

【ケーススタディ・第20回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

右下肢の劇症型G群溶血性連鎖球菌感染症の1例

発表者：名取洋一郎¹⁾・石金 正裕¹⁾・横田 恭子²⁾
古川 恵一¹⁾

コメンテーター：古川 恵一¹⁾・細川 直登³⁾・木村 利美⁴⁾

司 会：大曲 貴夫⁵⁾

¹⁾ 聖路加国際病院内科感染症科*

²⁾ 香川大学医学部感染症講座

³⁾ 亀田総合病院総合診療・感染症科

⁴⁾ 東京女子医科大学病院薬剤部

⁵⁾ 国立国際医療研究センター病院国際感染症センター

(平成23年10月26日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：28歳，女性。

主訴：右下腿の疼痛。

家族歴：特記すべき事項なし。

社会歴：会社員，未婚。

既往歴：幼少時期より先天性血管内皮腫が右足背・下腿に存在し，右下肢全体から右臀部まで徐々に拡大してきた。

2007年（24歳時）：右大腿部軟部組織感染・MSSA敗血症ショックで入院。2009年7月，2010年5月，7月，10月，12月に右下腿蜂窩織炎で入院。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

アレルギー：薬剤なし，食物なし。

内服薬：バイアスピリン。

旅行歴：入院前夜まで神戸に出張。

ペット：なし。

現病歴：受診前日までは特に症状を認めなかった。

2011年4月下旬某日朝より右下肢の軽度疼痛と全身倦怠感，微熱を自覚。自宅ですんでいたところ，数時間後に右下肢の発赤・腫脹・熱感・疼痛が著明になり，歩行困難になったため同日昼頃に救急車で当院救急外来へ搬送となった。

身体所見：全身状態不良，意識清明，脈拍108回/分，血圧78/44 mmHg，体温38.6℃，呼吸数28回/分，眼瞼結膜：充血あり，口腔内：軟口蓋に出血斑あり，肺野：清，心音：2LSBにII/VIの収縮期雑音あり，下腹部，右腰背部，右臀部，右下肢全体，陰部・両鼠径部まで発赤，腫脹著明，自発痛は軽度，圧痛あり（特に右下腿に著明），知覚鈍麻なし，握雪感なし，皮膚表面に壊死・水疱なし，

前胸部に潮紅あり，神経学的所見に異常なし。

来院時検査所見：

血算：WBC 700/ μ L（Myelo 6.0%，Meta 9.0%，Neu 56.0%，Eos 1.0%，Baso 1.0%，Ly 25.0%，Mono 2.0%），Hb 14.2 g/dL，Ht 27.0%，PLT 159×10^3 / μ L

生化学：TP 5.4 g/dL，Alb 3.2 g/dL，BUN 12.1 mg/dL，Cr 0.64 mg/dL，AST 23 IU/L，ALT 21 IU/L，LDH 179 IU/L，CK 341 IU/L，CRP 0.06 mg/dL

電解質：Na 137 mEq/L，K 4.9 mEq/L，Cl 104 mEq/L， HCO_3^- 22.8 mmol/L

尿：SG 1.015，Pro（1+），Glu（-），OB（-），WBC（±），Nit（-）

II. 質問と解答, 解説

Question 1：初期診断は？この段階でどのような検査を行うべきか？

解答 1 および解説：

初期診断は敗血症性ショックを伴う重症軟部組織感染症（右下肢全体，臀部，下腹部，右側胸腹部にかけて）と考えられた。補液，カテコラミン投与を開始しながら血液培養2セット，血算，生化学，凝固，病巣の広がりや深達度評価目的に造影CT撮影，感染性心内膜炎の有無や心機能評価の目的で心エコー検査が必要と考えられた。

Question 2：病原微生物は何を推定するか？初期抗菌薬治療は何を選択するか？

選択肢：病原微生物

① *Staphylococcus aureus* (MSSA)

② *S. aureus* (MRSA)

③ β streptococcus (group A, G, B など)

④ *Clostridium perfringens*

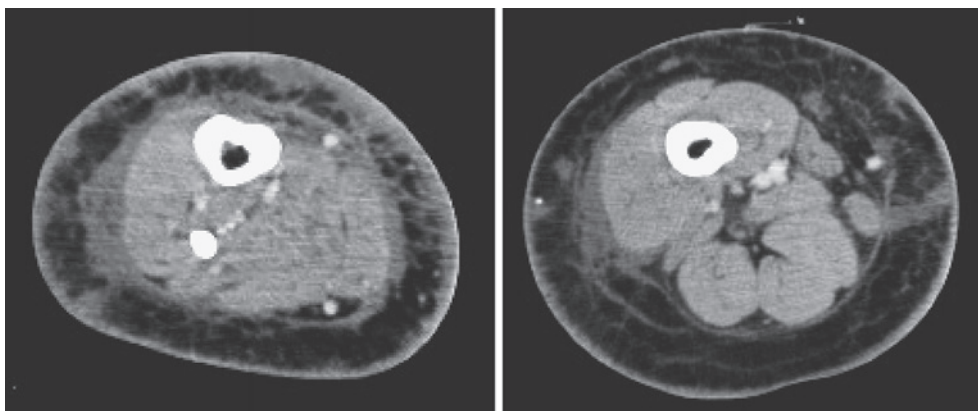


Fig. 1. 来院時の下肢造影 CT
右下肢の皮下脂肪組織および筋膜に沿った炎症病巣と血管腫を認めた。



Fig. 2. 入院翌日の胸部単純写真
両側肺野のびまん性浸潤影を認め ARDS と考えた。

考慮し初期抗菌薬治療は重症の β streptococcus 感染に対して ABPC 2 g 4 時間ごとおよび CLDM 600 mg 8 時間ごと²⁾を投与し、好中球減少がありグラム陰性桿菌などをカバーするために CFPM 1 g 8 時間ごとを、MSSA、MRSA をカバーするために VCM 1 g 12 時間ごとを併用した。造影 CT では一部筋膜まで炎症が達するよう見え、外科的治療を考慮した。しかし血管内皮腫が広範囲に存在し手術困難であった。また局所の壊死性変化が乏しく、内科的治療で順調に改善したため、外科的治療は行わなかった。

入院後経過：来院時よりショックバイタルであり、蜂窩織炎および筋膜炎の疑い、血管内皮腫感染の疑い、敗血症性ショックの診断で集中治療室へ入院した。入院翌日には血液培養検査で β streptococcus が検出され、後に Group G Streptococcus であり、菌名は遺伝子検査で *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* と判明した。

血液培養結果 (*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*) : MIC (μ g/mL) (penicillin G (PCG) 0.008, ABPC 0.03, CEZ 0.12, cefotaxime (CTX) 0.03, MEPM < 0.008, CLDM 0.12, linezolid (LZD) 2, ciprofloxacin (CPFX) 0.5)

入院翌日の血液検査：

血算 WBC 11,200/ μ L (Myelo 9.5%, Meta 39.5%, Ne 50.5%, Ly 0.5%), Hb 13.5 g/dL, Ht 40.3%, MCV 92.9 fL, PLT 9.0×10^4 / μ L

生化学 TP 3.9 g/dL, Alb 2.1 g/dL, BUN 17.3 mg/dL, Cr 0.52 mg/dL, AST 62 IU/L, ALT 29 IU/L, LDH 446 IU/L, CK 778 IU/L, CRP 27.53 mg/dL

凝固 PT-INR 1.11, APTT 50.6 s, FBG 446 mg/dL, AT 399%, FDP 32.7 μ g/mL, D-dimer 4.7 μ g/mL

Question 3：診断は？この段階で抗菌薬をどのように変更するか？

選択肢：

- ① MEPM 1 g 8 時間ごと
- ② CEZ 2 g 8 時間ごと

⑤ *Vibrio vulnificus*

⑥ *Pseudomonas aeruginosa*

選択肢：初期治療薬

① Cefazolin (CEZ) 2 g 8 時間ごと

② Vancomycin (VCM) 1 g 12 時間ごと

③ Meropenem (MEPM) 1 g 8 時間ごと

④ Cefepime (CFPM) 1 g 8 時間ごと + VCM 1 g 12 時間ごと + ampicillin (ABPC) 2 g 4 時間ごと + clindamycin (CLDM) 600 mg 8 時間ごと

⑤ MEPM 1 g 8 時間ごと + VCM 1 g 12 時間ごと

解答 2 および解説：

皮膚軟部組織の病変が進展し全身症状が増悪したことから、 β streptococcus (group A, G, B など) 感染を第一に考えた。次に *S. aureus* も考えられたが、*S. aureus* でしばしばみられるような膿瘍形成はみられなかった。また白血球数 700/ μ L であり、敗血症に伴う白血球減少であると考えたが、febrile neutropenia として緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対しても対処が必要と考えた。以上を

Table 1. Streptococcal toxic shock syndrome の診断基準

| |
|--|
| A. Group A <i>Streptococcus</i> の分離 |
| 1. 無菌的な部位から |
| 2. 無菌的でない身体部位から |
| B. 臨床的に重症の徴候 |
| 1. 血圧低下 |
| 2. 臨床的または検査での異常 (2項目以上) |
| a) 腎機能障害 |
| b) 凝固異常 |
| c) 肝機能障害 |
| d) 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) |
| e) 広範な組織壊死 (壊死性筋膜炎など) |
| f) 紅斑 |
| Definite case : A1 + B (1+2), Probable case : A2 + B (1+2) |

③ PCG 400 万単位 4 時間ごと

④ Ceftriaxone (CTRX) 2 g 24 時間ごと

⑤ PCG 400 万単位 4 時間ごと + CLDM 600 mg 8 時間ごと 併用

解答 3 および解説 :

この段階で下記の診断基準に照らして Streptococcal toxic shock syndrome⁵⁾と考えられた。血液培養から Group G *streptococcus* が検出され、血圧低下、凝固障害、ARDS、紅斑があり→A-1, B-1,2 に合致し definite case と考えられた。抗菌薬は起病菌判明後の第 4 病日から PCG 400 万単位 4 時間ごとと CLDM 600 mg 8 時間ごとの 2 剤のみを併用した。

その後の経過 : PCG と CLDM を併用し、血管感染に対応して 42 日間の点滴静注投与を行った。全身状態、局所ともに軽快し、第 43 病日に退院した。なお経過中に右大腿静脈、膝下静脈に血栓性静脈炎を合併したが抗凝固療法を併用して軽快した。その後 amoxicillin 1.5 g 分 3 および CLDM 900 mg 分 3 の内服を 4 週間行い、治癒した。

III. 最終診断

劇症型 β 溶血性連鎖球菌感染症

IV. 考察

β 溶血性連鎖球菌による重症感染症について解説する。

劇症型 β 溶血性連鎖球菌感染症の頻度は、第 32 回衛生微生物技術協議会連鎖球菌レファレンスセンター会議での報告⁴⁾によると本邦では 2000 年から 2010 年の 11 年間で Group G *streptococcus* による症例は確定診断例が 63 例、疑い診断例が 15 例あり、年々増加傾向にある。

なお Group A *streptococcus* では年間 50~60 例程度であり、罹患率にすると人口 10 万対 0.04 人程度 (0.035~0.047) である。

S. dysgalactiae subsp. という菌種名が提唱されて以来、そのゲノム上には *Streptococcus pyogenes* と共通する病原因子に関連する多くの遺伝子の存在が明らかにされている。そのなかでも、組織への侵入にかかわる因子と

して、*S. pyogenes* の M タンパクと同様の emm 遺伝子にコードされた M タンパクを保持していることが最も重要と考えられる。砂押らの報告²⁾によれば、菌の生化学的性状検査によって *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* と確定された菌株は、すべて M タンパクを保持していた。なお本症例における emm 遺伝子の型は stG6.1 と判明している。

次に β 溶血性連鎖球菌による重症軟部組織感染症の治療法について解説する。まずは以下の 3 点が重要である。

①壊死組織が存在する場合は、外科的壊死組織除去とドレナージ手術が必要である。

②強力な抗菌薬治療が必要である。

③輸液、全身管理が必要である。

本症例においても外科的手術を考慮し感染症内科医とともに、外科医師も併診した。集中治療室で十分なモニターを行いながら管理を行ったところ、局所の壊死的な変化は認められず、抗菌薬治療のみで順調に改善し経過良好であった。重症 β 溶血性連鎖球菌感染症に対する抗菌薬治療に関しては次のことが大切である。

①ペニシリン系 (細胞壁合成阻害薬) 単剤では治療効果不十分な例が比較的多い。セフェム系、カルバペネム系、VCM も同様である。

②上記の抗菌薬は inoculum effect のため、菌の量が多いと抗菌効果が低下する。菌の分裂盛んな時期には抗菌効果があるが、菌の発育静止期では効果が低い。CLDM の有効性⁶⁾は以下に示すとおりである。

①すべての分裂段階の菌に抗菌効果があり抗菌力は菌の量に影響されない。

②蛋白合成抑性作用により、菌の毒素産生を抑える。

③菌の貪食を抑える M タンパクの合成を阻止する⇒白血球、組織球による菌の貪食を促す。

④膿瘍移行性、組織移行性が優れている。

上記のような理由からペニシリン系単剤での治療よりも CLDM^{1,6)}を併用することによって抗菌効果がより強まると考えられている。

以上のことを考慮した重症 β 溶血性連鎖球菌感染症に対する抗菌薬処方例を以下に示す。

① PCG 300 万~400 万単位静注 4 時間ごと (1,800 万~2,400 万単位/日) と CLDM 600 mg 静注 8 時間ごとを併用する。

②上記の PCG の代わりに ABPC 2 g 静注 4 時間ごと (12 g/日) でもよい。

③ペニシリンアレルギーの場合 : 上記の PCG の代わりに CEZ 2 g 静注 8 時間ごとまたは CTRX 2 g 静注 6 時間ごとまたは CTRX 2 g 12 時間ごとなどが使用される。

重症の β 溶血性連鎖球菌軟部組織感染症の際には強力な抗菌薬療法治療とともに壊死組織があれば外科的治

療の適応となることを常に考慮しながら複数の診療科の協力による治療が必要となる。

V. ま と め

本例はG群溶連菌に分類される *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* による重症の皮膚軟部組織感染の症例である。

患者の救命のためにまずは病態の正確な把握が重要である。皮膚軟部組織感染症の場合には、それが壊死性筋膜炎まで起こしているかどうかを知る必要がある。なぜなら壊死性筋膜炎の場合には壊死組織のドレナージが必要となるからである。よって重篤な皮膚軟部組織感染症の患者の診療では、診療の早期段階から外科医との協力の下診療をすすめるべきである。また皮膚軟部組織感染症において患者が重篤である場合は、壊死性感染症ばかりでなく、菌の産生するトキシンに関連した病態も考慮する。局所の皮膚軟部組織の所見が軽微な場合であっても患者の全身状態が不良な場合があり、この場合はトキシンに関連した病態を考慮する。

抗菌薬の適正使用の観点からは、的確な empiric therapy を開始することが必要である。重症の皮膚軟部組織感染症の場合には、 β 溶血性連鎖球菌、黄色ブドウ球菌による感染症をまず考える。しかし *V. vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* などのグラム陰性桿菌、*C. perfrin-*

gens などのグラム陰性桿菌も原因微生物となりえる。特に診療の初期段階では原因微生物を確定できない場合が多く、これらの微生物の感染の可能性についても考慮しつつ抗菌薬を選択する。そして血液培養の結果などから原因微生物が特定できれば、適切な definitive therapy を選択する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Zimbelman J, Palmer A, Todd J: Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1096-100
- 2) 砂押克彦, 油橋宏美, 小林玲子, 山本芳尚, 奥住捷子, 吉田 敦, 他: *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* の遺伝子解析による *emm* 型別と経口抗菌薬感受性. *感染症誌* 2006; 80: 488-95
- 3) 生方公子, 砂押克彦, 小林玲子, 奥住捷子: C群およびG群溶血性レンサ球菌による侵襲性感染症についてのアンケート調査. *感染症誌* 2006; 80: 480-7
- 4) 国立感染症研究所 感染情報センター: <http://idsc.nih.go.jp/iasr/index-j.html>
- 5) Lappin E, Ferguson A J: Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 281-90
- 6) Russell N E, Pachorek R E: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 936-9