

[症例報告]

陰部からの感染が疑われた劇症型溶血性レンサ球菌感染症

中山章文¹⁾・永江亜紀子¹⁾・宇井孝爾¹⁾・小泉 章¹⁾・内池敬男¹⁾・則本和伸²⁾

¹⁾ 奈良県立医科大学附属病院中央臨床検査部

²⁾ 奈良県立医科大学附属病院救急医学

(平成 25 年 9 月 9 日受付, 平成 26 年 2 月 4 日受理)

壊死性筋膜炎の中で *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) による感染症は、基礎疾患を有しない患者に発症し組織壊死が急激に進行することが知られている。今回我々は、風俗店にて口腔性交渉を受けたことに起因すると考えられる劇症型溶血性レンサ球菌感染症を経験した。分離株の細菌学的性状は *emm* 型別が *emm89.14* 型で Streptococcal pyrogenic exotoxin 遺伝子 *speB*, *speC*, *speG*, *speF* を保有していた。患者は生来健康でめまい以外に既往歴が無く、糖尿病、HIV 感染、ステロイド使用などの免疫低下に関する要因も認められなかったことから、本症例の劇症化に関する要因は分離菌 *S. pyogenes* の有する病原性に起因する可能性が高いと考えられた。

Key words: *Streptococcus pyogenes*, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症, 壊死性筋膜炎, *emm* 型別, Streptococcal pyrogenic exotoxin

序 文

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) によって引き起こされる重症感染症で、基礎疾患や免疫不全状態を示唆する既往を持っていない患者に突然発症することが多い。初発症状として咽頭炎、四肢の疼痛、発熱、血圧低下などがみられ、病状の進行が極めて急激かつ劇的である。発病後には数十時間以内に軟部組織壊死、急性腎不全、急性呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群を併発し、多臓器不全やショック症状などの重篤な状態に陥る。劇症型溶血性レンサ球菌感染症は 1980 年代後半に欧米で多数報告されるようになり、ブドウ球菌による toxic shock syndrome (TSS) に類似していることから 1987 年より「toxic shock-like syndrome: TSLs」の名が用いられるようになった¹⁾。日本にお

ける最初の典型的な症例は 1993 年に報告された²⁾。

今回我々は、健常人に不潔な性交渉を契機として発症したと考えられる劇症型溶血性レンサ球菌感染症を経験し、患者から分離された *S. pyogenes* の細菌学的性質を加えて報告する。

症 例

患者：40 歳代、男性

主訴：外陰部痛

既往歴：めまい症

(免疫異常およびアレルギーを認めず)

家族歴：特記事項なし

現病歴：風俗店に行き口腔性交渉を受け帰宅後に陰部の痛みがあり、翌日には痛みが増強し午後 9 時半頃痛みによって仕事ができなくなったため、近医を受診、入院となった。翌々日、収縮期血圧 70 mmHg、血液検査において肝機能障害、腎機能障害を認め、当院救命センターに転院となった。

来院時現症：意識清明、血圧 82/52 mmHg、体温 35.4°C、脈拍数 91/min、呼吸数 27/min。陰囊、陰茎は暗赤色に変色し腫脹を認めるが、肛門周囲には腫脹などを認めなかった(図 1-a, b)。下腹部に圧痛があるが、直腸診上圧痛なく腸音も異常を認めなかった。来

著者連絡先：(〒501-3892) 岐阜県関市市平賀字長嶺 795-1
岐阜医療科学大学保健科学部臨床検査学科
中山章文
TEL: 0575-22-9401
FAX: 0575-23-0884
E-mail: anakayama@u-gifu-ms.ac.jp

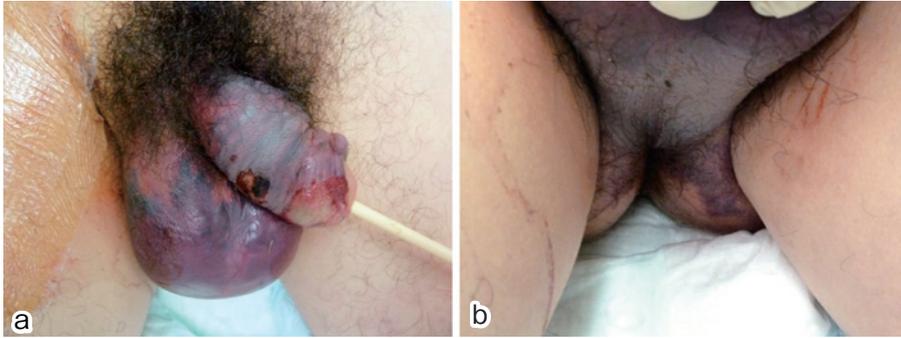


図1. 来院時の陰茎・陰囊および肛門部

(a) 陰茎・陰囊部 (b) 肛門部

陰囊, 陰茎は暗赤色に変色し腫脹を認めるが, 肛門周囲には腫脹などを認めなかった

表1. 来院時臨床検査所見

血液検査		生化学検査		血液ガス	
WBC	11,900 / μ L	TP	4.7 g/dL	pH	7.404
RBC	402 \times 10 ⁴ / μ L	BUN	44.0 mg/dL	pCO ₂	22.1 mmHg
Hb	12.6 g/dL	Cr	2.42 mg/dL	pO ₂	146.0 mmHg
Ht	36.6 %	Glu	215 mg/dL	HCO ₃	13.6 mmol/L
Plt	8.4 \times 10 ⁴ / μ L	Na	122 mEq/L	BE	-9.2 mmol/L
		K	3.6 mEq/L		
		Cl	102 mEq/L		
凝固検査		T-Bil	2.3 mg/dL		
PT	24.0 sec	AST	2330 IU/L		
APTT	58.0 sec	ALT	2411 IU/L		
FDP	11.6 μ g/mL	LDH	2711 IU/L		
DD	5.6 μ g/mL	CK	190 IU/L		
AT-III	65 %	ALP	92 IU/L		
		CRP	24.9 mg/dL		

院時の血液検査では WBC 11,900/ μ L, CRP 24.9 mg/dL, と著明な炎症反応の上昇と肝機能および腎機能障害を認めた(表1)。

画像所見: 入院時の腹部および陰部 CT 所見では, 下腹部皮下脂肪組織の濃度上昇を認め皮下組織の炎症が考えられた(図2-a)。また, 陰囊, 陰茎の皮下組織に腫脹を認め, 浮腫と考えられた(図2-b)。

治療経過: 来院時に実施した陰部膿汁の A 群溶血性レンサ球菌抗原検査が陽性を示した。これらより, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の診断基準³⁾の I 項 B, II 項 A, II 項 B の 1, 2, 3 に相当する「正常でも菌の存在する部位からの A 群溶血性レンサ球菌の検出, 収縮期血圧の低下, 腎機能障害, 血液凝固障害, 肝機能障害」の各項目を満たし, 他の感染源もないこ

とから, A 群溶血性レンサ球菌による劇症型感染症と考えた。来院時ショック状態であったことから, 大量輸液を開始した。来院約1時間後の収縮期血圧 80 mmHg であり, 昇圧剤およびメロペネム (MEPM) 1 g, 免疫グロブリン製剤の投与を開始した。来院約2時間後, 収縮期血圧が 200 mmHg に急激に上昇したため昇圧剤の投与を中止した。以後, 輸液療法のみにて収縮期血圧が 100~120 mmHg で推移したため, MEPM 3 g/日, クリンダマイシン (CLDM) 2400 mg/日, 免疫グロブリン製剤を投与し, 患部のデブリードメントおよび洗浄にて保存的加療を行った。これにより, 陰囊, 陰茎の腫脹は徐々に改善, 炎症反応も低下した。第6病日には WBC 15400/ μ L, CRP 7.8 mg/dl まで低下し, 局所壊死の進展がないことより, 抗生剤

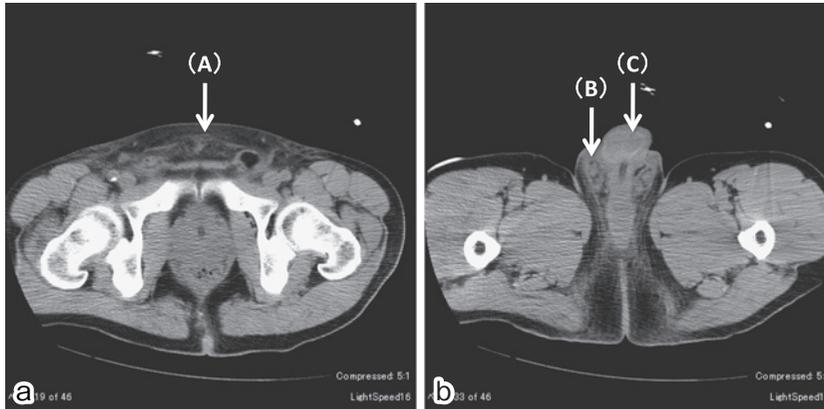


図2. 入院時の腹部および陰部 CT 所見

- (a) 腹部 (b) 陰部
 (a) 下腹部皮下脂肪組織の濃度上昇を認める (A)。
 (b) 陰囊 (B), 陰茎 (C) の皮下組織に腫脹を認める。

表2. 薬剤感受性結果

薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
Penicillin	≤ 0.06	Vancomycin	0.5
Ampicillin	≤ 0.12	Clarithromycin	≤ 0.12
Ceftriaxone	≤ 0.06	Azithromycin	≤ 0.12
Cefepime	≤ 0.06	Levofloxacin	2
Meropenem	≤ 0.06	Gatifloxacin	0.5
Clindamycin	≤ 0.12		

をペニシリン G (PCG) 2400 万単位/日, CLDM 2400 mg/日に変更した。第 7 病日, 全身状態が安定したため形成外科に転科し, 第 14 病日に再度デブリードメントおよび植皮術を行った。以後も経過良好であり, 第 27 病日軽快退院となった。

細菌学的検査

陰部膿汁から分離されたグラム陽性球菌は, ヒツジ血液寒天培地で β 溶血性を示し, カタラーゼ陰性, Lancefield 抗原型 A 群, バシトラシン感受性, pyrrolidonyl arylamidase (PYR) 試験陽性から *S. pyogenes* と同定された。分離菌の *emm* 型は, 厚生労働省新興・再興感染症研究事業 (H22-新興一般-013: 研究代表生方公子) による解析の結果, *emm89.14* であった。また, Streptococcal pyrogenic exotoxin (SPE) の遺伝子を Luca-Harari ら⁴⁾の方法によって *speA*, *speB*, *speC*, *speF*, *speG*, *speI*, *speJ* および *ssa* について調べた。その結果, 分離菌株は, *speB*, *speC*,

speF, *speG* 遺伝子を保有していた。分離株は, 検査した全ての薬剤に対して良好な感受性を示した (表 2)。

考 察

S. pyogenes は, グラム陽性レンサ球菌で細胞壁糖鎖の抗原性による Lancefield 分類で A 群に分類され, 咽頭炎から劇症型感染症まで多彩な感染症を呈する病原菌である。本菌の菌体表層には耐熱性, トリプシン感受性の M 蛋白が存在しており, その血清型および遺伝子型 (*emm* 型) は疫学調査の手段として用いられている⁵⁾。また, M 蛋白は抗オプソニン作用を有し, 細胞への接着にも関与しており病原因子としても知られている⁶⁾。2003 年 10 月から 2006 年 9 月の 3 年間に分離された *S. pyogenes* における *emm* 遺伝子の解析から, 侵襲性感染症由来株で最も多い型は *emm1* 型 (35%) であり, *emm1* 型による感染例で予後不良例 (死亡 + 後遺症残存) が圧倒的に多いこと

が報告⁷⁾されている。Ikebe ら⁸⁾は、2000 年以降 *emm49* 型による侵襲性感染症が見られ非侵襲性感染症の株よりもストレプトキナーゼの発現レベルが高い事を報告している。本症例分離菌株の *emm89.14* 型は、*emm1* 型に次いで 2 番目に多く分離された遺伝子型であった。しかし、患者の予後において予後不良例（死亡＋後遺症残存）を含まない点で *emm1* 型と異なり、本症例の経過と一致していた。菌体外に放出される毒素としては、発赤毒素 SPE が知られスーパー抗原と呼ばれている。主な SPE として SpeA, SpeB, SpeC があり、劇症型溶血性レンサ球菌感染症の劇症化との関連性が示唆されている^{9)~12)}。Terao ら¹³⁾は、*S. pyogenes* の分泌する SpeB はシステインプロテアーゼで補体成分の C3b を直接分解する事による宿主自然免疫システムにおけるオプソニン化の阻害について報告している。また、*S. pyogenes* の培養上清中に新しいマイトジェンとして発見された SpeF¹⁴⁾、ゲノム情報およびプロテインデータベースの相同検索から同定された SpeG~M¹⁵⁾が知られている。

本症例の分離菌株は、*speB*, *speC*, *speF*, *speG* の 4 種類のスーパー抗原遺伝子を保有していた。Luca-Harari ら⁴⁾は、デンマークにおける劇症型溶血性レンサ球菌感染症のアクティブサーベイランスにおいて、*speB*, *speF*, *speG* 遺伝子は殆どすべての分離株が保有していたが、*speC* は 58% の保有率であったと報告している。しかし *emm89* 型での保有率も 60% であることから、本症例の分離菌は、劇症型溶血性レンサ球菌感染症から分離される菌株として一定の割合で存在する菌株であったと思われる。

本症例の診断において、来院時に実施した陰部膿汁の A 群溶血性レンサ球菌迅速検査が陽性を示し早期段階で劇症型溶血性レンサ球菌感染症を推定することが可能であった。皮膚軟部組織感染症の中でも特に *S. pyogenes* による壊死性筋膜炎は急速に進行する重症感染症であることから、フルニエ壊疽の症例に対して A 群溶血性レンサ球菌抗原検出キットを用いた検査が有用であったとの報告¹⁶⁾も見られる。しかしながら、咽頭粘液以外の検査材料への使用は推奨されていない事と保険適応外の使用法であることに留意する必要があると思われる。

本症例の様に陰部に発症した壊死性筋膜炎は、特にフルニエ壊疽と呼ばれ泌尿器科領域の感染症において重要な疾患である。フルニエ壊疽を発症する患者の多くは、アルコール依存症、糖尿病、免疫不全症などの基礎疾患を有することが報告されている¹⁷⁾。本邦では、フルニエ壊疽の患者が基礎疾患を有している率

は 75~86% であり、中でも糖尿病が 49~67% と最も多いとの報告が見られる¹⁸⁾。原因菌としては、*Escherichia coli*, *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Bacteroides sp.* によるものが多いとされている¹⁷⁾。また、Giuliano ら¹⁹⁾は壊死性筋膜炎を好気性菌と嫌気性菌の混合感染と A 群溶血性レンサ球菌感染の 2 型に分類し、前者は糖尿病や悪性腫瘍など基礎疾患を有する患者に多く、後者は基礎疾患のない健常者に発症すると報告している。本症例は糖尿病、HIV 感染などの基礎疾患やステロイド使用などの免疫低下に関する既往を認めず、創部の細菌検査によって *S. pyogenes* を検出しており Giuliano ら¹⁹⁾の報告と一致していた。*S. pyogenes* の侵襲性について SPE の関与が報告^{9)~12)}されているが、SpeB の産生量と浸潤性病変の強さは逆の関係にあるとの報告²⁰⁾も見られ、SPE をコードする遺伝子の有無と直接関連付けることは難しいと思われる。近年、*S. pyogenes* 病原遺伝子群の陰性調節に関わる *csrS/csrR* 遺伝子および *rgg* 遺伝子の変異率が、非侵襲性感染分離株と劇症型感染症分離株において異なり、調節遺伝子の変異による多種類病原因子の過剰産生が示唆²¹⁾されている。このことから、本症例の分離株についても調節遺伝子の変異やスーパー抗原の産生量に興味が持たれる。今後、*S. pyogenes* の劇症化に関与する因子およびメカニズムの解明が進み、効果的な予防法が確立されることが期待される。

謝辞：本症例報告にあたり、分離菌の *emm* 型を測定頂いた厚生労働省新興・再興感染症研究事業 (H22-新興—一般-013) 研究代表 生方公子先生に深謝致します。

利益相反：申告すべき利益相反なし

文 献

- 1) Cone, L.A., D.R. Woodard, P.M. Schlievert, et al. 1987. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. N. Engl. J. Med. 317: 146-149.
- 2) 清水可方, 大山晃弘, 笠間和典, 他. 1993. A 群溶血性連鎖球菌による toxic shock-like syndrome の 1 例. 感染症誌 67: 236-239.
- 3) <http://idsc.nih.gov/iasr/18/204/graph/dt2041-1.gif>
- 4) Bogdan, L.H., E. Kim, L. Mark. 2008. Clinical and Epidemiological Aspects of Invasive *Streptococcus pyogenes* Infections in Denmark during 2003 and 2004. J. Clin. Microbiol. 46: 79-86.

- 5) Beall, B., G. Gherardi, M. Lovgren, et al. 2000. *emm* and *sof* gene sequence variation in relation to serological typing of opacity factor positive group A streptococci. *Microbiology* 146: 1195-1209.
- 6) Ghosh, P., 2011. The nonideal coiled coil of M protein and its multifarious functions in pathogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 715: 197-211.
- 7) Wajima, T., S.Y. Murayama, K. Sunaoshi, et al. 2008. Distribution of *emm* type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and non-invasive diseases. *J. Med. Microbiol.* 57: 1383-1388.
- 8) Ikebe, T., M. Endoh, H. Watanabe. 2005. Increased expression of the *ska* gene in *emm*49-genotyped *Streptococcus pyogenes* strains isolated from patients with severe invasive streptococcal infections. *Jpn. J. Infect. Dis.* 58: 272-275.
- 9) Eriksson, B.K., J. Andersson, S.E. Holm, et al. 1999. Invasive group A streptococcal infections: TIM1 isolates expressing pyrogenic exotoxins A and B in combination with selective lack of toxin-neutralizing antibodies are associated with increased risk of streptococcal toxic shock syndrome. *J. Infect. Dis.* 180: 410-418.
- 10) Musser, J.M., A.R. Hauser, H. Michael, et al. 1991. *Streptococcus pyogenes* causing toxic-shock-like syndrome and other invasive diseases: clonal diversity and pyrogenic exotoxin expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 2668-2672.
- 11) Stevens, D.L., H.T. Martha, J. Winship, et al. 1989. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N. Engl. J. Med.* 321: 1-7.
- 12) Talkington, D.F., B. Schwartz, C.M. Black, et al. 1993. Association of phenotypic and genotypic characteristics of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates with clinical components of streptococcal toxic shock syndrome. *Infect. Immun.* 61: 3369-3374.
- 13) Terao, Y., Y. Mori, M. Yamaguchi, et al. 2008. Group A streptococcal cysteine protease degrades C3 (C3b) and contributes to evasion of innate immunity. *J. Biol. Chem.* 283: 6253-6260.
- 14) Iwasaki, M., H. Igarashi, Y. Hinuma, et al. 1993. Cloning characterization and overexpression of a *Streptococcus pyogenes* gene encoding a new type of mitogenic factor. *FEBS Lett.* 331: 187-192.
- 15) Proft, T., S.L. Moffatt, C.J. Berkahn, et al. 1999. Identification and characterization of novel superantigens from *Streptococcus pyogenes*. *J. Exp. Med.* 189: 89-102.
- 16) 越智敦彦, 直井牧人, 江夏徳寿. 2011. 陰部に発症したA群溶血性連鎖球菌による壊死性筋膜炎(フルニエ壊疽)の1例. *日泌尿会誌* 102: 644-648.
- 17) Smith, G.L., C.B. Bunker, M.D. Dinneen, et al. 1998. Fournier's gangrene. *Br. J. Urol.* 81: 347-355.
- 18) 西尾礼文, 吉田将士, 奥村昌央, 他. 2005. フルニエ壊疽の臨床的検討. *泌尿器外科* 18: 717-719.
- 19) Giuliano, A., F.J. Lewis, K. Hadley, et al. 1977. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am. J. Surg.* 134: 52-57.
- 20) Rita, G.K., M. Allison, E.L. Donald, et al. 2000. Inverse Relation between Disease Severity and Expression of the Streptococcal Cysteine Protease, SpeB, among Clonal MIT1 Isolates Recovered from Invasive Group A Streptococcal Infection Cases. *Infect. Immun.* 68: 6362-6369.
- 21) Ikebe, T., A. Manabu, M. Takayuki. 2010. Highly Frequent Mutations in Negative Regulators of Multiple Virulence Genes in Group A Streptococcal Toxic Shock Syndrome Isolates. *PLoS Pathog.* 6 (4): e1000832.

A case of Streptococcal Toxic Shock-like Syndrome suspected of originating
from external genital infection

Akifumi Nakayama¹⁾, Akiko Nagae¹⁾, Kouji Ui¹⁾, Akira Koizumi¹⁾,
Yoshio Uchiike¹⁾, Kazunobu Norimoto²⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Nara Medical University Hospital

²⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Nara Medical University

Among the various types of necrotizing fasciitis, infection with *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) occurs in patients without underlying diseases, leading to the rapid progression of tissue necrosis. In this study, we report a patient with fulminant *S. pyogenes* infection related to the adult-entertainment business (oral sex). Concerning the bacteriological profiles of an isolated strain, the *emm* type was evaluated as *emm 89.14*, and Streptococcal pyrogenic exotoxin genes, *speB*, *speC*, *speG*, and *speF*, were present. The patient was healthy, and his medical history (other than vertigo) was not contributory. There were no factors involved in reduced immunity, such as diabetes, HIV infection, or steroid therapy. Therefore, the fulminant condition in the present case may have been related to the virulence factors of the isolated strain, *Streptococcus pyogenes*.