

特集 ( 近年話題の細菌感染症 : その基礎と臨床 )

## ヒト喰いバクテリア

### 劇症型 A 群レンサ球菌感染症

大国 寿士

日本医科大学微生物学免疫学教室

同 老人病研究所免疫部門

Flesh-Eating Bacteria

Streptococcal Toxic Shock Syndrome

Hisashi Ohkuni

Department of Microbiology and Immunology, Nippon Medical School, and Department of Immunology and Infectious Diseases, Institute of Gerontology, Nippon Medical School

A 群レンサ球菌 ( group A *Streptococcus* , 以下 A 群菌 ) は咽頭炎 , 扁桃炎あるいは膿痂疹などの急性局所性の化膿性炎の起因菌として知られているが , 菌体代謝物質の一つである発熱毒素【streptococcal pyrogenic exotoxin( SPE ) , 発赤毒素( erythrogenic toxin ) とも呼ばれる】によって丹毒や猩紅熱が , またときに感染後 , 2 週前後の潜伏期を経て急性系球体腎炎やリウマチ熱のような続発症を惹起する . 近年 , かかる続発症は抗生物質の出現とその効果的な使用方法の確立 , 社会経済状態の改善などにより , 先進国では激減し , また猩紅熱も軽症化するとともに , 発生頻度も低下し , 昨年 4 月より施行された感染症新法には猩紅熱の病名も消え , A 群溶血性レンサ球菌咽頭炎として取り扱われている . しかし , 1980 年後半 , 米国では突如としてユタ州をはじめその他多くの州でリウマチ熱が流行する一方 , それとは別に A 群菌の感染を基盤とする軟部組織炎を伴う敗血症性ショック ( septic shock ) 症状を呈する症例が米国 , カナダ , 欧州などから相次いで報告され , 1990 年に入るとわが国からも同様の症例が報告されるようになった . この A 群菌による敗血症性ショックは streptococcal toxic shock syndrome ( レンサ球菌性毒素性ショック症候群 , STSS ) , あるいは toxic shock like syndrome ( 毒素性ショック様症候群 , TSL ) と呼ばれ<sup>1</sup> , わが国では劇症型 A 群レンサ球菌感染症 ( 以下劇症型 ) と呼称されている .

数年前に “ 人喰いバクテリア ( killer bug, flesh-eating bacteria ) ” として英国の新聞がセンセーショナルに本症候群を扱ったことから , 世間的にも注目された .

#### 1 . 疫学 ( 発生状況 )

わが国では 1992 年 6 月から 1999 年末までに劇症型と診断された患者数は 197 名 , 本年 ( 2000 年 ) に入ってもこの 3 月までにすでに 7 例の報告があり , 散発的ながらも依然として発症が認められている . 197 名の内訳を検討すると , 男性 114 名 ( 57.8% ) , 女性 45 名 ( 41.1% ) , 男女比は約 2 : 1 , 年齢は 0 歳から 81 歳に及び , 死亡は男性 41 名 , 女子 42 名 , 死亡率は平均約 42 % で , 感染症の死亡率としては極めて高い . 患者は北は北海道から南は沖縄にまで認められ , 特に地域差は認められていない . 季節的には 12 月から翌年の 2 ないし 3 月に多い . この季節には色々なウイルス感染が流行している時期でもあるので , 発症の誘因にウイルス感染が同時に係わる可能性があるかも知れない . Table 1 は本症患者から分離された 197 菌株の T 抗原型別と SPE-A , B , C との関係性をまとめたものである<sup>2</sup> . T1 型と T3 型が最も多く , 全体の 55 % を占め , 次いで T12 型 , T28 型が比較的多く分離されている . 発熱毒素 , SPE では B と C とを同時に産生する株が最も多く , 次いで A と B を産生する株 , B 単独 , A 単独産生株も多く分離されている .

#### 2 . 臨床像と検査所見

1993 年 , 米国疾患管理センター ( CDC ) から診断基

Table 1 Relationship between Streptococcal Pyrogenic Exotoxin(SPEs) and T-types of Group A Streptococci Isolated from Patients with STSS in Japan( 1992 - 1999 )

SPE type	T type										Total	( % )
	1	3	4	6	11	12	22	28	Other	Un- typable		
A	9	16	0	0	0	0	0	0	0	0	25	( 12.7 )
B	33	5	0	0	2	0	2	6	9	4	61	( 31.0 )
C	0	0	1	1	0	1	2	0	4	0	9	( 4.6 )
A + B	27	15	0	0	0	0	0	0	0	0	42	( 21.3 )
A + C	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	( 0.5 )
B + C	2	0	6	7	2	12	8	12	3	3	55	( 27.9 )
A + B + C	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	( 0.5 )
ND*	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	3	( 1.5 )
Total	72	38	7	8	4	15	12	18	16	7	197	( 100 )
( % )	( 36.5 )	( 19.3 )	( 3.6 )	( 4.1 )	( 2.0 )	( 7.6 )	( 6.1 )	( 9.1 )	( 8.1 )	( 3.6 )	( 100 )	

\*ND : Not detected

Table 2 Definition for the Streptococcal Toxic Shock Syndrome

I . Isolation of group A streptococci( *Streptococcus pyogenes* )

A . From a normally sterile site( eg. blood, cerebrospinal, pleural, or peritoneal fluid, tissue biopsy, surgical wound, etc. )

B . From a nonsterile site( eg. throat, sputum, vagina, superficial skin lesion, etc. )

## II . Clinical signs of severity

A . Hypotension: systolic blood pressure  $\leq$  90 mmHg in adults or  $<$  5th percentile for age in children andB .  $>$  2 of the following signs

- 1 . Renal impairment: creatinine  $\geq$  177  $\mu$  mol/L(  $\geq$  2mg/dL ) for adults or greater than or equal to twice the upper limit of normal for age. In patients with preexisting renal disease, a  $\geq$  2-fold elevation over the baseline level.
- 2 . Coagulopathy: platelets  $\leq$  100  $\times$  10<sup>9</sup>/L(  $\leq$  100,000/mm<sup>3</sup> ) or disseminated intravascular coagulation defined by prolonged clotting times, low fibrinogen level, and the presence of fibrin degradation products.
- 3 . Liver involvement: alanine aminotransferase( SGOT ) , aspartate aminotransferase( SGPT ) or total bilirubin levels greater than or equal to twice the upper limit of normal for age. In patients with preexisting liver disease, a  $\geq$  2-fold elevation over the baseline level
- 4 . Adult respiratory distress syndrome defined by acute onset of diffuse capillary leak manifested by acute onset of generalized edema, or pleural or peritoneal effusions with hypoalbuminemia
- 5 . A generalized erythematous macular rash that may desquamate
- 6 . Soft-tissue necrosis, including necrotizing fasciitis or myositis, or gangrene

\* An illness fulfilling criteria I A and II( A and B ) can be defined as a definite case.

An illness fulfilling criteria I B and II( A and B ) can be defined as a probable case if no other etiology for the illness is identified.

準が提案された( Table 2 ) . 発熱, 咽頭痛などのかぜ症状から始まることが多いが, 打撲, 外傷, 術後手術創の感染, 妊娠中, 分娩後の発症もある . 発熱は 38 以上におよび, 四肢疼痛を訴え, 血圧の低下, 時に嘔吐, 下痢などの消化器症状を呈する . 心拍数の増加とともに, 播種性血管内血液凝固( DIC )が起り, 急速に多臓器不全が起る . A 群菌が咽頭, 膣などの粘膜, 軟部組織をはじめとする病巣部, 血液などの通常無菌部ないし是非無菌部から検出される .

症状の進行は速く, 早期に適切な治療を施さないと,

急速に死の転機をとる . それゆえ, 早期診断のためのマニュアルの作成が強く望まれている .

患者は病理解剖後, はじめて基礎疾患のあったことが明らかにされた症例もあるが, 一般的には本症に罹患するまでは健常者としてごく普通の日常生活を送っているヒトが多い . 米国での報告では悪性腫瘍患者, 糖尿病患者, アルコール依存者, 麻薬常習者, 肥満などの基礎疾患の明らかな症例もあるが, 患者の 60% 以上は明確な基礎疾患が認められていない .

検査所見では白血球数の著しい増多, 凝固系では血

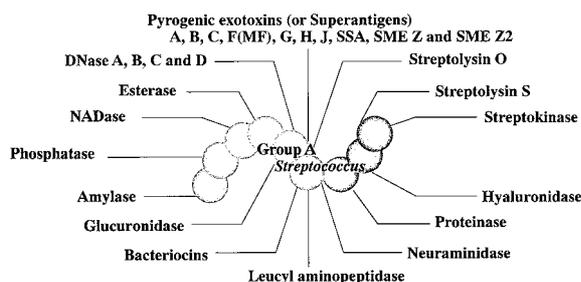


Fig. 1 Extracellular Products of Group A *Streptococcus*

血小板の著明な減少，プロトロンビン時間 (PT) と活性化部分トリノプラスチン時間 (APTT) の延長，フィブリン-フィブリノーゲン分解産物 (FDP) の増加，抗トロンビン III (AFIII) の低下などをみる．生化学的検査ではクレアチニンホスホキナーゼ (CPK) の上昇，GOT, GPT, LDH の増加，クレアチニン，尿素窒素の増加などが認められる．

### 3. 病因

本症が A 群菌の感染で起ることは明らかであるが，この病態成立の機構は未だ明らかでない．Fig. 1 に示すように，この菌は多くの菌体代謝物質を産生し，それらは様々な生物学的，免疫学的活性を持つ．Streptolysin-O や -S は強い溶血活性とともに，心臓壊死作用があり，特に前者はヒトに対し強い抗原性を持つ．猩紅熱の原因毒素と考えられている Streptococcal pyrogenic exotoxin (SPE，これには A, B, C の 3 種類が知られている) の A と -C は発熱作用に加え，スーパー抗原活性があり，特異的な T 細胞レセプターの V $\beta$  レパートアーと反応することにより，大量のサイトカインを遊離する．最近，スーパー抗原活性をもつ SPE として SPE-F, -G, -H, -J, SME Z, SME Z2, SSA など報告されている．また，SPE-B は cystein protease としての活性をもち，フィブロネクチンを分解するとともに，Interleukin 1 $\beta$  (IL 1 $\beta$ ) 前駆体を活性化し，さらには生体内プロテアーゼの活性化，ブラジキニン生成カスケードの活性化作用などをもつとともに，好塩基球やマスト細胞に作用して，ヒスタミンを遊離させる．また，Hyaluronidase は組織間隙のヒアルロン酸を分解し，Streptokinase はプラスミノーゲンを活性化し，フィブリン分解を起こす．菌体細胞壁表層には分離当初や培養初期に莢膜を認めることがある．化学的にはヒアルロン酸からなり，莢膜保有株は貪食，殺菌に抵抗性を示すことから，莢膜は本菌のビルレンス因子の一つと考えられている．菌体表層のリポタイコ酸 (lipoteichoic acid, LTA) は同じく表層に存在する

LTA 結合蛋白と結合した形で，宿主細胞のレセプターと反応する．LTA はまたマクロファージに作用して nitric oxide や tumor necrosis factor (TNF) の産生を誘導する．細胞壁の C 多糖体は A 群菌特異的抗原物質で，レンサ球菌の分類の上重要であるが，組織障害作用は特に認められていない．A 群菌の型別 (typing) は細胞壁表層の M 蛋白や T 蛋白の抗原性の相違からなされ，現在 A 群菌は 80 型以上に分類されている．M 蛋白は  $\alpha$ -ヘリックス構造をもつ安定な二量体で，菌体表層に  $\alpha$ -ラセン型のコイル状分子として突出し，M 蛋白を豊富にもつ菌体はマウスに対し強い致死作用をもち，好中球の貪食に抵抗する．その N-末端に型特異的エピトープが存在し，これに対する抗体がオプソニン抗体として働く．また，C5a を分解する C5a peptidase も菌体表層に存在する．その他 IgG や IgA などの Fc 部分と結合する蛋白も菌体表層に存在し，Fc レセプターを介する貪食に抵抗する．

この様に A 群菌は様々な活性をもつ物質を産生し，また菌体表層に保有していることから，劇症型の病態がある特定の物質によって成立すると考えるよりは，これら物質のもつ様々な活性の総和として，劇症型が成立すると考えた方が理解し易いように思われ，そこに参加する物質の量的，質的相違によって，症例による病態の違いも説明出来るかも知れない．一方，劇症型の発症に際し，宿主側の要因として患者に基礎疾患が存在したか否かの問題とともに，宿主の A 群菌に対する免疫状態が問題となろう．劇症型患者から分離される A 群菌の M 蛋白に対するオプソニン抗体を患者がどの程度保有していたかは明らかでなく，また健常者の M 蛋白に対する抗体の疫学的調査は代謝物質に対する抗体の検討をも含めて，わが国では殆どなされていない．多くのヒトは不顕性感染として A 群菌の感染を受け，したがって A 群菌に対する免疫応答は成立していると思われるが，その証拠は必ずしも明確ではない．その病態成立機構の解明のためには，患者の A 群菌に対する免疫応答とともに，感染菌のビルレンスに関するより詳細な検討を必要とする．

### 4. 診断と治療

本症は突然発症し，進行が速いので，早期の診断と治療を必要とする．Table 1 の CDC の診断基準は確定診断には有効であっても，早期診断には必ずしも有効ではない．

抗菌剤としてはペニシリン系薬剤が第一選択剤となる．最近ではペニシリンに代わって細胞内への移行性の高いクリンダマイシンが使用されている．クリンダ

マイシンは菌の発育時期に関係なく効果を発揮し、代謝物質の合成を阻害するとともに、M 蛋白の合成を阻害して、菌の貪食を促進せしめ、ペニシリン結合蛋白の合成を抑制する。また、免疫グロブリン製剤も使用されている。これら製剤の中には A 群菌の代謝物質に対する抗体が存在し、M 蛋白に対する抗体 オプソニン抗体 が含まれているものがある。その他腎不全に対しては人工透析用カテーテルの留置、ステロイド剤の投与、血液浄化療法、場合によっては壊死により四肢の切断なども必要となろう。

A 群菌の同定には咽頭擦過物などから市販の迅速キットを用いて同定するか、血液寒天培地で培養し、同定する。

### 5. 予防

近年の猩紅熱の軽症化、あるいはレンサ球菌感染後急性糸球体腎炎やリウマチ熱の激減化に伴い、今日では A 群菌はたかだか咽頭炎や扁桃炎などのカゼ症状を起す程度の菌として、軽く考えられてきたきらいがある。菌の分離、同定もないままに、適当な抗生剤を短期間投与し、またその程度の治療で治癒されることもあって、A 群菌に対する研究やその感染症に対する関心は極めて低かったように思われる。しかし、その間隙を縫うかのように、突然リウマチ熱が出現し、ま

た劇症型のような重篤な A 群菌感染症が現われてきた。軽症化したからといって、A 群菌による感染症を決して侮ることなく、出来るだけ早期に病巣から迅速診断キットないしは培養により、この菌を検出、同定し、リウマチ熱の予防、再発防止を目的として確立された投与期間(10~12日間)に準じ、ペニシリン系薬剤を服用することにより、この劇症型感染症は防ぐことが出来よう。

### 文 献

1. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swartz R, Ries KM, Schlievert PM, Kaplan E: Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin. *N Engl J Med* 1989; 321: 1-7.
2. 下島優香子, 遠藤美代子, 奥野ルミ, 村田以和夫, 大江健二, 五十嵐英夫: わが国における劇症型レンサ球菌感染症の疫学調査, ワークショップ「劇症 A 群レンサ球菌感染症の発症要因」. 第 73 回日本細菌学会総会口演, 2000; 5 (札幌).
3. Working Group on Severe Streptococcal Infections: Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. *JAMA* 1993; 269: 390-391.

(受付: 2000 年 6 月 7 日)

(受理: 2000 年 8 月 7 日)