

症例報告**劇症型溶連菌感染症に対しPMX-DHPとCHDFを併用し
救命しえた1例**

田之上桂子, 釜江智佳子*, 冨永健太, 梅谷 淳, 米田圭佑
松延華子, 田村格, 青野茂昭, 伊藤利光, 谷本高男

防医大誌 (2020) 44 (3, 4) : 146 – 151

要旨：劇症型溶血性連鎖球菌感染症（以下，STSS：Streptococcal toxic shock-like syndrome）は，死亡率が29.0%と高く，また死亡例の76%が発病から3日以内に死亡すると報告されている。症例は38歳，女性。発熱，倦怠感，下腹部痛，下痢を主訴に当院へ救急搬送された。来院時，汎血球減少（WBC 2760 / μ l, Hb 10.8 g/dl, Plt 4.0万 / μ l）を伴うショックを呈していた。腹部骨盤CTにおいて腹水貯留と膀胱・直腸・子宮壁の浮腫状変化を認め、腹部症状が強いことから腹腔内感染症の存在が疑われたが血液培養検査からグラム陽性球菌（のちにA群 β 溶連菌と判明）が検出された。STSSが鑑別にあがり，スルバクタム/アンピシリン（SBT/ABPC）12g/日，クリンダマイシン（CLDM）1800mg/日の併用で治療を開始した。全身性炎症症候群の病態により昇圧剤への依存が強く血圧維持が困難であったため，さらにPMX-DHP（polymixin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion）およびCHDF（continuous hemodiafiltration, AN69ST膜）を施行した。集学的治療により第13病日に昇圧剤を離脱し，第31病日に独歩で退院となった。本症におけるPMX-DHPとCHDFはグラム陽性球菌性敗血症における内因性大麻などの血圧低下を引き起こすサイトカイン・神経伝達物質の除去により，昇圧剤の減量や血圧維持において効果をもたらし，救命に寄与した可能性がある。

索引用語： A群 β 型溶連菌 / 劇症型溶血性連鎖球菌感染症（STSS） / PMX-DHP

緒 言

劇症型溶血性連鎖球菌感染症（Streptococcal toxic shock-like syndrome: STSS）は致死率29.0%と死亡率の高い感染症である¹⁾。我々はA群 β 型溶連菌を起炎菌としたSTSSを発症した1例を経験した。全身性炎症症候群の病態により昇圧剤への依存が高く血圧維持が困難であったが，サイトカイン吸着目的のPMX-DHP, CHDFを含めた集学的治療により救命し得たため報告する。

症 例

症例：38歳女性。

主訴：発熱，倦怠感，下腹部痛，下痢。

現病歴：入院4日前頃から倦怠感を，入院前日から発熱，下腹部痛，水様性下痢，頭痛，全身倦怠感の悪化を認めた。入院当日，トイレで倒れているところを発見され，当院へ救急搬送となった。

既往歴：低用量ピル内服中。その他特記すべきことはなし。

入院時現症：身長 158 cm, 体重 52kg, BMI 20.8, GCS14 (E3V5M6), 体温38.5度, 脈拍

118回/分・整, 血圧62/34 mmHg, 呼吸数16回/分, SpO₂ 97% (room air)。咽頭発赤なし。肺・心音は正常。腸蠕動音は減弱し下腹部を中心に圧痛を認め, 反跳痛はないが板状硬を認めた。四肢末梢冷感なし。湿疹・軟部組織感染症の皮膚所見なし。頸部硬直なし。

入院時検査所見 (表1): WBC 2,760/ μ l (Band 77%, Seg 10%), Hb 10.8 g/dl, Plt 4.0万/ μ l と汎血球減少, 白血球の左方移動, CRP 25.6 mg/dl と炎症反応上昇を認めた。PT-INR 1.43, FDP 112 μ g/ml, フィブリノーゲン 540 mg/dl で播種性血管内凝固症候群 (DIC) を認めた (急性期DICスコア7点)。尿素窒素40 mg/dl, クレアチニン3.61 mg/dl と腎機能障害も認めた。

乳酸値は4.1 mmol/lと上昇していた。

入院後経過: 入院時, SOFAスコア13点 (呼吸器2点, 凝固系3点, 肝臓1点, 血圧4点, 腎機能3点) の臓器障害, 汎血球減少を伴う敗血症性ショックの病態であった。入院時腹部骨盤CTにおいて腹水貯留と膀胱・直腸・子宮壁の浮腫状変化を認め (図1), 当初は腹腔内感染症を疑った。提出後15時間で血液培養が陽性になった段階でグラム陽性連鎖球菌が確認されたため, STSSを疑い, 菌種の最終同定結果を待たずにSBT/ABPC 12g/日およびCLDM 1800mg/日, ガンマグロブリン計15gを投与開始した。DICを併発しトロンボモジュリン投与, 血小板輸血を行った。血管内循環血液量が保てず血圧

表1. 検査所見 (入院時)

(血算)	(生化学)	(免疫)	(感染症)	(尿)
WBC 2760 / μ l	T-Bil 0.77 mg/dl	CRP 25.6 mg/dl	β -Dゲルカン 13.1 pg/dl	比重 1.034
Band 77 %	AST 34 IU/l	IgG 558 mg/dl	CMV抗原 (-)	pH 5.0
Seg 10 %	ALT 22 IU/l	IgA 210 mg/dl	梅毒	尿蛋白 (2+)
Lymph 8 %	LD 263 IU/l	IgM 44 mg/dl	RPR (-)	尿潜血 (2+)
Other 5 %	ALP 36 IU/l	IgE RIST 462 IU/ml	TPHA (-)	亜硝酸 (-)
RBC 3.61×10^4 / μ l	γ GTP 15 IU/l	CH ₅₀ 33 U/ml	HBs抗原 (-)	U-RBC 1-4 /HPF
Hb 10.8 g/dl	TP 4.1 g/dl	C3 83 mg/dl	HBC抗体 (-)	U-WBC 5-9 /HPF
Ht 31.0 %	Alb 1.9 g/dl	C4 18 mg/dl		尿蛋白 1.54 g/gCr
Plt 4.0万 / μ l	FPG 99 mg/dl	ASO 44 U/ml	(動脈血ガス分析)	尿NAG 65.5 IU/l
	BUN 40 mg/dl	ANA <40 倍	pH 7.40	尿 β_2 -MG 60000 μ g/l
(凝固)	Cr 3.61 mg/dl	RF 14.7 IU/ml	pCO ₂ 25.2 mmHg	FENa 0.8 %
PT活性 53.3 %	Na 129 mEq/l	dsDNA抗体 (-)	pO ₂ 112 mmHg	FEUN 25.2 %
PT-INR 1.43	K 3.7 mEq/l	抗GBM抗体 (-)	HCO ₃ ⁻ 15.2 mEq/l	
APTT 49.4 sec	Cl 92 mEq/l	c-ANCA <0.5 U/ml	BE -8 mEq/l	
Fbg 540 mg/dl	CK 807 IU/l	p-ANCA <0.5 U/ml	AG 15.8 mEq/l	
D-dimer 20.9 μ g/dl			Lactate 4.1 mmol/l	
FDP 112 μ g/ml				

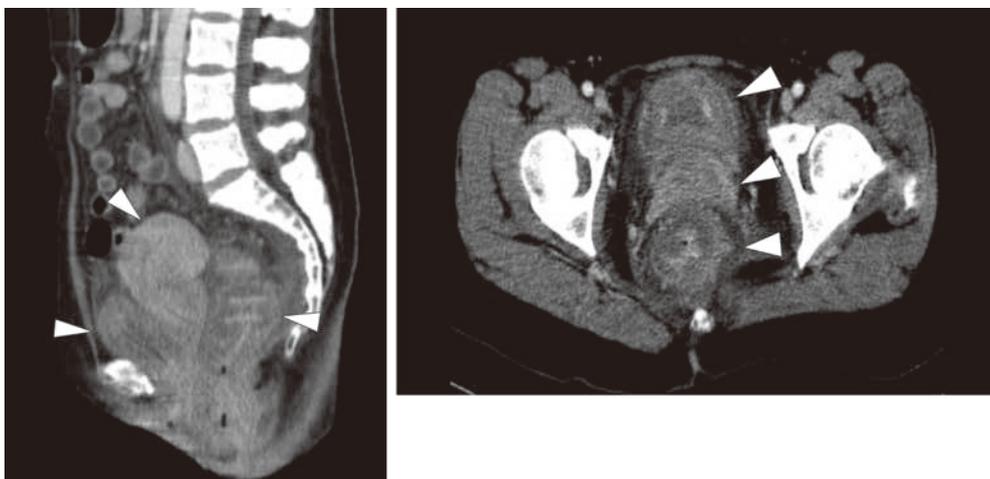


図1. 腹部骨盤部造影CT (入院時)
腹水貯留と膀胱・直腸・子宮壁の浮腫状変化を認めた。

が低下し救命困難な状況が持続したため、心臓超音波上心機能が良好であること、基礎疾患のない若年女性であることを確認の上、人工呼吸器で管理可能な範囲内で大量輸液を行なった。最大12kgの体重増加を伴う肺水腫による呼吸不全となり、人工呼吸器管理を第1病日から第9病日まで行った。入院時より無尿状態であったが腹部超音波上は水腎症を認めず腎後性腎不全は否定し、腎萎縮も認めないことから慢性腎不全の急性増悪も否定した。FENa 0.8%, FEUN 25.2%, 血圧60mmHg台と低下していたことから急性腎前性腎障害と診断した(表1)。

ショック遷延に対して、ノルアドレナリン最大0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ドパミン(DOA) 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ドブタミン(DOB) 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, バソプレッシン0.03 U/minの投与と共に、細胞外液600 ml/hの投与を要した。上記容量の昇圧剤投与にも関わらず収縮期血圧70~80mmHg台が遷延し、内因性大麻の除去によるグラム陽性菌敗血症に対する循環動態改善を期待して、第1病日からPMX-DHPを2日間施行した。また、ショックの原因となるサイトカイン除去と急性腎不全に対する体液コントロール目的でCHDF(AN69ST膜)を併用した。透析方法・透析条件は、PMX-DHP(PMX-20R[®]), CHDF(SepXiris

150[®])の順に直列でつなぎ、透析液・補液はサブブラッド血液ろ過用補充液BSG[®]を使用し、透析液流量100 ml/hr, 補液流量600 ml/hr, 濾過流量700 ml/hr, 血液流量80ml/min, 抗凝固薬ナファモスタット30 mg/hrで行なった。また細胞外液の輸液負荷を軽減する目的で生理食塩水ではなく5%アルブミンでプライミングを行なった。

感染症の改善に伴い、血圧は回復し、尿量は確保され、腎機能も回復傾向のため第9病日にCHDF, 第13病日に昇圧剤を離脱した。循環不全に伴う組織酸素代謝失調の把握には、乳酸値の経時的測定が重要とされており、本症例においては乳酸値4.4 mmol/lであったが集学的治療介入に伴い第13病日に乳酸値1.0mmol/lまで低下を認めた。

血液培養からA群 β 溶血性連鎖球菌(GAS)を検出し、上記の経過と合わせ、STSSと診断した。GASの菌体からはstreptococcal pyrogenic exotoxin B(以下, Spe B)が確認された。後に判明したGASの血清型はT12型, emm遺伝子型はemm76型であった。CLDMは抗外毒素効果を期待し、第9病日まで投与し, SBT/ABPCは第31病日まで投与した。第31病日に後遺症なく独歩にて退院した。(図2)なお、退院前の

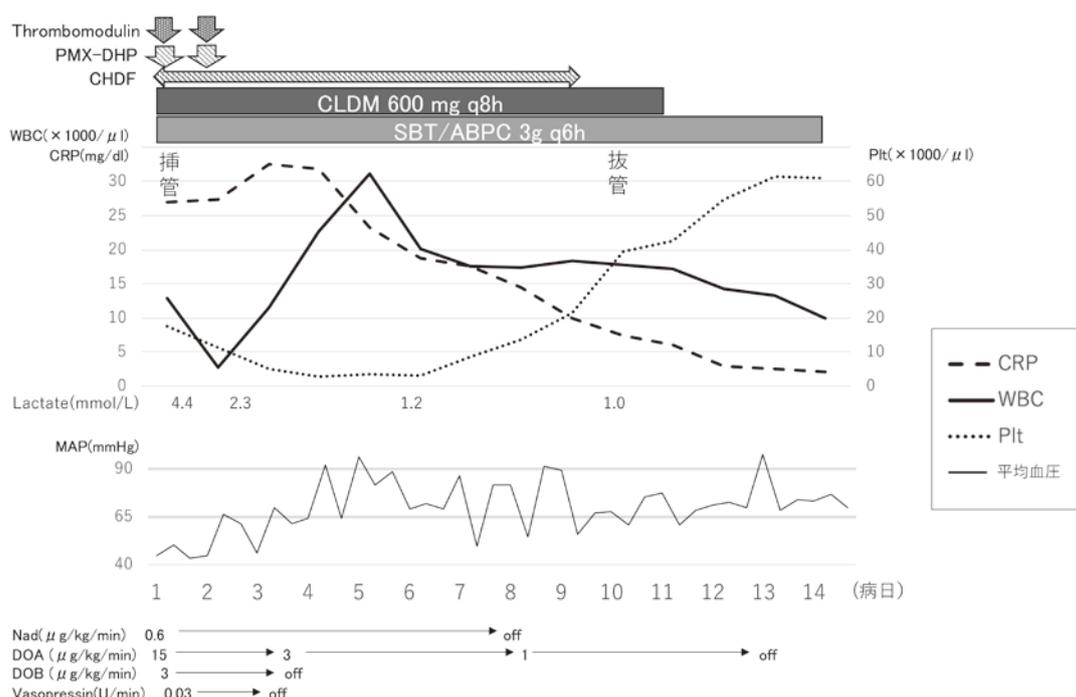


図2. 経過

腹部骨盤CTによって腹部所見の正常化が確認された。

考 察

劇症型溶連菌感染症 (Streptococcal toxic shock syndrome: STSS) は1987年に米国で最初に報告されその後ヨーロッパやアジアでも報告されている。STSSは2006年に診断基準が改訂され、①β溶血性を示す連鎖球菌が通常無菌部位または病巣部から検出され、②ショック症状に加え③肝不全、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、DIC、軟部組織炎、全身性紅斑性発疹、痙攣・意識消失などの中枢神経症状の臨床所見のうち2つ以上を満たすものと、定義されている²⁾。本例では①、②に加え③のうち腎不全、DICを満たしSTSSと診断した。日本におけるSTSSの典型例は1992年に報告されており毎年100-200人の患者が確認されている。本邦の2012年から2014年の致死率は29.0%、死亡例の76%が発病から3日以内に死亡したと報告されており、依然死亡率の高い感染症である¹⁾。基礎疾患を持つ患者やステロイドを服用している患者などでの高い発症リスクも知られているが、本邦では本例のように基礎疾患のないSTSSが約40%を占めるとされている³⁾。細菌外毒素が重症化に関与しているとされており、本症例で検出したGAS菌体からはSpe Bが確認された。このSpe Bはスーパー抗原活性を持つ細菌外毒素であり、T細胞を非特異的に活性化し過剰な免疫反応を惹起することで本病態を発症させることが知られている⁴⁾。GASによるSTSSにおける予後不良のリスクとして、入院時のWBCが5,000/μl未満もしくは血小板13万/μl未満が報告されており⁵⁾、本例でもWBCは2,760/μl、血小板は4.0万/μlといずれも低値でありリスクが高い症例であった。

STSSの原因菌としては、GASが58%と最多であり¹⁾、本例でも血液培養にて*Streptococcus pyogenes*を確認しGASによるSTSSとの診断に至った。*emm*遺伝子型は予後不良群として*emm1*型が知られているが⁵⁾、本例では*emm76*型と国内では報告例のほとんどない遺伝子型であった^{1, 5)}。咽頭炎や皮膚軟部組織の炎症所見は認めず、画像所見からは経膈的な腹腔内感染

症の関与を疑った。しかし、病態が落ち着いた第10病日の婦人科内診では感染症を示唆する肉眼的所見はなく、膈培養は行わなかった。また、腹水の貯留はほとんど認めず採取出来なかったため腹水培養も行う事が出来なかったため、GASの侵入経路は同定出来なかった。

STSSの治療として、まずショックおよび多臓器不全に対する治療を行う。GASに対して感受性の高いペニシリンが第一選択薬であり、抗外毒素作用としてCLDMの併用も有効とされている⁶⁾。軟部組織感染症の場合は、早期のデブリードマンも重要である。本例では、培養結果を確認後速やかに、GASに感受性があり腹腔内感染症に対しても効果が期待できるSBT/ABPCを投与し、更に抗外毒素作用を目的としてCLDMを併用した。免疫グロブリン静脈内投与療法 (intravenous immunoglobulin: IVIG) についても前向きコホートでSTSSの生存率向上に寄与するとの報告があり⁷⁾、本例でもIVIG (ガンマグロブリン計15g) を施行し、有効であった可能性がある。

CHDFはショックの原因となる各種メディエーターの除去と急性腎不全に対する人工腎の役割がある。エンドトキシン吸着療法は通常エンドトキシン血症もしくはグラム陰性菌感染症による敗血症ショックの治療として用いられるが、内因性大麻であるアナンダマイド、2-アラキノイド除去の機序によるグラム陽性菌敗血症に対しても循環動態改善が期待できるといわれている⁸⁾。更にSTSSにおけるエンドトキシン吸着療法の有用性を示すエビデンスはないが、本症に有用であったとする症例報告は散見される。更に、体幹部の広範囲壊死性菌膜炎によるSTSSの重症例⁹⁾や原発性腹膜炎によるSTSS¹⁰⁾、心筋症を併発したSTSS¹¹⁾などの重症例に対してPMX-DHP施行が有用であったとの報告がある。本例においても十分な抗菌薬投与およびIVIGに加えてPMX-DHPをCHDFと併用し、救命に貢献できたものと考えられた。

結 語

STSSで循環動態の改善に苦慮した症例に対しPMX-DHPとCHDF (AN69ST膜) を併用し救命し得た。STSSは発症3日以内の致死率が高

く、本症を疑った場合は早期からのPMX-DHP, CHDFを含めた集学的治療介入が必要である。

謝 辞

A群β溶連菌の遺伝子解析をしていただいたNIID国立感染症研究所の方々に深謝いたします。

利益相反

防衛医科大学校雑誌の定める基準に基づく利益相反(COI)に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 溶血レンサ球菌感染症2012年～2015年6月. *IASR* **36**: 147-149, 2015.
- 2) 厚生労働省Hp <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekakukansenshou11/01-05-06.html>
- 3) Wajima T., Murayama S., Sunaoshi k., Nakayama E., Sunakawa K., Ubukata K.: Distribution of emm type and antibiotic susceptibility of group A streptococci causing invasive and noninvasive disease. *Journal of Medical microbiology*. **57**: 1383-1388, 2008.
- 4) Chiang-Ni C., Wu JJ.: Effects of streptococcal pyrogenic exotoxin B on pathogenesis of *Streptococcus pyogenes*. *J. Formos. Med. Assoc.* **107**: 677-685, 2008.
- 5) Takahashi T., Sunaoshi K., Sunakawa K., Fujishima S., Watanabe H., Ubukata K.: Clinical aspects of invasive infections with *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *Equisimilis* in Japan: differences with respect to *Streptococcus pyogenes* and *Streptococcus agalactiae* infections. *Clin Microbiol Infect.* **16**: 1097-1103, 2010.
- 6) 立石順久, 織田成人, 仲村将高: A群β溶連菌感染症の病態と治療. *日本外科感染症学会雑誌*. **9**: 37-44, 2012.
- 7) Anna Linner, Jessica Darenberg, Jan Sjolín, Birgitta Henriques-Normark, Anna Norrby-Teglund: Clinical Efficacy of Polyspecific Intravenous immunoglobulin Therapy in Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Comparative Observational Study. *Clinical Infectious Disease*. **59**: 851-857, 2014.
- 8) 今泉 均, 住田臣造, 升田好樹, 丸山征郎, 浅井康文, 並木昭義: 血液吸着一敗血症性ショックに対するPMX-DHP療法—ICUとCCU. **25**: 555-563, 2001.
- 9) 阿部紘一郎, 的場保己, 森 正夫, 渡部宜久, 大野徹: 体幹部の広範な壊死性筋膜炎で発症した劇症型溶連菌感染症の1救命例. *日本臨床外科学会雑誌*. **66**: 322-326, 2005.
- 10) 今村 秀, 安藤正和, 三井信介, 坂田久信, 加藤秀典: 原発性腹膜炎にて発症した劇症型A群溶連菌感染症の1例. *日本臨床外科学会雑誌*. **64**: 2879-2882, 2003.
- 11) 井上航之祐, 竹政啓子, 久原孝博, 尾上武志, 尾辻健, 柴田清子, 黒田智寛, 齊藤奈津子, 椋本祥子: 劇症型溶連菌感染症が原因と考えられ救命し得た重症心筋症の1例. *心臓*. **46**: 239-246, 2014.

A saved case of Streptococcal toxic shock syndrome treated with PMX-DHP and CHDF

Keiko TANOUE, Chikako KAMAE*, Kenta TOMINAGA, Jun UMETANI,
Keisuke YONEDA, Hanako MATSUNOBU, Kaku TAMURA, Shigeaki AONO,
Toshimitsu ITO and Takao TANIMOTO

J. Natl. Def. Med. Coll. (2020) 44 (3, 4) : 146 – 151

Abstract: Streptococcal toxic shock-like syndrome (STSS) is a serious infectious disease with a mortality rate of 29%, with 76% of patients reportedly dying within 3 days of its onset. Here we reported a 38-year-old woman who presented to our hospital with the chief complaints of fever, lower abdominal pain, and diarrhea. On arrival, she was in a shock state with pancytopenia (WBC 2,760/ μ L, Hb 10.8 g/dL, Plt 40,000/ μ L). Because group A streptococcus was detected in her blood culture, STSS was diagnosed and Sulbactam/Ampicillin (12 mg/day) and Clindamycin (1800 mg/day) were prescribed. Abdominal pelvic CT revealed ascites retention and edematous changes in the bladder, rectum, and uterine wall; thus, pelvic peritonitis was suspected to be involved. Symptoms of systemic inflammatory syndrome were serious, and it was difficult to maintain blood pressure without a vasoconstrictor. Thus, PMX-DHP and CHDF (AN69ST membrane) were performed in addition to antibiotic administration. PMX-DHP was effective in removing cytokines and neurotransmitters that caused blood pressure lowering in case of gram-positive cocci sepsis. In our case, after starting PMX-DHP and CHDF, the blood pressure could be maintained with decreasing vasoconstrictor, and thus, the patient could be saved.

Key words: group A β -hemolytic streptococci / Streptococcal toxic shock-like syndrome (STSS) / PMX-DHP (polymixin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion)