マイコプラズマ感染症による 高サイトカイン血症にて横紋筋融解症・ 急性腎障害を呈し、血液濾過透析により 早期に改善した1例

中村 和憲¹⁾ 伊藤 亮治¹⁾ 富田 晃史¹⁾ 大木 里花子²⁾ 十倉 満¹⁾ 持田 泰寛²⁾
北川 泉¹⁾ 守矢 英和²⁾ 日高 寿美²⁾ 大竹 剛靖²⁾ 小林 修三²⁾

要 旨

32歳、男性。発熱・下肢痛を主訴に救急外来を受診。肺炎・横紋筋融解症の診断にて入院し、腎機能障害と無尿を認め、血液濾過透析が施行された。肺炎の原因菌はマイコプラズマと判明し、横紋筋融解症はIL (interleukin)-6やIL-18が高値であったことから、高サイトカイン血症による肺外症状と考えられた。血液濾過透析は腎代替療法としてだけでなく、ミオグロビンやサイトカインを除去することにより、腎機能を速やかに改善させた可能性が示唆された。

〔日内会誌 107 : 284~291, 2018〕

ポイント

- ・マイコプラズマ感染症の肺外症状として、横紋筋融解症は稀である。
- ・マイコプラズマ感染症による横紋筋融解症の原因として、炎症性サイトカイン過剰放出による蛋白融解が考えられている。
- ・血液濾過透析は、急性腎障害に対する治療と共に、マイコプラズマ感染症による高サイトカイン血症にも有効であった。

Key words マイコプラズマ感染症, 横紋筋融解症, 血液濾過透析, 急性腎障害

はじめに

マイコプラズマ感染症は、皮疹や関節痛、消化器症状等、多彩な肺外症状を来すが、多くは良好な経過をたどることが知られている。ごく稀ではあるが、マイコプラズマ感染症が横紋筋融解症の原因となり得ることが知られてお

り、重篤な横紋筋融解症では、急性腎障害を来し透析を要する場合もあり、注意を要する。

症例

患者：32歳、男性。主訴：発熱、下肢痛。現病歴：入院2日前に乾性咳嗽、40℃の発熱があ

〔第630回関東地方会（2017/02/11）推薦〕〔受稿2017/09/08、採用2017/11/16〕

¹⁾ 湘南鎌倉総合病院総合内科, ²⁾ 同 腎臓病総合医療センター

Case Report : A case of early improvement of rhabdomyolysis and acute kidney injury by hemodiafiltration that was caused by hypercytokinemia with *Mycoplasma* infection.

Kazunori Nakamura¹⁾, Ryoji Ito¹⁾, Akihiro Tomita¹⁾, Rikako Ohki²⁾, Michiru Tokura¹⁾, Yasuhiro Mochida²⁾, Izumi Kitagawa¹⁾, Hidekazu Moriya²⁾, Sumi Hidaka²⁾, Takayasu Ohtake²⁾ and Shuzo Kobayashi²⁾ : ¹⁾ General Internal Medicine, Shonan Kamakura General Hospital, Japan and ²⁾ Kidney Disease and Transplant Center, Shonan Kamakura General Hospital, Japan.

図1 胸部X線画像
明らかな肺炎像は認めない。

り、その後、咽頭痛、頭痛が出現した。入院1日前に当院救急外来を受診し、急性上気道炎の診断で帰宅となった。しかし、入院当日に下肢痛が出現し歩行困難となり、救急要請。既往歴：適応障害。家族歴：特記すべき事項はなし。生活歴：喫煙歴なし、機会飲酒。周囲に感冒症状の流行なし。動物・植物との接触なし。海外渡航歴なし。身体所見：意識清明。身長180 cm、体重104.3 kg、BMI 32.2。体温39.3℃。脈拍112回/分、整。血圧120/75 mmHg、呼吸数28/分。SpO₂ 99%（大気下）。咽頭発赤なく、扁桃腫脹なし。肺胞呼吸音は清、心音に異常所見なし。体表に皮疹なし。左大腿内側の把握痛を著明に認めた。内服薬：入院1年前にエススタロプラム（SSRI）を2カ月間のみ使用したが、以降、それ以外には薬剤・サプリメントは服用なし。

【ポイント】 身体所見や生活歴、使用薬剤に特記すべき事項はなし。

血液検査所見：Hb 16.6 g/dl、白血球10,500/ μ l（好中球87.0%、リンパ球7.6%）、血小板16.7万/ μ l、CPK 30,150 U/l、BUN 11.7 mg/dl、Cr 1.01 mg/dl、総ビリルビン1.8 mg/dl、AST 543 U/l、ALT 161 U/l、LD 395 U/l、Na 135 mEq/l、K 3.7 mEq/l、Cl 101 mEq/l、CRP 6.166 mg/

図2 胸部CT画像
左肺S10領域に浸潤影あり。

dl、ミオグロビン47,000 ng/ml、アルドラーゼ174.6 U/l。尿検査所見：蛋白2+、潜血3+、尿中赤血球1個未満/1視野、尿中白血球1個未満/1視野、尿蛋白307.0 mg/dl、尿中Cr 87.2 mg/dl、尿中ミオグロビン980,000 ng/ml、尿中 β 2ミクログロブリン48,624.1 μ g/l、NAG 48.0 U/l。感染症迅速検査：尿中肺炎球菌抗原陰性、尿中レジオネラ抗原陰性。喀痰グラム染色：Geckler 3、グラム陽性球菌2+、白血球2+。血液培養、尿培養は陰性。

【ポイント】 炎症反応高値・高度の横紋筋融解症と、肝酵素上昇、蛋白尿を認めた。

胸部X線画像では明らかな肺炎像は認めない（図1）。胸部CT（computed tomography）画像では左肺S10領域に浸潤影を認めた（図2）。

【ポイント】 肺炎像のほか、異常所見は画像上認めない。

臨床経過

胸部CT画像より肺炎像を認め、市中肺炎として抗菌薬治療を開始した。入院当日より細胞外液を負荷し、セフトリアキソン（ceftriaxone：CTRX）2 gを24時間おきに、アジスロマイシン（azithromycin：AZM）500 mgを24時間おきに3日間投与としたが、入院翌日には血清Cr 6.69 mg/dlまで上昇し、1日尿量は75 mlまで減

図3 入院後経過

少した。さらに、CPKは131,280 U/l、ミオグロビン値は49,000 ng/mlまで上昇し、横紋筋融解症による急性腎障害と考えられた。細胞外液負荷を継続しつつ、輸液スペースの確保の目的と、血液濾過透析により横紋筋融解症による急性腎障害の改善が得られた報告例がある¹⁾ことから、同日より血液濾過透析を開始した。AZM耐性の非定型肺炎のカバーを目的に、第3病日から抗菌薬をAZMよりレボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）250 mg 48時間おきに投与変更した。第10病日にはCPKは171 U/ml、血中ミオグロビン値は181 ng/mlまで低下した。抗菌薬については第14病日に投与終了とした。第3病日に肺炎精査目的に提出した喀痰マイコプラズマLAMP（loop-mediated isothermal amplification）法の結果は陽性であったが、マイコプラズマ抗体価は40倍未満であった。その後、第23病日に再検したところ、マイコプラズマ抗体価は1,280倍と上昇した。

ポイント LAMP法の結果と抗体価に解離があり、ペア血清を測定した。診断はマイコプラズマ肺炎と横紋筋融解症とした。

Coxsackieウイルス抗体やクラミジア抗体も陰性であり、マイコプラズマ肺炎の診断となっ

た。第21病日には尿量が確保され、血清Cr値の改善を認めたため、血液濾過透析を終了とした（図3）。後日、第4病日に提出した血液検査にてIL（interleukin）-6 38 pg/ml（基準値8 pg/ml未満）、IL-18 462 pg/ml（基準値なし）であった。

考察

マイコプラズマ感染症の肺外症状について統計学的な報告はなされていないが、紅斑や水疱等の皮膚病変をはじめ、関節痛や肝機能障害、脳炎・脊髄炎、溶血性貧血等、多彩な臨床症状を呈することが知られている。横紋筋融解症も運動器系の肺外症状の1つではあるものの、十数例報告されている程度と稀な症状とされている（表）²⁻⁶⁾。高柳らは自施設にて横紋筋融解症を合併した市中肺炎症例25例を比較検討したところ、原因微生物の44%にレジオネラ菌、24%にインフルエンザウイルスを認めたが、マイコプラズマ肺炎は8%程度と少数例であったと報告している⁷⁾。同報告にて肺炎球菌や黄色ブドウ球菌が原因微生物である場合、そのほぼ全例にて血液培養で菌が証明されており、菌血症を伴っている可能性が高いと考えられた。レ

表 過去に報告された横紋筋融解症をきたしたマイコプラズマ感染症 12 例と本症例の比較^{2)~6)}

報告例	性別	年齢	CK 値(最高値) [U/l]	透析	その他治療	合併症	予後
Rothenstein and Kenny	女性	28	>40,000	なし	メチルプレドニゾロン	なし	良好
Decaux et al	男性	60	2,900	あり	換気補助	腎機能障害, 筋疲労による呼吸不全	良好
Berger and Wadowsky	女性	15	1,074,240	なし	抗菌薬, 点滴	腎機能障害	良好
Daxbock et al	男性	55	792	あり	換気補助, 抗菌薬, 肺移植	腎機能障害, 壊死性肺炎, 肺移植後の肺出血	死亡
Minami et al	男性	4	142,459	なし	抗菌薬, 換気補助, 点滴	呼吸不全	良好
Gupta et al	女性	25	77,700	あり	抗菌薬, 換気補助	腎機能障害, 呼吸不全	良好
Weng et al	男性	4	15,855	なし	グロブリン投与, 点滴	なし	良好
Khan and Sayed	男性	37	14,220	なし	抗菌薬, 点滴	腎機能障害	良好
Sertogullarindan et al	女性	25	51,226	なし	抗菌薬, メチルプレドニゾロン	筋力低下	良好
Oishi et al	女性	7	12,159	なし	抗菌薬, メチルプレドニゾロン	なし	良好
Park et al	男性	12	28,310	あり	挿管, 人工呼吸	急性肝不全, 急性腎不全, DIC	死亡
芳野ら	男性	41	1,880	なし	抗菌薬, メチルプレドニゾロン	なし	良好
中村 (本症例)	男性	35	131,280	あり	抗菌薬, 点滴	腎機能障害	良好

図 4 IL-18 とマイコプラズマ肺炎の重症化の関連 (文献 10 より引用)

PaO₂ < 70 mmHg または 14 日間以上の入院を要した例を Severe 群, それ以外を Mild 群と定義. Control 群 21 例とマイコプラズマ肺炎罹患群 21 例にて IL-18 の発現を比較した. マイコプラズマ肺炎罹患群は Control 群と比較し有意に IL-18 の上昇を認め (p < 0.001), 中でも Severe 群は Mild 群と比較しても IL-18 は高値であった (p = 0.03).

ジオネラやインフルエンザウイルス, マイコプラズマでは, 横紋筋融解症の原因については明らかとされていないことが多いが, 筋障害を来す毒素・サイトカインの産生, もしくは病原体が直接浸潤したことのいずれかが関与していると推測されている.

前者については, 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor- α : TNF- α) や IL-1, IL-18 等の炎症性サイトカインが誘導された可能性がある. これらのサイトカインは急性の蛋白融解を引き起こすと言われており, マイコプラズマ感染がその原因となることも示唆されている^{8,9)}. 特に IL-18 高値はマイコプラズマ肺炎の重症化との関連性が指摘されており, 高値の症例では広範な肺炎を来すことや入院長期化と関連するとの報告がある (図 4)¹⁰⁾.

後者については, マイコプラズマ感染症による間質性腎炎を呈した障害腎に対し, イムノペルオキシダーゼ染色によりマイコプラズマ抗原の局在を示した報告⁹⁾があり, 菌体が血中に侵入し臓器障害を来す可能性がある. 本症例で

は、マイコプラズマ感染症があったことは、ペア血清によるマイコプラズマIgGの上昇やLAMP法より診断できたが、生検による筋組織や腎組織での局在が証明されておらず、直接的な筋障害については説明できていない。

横紋筋融解症の原因については、マイコプラズマ感染症以外の感染症や薬剤、自己免疫性疾患等の原因を除外する必要がある。本症例では先行する上気道症状があり、急性の経過で横紋筋融解が進行したこと、新規薬剤はなく自己免疫性疾患や他の感染症を示唆する血液学的所見がなかったことから、マイコプラズマ感染症が原因であると判断した。

今回の症例では、高度な腎機能障害を認め、血液濾過透析を必要とした。腎機能障害の原因としては、横紋筋融解症以外に間質性腎炎、ネフローゼ症候群、IgA腎症等がマイコプラズマにより誘導されることが指摘されており、腎生検による組織診断が望ましい。本症例では腎生検は未施行であるが、ステロイド薬等の免疫抑制薬は使用しておらず、腎機能や尿所見は正常化しており、否定的と考える。

本症例では、早期に血液濾過透析を施行したことにより、腎機能が改善した可能性がある。Heyneらの研究では、横紋筋融解症による急性腎障害をきたした患者に対し、血液濾過透析を施行することでミオグロビンの血中濃度が低下し、77.8%の症例で腎機能改善が得られたことから、早期にミオグロビンを除去することによ

り、透析治療から離脱できる可能性があると報告している¹¹⁾。

マイコプラズマ感染症による横紋筋融解症は高サイトカイン血症によるものと考えられ、宿主の免疫反応が過度となり収束不能となった場合、サイトカインの過剰産生を抑制する目的でステロイド治療を選択される症例は多く、有効との報告もある²⁾。このような観点から、血液濾過透析がミオグロビンの除去のみならず、高サイトカイン血症を制御することで、腎障害の進展予防や早期改善につながる可能性が考えられる。

最終診断

→ マイコプラズマ肺炎と肺外症状による横紋筋融解症

おわりに

マイコプラズマ肺炎により高度の横紋筋融解症と腎機能障害を惹起した症例を経験した。マイコプラズマ肺炎が肺外症状として横紋筋融解症、腎機能障害を併発することがあり、留意する必要がある。

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

文献

- 1) Premru V, et al : High cut-off membrane hemodiafiltration in myoglobinuric acute renal failure : a case series. *Ther Apher Dial* 15 : 287-291, 2011.
- 2) 芳野詠子, 他 : 肺門・縦隔リンパ節腫大および横紋筋融解症を伴ったマイコプラズマ肺炎の1例. *日本胸部臨床* 75 : 106-113, 2016
- 3) Sertogullarindan B, et al : Rhabdomyolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pol Arch Med Wewn* 123 : 66-67, 2013.
- 4) Khan FY, Sayed H : Rhabdomyolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Hong Kong Med J* 18 : 247-249, 2012.
- 5) Oishi T, et al : Rhabdomyolysis associated with antimicrobial drug-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 18 : 849-851, 2012.
- 6) Park SJ, et al. Fulminant and fatal multiple organ failure in a 12-year-old boy with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Allergy Asthma Immunol Res* 4 : 55-57, 2012.
- 7) 高柳 昇, 他 : 横紋筋融解症を合併した市中肺炎. *日呼吸会誌* 43 : 731-735, 2005.
- 8) Narita M : Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother* 16 : 162-169, 2010.
- 9) Waites KB, Talkington DF : *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 17 : 697-728, 2004.
- 10) Tanaka H, et al : Role of interleukin-18 and T-helper type 1 cytokines in the development of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Chest* 121 : 1493-1497, 2002.
- 11) Heyne N, et al : High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury : a case series. *Nephron Clin Pract* 121 : c159-164, 2012.

症例掲載施設紹介

湘南鎌倉総合病院 総合内科

【施設紹介】

湘南鎌倉総合病院総合内科は、2005年4月より地域や病院のニーズに伴い、立ち上げられました。また、2012年より内科を広く研鑽する目的で内科後期研修センターを設立し、3年間で各科をローテーションする研修制度がつくられました。当院では救命救急センターで内科疾患を初期対応し、総合内科が早期に適切に診断・初期治療を行い、その後、専門的治療が必要な場合は、各専門内科がレベルの高い治療を行うという三重構造で詳細な内科医療を行っております。他科への診療依頼等の垣根は低く、グループの理念である「生命だけは平等だ」のもと、総合的・高度な診療を提供しています。急性期治療から外来・入院に至るまで、幅広く臓器横断的に診療にあたっております。

【病棟】

病床数 120 床
総合内科専属スタッフ 6 名
後期研修医 15 名

【診療実績・対象疾患】

2016年度では総合内科入院患者数は2,301人、外来患者数は41,952人で、年間救急車搬入数は13,000人を超えています。救急外来からの入院は病院全体の1/3を占めており、その7割は内科へ入院となります。また、総合内科入院の8割は救急外来からとなっています。多くの症例を経験できるということは、commonな疾患の例外症例や稀な症例にも多数触れることができるという利点があります。不明熱や食欲不振、意識障害、電解質異常等、診断困難ケースを含め、全ての内科疾患に対応する努力を重ねています。

【研修内容と到達目標】

内科全般を網羅できるよう、カンファレンスや勉強会を行っており、全人的な医療ができるよう医師を養成しております。また、教育専任医師として英国人医師であるBranch医師が常勤しており、身体診察や疾患鑑別の技法等を英語でディスカッションしながら学ぶことができ、また、英語論文の指導にもあたっています。

後期研修では専門内科研修が充実しており、各専門内科のローテーションを個々人に合わせて組んで研修を行っています。「患者さんに優しい診療」を展開するほか、「世にものを問う姿

勢」をモットーにして、内科地方会や内科学会総会のみならず、国際学会への発表を奨励し、指導を行っています。また、case report, 臨床研究にも積極的に取り組み、国内外の雑誌にも掲載されています。

ホームページ

<http://www.shonankamakura.or.jp/section/section01/>

文責：湘南鎌倉総合病院総合内科

中村 和憲/北川 泉