

A 群溶連菌の激的な敗血症により双胎胎児と 母体が突然死した症例

総合病院国保旭中央病院産婦人科, 麻酔科¹⁾, 小児科²⁾, 中央検査科³⁾

宇田川秀雄 清水 可方¹⁾ 中田 博一²⁾
 稲吉知加子 宮下 進 小林 康祐
 鈴木 純行 押尾 好浩 大江 健二³⁾

(平成 5 年 8 月 2 日受付)

(平成 5 年 8 月 18 日受理)

Key words: *Streptococcus pyogenes*, fulminant septic shock, pregnancy

序 文

近年, A 群 β 溶血性連鎖球菌 (以下 A 群溶連菌) 感染症の重症化が危惧されており, 重症肺炎, 敗血症, shock, DIC となる例や, toxic shock-like syndrome などが注目されている. 今回我々は, 咽頭炎の 1 週間後, 双胎妊娠 34 週で早産 (2 児とも死産), さらに数時間後, 母体が急激にショック, DIC となり, 突然死した例を経験した. 母体血液や各臓器から極めて多量の A 群溶連菌が検出され, 原因と考えられたので, ここに報告する.

症 例

患者は 29 歳 1 妊 1 産で 在住, 実家 は である. 家族歴, 既往歴に特記すべきものはなかった. 平成 3 年 4 月に正常分娩をしている.

今回の経過: 妊娠 30 週まで東京都江東区 A 医院, 以後帰省分娩のため千葉県東金市 B 医院に通院していた. 双胎だったが両児とも発育良好で母体にも異常を認めなかった. 平成 5 年 3 月 3 日 (妊娠 32 週 5 日) から 38~39°C の発熱と咽頭痛があり, 早産予防目的も兼ねて 3 月 6 日 B 医院に入院した. piperacillin (PIPC) 4g/day を使用し 2 日後

には解熱, 他の症状も軽快した. PIPC は 3 月 10 日まで 5 日間使用した. 軽度の腹緊が見られたため, 早産に対し念の為入院観察を継続していた. 3 月 12 日 (34 週 0 日) 昼過ぎ再度 39°C の発熱あり, 解熱剤で下降をみた. 21 時に 38°C まで再上昇, 腰痛と下腹痛あり. 胎児心音は左右に認められた. 解熱剤と, 陣痛抑制剤 ritodrine HCl 10mg を投与された. 3 月 13 日 (34 週 1 日) 2 時に再度腰痛下腹痛と下痢があり, 再度 ritodrine HCl 10mg を投与された. 5 時 20 分頃, 出血と持続的腹緊の訴えあり, 子宮口全開のため分娩室へ搬送. 5 時 24 分に男児 2,355g, 同 28 分に男児 2,100g を娩出したが両児とも死産であった. 第 1 児には 4 回, 第 2 児には 3 回の頸部巻絡を認めた. 羊水混濁は軽度であり, 常位胎盤早期剝離を思わせる所見はなかった. 出血量は正常範囲内, 子宮収縮は良好でその他の異常も認めなかった.

その後, 疲労感や腰背部不快感あるも強い訴えではなかった. しかし午前 7 時頃になり, 収縮期 70mmHg への血圧下降があり, 全身倦怠感, 息苦しさなどを強く訴えた. 酸素, dopamine を使用開始し, 外出血は全く正常範囲内だったが念の為濃厚赤血球も開始した. 7 時 30 分頃から意識が低下し, 脈拍が触知不能となり四肢冷却がみられた. そのため当院へ搬送, 8 時 40 分頃到着したが心停

別刷請求先: (〒289-25) 旭市イの 1326 番地
 総合病院国保旭中央病院産婦人科

宇田川秀雄

止状態であり、通常の蘇生を施行したが反応なく、9時56分死亡確認に至った。

蘇生中の採血では、3回とも強度の溶血を認めた。RBC 286万/ μ l, Hb 7.9g/dl, Ht 26.7%, WBC 10,500/ μ l, 血小板46,000/ μ l, CRP 10.1mg/dl, TP 5.5g/dl, GOT 819u/l, GPT 295u/l, BUN 20mg/dl, Cr 1.7mg/dl, PT 60秒以上, APTT 120秒以上, fibrinogen 40mg/dl 以下, FDP 400 μ g/ml 以上, であった。酸素使用し蘇生中の動脈血で pH 6.552, PCO₂ 11.9mmHg, PO₂ 516.3mmHg, 尿検査では RBC 2~3/每視野, WBC 3~5/每視野, 円柱多数を認めた。母体剖検では、淡血性腹水400ml, 肝臓3,080g, 脾臓400g と著明な腫大を認めた。子宮は通常の産後所見のみであり、周辺への体内出血は認められなかった。剖検時に心腔から採取した Giemsa 染色の血液塗抹標本で、き

Fig. 1 Numerous streptococci in heart blood. (Giemsa stain \times 1,000)

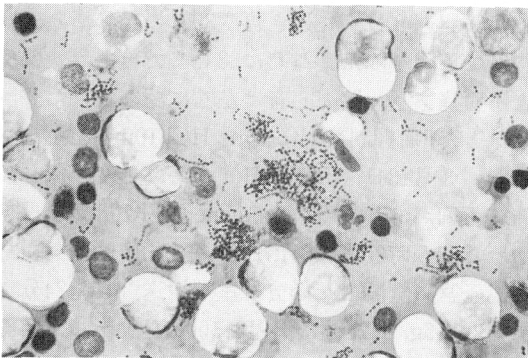
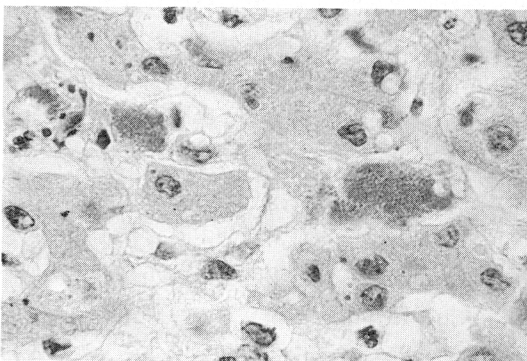


Fig. 2 Numerous cocci in hepatic vesseles. (H-E stain \times 400)



わめて多量の連鎖球菌が認められた (Fig. 1)。また剖検後の組織検査で、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、子宮、胎盤など全身の血管内に、球菌の集簇と fibrin 血栓の形成が見られ (Fig. 2)、子宮筋層の一部には急性炎症像がみられた。後日、血液から培養された菌の検索により、M3型 T3型の A 群溶連菌で、streptococcal pyrogenic exotoxin A 型 (SPE A) 産生と判明した。採取した血液量が少なく、cytokines などの十分な検索はできなかった。

考 察

分娩時に突発して死亡にいたるショックの原因としては、まず体外体内の多量出血、羊水塞栓症が考えられ、また産科学的な DIC の原因としては常位胎盤早期剝離、羊水塞栓症などが考えられる。しかし本症では臨床経過と剖検所見から多量出血、常位胎盤早期剝離は否定され、また PO₂ が十分に高値であったことや、肺の病理組織学的所見から、羊水塞栓症の可能性は考え難い。羊水塞栓症診断のため作成した心腔血の塗抹標本と培養で著しい数の A 群溶連菌が認められ、これが本症の病態に関与していると考えられる。

分娩に関係した A 群溶連菌重症感染症の症例を検討すると、分娩時の感染を示唆するものが多い^{1)~3)}。しかし今回の症例は分娩5日前に咽頭炎と発熱を呈しており、この際に A 群溶連菌が経気道的に感染した可能性が大きい。また子宮筋層の炎症所見が認められており、分娩はそれに誘発された可能性がある。さらに双胎死産ではあったが分娩時の母体はおおよそ正常だったことから、分娩からの数時間の間に局所感染が敗血症にまで急速に進行したと推測される。

胎児死亡については、その死亡時点で母体はまだ生命危険の状況ではなかったため、独目に考える必要がある。分娩が他院で行われ、死産児の剖検を行わなかったため、胎児死因に対する判断材料が少ない。死産児双方に複数回の臍帯頸部巻絡が認められ、それ自体も胎児生命に対する危険因子となりうるものの、それによって胎児双方がほぼ同時に死亡する可能性は乏しい。臍帯には菌の存在や感染徴候は見られなかったが、fibrin 血栓

が認められた。血栓は、胎児の全身にも及んでいる可能性があり、これらが胎児死亡に関与していた可能性が大きいと考えられる。

1980年代中期に北米において、筋および筋膜の広範な壊死とショックが急速に進行し、高い死亡率を示すA群溶連菌感染症が報告され、toxic shock-like syndrome (TSLs) と称されている^{2)4)~6)}。TSLsは1990年以降全世界で汎発し、症例数も増加する傾向にある。今回の症例ではTSLsに特有な皮膚疹や軟部組織の壊死は見られなかったが、A群溶連菌敗血症が急激に発症してショックに陥る臨床経過はTSLsに類似しており、また米国医師会によるTSLsの診断基準にも合致した⁷⁾。

本症例から分離された菌の serotype はM3型であった。A群溶連菌細胞膜構成M蛋白は白血球の opsonin 効果や貪食作用に抵抗性を示すが、この作用はM1型及びM3型で最も強力とされ、TSLsなど重症例から分離される菌もM1型とM3型が最も多い⁸⁾⁹⁾。またTSLs症例から分離された菌の多くが、A群溶連菌発熱毒素 (streptococcus pyrogenic exotoxin, SPE) 中で最も強力なA型SPEを産生し得ることから、機序として、SPEやそれにひき続く cytokines の関与も考えられている。しかしこれらも現在のところ明快な説明には至っていない。

発病には宿主側の因子もかかわると考えられるが、従来の報告例でも特別な既往歴や合併症のない症例に多数発生しており、有意な知見は得られていない。M1型M3型などの菌に対する抗体の欠損、低下が関与しているかもしれない。妊娠は細胞性及び体液性免疫の両者が抑制され、また妊娠関連蛋白及び内分泌も免疫抑制的に作用するといわれており¹⁰⁾、本例における一因子である可能性もある。A群溶連菌感染死亡例として、Teallらによる、嘔気嘔吐下痢から始まり、生児を分娩したが入院40時間後に母体が死亡した例や¹¹⁾、Acharyaらによる、感冒様症状から始まった妊娠末期の死亡例の報告もあり¹²⁾、本例との共通性が注目される。

最近における本疾患の増加は大きな問題であ

る。HogeらはArizonaにおける疫学的検討を行った結果、Native Americansに圧倒的に多いことなどとともに、最近5年間の間に重症例の増加傾向がみられたことを示している¹³⁾。GivnerらもNorth Carolinaにおける1983~1986年と1987~1990年の小児患者を比較したところ、6例から16例への増加を認めた¹⁴⁾。また第二次大戦以降、A群溶連菌関連疾患の起炎菌はM1型M3型以外のA群溶連菌が主体となり、病状自体も軽症となっていたが、TSLsが出現した1980年代から、再びM1型M3型が増加する傾向にあるという。

SchwartzらはAtlantaで1972~1979年と1980~1988年を比較し、M1型、M3型の割合が約2倍に増えたことを示している¹⁵⁾。一方国内では柳瀬らの、A群溶連菌肺炎6例のうち4例死亡した例¹⁶⁾¹⁷⁾などがあるものの、A群溶連菌感染重症例の報告は少ない。当院は千葉県東部に位置するが、この1年間に本例のほか、重症肺炎と典型的なTSLsの計3例のA群溶連菌感染死亡例を経験した¹⁸⁾¹⁹⁾。菌型、臨床経過は単一ではないが、当地域また他の地域においても今後の発生、拡大について十分な警戒が必要と思われる。

菌の分析については東京都衛生研究所の五十嵐英夫先生、東邦大学医学部付属医療短期大学の村井貞子先生の御協力をいただいた。深く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Gibbs, R.S. & Blanco, J.D.: Streptococcal infections in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 140: 405-411, 1981.
- 2) Stevens, D.L., Tanner, M.H., et al.: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N. Eng. J. Med.*, 321: 1-7, 1989.
- 3) Silver, R.M., Heddeleston, L.N., et al.: Life threatening puerperal infection due to group A streptococci. *Obstet. Gynecol.*, 79: 894-896, 1992.
- 4) Cone, L.A., Woodard, D.R., et al.: Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N. Eng. J. Med.*, 317: 146-149, 1987.
- 5) Torre-Martinez, C., Mehta, D., et al.: Strepto-

- coccus associated toxic shock. Arch. Dis. Child., 67: 126—130, 1992.
- 6) Stevens, D.L.: Invasive group A Streptococcus infections. Clin. Infec. Dis., 14: 2—13, 1992.
 - 7) The Working Group on Severe Streptococcal Infections: Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. J.A.M.A., 269: 390—391, 1993.
 - 8) Hauser, A.R., Stevens, D.L., et al.: Molecular analysis of pyrogenic exotoxins from Streptococcus pyogenes isolates associated with toxic shock-like syndrome. J. Clin. Microbiol., 29: 1562—1567, 1991.
 - 9) 藤田晃三, 室野晃一, 他: 非化膿性合併症, 重症感染症患者から分離された A 群溶連菌の性状, 感染症誌, 66: 1497—1501, 1992.
 - 10) 梅咲直彦, 須川 信: 妊娠と免疫. 産婦治療, 57: 25—31, 1988.
 - 11) Teall, A., Visuvanathan, S., et al.: Unsuspected streptococcal infection presenting with diarrhea in late pregnancy. J. Infect., 14: 185—193, 1987.
 - 12) Acharya, U., Lamont, C.A.R., et al.: Group A beta-haemolytic streptococcus causing disseminated intravascular coagulation and maternal death. Lancet, 8585: 595, 1988.
 - 13) Hoge, C.W., Schwartz, B., et al.: The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. J.A.M.A., 269: 384—389, 1993.
 - 14) Givner, L.B., Abramson, J.S., et al.: Apparent increase in the incidence of invasive group A beta-hemolytic streptococcal disease in children. J. Pediatr., 118: 341—346, 1991.
 - 15) Schwartz, B., Facklam, R.R., et al.: Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. Lancet, 336: 1167—1171, 1990.
 - 16) 柳瀬義男: A 群溶連菌性肺炎の 3 例. 小児科臨床, 28: 182—187, 1975.
 - 17) 柳瀬義男, 川上 義, 他: A 群溶連菌性肺炎. 小児科臨床, 31: 75—85, 1978.
 - 18) 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, 67: 236—239, 1993.
 - 19) 中田博一, 本多昭仁, 他: 電撃的経過をとって死亡した A 群溶連菌による敗血症の 1 例. 感染症誌, 67: 399, 1993.

Fulminant Streptococcal Infection and Sudden Death in a Pregnant Woman: A Case Report

Hideo UDAGAWA, Yoshikata SHIMIZU¹⁾, Hirokazu NAKADA²⁾, Chikako INAYOSHI,
Susumu MIYASHITA, Kousuke KOBAYASHI, Sumiyuki SUZUKI,
Yoshihiro OSHIO & Kenji OOE³⁾

Department of Obstetrics and Gynecology, Anesthesiology¹⁾ Pediatrics²⁾ and Pathology⁴⁾

A case of fulminant streptococcal infection occurring in a 28-year-old pregnant female is reported. She initially developed pharyngitis and high fever during the 33rd week of gestation. This was treated with oral piperacillin for two days with temporary amelioration. Recurrence of high fever, however, was noted shortly thereafter, which was followed by stillbirth of twin babies, and subsequent development of refractory hypotension and demise of the mother. Autopsy revealed presence of numerous cocci and fibrin thrombi in systemic circulation, and this was thought to be the immediate cause of her death. The causative organism was identified as *Streptococcus pyogenes*, M3, T3, and was found to be producing streptococcal pyrogenic exotoxin A in vitro. The underlying mechanism for this serious infection remains unknown.