

原著

劇症化せず軽快した *emm* 型別 1.0 の
A 群溶血性連鎖球菌による化膿性足関節炎の小児例吉田大輔¹⁾

要旨 比較的頻度の少ない *Streptococcus pyogenes* による化膿性足関節炎の3歳児例を経験した。テイコプラニン (TEIC) とセフトキシム (CTX) の併用にて治療開始し、菌種判明後はペニシリン G (PCG) を投与した。18日間の点滴加療後、アモキシシリン (AMPC) 経口投与とし、計5週間の治療を行った。*S. pyogenes* は劇症型溶連鎖球菌感染症に多くみられる *emm* 型別 1.0 であったが、本症例は劇症に至らず、経過は順調であった。経静脈的治療期間および総治療期間は、さらに短縮できた可能性がある。

はじめに

小児の化膿性関節炎は早期の診断と治療開始を要する。今回われわれは、頻度の比較的少ない A 群溶血性連鎖球菌 (Group A *Streptococcus pyogenes*: GAS) による化膿性足関節炎の小児例を経験した。患者の病巣から分離された原因菌は *emm* 型別 1.0 であり、連鎖球菌発熱毒素 (streptococcal pyrogenic exotoxin) 産生遺伝子 *speA*, *speB* を保有していたが、劇症型溶連鎖球菌感染症や連鎖球菌毒素性ショック症候群 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) を合併することなく、穿刺吸引と抗菌薬治療で病状は改善し、予後は良好であった。抗菌薬投与期間に関する考察を加えて報告する。

1. 症 例

症例: 3歳6カ月, 女児。

主訴: 発熱, 右足関節の腫脹, 疼痛。

現病歴: 前日まで無症状であったが、受診当日より 39°C 台の発熱と右足関節周囲の腫脹・疼痛が出現し、近医より紹介され受診した。

既往歴: 熱性けいれん 1 回。アトピー性皮膚炎・伝染性膿痂疹・水痘の既往なし。発症の約 1 カ月前から幼稚園に入園している。発症 1 カ月前に急性中耳炎に罹患しており、近医にてセフトレン・ピボキシル (CDTR-PI) 9 mg/kg/日、4 日間の処方となされていた。

家族歴: 特記すべき事項なし。

予防接種歴: Hib ワクチン・小児肺炎球菌ワクチン (7 価) を含めた定期予防接種をスケジュール通りにすべてと、水痘ワクチン 1 回、おたふくかぜワクチン 1 回を接種済み。

初診時身体所見: 体重 15 kg, 意識清明, 機嫌不良, 体温 38.6°C, 心拍数 174/分, 呼吸数 36/分, 血圧 124/72 mmHg. 胸腹部に異常なし。咽頭発赤なし。両側鼓膜に発赤混濁を認めず。リンパ節腫脹なし。皮膚発疹なし。右足関節周囲の腫脹,

Key words: 化膿性関節炎, A 群溶血性連鎖球菌, 小児, M protein gene (*emm*) typing

1) 総合病院日本パプテスト病院小児科

〒606-8273 京都市左京区北白川山ノ元町 47)

疼痛と発赤を認めた。他の関節には異常所見を認めなかった。

入院時検査所見 (表 1)：血液検査にて WBC 14,900/ μ l (Stab 9%, Seg 80%) と白血球増多および核左方移動を認めた。CRP は 1.65 mg/dl と軽度上昇していた。MRI 脂肪抑制 T2 強調画像 (図

1 a) にて、右足関節周囲に関節液貯留を認めた。同部位を穿刺して約 1 ml の膿性関節液を吸引し、その後生理食塩水にて洗浄した。関節液のグラム染色にてグラム陽性球菌を認めたため、化膿性右足関節炎と診断した。髄液検査では異常所見を認めなかった。

微生物学的検査所見 (表 2)：血液培養検査は 2 セット提出したがいずれも陰性、咽頭培養も陰性であった。関節液からは GAS が分離され、その薬剤感受性は良好であった。後に大阪府立公衆衛生研究所に依頼し、本菌が *emm* 型別 1.0 であり、連鎖球菌発熱毒素産生遺伝子 *speA*, *speB* を保有していることが判明した。

入院後経過 (図 2)：入院時の検査中に全身強直性けいれんを認めたが、ミダゾラムの投与にて 5 分後に鎮静を得て、覚醒後は意識清明に戻った。以後、入院中はけいれんを認めず意識良好であり、髄液検査は正常であった。血圧は安定しており、STSS を疑わせるような呼吸障害・臓器障害・皮膚症状などは認めなかった。けいれんについては、単純性熱性けいれんであったと考えている。検査終了後、抗菌薬セフトキシム (CTX) を 200 mg/kg/日 分 4、テイコプラニン (TEIC) を 14 mg/kg q12h \times 4 回でローディングし、治療を開始

表 1 入院時検査所見

WBC	14,900/ μ l	IgG	1.148 mg/dl
Stab	9.0%	IgG1	788.0 mg/dl
Seg	80.0%	IgG2	127.0 mg/dl
Lym	8.0%	IgG3	30.5 mg/dl
Mono	3.0%	IgG4	7.7 mg/dl
Hb	12.6 g/dl	IgA	83 mg/dl
Plt	33.8 \times 10 ⁴ / μ l	IgM	116 mg/dl
AST	29 IU/l	C3	150 mg/dl
ALT	9 IU/l	C4	42 mg/dl
LDH	317 IU/l	CH50	66 mg/dl
ALP	739 IU/l	ASO	32 IU/ml
BUN	6.0 mg/dl	ASK	<40 倍
Cre	0.35 mg/dl	(髄液検査)	
Glu	135 mg/dl	白血球	3/3 mm ³
Na	132 mEq/l	好中球	5/3 mm ³
K	3.7 mEq/l	リンパ球	1/3 mm ³
Cl	98 mEq/l	蛋白	18.9 mg/dl
CRP	1.65 mg/dl	糖	88.0 mg/dl
PCT	0.27 ng/ml	Cl	121.0 mEq/l

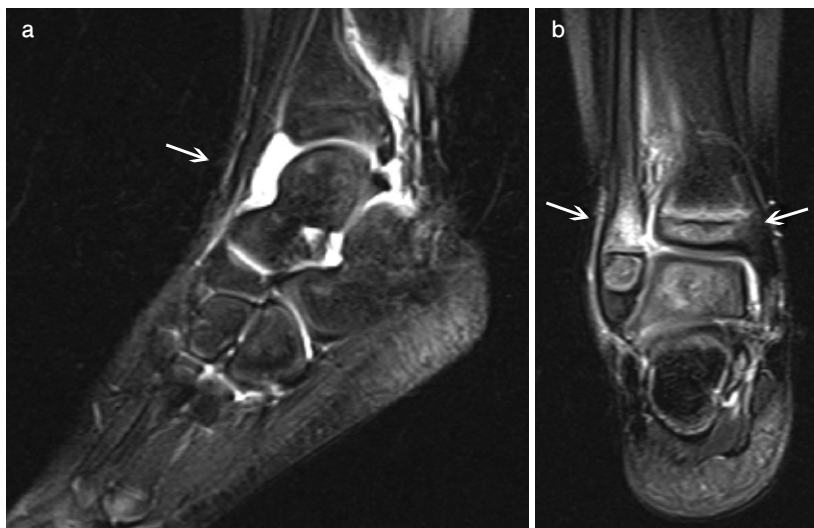


図 1 右足関節 MRI (脂肪抑制 T2 強調画像)

- a : 入院時、右足関節周囲に高信号域を認め、関節液の貯留があると考えられる。
b : 第 13 病日、腓骨・脛骨の足関節隣接部位に信号上昇を認める。

した。第3病日朝には局所症状、体温ともに改善傾向となり、血液検査上も、入院翌日が炎症所見のピークであった。第4病日に関節液からGASが分離され、薬剤感受性が良好であったためペニシリンG (PCG) 20万単位/kg/日 分3の投与に変更した。経過中、感染経路を検討するため頭頸部MRIを実施し、両側上顎洞・篩骨洞・蝶形骨洞・乳突洞に粘膜肥厚と液体貯留を確認している。また、第13病日に右足関節MRIを再実施したところ、腓骨、脛骨の足関節隣接部位に浮腫を示すと思われる信号上昇を認め、炎症は骨にも波及していたと考えられた(図1b)。抗菌薬の経静脈投与は、局所の腫脹が消失するまで計18日間行い、その後、アモキシシリン (AMPC) 90 mg/kg/日 分3の内服治療に移行した。コンプライアンスは良好であり、下痢などの副作用を認めなかった。ESRの正常化を確認した後、合計35日間で治療を終了した。抗streptolysin O抗体 (ASO) および抗streptokinase抗体 (ASK) は、発症後2週目まで測定したものの上昇傾向を認めなかった。以後1年が経過し、再発は認めず、足関節の機能的予後は良好である。

II. 考 察

GASによる化膿性関節炎の頻度は比較的少な

い。化膿性関節炎の起炎菌は従来 *Staphylococcus aureus* が最多とされてきたが、Ferroniら¹⁾は2013年に、小児の骨関節感染症197例においてPCRを併用して病原体の検索を行ったところ、83例で病原体が検出され、*Kingella kingae* が44例で最多、次いで *S. aureus* が24例、GASは6例であったと報告した。わが国ではYamagishiら²⁾が2009年に、市中発症の小児化膿性関節炎と骨髄炎20例のうちGASによるものは1例であったと報告している。また、小児の化膿性関節炎は膝関節、

表 2 微生物学的検査結果

血液培養	陰性 (2セット)
咽頭培養	陰性
髄液培養	陰性
関節液培養	<i>S. pyogenes</i> 陽性
T型別	1型
<i>emm</i> 型別	<i>emm1.0</i>
発熱毒素産生遺伝子	<i>speA</i> 陽性 <i>speB</i> 陽性 <i>speC</i> 陰性
PCG	≤0.06 S
ABPC	≤0.25 S
CTM	≤1 S
CTX	≤0.5 S
CFDN	≤0.5 S
MEPM	≤0.25 S
CLDM	≤0.25 S
CAM	>0.5 R
LVFX	≤2 S
VCM	≤1 S

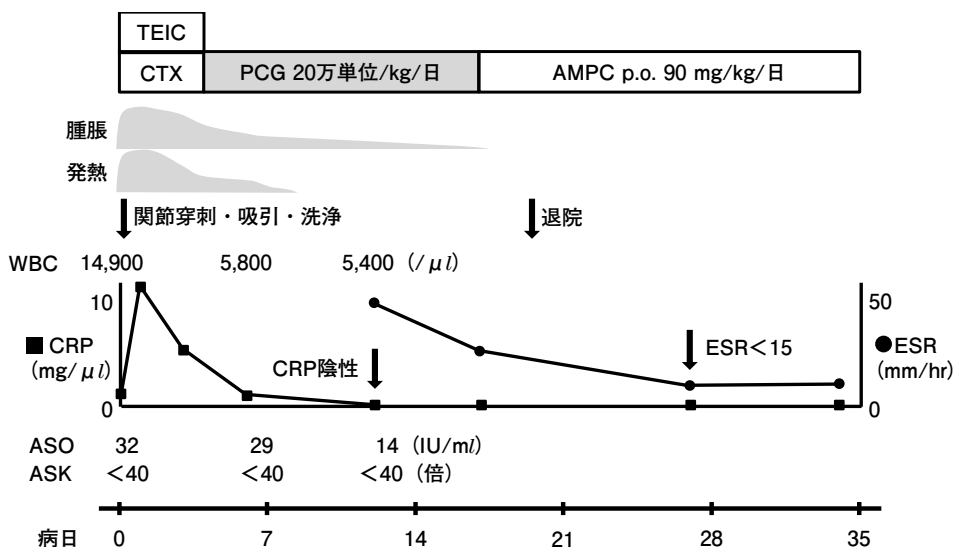


図 2 臨床経過

股関節に多いと報告されており、足関節の罹患は比較的少ない¹⁾。

GASは咽頭扁桃炎の主要な起炎菌であるが、敗血症、髄膜炎、蜂窩織炎、関節炎などの侵襲性感染症の原因としても重要であり、また、STSSは急速に進行しショックと多臓器不全に至る致死率の高い疾患である。GASの病原因子の一つであるM蛋白をコードする遺伝子(*emm*)は菌の疫学マーカーとして用いられているが、M蛋白は細胞への接着と抗オプソニン活性にかかわるため、*emm*の型によって病原性が異なるとされる。勝川ら³⁾はSTSSにおいて、Wajimaら⁴⁾は侵襲性感染症において、その他のGAS感染症と比較して*emm1*型が多かったことを報告している。また、2007～2012年に溶血性レンサ球菌レファレンスシステムセンターに集められたSTSS患者分離株380株のうち、*emm1*型が最多で53.7% (204株)であったとも報告されている⁵⁾。

本症例から検出されたGASも*emm1*型であり、スーパー抗原活性をもつ毒素SpeA、システインプロテアーゼ活性・IL-1 β 活性化作用などをもつSpeBをコードする遺伝子*speA*、*speB*を保有していた。*emm1*型で*speA+speB*を保有する菌株はSTSSの起炎菌として主要なものの一つである^{6,7)}。しかしながら、本症例では化膿性関節炎という侵襲性感染症をきたしたものの、STSSには至らず予後は良好であった。Ikebeら⁸⁾は、STSS患者から分離されたGASの57.3%において転写制御因子に変異を認め、ストレプトリジンO(SLO)の産生量が増加していることを示し、多量のSLOによる好中球傷害はSTSSにおける重要な病態であると述べている。本症例では発症2週目までASO・ASK値を測定して上昇がなかったために、SLOの産生は少量であったと推測した。しかし、これらの値が感染後3～6週でピークに達することを考えれば、後に上昇に転じた可能性も否定はできない。本症例がSTSSに至らなかった要因として、STSSの発症が成人に多いこと、発症に個体差があることが考えられるが、SLOの産生が少なかったとするならば、発症から穿刺排膿および治療開始が早かったことや、SLO産生制御機構に変異のない菌株であった可能性も考えられる。

*Streptococcus*による化膿性関節炎では、CRPとESRの正常化および臨床的な所見の消失を目安としつつ、一般に10～14日間の治療を行うが⁹⁾、適切な治療期間は個々の症例で異なる。また、解熱後48～72時間経過して症状が改善傾向にあれば内服にスイッチ可能とされている⁹⁾。Peltola¹⁰⁾は、小児化膿性関節炎130例に対して、総治療期間を10日・30日に割り当てたランダムコントロールスタディを行い、予後は良好でグループ間に差がなかったと報告している。このスタディでは、両グループとも一律に2～4日で内服にスイッチしており、また治療の終了にはCRPが2.0 mg/dlを下回り局所所見がないことを条件にしているが、ESRの正常化は条件としていない。本症例では足関節腫脹の消失をもって内服治療にスイッチし、ESRの正常化を目安として合計35日間の治療を行ったが、内服スイッチ・治療終了とともにさらに早い段階でも可能であったかもしれない。化膿性関節炎は治療後に再燃するケースもあり、関節の機能予後を考慮して比較的長めの治療が好まれる傾向にあるが、適切な内服スイッチのタイミングと総治療期間について、さらに検討してゆく必要があると思われた。

ま と め

*emm*型別1.0のGASによる化膿性足関節炎を経験した。劇型感染症には至らず経過は良好であった。化膿性関節炎に対する適切な治療期間については、今後さらなる検討が重ねられることが期待される。

本論文の要旨は第45回日本小児感染症学会にて発表した。

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。

*S. pyogenes*の*emm*型別と発熱毒素遺伝子の解析にご尽力いただいた、大阪府立公衆衛生研究所の勝川千尋先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Ferroni A, et al: Prospective survey of acute osteoarticular infections in a French paediatric

- orthopedic surgery unit. Clin Microbiol Infect 19 : 822-828, 2013
- 2) Yamagishi Y, et al : Septic arthritis and acute hematogenous osteomyelitis in childhood at a tertiary hospital in Japan. Pediatr Int 51 : 371-376, 2009
 - 3) 勝川千尋, 他 : *Streptococcus pyogenes* の M 蛋白遺伝子 (*emm*) 型別. 感染症誌 76 : 238-245, 2002
 - 4) Wajima T, et al : Distribution of *emm* type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive disease. J Med Microbiol 57 : 1383-1388, 2008
 - 5) 阿戸 学, 他 : 劇症型溶血性レンサ球菌感染症の分子メカニズム. 日本臨床微生物学雑誌 23 : 79-86, 2013
 - 6) 大国寿士 : ヒト喰いバクテリア 劇症型 A 群レンサ球菌感染症. J Nippon Med Sch 67 : 371-374, 2000
 - 7) Plainvert C, et al : Invasive group A streptococcal infections in adults, France (2006-2010). Clin Microbiol Infect 18 : 702-710, 2012
 - 8) Ikebe T, et al : Highly frequent mutations in negative regulators of multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. PLoS Pathog 6 : e1000832, 2010 (<http://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1000832>, cited 2014-4-1)
 - 9) Kaplan SL : Septic Arthritis. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed (Kliegman RM). Saunders, Philadelphia, 2011, 2398-2400
 - 10) Peltola H : Prospective, randomized trial of 10 days versus 30 days of antimicrobial treatment, including a short-term course of parenteral therapy, for childhood septic arthritis. Clin Infect Dis 48 : 1201-1210, 2009

A child case of septic arthritis caused by *emm* type 1.0 *Streptococcus pyogenes*

Daisuke YOSHIDA

Department of Pediatrics, Japan Baptist Hospital

This study reports a 3-year-old girl who developed septic arthritis of the right ankle caused by *Streptococcus pyogenes* (GAS). After arthrocentesis, pus aspiration and lavage, antibiotic therapy was started with teicoplanin and cefotaxime. GAS was isolated from pus culture, before changing to penicillin G single-agent therapy. The patient received 18-day parenteral therapy, which was followed by high-dose oral amoxicillin, and a total 35-day administration of antibiotics. Her outcome was good without sequelae one year later. The GAS was typed as *emm* 1.0, with streptococcal-pyrogenic-exotoxin gene *speA* and *speB*, which is often observed in streptococcal toxic shock syndrome (STSS) patients. However, she did not develop STSS, even in anti-streptolysin O (ASO) elevation until 2 weeks after the onset, despite the existence of invasive streptococcal disease such as septic arthritis. Her treatment was continued until normalization of erythrocyte sedimentation rate (ESR), but in a relatively long period of time. The duration of antibiotic therapy for septic arthritis should be individualized by the severity of symptoms, organism responsible, and clinical course. Data accumulation is needed for more appropriate antibiotic treatment of septic arthritis.

(受付 : 2014 年 4 月 9 日, 受理 : 2014 年 7 月 2 日)

* * *