

●症 例

急激な経過で死亡した A 群 β 溶血性レンサ球菌による肺炎の 1 例

泉山 典子 三木 祐 宍倉 裕 川口 千晴 斎藤 若奈
 菊地 正 熊谷 克紀 笹森 寛 菊池 喜博

要旨：30 歳女性。既往歴に特記すべきことなし。1 週間前より咽頭痛，発熱，咳嗽あり，3 日前より近医で内服薬を処方されていたが改善なく，急激に両下肢痛と呼吸困難が出現したため当院に救急搬送された。胸部 X 線写真及び CT 上右側全体の肺炎像を認めた。来院時既にショック状態で血圧低下と著しい呼吸不全を呈し，播種性血管内凝固症候群及び多臓器不全を合併，人工呼吸器による治療にもかかわらず，来院後約 7 時間で死亡した。血液培養と喀痰培養の結果から，*Streptococcus pyogenes* による重症肺炎および *Streptococcus toxic shock syndrome* (STSS) と診断した。分離菌の血清型は M1 型であり，保有する発熱毒素遺伝子は *speA*，*speB* 陽性であった。STSS は急激にショック状態に陥るため救命困難であることが多い。生来健康な人の重症肺炎で，感冒様前駆症状ののち，四肢疼痛，発疹，ショックなどの全身症状を伴う場合には，起因菌として *Streptococcus pyogenes* を念頭において診断，治療を進める必要がある。

キーワード：A 群 β 溶血性レンサ球菌毒素性ショック症候群，多臓器不全，M1 蛋白，発熱毒素

Streptococcus toxic shock syndrome, *Multiple organ failure*, *M1 protein*,
Streptococcal pyrogenic exotoxin

緒 言

Streptococcus toxic shock syndrome (以下 STSS) は *Streptococcus pyogenes* (以下 *S. pyogenes*) 感染の患者で，ショックと多臓器不全を呈する予後不良の疾患である^{1)~3)}。*S. pyogenes*による肺炎は，STSS を合併し重篤で救命困難なことが多いが⁴⁾，市中肺炎の起因菌としては稀であり⁵⁾，本邦における報告例はほとんどない。今回我々は STSS を合併し急激な経過をたどった *S. pyogenes* 肺炎の 1 例を経験した。さらに分離菌の血清型や産生する発熱毒素の遺伝子についても同定し得たので，文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：30 歳，女性。

主訴：下肢痛，息苦しさ。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

喫煙歴，アレルギー歴：なし。

現病歴：2004 年 4 月 20 日頃より咽頭痛，39℃ 台の発熱，咳嗽，喀痰が出現した。4 月 24 日近医受診し，採血結果，胸部 X 線写真に異常なく，気管支炎として，

テリスロマイシンを処方された。しかしその後も症状は改善しなかった。27 日午後，両下肢痛と息苦しさが出現し，15 時 20 分当院に救急搬送となった。

入院時現症：意識レベル JCS 1，体温 37.6℃，血圧 70/40mmHg，脈拍 160/分整，呼吸数 54/分，顔面蒼白，全身チアノーゼを認めショック状態であった。右肺野で coarse crackles を聴取した。体幹から両下肢にかけて発疹を認めた。神経学的異常は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：血算では白血球 2,300/ μ l と減少が認められた。CRP は著明に上昇していた。生化学検査では腎機能障害が認められ，LDH と CPK が上昇していた。凝固系は PT が延長し，FDP の上昇があり，播種性血管内凝固症候群 (以下 DIC) と診断された。動脈血液ガス分析では酸素 10L/分マスク吸入下にて pH 7.235，pCO₂ 30.3Torr，pO₂ 45.5Torr，HCO₃⁻ 12.5 と著しい低酸素血症と代謝性アシドーシスを呈していた。

画像所見：胸部 X 線写真 (Fig. 1) で右肺野全体の透過性の低下を認め，胸部 CT (Fig. 2) では右肺野全体にわたって air bronchogram を伴う consolidation を認めた。

入院後経過：肺炎に対し直ちに広域スペクトラムのメロペネム 1g と非定型肺炎を考慮しミノサイクリン 100 mg を投与し，免疫グロブリン製剤を併用した。また，DIC に対しメシル酸ガベキサート 500mg/日を，血圧低

Table 1 Laboratory Data on Admission

Hematology		CK-MB	0 mU/ml
WBC	2,300/ μ l	BUN	46 mg/dl
Neutro	73.3%	Cre	3.2 mg/dl
Lympho	19.1%	Na	139 mEq/l
Mono	2.0%	K	3.4 mEq/l
Eos	1.2%	Cl	93 mEq/l
Baso	1.4%	TP	5.6 g/dl
RBC	474×10^3 / μ l	ALB	2.8 g/dl
Hb	15.9 g/dl	T-Bil	0.5 mg/dl
Hct	47.8%	ALP	185 mU/ml
Plt	15.1×10^4 / μ l	Glu	83 mg/dl
Coagulation		CRP	33.3 mg/dl
PT	69%	Arterial blood gas (O ₂ face mask 10L/min)	
APTT	52.6 sec	pH	7.235
Fib	702 mg/dl	pCO ₂	30.3 Torr
FDP	26 μ g/ml	pO ₂	45.5 Torr
Biochemistry		HCO ₃ ⁻	12.5 mmol/L
AST	79 mU/ml	Culture	
ALT	24 mU/ml	Sputum	<i>Streptococcus pyogenes</i> 3 +
LDH	645 mU/ml	Blood	<i>Streptococcus pyogenes</i> 3 +
CPK	607 mU/ml		

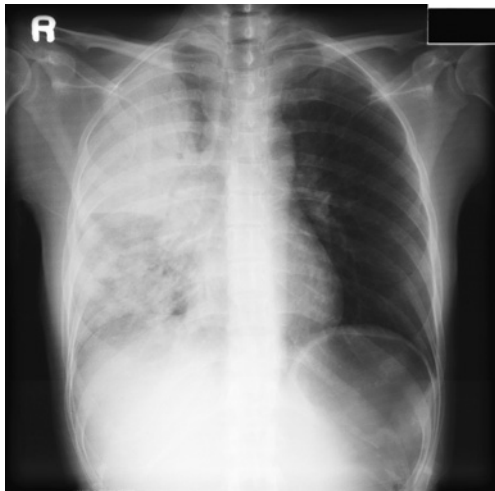


Fig. 1 Chest X-ray on admission showing pneumonia shadow in all right lung field.

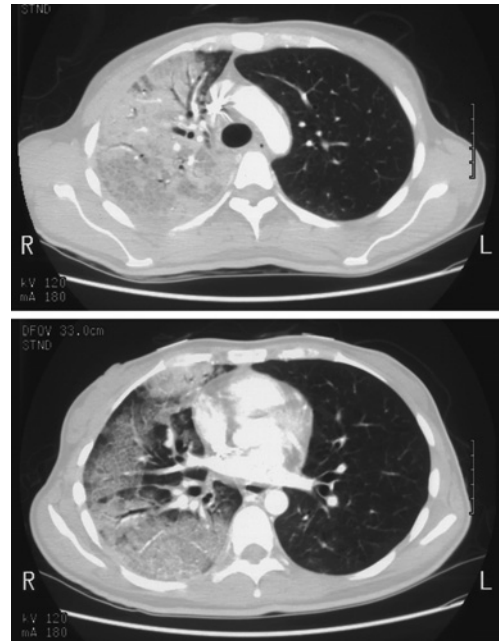


Fig. 2 Chest CT scans showing consolidation with air bronchogram in the entire right lung field.

下に対し塩酸ドパミン 20 μ g/kg/分の持続投与を開始した。しかし、経皮的酸素飽和度は70%（酸素リザーバマスク 15L/分）と低値であり、17時20分より人工呼吸器を装着した。挿管チューブを介して右上葉より気管支鏡下に吸引した喀痰は淡血性であった。17時50分には心室細動から心停止となり、蘇生により一時心拍再開するも、血圧は保持できず、来院後約7時間で死亡された。入院時施行した血液培養と右上葉の吸引痰から、ともに *S. pyogenes* が検出され、A 群 β 溶血性レンサ球菌による肺炎および STSS と診断した。後日判明した本症

例の菌株の血清型と発熱毒素遺伝子型を Table 2 に示した。M 蛋白の血清型は M1、発熱毒素遺伝子は *speA*, *speB* が陽性であった。

考 察

レンサ球菌は通性嫌気性のグラム陽性球菌であり、菌

Table 2 Bacteriological characteristics of *S. pyogenes* isolated from this case

T serotyping: T1
M serotyping: M1
<i>emm</i> typing: <i>emm1</i> (100%)
Spe gene: <i>speA speB</i> positive
<i>speC</i> negative

種は多数にわたる。このうち A 群 β 溶血性レンサ球菌である、*S. pyogenes* はヒトへの感染の頻度が高い。咽頭炎のような急性化膿性疾患や、体幹や四肢に皮疹を生じる猩紅熱、上気道炎や皮膚感染後約 2 週間のうちに非化膿性続発症として起こるリウマチ熱や急性糸球体腎炎など、病態は多彩である¹⁾。また、1980 年代に入り、ショックと多臓器不全を高頻度に伴う重篤な *S. pyogenes* 感染症の症例が報告されるようになり、Streptococcus toxic shock syndrome (STSS) あるいは toxic shock-like syndrome として独立した概念が確立された^{1)~3)}。1993 年に米国疾患センター (CDC) でまとめられた診断基準によると、通常無菌部位または病巣部から *S. pyogenes* が検出されることと血圧の低下 (成人で収縮期血圧 90mmHg 以下) に加えて、臨床所見として腎不全、血液凝固異常、肝障害、成人型呼吸窮迫症候群 (ARDS)、全身性紅斑性皮膚発疹、軟部組織壊死、筋膜炎、筋炎のいずれか 2 項目を満たすことが挙げられている⁶⁾。本邦では 1992 年に最初の典型的な症例が報告されてから現在までに約 200 人を超える患者が確認され、死亡率は 45% と報告されている⁷⁾。

一方 *S. pyogenes* による肺炎については 1970 年代後半までは軍隊のような集団内の流行が一般的であったが⁵⁾、ペニシリンの登場を契機に非常に稀な存在となっていた。STSS の報告が世界中で増えるにつれて下気道感染の報告も散見されるようになってはいるが、肺炎は *S. pyogenes* 感染症全体の 15% 未満で、また市中肺炎の起原因菌としては 1% 未満と頻度が低いため⁴⁾、報告例は少なく、特徴を大規模に調査した報告も見当たらない。ごく少数ながら報告されている例では約 1 週間前から発熱、上気道炎症状、食欲低下、嘔気などのインフルエンザ罹患時に似た前駆症状を呈し、突然の呼吸困難に陥って医療機関を受診している。画像所見では気管支肺炎の形態が典型的でコンソリデーションは稀とされているが⁵⁾、純粋な大葉性肺炎を呈したという報告もあり一定していない⁸⁾。一般的に胸水の急激な貯留が特徴的で、他の病原微生物が原因の肺炎では胸水合併率が 10% 程度であるのに対し、*S. pyogenes* では 40%、80% と頻度が高く胸水中に菌を検出することも多いとされてい

る⁴⁾⁵⁾。経過についてはほとんどが重篤で進行が非常に速い⁵⁾⁸⁾⁹⁾。*S. pyogenes* による肺炎では 10~15%⁵⁾ で菌血症を、また 25%⁴⁾ で STSS を合併し、死亡率は 33%⁴⁾、38%⁸⁾ と報告されている。

本症例も 1 週間前からの咽頭痛、咳嗽、発熱が先行し、突発的で進行性の呼吸困難と両下肢痛を訴えて救急搬送された。胸部 X 線写真上右肺全体に及ぶ大葉性肺炎の像で CT では右側肺全体に air bronchogram を伴う consolidation を呈していた。短時間ではあったが経過中胸水貯留の兆候は認めなかった。発疹、腎不全と凝固異常、筋炎が認められたこと、血液と吸引痰より *S. pyogenes* が検出されたことから、最終的に *S. pyogenes* による肺炎及び STSS と確定した。上気道からの菌の侵入が肺炎と敗血症を起こし、さらに筋肉への血行性感染や STSS へ及んだものと考えられた。進行の度合いは非常に速く、抗生物質の投与や人工呼吸器管理などの集中治療にも関わらず来院後約 7 時間で死亡した。死亡例についての治療期間については、中間生存期間が 2 日間であったという報告¹⁰⁾ や、死亡した 8 例中 5 例が入院当日に死亡したという報告⁹⁾ があり、その進行の速さを物語っている。

本邦では本例のように基礎疾患のない人の STSS が 40%¹¹⁾ を占めており、このような健常人において劇症化する機序はまだ明らかではないが、菌の毒力と宿主の防御機構の相互作用が関連するものと考えられている²⁾。M 蛋白は菌体表層にあり宿主の補体活性を抑制したり白血球の貪食作用やオプソニン作用を阻害する¹⁾¹¹⁾。また *S. pyogenes* が産生する発熱毒素 (Streptococcal pyrogenic exotoxin, Spe) は宿主の T 細胞を非特異的に賦活化させるスーパー抗原作用をもつため、T 細胞が活性化されサイトカインの放出が亢進して結果的にショックを招く¹¹⁾。M 蛋白は抗原性の違いにより 80 種類あり、STSS 患者では M1 型菌と M3 型菌が多く、これをコードする遺伝子は *emm1* 型が主流で、SpeA, SpeB を産生していることが報告されている²⁾⁷⁾¹²⁾。また STSS 患者からの分離菌 234 株について発熱毒素遺伝子の保有状況を調査した報告によると *speB* 遺伝子はすべての株で保有、*speA* 遺伝子は 55.3%、*speC* 遺伝子は 32.3% で保有していた¹³⁾。本症例における M 蛋白の血清型は M1 型で *emm* 遺伝子は *emm1* (100%)、保有する発熱毒素遺伝子は *speA*, *speB* 陽性であり STSS 患者に多いとされる血清型と発熱毒素遺伝子に一致していた (Table 2)。一方、宿主側の防御機構に関して、Basma らは、重篤な A 群レンサ球菌感染症患者は健常対照群に比べて、血漿中の抗 M1 抗体価や、抗 SpeA 抗体価、抗 SpeB 抗体価が低値を示すことを報告している²⁾¹⁵⁾。今回、残念ながら抗体価の測定はできなかったが、本例が生来健康な若年者で、A 群 β 溶血性レンサ球菌に有効と思われる抗生物

質が投薬されていたにも関わらず劇症化した背景には、*S. pyogenes* の菌体成分や菌体外毒素に対する感染防御抗体（抗 M1 抗体や、抗 SpeA 抗体、抗 SpeB 抗体）の低い値ないしは欠如が原因ではないかと推測された。*S. pyogenes* による市中肺炎は非常にめずらしいが、血清型や発熱毒素遺伝子を同定し得た報告はさらに少なく、我々が検索した限り血清型が M1 型であった肺炎例⁴⁾と産生発熱毒素が B+C 型であった胸膜炎例¹⁴⁾の 2 報告のみであった。

S. pyogenes による肺炎は STSS を合併し、基礎疾患のない人においても劇症化して救命が困難である。生来健康な人の重症肺炎で、数日間の感冒様症状ののちに、ある時点から四肢疼痛や全身性紅斑性皮膚発疹などの全身症状を伴って急激にショック状態に陥る場合には、起病菌として *S. pyogenes* を念頭において診断、治療を進めていくことが重要である。

謝辞：菌の血清型と発熱毒素遺伝子の解析にあたっては国立感染症研究所渡辺治雄先生、池辺忠義先生と国立国際医療センター研究所切替照雄先生に大変お世話になり、深謝いたします。

文 献

- 1) Wessels MR. Infectious Disease: Streptococcal and Enterococcal Infections. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. the United States of America: McGraw Hill, 2004; 823—831.
- 2) 大国寿士. 劇症型レンサ球菌感染症（レンサ球菌性トキシックショック症候群）に関する最近の基礎的・臨床的研究. 日本臨床 2001; 4: 808—818.
- 3) 大国寿士, 五十嵐英夫, 大江健二. あなどれないレンサ球菌感染症. 日本細菌学雑誌 1994; 49: 759—776.
- 4) Birch C, Gowardmann J. Streptococcus Pyogenes: A forgotten cause of severe community acquired pneumonia. Anesthesia and Intensive Care 2000; 28: 87—90.
- 5) Weber DJ, Rutala WA, Mayhall CG. Nosocomial Respiratory Tract Infections and Gram-Negative Pneumonia: Infectious diseases of the lungs. In: Fishmann AP, Elias JA, Kaiser LR, ed. Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. the United States of America: McGraw Hill, 1997; 2213—2234.
- 6) The working group on severe streptococcal infections. Defining the Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome: rationale and consensus definitions. JAMA 1993; 269: 390—391.
- 7) 池辺忠義, 渡邊治雄. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症. 日本臨床 2007; 911 (増刊号 3): 255—258.
- 8) Mark DS, Rachel K. A 48-Year-Old woman With Pneumonia, Shock, and a Rash. Chest 2006; 129: 1724—1728.
- 9) Barnham M, Weightman NC, Anderson AW, et al. Review of 17 Cases of Pneumonia Caused by Streptococcus pyogenes. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 1999; 18: 506—509.
- 10) Muller MP, Low DE, Green KA, et al. Clinical and epidemiologic features of group a streptococcal pneumonia in Ontario, Canada. Arch Internal Med 2003; 163: 467—472.
- 11) 清水可方. 劇症型 A 群レンサ球菌感染症. 臨床と微生物 1998; 25: 161—165.
- 12) 池田忠義, 渡辺治雄. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症. 総合臨床 2003; 52: 1061—1065.
- 13) 奥野ルミ, 遠藤美代子, 下島優香子. わが国における過去 10 年間の劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症患者由来 Streptococcus pyogenes に関する疫学調査. 感染症学雑誌 2004; 78: 10—17.
- 14) 高村 圭, 中西京子, 山本 真, 他. 発熱・低血圧を初発症状とし、胸水中より A 群 β 溶連菌が検出され TSS と診断された 1 例. 日本胸部疾患学会雑誌 1996; 34: 705—706.
- 15) Basma H, Norrby-Teglund A, Guedez Y, et al. Risk factor in the pathogenesis of invasive group A streptococcal infections: Role of protective humoral immunity. Infect Immun 1999; 67: 1871—1877.

Abstract

A case of severe *Streptococcus pyogenes* pneumonia with Streptococcus toxic shock syndrome

Noriko Izumiyama, Hiroshi Miki, Yutaka Shishikura, Chiharu Kawaguchi, Wakana Saitou,
Tadashi Kikuchi, Katsunori Kumagai, Kan Sasamori and Yoshihiro Kikuchi
Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Sendai Medical Center

A 30-year-old woman who had until recently been healthy, was transferred to our hospital by ambulance with complaints of dyspnea and pain in both lower limbs. She had 1-week history of sore throat, fever and cough. She had been to a neighboring clinic three days previously, and had been prescribed some medication for bronchitis, but her symptoms had not improved. By the time of admission, she was already in shock and had severe respiratory failure. Laboratory data showed renal dysfunction, disseminated intravascular coagulation, CPK elevation and severe metabolic acidosis. Chest x-ray and CT films revealed consolidation of the entire right lung field. The patient was quickly intubated and we began mechanical ventilation. We immediately initiated broad-spectrum antibiotics, immunoglobulin, dopamine hydrochloride and gabexate mesilate, but she died 7 hours later. From cultures of blood and sputum taken from the patient, *Streptococcus pyogenes* was isolated. On the basis of these clinical and bacteriological findings, we confirmed a diagnosis of pneumonia and toxic shock syndrome caused by *Streptococcus pyogenes* (STSS). Serologically her M protein was serotyped as M1, and with regard to Streptococcal pyrogenic exotoxin genes were identified as *speA* and *speB*. These serological findings were consistent with the most frequent type that causes STSS. In spite of the uncommon cause of community-acquired pneumonia, *Streptococcus pyogenes* can potentially affect healthy individuals. The pneumonia can be complicated with STSS and so the clinical course may be severe and fulminant. The evidence acquired from this case suggests that in the event of severe pneumonia with shock, we should be aware that this may represent the presence of *Streptococcus pyogenes* and/or toxic shock syndrome.