

●症 例

Stevens-Johnson 症候群を診断契機としたマイコプラズマ細気管支炎

横尾 慶紀 宮島さつき 夏井坂元基
池田貴美之 山田 玄 高橋 弘毅

要旨：症例は16歳、男性。咳嗽にて近医受診し、急性上気道炎の診断でアセトアミノフェン等を処方された。その後、皮膚粘膜症状が出現し、薬剤起因性 Stevens-Johnson 症候群 (SJS) の疑いで札幌医科大学付属病院に入院した。胸部 X 線写真で異常は認めなかったが、経皮酸素飽和度低下、胸部 CT にて細気管支炎所見、マイコプラズマ抗体価高値を認め、SJS 発症にマイコプラズマ細気管支炎が関与したと考えられた。ステロイドと抗菌薬投与により病状は改善した。胸部 X 線写真で異常のない SJS であっても、マイコプラズマ感染の検索は重要である。

キーワード：Stevens-Johnson 症候群、細気管支炎、マイコプラズマ、ステロイド

Stevens-Johnson syndrome, Bronchiolitis, *Mycoplasma pneumoniae*, Steroid

緒 言

Stevens-Johnson 症候群 (SJS) は発熱とともに全身の皮膚・粘膜に紅斑、水疱やびらんなどの病変を呈する重篤な皮膚粘膜疾患である。致死率が6.3%と高く¹⁾、眼や口唇などの粘膜症状が強い場合にはしばしば後遺症を残すことがある。SJS の原因の多くは薬剤性であるが、感染症も主要な原因の一つとされ、特に *Mycoplasma pneumoniae* 感染との関連が報告されている^{2)~4)}。一方、*M. pneumoniae* は市中肺炎の起病菌の30~40%を占め⁵⁾、その感染により難治性咳嗽などの呼吸器症状のほかに、肝機能障害、皮膚症状、神経症状などの多彩な肺外症状を呈することが知られている⁶⁾。また、本症例のように *M. pneumoniae* 感染によって細気管支炎主体の肺病変を呈する症例がある⁷⁾。マイコプラズマ肺炎・細気管支炎に SJS を合併する頻度は明らかではないが、SJS の発生頻度が人口100万人あたり年間1~6人であることから推定し、きわめてまれと考えられる。

今回、SJS の発症が契機となり胸部 CT 検査を施行し、マイコプラズマ細気管支炎の診断に至った症例を経験したので報告する。

症 例

患者：16歳、男性。

主訴：咳嗽、発熱、口唇・口腔粘膜・尿道口のびらん、眼瞼結膜の充血。

既往歴・アレルギー歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

職業歴：学生。

現病歴：2011年12月末より発熱、咳嗽を認めたために近医を受診した。急性上気道炎と診断され、アセトアミノフェン (acetaminophen) 等を処方された。その2日後から眼球結膜の充血、口唇のびらんが出現したため、同医を再度受診したところ、SJS の診断にて2012年1月初頭に札幌医科大学付属病院皮膚科に紹介入院となった。入院後、呼吸困難が出現し、内科を紹介受診した。

入院時現症：身長172cm、体重72kg、血圧156/84mmHg、脈拍70/min・整、体温38.6℃、室内気での経皮酸素飽和度91%、意識清明、両側眼球結膜と眼瞼結膜の充血を認めたが、角膜障害は認めなかった。口唇・口腔粘膜全体のびらん・膿苔、尿道口のびらんと認められた。皮膚所見 (Fig. 1) では右上腕に2ヶ所、前頸部の1ヶ所に小豆大の暗赤色紅斑を認めたが、全身の多形滲出性紅斑は認めなかった。

胸部聴診上、心音・呼吸音、腹部所見、神経学的所見のいずれも異常なく、ばち指も認めなかった。

入院時血液検査所見 (Table 1)：白血球数は6,100/ μ l と正常範囲内であったが、CRP は18.95mg/dl と高値で

連絡先：横尾 慶紀

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西16丁目
札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座
(E-mail: keiki@sapmed.ac.jp)

(Received 3 Dec 2012/Accepted 21 Feb 2013)



Fig. 1 The patient had erosion at his lips and oral mucosal membranes (A) and erythema at the neck (B).

Table 1 Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Mycoplasma Ab. (PA)	×5,120
WBC	6,100/ μ l	T.P.	8.2 g/dl	HSV-Ab. IgM	0.55
Neu	59.6%	Alb	4.1 g/dl	HSV-Ab. IgG	55.6
Lym	24.3%	T.Bi	0.9 mg/dl		
Mon	13.8%	AST	46 IU		
Eos	0.7%	ALT	30 IU		
Bas	1.6%	LDH	311 IU		
RBC	626×10^3 / μ l	ALP	221 IU		
Hgb	17.8 g/dl	Ca	9.1 mEq/L		
Hct	49.7%	BUN	23 mg/dl		
PLT	35.3×10^3 / μ l	Cre	1.2 mg/dl		
		Na	133 mEq/L		
Urinalysis		K	3.5 mEq/L		
Glucose	(-)	Cl	92 mEq/L		
Protein	(-)				
Blood	(-)	Serological tests			
		CRP	18.95 mg/dl		

あった。AST, LDH も軽度上昇し、軽度の肝機能障害を示した。MP 抗体が5,120 倍と著しく上昇していたが、単純ヘルペスの抗体価は上昇していなかった。また、胸部 X 線写真に異常を認めなかった (Fig. 2)。呼吸機能検査は開口障害のために施行できなかった。

臨床経過：現病歴および身体所見より、入院時点では薬剤による SJS の発症を疑った。入院時に右上腕部紅斑より施行したパンチ生検では、表皮の壊死、真皮浅層の血管周囲性のリンパ球浸潤、浮腫を認め、SJS として矛盾しない病理所見であった (Fig. 3)。炎症所見は顕著であったが、薬剤起因性 SJS を疑ったため、抗菌薬は使用せずにステロイド療法 [プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 50 mg] を開始した。また、SJS による眼球結膜の合併症予防の目的でステロイド点眼薬 [フルオロメトロン (fluorometholone)] を投与した。口唇・口腔粘膜のびらんは重症で、開口障害を伴い、飲水・食事摂取が困難であったため、経静脈栄養を行った。

入院時の胸部 X 線写真には異常所見を認めなかったが、

マイコプラズマ抗体が高値であること、経皮酸素飽和度低値が持続したことから、第3病日に胸部 CT 検査を施行したところ、両側肺に気管支壁の肥厚および右下葉を主体とする経気道散布性の微細粒状影を認め、*M. pneumoniae* 感染による細気管支炎と診断した (Fig. 4)。SJS の原因として薬剤に加えて *M. pneumoniae* 感染の関与が疑われたため、第3病日からレボフロキサシン (levofloxacin) 500 mg/日の静脈内投与を開始し、第4病日からはミノサイクリン (minocycline) 200 mg/日を併用した。また、ウイルス感染症の可能性も考えて、免疫グロブリン製剤 (5 g/日×3 日) も投与した。第5病日より皮膚・口腔粘膜障害は改善傾向を示し、経口栄養剤の摂取も可能となった。第15病日に測定したマイコプラズマ抗体は10,240 倍に上昇していたが、症状が改善してきたため、抗菌薬を経口投与に変更した。また、PSL を漸減し、第19病日には抗菌薬を中止、第28病日に退院した。2012年3月 (ステロイド中止1ヶ月後)、薬剤と SJS の関連を調べるため、前医で処方されたジメモ



Fig. 2 Chest X-ray film on admission, showing no evidence of abnormality.

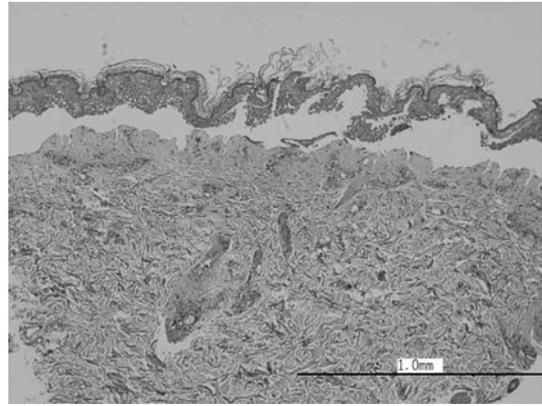


Fig. 3 Hematoxylin and eosin staining of a biopsy specimen of the skin lesion revealing necrotic keratinocytes with upper dermal lymphocyte infiltration (10×200).

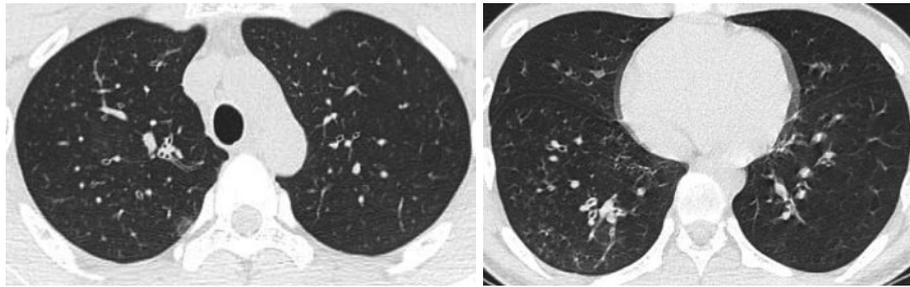


Fig. 4 Chest CT on the third hospital day shows centrilobular small nodules and bilateral bronchial wall thickening.

ルファンリン酸塩 (dimemorfan phosphate) [アストミン® (Astomin®)], アンブロキシール [ムコソルバン® (Mucosolvan®)] およびアセトアミノフェン [カロナル® (Calonal®)] のパッチテストを施行したが、いずれも陰性であった。以上より、本症例の最終診断をマイコプラズマ細気管支炎に続発したSJSとし、*M. pneumoniae* 感染がSJS発症の契機になったと推定した。

考 察

SJSは薬剤や感染などにより惹起されるが、小児と成人で原因の割合が異なることが指摘されている。相原ら⁸⁾の報告によると、成人では薬剤76.9%、感染症12.5%であったが、小児では薬剤が48.8%、感染症39.8%、と成人よりも感染症の比率が高い。感染因子としては、*M. pneumoniae* が16%と最も多く、次に単純ヘルペスの関与が多いとされている⁹⁾。本症例の原因については、前医では薬剤性を疑ったが、経皮酸素飽和度の低下、マイコプラズマ抗体価の上昇、胸部CT所見を総合的に考慮し、*M. pneumoniae* 感染症に起因するSJSと考え治療

を行った。また、薬剤性SJSを鑑別する目的で、病状が十分に改善した後に前医で投与されていた被疑薬のパッチテストを行い、すべて陰性であることを確認した。薬疹におけるパッチテストの陽性率は、原因薬剤や発疹型別に異なり、本症例の被偽薬の一つであるアセトアミノフェンによる薬剤性SJSでは、パッチテスト陽性率は比較的高く、33.3%と報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。アセトアミノフェン以外の被偽薬のパッチテスト陽性率は検索しえなかったが、きわめて低いものと予想された。薬剤および*M. pneumoniae* 感染が複合的に影響した可能性は否定できないが、細気管支炎像、マイコプラズマ抗体価高値および被偽薬に対するパッチテスト陰性などの結果から、薬剤性SJSを除外した。

細気管支炎を胸部X線検査で検出することは困難であることが多い。よって、SJSに呼吸器症状を伴う場合、本症例のように胸部X線写真に異常がなくても、感染症を鑑別するために胸部CT検査を積極的に施行する必要があると思われる。

M. pneumoniae 感染によって発症したSJSの臨床的

特徴について、Kunimi ら²⁾は、薬剤性 SJS に比較して発症年齢が若年であること、眼病変の合併が多いこと、呼吸器症状を呈するにもかかわらず胸部 X 線所見に乏しいことなどを提示している。本症例もこの特徴に合致しており、若年発症、眼病変の合併、呼吸困難と酸素飽和度の低下を示し、胸部 X 線写真では異常を認めなかった。

M. pneumoniae 感染を契機とする SJS 発症の機序は明らかではないが、機序を示唆する幾つかの報告がある。通常の肺炎が病原体による直接障害による結果であるのに対して、マイコプラズマ肺炎は宿主由来の IL-8 や IL-18 などのサイトカインを介する過剰な免疫反応に基づく病態であると考えられている¹²⁾¹³⁾。Narita⁶⁾はマイコプラズマ肺炎の肺外病変の形成機序として、直接型、間接型および血管閉塞型の 3 型に分類している。そのなかで皮膚病変の形成機序としては、水疱から *M. pneumoniae* を分離した報告¹⁴⁾があることなどから、傷害された気道上皮の細胞間隙から *M. pneumoniae* が血中に流入、皮膚組織に到達した後に局所でサイトカインを誘導し、炎症を起こす直接型の機序を推定している。また *M. pneumoniae* 感染では、感染後の免疫過剰応答が、CD8 陽性細胞障害性 T 細胞の過剰活動を誘導する¹⁵⁾。同様に SJS および重症薬疹においても細胞障害性 T 細胞が重要な役割を担っていることから¹⁶⁾、*M. pneumoniae* 感染により過剰に活性化された細胞障害性 T 細胞が表皮へと誘導されることで壊死を招き、SJS を発症すると思われる。

SJS の治療方法について、厚生労働省の治療マニュアルでは、重症薬疹の治療と同様にステロイド、免疫グロブリン製剤および二次感染防止のための抗菌薬などの投与を推奨しているが¹⁷⁾、*M. pneumoniae* 感染に伴う SJS への対応については記載されていない。症例報告では *M. pneumoniae* 感染に伴う SJS に対して、抗菌薬とステロイドを併用した報告、または単独で使用した報告、免疫グロブリン療法を併用した報告があり、それらには一貫性がみられない^{2)~4)}。一方、*M. pneumoniae* 感染により、細胞性免疫が過剰応答を示し重症化したと考えられるマイコプラズマ肺炎には抗菌薬とステロイドの併用が有効であるとする考え方が有力である¹⁸⁾¹⁹⁾。また、マイコプラズマ肺炎の動物実験モデルにおいて、ステロイド単独使用が菌の全身散布を促進することが示されているため、ステロイド単独での治療は推奨されず²⁰⁾、抗菌薬の併用が必要と考えられる。したがって、*M. pneumoniae* 感染に伴う SJS の治療には、除菌のための抗菌薬と、過剰な免疫反応による皮膚・粘膜症状を制御するためのステロイドを併用することが適切と思われる。

今後、症例が蓄積されることより、*M. pneumoniae* 感

染を契機に発症する SJS の病態がさらに詳細に解明され、それに基づいた診断および治療指針が策定されることに期待したい。

謝辞：病理学的検討を担当いただいた札幌医科大学附属病院病理部 計良淑子先生、長谷川匡先生、皮膚病変に対してご加療いただいた同院皮膚科学講座 肥田時征先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 相原道子, 池澤善郎. 本邦における toxic epidermal necrolysis (TEN) 死亡例の臨床的検討—TEN 生存例 189 および Stevens-Johnson syndrome (SJS) 死亡例との比較検討—. 日皮会誌 2002; 109: 1581-90.
- 2) Kunimi Y, Hirata Y, Aihara M, et al. Statistical analysis of Stevens-Johnson syndrome caused by *Mycoplasma pneumoniae* infection in Japan. *Allergology International* 2011; 60: 525-32.
- 3) Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Antunes A, et al. An unusual form of Stevens-Johnson syndrome with subcorneal pustules associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatric Dermatology* 2000; 17: 202-4.
- 4) Birch J, Charmin S, Duerst R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and atypical Stevens-Johnson syndrome in a Hematopoietic stem cell transplant recipient. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50: 1278-9.
- 5) 泉川欣一. 成人型マイコプラズマ肺炎の臨床と劇症マイコプラズマ感染症. *臨床と微生物*. 2003; 30: 53-61.
- 6) Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother* 2010; 16: 162-9.
- 7) 中谷龍王. 臨床的に重要な肺炎の治療の原則と実態. *Med Pract* 1998; 15: 331-4.
- 8) 相原道子, 相原雄幸, 池澤善郎. 小児の Stevens-Johnson 症候群—成人例との比較検討—. *日皮会誌* 2005; 115: 135-143.
- 9) 横井 清. 多形紅斑と単純ヘルペスウイルス. *医のあゆみ* 1996; 178: 234-23.
- 10) 石川江里子, 河内繁雄, 斎田俊明. 薬疹の原因薬剤同定におけるパッチテストの意義. *西日皮* 2006; 68: 59-63.
- 11) 中村和子, 相原道子, 池澤善郎, 他. 薬疹を疑った場合に行う検査 パッチテスト, 光パッチテスト.

- 池澤善郎, 相原道子編. 薬疹のすべて. 東京: 南江堂. 2008; 42-6.
- 12) Narita M, Tanaka H, Abe S, 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 2000; 7: 909-14.
 - 13) Narita M, Tanaka H, Yamada S, et al. Significant role of interleukin-8 in pathogenesis of pulmonary disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection. Clin Diagn Lab Immunol 2001; 8: 1028-30.
 - 14) Meseguer MA, deRafael L, Vidal ML. Stevens-Johnson syndrome with isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from skin lesions. Eur J Clin Microbiol 1986; 5: 167-8.
 - 15) Tanaka H, Narita M, Teramoto S, et al. Role of interleukin-18 and T helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. Chest 2002; 121: 1493-7.
 - 16) 小豆澤宏明. 中毒性表皮壊死症 (TEN) の発症機序. J Environ Dermatol Cutan Allergol 2010; 4: 137-42.
 - 17) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル ステイブンス・ジョンソン症候群. 2006. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a01.pdf>
 - 18) 小杉依子, 桂 秀樹. 適切な抗菌薬投与にもかかわらず重症化したマイコプラズマ肺炎の1例. 日呼吸会誌 2009; 47: 471-5.
 - 19) Lee KY, Lee HS, Hong JH, et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 263-8.
 - 20) 田中裕士, 岡田春夫, 山岸雅彦. マイコプラズマ肺炎における Predonisolone の投与意義. 日胸疾患会誌 1994; 32: 42-7.

Abstract

A case of Stevens-Johnson syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection

Keiki Yokoo, Satsuki Miyajima, Motoki Natsuizaka, Kimiyuki Ikeda,
Gen Yamada and Hiroki Takahashi

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

A 16-year-old male consulted a former doctor because of cough, which was diagnosed as a common cold. After taking medicine, including acetaminophen, he developed mucocutaneous lesions and high fever, which was suspected to be Stevens-Johnson Syndrome (SJS) associated with legal drugs, and he was admitted to our hospital. Although chest X-ray showed no abnormal findings, a decrease of oxygen saturation and a high titer of blood serum antibody against *Mycoplasma pneumoniae* were found. Moreover, chest CT showed bronchiolitis. *M. pneumoniae* infection was considered to be a cause of SJS, in addition to the drugs. After steroids and antibiotics were administered, mucocutaneous lesions and bronchiolitis had gradually improved. Because results of a patch test for the suspected drugs were negative, he was diagnosed as SJS associated with *M. pneumoniae*. Examination for detection of *M. pneumoniae* infection is important even in SJS without an abnormality of a chest X-ray.