

原著

骨髄炎を併発した劇症型 A 群 溶血性レンサ球菌感染症の 1 例

星野 恵美子¹⁾ 白石 真大¹⁾ 土山 厚志¹⁾
黒岩 由紀¹⁾ 森 俊彦¹⁾

要旨 劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症から骨髄炎を併発し、治療に難渋した 1 例を経験した。症例は 5 歳の男児、発熱、左足背の疼痛、意識障害を認めた。入院時の咽頭培養、血液培養から A 群溶連菌が検出された。Ampicillin, clindamycin, meropenem で加療を行ったが、骨髄炎を併発し治療に難渋した。骨髄炎は蜂窩織炎巣からの直達浸潤で生じたまれな症例と考えられた。

はじめに

劇症型溶血性レンサ球菌感染症（以下、劇症型溶連菌感染症）は、主に A 群溶血性レンサ球菌（以下、A 群溶連菌）を原因とし、突然発症し、急速に進行する敗血症性ショックの病態である。2006 年の届出基準改定後は、わが国では年間約 100 例の報告があるが、2011 年には 196 例、2012 年には 243 例と全国的な流行を認めた¹⁾。すべての年齢層で認められるが、男性では 60 歳代、女性では 80 歳代にピークを認め²⁾、小児例はこれまで約 50 例（1999～2010 年）が報告されている³⁾。

今回、劇症型溶連菌感染症から骨髄炎を併発し、治療に難渋した 1 例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：5 歳 7 カ月男児。

主訴：発熱、左足背の疼痛、意識障害。

現病歴：11 月 1 日の夕方より 39°C 台の発熱、左足背に疼痛を認めた。兄がその場にはいないのに

「お兄ちゃんがお腹に乗った」と訴えたり、名前を聞くと「トーマス」と返答したりと、意識障害を認めた。翌日、近医を受診し、感冒薬を処方された。同日、左足背部疼痛が強く整形外科を受診したが、X 線上は異常を指摘されなかった。11 月 3 日発熱が持続していたため近医を再診し、精査加療目的に当科に紹介となり、入院した。

既往歴：右水腎症があるが、現在は経過観察終了となっている。

アレルギー：なし。

環境：同胞（兄）あり、幼稚園では感冒が流行。

家族歴：特記すべきものなし。

入院時現症：身長 122.5 cm (+2.7 SD)、体重 27 kg (+2.7 SD)、体温 38.6°C、心拍数 140 回/分、呼吸数 38 回/分、血圧 114/58 mmHg、capillary refilling time (CRT) は測定していないが、末梢皮膚の冷感あり、名前がいえず JCS1-3、項部硬直なし、診察時に鼻出血あり、咽頭発赤軽度、胸部診察上異常所見なし、腹部平坦・軟・肝脾腫なし、両足関節・左膝関節周囲に疼痛、腫脹あり、明ら

Key words：劇症型 A 群溶血性レンサ球菌感染症、A 群溶連菌、骨髄炎、敗血症

1) NTT 東日本札幌病院小児科

〔〒 006-0061 札幌市中央区南一条西 15 丁目〕

表 入院時血液検査所見

〈血算〉	Amy	60 IU/l	ESR 1 hr	7 mm	
WBC	10.6 × 10 ³ /μl	T-cho	128 mg/dl	ESR 2 hr	37 mm
Stab	32.0%	Na	131 mEq/dl	尿β2MG	16,453 μg/l
Poly	60.0%	K	3.1 mEq/dl	〈凝固〉	
Hb	14.6 g/dl	Cl	96 mEq/dl	APTT	37.1 sec
Plt	11.5 × 10 ⁴ /μl	Ca	8.8 mg/dl	PT-INR	1.28
〈血清・尿 生化学〉	IP	2.1 mg/dl	Fibrinogen	406 mg/dl	
TP	6.5 g/dl	尿酸	4.9 mg/dl	Hepaplastin Test	50%
Alb	3.9 g/dl	Ferittin	507 ng/ml	AT	77%
T-bill	0.9 mg/dl	CRP	14.0 mg/dl	FDP	53.4 μg/ml
Cre	0.53 mg/dl	プロカルシトニン	50.0 ng/ml	DD	27.3 μg/ml
AST	98 IU/l	IgG	706 mg/dl	DIC スコア	7 点
ALT	53 IU/l	IgM	134 mg/dl	〈培養検査〉	
LDH	502 IU/l	IgA	94 mg/dl	咽頭培養 A 群溶連菌	
CK	182 IU/l	C3c	121 mg/dl	(T1 M1 <i>emm</i> 1.0 <i>spe</i> A, B, F 陽性)	
γGT	22 IU/l	C4	41 mg/dl	血液培養 A 群溶連菌	
ALP	710 IU/l	CH50	43.2 U/ml	(T1 M1 <i>emm</i> 1.0 <i>spe</i> A, B, F 陽性)	

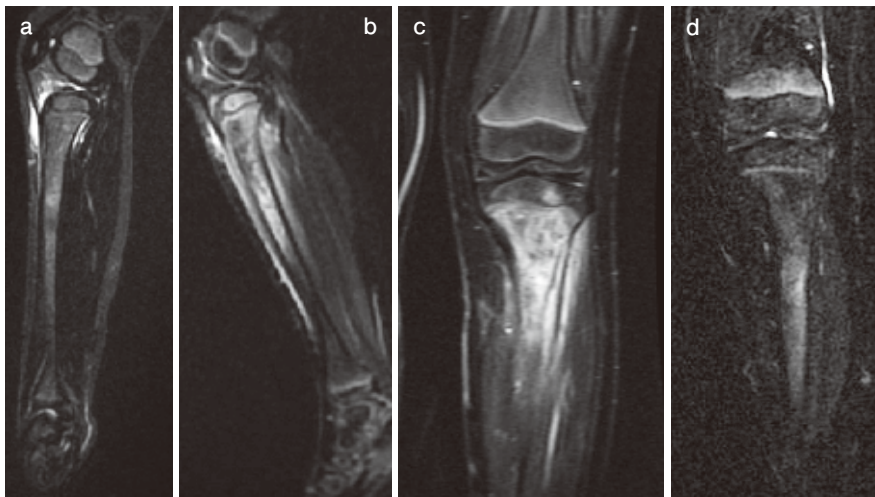


図 1 下腿 MRI 所見：T2WI STIR

- a : 加療開始 1 日目。左膝～脛骨前面の皮下に異常高信号を認める。皮下の蜂窩織炎を疑う所見。膝関節面は保たれており、関節の炎症は否定的。骨髄内に異常信号なし。
- b : 加療開始 15 日目。左脛骨近位 2/3 の骨髄内に異常高信号を認め、骨髄炎と考えられる。骨皮質を取り囲むように骨外にリング状の高信号を認め骨膜炎と考えられる。
- c : 加療開始 50 日目。左脛骨近位 2/3 の骨髄内に異常高信号を認め、骨皮質の浮腫も認める。骨端線を越えて、骨端部にも異常信号がみられている。骨髄炎の骨端部への進展と考えられる。
- d : 退院後 10 カ月。左脛骨近位部骨幹端から骨幹部に認めた異常高信号は概ね縮小、消失している。左大腿骨骨端の変形は認めない。

かな発赤なし、同部位に疼痛による可動域制限あり、坐薬使用時、肛門から出血あり。

入院時検査所見 (表, 図 1 a) : 血液検査では白

血球の核の左方移動を認め、Plt 11.5 × 10⁴/μl と低下を認めた。Ferittin 507 ng/ml, CRP 14.0 mg/dl, プロカルシトニン 50.0 ng/ml と炎症反応の上

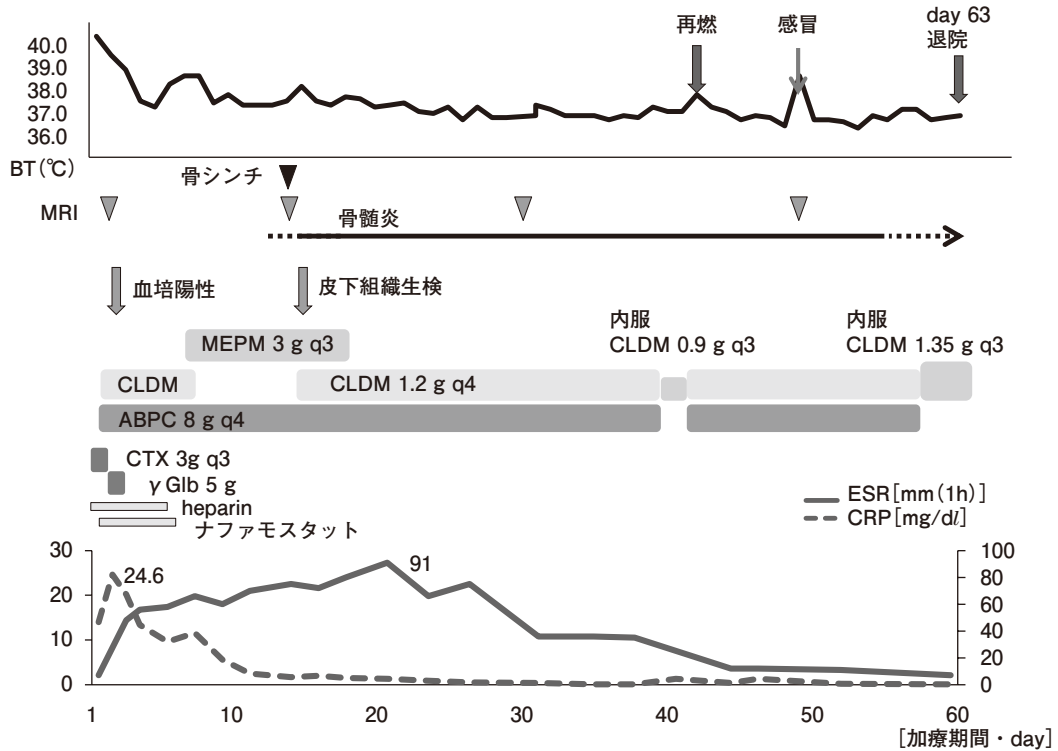


図 2 入院後経過

昇を認めた。また尿中 β_2 MG $16,453 \mu\text{g/l}$ と上昇を認めた。赤沈値の亢進は認めなかった。APTT 37.1 sec, PT-INR 1.28, FDP $53.4 \mu\text{g/ml}$, DD $27.3 \mu\text{g/ml}$ と凝固異常を認め、出血傾向、意識障害とあわせDICスコアは7点であった。補体値、ガンマグロブリン値に低下はなく、免疫異常を示唆する検査所見を認めなかった。

また、入院時に採取した血液培養、咽頭培養からA群溶連菌が検出され、薬剤感受性試験では、ampicillin (ABPC), clindamycin (CLDM), meropenem (MEPM), cefotaxime (CTX)のMICはそれぞれ、 ≤ 0.12 , ≤ 0.25 , ≤ 0.03 , $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$ と感受性で、clarithromycin (CAM)のMICは $16 \mu\text{g/ml}$ と耐性であった。

画像所見では、MRI T2WI-STIRで左膝から脛骨前面の皮下に異常高信号を認め、皮下の蜂窩織炎を疑う所見であった。骨髓内に異常信号を認めなかった。頭部CT、頭部MRIに明らかな異常所見を認めなかった。

髄液所見に異常を認めなかった。

入院後経過 (図2)：入院時、意識障害を認めたが、検査結果より脳炎・脳症は否定的であり、蜂窩織炎としてCTX 3g/day 分3静脈投与で加療を開始。入院翌日に両足背と左下腿に紅斑(図3a)が出現し、血液培養よりA群溶連菌が分離された。ショックの他覚的所見は明確ではなかったが、頻脈、多呼吸、末梢皮膚の冷感など末梢循環不全を疑わせる所見を認め、臨床症状(DIC、軟部組織炎、中枢神経症状)とあわせ劇症型溶連菌感染症と診断、抗菌薬をABPC 8g/day 分4+CLDM 1.2g/day 分4静脈投与に変更した。また、DICの治療として、ヘパリン、ナファモスタットを併用した。入院3日目に毒素中和目的にガンマグロブリン 5g の投与を行った。

CRP値は加療開始2日目に最高値 24.6 mg/dl をとり、その後低下傾向にあったが、赤沈値は亢進傾向が持続した。入院後より傾眠傾向は持続したが、加療開始3日目より意識状態は正常化し、



図 3 皮膚所見 (加療開始 2 日目)

- a : 右足背. 新たな紅斑を認める.
 b : 左足背. 入院時に疼痛を認めていた部位に一致して紅斑を認める.
 c : 左膝周囲. 入院後に出現した紅斑の周囲に, 紅斑の拡大を認める.

覚醒時には下肢の疼痛を強く訴えた. 同日, 再検した血液培養は陰性であった.

DIC に関しては, 加療開始 2 日目に $\text{Plt } 9.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$, $\text{FDP } 69.9 \mu\text{g/ml}$ となり, 加療開始 4 日目まで出血斑を認めたが, 以降は出血傾向はなくなり, 加療開始 6 日目に DIC スコアは 0 点に改善した.

加療開始後は一度解熱傾向となり, 血圧も $110/70 \text{ mmHg}$ 程度と安定していたが, 加療開始 6 日目より 38°C 台の発熱が再燃し (図 2), 下肢の疼痛は増悪を認めた. 加療開始 8 日目に CRP 値も 11.6 mg/dl と再度上昇し, 臨床症状の改善がないことから他の原因菌の可能性も考慮し, CLDM を MEPM 3 g/day 分 3 静脈投与に変更した. MEPM を使用した翌日より明らかな疼痛の改善, 可動域の拡大を認めた.

その後, CRP 値は 1 mg/dl 台まで低下したが, 血沈値の亢進は持続し 38°C 台の発熱が持続したため, 壊死性筋膜炎を疑って加療開始後 16 日目に最も疼痛の強かった左脛骨前面部からパンチ皮下組織生検を行った. 病理の結果, 蜂窩織炎は治癒過程にあり, 皮下組織の状態から壊死性筋膜炎は否定された. 同日, MRI を撮影し T2WI-STIR で左脛骨近位 2/3 の骨髓内に異常高信号を認め (図 1b), 骨シンチグラフィーでも左脛骨骨幹部に異常集積を認め, 骨髓炎を併発していることが判明した. 蜂窩織炎巣からの直達浸潤と考えられた. 骨髓炎の治療として抗菌薬の長期静脈投与が必要と考えて, 溶連菌の第一選択薬が ABPC であるため MEPM を中止し, 骨への移行を考慮して

CLDM を追加して静脈投与を継続した. その後, 体温は 37°C 台で経過し, 徐々に下肢の疼痛, 疼痛による可動域制限も軽快し, 加重, 歩行も可能となった. 加療開始 37 日目に赤沈値は 36 mm/1 h であったが, CRP 値が 0.13 mg/dl まで低下したため, 抗菌薬を CLDM 0.9 g 分 3 内服に変更した. しかし, 翌日より 38°C の発熱あり, 下肢の疼痛が再燃し, CRP の上昇を認めたため, 骨髓炎の再燃と判断し, CLDM+ABPC 静脈投与を再開, 最終的には CRP 値が 0.05 mg/dl , 赤沈値が 7 mm/1 h と陰性となるまで 8 週間の抗菌薬静脈投与を行い, CLDM 1.35 g 分 3 内服に変更し退院した.

退院後, CLDM 内服を 4 週間継続し, 内服中止後も症状の再燃を認めていない. 退院時の下肢 MRI では, 骨髓炎の所見は残存し, 骨端軟骨周囲に造影効果, 腐骨を認め骨端部への進展も認められていたが (図 1c), 10 カ月後に再検した MRI では T2WI-STIR で骨髓内の異常信号域は概ね消滅し (図 1d), 骨髓炎は治癒したと考えられた.

II. 考 察

A 群溶連菌はスーパー抗原である溶連菌発熱外毒素 (streptococcal pyrogenic exotoxins : SPEs) を産生し, ごく微量でも短時間のうちに抗原提示細胞や T 細胞を直接刺激, 活性化し, 大量のサイトカインがショック状態や多臓器不全を引き起こす^{4,5)}. 本症例でも, これらをコードする遺伝子のうち, *speA*, *speB*, *speF* 遺伝子が検出された. また, 本症例で検出された菌株の型別では T1M1 emm1.0 であったが, わが国で劇症型溶連菌感染

症から分離された株としては最も一般的な型であった。

わが国では、劇症型溶連菌感染症の小児例はこれまで約 50 例が報告され (1999~2010 年), 2006 年以前では 0~10 歳代の死亡率は 50%以上だったが, 近年 (2006~2010 年), 病態の認知度の上昇, 抗菌薬治療の発展に伴い, 死亡率は 2/16 (12.5%) と改善している^{2,6)}。しかし, 依然として高い死亡率を呈する疾患であることに変わりはない。

本症例では, 血液培養の結果により早期に確定診断が可能であり抗菌薬を適切なものに変更できた。そのため蜂窩織炎から壊死性筋膜炎に至ることなく患肢を温存でき, また, 循環不全に陥ることなく救命できたと考えられる。

しかしながら, 病初期より ABPC の大量投与に加え, 溶連菌の産生する SPEs や M 蛋白による単球系のサイトカイン産生の抑制目的に CLDM を併用して治療を行っていたにもかかわらず, 加療開始 8 日目でも臨床症状や, 血液検査結果の炎症反応の改善が認められなかったことから, MEPM の使用を要した。MEPM は劇症型溶連菌感染症に対しては治療効果が確立しておらず, スタンダードな治療ではない⁷⁾が, 使用後に速やかに臨床症状や血液検査所見が改善したことを考慮すると, 有効な治療であったと考えられた。今回の症例に効果的であった理由としては, MEPM の強い抗菌作用や, 軟部組織への移行性が高いことなどが推察された。

本症例は, 壊死性筋膜炎を発症しなかったが, 一般的に皮膚色の変化や MRI などの画像所見で壊死性筋膜炎を早期に診断するのは困難であり, 疑った時点でデブリードメントを行うのがよいとされる^{8,9)}。本症例では, 加療開始 16 日目に軟部組織より生検を行っているが, 壊死性筋膜炎の所見を認めなかった。本疾患の重症度を考慮すると, もう少し早期に生検を検討してもよかつたかもしれない。

また, 症例は左下腿の骨髓炎を生じ, 長期の入院加療を要した。経過中, CRP は低下傾向となっても赤沈値の亢進傾向が持続し, 入院時の MRI では骨髓内に異常は認めなかったことから蜂窩織炎

の治療開始後に生じたと考えられた。発症時期は明確でないため, 図 2 では破線で示したが, 治療開始 15 日目に骨シンチ, MRI で骨髓炎と診断できた。

小児の急性化膿性骨髓炎は一般的に血行感染からの侵入が最も多く, 起炎菌としては黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌が多い¹⁰⁾。長管骨の骨幹端部に好発し, 特に大腿骨の遠位あるいは脛骨の近位骨幹端部にみられる。

本症例で合併した骨髓炎は脛骨骨幹部に生じており, 血行感染ではなく蜂窩織炎からの直達浸潤であり, まれな経過と考えられた。

骨髓炎の治療経過としては, 加療開始 37 日目に CRP 値の陰性化を確認後, 抗菌薬の静脈投与から CLDM 内服に変更したが, 翌日には発熱, 下肢の疼痛の再燃がみられ, 骨髓炎の再燃と考えられた。そのため, その後は赤沈値の低下を治療効果判定に用い, 赤沈値の正常化を確認後, 最終的には 8 週間の抗菌薬の静脈投与を行い, さらに CLDM の内服を 4 週間行った。再燃もあり治療に難渋したが, 急性骨髓炎の治療期間としては一般的な期間であったと考える。

また, 骨髓炎の退院後の経過観察は MRI で行った。退院時の MRI では骨端部への骨髓炎の進展を認めており, 発症 1 年後の MRI で改善を確認できているものの, 今後も左右の下腿の成長差を経過観察する予定である。

結 語

劇症型溶連菌感染症から骨髓炎を併発し治療に難渋した一例を経験した。早期に適切な治療を開始することで救命でき, 骨髓炎を発症したが壊死性筋膜炎を併発せずデブリードメントを回避でき, 下肢温存が可能であった。また, 蜂窩織炎巣から直達浸潤で骨髓炎を併発し, 治療に難渋したまれな症例であった。

本論文の要旨は, 第 44 回日本小児感染症学会学術集会 (2012 年 11 月福岡) で発表した。

溶連菌の遺伝子検査をしていただいた国立感染症研究所 池辺忠義先生に深謝いたします。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する

開示事項はありません。

文 献

- 1) 札幌市保健福祉局衛生研究所保健科学課：劇症型溶血性レンサ球菌感染症について (<http://www.city.sapporo.jp/eiken/infect/trend/table/gekishou.html>) (2013年3月10日アクセス)
- 2) 厚生労働省, 国立感染症研究所：劇症型溶血性レンサ球菌感染症 2006年(4月)～2010年(2012年3月23日現在). 感染症発症動向調査週報 (IDWR) 14 (12) : 9-14, 2012
- 3) 第32回衛生微生物技術協議会溶血レンサ球菌レファレンスセンター会議資料 (平成23年6月29日)
- 4) Müller-Alouf H, et al : Cytokine production by murine cells activated by erythrogenic toxin type A superantigen of *Streptococcus pyogenes*. *Immunobiology* 186 : 435-448, 1992
- 5) Norrby-Teglund A, et al : Similar cytokine induction profiles of a novel streptococcal exotoxin, ME, and pyrogenic exotoxins A and B. *Infect Immun* 62 : 3731-3738, 1994
- 6) 厚生労働省, 国立感染症研究所：劇症型溶血性レンサ球菌感染症. 感染症発症動向調査週報 (IDWR) 9 (38) : 9-13, 2007
- 7) Gilbert DN, et al : *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. Antimicrobial Therapy Inc, VA, USA, 2011
- 8) Dellinger R. Phillip, et al : *Surviving Sepsis Campaign international guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. *Intensive Care Med* 34 : 17-60, 2008
- 9) 日本感染症学会・日本化学療法学会 : JAID/JSC 感染症治療ガイド 2011 (JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会) ライフサイエンス, 東京, 2012, 143-145
- 10) 高村和幸 : 骨・関節感染症 小児骨髓炎. 別冊 日本臨牀 25 : 555-561, 2013

A case of streptococcal toxic shock syndrome with osteomyelitis

Emiko HOSHINO, Masahiro SIRAIISHI, Atsushi DOYAMA, Yuki KUROIWA, Toshihiko MORI

Department of Pediatrics, NTT East Sapporo Hospital

Streptococcal toxic shock syndrome, caused by *Streptococcus pyogenes* (STSS), is a life-threatening condition usually associated with some soft tissue infections, such as necrotizing fasciitis. We report a case of STSS associated with osteomyelitis. A previously healthy 5-year-old boy was admitted to hospital with high fever, severe pain in the left lower extremity and disturbed consciousness. Blood and throat swab cultures enabled the isolation of *Streptococcus pyogenes*, Group A, and the child was diagnosed as having STSS. He was given intravenous antibiotic treatment initially high-dose clindamycin and ampicillin. While this treatment resulted in some relief from the leg pain, the fever persisted. Therefore, the antibiotic treatment was changed to meropenem on the 8th day of hospitalization, after which the fever was resolved and the pain diminished. T2-weighted MRI examination performed on day 15 post admission, revealed high signal intensities in the bone marrow of the left tibia, which were indicative of osteomyelitis. The antibiotic treatment was continued for 8 weeks. The child made an uneventful recovery and was discharged on day 60 post admission. Early recognition of the disease and prompt initiation of appropriate treatment is expected to lead to a successful outcome.

(受付 : 2013年4月5日, 受理 : 2014年3月3日)

* * *