劇症型A群 β 溶連菌感染症を呈した肺炎の1例

細尾 咲子¹⁾ 森 伸晃²⁾ 松浦 友一³⁾ 森 直己³⁾
山田 恵里奈¹⁾ 平山 美和¹⁾ 藤本 和志¹⁾ 小山田 吉孝¹⁾

要 旨

40歳、女性。実子に続く感冒様症状を主訴に来院し、急性呼吸不全と血圧低下を伴う重症肺炎の診断で入院となった。血液培養および喀痰培養からA群溶血性レンサ球菌（group A streptococci : GAS）が分離され、劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock syndrome : STSS）と診断した。Benzyl penicillin G (PCG) とclindamycin (CLDM) による治療を開始後、薬剤性肺障害などの有害事象が生じたため、ceftriaxone (CTRX) とlevofloxacin (LVFX) に変更し、計24日間の抗菌療法により軽快した。経過中、急性腎不全を合併し、計6回の血液透析を必要とした。GASによる市中肺炎は頻度が低く、時にSTSSを合併し致死率が高い。健常人におけるSTSSの発症機序は明らかでなく、解明が待たれる。

〔日内会誌 104 : 2556～2562, 2015〕

ポイント

- ・ GASによる肺炎は、市中肺炎の1%未満と頻度が低い。
- ・ STSSを合併することがあり、30～50%と致死率が高い。
- ・ 健常人におけるSTSSの発症機序はまだ明らかでないが、菌体・宿主それぞれの要因が関与している可能性がある。
- ・ PCGとCLDMの併用やintravenous immunoglobulin (IVIG) が生存率の向上に寄与する可能性がある。

Key words A群溶血性レンサ球菌, 肺炎, STSS

はじめに

A群溶血性レンサ球菌（group A streptococci : GAS）は、急性咽頭炎や膿瘍疹などの比較的軽症の感染症から、敗血症や肺炎などの重症感染症まで、様々な病態を示し得る。GASによる肺炎は、市中肺炎の1%未満と頻度が低い¹⁾。その多くは重篤で進行が早く、約25%で劇症型溶血性レンサ球菌感染症（streptococcal toxic shock

syndrome : STSS）を合併するとされている¹⁾。STSSの致死率は約30～50%^{1,2)}と非常に高いが、その発症機序は未だ明らかになっていない。本稿では、GASによる肺炎からSTSSを呈し、抗菌療法や血液透析により救命し得た健常人の1例を提示する。GAS感染症に対する治療法や劇症化機序の検討を通して、今月の症例を学んでいただきたい。

〔第610回関東地方会（2014/11/08）推薦〕〔受稿2015/04/28, 採用2015/07/07〕

¹⁾国立病院機構東京医療センター呼吸器科, ²⁾同 総合内科, ³⁾同 腎臓内科

Case Report : A case of group A streptococcal pneumonia presenting toxic shock syndrome.

Sakiko Hosoo¹⁾, Nobuaki Mori²⁾, Tomokazu Matsuura³⁾, Naoki Mori³⁾, Erina Yamada¹⁾, Miwa Hirayama¹⁾, Kazuyuki Fujimoto¹⁾ and Yoshitaka Oyama¹⁾ : ¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Japan, ²⁾Department of General Internal Medicine, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Japan and ³⁾ Department of Nephrology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, Japan.

症例

患者：40歳，女性．主訴：発熱．現病歴：来院6日前，実子2人（3歳，5歳）に発熱，咳嗽，咽頭痛などの感冒様症状を認めた．来院4日前，本人にも同様の症状が出現した．一度解熱したが，来院前日に再度39.7℃の発熱を認め，来院当日には嘔吐や下痢も伴ったため，救急外来を受診し入院となった．

一〇メモ 周囲の感染症流行状況の問診は必須．
GAS感染症は多彩な症状を示す．

既往歴：特記すべき事項なし．生活歴：子供2人，夫と4人暮らし．専業主婦．実子の通う幼稚園では溶連菌感染症が流行していた．内服

薬：来院4日前から，1日1～2回イブプロフェン（用量不明）を内服していた．その他の常用薬なし．身体所見：意識レベルJCS 1．身長158 cm，体重49 kg．体温39.6℃．脈拍116/分，整．血圧90/60 mmHg．呼吸数30/分．SpO₂（9 l/分 40%ベンチュリーマスク）95%．咽頭発赤と両側扁桃の軽度肥大あり．両側前頸部リンパ節に圧痛あり．右中下肺野にcoarse cracklesを聴取した．心音に異常なし．四肢に浮腫や冷感はないが，capillary refilling time（CRT）は2秒以上に延長していた．血液検査所見：（第1病日）Hb 13.5 g/dl，白血球22,800/ μ l，血小板13.5万/ μ l，PT-INR 1.34，APTT 50.4秒，フィブリノゲン800 mg/dl，Dダイマー3.3 μ g/ml，BUN 42.3 mg/dl，Cr 1.93 mg/dl，LD 216 U/l，Na 138 mEq/l，K 4.0 mEq/l，CRP 30.8 mg/dl．動脈血液ガス（2 l/分 鼻カヌー）：pH 7.485，pO₂ 69.0 Torr，pCO₂ 28.7 Torr，HCO₃⁻ 21.1 mEq/l．（第2病日）プロカルシトニン41.06 ng/ml．（第4病日）ASO 368 U/ml，CH₅₀ 16.9，C3 9 mg/dl，C4 20 mg/dl，ASK 2,560倍．尿所見：尿蛋白2+，尿潜血3+．胸部単純X線撮影（**図1**）：右中下肺野に広範な浸潤影を認め，左中下肺野にも淡い濃度上昇を認める．胸部CT（**図2**）：右下葉に気管支透亮像を伴う広範な浸潤影を認め，一部には気管支肺炎を示唆する小葉中心性の陰影も認める．右優位の両側性胸水を認め，右縦隔リンパ節は腫大している．

図1 入院時胸部単純X線

図2 入院時胸部単純CT

図3 臨床経過①（抗菌療法とWBC, CRP値の推移）

【一口メモ】 典型的なGAS肺炎は気管支肺炎の形態をとるが、大葉性肺炎を示す例も散見される。

【一口メモ】 GAS肺炎では、高率に胸水貯留が認められる。

臨床経過

急性呼吸不全と血圧低下を伴う重症肺炎として、CTRXおよびLVFXによる抗菌療法を開始した。第2病日には、入院時に採取した血液培養2セットからグラム陽性球菌が検出された。最終的に、血液培養および喀痰培養からGASが分離されたため、GASによる肺炎およびSTSSと診断した。後日、GASのM蛋白遺伝子型はemm1型、multilocus sequence typing (MLST) はST28と判明した。第2病日より抗菌薬をPCGに変更し、第4病日よりCLDMを併用した。経過中、播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation: DIC）に至り、トロンボモデュリンアルファ製剤も使用した。その後、右肺炎は改善傾向を示したが、肺炎随伴性胸水が増加したため、5日間持続胸腔ドレナージを行った。PCGあるいはCLDMによると思われる発熱、皮疹、左肺のすりガラス様陰影を認めたため、抗菌薬は第14病日よりCTRX、第20病日よりLVFXに変更し、計24日間の抗菌療法を行った（図3）。

入院当初の腎機能障害は、補液により一時的に改善したが、その後腎機能の再増悪を認め、第4病日には無尿に至った。計6回の血液透析により、腎機能の改善および尿量増加を認めたため、第16病日に血液透析を離脱し、第30病日に自宅退院となった。経過良好であったため、腎生検は施行していない（図4）。

考察

特に既往のない40歳女性が、GASによる肺炎からSTSSを呈し、抗菌療法や血液透析により、救命し得た1例を経験した。

GASは、主に飛沫感染または経口感染により伝播する。本症例においても、実子2人の感冒様症状に引き続いて同様の症状が出現した。後に、実子は2人ともGASによる急性咽頭炎であったことが判明した。GAS感染症の予防には、周囲の感染状況の把握に加え、手洗いやマスクなどの基本的な感染対策が重要である。

【一口メモ】 病歴聴取の際には、周囲の流行状況や先行感染の有無を確認することが重要。

GAS感染症のうち、肺炎を来す例は15%未満であり、GASによる肺炎は、市中肺炎の1%未満といわれている¹⁾。気管支肺炎の形態が典型

図4 臨床経過②（腎機能障害の推移）

的であるが、大葉性肺炎を呈する報告もある¹⁾。高熱や胸痛に加え、急速な胸水貯留を呈するのが特徴的であり、約80%に胸水貯留を認める¹⁾。本症例においても、広汎な浸潤影を示すものの、一部は小葉中心性の気管支肺炎の形態をとり、高熱や胸水貯留を認めた。

一口メモ GASによる市中肺炎は頻度が低い。

GASによる肺炎の多くは重篤で進行が早く、約25%でSTSSを合併する¹⁾。STSSは2006年に診断基準が改訂され、①A群溶連菌に限らずβ溶血を示す連鎖球菌が通常無菌部位または病巣部から検出され、②ショック症状に加えて、③肝不全、腎不全、急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory distress syndrome：ARDS）、DIC、軟部組織炎、全身性紅斑性発疹、中枢神経症状の臨床所見のうち、2つ以上を満たすものと定義された（厚生労働省HP：<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-05-06.html>）。本症例では、上記の①②に加え、③のうち腎不全、ARDS、DICの項目を満たし、STSSと診断した。STSSは、1987年に米国で最初に報告され、1992年に日本で最初の典型的な症例が報告された²⁾。致死率は30～50%と高く^{1,2)}、国立感染症研究所の調査では、2006年4月から2011年末までの間に本邦で報告されたSTSS患

者698例のうち、死亡例は248例であり、その半数以上が発病から3日以内に死亡していた³⁾。

一口メモ GASによる肺炎は重篤化しやすく、時にSTSSを合併する。

一口メモ STSSは進行が早く、致死率が高い。

本邦では、本症例のように基礎疾患のないSTSSが約40%を占めている²⁾。健常人におけるSTSSの発症機序はまだ明らかでないが、菌体の毒性の強さと宿主の防御機構のそれぞれが関与している可能性が示唆されている²⁾。

GASの病原性因子は、他の細菌と比べて非常に多彩である。莢膜の内側に存在するM蛋白は、宿主細胞への接着に関与し、白血球の貪食作用および補体のオプソニン作用に拮抗する²⁾。M蛋白をコードするemm遺伝子型は、emm1型が最多で約半数を占め³⁾、特に重症例においては、圧倒的にemm1型が多いとされている⁴⁾。本症例においても、GASのM蛋白はemm1型を示していた。さらに、GASは複数の菌外毒素を産生する。その中の1つである発熱毒素streptococcal pyrogenic exotoxin（SPE）は、宿主のT細胞を非特異的に賦活化するスーパー抗原といわれ、発熱やショック状態の惹起に関与している²⁾。細胞障害毒素であるstreptolysin O（SLO）は溶血作用を有し、SLOに対する抗体はAnti-streptolysin O

(ASO) として、GAS感染の診断に寄与する²⁾。これらの病原性因子は、菌株毎に保有パターンが異なり、それぞれの菌株の毒性を規定すると考えられている²⁾。

宿主側の因子としては、特定のM蛋白に対する抗体の欠損やSLOに対する親和性など、菌側因子に対する防御機構の差異が、STSSの発症に寄与している可能性が示唆されているものの、その実態はいまだ不明である²⁾。

同じ病原体に感染しても、宿主によって炎症性サイトカインの反応や、GAS感染症の重症度が異なることが知られている⁵⁾。本症例では、実子も同じ病原体に感染していた可能性が高いにもかかわらず、患者本人のみがSTSSを発症していた。宿主のhuman leukocyte antigen (HLA) class IIのハロタイプによって、このような病態の違いがもたらされることが報告されており⁵⁾、転帰に影響した可能性が考えられる。また、NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)の使用によりSTSSが惹起されることが報告されており⁶⁾、来院前に内服していたイブプロフェンの影響も否定できない。

今後、GAS感染における菌体・宿主関係がさらに明らかとなることで、STSSの救命率が向上することが期待される。

一コマメモ STSSの発症には、菌体・宿主それぞれの要因が関連している可能性がある。

STSSの治療としては、ペニシリン系抗菌薬の大量投与に加えて、CLDMの併用が推奨されている^{3, 7, 8)}。本症例においても、STSSに対しPCGおよびCLDMを使用した。ペニシリン系抗菌薬の単独治療では、特に重症例において、治療失敗例が多く報告されている⁷⁾。ペニシリン系抗菌薬の大量投与により、菌の分裂が抑制され、βラクタム系抗菌薬の効能が低下するEagle効果が生じる⁷⁾。CLDMは、菌の分裂周期に依存せず効果を発揮し、細胞内移行性が高く、菌外毒素やM蛋白、TNF-αの産生を抑制することで、STSSの予後を有意に改善することが報告されている^{7, 8)}。

また、本症例では施行しなかったが、免疫グロブリン静脈内投与療法 (intravenous immunoglobulin : IVIG) も、STSSの治療において生存率の向上に寄与する可能性が示唆されている⁸⁾。抗菌療法のみで改善に乏しい重症例には、IVIGの施行も検討すべきだろう。

一コマメモ ペニシリン系抗菌薬の大量投与とCLDMの併用が有効。IVIGの有効性も示唆されている。

本症例では、入院当初から腎機能障害を認め、無尿に至ったため血液透析を行った。急性腎不全の原因としては、GAS感染の先行に加え、血尿、蛋白尿、補体低下やASO・ASK上昇の所見から、溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (poststreptococcal acute glomerulonephritis : PSAGN) の可能性が考えられた。しかしPSAGNは、GAS感染後1~2週間の潜伏期を経て発症することが一般的であり⁹⁾、来院4日前から感冒様症状を認めていたとはいえ、発症時期は典型的とはいえない。DICに伴う急性腎不全でも同様の補体低下を認めることが報告されており¹⁰⁾、DICの臓器障害であった可能性も十分に考えられる。本症例では腎生検を施行しておらず、急性腎不全の原因特定は困難である。

一コマメモ 急性腎不全の原因はPSAGNやDICが疑われる。

最終診断

→ STSS

周囲の先行感染、血液培養および喀痰培養結果より、GASによる肺炎からSTSSを呈したと診断した。

おわりに

GASによる肺炎からSTSSや急性腎不全を呈し、抗菌療法や血液透析により救命し得た健常人の1例を経験した。本症例では、第2病日に血液培養からGASを疑うグラム陽性球菌を認

め、STSSに対する治療を早急に開始できた。GASに限らず感染症治療において、抗菌薬投与前の血液培養採取が重要であることを、改めて認識できた症例であった。

今後、GAS感染における菌体・宿主関係の研究が進み、STSSの発症機序の解明や、治療成績の向上が期待される。

謝辞 GASの遺伝子解析をして頂いた、北里大学大学院感染制御科学府感染症学研究室 高橋孝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連して特に申告なし

文献

- 1) Birch C, Gowardman J : Streptococcus pyogenes : a forgotten cause of severe community-acquired pneumonia. Anaesth Intensive Care 28 : 87-90, 2000.
- 2) 清水可方：劇症型A群レンサ球菌感染症。臨床と微生物 25 : 161-165, 1998.
- 3) 国立感染症研究所：溶血性レンサ球菌感染症。IASR 33 : 209-210, 2012.
- 4) Wajima T, et al : Distribution of emm type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive disease. J Med Microbiol 57 : 1383-1388, 2008.
- 5) Kotb M, et al : An immunogenetic and molecular basis for differences in outcomes of invasive group A streptococcal infections. Nat Med 8 : 1398-1404, 2002.
- 6) Stevens DL : Could nonsteroidal antiinflammatory drugs(NSAIDs)enhance the progression of bacterial infections to toxic shock syndrome? Clin Infect Dis 21 : 977-980, 1995.
- 7) Stevens DL : The flesh-eating bacterium : what's next? J Infect Dis 179 : S366-374, 1999.
- 8) Linnér A, et al : Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome : a comparative observational study. Clin Infect Dis 59 : 851-857, 2014.
- 9) 伊藤秀和, 他：肺炎合併を契機に発見された溶連菌感染後急性糸球体腎炎の2症例。小児科臨床 60 : 323-330, 2007.
- 10) Shimada H, et al : Pathogenesis and clinical features of acute cholangitis accompanied by shock. Jpn J Surg 14 : 269-277, 1984.

症例掲載施設紹介

独立行政法人国立病院機構 東京医療センター呼吸器科

当科は、救急疾患から慢性疾患まで幅広い疾患に対応し、スタッフから後期レジデント、初期研修医に至るまで和気あいあいと診療に従事しています。

◆スタッフ

医長4名、医員3名、後期研修医6名
(写真は内科系医師のみ)

◆対象疾患

肺癌、肺炎、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺炎、気管支喘息などの成人呼吸器疾患に幅広く対応しています（ただし、入院を要する肺結核を除く）。

◆当科の特徴

呼吸器内科、呼吸器外科、アレルギー科が共同で診療を行っており、入院・外来診療、検査、カンファレンス、回診を外科系医師、内科系医師が共同で実施しています。肺癌に関しても、手術適応の有無にかかわらず、あらゆる症例で一貫して診断から治療まで行っています。すなわち、手術適応がある症例では遅滞なく手術ができ、手術適応がない場合でも内科的治療を速やかに導入しています。肺炎などの救急疾患、びまん性肺疾患やCOPDなどの慢性疾患についても積極的に取り組んでいます。内科系の学会としては、日本内科学会をはじめ日本呼吸器学会、日本呼吸器内視鏡学会、日本アレルギー学会の認定施設であり、各学会の専門医が複数

名、所属しています。また、当院は平成27年4月に地域がん診療連携拠点病院（東京都区西南部）の指定を更新しました。

◆実績

2014年度の入院患者総数（のべ人数）は923例でした。主な疾患は、肺癌434例、肺炎188例、間質性肺炎58例、自然気胸56例、気管支喘息33例でした。近年の特徴としては、肺癌症例の増加が挙げられます。実際、昨年の入院症例の4割以上が肺癌でした。外来患者総数（のべ人数）は年間約13,000例で気管支鏡検査も年間250～300件実施しています。

◆目標

時代とともに変化する患者のニーズに合った質の高い標準的治療を常に提供するとともに、志の高いプロフェッショナルを育成することを目標としています。

ホームページ

http://www.ntmc.go.jp/p_sect/contents/19.html

文責：細尾 咲子