

## 症例報告

# 下肢壊死性筋膜炎の発見が遅れ救命し得なかった 劇症型溶血性連鎖球菌感染症の4歳女児例

山崎大輔<sup>1,2)</sup> 田崎優子<sup>1,3)</sup> 宮下健悟<sup>1)</sup> 井上巳香<sup>1)</sup>  
酒詰忍<sup>1)</sup> 太田和秀<sup>1)</sup>

**要旨** 劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) は、極めて致死率の高い感染症である。今回われわれは、10日前から下肢痛の訴えがあったにもかかわらず、発赤・腫脹などの外観上の異常所見を認めなかったために発見が遅れ、下肢の壊死性筋膜炎から STSS を発症し、救命し得なかった小児例を経験した。症例は4歳女児。10日前から左下肢痛を訴えていた。何度か近医の整形外科医院や小児科医院を受診していたが、3日前から歩けない状態となり、搬送当日の夕方から急激に全身状態が悪化し当院に救急搬送となった。病院到着時には、すでに心肺停止の状態であり蘇生を試みたが、救命し得なかった。剖検時でさえ、左下肢に発赤・腫脹を認めなかった。後日、複数の無菌部位から *Streptococcus pyogenes* が検出された。臨床経過と剖検所見から、下肢の壊死性筋膜炎を契機に敗血症と DIC を生じ、warm shock により急激に心筋虚血を生じ死亡したものと診断した。本症例のように、壊死性筋膜炎を認めていても、外観上は全く正常なことがあるため、注意を要するとともに、より丁寧な診察が必要と思われた。

### はじめに

劇症型溶血性連鎖球菌感染症 (streptococcal toxic shock syndrome: STSS) は、本邦において2006年4月から2014年末までに1,410例の報告があり、このうち455例 (32.3%) が死亡という極めて致死率の高い感染症である<sup>1)</sup>。また、わが国の小児例は、これまで約50例が報告されている (1999~2010年)<sup>2)</sup>。STSSの死亡例のほとんどは、発症から1週間以内であるが、今回われわれは、10日前から下肢痛の訴えがあったにもかかわらず、発赤・腫脹などの外観上の異常所見を認めなかったために発見が遅れ、下肢の壊死性筋膜炎から

STSS を発症し、救命し得なかった小児例を経験した。発症から死に至るまでの臨床経過および剖検結果を報告するとともに、早期発見するため、われわれ小児科医は日常診療においてどのようなことに注意すべきか、いくつかの反省点もあったため報告する。

### I. 症 例

**症例:** 4歳、女児

**主訴:** 左下肢痛、発熱

**既往歴:** 特記事項なし

**家族構成:** 母、姉 (7歳)、患児、弟 (2歳)

**出生発達歴:** 在胎38週6日、2,850gで出生。3

**Key words:** A群β溶連菌, 劇症型溶血性連鎖球菌感染症, 壊死性筋膜炎, 急性心筋梗塞

1) 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 小児科 2) 金沢大学医学部附属病院小児科 3) 静岡県立こども病院腎臓内科

連絡先: 山崎大輔 〒920-8641 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部附属病院小児科

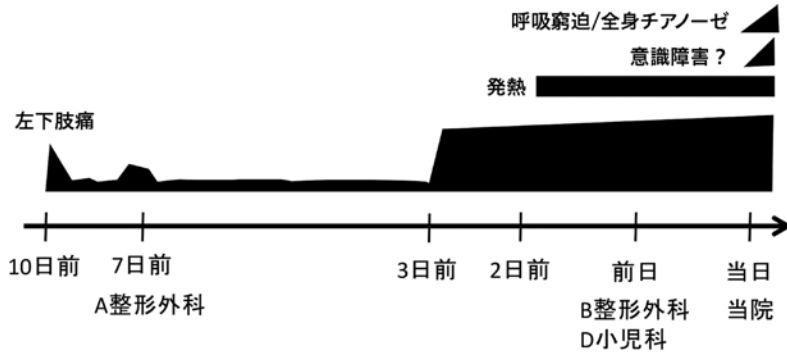


図1 経過表

歳児健診まで異常の指摘なし。

**予防接種歴：**Hib 3回, PCV 3回, DPT 3回, IPV 3回, MR 1回, BCG

**現病歴 (図1)：**搬送10日前の夜から左下下肢痛を訴え、搬送7日前にA整形外科医院を受診した。発熱は認めず、バイタルサインも問題なく、左下肢の発赤・熱感・腫脹なども認めていなかった。さらに、下肢のX線撮影でも骨に明らかな異常を認めず、歩行も可能であったため筋肉痛と診断され、消炎鎮痛薬が処方された。受診後数日間は、痛みが軽減し元気そうにしていたが、就寝前になると足をさすることを親に頼んでいた。搬送3日前から再び左下下肢痛が強くなり歩けない状態となったが、下肢に外観上の変化を認めていなかった。搬送2日前の夜から40℃の高熱を認め、搬送前日にB整形外科医院を受診した。A整形外科医院を受診した時と同様に、左下肢の発赤・熱感・腫脹はなく、下肢のX線撮影でも骨に明らかな異常を認めなかったが、38.6℃の発熱があり、筋緊張が強く下肢の動作が困難な状態であったため、精査目的にC総合病院小児科への紹介状が作成された。しかし、C総合病院が遠方だったこともあり、紹介先ではなく近医のD小児科医院を同日受診した。38.2℃の発熱があったが、やはり左下肢の発赤・熱感・腫脹はなく、消炎鎮痛薬のみが処方され経過観察となった。

搬送当日の昼には37℃台まで解熱していたが、食事はほとんど摂取できず、水分のみ摂取していた。午後21時頃に39℃の高熱を呈したため、解熱鎮痛薬を内服した。その直後から次第に呼吸が

荒くなり、全身チアノーゼを認め、視線も合わない状態となったため、当院に救急搬送された。

**受診時現症：**体重16.3kg (-0.1SD)。全身チアノーゼで呼びかけに反応なし。自発呼吸はなく、総頸動脈も触知せず、来院時心肺停止 (cardiopulmonary arrest on arrival: CPAOA) の状態であった。蘇生中、下肢に発赤・腫脹などの外観上の異常所見を認めなかったが、左下肢は伸展し外転位で、右下肢と比較し明らかな屈曲制限を認めていた。

**受診時検査所見 (表1)：**CPAOAの状態であり、種々の異常値を呈しているが、WBC 12,100/μL (N-seg 58.0%, N-band 6.0%), CRP 12.26 mg/dL, Ferritin 15,851 ng/mL, プロカルシトニン (PCT) 8.86 ng/mL, プレセプシン (P-SEP) 605 pg/mL, FDP 52.4 μg/dL, D-dimer 15.8 μg/mLであり、炎症反応や敗血症マーカーの上昇、播種性血管内凝固症候群 (DIC)の所見を認めた。咽頭アデノウイルス抗原迅速検査、鼻腔RSウイルス抗原迅速検査、鼻腔インフルエンザウイルス抗原迅速検査はそれぞれ陰性であった。

**蘇生中画像所見：**胸腹部X線では、両肺野びまん性にスリガラス陰影を認めた (提示なし)。

**死亡直後画像所見 (図2)：**軟部組織CTでは、身体所見と同様に両側の大腿径に左右差を認めなかったが、左下肢の大腿から下腿近位部にかけて筋・筋膜などの腫大を認め、特に背側筋膜優位に肥厚・周囲脂肪織の混濁があり、深部筋層まで達していた。右上腕・左肘関節周囲にも脂肪織混濁を認めたが、全身の骨には骨折を認めなかった。胸部から骨盤部CTでは、両側肺野に背側優位のび

表1 受診時検査所見

【血算】				【静脈血液ガス】				【髄液：剖検体】	
WBC	12,100 / $\mu$ L	HPT	30.7%	Alb	0.8 g/dL	pH	6.667	混濁	(-)
N-seg	58.0%	FDP	52.4 $\mu$ g/mL	NH <sub>3</sub>	635 $\mu$ g/dL	pCO <sub>2</sub>	95.3 mmHg	血性	(-)
N-band	6.0%	D-dimer	15.8 $\mu$ g/mL	Na	134 mEq/L	pO <sub>2</sub>	27.2 mmHg	Fib	(-)
Lympho	31.0%	ATIII	27%	K	10.0 mEq/L	HCO <sub>3</sub>	10.3 mmol/L	細胞数	1,448/3
Mono	1.0%	【生化学】		Cl	110 mEq/L	Glu	27 mg/dL	多核	144/3
Metamyel	3.0%	D-bil	0.2 mg/dL	Ca	4.9 mg/dL	Lac	10.6 mmol/L	単核	1,304/3
Myelocyte	1.0%	T-bil	0.4 mg/dL	IP	9.6 mg/dL			蛋白	47 mg/dL
RBC	284 万 / $\mu$ L	TP	2.2 g/dL	BUN	24.9 mg/dL			糖	4 mg/dL
Hb	7.8 g/dL	ALP	162 U/L	Cre	0.50 mg/dL	【ウイルス迅速検査】			
Ht	24.6%	AST	7,301 U/L	UA	6.6 mg/dL	咽頭アデノウイルス	陰性		
Plt	8.2 万 / $\mu$ L	ALT	1,692 U/L	T-cho	24 mg/dL	鼻腔 RS ウイルス	陰性		
【凝固】		LDH	16,390 U/L	Glu	35 mg/dL	鼻腔インフルエンザ	陰性		
PT	30.3%	$\gamma$ -GTP	5 U/L	Ferritin	15,851 ng/mL	ウイルス A 型/B 型			
PT-INR	2.16	T-Amy	52 U/L	CRP	12.26 mg/dL				
APTT	75.1 秒	CPK	4,007 U/L	PCT	8.86 ng/mL				
Fib	201 mg/dL	CK-MB	34 U/L	P-SEP	605 pg/mL				

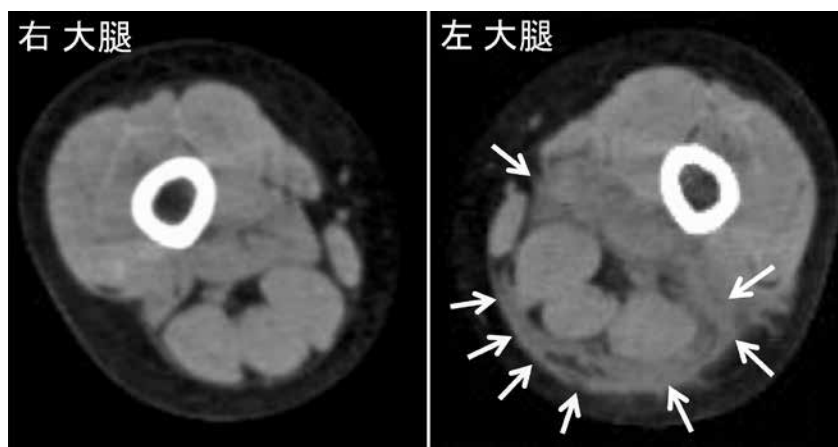


図2 両下肢CT (死亡直後)

身体所見と同様に、両側の大腿径に左右差は認めていない。しかし断面像では、右大腿は正常であったが、左大腿～下腿近位部にかけて筋・筋膜などの腫大を認め、特に背側筋膜優位に肥厚・周囲脂肪織の混濁を認め、炎症の存在が疑われた。

まん性の濃度上昇を認め、小葉間隔壁の肥厚を伴い、広範な間質性浮腫をきたしていた (提示なし)。

**微生物学的・免疫学的検査所見 (表2)：**蘇生中の静脈血および剖検時の動脈血、髄液、左膝窩 (滲出液、筋膜)、腹水、鼻腔から *Streptococcus pyogenes* が検出された。菌株の解析において、血清型別は T1, M1, 遺伝子型別は *emm1.0* であった。

病原性に関与する発熱毒素遺伝子 *speA*, *speB*, *speF* は陽性, *speC* は陰性であり、薬剤耐性遺伝子 *mefA* が検出された (国立感染症研究所 池辺忠義先生の解析)。薬剤感受性試験では、エリスロマイシンを除く多数の抗菌薬に感受性を示していた。リンパ球サブセットでは CD4 陽性 T 細胞比率の低下と NK 細胞比率の増加を認め、増加している NK

表2 微生物学的・免疫学的検査所見

【微生物学的検査】				【リンパ球サブセット】			
動静脈血培養	<i>S. pyogenes</i> 陽性			CD2	75 %	CD3	39 %
髄液培養	<i>S. pyogenes</i> 陽性			CD4	9.7 %	CD8	17 %
左膝窩 [滲出液, 筋膜] 培養	<i>S. pyogenes</i> 陽性			CD56	41 %		
腹水培養	<i>S. pyogenes</i> 陽性			(CD56+DR+ 15%, CD56+57+ 28.8%)			
鼻腔培養	<i>S. pyogenes</i> 陽性						
【薬剤感受性】 MIC (μg/mL)				【サイトカインプロファイル】 血清 髄液			
PCG	0.008	DAP	0.12	IL-6 (<5pg/mL)		2,560	880
ABPC	0.03	EM	≥16	Neopterin (<5nmol/L)		145	31
CEZ	0.12	CLDM	0.25	sTNF-R I (481~1407 pg/mL)		11,100	3,720
CTX	0.015	LZD	2	sTNF-R II (829~2,262 pg/mL)		14,900	2,850
MEPM	≤0.008	CPFX	1	IL-18 (<500pg/mL)		395	—
VCM	0.5	MINO	≤0.12	hTau (<360pg/mL)		3,880	4,980

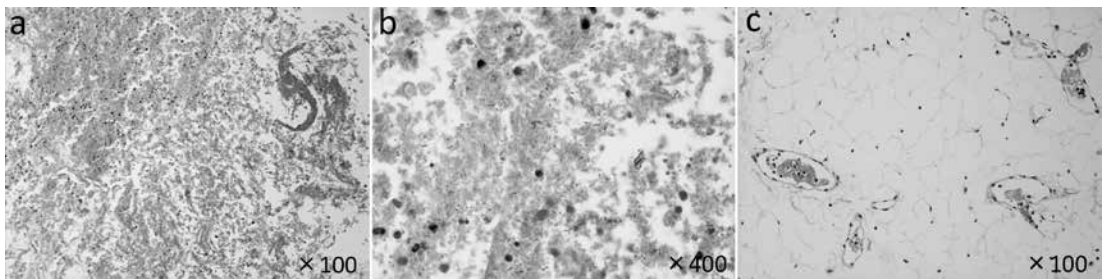


図3 左膝窩部の病理組織 (HE 染色)

a. 左膝窩部の皮下組織と筋膜は壊死に陥り、構造が崩れている。b. 多数の連鎖球菌を認めるが、好中球の浸潤は認めていない。c. 脂肪組織の毛細血管内にフィブリン血栓が詰まっている。  
以上より、溶血性連鎖球菌による壊死性筋膜炎に矛盾しない所見であった。

細胞の多くが CD57 陽性であり、HLA-DR の発現もみられた。サイトカインプロファイルでは IL-6、Neopterin 等の著明な上昇を認めた。

**病理所見 (図3; HE 染色):** 左膝窩部の皮下組織と筋膜は壊死に陥り、構造が崩れていた (図3a)。多数の連鎖球菌を認めたが、好中球の浸潤はほとんど認めなかった (図3b)。脂肪組織の毛細血管内にフィブリンの微小血栓が多数詰まっていた (図3c)。

肺では肺胞構造が崩れて癒合し、肺胞隔壁の著明な肥厚および毛細血管内に顆粒球系と思われる造血細胞を多数認め、フィブリンに取り囲まれた菌塊が存在していた。心臓ではほぼすべての心筋組織において心筋線維が波打ち縮れ、心筋線維が崩壊し、心筋線維間が浮腫性に開大していた。脾臓、膵臓、肝臓、腎臓では、グラム陽性球菌の菌

塊を多数認めたが、好中球の浸潤はほとんど認めなかった (提示なし)。

## II. 考 察

A 群溶血性連鎖球菌 (group A streptococcus: GAS) は咽頭炎や扁桃炎で一般的にみられる起炎菌であり、続発症として蜂窩織炎、髄膜炎、敗血症、STSS 等を発症することがある。STSS は 1987 年に初めて米国で報告され<sup>3)</sup>、わが国では 1993 年に報告された<sup>4)</sup>。STSS の診断基準案は 1993 年に米国疾病予防センター (CDC)<sup>5)</sup> から、1996 年に厚生省研究班<sup>6)</sup> からそれぞれ提唱されているが、本症例では無菌部位からの A 群溶連菌の検出、収縮期血圧 90 mmHg 以下、血小板数の低下、呼吸促進症候群、軟部組織炎の基準を満たしており、STSS と診断した。Stevens らの報告<sup>7,8)</sup> による

と、STSSは四肢の疼痛、発熱、腫脹、血圧低下等が先行してみられ、その後は急速に進行し数十時間以内に急性腎不全、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、DIC、多臓器障害(MODS)に至る致死率の高い疾患である。本症例での臨床経過と病理解剖所見から、下肢の壊死性筋膜炎を契機に敗血症とDICが起き、warm shockにより急激に心筋が虚血に陥った結果、ARDSに至る前に急性心筋梗塞を発症し永眠されたと診断し、矛盾しないと考えた。

また、STSSの病理像として、感染部位に菌の集積があるにもかかわらず、好中球の遊走・浸潤がほとんどみられないことが特徴であり、好中球浸潤が乏しい症例は予後不良であることが知られている<sup>9)</sup>が、本症例においてもこの特徴を有していた(図3b)。リンパ球サブセットでは、CD4陽性T細胞比率の低下とNK細胞比率の増加を認め、増加しているNK細胞の多くがCD57陽性であり、HLA-DR発現もみられることから、何らかの細胞活性化機序があったことが推測された。サイトカインプロファイルではIL-6の異常高値を認め、重症細菌感染症のパターンに矛盾しなかった。

近年、STSSへと劇症化をたどる要因の一つとして、GASが産生する発熱外毒素(streptococcal pyrogenic exotoxins: SPEs)が注目を集めている。SPEsはスーパー抗原として作用し、抗原提示細胞やT細胞を強力に活性化することにより、大量のサイトカインが生体内に放出される。この高サイトカイン血症により過剰免疫応答が起り、ショックおよび多臓器障害の病態を形成すると考えられている<sup>10)</sup>。本症例でも、これらをコードする遺伝子のうち、*speA*、*speB*、*speF*が検出された。また、本症例で検出された菌株の血清型別はT1、M1、遺伝子型別は*emm1.0*であり、わが国でSTSS患者から分離された株としては最も一般的な型であった。

本症例では下肢痛の訴えの出現から当院に搬送されるまでに、複数の医療機関を受診していたにもかかわらず、本疾患が疑われなかったために治療介入することができなかった。この原因として、下肢痛が出現してからの数日間は症状の軽快がみられており、これまで報告されているSTSS

の発症様式としては非典型的な経過であったことや、下肢痛が1週間程度持続してから発熱しており、下肢痛と発熱を一元的に考えることが困難であったことがあげられるが、実際の病理所見では下肢の壊死性筋膜炎を認めており、早期に血液検査等を行っていたら、何らかの治療介入ができた可能性が高いと考えられた。

診察時に外観上の発赤・腫脹がなく、さらに左右差がないと、どうしても骨・関節に注意が逸れ、骨・関節に異常がないと本症例のように経過観察となってしまう例は多い。今後の改善点として、把握痛の有無、歩行状態(歩容)等といった身体所見を丁寧にとることにより、本疾患を疑うことが可能になるかもしれない。たとえ筋膜炎を疑わなくても、小児に比較的良好に認められる筋炎・股関節炎・膝関節炎などを疑い、血液検査を含めた各種検査を進めていけば、予後を変えることができる可能性があると思われた。

STSSでは、最終段階として急激なショック状態と多臓器不全が加わり、この段階で気づいた時には、集学的な治療を行ったとしても不幸な転機をとる例が多い。最終段階へと至る前にtoxicな印象をもつ疼痛と発熱を訴える患者には、積極的な精査および治療介入を行うことが重要であると思われる。

## 結 語

救命し得なかった劇症型溶血性連鎖球菌感染症の女児例を経験した。本症例では、すでに治療介入が困難な状態であり、早期発見すべき症例と思われた。劇症型溶血性連鎖球菌感染症による筋膜炎を生じ、下肢痛・跛行を認める症例であっても、本症例のように外観上は全く正常なことがあるため診察するうえで注意を要する。

**謝辞**：今回の報告にあたり、原因菌の菌株の血清型・遺伝子型・発熱毒素遺伝子を精査いただいた国立感染症研究所 池辺忠義先生に深謝します。

本論文の要旨は、第49回日本小児感染症学会総会・学術集会(2017年10月、金沢)で発表した。

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。また、本症例の発表に関して、患者家族の同意を得ています。

## 文 献

- 1) 国立感染症研究所, 厚生省保健医療局結核感染症課: わが国における劇症型溶血性レンサ球菌感染症の疫学. IASR 36 : 153-154, 2015
- 2) 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)
- 3) Cone LA, et al : Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. N Engl J Med 317 : 146-149, 1987
- 4) 清水可方, 他 : A 群溶血性連鎖球菌による toxic shock like syndrome の 1 例. 感染症学雑誌 67 : 236-239, 1993
- 5) The working Group on Severe Streptococcal Infections : Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. JAMA 269 : 390-391, 1993
- 6) 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. 感染症学雑誌 72 : 258-265, 1996
- 7) Stevens DL, et al : Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. N Engl J Med 321 : 1-7, 1989
- 8) Stevens DL : Invasive group A streptococcus infections. Clin Infect Dis 14 : 2-13, 1992
- 9) Bakleh M, et al : Correlation of histopathologic findings with clinical outcome in necrotizing fasciitis. Clin Infect Dis 40 : 410-414, 2005
- 10) 清水可方 : 劇症型 A 群レンサ球菌感染症. 臨床と微生物 25 : 161-165, 1998

---

### Streptococcal toxic shock syndrome with latent necrotizing fasciitis of lower extremities caused by rapidly progressive group A hemolytic streptococcal infection in a young girl

Daisuke YAMASAKI<sup>1,2)</sup>, Yuko TASAKI<sup>1,3)</sup>, Kengo MIYASHITA<sup>1)</sup>, Mika INOUE<sup>1)</sup>, Shinobu SAKAZUME<sup>1)</sup>, Kazuhide OHTA<sup>1)</sup>

- 1) *Department of Pediatrics, Kanazawa Medical Center, National Hospital Organization*
- 2) *Department of Pediatrics, Kanazawa University Hospital*
- 3) *Department of Nephrology, Shizuoka Children's Hospital*

The mortality rate of fulminant type group A hemolytic streptococcal infection, which causes streptococcal toxic shock syndrome (STSS), is very high. This study describes a four-year-old girl, who was admitted on an emergency basis with a 10-day history of lower limb pain without erythema or lower limb swelling. The pain was due to necrotizing fasciitis. Her symptoms suddenly worsened and she died three days after acute exacerbation. *Streptococcus pyogenes* were detected from various cultures. The clinical course and necropsy findings indicated a diagnosis of sepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC) arising due to the necrotizing fasciitis in the lower extremities, thus causing sudden myocardial ischemia and death. Careful assessment of patients who appear normal is necessary, even if necrotizing fasciitis is recognized. Furthermore, children should be examined more carefully, as the complaint can be ambiguous.

**Key words:** group A streptococcus, streptococcal toxic shock syndrome (STSS), necrotizing fasciitis, myocardial infarction

(受付 : 2018 年 7 月 24 日, 受理 : 2018 年 11 月 6 日)