

●症 例

ムコイド型肺炎球菌による重症市中肺炎の1例

川崎 聡 青木 信樹

要旨：症例は65歳、男性。重症肺炎球菌性市中肺炎で入院した。肺炎球菌は、特徴的コロニー像からムコイド型と診断された。十分量の感受性抗菌薬治療にもかかわらず悪化したが、アジスロマイシン併用後改善傾向となった。当院の肺炎球菌性市中肺炎をムコイド型と非ムコイド型により比較したところ、ムコイド型でCRP値と陰影の広がりが高く、抗菌薬使用期間が長かった。ムコイド型肺炎球菌性市中肺炎は、非ムコイド型に比べ重症化、難治化する可能性があり、重要なphenotypeと考えられた。

キーワード：ムコイド、肺炎球菌、市中肺炎、アジスロマイシン

Mucoid, *Streptococcus pneumoniae*, Community-acquired pneumonia, Azithromycin

緒 言

日本呼吸器学会市中肺炎ガイドライン¹⁾は、原因微生物不明の初期治療として、重症度に基づく戦略を提案している。これは宿主側phenotypeに基づいた治療戦略といえる。肺炎球菌が同定された場合、ペニシリン (penicillin) 感受性 (微生物側phenotype) を参考にしながらの治療が推奨される。肺炎球菌にはこれ以外に、ムコイド型と非ムコイド型に分ける分類が知られているものの²⁾、市中肺炎における意味づけは不明である。今回市中肺炎におけるムコイド型肺炎球菌の意義を考えさせる症例を経験したので、当院データとともに報告する。

症 例

患者：65歳、男性。

主訴：発熱、意識障害。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：2年前まで喫煙40本/日×43年。飲酒は日本酒2合/日。肺炎球菌ワクチン接種歴なし。

現病歴：2013年5月7日より悪寒、38℃台の発熱、湿性咳嗽出現。5月8日近医受診し感冒薬の処方を受けた。5月10日朝意識が混濁し、当院へ救急搬送された。

来院時現症：身長168cm、体重63kg、意識レベルJapan Coma Scale (JCS) I-2、血圧152/84mmHg、脈拍

136/min・整、体温39.5℃、動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 82% (酸素6L吸入下)、呼吸数40/min、右中肺野、左中下肺野にcoarse cracklesを聴取。

検査所見 (表1)：白血球数減少、C反応性蛋白 (CRP) 高値を認めた。尿糖陽性、随時血糖とHbA1c (JDS) 上昇より、未診断糖尿病の存在が示唆された。動脈血液ガス分析で高度I型呼吸不全を認めた。尿中肺炎球菌抗原が陽性を示した。

画像所見：胸部X線 (図1A) では、左中下肺野に均等影、右中肺野にすりガラス様陰影を認めた。胸部CT (図1B) では、右中葉、左舌区、左下葉主体にair-bronchogramを伴う濃い均等影、一部すりガラス影を認めた。

臨床経過 (図2)：以上の所見から、市中肺炎 (PORTスコア135；危険度V) と診断され、緊急入院した。また、喀痰塗抹所見 (図3D) でグラム陽性双球菌の好中球による貪食像が多数認められたことから、肺炎球菌が原因微生物と推測された。莢膜部分が白く抜けずに淡赤色に染まるグラム染色所見と、後日培養されたコロニー外観 (図3B) から、ムコイド型肺炎球菌 (以下、ムコイド) と判定した。

入院時より非侵襲的陽圧換気療法をしながら、ドリベネム (doripenem: DRPM) 1g/回、1日3回を投与した。糖尿病に対してはインスリン (insulin) による厳格なコントロールを実施した。5月14日 (入院第5病日) 呼吸不全の進行により、気管内挿管下の人工呼吸器管理を開始し、抗菌薬をメロベネム (meropenem: MEPM) 1g/回、1日3回に変更した。5月15日 (入院第6病日) 喀痰による挿管チューブ閉塞のため、気管切開を施行し、原因菌が推定されているものの経過が思わしくないため、ICU (集中治療室) 治療肺炎に対する戦略³⁾に基づい

連絡先：川崎 聡

〒950-2087 新潟県新潟市西区新通南3-3-11

信楽園病院呼吸器内科

(E-mail: satoshi3231kawasaki@yahoo.co.jp)

(Received 25 Dec 2014/Accepted 2 Mar 2015)

表1 検査所見

Hematology		Biochemistry		Blood gas analysis (O ₂ mask 6 L/min)	
WBC	3,340/ μ l	TP	5.9 g/dl	pH	7.413
Neu	79%	Alb	2.6 g/dl	PaCO ₂	33.7 Torr
Ly	15.5%	AST	29 IU/L	PaO ₂	47 Torr
Mo	5.5%	ALT	29 IU/L	HCO ₃ ⁻	21 mmol/L
Eo	0%	LDH	200 IU/L	Blood culture	negative
Ba	0%	ALP	143 IU/L	Sputum culture	
RBC	417 \times 10 ⁴ / μ l	T-Bil	2.3 mg/dl	<i>S. pneumoniae</i>	2+
Hb	13.7 g/dl	BUN	26 mg/dl	Mucoïd type	serogroup 3
Ht	39.2%	Cre	0.8 mg/dl	Antimicrobial susceptibility of <i>S. pneumoniae</i>	
Plt	10.9 \times 10 ⁴ / μ l	Na	132 mEq/L	PCG MIC	0.03 μ g/ml (S)
Urinalysis		K	4.3 mEq/L	CTX MIC	0.25 μ g/ml (S)
Protein	(+)	Cl	101 mEq/L	MEPM MIC	0.015 μ g/ml (S)
Sugar	(4+)	Ca	9.4 mg/dl	AZM MIC	>4 μ g/ml (R)
Blood	(+)	CK	39 IU/L	LVFX MIC	1 μ g/ml (S)
<i>S. pneumoniae</i> antigen	(+)	BS	339 mg/dl	VCM MIC	0.25 μ g/ml (S)
<i>L. pneumophila</i> antigen	(-)	HbA1c	9.2%		
		CRP	42.45 mg/dl		

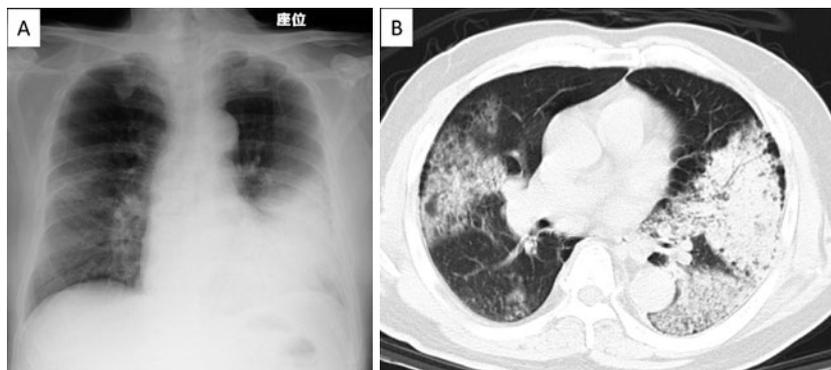


図1 入院時画像所見。(A)胸部X線写真。左中下肺野を主体に均等影を認める。(B)胸部CT。右中葉、左舌区、左下葉主体にair-brochogramを伴う濃い均等影で一部すりガラス影を認める。

てアジスロマイシン (azithromycin : AZM) 500 mg/回, 1日1回を追加した。その後改善傾向となり, 5月23日 (入院14病日) 人工呼吸器より離脱できたが, 抗菌薬関連下痢症を否定できない徴候が出現したため, ビアペネム (biapenem : BIPM) 0.3 g/回, 1日3回とガレノキサシン (garenoxacin : GRNX) 400 mg/回, 1日1回に変更し, 膿性痰の消失までGRNXを継続した。その後再燃なく, 6月25日 (入院第47病日) 退院した。退院後の喀痰培養検査では, 肺炎球菌を含め病原性微生物は同定されなかった。

考 察

肺炎球菌を, 培地上のコロニー像からムコイドと非ムコイド型肺炎球菌 (以下, 非ムコイド) に分類することができる。非ムコイド (図3A, C) が境界明瞭で中心窩を伴うコロニーであるのに対し, ムコイド (図3B, D) はコロニーが融合し, グラム染色所見でも莢膜部分が白く抜けないことで区別される。ムコイドはOpaque型, 非ムコイドはTransparent型とも呼ばれる。肺炎球菌はその細胞壁外に多糖体からなる莢膜を有するが, その産生量の多い (莢膜の厚い) 株がムコイドと認識される。莢膜が厚いことは, 好中球のオプソニン化貪食殺菌に対

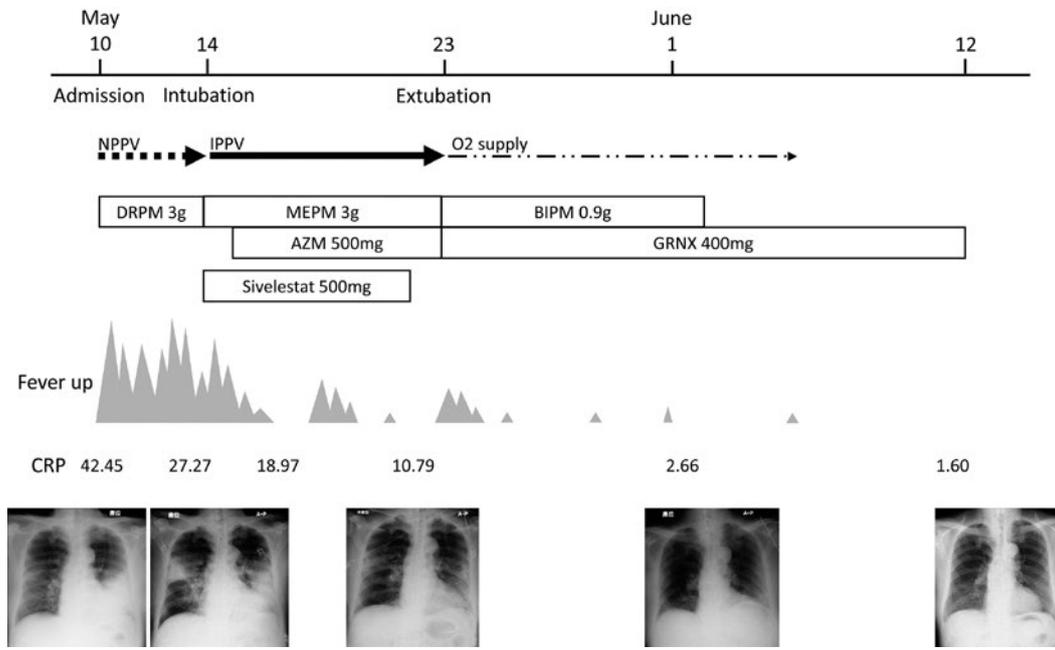


図2 臨床経過.

する抵抗性を示す要因となる³⁾。さらに、肺炎球菌は自身にとってどちらか有利な形態に変化する能力 (phase variants) をもつことが、急性中耳炎患児の鼻咽腔と中耳貯留液の比較などから知られている⁴⁾。これらは緑膿菌と同じく、病原因子をむしろ隠すことによる慢性化の要因ともとらえることができるが、今回検討したムコイド6例のなかには、慢性気道病変を基礎疾患にもつ症例はなかった。

肺炎球菌臨床分離株の26%がムコイドで、そのほとんどが莢膜血清3型かつペニシリン感受性であったとする報告や⁵⁾、3型で莢膜が厚くムコイド形態を示しやすいことが知られている⁶⁾。本症例が3型かつペニシリン感受性で、当院市中肺炎由来肺炎球菌の35.3%がムコイドであったことは、これらの報告に類似しており興味深い。また、3型は重症化しやすいことが知られており⁷⁾、ムコイド、すなわち厚い莢膜が重症化の要因になりうることを間接的に支持するデータといえる。

本症例の場合、未治療糖尿病の存在や過去の重喫煙歴などの宿主要因が重症化の一因であることは否定できない。しかし、細胞壁を作用点とする感受性βラクタム系薬を十分量使用したにもかかわらず病状が進行した経過は、ムコイドという細菌側の要因が関与したものと推察した。そこで本症例以降、2013年5月～2014年11月に当院呼吸器内科で診療された肺炎球菌性市中肺炎全例を、コロニー像からムコイド(6例)と非ムコイド(11例)に分類し、臨床像を後方視的に比較した(表2)。死亡例は1例もなかった。ムコイドで診断時CRP値が高

く、胸部X線陰影が広範囲に広がっていることが示された。また、抗菌薬使用頻度はほぼ同等であったが、抗菌薬使用期間と入院期間がムコイドで有意に長い結果を示した。ムコイドが肺炎の重症化もしくは難治化要因になりうるとする仮説を支持する、興味深い結果を示した。

現状では、このような特徴をもつムコイド型肺炎球菌性市中肺炎に対し、区別した治療戦略の提案はない。本症例を含め、初期治療失敗したムコイド2例は、いずれも十分量の感受性βラクタム薬を選択されていたにもかかわらず病態が悪化し、AZMの併用後に好転する経過を示した。本症例においてはMEPMへの変更やシベレスタット(sivelestat)追加による影響も否定できないものの、これらの経験は、ムコイド型肺炎球菌性市中肺炎に対する治療選択肢の一つとして、AZMの併用が有用である可能性を考えさせるものである。近年肺炎球菌の多くがマクロライド耐性であるが⁸⁾、耐性菌にもAZMが有効で⁹⁾、AZMの使用が肺炎球菌性肺炎の生存率を向上させることが報告されている¹⁰⁾。この理由として、マクロライド系薬の抗菌活性外作用の影響が考えられている。その一つとして、肺炎球菌の菌体内毒素で、宿主細胞の細胞壁などに障害を引き起こすニューモリシンの産生を抑制し、予後を改善させる効果が知られている¹¹⁾。一方緑膿菌に対して、quorum sensing (QS) 機構を介したバイオフィーム産生抑制作用が知られている¹²⁾。肺炎球菌においても独自のQS系が存在し¹³⁾、細胞外多糖からなるバイオフィーム産生の促進と重症化の関連が知られているものの¹⁴⁾、AZMがどのように影響するかは、現

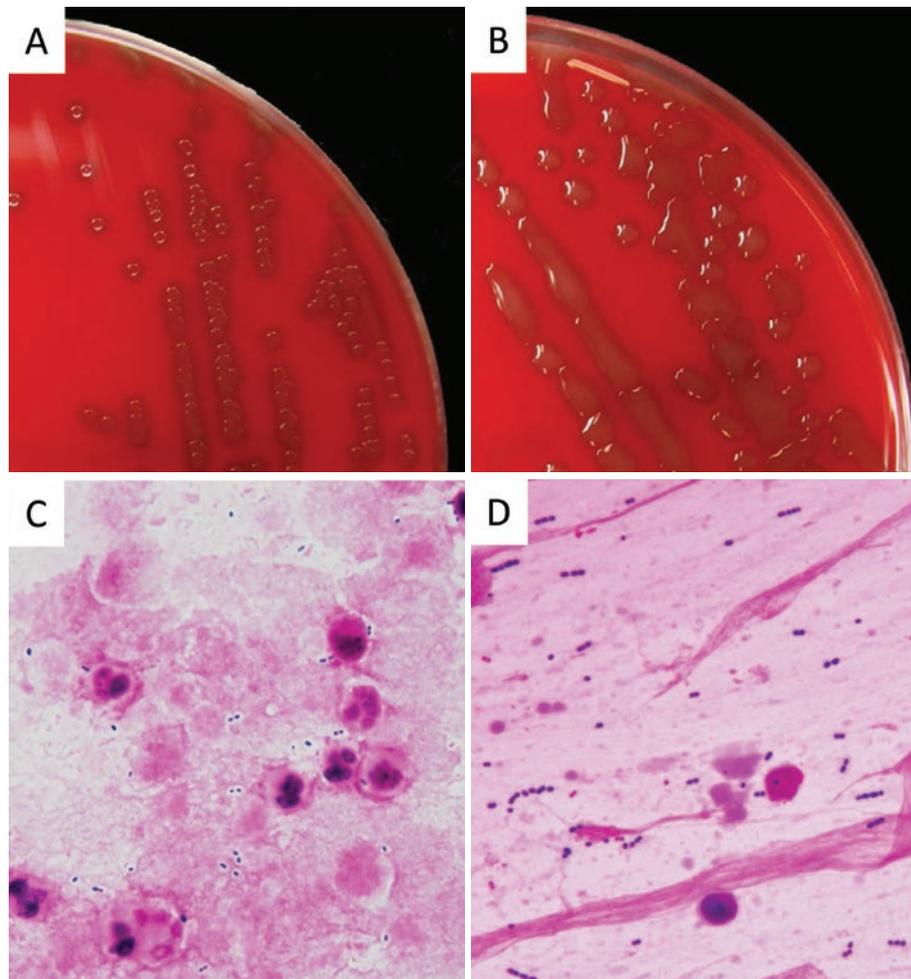


図3 喀痰検査所見. (A) 非ムコイド型 *S. pneumoniae* のコロニー像. コロニーの境界は明瞭で、中心窩を伴う. (B) ムコイド型 *S. pneumoniae* のコロニー像 (本例). コロニーが融合し、中心窩も認められない. (C) 非ムコイド型 *S. pneumoniae* のグラム染色所見. 莢膜の部分が白く抜けている. (D) ムコイド型 *S. pneumoniae* のグラム染色所見. 莢膜の部分が抜けずに淡赤色を呈している.

時点で不明である.

ムコイド型肺炎球菌による重症市中肺炎の1例を経験した. 当院の調査から、ムコイドであることは、重症化、難治化の要因になりうるものが強く推察され、重要な phenotype と考えられた. 治療選択肢として AZM 併用の可能性が考えられた. さらなる症例集積と前向き検討が必要である.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 青木 信樹; 講演料 (第一三共, 杏林製薬, バイエル, 大正富山). 他は本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

1) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン

作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 2005.

- 2) Weiser JN, et al. Phase variation in pneumococcal opacity: relationship between colonial morphology and nasopharyngeal colonization. *Infect Immun* 1994; 62: 2582-9.
- 3) Kim JO, et al. Relationship between cell surface carbohydrates and intrastain variation on opsonophagocytosis of *Streptococcus pneumoniae*. *Infect Immun* 1999; 67: 2327-33.
- 4) Arai J, et al. *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluid and nasopharynx of children with acute otitis media exhibit phase variation. *J Clin Microbiol* 2011; 49: 1646-9.
- 5) 明石 敏, 他. 小規模医療施設から分離された肺炎球菌の疫学的研究. *慈恵医大誌* 2005; 120: 19-33.
- 6) Hammaerschmidt S, et al. Illustration of pneumo-

表2 ムコイド型と非ムコイド型肺炎球菌性市中肺炎の比較

	Mucoid (n = 6)	Non-mucoid (n = 11)	p-value
Age (years)	67.7 ± 8.6	68.8 ± 19.3	0.892
Sex, male/female	5/1	8/3	0.622
Underlying disease			
Chronic respiratory disease (%)	1 (16.7)	4 (36.4)	0.394
Diabetes mellitus (%)	3 (50.0)	1 (9.1)	0.057
Respiratory failure on admission (%)	3 (50.0)	4 (36.4)	0.585
CRP titer on admission (mg/dl)	28.4 ± 12.4	13.7 ± 7.0	0.006
Infiltration score of chest X ray*	6.3 ± 1.8	2.5 ± 1.4	<0.001
Initial antibiotics			
Penicillin (%)	2 (33.3)	4 (36.4)	0.901
Cephalosporin (%)	1 (16.7)	2 (18.2)	0.938
Carbapenem (%)	1 (16.7)	0 (0.0)	0.163
Quinolone (%)	0 (0.0)	4 (36.4)	0.091
Cephalosporin + macrolide (%)	2 (33.3)	1 (9.1)	0.210
Initial therapeutic failure (%)	2 (33.3)	0 (0.0)	0.041
Pneumonia severity index IV + V (%)	3 (50.0)	4 (36.4)	0.585
Duration of antibiotics use (days)	16.7 ± 9.8	8.1 ± 2.0	0.012
Duration of hospitalization (days)	17.5 ± 15.6	7.0 ± 3.3	0.043

連続変数はStudent's t test. 名義変数は χ^2 検定を行った。*日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁵⁾に基づいて評価した。

coccal polysaccharide capsule during adherence and invasion of epithelial cells. *Infect Immun* 2005; 73: 4653-67.

- 7) Weinberger DM, et al. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 692-9.
- 8) Felmingham D, et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 25-37.
- 9) Yanagihara K, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med* 2009; 48: 527-35.
- 10) Shorr AF, et al. Azithromycin and survival in *Streptococcus pneumoniae* pneumonia: a retrospective study. *BMJ Open* 2013; 3: e002898.
- 11) Fukuda Y, et al. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur Respir J* 2006; 27: 1020-5.
- 12) Tateda K, et al. Azithromycin inhibits quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1930-3.
- 13) de Saizeu A et al. Microarray-based identification of novel *Streptococcus pneumoniae* regulon controlled by an autoinduced peptide. *J Bacteriol* 2000; 182: 4696-703.
- 14) Trappetti C, et al. Extracellular matrix formation enhances the ability of *Streptococcus pneumoniae* to cause invasive disease. *PLoS One* 2011; 6: e19844.
- 15) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会. 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法. *日化療会誌* 1997; 45: 764-78.

Abstract**A case of severe community-acquired pneumonia caused by mucoid type
*Streptococcus pneumoniae***

Satoshi Kawasaki and Nobuki Aoki

Department of Respiratory Medicine, Shinrakuen Hospital

A 65-year-old man was admitted to our hospital with severe community-acquired pneumonia (CAP) caused by mucoid type *Streptococcus pneumoniae*, which was diagnosed by typical colony findings on agar medium. His condition deteriorated despite adequate and susceptible antibiotic therapy, therefore, azithromycin was added to his treatment, following which he began to show an improvement. We compared the clinical differences between mucoid and non-mucoid type pneumococcal CAP in our hospital and found the C-reactive protein titer and scores of infiltrative shadows to be significantly higher in mucoid than in non-mucoid group. Furthermore, the duration of required antimicrobial therapy was significantly longer in the mucoid group. These findings indicate that mucoid type pneumococcal CAP may present a more severe clinical picture and greater resistance to antimicrobial agents than non-mucoid pneumococcal CAP, therefore, it should be recognized as an important clinical phenotype.