

G群に凝集する *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による 劇症型溶血レンサ球菌感染症の1例

¹⁾ 東京大学医学部附属病院感染制御部, ²⁾ 北里大学北里生命科学研究科感染情報学,

³⁾ 獨協医科大学病院感染防止対策課, ⁴⁾ 東邦大学理学研究科生物分子科学

三澤 慶樹^{1,4)} 奥川 周¹⁾ 生方 公子²⁾ 奥住 捷子³⁾

岡田 光正⁴⁾ 森屋 恭爾¹⁾ 小池 和彦¹⁾

(平成 18 年 3 月 13 日受付)

(平成 18 年 3 月 27 日受理)

Key words: β -haemolytic group G streptococci, invasive infection,
Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*

序 文

従来, G群溶血レンサ球菌は, ヒトの鼻咽頭, 皮膚および会陰部などに常在しており, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) や *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) に比べ, 本来無菌的な検査材料から検出されない限り, 感染症の原因となることは稀とされている。

しかし, 近年, 基礎疾患を有する成人例において, 時に急速な経過をたどり重篤な感染症を惹起することが報告され始めている¹⁾²⁾。

今回, 基礎疾患に糖尿病と子宮体癌に対する手術, 放射線療法後の両下肢リンパ浮腫を有し, 劇症型軟部組織感染症により死亡した患者の血液および水疱内容物から分離されたG群 β 溶血レンサ球菌について, 病原性に関わる遺伝子学的検査を中心に調査したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: 74歳, 女性。

既往歴: 結核 (24歳)。

現病歴: 1994年4月子宮体癌に対し手術と放射線療法が施行され, その後再発なく外来通院をしていた。その他基礎疾患として, 糖尿病と高血圧がみられ, 糖尿病については食事・運動療法のみでHbA1c 6.0%程度で推移, 高血圧については投薬が行われていた。放射線療法後の1994年8月から両下肢にリンパ浮腫が見られるようになり, 2001年9月からは右下肢のリンパ浮腫の部位に蜂窩織炎がみられるようになっ

た。蜂窩織炎はその後寛解増悪を繰り返しながら外来治療が行われていた。

2003年6月9日, 朝より嘔気と38℃台の発熱が見られ, 下肢の浮腫増強と呼吸困難が出現したため, 救急車にて来院し緊急入院となった。

入院時現症: 血圧69/45mmHg, 脈拍111/分・整, 体温34.8度, 意識清明, 胸部所見では特に異常なし, 腹部では腸蠕動音の低下あるが, 腫瘍や圧痛は認めなかった。両下腿の浮腫と右大腿内側に紫斑が認められた。

入院時検査所見: Table 1に示すように, 白血球数1,600個/ μ Lの顕著な低下, CRP 16.7mg/dLの上昇と共に, 軽度の肝障害と腎障害が認められた。またCK 4.419IU/L, Mb 22,009ng/mLと高値を示し, 筋障害が考えられた。

画像所見: 胸部単純X線撮影では特に異常を認めなかった。

入院後経過: 2003年6月9日深夜に入院, 右下肢に蜂窩織炎を認め, 発熱, 呼吸困難, 血圧低下, 白血球減少から敗血症性ショックが考えられた。そのため, 血液培養のための採血後にmeropenem (MEPM) 0.5gの投与, およびショックに対する輸液管理とともに, 昇圧剤の投与が行われた。右下肢に認められた紫斑が, 入院後数時間で両下肢および下腹部に急速な広がり呈したため, 劇症型溶血性レンサ球菌感染症, Toxic Shock Syndromeを考慮し, 抗菌薬はpiperacillin (PIPC) 8g/日, clindamycin (CLDM) 2.4g/日の併用投与へと変更した。また, エンドトキシン吸着療法と, ヒト免疫グロブリン製剤の投与も行われた。血小板は $7.4 \times 10^4/\mu$ L, PTは40.9%と低下を認め, DIC

Table 1 Laboratory data on admission

[Peripheral blood]		[Biochemistry]			
WBC	1,600 / μ L	TP	4.7 g/dL	CK	4,419 IU/L
Myelo	3.0 %	Alb	2.4 g/dL	CK-MB	92 IU/L
Meta	12 %	LDH	424 IU/L	Mb	22,009 ng/mL
Stab	47 %	AST	110 IU/L		
Seg	13 %	ALT	32 IU/L	[Coagulation]	
Eos	1.0 %	δ -GTP	40 IU/L	PT	60.7 %
Mono	2.0 %	ALP	91 IU/L	APTT	43.1 %
Lymph	22 %	T.bil	0.9 mg/dL	Fib	355 mg/dL
RBC	436×10^4 / μ L	BUN	32.6 mg/dL	FDP	12.6 μ g/mL
Hb	12.7 g/dL	Cre	1.96 mg/dL		
Ht	40.8 %	Na	136 mEq/L	[Blood gas analysis]	
Plt	19.4×10^4 / μ L	K	4.1 mEq/L	pH	7.274
		Cl	99 mEq/L	PCO ₂	20.1 mmHg
		Glucose	127 mg/dL	PO ₂	96.0 mmHg
		CRP	16.7 mg/dL	HCO ₃ ⁻	9.1 mM/L
				BE	- 15.6 mM/L

Fig. 1 Gram staining for blister contents

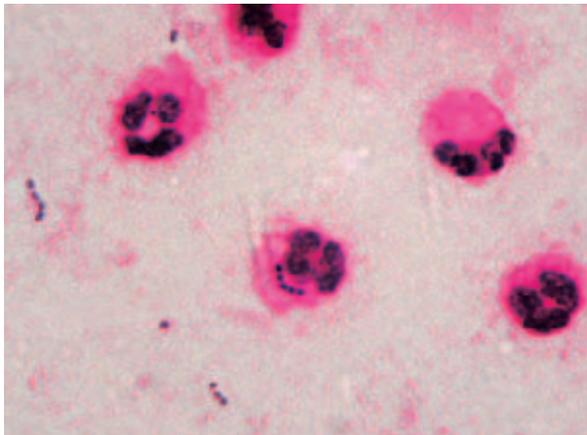


Fig. 2 Legs finding on second day after hospitalization



スコアは5点であったが、臨床的には敗血症に伴うDICが強く疑われ、新鮮凍結血漿の投与や血小板輸血も行なわれた。また、菌の侵入経路を探る目的で、傷口等を探したが外傷は認められなかったため、咽頭培養を行った。

6月11日、入院時の血液培養からグラム陽性レンサ球菌が確認され、紫斑部に出現した水疱の内容物からもグラム染色にて好中球の内外にレンサ球菌を認めた (Fig. 1)。このような細菌学的所見からA群溶血レンサ球菌による感染症を想定し、PIPCをpenicillin G (PCG) 2,400万単位/日に変更した。また、水疱内容物を用いてA群溶血レンサ球菌であることを確認するために抗原迅速検査キット (クリアビュー ストレップ A: 関東化学) を使用したが陰性であった。処置として、病変部位の外科的切除術も考慮されたが、循環動態が安定せず、病変部位も広範囲であったため、施行不可能であった (Fig. 2)。

6月12日、血液培養と水疱内容物から検出された

β 溶血レンサ球菌は、G群レンサ球菌と同定された。また、咽頭培養からも同様にG群レンサ球菌が検出された。起炎菌が明らかになったことから、本症例は劇症型G群溶血レンサ球菌感染症と診断された。以後、上述した血液製剤や化学療法を継続するも、Toxic Shock syndrome と蜂窩織炎の改善が見られず、6月

Table 2 Physiological and genetical assay for clinical isolates of β -hemolytic streptococci and their susceptibility to 9 antibiotics

[Characteristics]				
Lancefield serotype G	β -hemolytic strong (+)	PYR (-)	β -GUR (+)	
	<i>emm</i> Type stG 485.0	<i>slo</i> gene (+)	<i>sagA</i> gene (+)	<i>skcg</i> gene (+)
[Susceptibility]				
penicillin G	≤ 0.03 mg/mL		erythromycin	≤ 0.25 mg/mL
sulbactam/ampicillin	≤ 0.03 mg/mL		clarithromycin	≤ 0.25 mg/mL
cefotaxime	0.06 mg/mL		clindamycin	0.25 mg/mL
panipenem	≤ 0.015 mg/mL		levofloxacin	0.25 mg/mL
meropenem	≤ 0.015 mg/mL			

18日死亡した。

細菌検査：血液および水疱内容物から分離された β 溶血レンサ球菌の性状と抗菌薬感受性成績をTable 2に示す。

Lancefieldの凝集試験（スライデックスストレプトキット2：日本ビオメリュー）ではG群レンサ球菌と判定されたが、その後実施された生化学的性状検査によって、*Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (*S. equisimilis*)と同定された。その根拠は、ピリドニルアシルアミダーゼ（PYR）試験が陰性であったこと、 β -グルクロニダーゼ活性（ β -GUR）が陽性であることに加え、北里大学北里生命科学研究感染情報学研究室において実施された遺伝子解析結果に基づくものである。

病原性に関わるMタンパクをコードする*emm*遺伝子解析では、両株ともstG 485.0の*emm*型に識別され、*S. pyogenes*にみられる*emm*型ではなく、G群に認められる型であった。

その他に、streptolysin Oをコードする*slo*遺伝子、streptolysin Sをコードする*sagA*遺伝子、ストレプトキナーゼをコードする*skcg*遺伝子も保有する菌株であることが、PCRによる遺伝子学的検査によって明らかにされた。

一方、分離菌株の各種抗菌薬に対する感受性は、panipenem (PAPM)とMEPMが0.015 μ g/mLと最も優れていた。治療に用いたPCGとCLDMの感受性結果は、それぞれ0.03 μ g/mL以下と0.25 μ g/mLであった。

考 察

劇症型レンサ球菌感染症は、一般的に*S. pyogenes*によって、敗血症、壊死性筋膜炎、DIC、ショック、多臓器不全などの全身感染症が惹起され、急速に進行することが知られており、その死亡率は30%から70%と報告されているほど予後不良な疾患である³⁾。

しかし、近年、A群レンサ球菌のみでなくG群レンサ球菌による劇症型の感染症が散見されるようになり、その症状は、筋膜壊死やstreptococcal toxic shock-

like syndrome (STLS)など、*S. pyogenes*による劇症型の症状と極めて類似していることが報告されている¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。

また、症状だけではなく、*S. pyogenes*とG群レンサ球菌には病原因子の類似点も多い。C群またはG群に凝集する*S. equisimilis*は、*S. pyogenes*が持つ*slo*遺伝子や*sagA*遺伝子と共通した遺伝子を持つことが明らかにされている⁶⁾⁷⁾。さらに、白血球の食作用から防御する働きや⁸⁾、組織侵入といった病原因子を持つMタンパクも、近似の遺伝子を保持していることが報告されている⁹⁾。

今回、血液、水疱内容物から分離されたG群レンサ球菌が、*S. equisimilis*と同定され、*S. pyogenes*と同様に、細胞傷害に関わるMタンパク、streptolysin O (*slo*遺伝子)、streptolysin S (*sagA*遺伝子)、ストレプトキナーゼ (*skcg*遺伝子)等を保有していたことは、急激な臨床経過を説明する上で、極めて興味深い。

成人における菌血症の感染経路としては、経気道および経皮的経路が指摘されているが¹⁰⁾、本症例における起炎菌の侵入経路は、外傷がないこと、血液、水疱内容物から分離されたG群レンサ球菌と同様の菌が咽頭からも分離されたことを考えると、口腔内に付着・定着した菌が一過性に血流内へ侵入し、リンパ浮腫のある下肢部へ移行し、発症に至った可能性が高いと推測している。

また、重篤な症状を引き起こした原因の一つには、放射線治療によるリンパ浮腫と、軽度ではあるが、糖尿病があったことも重要な要因と考える。すなわち、浮腫による体液の停滞、糖尿病による細小血管障害や血流停滞が、組織への菌の定着を可能にし、嫌気的条件下で上記の病原因子の発現が高まることで、組織内へ急速に侵襲していったことを想像させる。

一方、本症例の治療には、抗菌薬の投与にとどまらず、エンドトキシン吸着療法や免疫グロブリンの投与、血漿交換などの最善を尽くした。しかし、呼吸循環動態が安定しないこと、病原巣が体幹に近く広範囲

であったことから、外科的切除術が施行できず、残念ながら救命には至らなかった。劇症型レンサ球菌感染症の治療抗菌薬としては、βラクタム薬とCLDMの併用が推奨されているため⁹⁾、初回投与から併用した方が最適であったかもしれない。

尚、急速な経過をたどる壊死性筋膜炎感染症には、レンサ球菌の他に、*Vibrio vulnificus* などが知られており、病巣部位のグラム染色による早期診断は、治療的観点からも有用である¹¹⁾。

本症例も、迅速なグラム染色の結果が、後の適切な対応に結びついたことから、血液や深部膿（組織内容物）といった平素無菌的検査材料の中にレンサ球菌が認められた際には、検査室と担当医とが迅速に連携し、治療にあたることが重要である。

文 献

- 1) 山根一和, 川出尚史, 木村文彦, 熊田恵介, 奥村 徹, 青木光広, 他: Toxic shock like syndrome 症状を呈した G 群連鎖球菌による敗血症性ショックの 1 例. 日本臨床救急医学学会雑誌 2002 ; 5 : 319—23.
- 2) 吉田哲也, 大塚泰史, 友成治夫, 山岸弘子, 町田裕美, 壁谷悠介, 他: 血液透析患者に合併した β 溶血性 G 群連鎖球菌による toxic shock-like syndrome の 1 症例. 日本透析医学会雑誌 2004 ; 37 : 1651—7.
- 3) Dennis LS : Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. *annu rev med* 2000 ; 51 : 271—88.
- 4) Hashikawa S, Iinuma Y, Furushita M, Ohkura T, Nada T, Torii K, *et al.* : Characterization of group C and G Streptococcal strains that cause Streptococcal toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol* 2004 ; 42 : 186—92.
- 5) Ikebe T, Murayama S, Saitoh K, Yamai S, Suzuki R, Isobe J, *et al.* : Surveillance of severe invasive group-G streptococcal infections and molecular typing of the isolates in Japan. *Epidemiol Infect* 2003 ; 132 : 145—9.
- 6) Gerlach D, Köhler W, Günther E, Mann K : Purification and characterization of streptolysin O secreted by *Streptococcus equisimilis* (group C). *Infect Immun* 1993 ; 61 : 2727—31.
- 7) Humar D, Datta V, Bast DJ, Beall B, De Aza-vedo JC, Nizet V : Streptolysin S and necrotizing infections produced by group G streptococcus. *Lancet* 2002 ; 359 : 124—9.
- 8) Boyle MDP : Variation of multifunctional surface binding proteins: a virulence strategy for group A streptococci. *J Theor Biol* 1995 ; 173 : 415—26.
- 9) Kalia A, Bessen DE : Natural selection and evolution of Streptococcal virulence genes involved in tissue-specific adaptations. *J Bacteriol* 2004 ; 186 : 110—21.
- 10) Binso AL : *Streptococcus pyogenes*. In : Mandell GL, ed. *Principle and practice of infectious diseases*. Churchill Livingstone, New York, 2000 ; 2101—17.
- 11) 平湯洋一, 河野 茂: ビブリオ・ブルニフィカス (*Vibrio vulnificus*). 松本慶蔵編, 病原菌の今日的意義. 改訂 3 版, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2003 ; p. 525—37.

A Case of Severe Necrotizing Cellulitis Caused by Group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*

Yoshiki MISAWA^{1,4)}, Shu OKUGAWA¹⁾, Kimiko UBUKATA²⁾, Katsuko OKUZUMI³⁾, Mitumasa OKADA⁴⁾, Kyoji MORIYA¹⁾ & Kazuhiko KOIKE¹⁾

¹⁾Department of Infection Control and Prevention, The University of Tokyo Hospital, ²⁾Kitasato Institute for Life Sciences, Kitasato University, ³⁾Division of Infection Control, Department of Medical Safety Administration, Dokkyo University School of Medicine Hospital, ⁴⁾Department of Biomolecular Science, Faculty of Sciences, Toho University

Group G streptococcus (GGS) is infrequently associated with severe invasive soft tissue infection and toxic shock syndrome. A 74-year-old woman with a history of lymphedema of the lower extremities after surgical and radiation therapy for uterine cancer and diabetic mellitus and admitted for swelling of the right leg, fever, and dyspnea. She presented with shock and necrotizing cellulitis of the right lower extremity. Laboratory tests showed leukocytopenia, acute renal and liver dysfunction, and muscle damage. She rapidly developed multiple organ failure and necrotizing cellulitis. A swab from skin vesicle, throat, and blood culture grew Group G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Despite endotoxin hemoabsorption therapy, administration of antibiotics, and intravenous immunoglobulin, she died 9 days after admission due to toxic shock syndrome caused by GGS. The M-protein gene (emm) typing of GGS isolated from both blood and skin lesion showed stG 485.0. Three virulence genes, *sagA*, *slo* and *skcg*, were detected from GGS isolated from them.

[J.J.A. Inf. D. 80 : 436~439, 2006]