

リネゾリドが有効で救命し得た劇症型 A 群 β 溶連菌感染症の 1 例

¹⁾長崎大学医学部附属病院第二内科, ²⁾長崎大学大学院医歯薬学総合総合研究科薬物治療学,

³⁾長崎大学医学部附属病院検査部, ⁴⁾長崎大学医学部保健学科

中村 茂樹¹⁾ 柳原 克紀^{1,2)} 金子 幸弘¹⁾ 大野 秀明¹⁾
 東山 康仁¹⁾ 宮崎 義継¹⁾ 平潟 洋一^{1,3)} 朝野 和典¹⁾
 田代 隆良^{1,4)} 河野 茂¹⁾

(平成 15 年 12 月 24 日受付)

(平成 16 年 3 月 12 日受理)

Key words : Invasive streptococcal pyogenic infection, Linezolid

序 文

A 群 β 溶血性連鎖球菌 (以下, A 群溶連菌) は咽頭や皮膚に常在しており, 種々の化膿性感染症に関与する。中でも細菌性咽頭炎の最も多い原因菌であり, また猩紅熱や膿痂疹の主要な原因菌としても知られている。

劇症型溶血性連鎖球菌感染症は, A 群溶連菌により引き起こされる重篤な感染症であり, 免疫不全などの重篤な基礎疾患を持っていない患者に突然発病することが多い。咽頭炎, 四肢の疼痛, 発熱, 血圧低下などを初発症状とし, 病状の進行が極めて急激かつ劇的であり, いったん発病すると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および, 多臓器不全を引き起こし, ショック症状から死に至らしめる。

劇症型溶血性連鎖球菌感染症は 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 に類似していることから 1987 年より「toxic shock-like syndrome」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 年に報告されてお

り²⁾, この年より厚生省 (現厚生労働省) の研究班により患者数が集計されているが, 確診例としては年間に 15 例前後の発生が確認されている。このうち約 40% が死亡しており, 極めて致命率の高い感染症である。1999 年 4 月に施行された感染症法によれば 4 類感染症全数把握疾患となった。1999 年から 2002 年 38 週までの報告では, 合計 182 例のうち 75 例 (41%) が死亡例として報告されている。本邦の致命率は 1999 年 45.4%, 2000 年 42.6%, 2001 年 39.1%, 2002 年 40.3% であり, 1999 年から 2002 年にかけてはやや致命率は減少傾向を示しているが, 約 40% が死亡と報告されており, 注意すべき感染症である³⁾。今回, 我々は, 救命し得た劇症型 A 群 β 溶連菌感染症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例: 57 歳, 男性。

主訴: 右上肢腫脹, 疼痛, 発熱。

既往歴: 胃癌にて胃全摘術を受けている。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成 14 年 9 月 7 日より, 右第 4 指に疼痛, 腫脹, 38 度の発熱を認め, 近医を受診した。原因不明の関節炎との診断で解熱鎮痛剤を処方され経過観察となったが, 9 月 10 日の深夜 2 時ごろより疼痛が増悪した。9 月 10 日朝になり, 急速に

別刷請求先: (〒852 8501) 長崎市坂本町 1 丁目 7 番 1 号

長崎大学医学部附属病院第二内科

柳原 克紀

右上肢全体の腫脹，疼痛，知覚低下を認めたため，当院形成外科へ紹介となった．右上肢は，紫紅色に変色し壊死の所見を認めたため，右上肢切断目的にて整形外科転科となった．局所滲出液および血液スメアのグラム染色で，グラム陽性連鎖球菌を認め，臨床経過から考え劇症型 A 群 β 溶連菌感染症が疑われたため術後の全身管理，および感染症の加療目的にて当科転科となった．

入院時身体所見：身長 160cm，体重 50kg，血圧 88/57mmHg，脈拍 110/min，整，体温 35.8℃，呼吸数 34/min，意識清明，咽頭発赤，扁桃腺腫大，頸部リンパ節は触知せず，心音，呼吸音正常，腹部術後癒痕あり，右上肢の紫紅色腫脹を認める．

入院時検査所見：(Table 1) 白血球 2,700 と減少，CRP，fibrinogen の上昇に加え，BUN 59mg/dl，Cr 5.3mg/dl と急性腎不全の所見を認めた．また GOT 71IU/l，CPK 2,785mg/dl と筋原性酵素の上昇も認めた．細菌学的検索では血液スメア，水疱，筋組織，軟部組織のスタンプ標本，腹水，胸水などのグラム染色にてグラム陽性連鎖球菌を認めた (Fig. 1) ．

入院時胸部 X 線写真：異常なし．

入院時皮膚所見：(Fig. 2) 右上肢全体が腫脹し，紫紅色調を呈している．左鼠径部は特徴的な水泡形成を認めた．

CT 所見：(Fig. 3) 左胸水貯留並びに筋膜，軟部組織の肥厚，浮腫性変化を認め，翌日にはさらに増悪している．

入院後経過：(Fig. 4) 血液等の無菌的な部位から *Streptococcus pyogenes* (β 溶血あり) を証明でき (I A)，入院時に低血圧 (II A)，腎機能低下 (II B1)，血液凝固異常 (II B2)，肝機能異常 (II B3)，紅斑様皮疹 (II B5)，軟部組織の壊死性炎症 (II B6) といった臨床症状を認め CDC の劇症型 A 群連鎖球菌感染症の診断基準案⁴⁾を満たしていた．入院後，ただちに右上肢切断術を施行し，ampicillin (以下 ABPC) 2g × 4/day，clindamycin (以下 CLDM) 1.2 g × 2/day で治療を開始した．急性腎不全に対しては CHDF を導入した．治療開始時はむしろ白血球は減少，低体温の状態で，感染症の重症度を反映しているものと思われた．γグロブリン製剤，linezolid (以下 LZD) 0.6g × 2/day を追加し ABPC を 3g × 4/day に増量した．第 4 病日より 38℃ を越える発熱が持続するようになり白血球も増加し正常の免疫反応を示したものと考えられた．入院約 1 週間後には胸水，血液等からの菌は全て陰性化し，患者の全身状態も改善した．経過中，術創部に MRSA 感染を併発したものの vancomycin (以下 VCM) の点滴により治癒した．

考 察

本症例は，右上肢および腹水，血液などから A 群連鎖球菌を検出し，臓器障害を認め，血圧低下も認められた．1993 年に CDC が提唱した Toxic shock like syndrome (以下 TSLS) の診断基準案⁴⁾を満たしており，重症の A 群溶連菌感染症であると診断された．成人における菌血症の感染経路と

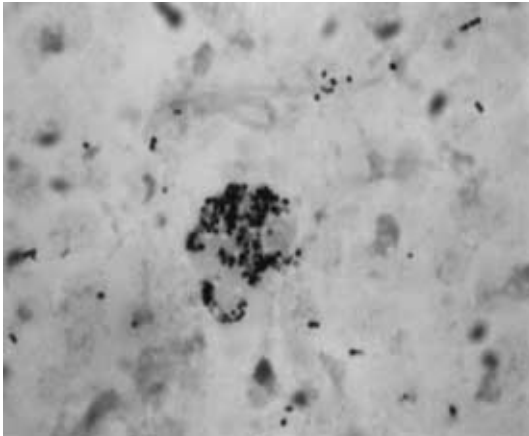
Table 1 Laboratory Findings on the admission

CBC		Chemistry		Bacteriology	
WBC	2,700 /μl	TP	6.2 g/dl	<u>Gram staining</u>	
seg	72.0 %	T-Bil	0.2 mg/dl	Pharyngeal smear ; (-)	
lym	19.0 %	BUN	59 mg/dl	Blood smear	
RBC		Cr	5.3 mg/dl	Gram positive streptococcus : (+)	
Hb	13.6 g/dl	Na	138 mEq/l	<u>BGA (room air)</u>	
Plt	12.4 × 10 ⁴ /μl	K	3.7 mEq/l	pH	7.454
		Cl	99 mEq/l	PaCO ₂	29.8 torr
PT	87 %	GOT	71 IU/l	PaO ₂	101.4 torr
APTT	31.0 秒	GPT	25 IU/l	BE	- 1.0 mmol/l
Fib	613 mg/dl	LDH	301 IU/l	SpO ₂	98 %
AT III	54 %	CRP	36.6 mg/dl		
sFDP	12.0 μg/ml	CK	2,785 mg/dl		

して一般的に経気道および経皮的経路が指摘されているが、侵入門戸が不明な場合も多い⁹⁾。本症例では右第4指が症状の初発であるが明らかな外傷等認めず、侵入門戸は不明であった。

治療は、早期診断、早期治療が原則で、CHDFなどを導入した厳重な循環管理と γ -グロブリン製剤等の投与などの補助療法、壊死組織の広範囲なデブリードマン等の外科的療法、抗菌薬としてペニシリン系抗菌薬の大量投与に加えてCLDMの併用が第一選択とされている。その理由としては

Fig. 1 Gram stain of the specimen from scrotum of the patient. It shows many gram positive coccus bacteria and crushed neutrocytes.

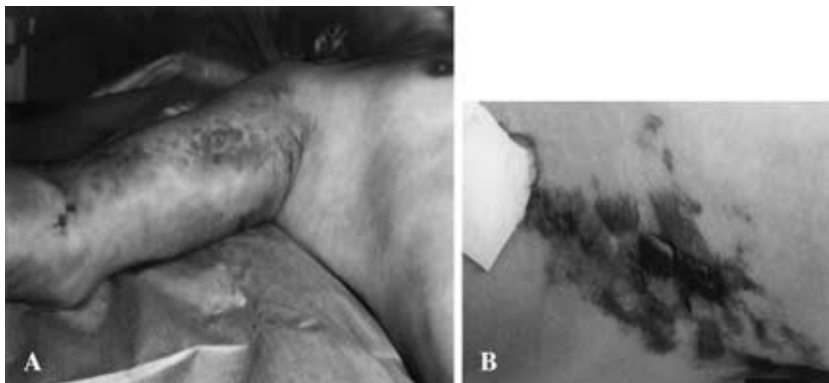


重症の連鎖球菌感染症では菌がすでに大量に組織内に存在し、菌が静止期に入り増殖速度が遅くなるため、 β ラクタム系抗菌薬が効きにくいと考えられている。

A群溶連菌によるTSSでは、抗原性がM1あるいはM3型の血清型が多く、このM蛋白はA群溶連菌が産生する発赤毒素(Dick毒素)、SPE(Streptococcal Pyogenic Exotoxin)などの発熱毒素、ストレプトリジンなどの外毒素などとともに主な発症因子として関与していると思われる⁶⁾。また宿主側の要因として1992年にSteavensらが述べているように宿主の菌毒素に対する感受性や、免疫能なども重要であると考えられる⁷⁾。CLDMやLZDといった蛋白合成阻害薬が本疾患に有効なのは、M蛋白の合成を阻害するだけでなく、これらの毒素の産生を抑制することもその一因となっているものと思われる。Coyleらは*in vitro*においてA群溶連菌の主要な外毒素であるSPE-Aも、蛋白合成阻害薬により抑制されるとの報告している⁹⁾。さらにLZDは組織移行が極めて良好で^{10,11)}、胸水、腹水、皮下組織など通常は抗菌薬の効果が期待しにくい部位にも速やかに移行すると思われる、本症例のような劇症型の壊死性筋膜炎の症例では有効であると考えられる。

本症例では、来院後、ABPCとCLDMを併用した抗菌薬の投与を行いながらも低体温、白血球減

Fig. 2 Macroscopic Findings of the skin. (A) Diffuse erythema and swelling expands rapidly over right upper extremity. (B) Blood bulla is showed on the left inguinal resion.



少といった重症感染症の状態となり、皮膚の壊死所見も進行し、胸腹水の増加を認めた。また血液、胸腹水などの多臓器から菌が検出され感染は全身に及んでいた。そのため救命的に LZD の投与を行い、それ以降、菌は速やかに消失し皮疹、水疱も改善した。

LZD はオキサゾリジノン系抗菌薬で細菌の蛋白合成過程の早期段階を標的としグラム陽性菌に対し優れた抗菌活性を示す。代謝は全身で行われ

るため腎機能障害、肝機能障害を有する場合でも投与量の調節は不要であり、本症例のような全身状態不良な症例にも投与しやすいなどといった特徴がある⁶⁾。今回の症例で分離された *S. pyogenes* に対する LZD の MIC は 2μg/ml と他の抗菌薬と比較し不良であった。しかし Lovering らの報告では LZD 投与 20~30 分後の血中と骨、筋肉中での LZD の濃度を比較してほぼ等しい結果が得られており、LZD が骨、軟部組織への移行の点で他薬剤より優れていると思われる¹¹⁾。したがって軟部組織の壊死性病変を主体とする今回の症例では LZD の投与は極めて有効であったと考えられた。現在 VRE 感染症に対してのみ保険適用となっているが、本症例のように他の抗菌薬で効果不十分で、救命を目的とする場合には投与も考慮されると思われた。

劇症型 A 群 β 溶連菌感染症は、人食いバクテリア感染症とも呼ばれ、治療開始が遅ればもちろん、早期治療を行ってもなお致死率が高い重症感染症の一つである。今後、遺伝子解析も含めた病態の解明が進むことで、早期診断や根本的な治療法が確立されることが期待される。

本論文の要旨は第 73 回日本感染症学会西日本地方会総会にて報告した。

Fig. 3 Computed tomographic image of the abdomen. It shows ascites and both fascias and subcutaneous tissue, especially in the left side, are thickening and edematous ()

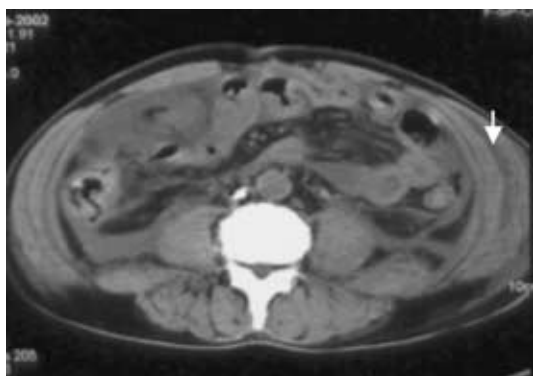
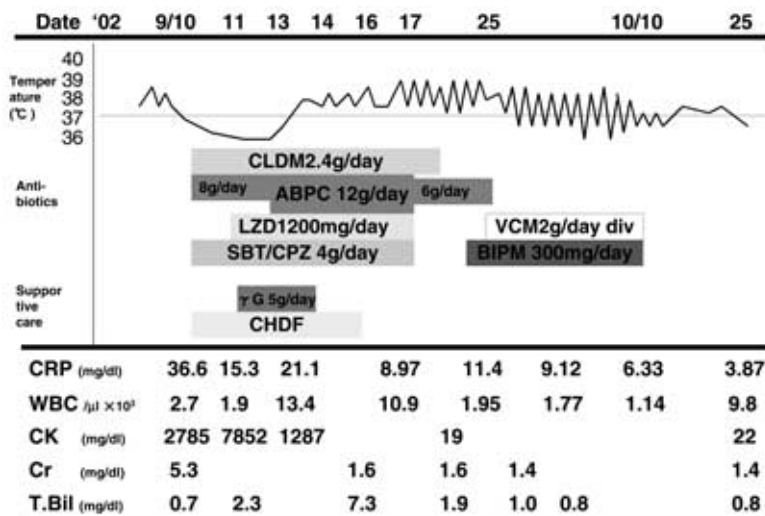


Fig. 4 Clinical Course



文 献

- 1) Cone LA, Woodard DR, Schilievort PM, Tomory GS : Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. N Engl J Med 1987 ; 317 : 146 9.
- 2) 清水可方, 大山晃弘, 笠間和典, 宮崎増美, 大江健二, 大河内康実 : 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 : 236 9.
- 3) 厚生労働省, 国立感染症研究所 : Infection Diseases Weekly Report JAPAN 感染症週報 2002 ; 41.
- 4) The working group on severe streptococcal infection : Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. JAMA 1993 ; 269 : 390 1.
- 5) 山口恵三 : 新興再興感染症 . 大江健二編, 劇症型 A 群連鎖球菌感染症, 日本醫事新報社, 1997 ; p.66 71.
- 6) 加茂統良, 良原久浩, 杉本 格, 臼井康雄, 的場保巳, 大野 徹, 他 : 劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (toxic shock-like syndrome) の 2 例 . 皮膚の科学 2002 ; 1 : 127 31.
- 7) Stevens DL : Invasive group A streptococcus infections. Clin Infect Dis 1992 ; 14 : 2 13.
- 8) EA Coyle, Cha R, Rybak MJ : Influence of Linezolid, Penicillin, and Clindamycin, Alone and in Combination, on Streptococcus Pyogenic Exotoxin A Release. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003 ; 47 ; 1752 5.
- 9) Yanagihara K, Kaneko Y, Sawai T, Miyazaki Y, Tsukamoto K, Hirakata Y, et al. : Efficacy of linezolid against methicillin-resistant or vancomycin-insensitive Staphylococcus aureus in a model of hematogenous pulmonary infection. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2003 ; 47 ; 3288 91.
- 10) 福田雄一, 柳原克紀, 中村茂樹, 大津喜子, 金子幸弘, 宮崎義継, 他 : Linezolid が有効であった整形外科領域 MRSA 感染症の 2 例 . 感染症誌 2003 ; 77 : 622 6.
- 11) AM Lovering, J Zhang, GC Bannister, BJA Lankester, JHM Brown, G Narendra, et al. : Penetration of linezolid into bone, fat, muscle and haematoma of patients undergoing routine hip replacement. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2002 ; 50 : 73 7.

A Case of Invasive Group A Streptococcus Infection Which was
Successfully Treated with Linezolid

Shigeki NAKAMURA¹⁾, Katsunori YANAGIHARA^{1,2)}, Yukihiro KANEKO¹⁾, Hideaki OHNO¹⁾,
Yasuhito HIGASHIYAMA¹⁾, Yoshitsugu MIYAZAKI¹⁾, Youichi HIRAKATA^{1,3)}, Katsunori TOMONO¹⁾
Takayoshi TASHIRO^{1,3)} & Shigeru KOHNO¹⁾

¹⁾Second Department of internal Medicine,

²⁾Department of Pharmacotherapeutics, Nagasaki University Graduate
School of Pharmaceutical Sciences

³⁾School of Health Sciences,

⁴⁾Department of Laboratory Medicine

A 53-year-old male was admitted to our hospital with a high fever and pain in the right arm. He was diagnosed as toxic shock-like syndrome by *Streptococcus pyogenes*. His arm was amputated because of necrotizing myositis and his renal damage was severe, he was treated in the intensive care unit with continuous hemodiafiltration.

Bacteria were isolated from blood, ascites, pleural effusion, skin, and muscle.

He was treated with a large amount of ampicillin, clindamycin, and gammaglobulin. However, his general status became worse. His illness improved after linezolid was administered. The reason for the success in treatment with linezolid, which was the inhibitory effect on bacterial toxin and its excellent penetration into the tissue.

[J.J.A. Inf. D. 78 : 446 ~ 450, 2004]