、学童群83%で4倍以上の上昇を認めた（表2）。

病初期（初診時～入院時）に撮影した胸部X線検査では、区域性浸潤影を乳幼児群の14例（44%）、学童群の26例（51%）に、肺門部浸潤影と乳幼児群の13例（41%）、学童群の18例（35%）に認めた（表2）。

3.3 治療

治療は、マクロライド系抗菌薬（ML）内服、あるいはトスフロキサシン（TFLX）内服やミノサイクリン（MINO）内服あるいは点滴注射で行った。第一選択薬はML、第二選択薬はTFLXもしくはMINOとして、他院でTFLXから開始されている場合はMLもしくはMINOを第二選択薬とした。ML単独で軽快した症例は約60%で、解熱までの期間や低酸素血症

表1 患者背景

	乳幼児群	学童群	p値
症例数	32	51	
年齢（歳），mean±SD	2.9±1.4	7.9±0.8	<0.01
男児：女児	19：13	30：21	0.96
入院，n（%）	26（81）	26（51）	<0.01
喘息既往，n（%）	3（9）	14（27）	<0.05
検査，n（%）			
血液検査	32（100）	47（92）	0.11
胸部X線写真	32（100）	51（100）	1.00
症状，n（%）			
発熱	31（97）	49（96）	0.85
乾性咳嗽	11（34）	14（27）	0.44
狭窄音またはラ音	20（63）	34（67）	0.70
狭窄音（wheezeまたはrhonchi）	13（41）	16（31）	0.39
低酸素血症（SpO ₂ ≤93%）	7（22）	5（10）	0.13

の割合に差はなかった（表3）。

3.4 乳幼児群と学童群の比較

入院例において、乳幼児群はML単独で70%が軽快したが、学童群の軽快例は35%で、乳幼児群よりML単独の治療効果が悪かった。入院治療の内容においては、喘息発作の合併や高サイトカイン血症を疑わせる症例に対して全身性ステロイド療法を、 $SpO_2 \leq 93\%$ が続く低酸素血症の症例に対して酸素吸入療法を行い、その割合に差はなかった。入院後経過では、解熱までの期間や退院までの期間に差はなかった（表4-1）。

入院症例と外来症例についての比較では、乳幼児群において、ML単独での有効率は50-60%台と治療成

績は同程度であったが、学童群においては、入院例のML単独軽快例が35%と少なく、外来例ではTFLXやMINOでの軽快例が多かった。血液検査においては学童群でのLDHが入院例で高値となった。

4. 考 察

乳幼児のマイコプラズマ感染では、発熱や乾性咳嗽、聴診所見、低酸素血症などの臨床症状は学童と差がなかったが、入院率は学童より有意に高かった。Inchleyらは、マイコプラズマに罹患した0-5歳のうち73%が入院を要したこと、酸素吸入や補液、呼吸補助、人工呼吸器管理、神経学的合併症を来した重症

表2 検査所見

	乳幼児群	学童群	p値
血液検査			
WBC ($/\mu l$), mean \pm SD	9,391 \pm 3,785	6,972 \pm 3,085	<0.01
LDH (IU/L), mean \pm SD	339 \pm 102	284 \pm 67	<0.01
CRP (mg/dl), mean \pm SD	1.9 \pm 1.6	1.7 \pm 1.4	0.96
マイコプラズマ抗体価 (PA法), n (%)			
1回目測定	24 (75)	30 (59)	0.13
1回目測定値 \geq 320倍	6 (25)	9 (30)	0.68
2回目測定	5 (15)	6 (12)	0.61
PA抗体価の比 (=post/pre) \geq 4	5 (100)	5 (83)	0.34
胸部X線写真, n (%)			0.81
区域性浸潤影	14 (44)	26 (51)	
肺門部浸潤影	13 (41)	18 (35)	
浸潤影なし	5 (16)	7 (14)	

表3 治療

	乳幼児群	学童群	p値
マイコプラズマ治療薬			
マクロライド (以下ML) のみ	21 (66)	29 (57)	0.43
ML \rightarrow TFLX	7 (22)	13 (25)	
ML \rightarrow MINO	0	3 (6)	
ML \rightarrow TFLX \rightarrow MINO	0	3 (6)	
TFLXのみ	4 (12)	2 (4)	
TFLX \rightarrow MINO	0	1 (2)	
β ラクタム系抗菌薬の使用	13 (41)	11 (22)	0.06
ステロイド静注または内服	11 (34)	8 (16)	<0.05
酸素吸入療法 ($SpO_2 \leq 93\%$)	7 (22)	5 (10)	0.13
発熱期間 (日), mean \pm SD	5.7 \pm 2.6	6.0 \pm 2.8	0.67

例が60%と多いことを示し、乳幼児では学童例より重症となると報告している⁵⁾。今回の研究では、発熱や乾性咳嗽、聴診所見、低酸素血症などの臨床症状については乳幼児群と学童群で差は見られなかったものの、マイコプラズマ感染症に罹患した乳幼児の入院率は80%と高く、Inchleyらの報告した内容と合致し、乳幼児のマイコプラズマ感染は、学童より頻度が少ないものの、重症例が多いと考えられた。

マイコプラズマ感染を診断する gold standard は PCR 法であり、PA 法は PCR 法より診断の信頼性に劣るといわれ⁶⁾、本研究でも、LAMP 法でマイコプラズマ感染を診断した症例のうち、PA 法単血清で診断できた例は25~30%だった。しかしながら、乳幼児と学童を比較すると、診断率は同程度で年齢の差はなく、さらに、PA 法ペア血清では、乳幼児も学童も診断率は80~100%と高くなり、PA 法ペア血清を用いたマイコプラズマ感染の診断率は乳幼児でも学童と同

程度の信頼性があると考えられた。

血液検査所見では、WBC と LDH が学童より乳幼児で高値を示し、乳幼児は細菌感染合併例が多く存在した疑いがあった。しかし、WBC の正常値が、乳幼児（3歳、男児）では4200~19000/ μ l、学童（12歳、男児）では4000~10700/ μ lであること、LDH の正常値が、乳幼児（3歳、男児）では190~365U/l、学童（12歳、男児）では145~270U/lであることから、年齢差による違いと考えた⁷⁾。

マイコプラズマ感染に対する抗生剤別の治療効果は、乳幼児群では ML の有効性が高く、入院治療例も外来治療例も ML 単独で症状が改善する例が多かった。一方、学童群では、ML の治療効果が乏しくて入院治療となる例が多く、年齢による ML の治療効果の差が見られた。この理由の一つに、学童では ML 耐性マイコプラズマに多く罹患した可能性が考えられたが、今回の研究対象となった乳幼児と学童の多くは同

表4 入院症例

(1) 乳幼児群と学童群

n (%)	乳幼児群26例	学童群26例	p 値
マイコプラズマ治療薬			
MLのみ	18 (69)	9 (35)	<0.05
ML未使用	4 (15)	3 (12)	0.68
β ラクタム系抗菌薬の併用	13 (50)	8 (31)	0.16
ステロイド静注または内服	11 (42)	6 (23)	0.14
酸素吸入療法 (SpO ₂ ≤ 93%)	7 (27)	5 (19)	0.51
発熱期間 (日), mean ± SD	6.2 ± 2.3	6.9 ± 2.5	0.31
入院期間 (日), mean ± SD	7.7 ± 2.1	7.7 ± 1.9	1.0

(2) 入院症例と外来症例

乳幼児群

	入院26例	外来6例	p 値
MLのみ, n (%)	18 (69)	3 (50)	0.37
WBC (/ μ l), mean ± SD	9,262 ± 3,795	9,950 ± 4,048	0.69
LDH (IU/L), mean ± SD	343 ± 110	318 ± 51	0.60
CRP (mg/dl), mean ± SD	2.0 ± 1.6	1.5 ± 1.7	0.45

学童群

	入院26例	外来25例	p 値
MLのみ, n (%)	9 (35)	20 (80)	<0.01
WBC (/ μ l), mean ± SD	7,419 ± 3,956	6,419 ± 1,323	0.27
LDH (IU/L), mean ± SD	307 ± 76	258 ± 41	<0.05
CRP (mg/dl), mean ± SD	2.0 ± 1.6	1.3 ± 0.9	0.09

時期・同一地域に居住していたことから、感染したマイコプラズマの ML 耐性の割合に年齢の差があったとは考えにくかった。むしろ二つ目の理由として、マイコプラズマの症状は、宿主の免疫系の成熟度に左右されることから、宿主側の要因が考えられた。マイコプラズマ感染では、マイコプラズマそのものの組織障害性は低く、IL-8 や IL-18 などのサイトカイン産生亢進により過剰な免疫を惹起され、臨床症状が出現すると考えられ⁸⁾、さらに、乳幼児と比べて、学童はサイトカイン産生亢進の影響を受けやすいとされている⁹⁾。マイコプラズマ肺炎において、LDH と血清 IL-18 値が正の相関関係にあり¹⁰⁾、LDH を指標にサイトカイン産生亢進を評価することが可能である。本研究の学童群では、外来例より入院例の LDH が有意に高く、ML の効果が悪かった入院学童例ではサイトカインの産生が亢進していた可能性が考えられた。マイコプラズマ感染に伴うサイトカイン産生亢進に対しては、特に高 LDH 症例に、サイトカイン産生を抑えるステロイドの全身投与の効果が推奨されている¹⁰⁾。本研究では、LDH が 480IU/l 以上の高値例は、乳幼児群 3 例、学童群 1 例と少なく有効性の判定はできないが、中西らの報告では、全身性ステロイド投与を行った 40 例のうち、95% の症例で投与後 2 日以内に解熱を認め、マイコプラズマ感染に伴うサイトカイン産生亢進に対する全身性ステロイド投与の有効性が期待される⁸⁾。

最後に本研究の限界として、LAMP 法陽性例をマイコプラズマ感染症と定義しているため、前述したような高度な気道症状を認めない軽症のマイコプラズマ感染症では診断に至らなかった症例が存在する可能性が考えられた。第二に、今回のマイコプラズマ診断は LAMP 法もしくは PA 法で行っており、PCR より診断の信頼性が低いため、真のマイコプラズマ感染が見逃された可能性が残る。第三に学童例での気管支喘息合併例が多く、本研究における症状を修飾した可能性が考えられた。

5. 結 論

乳幼児マイコプラズマ感染症は、学童群と比較して特徴的な臨床症状や検査所見はなかったが、症状改善に乏しく入院管理を要する例が多かった。そこで、遷延する発熱や咳嗽などマイコプラズマ感染を疑う症状がある乳幼児では、学童同様に積極的にマイコプラズマ感染を疑い、早期の治療介入が望ましいと考えられた。

引用文献

- 1) 成相昭吉：流行下での乳幼児市中肺炎症例における肺炎マイコプラズマ感染症の重要性. 感染症学雑誌 78巻6号, 496-502, 2004
- 2) 成田光生：【迅速診断キットの現状－その長所・改良すべき点－】肺炎マイコプラズマ (Mycoplasma pneumoniae). 臨床とウイルス 45巻3号：71-77, 2017
- 3) 岩田 泰, 中根一匡他：最近5年間の LAMP 法を用いた小児肺炎の Mycoplasma pneumoniae DNA 検出成績. 医学検査 64巻5号：617-621, 2015
- 4) Lee KY, Lee HS et al：Role of prednisolone treatment in severe Mycoplasma pneumoniae pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 41(3)：263-268, 2006
- 5) Inchley CS, Berg AS et al：Mycoplasma Pneumoniae：A Cross-sectional Population-based Comparison of Disease Severity in Preschool and School-age Children. Pediatr Infect Dis J 38(10)：930-936, 2017
- 6) 山崎 勉：ワンポイント抗体価での判断の難しさ (クラミジア・百日咳・マイコプラズマなど). 日本小児呼吸器学会雑誌 26巻2号：263-269, 2016
- 7) 奥山虎之監修：小児科学レクチャー. 3巻2号：531-543, 2013
- 8) 中西未来, 岡松由記他：ステロイドを投与した肺炎マイコプラズマ肺炎の後方視的検討. 日本小児呼吸器学会雑誌 26巻1号：3-9, 2015
- 9) 新川泰子, 西村直子他：ステロイド投与が奏功したマイコプラズマ肺炎の検討. 小児感染免疫 22巻2号：139-143, 2010
- 10) Oishi T, Narita M et al：Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia. J Infect Chemother. 17(6)：803-806, 2011