

原著

emm 89 遺伝子型 A 群レンサ球菌が分離された 急性リウマチ熱の小児例

國 吉 保 孝¹⁾ 田 代 実¹⁾

要旨 症例は生来健康な6歳の男児。発熱と関節痛による跛行を主訴に当科に紹介となった。入院時の咽頭培養からA群レンサ球菌(GAS)が検出された。Jonesの診断基準で、大症候1項目、小症候3項目を満たし、急性リウマチ熱(ARF)と診断した。移動性の関節痛は、イブプロフェン内服で速やかに軽快した。GASに対しては、アモキシシリン内服に引き続き、ベンジルペニシリンベンザチン内服を継続中である。現在先進国では、日常診療でARFに遭遇する機会はまれとなっている。しかし近年になって、米国の一地域での小流行や、わが国でも散発例が報告されている。今後わが国での流行の可能性について検討するためにも、ARF患者から分離されたGASのemm遺伝子型の集積が必要と考えられる。

はじめに

急性リウマチ熱(acute rheumatic fever: ARF)は、A群レンサ球菌(group A *Streptococcus*: GAS)感染症に続発し、発熱、多関節炎、心炎、輪状紅斑、皮下結節、舞蹈病を主症状とする非化膿性急性炎症で、免疫学的機序が原因とされている。わが国や欧米の大半では発生率は減少し、日常診療で遭遇する機会はまれとなっていた。しかし近年になって、米国の一地域での小流行^{1~3)}や、わが国でも散発例^{4,5)}が報告されている。

ARFの発症には、病原因子や宿主側の因子、生活環境因子が複合的に影響している。病原因子のうち、細胞壁に存在するM蛋白が最も重要な抗原と考えられている。今回、emm 89 遺伝子型 GAS が分離同定されたARFの小児例を経験した。

ARFの流行とemm遺伝子型について、文献的考察も加え報告する。

I. 症 例

症例: 6歳, 男児。

主訴: 多関節痛, 発熱。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2014年2月25日(第1病日)より下肢痛と発熱が出現した。第4病日に38°C台の発熱と右膝・左肘の疼痛と跛行がみられたため、かかりつけ医を受診し、第5病日に当科に紹介となった。発熱と関節痛に対してアセトアミノフェン内服で外来治療をしていたが、関節痛は移動性で、右股関節と右膝関節の疼痛が増強し、歩行も困難となったため、第11病日に入院となった。なお、咽頭炎や皮膚感染症などの明らかな先行感染は確

Key words: 急性リウマチ熱, emm 型, A群レンサ球菌

1) 津軽保健生活協同組合健生病院小児科

[〒036-8511 弘前市野田2-2-1]

表 血液・生化学検査

WBC	7,200/ μ l	AST	22 IU/l
Neu.	66.1%	ALT	8 IU/l
Lym.	25.0%	LDH	208 IU/l
Eos.	0.4%	BUN	8.6 mg/dl
Baso.	0.1%	CRN	0.32 mg/dl
Mono.	8.4%	Na	141 mEq/l
RBC	391 \times 10 ⁴ / μ l	K	3.9 mEq/l
Hb	11.1 g/dl	Ca	9.4 mg/dl
Ht	32.5%	BS	84 g/dl
PLT	28.0 \times 10 ⁴ / μ l	TP	6.9 g/dl
		Alb	3.5 g/dl
		Ferritin	121.3 ng/ml
		CRP	4.8 mg/dl
		ASO	66 IU/ml
		ASK	\times 160
		リウマチ因子	7 IU/l
		抗核抗体	< \times 40

認できなかった。

身体所見：身長 119.5 cm, 体重 21.6 kg, 体温 37.6°C. 頭頸部に異常なかった。咽頭と口蓋扁桃に発赤や滲出物の付着は認めなかった。皮膚に発疹を認めなかった。右股関節と右膝関節は、可動時痛はあるものの、発赤や腫脹は認めなかった。

検査所見：入院時の血液・生化学検査(表)では、血清 CRP 値の上昇を認めた。咽頭培養から、GAS が分離された。分離された菌株の解析(国立感染症研究所細菌第一部で測定)から、*emm* 遺伝子型は 89.0 型, T 血清型は TB3264 型, 発熱毒素遺伝子のうち, *speB*, *speC*, *speF* は陽性, *speA* は陰性と確認された。入院時と第 24 病日に測定した抗ストレプトリジン O (ASO) と抗ストレプトキナーゼ抗体 (ASK) は, ASO がそれぞれ 66 IU/ml と 47 IU/ml, ASK がそれぞれ 160 倍と 80 倍で, 有意な上昇は認めなかった。経過を通して, パルボウイルス B19 型, マイコプラズマ・ニューモニア, クラミドフィラ・ニューモニア, クラミジア・トラコマティス各抗体価の有意な上昇は認めなかった。心電図と心臓超音波検査に異常所見はなかった。MRI では, 右股関節に少量の関節液と, 脂肪抑制 T2 強調画像で大腿骨頭の内側部に高信号所見を認め, 滑膜炎が疑われた。右膝関節に異常は指摘されなかった。

経過：入院後, 第 13 病日に咽頭培養から GAS が検出され, アモキシシリン (AMPC) 750 mg/日 (分 3) 内服を開始した。Jones Criteria (1992) のうち, 大症候 1 項目 (移動性多関節炎), 小症候 3 項目 (臨床症状のうち関節痛と発熱, 検査所見のうち炎症反応上昇) を満たし, 咽頭培養から GAS が分離同定され, 他の鑑別疾患についても十分検討したうえで ARF と診断した。第 18 病日よりイブプロフェン 400 mg/日 (分 2) を開始した。第 20 病日には関節痛は軽減し, 第 25 病日に退院となった。同日よりイブプロフェンを 300 mg/日 (分 2) に減量し, 計 4 週間で内服を終了した。第 27 病日に AMPC 内服を終了後, ベンジルペニシリンベンザチン (バイシリン G[®]) 20 万単位/日 (分 2) 内服を継続中である。

II. 考 察

emm 遺伝子型別は, M 蛋白をコードする遺伝子の塩基配列を決定することで型別する方法である。分離株の M 型別を行うことは, 病因との関連を知るうえで重要と考えられている。

ARF の発症に関連した M 抗原型は, これまで 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24 といわれていた⁶⁾。ARF 発生動向には, 流行する GAS の M 型蛋白の影響が考えられている。1960 年代以降, 米国全体で発生件数が減少しているのは, リウマチ原性のある 3, 5, 6, 14, 18, 19, 29 型による咽頭・扁桃炎が減少していることによるとする疫学研究もある⁷⁾。一方, 1980 年代以降, 米国のユタ州ソルトレークシティ周辺の間地域で ARF が再燃し, *emm* 18 型の蔓延が疑われ¹⁾, またペンシルバニアでの小流行から, *emm* 12 型と ARF の関連性についても報告されている²⁾。2000 年代のハワイでの ARF の小流行では, 米国本土とは異なる *emm* 型が検出されたと指摘されている⁸⁾。今回分離された *emm* 89 型は, 現時点ではリウマチ原性とは考えられていないが, 少数例ながら ARF 患者から分離されたとする報告もある²⁾。

現在, わが国でも米国と同様に, ARF はまれな疾患である。ARF 患者の咽頭培養から GAS が検出されるのは 25%未滿⁹⁾で, 高くとも 36%²⁾と報告されており, 日本人の ARF 発症に関連する

emm 遺伝子型については十分検討されていない。2012年に実施された GAS surveillance study group による咽頭・扁桃炎小児例の調査¹⁰⁾では、今回検出された *emm* 89 遺伝子型は約 15.2%で、*emm* 1 型、*emm* 12 型、*emm* 28 型に次いで多い結果であった。また、2003～2006年の調査と比較して *emm* 89 型は統計学的に有意に増加していると報告されており、流行する *emm* 型には経年的変化がみられる。

近年、わが国でも一施設で短期間に複数の ARF を診療したとする報告^{4,5)}もあり、同一地域で散発している可能性もある。日本でも米国でも、咽頭・扁桃炎の患者から分離される GAS *emm* 遺伝子型の内訳に経年的変化がみられるようだが^{7,10)}、そのことが ARF の小流行に関連があるのか現時点では不明である。一方、特定の M 蛋白を有する GAS による咽頭・扁桃炎の流行と ARF の発症に関連があるという意見もある⁷⁾。原因解明と今後わが国での流行の可能性について検討するためにも、ARF 患者から分離された GAS の *emm* 遺伝子型の集積が必要と考えられる。

原因の特定できない多関節炎の症例に対しては、病歴からは先行感染が明らかでなくても咽頭培養検査もしくは GAS 迅速検査を実施するべきであると考えられた。本症例では、レンサ球菌血清反応の有意な上昇は認めず、咽頭培養検査が診断に有用であった。ARF 症例のうち、ASO が上昇する症例は約 80%と報告されている^{11,12)}。

謝辞：微生物の遺伝子解析にご協力いただきました、国立感染症研究所細菌第一部 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

- Smoot JC, et al : Molecular analysis of group A Streptococcus type emm18 isolates temporally associated with acute rheumatic fever outbreaks in Salt Lake City, Utah. J Clin Microbiol 40 : 1805-1810, 2002
- Martin JM, et al : Continued high caseload of rheumatic fever in western Pennsylvania : Possible rheumatogenic emm types of streptococcus pyogenes. J Pediatr 149 : 58-63, 2006
- Wolfe RR : Incidence of acute rheumatic fever : a persistent dilemma. Pediatrics 105 : 1375, 2000
- 佐藤 智, 他 : A 群レンサ球菌感染関連関節炎の 3 例. 日小児会誌 117 : 877-881, 2013
- 重盛朋子, 他 : 当科で最近経験したリウマチ熱の 3 症例. 小児臨 62 : 1685-1691, 2009
- Bisno AL : Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. N Engl J Med 325 : 783-793, 1991
- Shulman ST, et al : Temporal changes in streptococcal M protein types and the near-disappearance of acute rheumatic fever in the United States. Clin Infect Dis 42 : 441-447, 2006
- Erdem G, et al : Group A streptococcal isolates temporally associated with acute rheumatic fever in Hawaii : differences from the continental United States. Clin Infect Dis 450 : e20-24, 2007
- Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA 268 : 2069-2073, 1992
- 田島 剛, 他 : A 群溶血性レンサ球菌による咽頭・扁桃炎の多施設解析 起炎菌の特徴と経口β-ラクタム系薬の治療効果. 小児感染免疫 26 : 31-40, 2014
- Bisno AL : Nonsuppurative poststreptococcal sequelae : rheumatic fever and glomerulonephritis. Principles and practice of infectious diseases, 6th ed (Mandell GL, et al eds). Elsevier, Philadelphia, 2004, 2380-2392
- Carapetis JR, et al : Rheumatic fever in a high incidence population : the importance of monoarthritis and low grade fever. Arch Dis Child 85 : 223-227, 2001

Acute rheumatic fever in which *emm* type 89 group A *Streptococcus* was isolated from throat culture ; a case report

Yasutaka KUNIYOSHI¹⁾, Makoto TASHIRO¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Tsugaruhoken Medical CO-OP Kensei Hospital*

There has been a marked decline in the incidence of acute rheumatic fever (ARF) in most developed countries. However, a small outbreak of ARF was reported recently in the USA. Group A *Streptococcus* (GAS) pharyngitis outbreaks caused by certain *emm* types that are highly associated with ARF. A 6-year-old healthy Japanese boy was referred to this hospital by his primary care physician for the evaluation and treatment of arthralgia and fever. Based on the presence of one major Jones criterion and three minor ones, he was diagnosed as ARF. GAS *emm* type 89 was isolated from a throat culture. The boy recovered after treatment with oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antimicrobial agents. It is believed necessary to study the association between GAS *emm* types and ARF in Japan, because this may be helpful in predicting future ARF outbreaks.

(受付：2015年9月30日，受理：2016年1月16日)

* * *

機関誌「小児感染免疫」第27巻査読者一覧

第27巻は下記の先生方に査読をお願いいたしました。
ご協力に心よりお礼申しあげます。

編集委員長 田島 剛

牛島廣治	金子一成	原 寿郎	大楠清文	西 順一郎
谷口孝義	佐藤武幸	金兼弘和	佐藤吉壮	新庄正宜
河島尚志	大石智洋	小田 慈	石和田稔彦	楠原浩一
要藤裕孝	春田恒和	菅 秀	内田正志	松原康策
菱木はるか	庵原俊昭	山本威久	桑門克治	杉田麟也
佐藤吉壮	森内浩幸	谷口孝喜	黒木春郎	永井和重
塩見正司	沼崎 啓	三田村敬子	星野 直	森 雅亮
山中 岳	川崎幸彦	笠井正志	室野晃一	吉田 博
松永健司	豊永義清	山下昭夫	小松充孝	

(敬称略・順不同)