

## ●症 例

## マクロライド系抗菌薬が無効であったマイコプラズマ肺炎の1例

宗玄 圭司 田中 誠 村岡 加苗 松本 武格 白石 素公  
荒牧竜太郎 吉村 力 山本 文夫 久良木隆繁 渡辺憲太郎

要旨：18歳男性。弛張熱と乾性咳嗽のために近医を受診した。アジスロマイシン（AZM）投与を受けたが改善しなかった。胸部X線写真で左上肺野に充実性陰影を認め当院入院となった。入院時検査で複数菌感染による肺炎を疑い、アンピシリン点滴投与とクラリスロマイシン（CAM）内服投与を開始した。症状に改善がないために、パニペナムとエリスロマイシンの点滴投与に変更した。しかし、症状や画像所見がさらに悪化したため、3日後にシプロフロキサシンの点滴投与に変更した。変更後は解熱、CRP低下、胸部X線所見の改善がみられたため、入院より22日目に退院となった。入院後13日の血清検査でマイコプラズマ抗体価（PA）が20,480倍を示しことから、本症例はマクロライドが無効のマイコプラズマ肺炎と診断した。

キーワード：マクロライド無効マイコプラズマ肺炎、マイコプラズマ血清抗体価、シプロフロキサシン、マクロライド、複数菌感染

Macrolide-ineffective *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia,

Serum antibody to *Mycoplasma pneumoniae*, Ciprofloxacin, Macrolide, Co-infection

## 緒 言

マイコプラズマ肺炎は市中肺炎のうち約10~15%を占める感染症であり、非定型肺炎の中で最も多い感染症である<sup>1)</sup>。本症は複数菌感染症として発症する 경우가少なくないため、治療薬選択の際には留意が必要となる。本症治療の第一選択は14, 15員環のマクロライド系抗菌薬とされているが、その他にもテトラサイクリン系抗菌薬やフルオロキノロン系抗菌薬が推奨される。一方、近年マクロライド系抗菌薬耐性の *Mycoplasma pneumoniae* の分離頻度が20%と高くなっており<sup>2)3)</sup>、マクロライド系抗菌薬で効果不十分な症例や重症例には全身状態を考え、フルオロキノロン系抗菌薬が投与されることがある。重症マイコプラズマ肺炎に対してシプロフロキサシン（CPFX）の点滴が有効であった報告はみられる<sup>4)5)</sup>。今回我々はマクロライド系抗菌薬が無効であったマイコプラズマ肺炎に対してCPFXの点滴投与が奏功した症例を経験したので報告する。

## 症例呈示

症例：18歳、男性。

主訴：発熱、乾性咳嗽、嗄声。

既往歴：中学生の時に2度のてんかん発作歴があるため、現在もバルプロ酸ナトリウムを1日2回（朝500mg、夕600mg）を連日服用している。

家族歴：特記事項無し。

生活歴：特記事項無し。24時間風呂や温泉の利用歴およびペットの飼育歴はいずれもない。

現病歴：2006年8月1日、39℃の弛張熱と乾性咳嗽のため近医を受診した。アジスロマイシン（AZM）内服投与を受けたが、症状は改善しなかった。徐々に嗄声が現れたため、同年8月5日に当院を受診した。胸部X線写真にて左上肺野に充実性陰影を認めたため、同日当院入院となった。

入院時身体所見：強い咳嗽、嗄声、喉頭の違和感を自覚していた。食事摂取は比較的良好であったが、全身倦怠感があり臥床することが多かった。身長181.5cm、体重74.7kg、血圧118/66mmHg、脈拍72/分、体温39.8℃（当日の最高）、呼吸数12回/分、SpO<sub>2</sub>93%（室内気）。胸部聴診で左上肺野に呼吸音の減弱を認めたが、ラ音はない。心音正常。心雑音なし。

入院時検査所見（Table 1）：末梢血血小板がやや減少、CPK、AST、ALTが上昇していた。白血球数は基準値範囲内であった。CRPは10.0mg/dLであった。喀痰の性状は粘性痰（Miller-Jones M2, Geckler分類の5群）であった。喀痰のグラム染色で白血球によるグラム陰性

Table 1 Laboratory findings on admission

Blood Cell Counts		Chemistry, Serology & Urology	
WBC	4,400/ $\mu$ l	BUN	14 mg/dl
Neutro	55%	Cr	0.9 mg/dl
Lymph	32%	Na	138 mEq/l
Hb	14.4 g/dl	K	4.1 mEq/l
Plt	$9.8 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	94 mEq/l
		AST	81 IU/l
Arterial Blood Gas Analysis (room air)		ALT	45 IU/l
PaO <sub>2</sub>	65.6 Torr	LDH	374 IU/l
SpO <sub>2</sub>	93%	CPK	766 IU/l
		T.Bil	0.4 mg/dl
		TP	8.5 g/dl
Sputum Bacteriology		Alb	3.3 g/dl
Gram staining	GPR ( - )	CRP	10.0 mg/dl
	GPC (Few)		
	GNR ( + + )	Serum <i>Mycoplasma</i> Ab. (PA)	Negative
	GNC ( - )	Serum <i>Chlamydia psittaci</i> Ab. (CF)	Negative
	Fungi ( - )		
	WBC ( + + )	Urine <i>Streptococcus pneumoniae</i> Ag.	Negative
AFB culture	Negative	Urine <i>Legionella pneumophila</i> Ag.	Negative

GPR, gram-positive rods; GPC, gram-positive cocci; GNR, gram-negative rods; GNC, gram-negative cocci; AFB, acid-fast bacilli

桿菌の貪食像を観察したが、抗酸菌塗抹は陰性であった。マイコプラズマ血清抗体 (PA) 40 倍未満、オーム病クラミジア血清抗体 4 倍未満、クラミジアニューモニエ血清抗体、肺炎球菌尿中抗原およびレジオネラ尿中抗原はいずれも陰性であった。胸部 X 線写真では左上肺野に肺門に接する楔状の充実性陰影を認めた (Fig. 1)。

臨床経過 (Fig. 2) : 成人市中肺炎診療ガイドライン (2007)<sup>6)</sup>に従い判定すると、本症例の重症度は軽症であり、非定型肺炎の診断基準 (感度: 55.8%, 特異度: 93.0%) を満たした。入院時の喀痰塗抹検査で白血球に貪食されたグラム陰性桿菌を認めたので、複数菌感染による肺炎と考え、アンピシリン (ABPC) 1g $\times$ 4 回/日の点滴投与とクラリスロマイシン (CAM) 200mg $\times$ 2 回/日の内服投与を開始した。また、同時にネブライザーによる塩酸プロカテロール吸入を行なった。

入院 3 日目 (8 月 7 日) の喀痰検査で *Haemophilus parainfluenzae* が  $10^6$  cfu/mL 検出されたが、病的意義はないと判断した。しかし同日も体温が 39.6 $^{\circ}$ C まで上昇し、CRP 10.7mg/dL であった。また左上肺野 S<sub>3</sub> を中心とする充実性陰影が拡大し、上記の抗菌薬は無効と判断された。バルプロ酸ナトリウム投与中であったが、患者および家族の同意を得てパニペナム/ベタミプロン (PAPM/BP) 0.5mg $\times$ 4 回/日とエリスロマイシン (EM) 500mg $\times$ 2 回/日の点滴投与に変更した。しかし、変更後も症状の改善がみられず、8 月 10 日左上葉の無気肺



Fig. 1 Chest radiograph on admission. Consolidation was observed in the left upper lung field.

を伴う陰影がさらに拡大し舌区にも拡大した (Fig. 3a, b)。呼吸困難も出現し、CRP も高値を持続した。そのため *L. pneumophila* I 型以外のレジオネラ肺炎も考慮に入れ、EM を CPF<sub>X</sub> 300mg $\times$ 2 回/日の点滴投与に変更した。CPF<sub>X</sub> 変更後は速やかに解熱し、CRP や胸 X 線も改善傾向がみられたため、4 日後に PAPM/BP を中

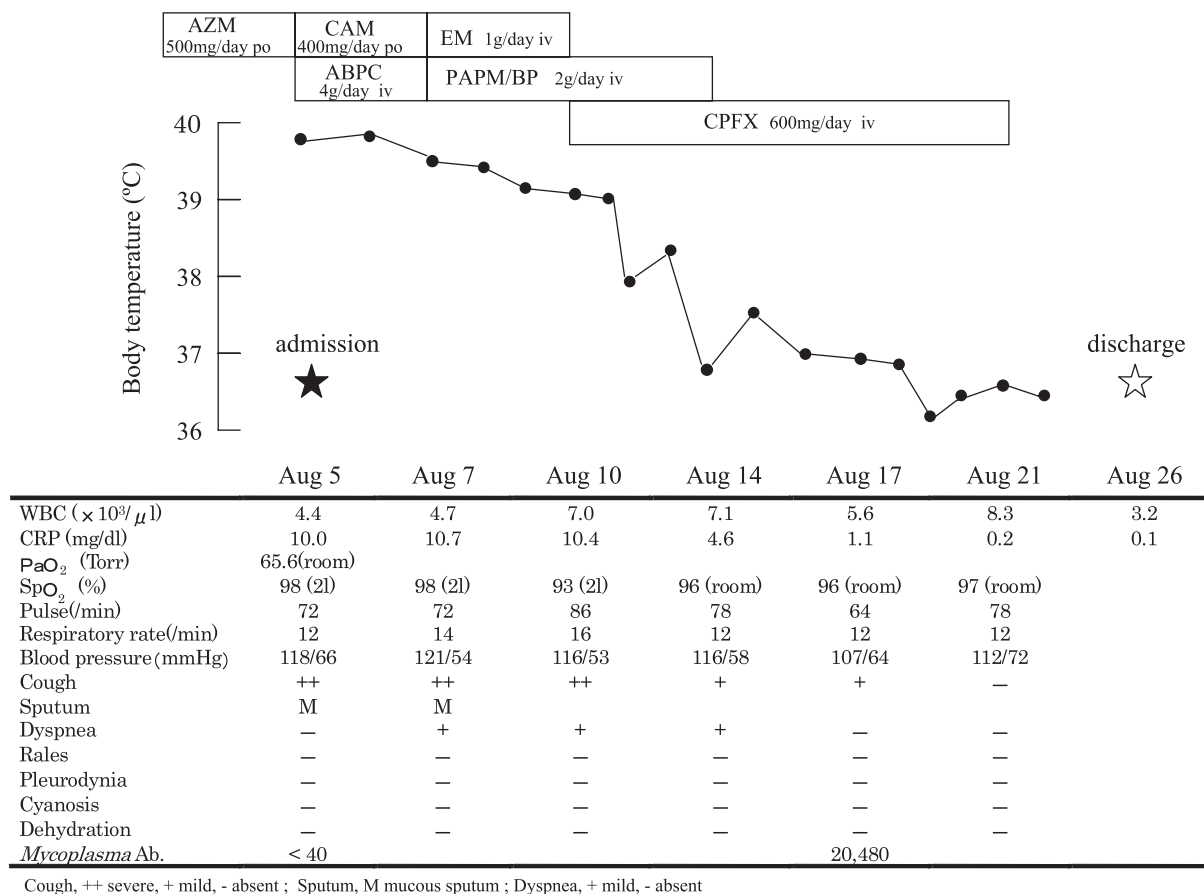


Fig. 2 Clinical course after admission

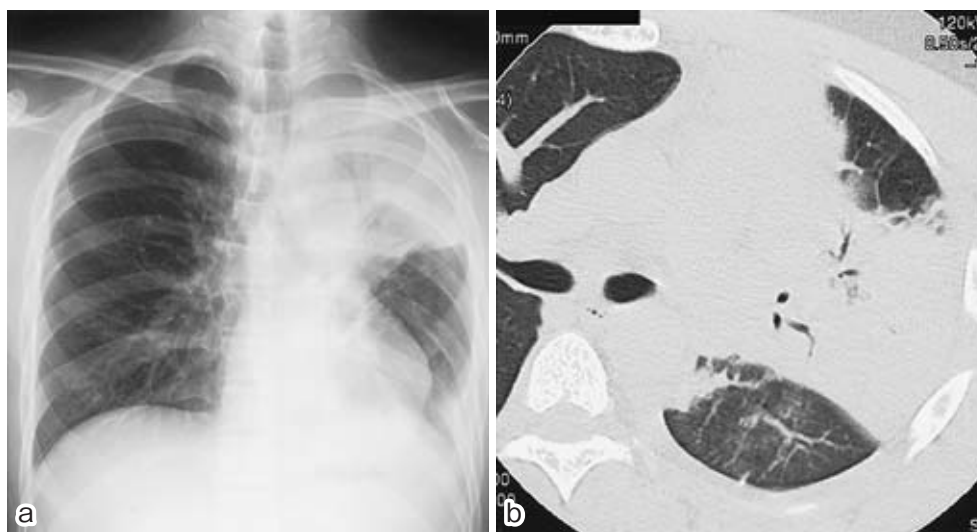


Fig. 3a, b Chest radiograph on the 6th day after admission. Consolidation extended not only to the upper segment but to the lingular segment in the left upper lobe.

止し CFX 単独投与とした。

8月17日の最高体温 37.0°C, 白血球数 5,600/ $\mu\text{L}$ , CRP 1.1mg/dL, 咳嗽は改善し, 一時認めた呼吸困難は改善

した。また左上肺野の無気肺を含む陰影の改善がみられた (Fig. 4) ことから, 8月21日に CFX 投与を中止した。投与中止後も症状の悪化はみられないため, 入院よ



Fig. 4 Chest radiograph on the 17th day after admission showing improvement of the consolidation.

り 22 日目 (8 月 26 日) に退院となった。

入院 13 日後に行なった血清検査でレジオネラ抗体は陰性 (64 倍未満) であったが、マイコプラズマ抗体価が 20,480 倍に上昇していたことから、本症例はマクロライドが無効のマイコプラズマ肺炎と診断した。

## 考 察

本症例は入院時一般細菌と非定型病原体との複数菌感染症を疑い、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用を開始した。

入院時検査でマイコプラズマ血清抗体は 40 倍未満であり、マイコプラズマ肺炎の診断はできなかったが、入院初期から非定型肺炎の可能性を考えた治療方針を立てた。マイコプラズマ肺炎の診断は喀痰から原因病原体を直接証明する、血清抗体価の有意な上昇を認める、あるいは迅速診断キットにより行われる。血清抗体価を調べる方法、特にペア血清による抗体検査は高い信頼性のある診断方法であると考えられているが、病初期には抗体価が上昇せず初診時に確定診断がつかないことが多い。また、成人ではマイコプラズマ IgM 抗体を検出する迅速診断キットが利用できるようになったが IgM 抗体の反応が弱い見逃される可能性がある<sup>7)</sup>。したがってマイコプラズマ肺炎の可能性を臨床的に判断し、より早期に適切な抗菌薬を選択しなければならない。

本症例は入院時は軽症であり  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬を投与したにもかかわらず、症状の改善がみられず画像所見が悪化したので CFX 点滴投与に変更して改善がえられた。経過中にマイコプラズマ抗体が陽性となったことから、病原体は分離できてい

ないがマクロライドが無効のマイコプラズマ肺炎と診断した。

近年、マクロライド耐性の *M. pneumoniae* の分離率が 20% と増加していることが報告されている<sup>23)</sup>。しかし、本病原体による感染症では耐性菌による肺炎であっても、マクロライド系抗菌薬の有する抗炎症作用、特にインターロイキン 8 (IL-8) 産生抑制効果により実際の臨床現場では奏効する場合も少なくない<sup>27)</sup>。しかし、感受性菌に比べて耐性菌感染症ではマクロライド系抗菌薬使用開始から解熱に至るまでの (有熱) 期間が延長することが報告されている<sup>3)</sup>。また、マクロライド系抗菌薬が無効な場合では、他の抗菌薬に変更する割合が感受性菌の 3.8% に比較し耐性菌では 63.8% と明らかに高くなることが報告されている<sup>3)</sup>。このため、マクロライド系抗菌薬を 3 日間投与しても症状の改善がみられない場合には、全身状態を考慮したうえで、速やかにテトラサイクリン系抗菌薬やフルオロキノロン系抗菌薬への変更が必要であると考えられる。本症例でも、マクロライド系抗菌薬による初期治療で効果が不十分であったため、早期に CFX に変更したことが良い結果につながったものと考えられる。

入院時の喀痰検査で白血球によるグラム陰性桿菌の貪食像がみられたので、非定型肺炎病原体を含めた複数菌感染ではないかと考えたが、入院後の喀痰検査で *H. parainfluenzae* が検出されたのみであり原因菌を同定することはできなかった。

CFX などのフルオロキノロン系薬は近年増加が報告されている  $\beta$  ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) にも強い抗菌活性を有している<sup>8)</sup>。マイコプラズマ肺炎は若年者だけでなく、高齢者にもみられ、複数菌感染症として発症する 경우가少ない。Saito らの調査<sup>9)</sup> によればマイコプラズマ肺炎の 1/3 の症例が肺炎球菌を始めとする複数菌感染である。またマイコプラズマは細胞壁を欠くために、細菌感染症に汎用される  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬が無効であり、複数菌感染症の治療には抗菌薬の選択が重要なポイントとなる。致死的な重症例の報告もあり<sup>10)</sup>、初期治療が予後を左右する場合もある。Gleason ら<sup>11)</sup> は高齢者肺炎に対して、フルオロキノロン系抗菌薬単独の治療効果は  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用療法と同等あるいは同等以上の効果を期待できることを報告している。非定型肺炎のみならず、細菌性肺炎か非定型肺炎かの鑑別が困難な症例や原因菌を推定できない症例、また複数菌感染が疑われる症例には、エンピリック治療薬として、フルオロキノロン系抗菌薬を初期から使用することも選択肢の一つと考えられる。

## 引用文献

- 1) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients; a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 1998; 114: 1588—1593.
- 2) Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, et al. Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4624—4630.
- 3) Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, et al. Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 709—712.
- 4) 杉山温人. 若年者マイコプラズマ肺炎に対して注射用シプロフロキサシン (CPFX) が著効を示した1例. *Pharma Medica* 2002; 20: 158—162.
- 5) 水口正義, 田口善夫, 種田和清, 他. Ciprofloxacin 静脈内投与にて奏効した重症マイコプラズマ肺炎の1例. *化学療法の領域* 2002; 18: 101—105.
- 6) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 東京, 2007.
- 7) 成田光生. マイコプラズマ肺炎—診断と耐性菌に関する話題を中心に—. *日本胸部臨床* 2005; 64: 778—786.
- 8) 吉田 勇, 藤村享滋, 地主 豊, 他. 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス. *日本化学療法学会雑誌* 2006; 54: 355—377.
- 9) Saito A, Kohno S, Matsushima T, et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12: 63—69.
- 10) 宮原庸介, 高柳 昇, 窪田素子, 他. マイコプラズマ肺炎90例の重症度・治療・予後に関する検討. *日呼吸会誌* 2005; 44: 607—612.
- 11) Gleason PP, Meehan TP, Fine JM, et al. Associations between initial antimicrobial therapy and medical outcomes for hospitalized elderly patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2562—2572.

## Abstract

**A case of macrolide-ineffective *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia successfully treated with intravenous ciprofloxacin**

Keiji Sogen, Makoto Tanaka, Kanae Muraoka, Takemasa Matsumoto,  
Motokimi Shiraishi, Ryutaro Aramaki, Chikara Yoshimura,  
Fumio Yamamoto, Takashige Kuraki and Kentaro Watanabe  
Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University School of Medicine

A 18-year-old man complaining of remittent fever and nonproductive cough visited a nearby clinic. He did not recover despite treatment of oral azithromycin. We admitted him because his chest radiograph showed consolidation in the left upper lung field. We diagnosed his pneumonia as co-infection by non-bacterial and bacterial pathogens, and initiated treatment with intravenous ampicillin and oral clarithromycin. On the 3<sup>rd</sup> day after admission his symptom had not improved, so his treatment was changed to intravenous panipenem/betamipron and erythromycin. Ciprofloxacin was administered intravenously because consolidative shadows with atelectasis increased on the chest radiograph on the 6<sup>th</sup> day. Clinical symptoms such as fever, CRP and chest radiograph findings were rapidly improved after the start of ciprofloxacin treatment. He was discharged on the 22<sup>nd</sup> hospital day. Since serum antibody titer against *Mycoplasma pneumoniae* was elevated to  $\times 20,480$  on the 13<sup>th</sup> hospital day, it is confirmed that causative pathogen was macrolide-ineffective *Mycoplasma Pneumoniae*.