

●症 例

化膿性レンサ球菌肺炎の6例

—レンサ球菌毒素性ショック症候群の1例を中心に—

石黒 卓^a 鍵山 奈保^a 本多 麻夫^b 倉島 一喜^a 高柳 昇^a

要旨：埼玉県立循環器・呼吸器病センターでは、2002年からの14年間に6例の化膿性レンサ球菌肺炎を経験した。65歳以上2例，男女差はなく，基礎疾患に関節リウマチ2例，特発性肺線維症1例を認めた。6例中1例はインフルエンザの二次性細菌性肺炎，重症は2例であった。レンサ球菌毒素性ショック症候群を合併した1例が死亡した。肺炎全体における化膿性レンサ球菌感染の頻度は低いが，急速な経過をたどることがあるため呼吸器科医はその重要性を認識するべきである。

キーワード：レンサ球菌毒素性ショック症候群，化膿性レンサ球菌，肺炎，菌血症

Streptococcal toxic shock syndrome, *Streptococcus pyogenes*, Pneumonia, Bacteremia

緒 言

化膿性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*: SP) は咽頭炎，肺炎などの原因菌となるグラム陽性通性嫌気性菌である。しかし肺炎の原因菌に占める SP の正確な頻度を調べた報告はなく，SP肺炎の臨床像は明らかにされていない。SPを主とするレンサ球菌感染症の最重症型はレンサ球菌毒素性ショック症候群 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS)，別名劇症型溶血性レンサ球菌感染症であり，我が国でも散発的に報告されている。埼玉県立循環器・呼吸器病センター (当院) では2002年から2016年1月に6例のSP肺炎を経験した。STSSを合併したのは1例であった。同症例を中心に6例の臨床像を提示し，文献的な考察を加えて報告する。

症 例

対象と方法：2002年1月から2015年12月に当院で入院加療した肺炎1,921例 (市中肺炎1,275例，医療ケア関連肺炎646例) 中，SP肺炎と診断した5例 (0.31%) と2016年1月に経験したSTSS合併例1例を後方視的に検討した。原因菌の診断は既報¹⁾の基準を満たした場合に行った。本検討に関しては当院の倫理委員会にて承認を

得た。

6例 (症例1~6) の特徴，入院時検査結果を表1に，入院時の画像を図1，2に示す。65歳以上は2例，基礎疾患として1例に特発性肺線維症，2例に関節リウマチ (RA) を認めた。咽頭痛，皮疹はそれぞれ3例に認め，初発症状から入院までの日数は，中央値 (範囲) 4日 (3~7) であった。血圧低下はSTSSを合併した症例1のみに認め，血清クレアチンキナーゼ (CK) 値は2例で500 IU/L以上，血清クレアチニン値 (Cr) は症例1のみ高値だった。1例はインフルエンザ後の二次性細菌性肺炎を発症した。SPは喀痰 (4例)，気管支洗浄液 (2例)，血液 (2例) から分離された。重症は2例，STSSを合併した1例が死亡した。以下に症例1の経過を示す。

【症例1】

患者：74歳，男性。

主訴：右背部痛，悪寒，呼吸困難。

現病歴：2016年1月，当院に入院する7日前から倦怠感，右背部痛を自覚，入院当日に右背部痛が増強し，近医にて右肺の浸潤影を指摘され当院へ搬送された。重症肺炎と診断²⁾し，外来でメロペネム (meropenem) 0.5gを投与して集中治療室へ入院した。

既往歴：高血圧。インフルエンザワクチン，肺炎球菌ワクチン接種歴あり (いずれも1年以内)。

生活歴：喫煙歴10本/日 (20~30歳)，飲酒歴なし。最近の24時間風呂や公共入浴施設，温泉への入浴歴なし。動物の飼育歴なし。

職業歴：無職，粉塵曝露歴なし。

家族歴：インフルエンザ，咽頭炎症状，外傷を有する

連絡先：石黒 卓

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b埼玉県衛生研究所

(E-mail: ishiguro.takashi@pref.saitama.lg.jp)

(Received 31 Mar 2016/Accepted 14 Jun 2016)

表 1 当院で経験した化膿性レンサ球菌による肺炎例の特徴

症例	年齢/ 性別	主訴	体温 (°C)	収縮期 血圧 (mmHg)	基礎 疾患	皮疹	白血球 数 (/mm ³)	Cr (mg/ dl)	CK (IU/L)	CRP (mg/ dl)	血液 培養	重症度*1	合併症	抗菌薬	転帰
1	74 男性	右背部 痛, 悪 寒, 呼 吸困難	37.9	78	なし	胸部の 紅斑	700	3.2	1,132	23.7	陽性	重症	STSS	MEPM, LVFX	死亡
2	48 男性	発熱, 血痰	38.2	120	なし	なし	7,800	0.7	97	20.9	陰性	非重症	なし	CAM	軽快
3	76 男性	発熱, 呼 吸困難	39.3	130	特発性 肺線維 症*2	顔面の 浮腫性 紅斑	14,700	0.6	574	20.9	陽性	重症	なし	MEPM*3, CAM	軽快
4	64 女性	咽頭痛, 発熱, 咳嗽, 喀痰, 皮疹	38.0	120	関節リ ウマチ*4	急性汎 発性膿 疱性細 菌疹	16,800	0.7	38	5.3	陰性	非重症	なし	A/S, CAM	軽快
5	56 女性	咽頭痛, 発熱, 咳嗽, 喀痰	39.3	110	関節リ ウマチ*5, 統合失 調症	なし	9,400	0.4	80	17.5	陰性	非重症	インフ ルエン ザ (A 型)	A/S, CAM, PER	軽快
6	62 女性	咽頭痛, 発熱, 咳嗽, 喀痰	38.2	140	なし	なし	11,600	0.4	97	2.0	陰性	非重症	なし	LVFX	軽快

Cr: クレアチニン, CK: クレアチンキナーゼ, CRP: C 反応性蛋白, STSS: streptococcal toxic shock syndrome, MEPM: メロペネム, LVFX: レボフロキサシン, CAM: クラリスロマイシン, A/S: アンピシリン/スルバクタム, PER: ペラミビル. *1Mandellら²⁾に基づいて判定. *2投薬なく経過観察中. *3原因菌判明後, アンピシリン/スルバクタムに変更. *4インフリキシマブ, メトトレキサートを投与中. *5メトトレキサートとミゾリピン, ゴリムマブを投与中.

家族なし.

身体所見: 呼吸回数 28 回/min, 血圧 78/42 mmHg, 表在リンパ節腫脹や咽頭発赤なし. 皮膚に明らかな創傷, 皮疹なし. 胸部は心音純・整, 右肺野に coarse crackles を聴取した. 腹部, 四肢, 神経学的所見に異常なかった.

検査結果: 動脈血液ガス分析結果 (12 L/min, リザーバ付マスク) は pH 7.33, PaCO₂ 31.2 Torr, PaO₂ 57.9 Torr, HCO₃⁻ 16.0 mmol/L, 血液検査では白血球 700/mm³ (好中球 500/mm³, 好酸球 0/mm³, 好塩基球 100/mm³, 単球 0/mm³, リンパ球 100/mm³), ヘモグロビン (Hb) 12.8 g/dl, 血小板 20.8×10⁴/mm³ であった. APTT 49.0 秒 (28.2~43.3 秒), PT 20.4 秒 (11.7~14.7 秒) は延長し, フィブリノーゲン (505 mg/dl), FDP (18.3 µg/ml) が高値であった. 尿素窒素 41 mg/dl, Cr 3.2 mg/dl と腎機能障害を認め, 血清総蛋白 6.3 g/dl, アルブミン 3.5 g/dl, AST 30 IU/L, LDH 435 IU/L であった. CK, ミオグロビン値 (871 ng/ml) は横紋筋融解症に矛盾せず, C 反応性蛋白やプロカルシトニン (53.5 ng/ml) が高値であった. エンドトキシン < 5.0 pg/ml, 迅速診断検査 (マイコプラズマ抗原, 肺炎球菌およびレジオネラ尿中抗原, インフルエンザ抗原) はすべて陰性であった.

胸部 X 線撮影, 胸部単純 CT では胸水なく右肺に大葉性肺炎パターンの浸潤影を認めた (図 1).

入院後の経過: 集中治療室にて侵襲的人工呼吸管理を開始, 気道内に血痰を認めた. レボフロキサシン (levofloxacin) 500 mg, 免疫グロブリン 5 g, ヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 240 mg/日, 細胞外液系輸液, 昇圧薬 [ノルアドレナリン (noradrenaline), ドパミン (dopamine), バソプレシン (vasopressin)] を投与した. 入院後, 右側胸部に紅斑が出現したが 1 時間で消退した. 入院 4 時間後の X 線では浸潤影がさらに拡大 (図 1), 入院 5 時間後よりエンドトキシン吸着療法と持続的血液濾過療法を開始したが入院 7 時間後に死亡した.

翌日, 血液培養および気管内から採取した喀痰からそれぞれ SP が分離され, SP 肺炎および STSS³⁾ と診断した. 分離された SP は T1M1 型, *emm1* 遺伝子を有し, 発熱性毒素遺伝子は *speA*, *speB*, *speF* 陽性, *speC* は陰性であった. メロペネム, レボフロキサシンに感受性を有していた.

考 察

SP は入院を要する肺炎の 0.31% を占め, 頻度は低かつ

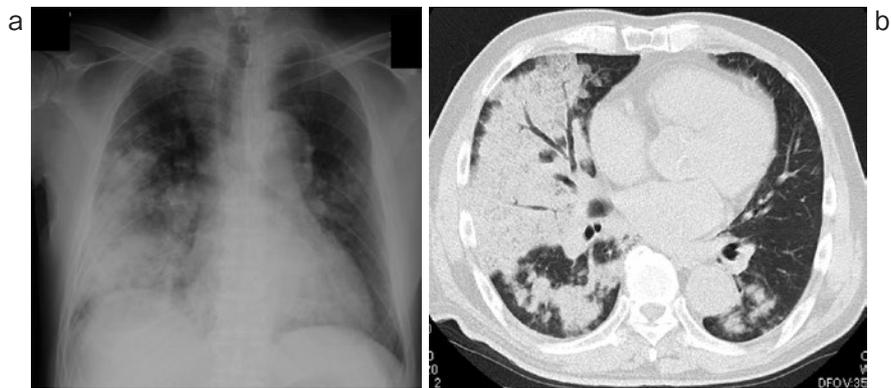


図1 症例1の入院時画像所見. 胸部X線撮影 (a) では両側性の浸潤影を認め, 単純CT (b) では大葉性肺炎パターンを呈した. 入院4時間後に浸潤影は拡大した.

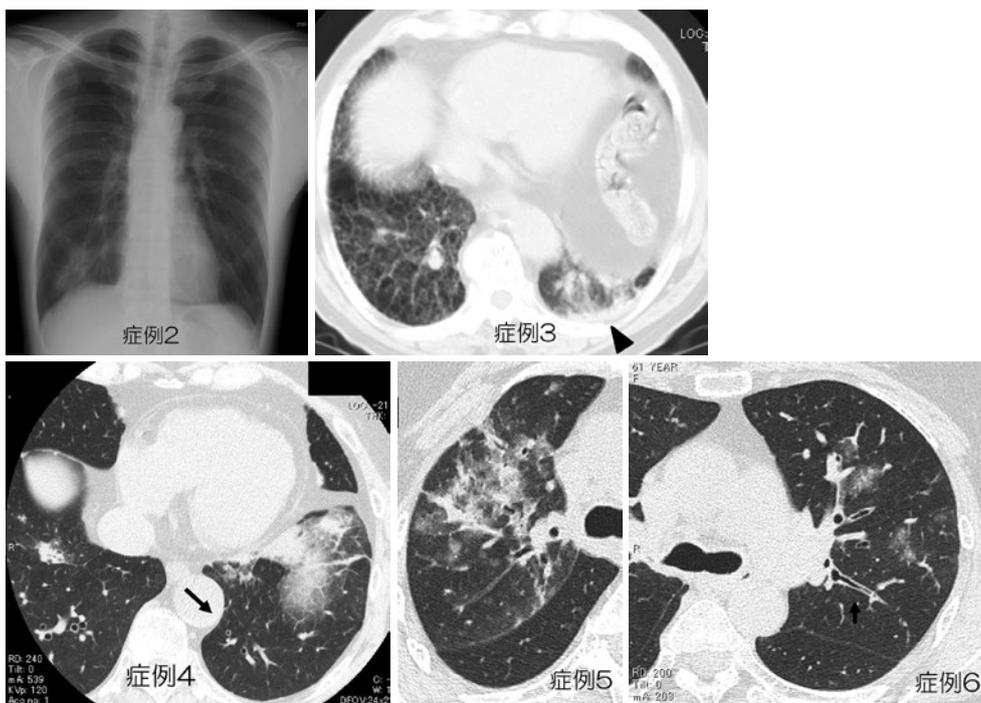


図2 症例2~6の画像所見 (括弧内は初発症状からの日数). 症例2 (5日目) は右下肺野の浸潤影を, 症例3 (3日目) は左肺底部の浸潤影 (矢頭), 症例4 (7日目) は両下葉の浸潤影, 症例5 (3日目) は右上葉の浸潤影およびすりガラス状陰影, 症例6 (3日目) は左上葉のすりガラス状陰影を認めた. 症例4, 6では気管支壁肥厚を伴っていた (矢印).

た. 6例中2例 (33.3%) が重症, 1例 (16.7%) がSTSSを合併した.

SPの病原性は強く健常人にも感染症を引き起こすが, 重症感染症の危険因子には高齢, 水痘ウイルス感染の合併, 妊娠および産後, 基礎疾患などがあげられている⁴⁾. 自験例では生物学的製剤投与中のRA患者が2例含まれていた. RA患者は疾患そのものによる免疫異常に加え, 治療薬による易感染性を有する. 本菌感染症との関連については今後の検討課題である.

非重症例を含めたSP肺炎の臨床像をまとめた報告はない. SP肺炎の臨床像をまとめた2報⁵⁾⁶⁾は血液や胸水からSPを分離した, いわゆる侵襲性感染例をまとめたもので, おのずと重症例の比率が高くなる. 自験例は6例中2例 (33.3%) が重症だった. 一方, SP肺炎の予後に影響する因子は高齢およびSTSSの合併⁷⁾である. SP肺炎がSTSSを合併する頻度は当院で16.7%, 海外でも11~31%と報告によって幅がある³⁾⁴⁾. 我が国のSTSSを伴うSP肺炎は自験例を含めて5例^{8)~11)}報告され, そのうち

3例(60.0%)が死亡している。

Stevensらの報告¹²⁾によると、STSSの約35%は皮膚、約20%は粘膜(咽頭、膣)からの感染であり、残りの約45%はSPの侵入部位が不明である。症例1では入院後に施行した気管支鏡検査にて咽頭に異常所見を認めず、明らかな創傷および外傷歴もなかった。肺病変が目立ったことから経気道的な感染が予想された。

SP感染症は、インフルエンザや水痘などのウイルス感染を契機に発症することが知られている。症例1はインフルエンザ迅速抗原検査陰性であり、インフルエンザに特徴的な臨床所見に乏しかった。当院では1例がインフルエンザ後の二次性細菌性肺炎を合併した。

SP肺炎の画像所見としては気管支肺炎パターンが多いとの報告¹³⁾がある一方、我が国から報告されたSTSSを伴う肺炎例はいずれも大葉性肺炎である。自験例も症例1は大葉性肺炎を呈したが、STSSを合併しない5例の画像パターンは肺野末梢の斑状影などさまざまであった。STSS合併例は大葉性肺炎パターンをとりやすいのかもしれない、今後の症例集積が必要である。

STSSの治療にはペニシリン系抗菌薬とクリンダマイシン(clindamycin)の併用が推奨される。クリンダマイシンは定常状態にある菌に対しても抗菌作用を発揮してエンドトキシンの産生を抑制し、炎症細胞の過剰なサイトカイン産生を抑制する効果が報告されている。しかし、症例1で分離されたSPは投与した抗菌薬に感受性を有していても悪化したことから、STSS合併例においては抗菌薬に加えて補助的な治療が必要と考えられる。これまで免疫グロブリン製剤、エンドトキシン吸着療法(炎症性サイトカインを低下させる効果)、持続的血液濾過療法などの有用性が示唆されている¹⁴⁾。症例1ではより早期にエンドトキシン吸着療法、持続的血液濾過療法を開始するべきであった。また、症例1は補液に抵抗性の低血圧を呈したため相対的な副腎不全を考えステロイドを投与した。ステロイドの有効性についてはいまだ議論が分かれているが、重症例において有効性を示唆する報告もある²⁾¹⁵⁾ため投与した。

SP肺炎の頻度は低いが臨床像、画像所見は多彩である。STSSの合併はその一部にすぎないが、皮疹を有する症例、ショック、腎障害を呈する急速進行例ではSTSSを考慮した集学的な治療を行うべきである。

謝辞：本稿の作成に関し、国立感染症研究所 池辺忠義先生から貴重なご意見をいただきました。紙面をお借りして感謝いたします。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Ishiguro T, et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2013; 52: 317-24.
- 2) Mandell LA, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 2): S27-72.
- 3) Working Group on Streptococcal Infections: Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. *JAMA* 1993; 269: 390-1.
- 4) Efstratiou A. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, et al, ed. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
- 5) Muller MAP, et al. Clinical and epidemiological features of group A streptococcal pneumonia in Ontario, Canada. *Arch Intern Med* 2003; 163: 467-72.
- 6) Barnham M, et al. Review of 17 cases of pneumonia caused by *Streptococcus pyogenes*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 506-9.
- 7) The working group on severe streptococcal infections. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. *JAMA* 1993; 269: 390-2.
- 8) 高村 圭, 他. 発熱・低血圧を初発症状とし、胸水中よりA群β溶連菌が検出されTSLsと診断された1例. *日胸疾患会誌* 1996; 34: 705-9.
- 9) 佐藤 俊, 他. 広範な肺・胸膜壊死を伴った劇症型溶血性連鎖球菌感染症の1例. *日内会誌* 2008; 97: 154-6.
- 10) 泉山典子, 他. 急激な経過で死亡したA群β溶血性レンサ球菌による肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 488-92.
- 11) 佐藤智洋, 他. A群溶血性レンサ球菌性肺炎から劇症型溶血性レンサ球菌感染症、急性膿胸を合併した1例. *日集中医誌* 2013; 20: 83-7.
- 12) Stevens DL, et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med* 1989; 321: 1-7.
- 13) Weber DJ, et al. Nosocomial respiratory tract infections and gram-negative pneumonia: infectious diseases of the lungs. In: Fishman AP, et al, ed. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1997; 2213-34.
- 14) Bisno AL, et al. *Streptococcus pyogenes*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of

Infectious Disease. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone. 2010; 2593-610.

vere community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 242-48.

15) Confalonieri M, et al. Hydrocortisone infusion for se-

Abstract

Six cases of pneumonia resulting from *Streptococcus pyogenes* with special focus on a case of streptococcal toxic shock syndrome

Takashi Ishiguro^a, Naho Kagiya^a, Asao Honda^b, Kazuyoshi Kurashima^a and Noboru Takayanagi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bSaitama Institute of Public Health

Six patients with pneumonia resulting from *Streptococcus pyogenes* were admitted to the Saitama Cardiovascular and Respiratory Center over 14 years from 2002 to the present time. These six patients included two over 65 years old, two with rheumatoid arthritis, one with idiopathic pulmonary fibrosis, and one with secondary bacterial pneumonia following influenza, with no sex predominance. Of the two patients who were severely ill on admission, one suffered from streptococcal toxic shock syndrome that caused the patient's death. Although *S. pyogenes* is a rare cause of pneumonia, pneumonia with streptococcal toxic shock syndrome can cause early deterioration, and respiratory physicians should recognize the importance of this infection.