右下肢の蜂窩織炎から発症した劇症型レンサ球菌感染症の1例

1)北里研究所病院内科, 2)同 小児科, 3)慶応義塾大学医学部病理

岡部 輝雄1) 能谷 直樹1) 芹澤 宏1) 西村 洋1) 岩淵 鈴木 幸男1) 直人1) 慶城1) 渡辺 憲明1) 浜田 高橋 路子1) 土本 寬二1) 島田 英世1) 山下 亮子2) 倉持 茂3)

> (平成7年5月24日受付) (平成7年7月7日受理)

Key words: fulminant streptococcal infection, cellulitis of a lower extremity, septic shock

序 文

A 群溶連菌感染により軟部組織の壊死と循環不全を生じる Toxic shock-like syndrome は 1969年 Duma らにより軟部組織からの感染例として19例が報告されて以来,北米を中心に散発的な広がりが見られた¹⁾²⁾. わが国では1992年,咽頭炎から発症したと思われる劇症型レンサ球菌感染症の 1 例が清水らにより報告されて以来³⁾報告例が散見される⁴⁾が,詳細な症例の報告は少ない. 本症は極めて短時間のうちに劇症化の経過をたどり,死亡率も高く迅速な対応が要求される。今回我々は,長期にわたる右下肢の蜂窩織炎との関連が推測され,発症後短時間で死亡に至った劇症型レンサ球菌感染症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例:76歳,女性。

主訴: 発熱.

既往歴, 家族歴:特記すべきことなし.

現病歴:高血圧にて外来通院していた。平成5年7月より右足背に蜂窩織炎を認め、皮膚科より外用薬を処方されたがその後は放置していた。平成6年2月27日夕方、突然起立困難となり、発熱、悪寒が持続したため、2月28日当院に来院し緊急入院となった。

別刷請求先: (〒108) 港区白金5丁目9番1号 北里研究所病院内科 熊谷 直樹

Fig. 1 Cellulitis was recognized at her right dorsum pedis on admission.



来院時身体所見:意識明瞭.体温39.6°C,血圧140/90mmHg,脈拍120回/分,整,呼吸20回/分。眼瞼結膜に貧血なく,眼球結膜に黄疸なし.咽頭,扁桃腫脹なし.表在リンパ節触知せず.胸腹部に異常所見なく,神経学的にも特記すべき所見は認められなかった。右膝から右足背には一部水疱形成を伴う蜂窩織炎が認められた(Fig. 1).

入院時検査所見 (Table 1):血液検査では, ESR 110mm/hr, WBC 12,230/ul, Fibrinogen 951.6mg/dl, CRP 43.0mg/dlと炎症反応の亢進 がみられ,GOT 86IU/l,GPT 46IU/l,LDH 1,074 IU/l (2, 3型優位),BUN 65mg/dl,CRTNN 1.66mg/dl,UA 9.9mg/dlと肝腎機能障害もみら れた。なお、発症10日前の来院時にはこれらの諸

Table 1 Laboratory data on admission

ESR: 110 mm/1h	Blood Chemistry:	
Urinalysis:	BS	152 mg/dl
Protein (+)	TP	6.9 g/dl
Sugar (-)	Alb	2.8 g/dl
Ketone (-)	A/G	0.68
Urobilinogen (+/-)	GOT	85 IU/ <i>l</i>
Bilirubin (-)	GPT	46 IU/ <i>l</i>
CBC:	LDH	$1,074 \; \mathrm{IU}/\mathit{l}$
WBC $12,230/\mu 1$	LAP	96 IU/ <i>l</i>
Seg. 82 %	γGTP	58 IU/ <i>l</i>
Eo. 5 %	Ch-E	3.13 IU/ml
Baso. 0.5 %	TB	1.60 mg/dl
Lymph. 1.7%	DB	0.90 mg/dl
Mono. 4.0 %	ZTT	3.9 KU
RBC 4.54×10 ⁶ /ul	TTT	0.7 MU
Hb 14.3 g/dl	TC	138 mg/dl
Ht 45.3 %	TG	96 mg/dl
MCV 99.8 u	UA	9.9 mg/dl
MCH 31.5 Pg	BUN	65 mg/dl
MCHC 31.5 %	CRTNN	1.66 mg/dl
Plt 173×10³ /ul	Na	$147 \mathrm{mEq}/\mathit{l}$
Reti 12.0 ‰	K	$3.1\mathrm{mEq}/\mathit{l}$
Coagulation:	C1	$105 \mathrm{mEqu}/l$
PT 49.2 %	Ca	9.2 mg/dl
APTT 32.7 s	P	2.3 mg/dl
Fib 951.6 mg/dl	Fe	34 ug/dl
	CRP	43.0 mg/dl

検査で異常はみられなかった.

入院後経過:蜂窩織炎に起因する敗血症を疑い,ピペラシリン1日6g,フロモキセフ1日2gの投与を開始し同日夕方には37°Cまで解熱した。しかし,入院時より乏尿傾向が認められ利尿剤に対

Table 2 Bacteriological examination and sensitivity test for streptococcus on admission

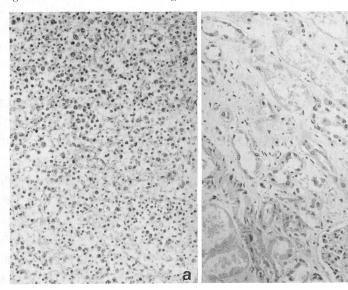
Date	Specimen	Positive bacteria	
23/July/'93	Exudate of cellulitis	S. aureus Corynebacterium	50% 50%
28/Feb./'94	Exudate of cellulitis	β-Streptococcus (Group A) S. aureus A. calcoaceticus	70% 25% 5%
	Blood	β-Streptococcus (Group A)	
	Urine	No growth	
1/Mar./'94	CSF	No growth	

Drug sensitivity te	st for streptococcus
PC	(++)
PIPC	(++)
FMOX	(++)

Fig. 2 Postmortal microscopic findings of spleen and kidney.

- a) Spleen; there was slight congestion and extreme infiltration of neutrophils.
- b) Kidney; there was slight acute tubular necrosis in bilateral kidneys.

There was no remarkable finding in the heart, lungs and the liver. Bacterial organism was not seen in these organs.



する反応も不良であった. 同日午後6時には,意識レベルは Japan Coma Scale でII-10と低下し,血圧も80/52mmHgまで低下したため,カテコラミン,ステロイドの投与を開始したが,血圧低下は持続した. 同日午前11時には再び38°Cの発熱がみられ,痙攣と伴に意識レベルがIII-200~300に低下した. 入院時の血液培養及び膿創部分泌物からA群溶連菌が検出されたため,抗生剤をペニシリン Gの大量投与(200万単位/日)に変更したが効果なく入院後約23時間にて死亡した.

培養検査成績(Table 2):入院時の膿創部分泌物及び静脈血から A 群溶連菌が培養され、菌種はいずれも T-28型、毒素型は B+C であった。また、抗生剤に対してはいずれもペニシリン系に感受性を有していた。

剖検所見 (Fig. 2a, b): 脾臓は肉眼的に軽度のうっ血,腫大が認められ,病理組織学的には好中球の浸潤が強く認められた。両側腎臓には軽度の急性尿細管壊死が認められた。心,肺には特記すべき異常所見はみられず,また各臓器に溶連菌は検出されなかった。

考 察

本症例は極めて短時間で死に至った劇症型レンサ球菌感染症である。その感染経路として,従来経気道的及び経外傷的経路が指摘されている 112 が,本症例では長期にわたって放置されていた下肢蜂窩織炎の病巣から 2 次的に感染し敗血症性ショックに陥ったものと考えた。感染時期は明らかでないが,感染から $4\sim5$ 日目に病変部が壊疽に陥ることが報告されており 21 0,本例でも発症 10 10日前の血液検査では異常がみられなかったことより,この間に 2 次感染を起こしたものと考えられた。

劇症型レンサ球菌感染症は、広範な組織破壊と 多臓器不全を発症する点において黄色ブドウ球菌 による toxic shock syndrome に類似し、streptococcal pyrogenic exotoxin (以下 SPE) がそ の発症を媒介しているものと考えられている⁵⁾。 Willoughby ら⁶⁾は、staphylococal exotoxin と SPE 間に、①発熱性、② endotoxin の作用増強、 ③網内系細胞の機能抑制、④ T cell 機能の障害、 ⑤血管透過性を変えるなどの生物学的特徴の類似 性を指摘しており、構造的にもアミノ酸相同性が 明らかにされている7。劇症型を発症させる A 群 溶連菌は, T 型と M 型の分類上, T1: M1や T3: M3或いは T28: M28のように特定の型に限定さ れる傾向を示しており^{8)~12)},本例では T-28型で あった。これらの菌が産生する SPE の種類とし ては SPE-A が最も多く, 毒性は A, B, C の順に 強い13)。 今世紀初頭の猩紅熱患者では A 群溶連菌 の多くが SPE-A 産生菌であったが¹⁴⁾1940年代以 降, SPE-B, C 産生菌へと変化し, 近年の劇症型 の多くの症例で再び SPE-A 産生菌が優位に検出 されるようになり、このような毒素型の変化と近 年の劇症型感染症の増加との関連も指摘されてい る¹²⁾. しかし, 本例を含め SPE-B, B+C 産生菌に よる劇症型レンサ球菌感染症も報告されてお り¹⁴⁾、その発症にはSPE以外の要因として Streptolysin-O, Sや, 細胞構成性分である Mprotein や peptideglycan などの関与も推測され ている.

即ち、M-protein は菌表面における補体の活性化を抑制し、多核白血球の貧食作用を阻害し、peptideglycan は組織に対し直接の障害作用を有していると指摘されている¹⁵⁾. 現在劇症型レンサ球菌感染症を発症させる A 群溶連菌にペニシリン系抗生剤に対する耐性は報告されておらず¹¹²⁾、本症例で検出された菌も良好な感受性を示したが、本症における死亡率が30%以上と極めて高率である¹¹ことは菌型のみならずこれら細胞構成成分から引き起こされる生体側の反応の関与を示唆するものと考えられる。

種々の感染症における多臓器障害やショックの一因として生体内で放出されるchemical mediaterの関与が指摘され、本例においても、抗生剤投与により菌体が破壊されても、これら菌体構成成分が一時に大量に宿主体内に拡散して、サイトカインが産生され、ショックや多臓器不全を助長した可能性も考えられる。

治療に関しても,抗菌療法のみならず種々のサイトカインに対応した治療の併用についても,その効果が報告されている¹⁶,本症の予後に関し

Stevens ら²⁾によると,生存例と死亡例との間で宿主側要因に大きな差はない。しかし,A群溶連菌は自然界に普遍的に存在し,個体は常に同菌に曝露されており¹⁵⁾,単なる一過性の咽頭炎で軽快するか,猩紅熱や劇症型感染症を呈するかは前述した菌側因子の他に,免疫能などの宿主側因子の検討も必要と考えられる。本症は,発症後きわめて短時間で死亡することが多いことから,早期診断,早期治療が重要であるのみならず,個々の症例の積み重ねによる本症の病態解明,治療法の確立が望まれる。

本論文の要旨は,第431回日本内科学会関東地方会(94年 10月8日,東京)にて発表した。

文 献

- 1) Stevens, D.L.: Invasive group A streptococcus infections. Clin. Infect. Dis., 14:2-11, 1992.
- Stevens, D.L., Tanner, M.H., Winship, J., et al.: Sever group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin. A. N. Engl. J. Med., 321: 1545—1547, 1989.
- 3) 清水可方,大山晃弘,笠間和典,他: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.
- 4) 宇田川秀雄,清水可方,中田博一,他:A 群溶連菌の激烈な敗血症により双胎胎児と母体が突然死した症例。感染症誌,67:1219-1222,1993.
- 5) 大橋教良,藤原 明,二宮浩樹:溶連菌による fuluminant sepsis の 2 例。救急医学会関東地方会 誌,8:128—129,1987.
- 6) Willoughby, R. & Greenberg, R.N.: The toxic shock syndrome and streptococcal pyrogenic exotoxins. Ann. Intern. Med., 98: 559, 1983.
- Jhonson, L.P., L'Italien, J.J. & Schlievert,.: Streptococcal pyrogenic exotoxin type A (scarlet fever toxin) is related to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. Mol. Gen. Genet., 203: 354—356, 1986.
- 8) Veasy, L.G., Wiedmeier, S.E., Orsmond, G.S., et al.: Resurgence of acute rheunatic fever in the intermountain area of the United States. N.

- Engl. J. Med., 316: 421-427, 1987.
- 9) James OM, Michael BG, Richard AG, et al: Acute rheumatic fever among Army trainees— Fort Leonard Wood, Missouri, 1987—1988. MMWR., 37: 519—522, 1988.
- 10) Gaworzewska, E. & Colman, G.: Changes in the patterns of infection caused by *Streptococcus pyogenes*. Epidemiol. Infect., 100: 257—269, 1988.
- 11) Belani, K.K., Visseren, F., Garlich, D., et al.: The role of hyaluronic acid capsule in phagocytosis of mucoid group A streptococci (GAS). Pediar. Res., 23: 364, 1988.
- 12) Kaplan, E.L., Johnson, D.R. & Cleary, P.P.: A streptococcal serotypes isolated from patients and sibling contacts during the resurgence of rheumatic fever in the United States in the mid-1980s. J. Infect. Dis., 159: 101—202, 1989.
- 13) Lee, P.K. & Schlievert, P.M.: Quantification and toxicity of group A streptococcal pyrogenic exotoxins in an animal model of toxic shock syndrome-like illness. J. Clin. Microbiol., 27: 1890—1892, 1989.
- 14) Schlievert, P.M., Bettin, K.M. & Watson, D.W.: Production of pyrogenic exotoxin by groups of streptococci: Association with group A. J Infect. Dis., 140: 676—681, 1979.
- Bisno, A.L.: Altenate complement pathway activation of group A streptococci: Role of M protein. Infect. Immun., 26: 1172—1176, 19791.
- 16) 相川直樹:ショックと臓器障害の病態におけるサイトカインの役割。日救急医会誌,5:641-654,1994.
- 17) Wannamaker, L.W.: Streptococcal toxins. Rev. Infect. Dis., 5: 723-732, 1983.
- 18) Cone, L.A., Woodard, D.R., Schlievert, P.M.: Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus* pyogenes. N. Engl. J. Med., 317: 146—149, 1987.
- 19) Bartter, T., Dascal, A., Carroll, K., et al.: Toxic strep syndrome, A manifestation of group A streptococcal infection. Arch. Intern. Med., 148: 1421—1424, 1988.

A Case of Toxic Shock-like Syndrome due to Streptococcus pyogenes

Teruo OKABE¹⁾, Naoki KUMAGAI¹⁾, Hiroshi SERIZAWA¹⁾, Hiroshi NISHIMURA¹⁾, Yukio SUZUKI¹⁾, Naoto IWABUCHI¹⁾, Noriaki WATANABE¹⁾, Yoshiki HAMADA¹⁾, Michiko TAKAHASHI¹⁾, Kanji TSUCHIMOTO¹⁾, Hideyo SHIMADA¹⁾, Riyouko YAMASHITA²⁾ & Shigeru KURAMOCHI³⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kitasato Institute Hospital

²⁾Department of Pediatrics, Kitasato Institute Hospital ³⁾Department of Pathology School of Medicine, Keio University

A case of toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes* is reported. A 76-year-old female was admitted with complaints of fever and chills. She had been suffering from cellulitis on her right dorsum pedis for 7 months. Laboratory data on admission showed elevated values of WBC, CRP, and dysfunction of the liver and kidney. She was diagnosed as sepsis due to the cellulitis, and was treated with PIPC and FMOX. However, several hours after admission, her blood pressure decreased and oliguria appeared. Bacteriological examinations from the blood and the cellulitis revealed group A β -hemolytic *Streptococcus* which gave streptococcal pyrogenic exotoxin (T-28, SPE-B + C). She died 23 hours after her admission in spite of changing antibiotics to a high-dose of PC-G therapy. This is one of the rare cases of toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes* from the cellulitis of the dorsum pedis.