

症例報告

emm1 の A 群溶血性レンサ球菌を分離し得た 急性リウマチ熱の 1 例

土井 響¹⁾ 今井 智恵¹⁾ 新居 敏¹⁾ 住本 真一¹⁾

要旨 症例は特に既往のない 6 歳男児。移動性の関節痛と発熱を主訴に当科を受診され、咽頭からの A 群溶血性レンサ球菌感染が証明され、血液検査では炎症反応高値を認め、心電図での PR 延長が疑われた。急性リウマチ熱と診断し、ナプロキセンを開始したところ速やかに関節痛と発熱は改善した。経過中に僧房弁逆流を認め、心炎に対してプレドニゾロンも併用した。経時的に PR 間隔は正常化し、僧房弁逆流も改善した。その後、ナプロキセンおよびプレドニゾロンを終了した際に症状の再燃を認めしたが、一時的なナプロキセンの再開で速やかに改善した。除菌はアンピシリンで行い、現在は再発予防のためベンジルペニシリンベンザチンを内服中である。本症例では咽頭から *emm1* の A 群溶血性レンサ球菌が同定されたが、これはマクロライド耐性が多い菌株とされる。A 群溶血性レンサ球菌感染症に対してペニシリン系抗菌薬による十分な除菌が推奨されるとともに、国内では急性リウマチ熱の原因菌株に関する報告が少ないため、今後データの集積が必要と考えられた。

はじめに

急性リウマチ熱 (acute rheumatic fever; ARF) とは、A 群溶血性レンサ球菌 (Group A *Streptococcus*; GAS) 感染に続発する非化膿性炎症性疾患で、発熱のほか、心炎、多関節炎、舞蹈病、輪状紅斑、皮下結節を主な症状とする。ARF の病因としては、主に GAS の表層に存在する M 蛋白を交差抗原とする免疫学的機序が考えられている。先進国では近年発生率は減少したといわれており、日本でも正確な発症数は調査されておらず不明であるものの頻度は高くないと考えられる。しかし、例年散発的に症例報告がみられ、一般の小児科医でも遭遇しうる疾患である。また、先進国の中でもオーストラ

リアやニュージーランドなど流行がみられている国もある。

ARF の原因となる GAS の血清型・遺伝子型のデータは海外では蓄積されているが、国内では型を特定できた報告例は少ない。本症例では *emm1* の GAS を同定できたため、文献的考察を加えて報告する。

I. 症 例

症例：6 歳男児

主訴：両足関節痛、発熱

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：第 1 病日に一過性の膝関節痛があった。

Key words：急性リウマチ熱、溶連菌、*emm1*

1) 大阪赤十字病院小児科

連絡先：土井 響 〒543-8555 大阪市天王寺区筆ヶ崎町5-30

大阪赤十字病院小児科

表 入院時血液検査所見

【血算】		【生化学】			
RBC	448 万 / μ L	CRP	9.94 mg/dL	Na	132 mEq/L
Hb	11.7 g/dL	Glu	87 mg/dL	K	4.1 mEq/L
Ht	35.7 %	Alb	3.7 g/dL	Cl	96 mEq/L
MCV	79.7 fL	T-bil	1.0 mg/dL	血沈	25 mm/h
PLT	49.4 万 / μ L	AST	18 U/L		
WBC	21610 / μ L	ALT	7 U/L	【免疫血清】	
Band	1.0 %	ALP	503 U/L	ASO	2,036 IU/mL
Seg	77.0 %	LDH	224 U/L	ASK	40,960 倍
Lymph	12.0 %	CK	53 U/L	C3	135 mg/dL
Mono	10.0 %	BUN	10.4 mg/dL	CH50	>65 mg/dL
Eosino	0.0 %	Cre	0.40 mg/dL	RF	<6 IU/mL
Baso	0.0 %	UA	3.7 mg/dL	MMP 3	32.7 ng/mL

第3病日から発熱が出現し、第5病日から左足関節痛、第6病日には右足関節痛を自覚した。足関節痛が持続したため、第7病日に当科を受診した。

入院時現症：体重 24.0kg, 体温 38.9℃。咽頭に軽度発赤あり。心音は異常なし。心雑音なし。右足関節の圧痛が著明で、熱感・腫脹を認めた。左足関節にも軽度の腫脹を認めた。皮疹は認めなかった。

入院時検査所見：入院時の血液検査所見(表)では、CRPは高値であった。ASOは有意に上昇していた。RFは低値であった。GASの咽頭迅速キットは陽性で、12誘導心電図(図1)ではP波を認めなかった。心臓超音波検査では、弁の逸脱や逆流所見、心嚢液貯留、壁の輝度上昇などを認めなかった。MRIでは、両側足関節液貯留がやや目立ち、周囲の皮下浮腫を認めた。

入院後経過(図2)：P波の消失はPR延長のためT波に重なっているためとして矛盾しないと考えた。Revised Jones criteria¹⁾に沿い、先行するGAS感染が証明された上で、major criteria 1項目(多関節炎)、minor criteria 3項目(発熱、炎症反応、PR延長)が該当しており、ARFと診断した。

入院の上、ナプロキセン 12.5 mg/kg/day で治療を開始し、翌日(第8病日)には熱型と疼痛の改善を得た。また抗菌薬に関しては、当初セファゾリンを開始していたが、ARFと診断がついてからはGASの除菌を目的としてアンピシリンで

の加療とした。第9病日には心臓超音波検査で僧房弁逆流を認め、心炎を合併していると判断し、プレドニゾロン 2mg/kg/day を追加した。第10病日には完全な解熱が得られた。PR間隔は経時的に短縮傾向であったが、第15病日に一過性のWenckebach型の房室ブロックを認めた。第16病日にはPR間隔は正常化し、心臓超音波検査でも僧房弁逆流は軽快傾向であった。第17病日に、GASの咽頭迅速検査が陰性化していることを確認し、退院とした。なお、母のGAS咽頭迅速検査も他院で確認し陽性であったため、除菌した。

第24病日に、血液検査上の炎症反応が陰性化していたためプレドニゾロンとナプロキセンを中止したところ、第28病日に発熱と足関節痛が再燃した。再度ナプロキセンを開始し、速やかに症状は軽快した。ナプロキセンを漸減していき第88病日に中止した。ARFへの再罹患予防のため、ベンジルペニシリンベンザチン 40万単位/dayを継続内服としており、外来で心臓超音波検査などを定期的に行いながら経過観察予定である。

咽頭ぬぐい液の培養を大阪健康安全基盤研究所に依頼した。GASが同定され、T蛋白血清型がT1、M蛋白遺伝子型が*emm1*であった。

II. 考 察

ARFの治療についてはオーストラリア²⁾やニュージーランドのガイドライン³⁾に詳しい。治療の中心はNSAIDsであり、本症例でも発熱や関

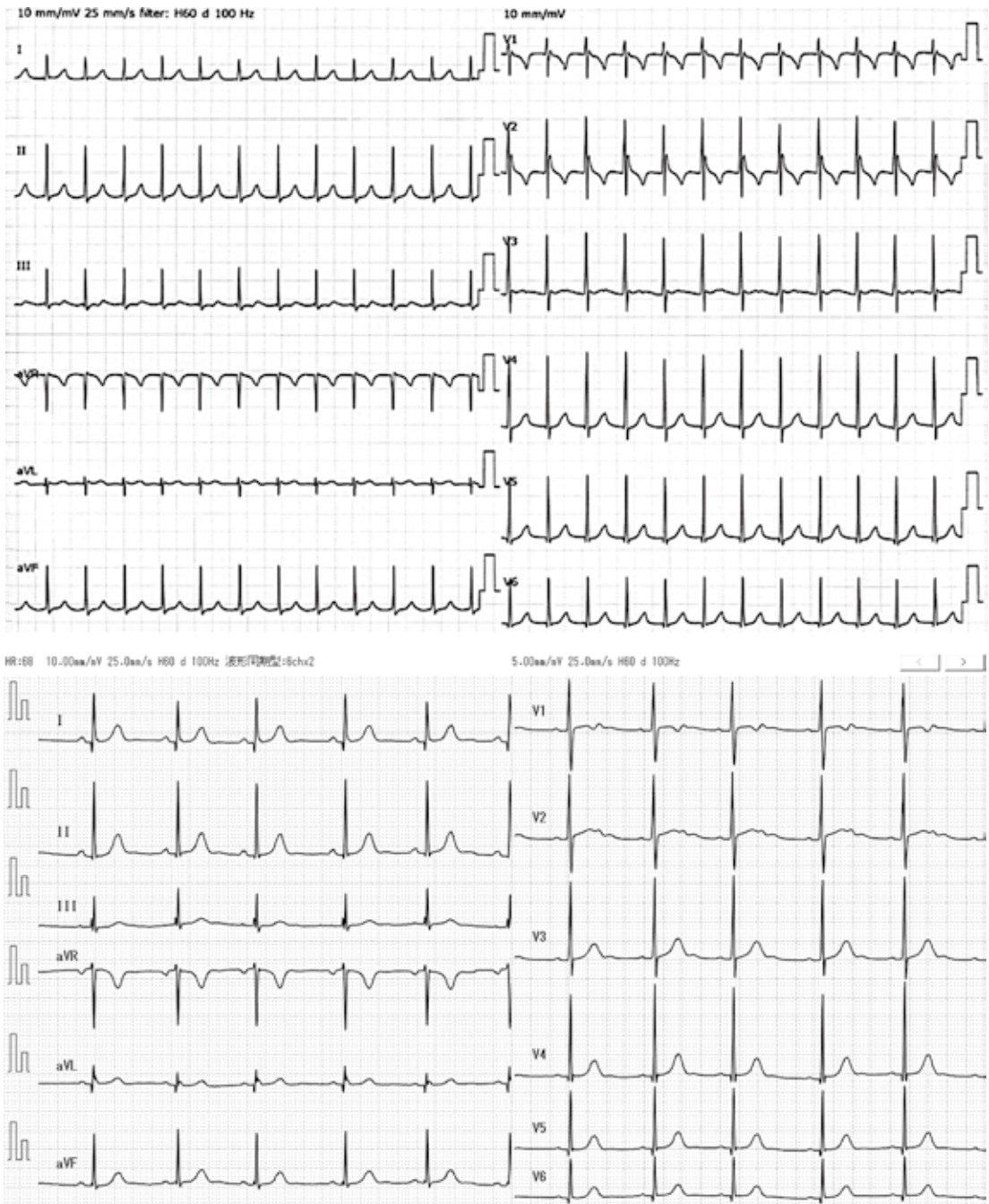


図1 入院時12誘導心電図(第7病日)(上)と退院時12誘導心電図(第16病日)(下)
P波が認められず, PR延長によってT波と重なって不明瞭になったものと推定される。

節症状に著効した。また、心炎に関しては明確なエビデンスがないが、一定以上の重症例に対しては慣用的にステロイドが使用されており、本症例

でも早めにプレドニゾロンを使用して加療した。なお、本症例のように房室ブロックがみられる症例は少なくない。高度房室ブロックとなる症例も

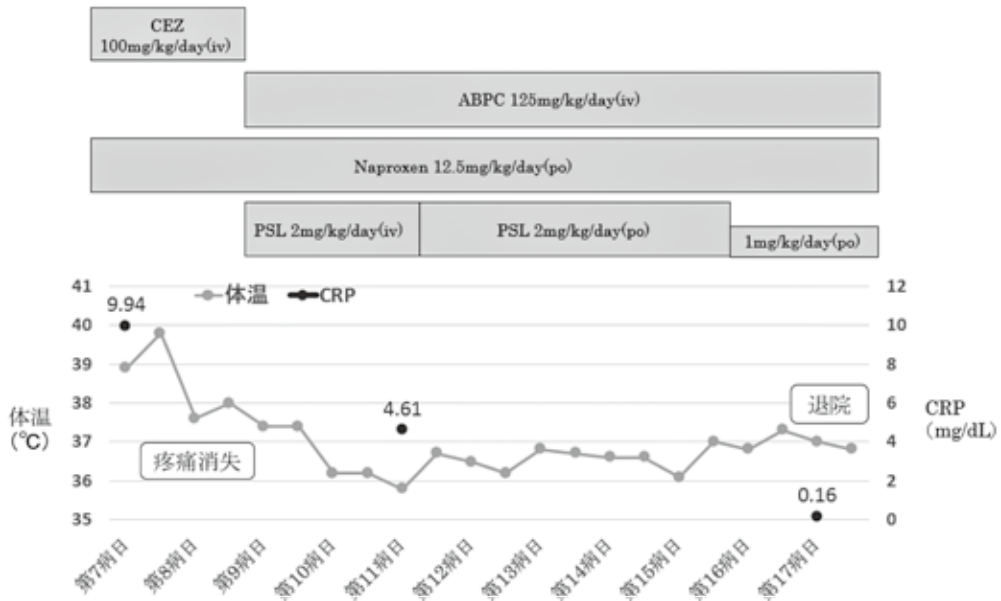


図2 入院後経過

CEZ : cefazolin, ABPC : ampicillin, PSL : prednisolone, CRP : C-reactive protein

あるため、入院による心電図モニターは必須と思われる。

治療後の再発予防のための抗菌薬加療についても前述のガイドライン^{2,3)}やAHAによる指針⁴⁾に記載があるが、海外と使用できる薬剤が異なるため、そのまま適用することができない。日本では広域ペニシリンが入手しやすいが、抗菌薬の適正使用の観点からはベンジルペニシリンベンザチンを使用の方が適切と思われる。期間については本児の場合、オーストラリア・ニュージーランドのガイドラインおよびAHAの指針を参照すると、10年間または21歳までの長い方²⁻⁴⁾となるため、21歳までの内服継続を予定している。

GASのM蛋白は病原因子として知られているが、M蛋白血清型の同定は困難であり一部機関でのみ行われている。T蛋白は病原性と無関係であるが、M蛋白と血清型が相対することが知られている⁵⁾ため、T蛋白血清型は疫学調査の手段として多くの施設で実施されている。さらに、近年M蛋白をコードする*emm*遺伝子から型を判別することも一般的になった⁶⁾。

咽頭炎では*emm1, 4, 12, 28, 89*など、皮膚感染では*emm28, 89*など、GAS感染後急性糸球

体腎炎では*emm1, 2, 12, 49, 55, 60*など、劇症型GAS感染症(streptococcal toxic shock syndrome; STSS)では*emm1, 3, 12, 28, 89*などのM蛋白遺伝子型が多いと報告されており⁷⁻¹⁰⁾、なおかつ経時的な流行の変化や地域ごとの差異があることがわかっている。ARFについては、海外での報告は多数あり、従来から指摘されてきた*emm1, 3, 5, 6, 14, 18*のほか、多くの種類の菌株が関与することがわかってきている。ニュージーランドでのARFの74例の検討では、43種類もの*emm*型が同定され、*emm1*はうち2例(2.7%)であった¹¹⁾。

本症例での*emm1*のGASは、既に述べた通り、海外では以前からARFの原因として報告されている菌株の1つである。一方、日本ではARFの原因菌株が同定された症例は少なく、検索し得た限りでは最近では*emm89*による1例が報告されたのみである¹²⁾。しかし、*emm1*は日本で流行しているGASの主要なもの1つであり例年1~3割程度を占めていると考えられる¹³⁾ことから、ARFをしばしば惹起している可能性がある。ARFを引き起こしている型の流行状況について明らかにできていない理由には、先行する上気道

症状がはっきりしないことも多いため ARF の診断がついた時には既に先行感染から時間が経過していたり、または症状・所見が揃って ARF と診断できた時には何らかの抗菌薬治療が開始されていたり、さらには皮膚感染由来で GAS の分離が困難であるケースも存在することがあげられる。

emm1 の GAS はマクロライド耐性が多いことが知られており、80% 以上が耐性遺伝子を保有するマクロライド耐性菌であったという報告もある⁷⁾。また、GAS 全体としてもマクロライド耐性株が半数程度を占めると考えられる^{14, 15)}。GAS 感染症の治療にマクロライド系抗菌薬を使用しても治療に失敗する可能性があり、ARF の予防が期待できないことが示唆される。GAS 咽頭炎に対して、小児呼吸器感染症診療ガイドライン¹⁶⁾ においては、ペニシリンアレルギーがある児については、マクロライド系抗菌薬またはクリンダマイシンによる治療が推奨されているが、いずれも耐性をもつ GAS が一定の割合で認められており、ペニシリン・セフェム系抗菌薬の代替とはなり得ないことがわかる。今後、日本における ARF の原因菌株の流行状況がわかれば、より適切な代替治療を決定するのに役立つかもしれない。

結 語

咽頭ぬぐい液から *emm1* の GAS を同定できた ARF の 1 例を経験した。ARF の予防のためには GAS 感染症に対する適切な抗菌薬治療が必要であるため疫学データが重要であり、ARF の症例があれば可能な限り原因菌を採取して菌株の解析を行うことが望まれる。

本症例の発表に関して、患者家族より承諾を得ています。

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。

謝辞

今回の報告にあたり、原因菌の菌株について分析いただきました地方独立行政法人 大阪健康安全基盤研究所 微生物部細菌課の山口貴弘先生に深

謝致します。

本論文の要旨は、第 122 回日本小児科学会学術集会 (2019 年 4 月, 金沢) で発表した。

文 献

- 1) Gewitz MH, et al : Revision of the Jones Criteria for the Diagnosis of Acute Rheumatic Fever in the Era of Doppler Echocardiography : A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 131 : 1806-1818, 2015
- 2) Carapetis J, et al : “The Australian guideline for prevention, diagnosis and management of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease (2nd edition)”. RHD Australia. https://www.rhdaustralia.org.au/sites/default/files/resources/guideline_0_0.pdf, (参照 2019/12/27)
- 3) “New Zealand Guidelines for Rheumatic Fever Diagnosis, Management and Secondary Prevention of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease: 2014 Update”. Heart Foundation. <https://www.heartfoundation.org.nz/shop/market-ing/non-stock-resources/diagnosis-management-rheumatic-fever-guideline.pdf>, (参照 2019/12/27)
- 4) Gerber MA, et al : Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute *Streptococcal Pharyngitis* : A Scientific Statement From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research : Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 119 : 1541-1551, 2009
- 5) 藤田晃三, 他 : 最近 10 年間の A 群溶連菌感染症と分離菌の血清型・薬剤感受性. *感染症学雑誌* 68 : 1229-1336, 1994
- 6) “溶血性レンサ球菌レファレンスセンター”. NIID 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2121-iasr/related-articles/related-articles-390/2472-dj3901.html>, (参照 2020/1/19)
- 7) 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
- 8) 田中大祐, 他 : 咽頭炎及び皮膚感染症由来 A 群レンサ球菌における発熱性毒素遺伝子の遺伝子型別の検討. 感染症学雑誌 79 : 443-450, 2005
- 9) Worthing KA, et al : Systemic Review of Group A Streptococcal *emm* Types Associated with Acute Post-Streptococcal Glomerulonephritis. *Am J Trop Med Hyg* 100 : 1066-1070, 2019
- 10) “劇症型溶血性レンサ球菌感染症患者分離株の *emm* 遺伝子型, 2012~2014 年”. NIID 国立感染症研究所. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2316-related-articles/related-articles-426/5858-dj4266.html>, (参照 2020/1/19)
- 11) Williamson DA, et al : M-Protein Analysis of *Streptococcus pyogenes* Isolates Associated with Acute Rheumatic Fever in New Zealand. *J Clin Microbiol* 53 : 3618-3620, 2015
- 12) 國吉保孝, 他 : *emm89* 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. 小児感染免疫 28 : 3-6, 2016
- 13) “A 群溶血性レンサ球菌 T 血清型別割合の推移, 2016~2020 年”. 病原微生物検出状況 (IASR). <https://nesid4g.mhlw.go.jp/Byogentai/Pdf/data83j.pdf>, (参照 2020/1/19)
- 14) 田中悠平, 他 : 福岡県における *Streptococcus pyogenes* のマクロライド耐性状況. 小児感染免疫 26 : 15-20, 2014
- 15) “A 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) の薬剤感受性, 2007~2010 年”. 病原微生物検出状況 (IASR). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/typhim/iasr-reference/2121-related-articles/related-articles-390/2479-dj3904.html>, (参照 2020/6/1)
- 16) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会 : 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017, 協和企画, 東京, 2016, 5-10

A case of acute rheumatic fever with group A *Streptococcus emm* type 1

Hibiki DOI¹⁾, Chie IMAI¹⁾, Satoï NI¹⁾, Shinichi SUMIMOTO¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Osaka Red Cross Hospital*

A 6-year-old boy was admitted to this hospital with chief complaints of migratory arthralgia and fever. Pharyngeal group A *Streptococcus* infection was confirmed, and laboratory test results revealed elevated inflammatory marker levels. PR prolongation on electrocardiogram also was noted, and the patient received a diagnosis of acute rheumatic fever. Arthralgias and fever were relieved immediately with oral naproxen. Echocardiography revealed mitral valve regurgitation, and prednisolone was administered to treat carditis. The PR prolongation and mitral regurgitation improved gradually. After discharge, arthralgias and fever recurred when naproxen and prednisolone were discontinued; and a temporary course of naproxen improved these symptoms. Ampicillin was administered for resolving the group A *Streptococcus* infection; Benzylpenicillin benzathine was continued as a secondary prophylaxis. Group A *Streptococcus emm* type 1 was isolated from the patient's throat culture; this microorganism is often macrolide resistant. Penicillin was suggested as adequate treatment of group A *Streptococcus* infections. Moreover, collecting data about bacterial strains associated with acute rheumatic fever is required because such strains are reported rarely in Japan.

Key words : acute rheumatic fever, group A *Streptococcus, emm1*

(受付 : 2020 年 4 月 24 日, 受理 : 2020 年 8 月 1 日)

* * *