

## 原著

髄膜炎を伴った劇症型 A 群溶血性  
レンサ球菌感染症の 1 例田川 晃 司<sup>1)</sup> 松井 克 之<sup>1)</sup> 岸本 卓 磨<sup>1)</sup>

**要旨** 小児ではまれとされる劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (TSLS) の 1 例を経験した。症例は 11 歳女児。発熱から 17 時間後に意識消失し、前医に救急搬送された。前医搬入時は重症敗血症で、血液検査で WBC 7,500/ $\mu$ l, CRP 21.0 mg/dl, 肝腎機能障害, DIC を認め、髄液検査で多核球優位の細胞増多を認めた。搬入 3 時間後には敗血症性ショックに進展したため当院に転院し、集学的治療により回復した。入院時の髄液・血液培養から A 群溶連菌 (GAS) が検出され、GAS 性髄膜炎と TSLS の合併と診断した。抗菌薬治療によく反応したが、髄膜炎によると考えられる高次脳機能障害を残した。GAS による髄膜炎はまれだが、TSLS を発症するリスクがある。定点当たりの A 群溶連菌性咽頭炎の報告数が増加すると、TSLS の報告数も増加する傾向がある。GAS 性髄膜炎も TSLS もともに予後不良の疾患であるため、適切な初期治療が必要である。A 群溶連菌性咽頭炎の流行期に急速に進行する敗血症性ショックの患者をみた場合、TSLS の可能性も念頭に置き、早期に適切な初期治療を行う必要があると考えられた。

## はじめに

劇症型溶血性レンサ球菌感染症 (streptococcal toxic shock-like syndrome: TSLS) は、溶血性レンサ球菌、主に A 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*: GAS) 感染に起因し、毒素性ショック症候群、壊死性筋膜炎、敗血症、急性呼吸窮迫症候群などを呈する疾患である<sup>1)</sup>。いったん発症すると急速に全身状態が悪化し、ショックや多臓器不全の状態に陥りやすい<sup>2)</sup>。早期に適切な治療を行わないと短時間で死に至り、その死亡率は 30~40% と高い<sup>2)</sup>。患者の多くは基礎疾患を

有する壮年者であるが、頻度は少ないものの小児の報告例もある<sup>3)</sup>。われわれは発熱から 17 時間で GAS 性髄膜炎から敗血症性ショックに至り、救命し得たものの後遺症を残した 1 例を経験したので報告する。

## I. 症 例

**患児**: 11 歳, 女児。

**家族歴**: 父は 43 歳時に脳梗塞を発症し、保存的加療で後遺症なく回復した。同時に 2 型糖尿病・高脂血症を指摘され、現在内服加療中である。母は 26 歳時より 2 型糖尿病のためインスリン治療中

**Key words**: 劇症型溶血性レンサ球菌感染症, A 群溶血性レンサ球菌, 細菌性髄膜炎, 小児

1) 滋賀医科大学小児科

[〒 520-2192 大津市瀬田月輪町]

である。また、本児の入院前日に発熱し、近医で迅速検査にてインフルエンザ A 型と診断されていた。本児の居住する地域で GAS 性咽頭炎が流行していた。

**既往歴：**学校検尿で尿糖陽性を指摘されていたが、精査は受けていなかった。

**アレルギー：**なし。

**現病歴：**入院2～3日前より咽頭痛を訴えていたが、受診はしていなかった。入院当日1時に発熱し、9時に近医を受診した。インフルエンザ迅速検査は陰性だったが、母がインフルエンザ A 型に罹患していたためインフルエンザと診断され、zanamivir を処方された。迅速検査時にあまり抵抗せず眠っており、帰宅後は入眠・覚醒を繰り返し、覚醒時もコミュニケーションが十分にとれなかった。17時30分に突然起き上がったところ意識消失し、左側頭部を強打したため救急要請され、17時51分に前医に搬入された。

前医搬入時は体温 41.5°C、呼吸数 40 回/分、心拍数 190 回/分、血圧 130/70 mmHg、SpO<sub>2</sub> 95% (大気下)、毛細血管再充満時間 5 秒であり、意識障害 (GCS E3V3M4)、不穏も認めた。静脈血液ガスは pH 7.379、pCO<sub>2</sub> 34.2 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 19.7 mmol/l、BE -4.1 mmol/l、乳酸 6.7 mmol/l と乳酸値上昇を伴う代謝性アシドーシスを認めた。血液検査で WBC 7,500/μl、CRP 21.0 mg/dl、肝障害 (AST 115 U/l、ALT 88 U/l)、腎障害 (BUN 26.8 mg/dl、Cre 1.16 mg/dl)、凝固異常 (PT-INR 1.77、fibrinogen 393 mg/dl) を認めた。また髄液検査で細胞数 7,800/μl (うち多核球 7,400/μl) と、多核球優位の細胞増多も認めた。脳波では非けいれん性発作重積状態を疑わせる棘徐波や高振幅徐波は認めなかった。細菌性髄膜炎またはインフルエンザ脳症による多臓器不全と考え、ceftriaxone (CTRX: 2 g) と peramivir (600 mg) を投与されたのち、精査加療目的に前医搬入後 3 時間で当院当科へ救急搬送となった。

**当科搬入時現症：**身長 160.2 cm、体重 77.9 kg、体温 40.2°C、心拍数 190 回/分、呼吸数 42 回/分、SpO<sub>2</sub> 100% (大気下)、収縮期血圧 60 mmHg。意識障害 (GCS E3V3M4) があり、強い不穏状態を認めた。瞳孔は左右ともに 3 mm 大で、対光反射

は両側とも迅速であった。胸腹部診察では明らかな異常所見を認めなかった。髄膜刺激症状は認めなかった。四肢の筋緊張は正常で筋力低下もなかったが、深部腱反射は上下肢ともに亢進していた。明らかな皮膚の発赤・腫脹はみられなかった。

**当科搬入時検査所見 (表)：**血液検査で WBC 6,900/μl、CRP 17.1 mg/dl で、肝腎機能は前医搬入時よりも増悪し DIC も認めた。静脈血液ガスでは、乳酸上昇を伴う代謝性アシドーシスも認められた。脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) が 116.1 pg/ml と上昇しており、心臓超音波検査では左室駆出率 48.8% と心機能低下を認めた。当院で再検した髄液検査でも細胞数増多、蛋白増加を認め、グラム染色 (図 1 a) でグラム陽性球菌 (↓) を認めた。

**当科入院後の経過 (図 2)：**前医で生理食塩水を投与され輸液反応性を認めたが、当院搬入時には低血圧性ショックを呈していた。ICU に入室し、生理食塩水ボラス投与、および dopamine (DOA) を開始のうえ、気管挿管、人工呼吸管理とした。敗血症性ショックおよびそれに伴う心機能低下に対して、noradrenaline (NAd)、dobutamine (DOB) を開始し、初療時から 24 時間で晶質液および膠質液、血液製剤を含めおよそ 12 l の容量負荷を行った。鎮痛鎮静薬として fentanyl、midazolam を使用した。抗菌薬として、CTRX 2 g/回、12 時間ごと、meropenem (MEPM) 2 g/回、8 時間ごとの投与を開始した。容量負荷不応性の敗血症性ショックに対してストレス量の hydrocortisone 投与 (前医搬入 9 時間後より開始、100 mg/日、24 時間持続投与、12 日間)、クーリングブランケットによる全身冷却、acetaminophen 投与、冷却水による胃洗浄などにより積極的な解熱を図った。凝固障害に対しては新鮮凍結血漿と ATIII 製剤の投与を行った。

治療開始後ショックから徐々に離脱、心収縮力も改善傾向となった。第 2 病日より循環作動薬の漸減を開始し、DOA は同日に、NAd は第 4 病日に投与を終了し、DOB は第 4 病日から減量を開始した。CRP は第 2 病日に 22.41 mg/dl まで上昇したが、以後は低下した。腎機能は第 3 病日に BUN 14.2 mg/dl、Cre 0.36 mg/dl と正常化した。肝機

表

<血液検査>		生化学検査		<感染迅速検査>	
血算		総蛋白	6.3 g/dl	尿中肺炎球菌	陰性
白血球数	6,900/ $\mu$ l	アルブミン	3.4 g/dl	尿中レジオネラ	陰性
血色素量	14.0 g/dl	AST	204 U/l	インフルエンザ	陰性
血小板数	11.4 万/ $\mu$ l	ALT	94 U/l	<髄液検査>	
凝固系検査		LDH	449 U/l	細胞数	1,537/ $\mu$ l
PT	23.3 sec	T-Bil	0.8 mg/dl	糖	75 mg/dl
PT-INR	1.96	BUN	30.2 mg/dl	蛋白	480 mg/dl
APTT	48.4 sec	クレアチニン	1.35 mg/dl		
フィブリノゲン	349 mg/dl	Na	138 mmol/l		
D-ダイマー	39.9 $\mu$ g/ml	K	3.9 mmol/l		
ATIII	68%	Cl	104 mmol/l		
静脈血液ガス		NH <sub>3</sub>	23 $\mu$ g/dl		
pH	7.282	CK	117 U/l		
pCO <sub>2</sub>	34.0 mmHg	CRP	17.1 mg/dl		
HCO <sub>3</sub>	15.5 mmol/l	BNP	116.1 pg/ml		
B. E.	-9.9 mmol/l	Glu	110 mg/dl		
Lac	22 mg/dl				

BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド

能も第4病日に AST 33 U/l, ALT 43 U/l と正常化した。第4病日の髄液検査は細胞数 315/ $\mu$ l (多核球 72%) と改善傾向を認めた。

第5病日に前医の血液培養3セットと髄液培養、当院での髄液培養から *S. pyogenes* が検出され、TSLS の診断基準<sup>4)</sup> を満たした。同日より抗菌薬を ampicillin (ABPC) 2 g/回, 4 時間ごとと clindamycin (CLDM) 0.8 g/回, 8 時間ごとに変更し, peramivir は合計 5 日間投与して終了とした。第8病日には血液培養も陰性化していた。その後, 炎症反応は改善するものの, 遷延する発熱と呼吸状態の悪化を認め, 薬剤熱の可能性を考え, 第10病日に抗菌薬を ABPC 単剤とし, DOB は投与を終了した。全身状態が改善したため第12病日に抜管し, ICU を退出した。CRP は第15病日に 0.32 mg/dl と陰性化し, 血液培養は計3回陰性を確認し, 発熱や炎症反応の増悪も認めず第21病日に ABPC の投与を終了した。

ICU 退出後より, 自発開眼はあるが有意語の表出がなく, 指示動作には従えない状態となった。感情のコントロールができず容易に興奮状態になるため, 第17病日に頭部単純 MRI を施行したところ, T1 強調像で脳皮質の萎縮 (図1 b) と FLAIR 像 (図1 c)・拡散強調像 (図1 d) で両側

前頭葉・側頭葉皮質の高信号が認められた。また, 第47病日に実施した<sup>123</sup>I-IMP 脳血流シンチグラフィ (SPECT) (図1 e) では, 同部位に血流低下が認められた。GAS による髄膜脳炎を発症して同部位の障害をきたし, 後遺症として高次脳機能障害が残存したと考えた。リハビリテーションを行い, 徐々に歩行可能で自力での食事や指示動作に従えるようになるまでに機能が回復したが, 発語, 書字などが困難であったため, 回復期の集中したリハビリテーションが必要と考え, 第61病日に同目的で転院となった。

## II. 考 察

本例では前医搬入時の髄液・血液より GAS を検出し, 発熱から約 17 時間でショックとなり, 腎障害・凝固異常・肝障害・中枢神経症状がみられたことより TSLS と診断した。TSLS は主に GAS の感染によって起こる疾患で, 発熱・疼痛で突発的に発症し急速に病状が進行し, 発病後数時間以内に軟部組織壊死, 急性腎不全, 成人型呼吸窮迫症候群, DIC を引き起こす<sup>2,3)</sup>。2006 年 4 月~2010 年 12 月までの報告によると, TSLS の死亡率は 35% (500 例中 175 例死亡) と予後不良である。厚生省研究班は 1997 年に診断基準を策定<sup>4)</sup>した

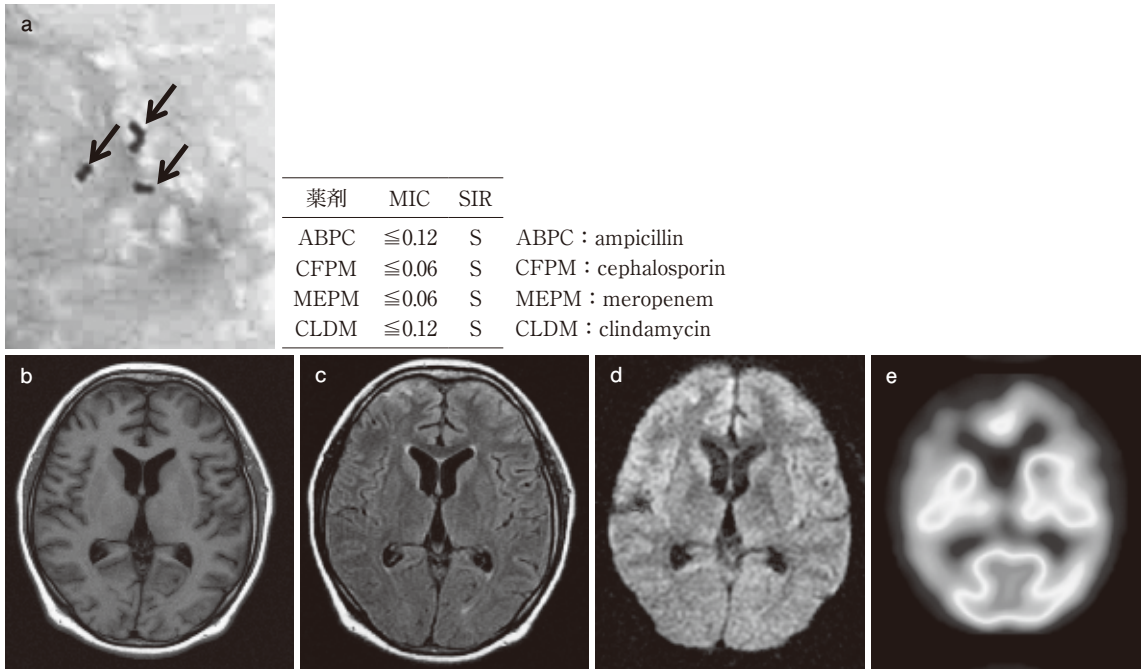


図 1 症例の各種検査結果

- a: 入院時髄液グラム染色所見および薬剤感受性. グラム陽性球菌(↓)を検出した. 最終発育阻止濃度(MIC)はいずれの薬剤も低く, 本例で使用した抗菌薬にはすべて感受性があった.
- b, c, d: 第17病日に施行した頭部MRI所見. T1強調像で大脳皮質の萎縮(b)とFLAIR像(c)・拡散強調像(d)で両側前頭葉・側頭葉皮質の高信号が認められた.
- e: 第47病日に施行した<sup>123</sup>I-IMP脳血流シンチグラフィ所見. 両側前頭葉・側頭葉皮質の血流低下が認められた.

が, 2006年にTSLSの診断基準が変わり,  $\beta$ 溶血をきたすレンサ球菌であれば群を問わないこと, 診断基準II項Bの満たすべき症状が3項目から2項目となった. しかし, 診断基準が変更されてもGASによるTSLS症例が71%と最多<sup>3)</sup>であった. TSLSは発症年齢の中央値が65歳(0~98歳)<sup>3)</sup>で, 10~19歳は6例(1.2%)と最も少なく, 10歳代で本症を発症することは極めてまれ<sup>3)</sup>である. とはいえ, 急速に進行するショック・多臓器不全の症例においては本症のようなケースもあることから, TSLSも考慮する必要があると考えられた.

本例ではGASによる髄膜炎を認めたが, 髄膜炎の原因菌としてGASはまれである. わが国で2009年1月~2010年12月までの2年間に全国98施設から報告された細菌性髄膜炎314例のなかには, GASが原因であった症例は1例もなかった<sup>5)</sup>. また, ヒブワクチンと肺炎球菌ワクチンが導入さ

れ, 細菌性髄膜炎のなかでインフルエンザ菌b型や肺炎球菌以外の菌の割合が高くなっている欧米においてもGAS性髄膜炎はまれで, 2000~2012年にフランスで行われた調査では全髄膜炎のうち0.7%<sup>6)</sup>と報告されている. またde Almeida Torresら<sup>7)</sup>は, 2003年1月~2011年12月までの9年間にブラジル国内で報告された15歳以下のGAS性髄膜炎14例, および1966~2011年までの間に報告されたGAS性髄膜炎57例の合計71例を検討したところ, 15例(21.1%)が死亡し, 18例(25.4%)で神経学的後遺症が残ったと述べている. 新庄ら<sup>5)</sup>は, わが国における小児の細菌性髄膜炎で死亡または後遺症が残る割合を調査したところ, 予後不良である肺炎球菌性で31.1%であったと報告している. これと比較すると, GAS性髄膜炎はさらに予後不良と推察された. またLamagniら<sup>8)</sup>が, 2003~2004年にヨーロッパで侵襲性A群溶連菌感染症と診断された3,894例中



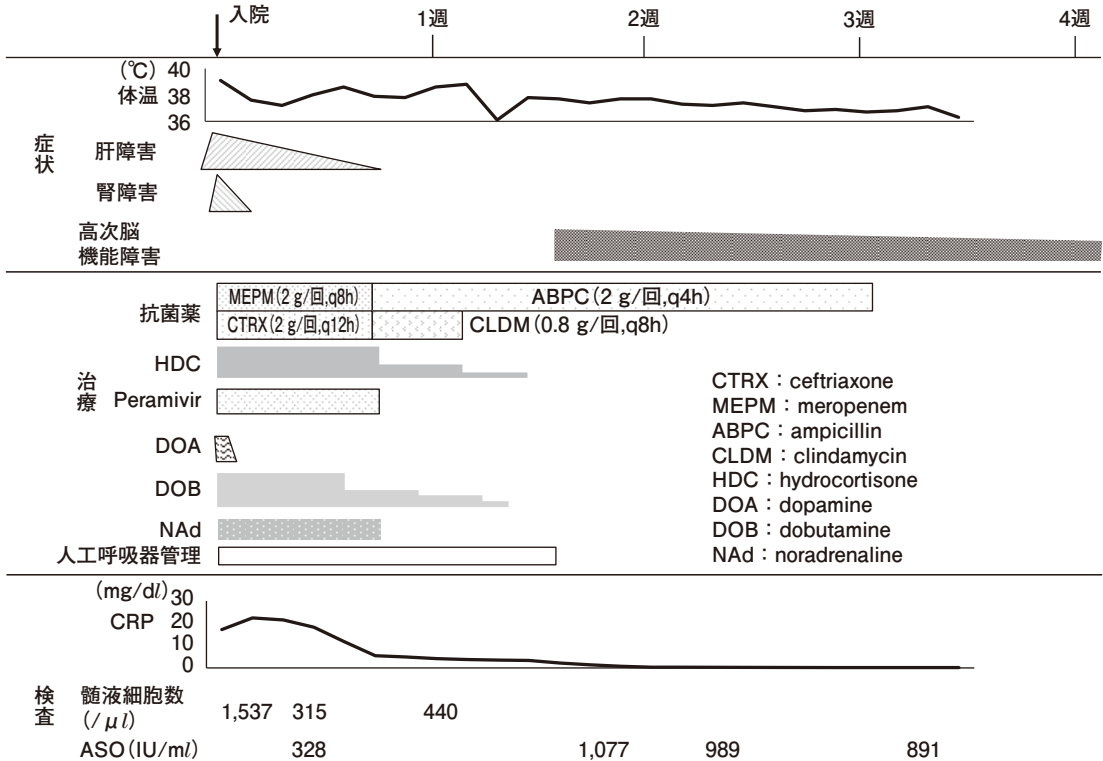


図 2 当科入院後の臨床経過

GAS 髄膜炎は 61 例 (1.6%) で、うち 9 例 (14.8%) が TSLs を発症していたと報告している。GAS 性髄膜炎はまれであるが、その予後は不良であり、TSLs を発症する可能性もあるため、細菌性髄膜炎の起原菌として留意する必要があると考えられた。

本例では、両前頭葉の血流低下に伴う後遺症として有意語の発語困難、感情の抑制困難といった高次脳機能障害を残した。Rodriguez-Nuñez ら<sup>9)</sup> は、1998 年 1 月～2009 年 12 月までの 12 年間にスペイン国内 14 施設の PICU に入室した TSLs 小児例 41 例のうち、11 例 (26.8%) に後遺症が残り、その内訳はリウマチ熱 3 例 (7.3%)、脳虚血 3 例 (7.3%)、皮膚壊死 3 例 (7.3%)、腎不全 2 例 (4.8%) であったと報告している。TSLs でも GAS 性髄膜炎でも神経学的後遺症が残る可能性が高いため、急性期以後も集中したりハビリテーションを行うなど、後遺症による影響を最小限にする必要があると考えられた。

定点当たりの GAS 性咽頭炎の報告数<sup>10)</sup> と TSLs の報告数<sup>11)</sup> の推移をみると、2010 年以降 TSLs の報告数は定点当たりの GAS 性咽頭炎の報告数とほぼ同様に変動しており、2014 年には TSLs が 273 例と、1999 年に報告が義務づけられて以来最多となったが、GAS 性咽頭炎も一定点当たり 96.77 例と過去 15 年間で最多であった。さらに 2006 年 4 月～2011 年までの月ごとの報告では、GAS 性咽頭炎が流行する時期に TSLs 症例の報告も多い傾向にあった<sup>3)</sup>。TSLs は小児では極めてまれであることは前述した通りだが、以上のことから GAS 性咽頭炎の流行期に急速に進行する敗血症性ショックの患者をみた場合は、その可能性も考慮する必要があると思われた。

池辺ら<sup>12)</sup> の 20 歳以下で詳細が判明した TSLs 症例 30 例の解析によると、その初期症状は発熱 27 例 (90%)、疼痛 17 例 (57%)、腫脹 16 例 (53%)、発赤 14 例 (47%)、意識障害 10 例 (33%) などであった。一方、本例の初期症状は発熱、

ショック、意識障害であった。このように TSLS には特異的な初期症状はないが、直ちに適切な抗菌薬治療を開始しなければ死に至る疾患であるため、本症の可能性が疑われる症例では迅速かつ適切な初期治療が重要と思われた。

### 結 語

小児では TSLS は極めてまれであるが、急速に進行し、死に至る例も少なくない。GAS 性咽頭炎が流行する時期に急速に進行する敗血症性ショックの患者をみた場合は、迅速なショックの是正と抗菌薬の投与を始める必要があると考えられた。

本論文の要旨は第 47 回日本小児感染症学会学術集会（2015 年 10 月，福島）にて発表した。

本論文の作成にあたり、数々のご助言とご指導をいただいた済生会滋賀県病院小児科 伊藤英介先生に深謝申し上げます。

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。発表に際し、ご家族からの同意を得ています。

### 文 献

- 1) 川端重忠，他：A 群レンサ球菌感染症のメカニズム。医のあゆみ 223：601-605，2007
- 2) 中山栄一：劇症型溶血性連鎖球菌感染症。小児診療 73：1961-1965，2010
- 3) 国立感染症研究所：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）

- (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/id/1580-disease-based/ka/tsls/idsc/idwr-sokuhou/1815-idwrs201212.html>)（参照 2015-3-3）
- 4) 清水可方，他：本邦における劇症型 A 群レンサ球菌感染症の現況と診断基準案の提示。感染症誌 72：258-265，1998
  - 5) 新庄正宜，他：本邦における小児細菌性髄膜炎の動向（2009～2010）。感染症誌 86：582-591，2012
  - 6) Levy C, et al；Bacterial Meningitis Study Group：Group A streptococcal meningitis in children：French surveillance network from 2001 to 2012. *Pediatr Infect Dis J* 32：1041-1042，2013
  - 7) de Almeida Torres RS, et al：Group A streptococcus meningitis in Children. *Pediatr Infect Dis J* 32：110-114，2013
  - 8) Lamagni TL, et al：Epidemiology of severe streptococcus pyogenes disease in Europe. *J Clin Microbiol* 46：2359-2367，2008
  - 9) Rodriguez-Nuñez A, et al：Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr* 170：639-644，2011
  - 10) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査年別報告数一覧（定点把握）5 類感染症 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/5152-report-jb2013.html>)（参照 2015-3-3）
  - 11) 国立感染症研究所：感染症発生動向調査年別報告数一覧（全数把握）5 類感染症 (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/5195-report-ja2013-30.html>)（参照 2015-3-3）
  - 12) 池辺忠義，他：劇症型（重症）溶連菌感染症サーベイランス。小児科 47：1855-1861，2006

---

**Group A streptococcal toxic shock-like syndrome and meningitis—a case report—**Koji TAGAWA<sup>1)</sup>, Katsuyuki MATSUI<sup>1)</sup>, Takuma KISHIMOTO<sup>1)</sup>1) *Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science*

The authors encountered an 11-year-old girl with streptococcal toxic shock-like syndrome (TSLS), which is observed rarely in children. Due to loss of consciousness after 17 hours from fever onset, she was admitted immediately to the emergency department of the nearest hospital. She had severe sepsis upon arrival. Her clinical statistics showed a white blood cell (WBC) level of 7,500 per  $\mu\text{l}$  and C-reactive protein (CRP) level of 21.0 mg/dl. Besides these symptoms, she displayed hepatic and renal dysfunction, and disseminated intravascular coagulation (DIC). The number of polymorphonucleocytes in her cerebrospinal fluid was extremely elevated. She was administered bolus normal saline and antibiotics, but developed septic shock. She was transferred subsequently to this hospital and received intensive care to withdraw from the septic shock. On day 5 of her fever, group A *Streptococcus* was detected in her blood and cerebrospinal fluid cultures that were sampled at the time of admission. Based on these findings, a diagnosis of TSLS was made. She responded well to antibiotic treatment, but developed higher cerebral dysfunction. Although group A streptococcal meningitis is rare, it presents with a poor prognosis and has the risk of further development of TSLS. The number of reported TSLS cases correlates positively with the number of reported cases of group A streptococcal pharyngitis. TSLS can be fatal if rapid progression of the disease is not treated and controlled appropriately. Patients with a rapid progression of septic shock require quick and appropriate initial treatment to circumvent the possibility of TSLS onset.

(受付：2015年10月7日，受理：2016年4月7日)

\* \* \*