

# 緩徐に進行した A 群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌による細菌性筋膜炎の 1 例

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 小児科)

杉立 有弥 佐々木 真之 石田 宏之 岡野 創造 黒田 啓史

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 感染症科)

清水 恒広

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 整形外科)

白井 孝昭

## 要 旨

A 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌は、咽頭炎および侵襲性感染症を含む様々な疾患を引き起こすヒト適応病原体である。侵襲性感染症としては劇症型溶血性連鎖球菌感染症、壊死性軟部組織感染症は有名であるが、いずれも発病から病状の進行が非常に急激かつ劇的であり、数十時間以内に軟部組織壊死を含め多臓器に障害をきたし死に至ることも多い疾患である。今回我々は、血液培養、筋膜に付着する膿瘍の培養から、A 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌を検出したにも関わらず、臨床経過が緩徐で、全身状態も比較的安定していた細菌性筋膜炎と考えられる 4 歳男児例を経験した。経過からは壊死性あるいは劇症型の臨床像とは合致せず、起原因菌となった A 群溶連菌の病原因子について一部検討した。A 群溶連菌による軟部組織感染症を疑う症例では、常に壊死性あるいは劇症化の病像を想定し、それらの徴候が察知されれば躊躇せず外科的介入を行うことが最重要であるが、起原因菌によっては、本症例のように非劇症型・非壊死性の病型もあることを認識したい。(京市病紀 2018; 38(2): 51-54)

Key words : A 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌, 細菌性筋膜炎, 劇症型溶血性連鎖球菌感染症, 壊死性軟部組織感染症

## はじめに

A 群  $\beta$  溶血性連鎖球菌 (Streptococcus pyogenes : A 群  $\beta$  溶連菌) は、咽頭炎、膿痂疹、猩紅熱、及び侵襲性感染症を引き起こす病原体である<sup>1)</sup>。侵襲性 A 群  $\beta$  溶連菌感染症 (invasive streptococcus pyogenes infections: ISpIs) は一般的に血液、髄液、関節液などの無菌的検体から A 群  $\beta$  溶連菌が分離される疾患であり、敗血症、骨髄炎、蜂窩織炎、髄膜炎、壊死性軟部組織感染症 (necrotizing soft-tissue infection : NSTI)、劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome : STSS) などを引き起こし、高い死亡率を有する<sup>2) 3) 4)</sup>。

A 群  $\beta$  溶連菌は非常に多彩な病原性因子を有し、その感染症には、前述のように比較的軽症の疾患から ISpIs を引き起こすものまでである。これは、病原性因子の遺伝子発現制御を行う転写制御因子の変異などに伴い、発現する病原因子の違いによって、引き起こされる疾患の種類や重症度に差異が出てくるとの指摘がある<sup>5) 6)</sup>。

今回我々は、下肢の発赤腫脹、疼痛で発症した、菌血症を伴う A 群  $\beta$  溶連菌性筋膜炎と考えられる症例を経験した。臨床経過が緩徐で全身状態も比較的安定しており、壊死性ないし劇症型とは異なる稀な病型と考えられたため報告する。

症例 : 4 歳 男児

主訴 : 発熱, 左足関節付近の疼痛

既往歴・家族歴 : 特記事項なし

予防接種歴 : Hib 4 回, PCV13 4 回, 4 種混合 (DPT-IPV) 4 回, BCG 接種済み, ロタ 3 回, HBV 3 回,

MR 1 回, 日本脳炎 1 回と年齢相当に接種済み。

現病歴 : 治療目的の入院 4 日前の昼に、突然左下肢の疼痛が出現。同日夕より 38 °C を超える発熱も認めた。近医受診し湿布、アセトアミノフェン処方され疼痛は一旦緩和した。

入院 3 日前に立位困難ほど疼痛が増悪し当科受診。左足関節を中心に下肢に腫脹、軽度発赤を認め、左脛骨骨折傷疑いとして MRI 検査目的に一泊入院した。下肢 MRI (図 1) 上、脛骨骨膜に沿った浮腫性変化、またそこから連続する後脛骨筋に沿った筋膜浮腫、液体貯留が見られ、後脛骨骨膜炎、周囲筋膜炎、シンスプリントが疑われる所見であった。一日の経過で病変部位の拡大なく、イブプロフェンによる疼痛コントロールに期待し退院した。しかし、退院翌日も疼痛続くため治療目的に入院となった。

入院時現症 : 意識レベル GCS E4/V5/M6 計 15 点, 体温 40.2 °C, 心拍 124 回/分, 呼吸回数 36 回/分, 血圧 84/40mmHg, 瞳孔 左右とも 3mm, 対光反射 両側ともに迅速, 眼瞼結膜充血なし, 咽頭発赤なし, 呼吸音は清,

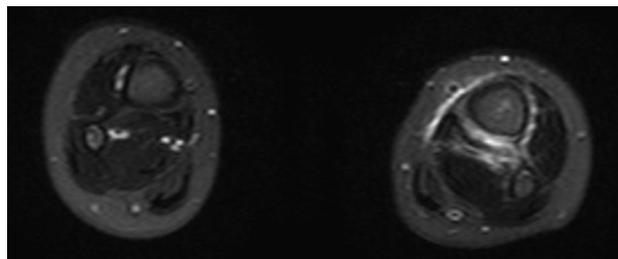


図 1. 下肢 T2 強調 MRI 画像

心音は整で雑音なし、腹部は平坦・軟、毛細血管充満時間は2.0秒未満であった。また、髄膜刺激徴候は認めなかった。左足関節から腓腹部にかけて発赤、腫脹、熱感、圧痛を認めた。

入院時検査所見(表1):白血球 16960 /  $\mu$ L(neut 94%), CRP 17.78 mg/dLと上昇を認めた。

入院後経過(図2):筋付着部に炎症をきたす疾患を中心に考え、NSAIDsを導入したが根本的に疼痛が緩和されることはなかった。緩徐ではあるが病変は拡大傾向であり、CRP高値、好中球優位に白血球増多を認め、入院日より骨髄炎の可能性も考慮し血液培養採取後にcefazolin(CEZ)100mg/kg/dayで治療を開始した。治療開始後右下肢の発赤、腫脹はやや改善傾向を認めたものの、熱型、疼痛の程度は著変なくNSAIDs使用頻度も変化ない状況であった。入院4日目に、入院時に採取した血液培養よりStreptococcus pyogenesが検出され、このため壊死性筋膜炎を含めたNSTIを疑い、同日全身麻酔下にデブリードマンが施行された。後脛骨筋周囲より膿が

排出され細菌培養に提出された。また、血液培養の結果を踏まえ同日よりCEZからampicilin(ABPC)400mg/kg/day(髄膜炎治療量)に変更した。入院6日目まで同量を継続したが、緩徐な臨床経過、安定した全身状態、術中所見(筋膜に沿って膿瘍形成はあるも、直上の軟部組織に壊死性、炎症性変化を認めない)、ドレナージが実施されたことを踏まえ、ABPC300mg/kg/dayに減量し加療を継続した。

デブリードマン後速やかに疼痛は軽快し、局所の熱感発赤腫脹も改善した。なお、膿瘍培養からもS.pyogenesが検出された。

熱型も経時的に改善し、入院8日目には37℃台後半までの微熱となり、同日創部抜糸後は歩行もスムーズに行えるようになった。デブリードマンから計14日間となる入院17日目まで抗菌薬治療を継続し、入院18日目に退院とした。

## 考 察

A群 $\beta$ 溶血性連鎖球菌感染症は上気道炎、猩紅熱、蜂窩織炎などのcommon diseaseからISpIsまで引き起こしうるヒト適応病原体である<sup>1)</sup>。ISpIsであるSTSS、NSTIは発病から症状の進行が急速かつ劇的であり、突発的に発症し、筋肉組織周囲の壊死、急速な多臓器不全へと進行し、敗血症性ショック病態となることが多く、感染症法では5類感染症全数報告対象疾患に指定されており、そのうち40%が死亡するという極めて致死率の高い感染症である<sup>5)7)</sup>。

STSSは1987年に米国で初めて報告された再興感染症であり<sup>8)</sup>、我が国での初報告は1992年であった<sup>9)</sup>。STSSの初期臨床症状として、発熱、四肢の疼痛・腫脹などを認め、その後急激に病態は進行し上述したような経過をたどる<sup>3)</sup>。

本症例は、四肢の疼痛、発赤、腫脹、発熱という症状で発症し、初期臨床症状としてSTSS、NSTIに矛盾しないが、病状の進行が緩徐であった。また、MRI上骨髄や筋、皮下組織に目立った変化がなく、脛骨骨膜に沿った浮腫性変化、後脛骨筋に沿った筋膜浮腫、骨膜上から後脛骨筋周囲筋膜間の液体貯留により、筋由来の感染症、後脛骨骨膜炎、周囲筋膜炎などが疑われ、筋付着部の炎症を引き起こす疾患も考慮された。筋付着部の炎症を引き起こす疾患として、SLEや関節リウマチなどの膠原病やシンスプリントなどが候補に挙げられたが、過度の運動歴はなくシンスプリントは否定的であり、抗核抗体等膠原病を示唆する所見も認めなかった(表2)。当初アセトアミノフェンで疼痛コントロールは可能であったが、その後不良となりイブプロフェンに変更した。疼痛は増悪したものの、治療開始日まで局所所見の大きな変化は認めず、この点でも病状の進行は緩慢であった。ただ、抗菌薬治療のみでは症状の改善は得られず、改善に創部の排膿ドレナージが必要であった点では、NSTIの経過と一致していた。

表1. 入院時検査所見

血算		生化学	
WBC	16960 / $\mu$ L	CRP	17.78 mg/dL
Neut	94.0 %	赤沈 1H	94 mm/hr
Stab	6.0 %	Cre	0.29 mg/dL
Seg	88.0 %	BUN	11.9 mg/dL
Lymph	3.0 %	sIL-2R	1370 U/mL
Mono	2.0 %	Na	134 mEq/L
Eosin	0.0 %	K	4.6 mEq/L
Baso	1.0 %	Cl	102 mEq/L
Hb	11.3 g/dL	Ca	9.8 mg/dL
Plt	27.3 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	AST	29 U/L
免疫		ALT	25 U/L
IgG	910 mg/dL	LDH	220 U/L
IgA	97 mg/dL	CK	50 U/L
IgM	88 mg/dL		
IgE	1138 IU/mL		
CH50	>64.0 U/mL		



CEZ: Cefazolin, ABPC: Ampicillin,

図2. 入院後治療経過(症例1)

A 群  $\beta$  溶連菌の病原性因子は非常に多彩であり、粘膜上皮、ケラチノサイト、細胞外マトリックスなどに接着するための接着因子として、フィブロネクチン結合蛋白、ラミニン結合蛋白、ヒアルロン酸莖膜、M 蛋白などが判明している<sup>5)</sup>。ストレプトリジン O (SLO)、ストレプトリジン S (SLS)、NAD グリコヒドラーゼ (Nga) などは、細胞障害毒素として機能する。特に M 蛋白は、多核白血球の食作用や補体古典経路の活性化による殺菌への抵抗を示す因子としても知られており<sup>6)</sup>、型特異的で 100 以上の型が判明しているため菌の疫学マーカーによく利用されている。2006～2011 年までに国内で収集された劇症型 A 群レンサ球菌感染症患者分離株 311 株のうち、307 株が *S. pyogenes* であり、うち emm1 型は 54% と最多を占め 2010 年以降増加傾向を示している<sup>10)</sup>。また、A 群  $\beta$  溶連菌は外部環境の変化に適応するため、様々な転写制御因子をゲノム上に保有しているが、これらの制御因子は先に述べた多彩な病原性因子の遺伝子発現制御も行っている。すなわち、A 群  $\beta$  溶連菌感染症が比較的軽症から重症な ISpIs まで多彩な病像を呈するのは、種々の病原性因子の発現及び抑制を制御する、転写制御因子の変異が関与していると考えられている<sup>5)6)</sup>。大阪健康安全基盤研究所の溶血性レンサ球菌レファレンスセンターで本起因菌株の病原遺伝子の一部について精査していただき、血清型が T12、emm 遺伝子型は 12.0 と判明した。

本症例は、後脛骨筋膜に沿って膿瘍形成を認め、膿瘍と血液から A 群  $\beta$  溶連菌が検出され、いわゆる「壊死

性筋膜炎」の所見に類似したが、病状の進行は緩徐な侵襲性 A 群  $\beta$  溶連菌感染症であった。吉田は、筋膜炎ではないが化膿性足関節炎で劇症化せず軽快した侵襲性感染症症例を報告している<sup>11)</sup>。劇症化しなかった要因として、転写制御因子に変異がなかった結果ストレプトリジン O 産生が少量であったこと、劇症型の発症は成人に多いこと、劇症型発症の個体差の可能性をあげている。本症例では、菌株側の病原性の要因、宿主側の免疫の要因が複合的に関与し劇症化を免れたと考えられるが、詳細は不明である。

病状の進行は緩徐であったが、壊死性筋膜炎を懸念し疑った時点で直ちに切開ドレナージ・デブリードマンを実施した。その後の治療経過を見ると、治癒過程は良好でありソースコントロールの重要性を認識した。A 群溶連菌による軟部組織感染症を疑う症例では、常に壊死性あるいは劇症化の病像を想定し、それらの徴候が察知されれば躊躇せず外科的介入を行うことが肝要である。緩徐に進行し比較的予後が良好と考えられる「壊死性筋膜炎」類似の病型における軽症化の要因解明には、症例の蓄積が待たれる。

## 結語

A 群  $\beta$  溶連菌は劇症型溶連菌感染症、壊死性軟部組織感染症といった重症感染症を引き起こしうる。一方、本症例のように、劇症化せず緩徐に進行する侵襲性感染症の報告も散見され、A 群  $\beta$  溶連菌が有する多彩な病原性因子と、その発現制御因子に生じた変異によると考えられている。軟部組織感染症の臨床経過が緩徐でも、壊死性ないし劇症化の徴候があれば、迅速に外科的介入を行うことが重要である。

## 引用文献

- 1) Shea PR, Ewbank AL, Gonzalez-Lugo JH, et al : Group A Streptococcus emm Gene Types in Pharyngeal Isolates, Ontario, Canada, 2002-2010. *Emerg Infect Dis* 2011 ; 17(11) : 2010-2017.
- 2) Stevens DL : Invasive group A streptococcus infections. *Clin Infect Dis* 1992 ; 14(1) : 2-11.
- 3) Stevens DL , Tanner MH, Winship J, et al : Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989 ; 321(1) : 1-7.
- 4) Cancellara AD, Melonari P, Firpo MV, et al : Multicenter study on invasive Streptococcus pyogenes infections in children in Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2016 ; 114(2) : 199-208.
- 5) 阿戸 学, 池辺忠義, 渡邊治雄 : 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の分子メカニズム. *日本臨床微生物学会誌*. 2013 ; 23(2) : 79-86.
- 6) 勝川千尋, 田丸亜貴, 森川嘉郎, 他 : Streptococcus pyogenes の M 蛋白遺伝子 (emm) 型別. *感染症誌*

表 2. 膠原病検索

ANA(抗核抗体)	<40	倍
Homogeneous 型	(-)	
Speckled 型	(-)	
Centromere 型	(-)	
Nucleolar 型	(-)	
Peripheral 型	(-)	
Granular 型	(-)	
核膜型	(-)	%
抗 dsDNA 抗体	9.4	IU/mL
抗 SS-A 抗体	検出せず	
抗 SS-B 抗体	検出せず	
RF	4.6	IU/mL
MMP-3	20.6	ng/mL

- 2002 ; 76(4) : 238-245.
- 7) 中西典子. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症 病原体検出状況報告(7月分集計). 神戸市感染症情報 2016 ; 19(8) : 1-2.
- 8) Weiss KA, Laverdiere M : Group A Streptococcus invasive infections : A review. Can J Surg 1997 ; 40(1) : 18-25.
- 9) 清水可方, 大山晃弘, 笠間和典 : A 群溶血性連鎖球菌による toxic shock like syndrome の 1 例. 感染症誌 1993 ; 67(3) : 236-239.
- 10) 池辺忠義, 大西 真, 緒方喜久代, 他 : 劇症型 / 重症溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の emm 遺伝子型, 2006 ~ 2011 年. 病原微生物検出情報 2012 ; 33(8) : 212-213.
- 11) 吉田大輔 : 劇症化せず軽快した emm 型別 1.0 の A 群溶血性連鎖球菌による化膿性足関節炎の小児例. 小児感染免疫 2014 ; 26(3) : 376-380.

## Abstract

## A Case of Slowly Progressive Bacterial Fasciitis of Group A Hemolytic Streptococcus

Yuya Sugitatsu, Masayuki Sasaki, Hiroyuki Ishida, Sozo Okano and Hiroshi Kuroda

Department of Pediatrics, Kyoto City Hospital

Tsunehiro Shimizu

Department of Infectious Diseases, Kyoto City Hospital

Takaaki Shirai

Department of Orthopedic Surgery, Kyoto City Hospital

Group A Hemolytic Streptococcus is a human-adapted pathogen that causes a variety of diseases, including pharyngitis and invasive infections. As invasive infections, severe invasive hemolytic streptococcal infections and necrotizing soft tissue infections are well known, but in both cases the progression of the disease state from onset is quite abrupt and dramatic, and within several tens of hours tissue necrosis including soft tissue necrosis is often a disorder of multiple organs leading to death. We detected group A  $\beta$ -hemolytic streptococci from the culture of abscess attached to the fascia and blood culture in a 4-year-old boy suspected of having bacterial fasciitis, but did not match the clinical picture of necrotizing or fulminant type. The clinical course was slow and general state was also relatively stable. We examined the pathogenic factors of group A streptococcus strains which became the causative bacteria. In cases suspected to be soft tissue infection caused by Group A streptococcus, it is important to assume a pathological condition of necrosis or fulmination and to perform surgical intervention without hesitation if these signs are detected. However, depending on the causative strain, we need to be aware of the possibility of non-dramatic and non-necrotizing disease types as in this case.

(J Kyoto City Hosp 2018; 38(2):51-54)

Key words: Group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus, Bacterial fasciitis, Severe invasive hemolytic streptococcal infections, Necrotizing soft tissue infections