

レンサ球菌および腸球菌による感染症

多種類のレンサ球菌 streptococci がヒトの正常細菌叢の一部として気道、消化管、および尿生殖路に定着している。そのなかの数種類はヒトの病原菌として重要である。A 群レンサ球菌 group A *Streptococcus* (GAS) すなわち化膿レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) は、学童期の最も一般的な細菌感染症の1つであるレンサ球菌性咽頭炎の原因であり、また急性リウマチ熱 acute rheumatic fever (ARF) やレンサ球菌感染後糸球体腎炎 post-streptococcal glomerulonephritis (PSGN) のような感染後症候群の原因にもなっている。B 群レンサ球菌 group B *Streptococcus* (GBS) すなわち *S. agalactiae* は、新生児の敗血症や髄膜炎の原因として最も多く認められ、また分娩時の発熱や子宮内膜炎の主要な原因にもなっている。腸球菌 enterococci は尿路感染、院内感染による菌血症および心内膜炎の原因として重要である。ピリダンスレンサ球菌 viridans streptococci は細菌性心内膜炎の原因として最も一般的である。

レンサ球菌はグラム陽性で球形ないし卵円形をしており、液体培地で増殖させると特徴的な連鎖を形成する。ヒトに病原性をもつレンサ球菌の多くは通性嫌気性であるが、偏性嫌気性のものもある。レンサ球菌は栄養要求性が比較的高く、実験室での培養には栄養強化培地が必要である。臨床医や臨床微生物学者はいくつかの方式を用いてレンサ球菌を特定している。これには溶血性、Lancefield 群、菌種名、そして慣用名や常用名が含まれる。ヒトの感染に関連するレンサ球菌の多くは血液寒天培地に生じたコロニーの周辺に完全 (β) 溶血を示す。 β 溶血性レンサ球菌 β -hemolytic streptococci は細胞壁多糖体抗原に対する特異的血清反応にもとづいた Lancefield 方式で血清群に分類することが可能である。まれな例外を除き、Lancefield 分類の A 群、B 群、C 群、G 群はすべて β 溶血性レンサ球菌であり、ヒトに対して、それぞれ特徴的な感染様式を示す。その他のレンサ球菌は不完全 (α) 溶血を示し、溶血帯にしばしば緑色の色調を与えている。これらの α 溶血性レンサ球菌 α -hemolytic streptococci はさらに生化学的試験で同定され、肺炎や髄膜炎などの重要な原因菌である肺炎球菌 (*S. pneumoniae*, 第 128 章) と、ピリダンスレンサ球菌と総称されるいくつかの菌種に分類されている。ピリダンスレンサ球菌は口腔内常在菌の一部であり、亜急性細菌性心内膜炎の重要な病原菌である。また、いくつかのレンサ球菌は非溶血性で、この型はときに γ 溶血性レンサ球菌 γ -hemolytic streptococci と呼ばれることがある。ヒトに対して病原性を有するおもなレンサ球菌の分類を表 130-1 に示す。血清学的に D 群に分類されたものの中で、腸球菌は DNA 相同性の研究から現在では別の属と考えられている。したがって、以前 *S. faecalis* や *S. faecium* と命名されていた菌種はそれぞれ *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* と命名し直された。

一定でないか、群抗原のないもの

A 群レンサ球菌

Lancefield 分類の A 群は化膿レンサ球菌、1 菌種で構成されている。菌種名から想像されるように、化膿

レンサ球菌はさまざまな化膿性の炎症に関与している。加えて、A 群レンサ球菌は急性リウマチ熱を伴うレンサ球菌感染後症候群(化膿レンサ球菌感染と一意的に関連している; 第 315 章)とレンサ球菌感染後糸球体腎炎(第 277 章)の誘因となる。



世界的にみて、A 群レンサ球菌感染とその続発症(おもに急性リウマチ熱とリウマチ性心疾患)による死亡は年間 50 万件と推定されている。まだデータは不十分ではあるが、途上国におけるすべての型のレンサ球菌感染とリウマチ性心疾患の頻度は、先進国に比べ 10 倍高いと考えられている(図 130-1)。

■ 病原性

A 群レンサ球菌が産生する細胞表面成分や細胞外産物の多くが、病原性とヒトの免疫反応の双方に重要な役割を果たしている。細胞壁は酸処理によって溶出可能な多糖体抗原を含んでいる。このような酸抽出物と A 群特異抗血清との反応は、化膿レンサ球菌などのレンサ球菌菌種の最終的な同定の根拠となっている。A 群レンサ球菌のおもな菌体表面蛋白は M 蛋白 M protein で、100 以上の抗原的に異なる型を有し、特異抗血清による血清型判定の基礎になっている。M 蛋白分子は線維状の構造をもち、細胞壁に結合して、長い毛髪状の突起物として菌体表面から長く飛びだしている。M 蛋白分子の先端部(N 末端部)のアミノ酸配列は非常に変化に富み、異なる M 蛋白型の抗原性の違いを生じている。一方、菌体表面に近い部分のアミノ酸配列は比較的保存されている。A 群レンサ球菌分離株の M 蛋白型判定法として、M 蛋白遺伝子の変領域を増幅するポリメラーゼ連鎖反応(PCR)法が新たに導入されている。増幅された遺伝子断片について DNA 配列解析を行い、得られた塩基配列を膨大なデータベース(CDC において開発された)と比較して M 蛋白型を決定する。この方法により、今までごく少数のレファレンスラボラトリーにおいてのみ利用できた M 蛋白型判定用抗血清の必要性がなくなった。A 群レンサ球菌分離株における M 蛋白の存在は、ヒト新鮮血が示す食食殺菌作用に対する防害作用と関連している。この現象は、あるいは少なくともその一部は、血漿フィブリノーゲンがレンサ球菌表面の M 蛋白分子と結合し、補体の活性化と補体オプソニン成分の菌体への結合を阻害するために生じると考えられている。この食食に対する防害作用は抗 M 蛋白特異抗体により失われる。したがって、ある特定の M 蛋白型に対する抗体を感染により獲得した人は、以後同一の M 蛋白型を示す菌の感染から免れる可能性がある。しかし異なる M 蛋白型に対しては無効である。

A 群レンサ球菌はヒアルロン酸により構成される多糖体莢膜を産生する。莢膜の産生には程度の差があり、これを大量に産生する菌株のコロニーは特徴的な粘液様の外観を呈している。莢膜多糖体は食食細

表 130-1 レンサ球菌の分類

Lancefield 群	代表菌種	溶血性	典型的な感染症
A	<i>S. pyogenes</i>	β	咽頭炎、膿瘍、蜂巣炎、猩紅熱
B	<i>S. agalactiae</i>	β	新生児の敗血症および髄膜炎、産褥感染、尿路感染、糖尿病性潰瘍感染、心内膜炎
C, G	<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	β	蜂巣炎、菌血症、心内膜炎
D	腸球菌: <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	通常は非溶血性	尿路感染、院内感染性菌血症、心内膜炎
	腸球菌以外: <i>S. bovis</i>	通常は非溶血性	菌血症、心内膜炎
	ピリダンスレンサ球菌: <i>S. sanguinis</i> , <i>S. mitis</i>	α	心内膜炎、歯周膿瘍、脳膿瘍
	<i>S. milleri</i> (<i>intermedius</i>) 群: <i>S. intermedius</i> , <i>S. anginosus</i> , <i>S. constellatus</i>	一定でない	脳膿瘍、内臓膿瘍
	嫌気性レンサ球菌: <i>Peptostreptococcus magnus</i>	通常は非溶血性	副鼻腔炎、肺炎、膿胸、脳膿瘍、肝膿瘍

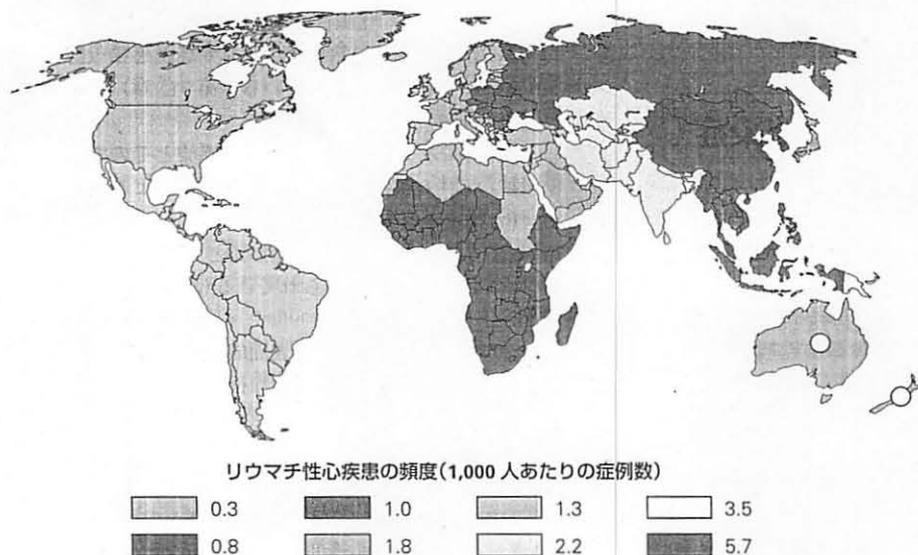


図 130-1 5~14歳の小児におけるリウマチ性心疾患の有病率。オーストラリアとニュージーランドの円内は先住民を対象としている(ニュージーランドの円内には太平洋の島々の住民も含む)。(Carapetis et al, 2005より許可を得て引用)

胞による貪食と殺菌からA群レンサ球菌を防御する重要な役割を果たしている。ヒアルロン酸荚膜はM蛋白に比べ免疫原性が低く、防御免疫における抗ヒアルロン酸抗体の重要性はまだ示されていない。レンサ球菌のヒアルロン酸と哺乳類結合組織のヒアルロン酸には明らかな構造上の一致が認められるが、このことが免疫原性の低い理由としてあげられている。荚膜多糖体はまた、ヒトの咽頭粘膜に発現しているヒアルロン酸結合蛋白であるCD44と結合して、A群レンサ球菌が咽頭に定着するための役割を演じている。

A群レンサ球菌は多種類の菌体外分泌物を産生するが、これらは局所的または全身的な毒性や組織中への浸潤に重要であると考えられている。これらの産物には、細胞膜傷害性を有し血液寒天培地で溶血性を示す毒素として知られるストレプトリシンS streptolysin SとストレプトリシンO streptolysin O、同じく酵素としてストレプトキナーゼ streptokinase、デオキシリボヌクレアーゼ、プロテアーゼ、発熱性外毒素A, B, Cが含まれる。発熱性外毒素 pyrogenic exotoxin は以前は発赤毒素 erythrogenic toxin として知られていたもので、猩紅熱の原因となる。1980年代中頃から発熱性外毒素産生性A群レンサ球菌が、壊死性筋膜炎やレンサ球菌性毒素性ショック症候群などの劇症型の侵襲性感染症に関与していることが注目されている。いくつかの細胞外産物については特異抗体の産生がみられるため、レンサ球菌感染の血清診断に役立つ。これらの抗体検査は主として急性リウマチ熱やレンサ球菌感染後糸球体腎炎の疑われる症例について、先行するレンサ球菌感染を証明するためのものである。

■ 臨床症状

咽頭炎 A群レンサ球菌性咽頭炎 group A streptococcal pharyngitis はすべての年齢層にみられるが、小児期に最もよくみられる細菌感染症の1つであり、小児のすべての滲出性咽頭炎症例の20~40%を占めている。しかし、滲出性咽頭炎は3歳以下の乳幼児にはまれで、この時期のレンサ球菌感染では発熱、倦怠感、および滲出性咽頭炎を伴わないリンパ節腫脹の症候を呈することが多い。レンサ球菌は他の保菌者との接触により感染する。気道からの飛沫による感染が一般的であるが、その他の感染経路として食物を介した流行などもよく知られている。

潜伏期間は1~4日である。症状には咽頭痛、発熱、悪寒、倦怠感が含まれるが、特に小児においては腹部症状や嘔吐がみられる場合がある。

症状、徴候とも症例により大きな差があり、軽度の咽頭症状のみで身体所見に乏しいものから、高熱と激しい咽頭痛を訴え、咽頭粘膜の強い発赤腫脹、および咽頭後壁から扁桃の口蓋咽頭弓部分にわたって膿性滲出物を伴うものまでさまざまである。前頸部の圧痛を伴うリンパ節腫脹は、滲出性咽頭炎に伴って一般的に認められる。

レンサ球菌性咽頭炎の鑑別診断には他の多くの細菌性、ウイルス性の咽頭炎が含まれる(表130-2)。症候がウイルス感染(結膜炎、鼻感冒、咳嗽、嘔声、頬部または咽頭粘膜の孤立性潰瘍性病変)を強く示唆するような場合、咽頭炎の原因としてレンサ球菌感染は考えにくい。レンサ球菌性咽頭炎の症状は程度に大きな幅があることと、同様な臨床症状を呈する他の多くの病原体があること

から、臨床所見のみでの診断は信頼性が低い。

咽頭培養は今日でも診断のゴールドスタンダードである。適切に採取され(つまり、両方の口蓋咽頭弓部分を滅菌綿棒で強く擦ること)、適切に処理された咽頭検体の細菌培養は、確定診断をつけるうえで最も感度が高くかつ特異的な方法である。ラテックス凝集法や酵素免疫アッセイを用いた迅速診断キットは、咽頭培養の補助診断として有用である。感度と特異度に関する正確な数値はそれぞれの調査で異なるが、迅速診断キットはおおむね95%以上の特異度を示している。したがって、迅速診断の陽性結果には確定診断として信頼する価値が

表 130-2 急性咽頭炎の病原体

病原体	関連する臨床症候
ウイルス	
ライノウイルス	感冒
コロナウイルス	感冒
アデノウイルス	咽頭結膜熱
インフルエンザウイルス	インフルエンザ
パラインフルエンザウイルス	感冒、クループ
コクサッキーウイルス	ヘルパンギーナ、手足口病
単純ヘルペスウイルス	歯肉口内炎(初感染)
Epstein-Barrウイルス	伝染性単核球症
サイトメガロウイルス	単核球症様症候群
HIV	急性(原発性)感染症候群
細菌	
A群レンサ球菌	咽頭炎、猩紅熱
C群およびG群レンサ球菌	咽頭炎
混合嫌気性菌	Vincent アンギナ
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	咽頭炎、猩紅熱様紅斑
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	咽頭炎
<i>Treponema pallidum</i>	第2期梅毒
<i>Francisella tularensis</i>	咽頭型野兔病
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ジフテリア
<i>Yersinia enterocolitica</i>	咽頭炎、小腸結腸炎
<i>Yersinia pestis</i>	ペスト
クラミジア類	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	気管支炎、肺炎
<i>Chlamydia psittaci</i>	オウム病
マイコプラズマ	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	気管支炎、肺炎

表 130-3 A 群レンサ球菌感染症の治療

感染	治療 ^a
咽頭炎	penicillin G benzathine 120 万単位筋注, または penicillin V 250 mg を 1 日 3 回経口投与, または 500 mg を 1 日 2 回経口投与, 10 日間(体重 27 kg 以下の小児では penicillin G benzathine 60 万単位筋注, または penicillin V 250 mg を 1 日 2~3 回経口投与, 10 日間)
膿瘍疹 丹毒 / 蜂巣炎	咽頭炎と同じ 重症: penicillin G 1 回 100 万~200 万単位を 4 時間ごとに静注 軽度から中等度: penicillin G procaine 1 回 120 万単位を 1 日 2 回筋注、
壊死性筋膜炎 / 筋炎	外科的デブリードマン+penicillin G 200 万~400 万単位を 4 時間ごとに静注+clindamycin ^b 600~900 mg を 8 時間ごと
肺炎 / 膿胸	penicillin G 200 万~400 万単位を 4 時間ごとに静注+膿胸のドレナージ
レンサ球菌性毒素性 ショック症候群	penicillin G 200 万~400 万単位を 4 時間ごとに静注+clindamycin ^b 600~900 mg を 8 時間ごと+免疫グロブリン静注 ^b 1 回量として 2 g/kg

^a ペニシリンアレルギーの場合、経口 penicillin 投与の代わりに erythromycin (10 mg/kg を 1 日 4 回経口投与, 1 日に最大 250 mg まで) を使用できる。即時型過敏症(アナフィラキシーまたは蕁麻疹)やその他の生命を脅かすアレルギー反応(重症紅斑, 高熱など)が発現しない場合は, 非経口投与の代替薬として第 1 世代セファロスポリン系薬や vancomycin を使用できる。

^b 効果は証明されていないが, 一部の専門家により推奨されている(本文参照)。

あり, 咽頭培養の必要性はなくなる。しかしながら, 迅速診断の感度は咽頭培養よりやや低い(比較試験での相対感度は 55~90%), 迅速診断の結果が陰性の場合には咽頭培養で確認すべきである。

Rx 治療 通常の経過では, 合併症のないレンサ球菌性咽頭炎の症状は 3~5 日で消失する。治療は主として化膿性合併症の予防と急性リウマチ熱の予防のために行われるもので, それによって経過はほとんど短縮しない。単に咽頭症状を解消するだけでなく, 咽頭から病原体を除去して急性リウマチ熱を予防する目的では, penicillin による治療で 10 日を必要とする(表 130-3)。ペニシリンアレルギーの場合は erythromycin が代用される。azithromycin の 1 日 1 回投与は便利であるが高価である。5 日間のコースも認められているが, 標準の 10 日間コースによる効果に匹敵することを支持するデータは限られている。

 erythromycin やその他のマクロライド系薬に対する耐性は, スペイン, イタリア, フィンランド, 日本, 韓国を含む諸外国における分離株で一般的に認められている。その他の地域においてもマクロライド系薬に対する耐性は, その使用が増加するにつれ, よりめだつようになるであろう。耐性率が 5~10% を超えている地域では, 感受性試験の結果がない限りマクロライド系薬は使用すべきではない。治療後の咽頭培養による確認検査は, もはやルーチンにはすすめられないが, 両親や家族にレンサ球菌感染が頻回に起きている場合や, 急性リウマチ熱のリスクが高いと考えられる状況(例えば, 最近その地域において急性リウマチ熱の症例が何例か報告されている場合)で発症した症例などには必要となる。

■ 合併症 レンサ球菌感染による症状を呈する症例のほとんどに抗菌薬が使用されているので, レンサ球菌性咽頭炎に化膿性合併症が生じることは少なくなってきている。化膿性合併症は咽頭粘膜の感染が直接拡大して起きる場合と, 血行性またはリンパ行性に深部組織に広がる場合がある。これには頸部リンパ節炎, 扁桃周囲膿瘍や咽頭後部膿瘍, 副鼻腔炎, 中耳炎, 髄膜炎, 菌血症, 心内膜炎, そして肺炎が

含まれる。扁桃周囲や咽頭周囲における膿瘍形成のような局所的合併症は, 特に重症な患者または遷延した症状を有する患者, または局所的疼痛に高熱と毒素性の病態を伴う患者の場合には考慮すべきである。非化膿性の合併症として知られる急性リウマチ熱(第 315 章)とレンサ球菌感染後糸球体腎炎(第 277 章)は, いずれもレンサ球菌感染に対する免疫反応に起因すると考えられている。レンサ球菌性咽頭炎を penicillin で治療すると, 急性リウマチ熱になる可能性が低下することが示されているが, レンサ球菌感染後糸球体腎炎については示されていない。

抗菌薬治療の失敗と不顕性保菌状態 サーベイランスによる咽頭培養の結果は, A 群レンサ球菌の不顕性定着が一般の集団において最大 20% にも達することを示している。不顕性保菌者または咽頭炎発症後に十分な治療を受けてもなお咽頭培養が陽性となる患者の管理については, 明確な指針は存在しない。しかし, 症候性の咽頭炎には penicillin を 1 日 1 回, 10 日間投与のコースを実施し, もし培養陽性が持続する場合には症状が再発するまでは治療を控えるという方針が妥当だと考えられる。レンサ球菌感染の保菌と感染に関する自然経過を研究したところ, 不顕性保菌者は症候性の咽頭炎患者に比べ, 急性リウマチ熱への進展や他人に感染を伝播するリスクがともに低いことが示されている。したがって, ほとんどの状況において, 保菌状態を根絶する過剰な治療の試みは, 正当であるとはおそらくいえないであろう。例外的な状況としては, 不顕性保菌者が他人への潜在的な感染源となっている場合, 食物を介した流行, あるいは院内での産褥感染に対する追跡調査により, 咽頭や腔や肛門あるいは皮膚に病原体をもつ不顕性保菌者が特定された場合, などが考えられる。

Rx 治療 保菌者が感染源であるとき, 感染を防ぐために除菌を試みるのは正当である。penicillin 単独投与で A 群レンサ球菌の除菌に失敗した後に用いるべき最良の処方についてはデータは限られている。咽頭の除菌のためには, penicillin V (500 mg, 1 日 4 回, 10 日間)と rifampicin (600 mg, 1 日 2 回, 後半の 4 日間)の併用が行われる。vancomycin (250 mg, 1 日 4 回)と rifampicin (600 mg, 1 日 2 回)の経口投与の 10 日間コースが直腸の除菌に対し有効であることが示されている。

猩紅熱 猩紅熱 scarlet fever はレンサ球菌感染により発症し, 通常は咽頭炎とそれに伴う特徴的な紅斑を呈する疾患である(図 130-2)。紅斑はレンサ球菌発熱性外毒素 A, B, C と命名されている 3 つの毒素のうちいずれかの作用により生じる。これらは以前には発赤毒素あるいは猩紅熱毒素として知られていたものである。過去には, 毒素に対する特異免疫をもたない人が毒素産生性 A 群レンサ球菌に感染した場合に猩紅熱を発症すると考えられていた。猩紅熱に対する感受性は Dick 試験の結果と相関する。微量の発熱性外毒素を皮内注射すると, 感受性のある場合は注射部位に紅斑を生じるが, 毒素に対する特異免疫がある場合は反応が起きない。その後の研究により, 猩紅熱の紅斑形成は過敏性反応(事前に発熱性外毒素に曝露されている必要がある)の結果であるかもしれないと考えられるようになってきた。発熱性外毒素を産生する A 群レンサ球菌は常に存在しているが, 理由は不明ながら, 猩紅熱は近年比較的にまれな疾患になってきた。

猩紅熱の症状は咽頭炎単独の場合と同様である。典型的な場合, 紅斑は発症の当日あるいは 2 日目に上半身に現れ, 四肢に広がっていくが, 手掌, 足底には生じない。紅斑は小丘疹からなっており, 皮膚に特徴的な紙やすり状の感触を与える。関連する所見には口囲蒼白, 莓舌 strawberry tongue (発赤腫大した舌乳頭が舌苔から突出し, 後に舌苔は剥脱する), および皮膚の皺における紅斑の強調(Pastia 徴候)がある。紅斑は 6~9 病日には沈静化し, その数日後に手掌や足底に

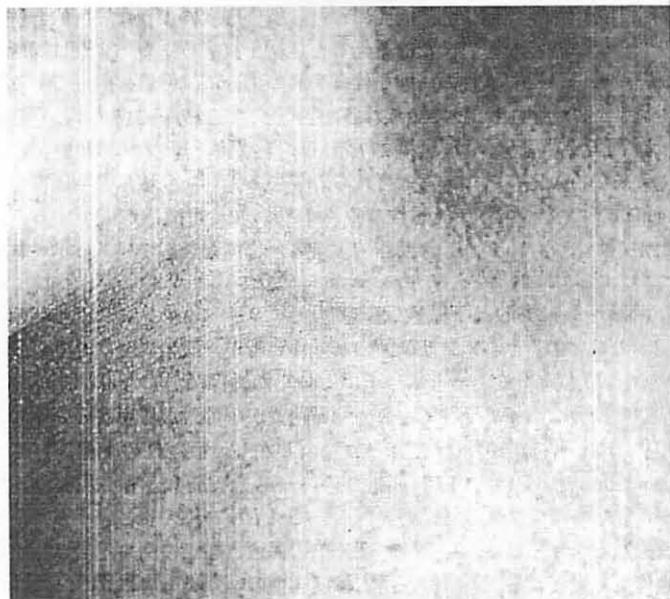


図 130-2 猩紅熱でみられる紅斑。細かい点状紅斑が融合してくる(猩紅熱様紅斑)。点状出血を生じることもあり、皮膚の皺に沿って紅斑が強調される(Pastia 徴候)。(Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4th ed., New York, McGraw-Hill, 2001 より許可を得て引用)

落屑がみられる。鑑別診断には麻疹やその他のウイルス性紅斑など発熱と全身性紅斑を呈する疾患、川崎病、毒素性ショック症候群、全身性アレルギー反応(例えば、薬疹)が含まれる。

皮膚、軟部組織感染症 A群レンサ球菌(ときとして他のレンサ球菌種)は皮膚、皮下組織、筋肉、筋膜にさまざまな感染を引き起こす原因となる。いくつかの症候群がこれらを分類するための有用な手段を提供するが、すべての症例が正確に1つのカテゴリーに適合するわけではない。古典的な症候群は、おのおのの患者における組織傷害の程度、今後の臨床経過、外科的治療あるいは高度の生命維持が要求されるか否かを予測するための一般的な指針である。

■膿痂疹(膿皮症) 膿痂疹 impetigo は皮膚表層の感染で、おもにA群レンサ球菌が原因となるが、ときとしてその他のレンサ球菌や黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)が原因となることもある。膿痂疹は年齢の低い小児に最もよくみられ、温暖な季節に発生する傾向にある。また、寒冷地方よりも亜熱帯や熱帯地方により一般的にみられる。感染は衛生環境の悪い場所に住んでいる小児の間でよくみられる。前向き試験により、傷害されていない皮膚へのA群レンサ球菌の定着が、臨床的な感染に先行することが示されている。そして、引っかき傷や虫刺されといった小さな外傷が皮膚に病原体を接種することになる。したがって、膿痂疹の最良の予防法は適切な衛生状態を保つよう注意を払うことである。通常、病巣は顔面(特に鼻と口の周辺)と脚にみられるが、それ以外の部位に発症することもある。個々の病巣は赤い丘疹ではじまり、速やかに水疱へと進展し、ついで膿性病巣となり崩壊融合して特徴的な蜂蜜状の痂皮が形成される(図 130-3)。病巣は通常痛みを伴わないため、患者は病気の様相を呈さない。発熱は膿痂疹に特徴的な徴候ではないので、もし発熱がある場合は、感染がより深部の組織に広がっているか、他の診断を考えるべきことを示唆している。

いわゆる古典的な膿痂疹の診断はそれほど困難ではない。膿痂疹病巣部の細菌培養では、A群レンサ球菌と並んでしばしば黄色ブドウ球菌が検出される。ほとんどすべての症例において、はじめにレンサ球菌が分離され、ついでブドウ球菌が現れてくる。これは、おそらく二次感染であると考えられる。過去においては、penicillin がほとんど



図 130-3 伝染性膿痂疹。レンサ球菌または黄色ブドウ球菌の表在性感染で、ハチミツ色の痂皮と紅斑性の滲出性糜爛を呈する。ときに水疱性病変がみられる場合もある。(Mary Spraker 博士の厚意により許可を得て引用)

常にこのような感染に対して有効であった。しかしながら、penicillin 治療の失敗の頻度が上昇していることは、黄色ブドウ球菌が膿痂疹の原因として、より顕著になってきたことを示唆している。黄色ブドウ球菌による水疱性膿痂疹 bullous impetigo は、レンサ球菌による膿痂疹でみられる厚い黄色痂皮とは異なり、より広範な水疱性病変と、それが崩れた後にできる薄い紙状痂皮により典型的なレンサ球菌感染と鑑別される。膿痂疹と混同しやすいその他の皮膚病変には、単純ヘルペスウイルスまたは水痘帯状疱疹ウイルスによるヘルペス病変がある。ヘルペス病変は個々の小水疱が孤立性でそれが集束状にみられること、Tzanck 試験が陽性になることより、一般的に鑑別可能である。膿痂疹とヘルペス感染の鑑別が困難な症例では、小水疱の内容液からの分離培養によりA群レンサ球菌または関連するヘルペスウイルスを確認することが求められる。

治療 レンサ球菌性膿痂疹の治療はレンサ球菌性咽頭炎に対するものと同じである。黄色ブドウ球菌が比較的頻りに膿痂疹の原因となってきていることを考慮して、経験的な抗菌薬投与ではレゾサ球菌と黄色ブドウ球菌の両者を対象にすべきである。例えば、dicloxacillin または cephalexin, 1回 250 mg を1日4回、10日間投与することが考えられる。mupirocin の局所軟膏も同様に有効である。咽頭炎の場合と異なり、皮膚病変から急性リウマチ熱が続発することはない。しかし、レンサ球菌感染後糸球体腎炎は皮膚病変、咽頭炎のいずれからも続発する可能性がある。この理由については不明であるが、急性リウマチ熱の発症に必要な免疫反応が咽頭粘膜の感染後にのみ起きるとする仮説がある。さらに、咽頭炎の原因となるレンサ球菌と皮膚病変の原因となるレンサ球菌とは一般に異なるM蛋白型を示すので、咽頭炎の原因となるレンサ球菌株はリウマチ熱の原因になる可能性があり、皮膚感染性の株にはそのような病原性はないのかもしれない。

■蜂巣炎 皮膚に対するA群レンサ球菌感染は、皮膚および皮下組織の感染症である蜂巣炎 cellulitis の原因となる。外傷、手術創、虫刺され、その他さまざまな要因による皮膚保全状態の障害が皮膚への進入門戸となりうるが、不明な場合も多い。

レンサ球菌性蜂巣炎の1つの形として丹毒 erysipelas がある。皮膚



図 130-4 丹毒。真皮浅層のレンサ球菌感染症であり、紅斑、浮腫、熱感を伴う境界明瞭な局面がみられる。

の病変部は鮮紅色を呈し、高平部を形成して周囲の健康な皮膚からは明瞭に区別される(図 130-4)。病変部を触診すると温かく、多くは圧痛があり、光沢を帯びて腫脹している。皮膚はその質感からしばしば橙皮状皮膚 *peau d'orange* と称されるが、これは表在性リンパ管の損傷を反映すると考えられている。発症後、通常 2, 3 日で表在性の水疱が形成される場合もある。典型的な経過では、病変は数時間で形成され、発熱や悪寒を伴う。丹毒には顔面頬部(しばしば鼻の上を越えて対側頬部へと広がる)や下肢といった特徴的な好発部位がある。発症後、ときとして数年後、同じ部位に再発することがあるが、このような例はまれではない。

典型的な症状を伴った古典的な丹毒は、ほとんど常に β 溶血性レンサ球菌が原因である。通常は A 群レンサ球菌で、ときとして C 群または G 群が関与する。しかしながら、臨床的にはレンサ球菌性蜂巣炎の症状は確定診断を与えるほど十分な特異性をもっていない。例えば、病変部が丹毒の典型的な好発部位でない場合、病変が通常よりもやや淡い赤色であって周辺部との境界が明瞭でない場合、そして丹毒らしい病変があるが病状が軽い場合、または病変が明瞭であっても病状が軽い場合がある。このような症例ではレンサ球菌以外の病原体、特に同様の病変で蜂巣炎を起こしうる黄色ブドウ球菌を考慮に入れて、より広いスペクトルの抗菌薬を選択することが望ましい。蜂巣炎が創傷や潰瘍の周辺に生じた場合にはブドウ球菌感染を疑うべきである。

レンサ球菌性蜂巣炎は、以前に蜂巣炎が生じた部位、乳房切除術と腋窩リンパ節廓清術を受けた同側の upper 肢、以前に深在性静脈血栓や慢性リンパ浮腫により障害を受けた下肢、冠動脈バイパス術のために移植用の伏在静脈を採取した下肢のような、解剖学的にみて正常なリンパ液の流れが障害されている部位に発生しやすい。レンサ球菌は最終的に蜂巣炎を形成する部位から離れた皮膚損傷部位から侵入することもある。例えば、伏在静脈の摘出を受けた後、繰り返し脚部の蜂巣炎を再発した数名の患者では、足白癬を治療すると再発がみられなくなった。おそらく白癬による皮膚の裂け目がレンサ球菌の侵入門戸となり、そこから以前に障害を受けた近位の部位まで菌が運ばれて感染が成立したと考えられる。レンサ球菌性蜂巣炎は最近受けた手術創にも発生する場合がある。A 群レンサ球菌は術後 24 時間以内に手術創感染と周辺の蜂巣炎の典型的な徴候を生じる数少ない病原菌の 1 つである。これらの創傷感染は通常薄い滲出液を伴い、皮膚と皮下組織の蜂巣炎あるいは深部組織感染(下記参照)として急速に進展する。レンサ球菌による創傷感染や局所的蜂巣炎はリンパ管炎 *lymphangitis* を伴う場合があり、感染部位から表在性リンパ管に沿って近位へのびる赤い線条が発現する。

Rx 治療 表 130-3 および第 119 章参照。

深部軟部組織感染 壊死性筋膜炎 *necrotizing fasciitis* (溶血性レンサ球菌性壊疽 *hemolytic streptococcal gangrene*) は四肢や体幹筋の表層や深部筋膜に認められる。皮膚の外傷(ときとしてごく軽微なもの)から病原体が侵入するか、または腸内の常在菌が腹部手術中に放出されたり、憩室膿瘍や虫垂性膿瘍といった潜在性腸管感染巣から放出されて筋膜に到達する。病原体の侵入門戸は不明のことが多く、しばしば臨床的に認められる病変部位からある程度離れたところに存在する。例えば、手の小さな外傷から侵入した病原体が、肩や胸に臨床的に認められる感染巣を生じることがある。腸内細菌叢が関与する感染では、原因菌は通常複数種にわたり、嫌気性菌 (*Bacteroides fragilis* や嫌気性レンサ球菌) と通性嫌気性菌 (通常、グラム陰性桿菌) の混合感染である。腸内細菌叢による汚染と関連のない症例では、A 群レンサ球菌が原因となるものが最も多く、単独感染もしくは他の病原体 (多くは黄色ブドウ球菌) との混合感染である。全体として、およそ 60% の壊死性筋膜炎症例に A 群レンサ球菌の関与が認められる。発症は通常きわめて急性で、罹患部の激痛、倦怠感、発熱、悪寒、そして中毒性の様相を呈する。身体所見は、特に初期においては顕著でないことが多く、単にわずかな紅斑を皮膚に認める程度である。通常、痛みや圧痛は強い。これに対し、より表在性の蜂巣炎では皮膚病変はより顕著であるが、痛みや圧痛は軽度ないし中等度である。感染が進行するにつれ(しばしば数時間後に)重症度や症状の程度は悪化する。そして、皮膚の変化がより明らかになり、浅黒い色調や斑点状の紅斑と浮腫が出現する。病変部位では圧痛が著しいが、拡大する炎症性反応による皮神経の梗塞のために麻痺状態となることもある。

筋膜炎に比べ、筋炎は黄色ブドウ球菌感染が原因となることがより一般的であるが、ときとして A 群レンサ球菌が骨格筋に膿瘍を形成することがある(レンサ球菌性筋炎 *streptococcal myositis*)。この場合、覆っている筋膜や皮膚に病変が波及することはまったくないか、あってもわずかである。筋炎の発症は通常亜急性であるが、全身性の重篤な毒素性の病態と敗血症により高い死亡率を伴う劇症型も報告されている。劇症型筋炎は基本的に壊死性筋膜炎と共通の病態過程をとると考えられるが、壊死性炎症性反応は筋肉そのものに及び、むしろ筋膜は残された形になっている。

Rx 治療 壊死性筋膜炎が疑われた場合、早期の外科処置が診断的にも治療的にも求められる。切開により筋肉そのものに病変は認めず、筋膜の壊死と筋膜面に漂う炎症性滲出液を証明することができる。病変は通常、臨床的に認められる範囲を越えて広がっており、広範囲のデブリードマンが必要である。デブリードマンとドレナージが壊死性筋膜炎を管理するうえでの中心となる。抗菌薬療法は有益な補助療法であるが(表 130-3)、救命のためには外科処置を要する。

レンサ球菌性筋炎に対する処置は外科的ドレナージと高単位 penicillin 療法である。感染の程度の評価を可能にし、傷害組織の適切なデブリードマンが確実に行われるように、ドレナージは通常開放的に行う(表 130-3)。

肺炎と膿胸 それまで健康であった人の肺炎の原因として、A 群レンサ球菌は一般的に頻度の高いものではない。発症は急な場合もあり、漸進的な場合もある。胸膜炎性胸痛、発熱、悪寒、呼吸困難が特徴的な症状である。咳嗽は通常みられるが、顕著ではない場合が多い。A 群レンサ球菌性肺炎のおよそ半数に胸膜滲出液が認められる。肺炎球菌性肺炎に典型的に認められる肺炎経過中の無菌性滲出液とは異なり、レンサ球菌性肺炎に伴う滲出液はほとんど常に菌で汚染されている。

る。膿胸は通常最初の胸部 X 線撮影で証明されるが、急速に拡大する場合がある。このような滲出液はドレナージにより速やかに排除すべきである。なぜならば急速に小胞を形成し、開胸術による除去を必要とするような慢性的線維形成反応をきたすからである。

菌血症、産褥敗血症、およびレンサ球菌性毒素性ショック症候群
A 群レンサ球菌性菌血症は通常、検出可能な局所感染に伴ってみられる。菌血症が特に合併症のない咽頭炎から生じることがほとんどない。蜂巣炎や肺炎ではときとしてみられることがあり、壊死性筋膜炎には比較的頻繁に認められる。はっきりとした感染巣のない菌血症は、心内膜炎、潜在性膿瘍、あるいは骨髄炎の可能性を疑わせる。心内膜炎、髄膜炎、敗血症性関節炎、骨髄炎、腹膜炎、内臓膿瘍などのさまざまな感染病巣が、レンサ球菌性菌血症に続発する可能性がある。

A 群レンサ球菌はときとして分娩の感染性合併症、通常は子宮内膜炎とそれに伴う菌血症の原因となることがある。抗菌薬が使用されるようになるまで、産褥敗血症 puerperal sepsis は一般的に A 群レンサ球菌を原因としていた。今日では B 群レンサ球菌が原因となることが多い。A 群レンサ球菌による院内感染産褥熱の流行のいくつかは、出産に立ち会った無症候性保菌者に由来していることがつきとめられている。保菌部位は皮膚、咽頭、肛門、膣などである。

1980 年代後期から、ショックと多臓器不全を伴う A 群レンサ球菌感染患者の症例報告がいくつかなされている。ブドウ球菌性毒素性ショック症候群 toxic shock syndrome (TSS) と共通する点があるため、この症候群はレンサ球菌性 TSS と呼ばれるようになった。1993 年にレンサ球菌性 TSS の判定基準が提案された(表 130-4)。この疾患の一般的特徴として、発熱、血圧低下、腎障害、呼吸促迫症候群が含まれる。さまざまな型の紅斑が報告されているが、通常、紅斑は発生しない。異常検査値として、白血球分画における著明な核の左方移動と未熟顆粒球の増加、低カルシウム血症、低アルブミン血症、血小板減少がみられる。血小板減少は発病後 2 日目ないし 3 日目にさらに進行してくる。ブドウ球菌性 TSS とは対照的に、レンサ球菌性 TSS の患者は大部分が菌血症を呈している。菌血症に関連する感染として最もよくみられるのは軟部組織感染(壊死性筋膜炎、筋炎、または蜂巣炎)である。しかし、肺炎、腹膜炎、骨髄炎、子宮筋層炎など、その他多くの関連する局所感染も報告されている。レンサ球菌性 TSS の死亡率は 30% 以上にも及び、多くはショックや呼吸不全に起因している。この症候群は急速に進展して致死性転帰をとるため、早期診断が不可欠である。治療として、抗菌薬療法に加えて積極的な補液、昇圧薬投与、人工呼吸管理、そして壊死性筋膜炎を伴う場合は外科的デブリードマンを行うべきである。特定の患者がなぜこのような劇症候群に進展するのかは正確にはわかっていない。TSS 患者から分離されたレンサ球菌株についての初期の研究では、発熱性外毒素 A の産

生との密接な関連が証明された。しかし、その後の症例報告では一貫した結果が得られていない。発熱性外毒素 A やその他のいくつかのレンサ球菌外毒素はスーパー抗原として作用し、T リンパ球からの炎症性サイトカインの放出を誘導する。レンサ球菌性 TSS における発熱、ショック、臓器不全は、部分的にはスーパー抗原によって誘導されたサイトカイン放出による全身的な影響を反映している可能性がある。

RX 治療 レンサ球菌性 TSS で発熱性外毒素あるいはその他のレンサ球菌毒素が関与している可能性を考慮して、clindamycin による治療を推奨する専門家がいます(表 130-3)。彼らは clindamycin のもつ直接的蛋白合成阻害作用が、細胞壁合成阻害薬である penicillin よりも毒素産生を速やかに停止させるため、より効果的であると主張している。レンサ球菌性筋炎のマウス実験モデルでは、penicillin 投与群よりも clindamycin 投与群の生存率が高く、この見解を支持している。このマウスモデルに対応するようなヒトの感染での治療データはない。A 群レンサ球菌の clindamycin に対する耐性はまれであるが(米国での分離株の 2% 未満)、報告はなされている。したがって、きわめて重症な患者の初期治療に clindamycin を使用する場合は、分離されたレンサ球菌株の抗菌薬感受性が判明するまでは penicillin も同時に投与すべきである。

免疫グロブリン製剤はレンサ球菌毒素の効果を中和する抗体を保有しており、レンサ球菌性 TSS に対する補助療法として免疫グロブリンの静脈内投与が用いられている(表 130-3)。一部に免疫グロブリン静脈内投与が臨床的に有効であったとする報告があるが、前向きランダム化比較試験はまだ報告されていない。

予防 A 群レンサ球菌に対する市販のワクチンはない。26 種の M 蛋白型のエピトープを含む組換え型ペプチドワクチンが、ボランティアを対象に第 I 相および第 II 相の臨床試験に入っている。初期の結果では、このワクチンは副作用が少なく M 蛋白型特異的抗体の産生を誘導することが示された。

家庭内で侵襲性の A 群レンサ球菌感染症(例えば、菌血症、壊死性筋膜炎、レンサ球菌性 TSS)の患者に接触した場合、侵襲性感染症を発症するリスクは一般人よりもはるかに高くなる。発端患者と同室で 1 日 4 時間以上すごした場合、A 群レンサ球菌の無症候性咽頭定着が 25% に検出された。しかしながら、侵襲性感染症患者に接触した人に抗菌薬を予防投与することは一般的には推奨されない。なぜならば、たとえ効果があつたとしても、1 人の発症予防のために数百人もの治療を要することになってしまうからである。

C 群および G 群レンサ球菌

C 群および G 群レンサ球菌は β 溶血性であり、ときに A 群レンサ球菌と同様のヒト感染症の原因になる。血液寒天培地上で小さなコロニー (<0.5 mm) を形成する株は、一般的に *S. milleri* 群 (*S. intermedius*, *S. anginosus*) である(下記「ピリダンスレンサ球菌」参照)。ヒト由来の C 群および G 群レンサ球菌で大きなコロニーを形成する株は、現在では *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* の 1 菌種と考えられている。これらの菌種は咽頭炎、蜂巣炎、軟部組織感染、肺炎、菌血症、心内膜炎、敗血症性関節炎と関連している。産褥敗血症、髄膜炎、硬膜外膿瘍、腹腔内膿瘍、尿路感染、新生児敗血症も報告されている。C 群または G 群レンサ球菌による菌血症は、高齢患者や慢性疾患患者に最も多くみられ、はっきりとした局所感染巣がなくても発生するので、心内膜炎に起因している可能性が考えられる。敗血症性関節炎は、ときとして多関節を侵し、心内膜炎を合併している可能性があるが、合併していなくても発生する。Lancefield 分類の C 群に属する別の菌種が家畜(特にウマやウシ)の感染の原因となっている。動物との接触や

表 130-4 レンサ球菌性毒素性ショック症候群の判定基準案。

- I. A 群レンサ球菌 (*Streptococcus pyogenes*) の分離
 - A. 正常では無菌的な部位から
 - B. 非無菌的な部位から
- II. 重症であることの指標となる臨床徴候
 - A. 低血圧 に加えて
 - B. 下記症候から 2 つ以上
 1. 腎障害
 2. 凝固障害
 3. 肝機能障害
 4. 急性呼吸促迫症候群
 5. 後に脱落する場合がある全身性の紅色斑状発疹
 6. 壊死性筋膜炎または筋炎を含む軟部組織壊死、または壊疽

判定基準の IA, IIA, IIB を満たす症例を確定症例とする。IB, IIA, IIB を満たし、その他に疑うべき病因が認められない症例は、疑い症例とする。
出典: Working Group on Severe Streptococcal Infections, JAMA 269:390, 1993 より改変

低温殺菌処理をしていない牛乳の摂取により、ヒトへの感染も起こりうる。このような人獣共通感染症の病原体には、*S. equi subsp. zooepidemicus* や *S. equi subsp. equi* などがある。

R 治療 C群およびG群レンサ球菌による感染の治療には penicillin が第1選択薬である。抗菌薬治療はA群レンサ球菌による類似の症状に対するものと同様である(表130-3)。菌血症または敗血症性関節炎の患者に対しては、penicillin (1回200万~400万単位を4時間ごと)の静注を行う。C群およびG群レンサ球菌はすべてペニシリン感受性である。ほとんどすべての分離株が *in vitro* で0.03 μg/mL以下の濃度で抑制されるが、ときとして耐性菌が存在する場合がある。耐性菌は低濃度の penicillin でも抑制はされるが、殺菌するにはかなり高い濃度が必要とされる。耐性菌の臨床的な意義については不明である。C群およびG群レンサ球菌による心内膜炎あるいは敗血症性関節炎の治療に対し、penicillin 単独では十分反応しない患者が存在するため、gentamicin (腎機能が正常な患者に対し、1回1 mg/kgを8時間ごと)の追加をすすめる専門家がいます。しかし、併用療法が penicillin 単独の治療よりも優れているかどうかは、まだ示されていない。関節の感染に対しては、治癒に至るまでに頻回の吸引や開放性ドレナージおよびデブリードマンが必要となる。治療に対する反応は遅く、衰弱している患者や複数の関節が侵されている患者では特に、この傾向がみられる。人工関節の感染では、抗菌薬療法に加え、ほとんど常に人工関節の除去が必要となる。

B群レンサ球菌

Lancefield 分類のB群に属するレンサ球菌は、最初は乳牛の乳房炎の原因菌として同定されたが、その後、ヒト新生児の敗血症や髄膜炎の主要な原因菌として認識されている。また、B群レンサ球菌はしばしば周産期の発熱の原因となり、ときとして妊娠していない成人女性にも重症感染症を起こす。1990年代にB群レンサ球菌の出生前スクリーニングが広く実施されるようになり、新生児感染の頻度は1,000例の出産に対し2~3例であったものがおよそ1例まで低下した。同時期において、慢性疾患をもった成人のB群レンサ球菌感染はこれよりも多く、侵襲性のB群レンサ球菌感染については、今日では新生児よりも成人が多くを占めている。B群レンサ球菌は *S. agalactiae*, 1菌種で構成されており、B群細胞壁多糖体抗原に対する特異抗血清により確実に同定できる。B群レンサ球菌分離株は、馬尿酸ナトリウム加水分解試験(99%の分離株が陽性)、胆汁エスクリン寒天培地での加水分解試験(99~100%が陰性)、bacitracin 感受性試験(92%が耐性)、CAMP 試験(98~100%が陽性)などの生化学的試験で暫定的に同定することができる。CAMP (Christie, Atkins and Munch-Petersen) 因子はB群レンサ球菌により産生されるホスホリパーゼで、いくつかの黄色ブドウ球菌株により産生されるβ溶血毒と相乗的な溶血作用を示す。その存在は、レンサ球菌分離株をβ溶血毒産生性のブドウ球菌株と交差的に血液寒天培地に画線塗布することで証明される。ヒト感染症の原因となるB群レンサ球菌は、抗原的に異なる9種類の多糖体の1つからなる莢膜で覆われている。莢膜多糖体は重要な病原因子である。莢膜多糖体に対する抗体は、同じ莢膜型をもつB群レンサ球菌に対し感染防御効果を示す(異なる莢膜型には示さない)。

■ 新生児感染

乳児のB群レンサ球菌感染は、その発症時期により2種類の病型に大別される。早期発症型感染は生後1週以内にみられ、平均すれば生後20時間で発症する。これらの新生児の約半数は出産時にB群レンサ球菌感染の徴候を示している。児は分娩経過中または分娩終了直前に母親の産道に定着しているレンサ球菌の感染を受ける。サーベイランスの結果では、5~40%の女性が膣または直腸にB群レンサ

菌を保有していることが示されている。母親が保菌者の場合には、自然分娩で出産した児の約50%に菌が定着するが、そのような児において、臨床的に明らかな感染に進展する割合はわずか1~2%である。早産や母親側の危険因子(分娩の遅延、妊娠合併症、発熱)がしばしば関与している。症状は他の新生児敗血症と同様である。典型的な徴候には呼吸促進、嗜眠、血圧低下がある。基本的に早期発症型の新生児はすべて菌血症を呈し、3分の1から2分の1は肺炎と呼吸促進症候群の両者またはそのいずれかであり、3分の1は髄膜炎である。

後期発症型感染は生後1週から3カ月の乳児にみられ、平均すれば生後3~4週で発症する。病原体は分娩中に(早期発症型と同様に)感染するか、生後、保菌している母親や新生児室の職員またはその他の感染源との接触を介して感染する。後期発症型感染では髄膜炎としての発症が最も一般的であり、ほとんどの症例において莢膜型Ⅲのレンサ球菌株が関与している。発熱、嗜眠、過敏性、哺乳力減退、痙攣が現れる。その他の種々の後期発症型感染には、特定の感染源が不明な菌血症、骨髄炎、敗血症性関節炎、顎下腺炎または耳介前方部腺炎を伴う顔面の蜂巣炎がある。

R 治療 penicillin はすべてのB群レンサ球菌感染に対する選択薬である。細菌性敗血症が疑われる患者に対し、細菌培養の結果が得られるまでの間、一般的に抗菌スペクトルの広い薬物による経験的治療法として ampicillin と gentamicin が投与される。もしB群レンサ球菌が分離された場合、多くの小児科医は臨床的な改善が明らかになるまで、数日間は penicillin あるいは ampicillin とともに、gentamicin の投与を継続する。菌血症または軟部組織感染の乳児には1日20万単位/kgの penicillin を分割して投与し、髄膜炎の乳児には1日40万単位/kgの penicillin を分割して投与する。髄膜炎に対しては少なくとも14日間の治療が必要で、それよりも早期に切り上げれば再発のリスクがある。

予防 早期産、早期破水(分娩の24時間以上前)、遅延分娩、発熱、絨毛膜羊膜炎の危険因子をもつ女性から生まれた乳児の間では、通常、B群レンサ球菌感染の頻度は非常に高い。新生児感染はふつう母親の産道が感染源となっているため、高リスク保菌者である母親の発見と、さまざまな形での抗菌薬療法または免疫療法によるB群レンサ球菌感染の予防努力がなされてきた。このような高リスクの母親に対して ampicillin や penicillin を分娩中に予防投与すれば、新生児感染のリスクは低下する。しかし、妊娠初期の膣の細菌培養は、分娩時の保菌状態を予測する指標としては不十分であり、分娩時の保菌状態を知ることの実際上の困難さが、この予防法に制約を与えてきた。CDCは妊娠35~37週時点での肛門周囲の菌定着に対し、膣下部と直腸肛門のスワブ培養によるスクリーニングをすすめている。培養陽性の女性、培養結果に関係なく以前に培養陽性となったことがある女性、新生児がB群レンサ球菌感染となった出産歴のある女性、妊娠中にB群レンサ球菌による細菌尿の既往のある女性に対しては、分娩中の抗菌薬予防投与がすすめられる。培養結果が不明でかつ、未熟児分娩(37週未満)、遅延破水(18時間以上)、あるいは分娩中に発熱している産婦も、分娩中の抗菌薬予防投与を受けるべきである。予防投与で推奨される処方法は、penicillin G 1回500万単位を投与し、その後1回250万単位を4時間ごとに出産まで投与する。ペニシリンアレルギーの既往歴をもつが、アナフィラキシーに関して高リスクと考えられない産婦には cefazolin を代替薬とする。中等度の過敏症の既往歴をもつ産婦に対しては、clindamycin または erythromycin による代用が考えられる。しかし、定着していた菌株がこれらの抗菌薬に感受性であることが示された場合に限られる。感受性試験の結果が得られないか、または耐性であることが示された場合は vancomycin を使

用すべきである。

保菌状態にある妊婦、あるいは新生児感染に対する危険因子をもつ妊婦の全員に対して予防的治療を行った場合、抗菌薬投与に付随するアレルギー反応のリスクと耐性菌の選択が妊婦と新生児の15~25%に生じることが予測される。まだ開発段階ではあるが、将来的にはB群レンサ球菌ワクチンがより優れた予防法を提供するであろう。経胎盤的に移入された母親の抗体により、新生児の体内でも抗体は防御効果を発揮できるレベルに達するので、出産可能な年齢の女性に対し妊娠前または妊娠中に接種することが可能なB群レンサ球菌ワクチンの開発に努力が払われている。B群レンサ球菌荚膜多糖体蛋白結合型ワクチンについて、安全でかつ高い免疫原性をもつことを示唆する結果が第I相臨床試験で得られている。

■ 成人の感染

特に病気がない成人における大多数のB群レンサ球菌感染は妊娠と分娩に関係している。最も一般的な分娩時の発熱は、ときとして心内膜炎あるいは絨毛膜羊膜炎の症候(腹部膨満と子宮または付属器の圧痛)を伴っている。血液培養と膣スワブ培養がしばしば陽性となる。菌血症は通常一過性であるが、ときとして髄膜炎や心内膜炎を起こすことがある。成人の感染で分娩に関連していない場合は、一般に高齢者や、糖尿病、悪性腫瘍など慢性の基礎疾患をもつ患者に多くみられる。ある程度の頻度で成人に認められる感染としては、蜂巣炎、軟部組織感染(感染のある糖尿病性皮膚潰瘍を含む)、尿路感染、肺炎、心内膜炎、敗血症性関節炎などがある。その他、報告されているものには、髄膜炎、骨髄炎、腹腔内膿瘍または骨盤膿瘍がある。侵襲性感染の最初の発症から数週ないし数カ月後の再燃または再発は、およそ4%の症例で報告されている。

RX 治療 B群レンサ球菌はA群レンサ球菌よりもpenicillinに対する感受性が低く、より高い投与量が必要とされる。重篤な局所感染(肺炎、腎盂腎炎、膿瘍)の成人には1日約1,200万単位のpenicillin Gを投与すべきである。心内膜炎または髄膜炎の患者には1日1,800万~2,400万単位を分割して投与する。ペニシリンアレルギーの患者にはvancomycinの選択が妥当である。

腸球菌およびその他のD群レンサ球菌

■ 腸球菌

Lancefield分類のD群には、現在では他のレンサ球菌から独立してEnterococcus属に分類された腸球菌enterococciと、腸球菌以外のD群レンサ球菌とが含まれている。腸球菌は6.5%食塩含有培地で増殖可能なことや、その他の生化学的性状により腸球菌以外のD群レンサ球菌と区別される。ヒトに対する病原性をもつ主要な腸球菌は、*E. faecalis*と*E. faecium*である。頻度は低いが、*E. casseliflavus*、*E. durans*、*E. gallinarum*やその他の腸球菌によっても類似の感染は起きている。これらの病原体は高齢者や抵抗力の弱くなった人に感染する傾向にある。これらの患者では粘膜上皮のバリアが破綻しているか、抗菌薬治療で正常細菌叢が変化してしまっている。腸球菌による尿路感染は非常に一般的で、特に抗菌薬による治療を受けていたり、尿路カテーテルが留置されている患者によくみられる。腸球菌は静脈内カテーテルを留置されている患者に発生する院内感染性菌血症の一般的な原因である。また、人工弁の有無にかかわらず、細菌性心内膜炎症例の10~20%は腸球菌を原因としている。腸球菌性心内膜炎の発現は急性の場合もあるが、通常は亜急性であり、弁破壊が急速に進行する。腸球菌はしばしば胆汁から分離され、胆嚢手術の感染性合併症や肝膿瘍に関与している。さらに、腸球菌は腸内細菌叢が関与する混合感染症(例えば、腹腔内膿瘍)、腹部手術創、糖尿病性足潰瘍からもしばしば分離される。このような混合感染症は腸球菌に効果のない抗菌

薬で治癒することも多いが、腸球菌が病巣において優位を占める場合、あるいは血液培養から分離された場合には、腸球菌に対する特異的な治療が必要となる。

RX 治療 腸球菌は他のレンサ球菌と異なり、penicillinやampicillin単独では、血液や組織において臨床的に到達する濃度では確実に殺菌できない。ampicillinは十分に高い尿中濃度に達するため、単純性の尿路感染に対しては適切な単独療法となる。*in vitro*の試験ではpenicillinまたはampicillinと、アミノグリコシド系薬との組み合わせが、大部分の腸球菌株に対し相乗的な殺菌効果を示すことが実証されたため、腸球菌による心内膜炎や髄膜炎には併用療法が推奨されている。処方にはpenicillin(1回300万~400万単位を4時間ごと)またはampicillin(1回2gを4時間ごと)と、中等量のgentamicin(腎機能が正常な患者に対し、1回1mg/kgを8時間ごと)を併用する。腸球菌性心内膜炎は少なくとも4週間は治療すべきで、症状が3カ月以上現れている場合、あるいは感染が人工弁に波及している場合には6週間治療すべきである。非心内膜炎性菌血症やその他の重篤な腸球菌感染症に対して、βラクタム系薬単独による治療の効果がgentamicinの追加により改善するか否かについては不明である。しかし、このような感染症(特に重症患者)に対する併用療法は、多くの感染症専門家が採用している。ペニシリンアレルギーの患者には、penicillinに代わってvancomycinをgentamicinとの併用に用いることができる。腸球菌はすべてのセファロスポリン系薬に対し耐性である。

重症感染からの腸球菌株については、薬物感受性試験はルーチンに行われるべきであり、その結果をもとに治療を修正する(表130-5)。大部分の腸球菌はstreptomycin耐性であり、薬物感受性試験で感受性であることが判明するまではstreptomycinを使用すべきでない。streptomycin耐性ほど蔓延してはいないが、最小発育阻止濃度minimum inhibitory concentration(MIC)が2,000μg/mLを超えるgentamicinに対する高度耐性は一般的である。gentamicinとstreptomycinの両者に対する耐性菌もよくみられるので、gentamicin耐性腸球菌にはstreptomycinの感受性試験を行うべきである。分離株がすべてのアミノグリコシド系薬に耐性を示した場合は、penicillinまたはampicillin単独での治療が奏効する可能性がある。高度耐性腸球菌による心内膜炎に対しては、高用量のampicillin(例えば、1日12g)の長期投与(少なくとも6週間)がすすめられる。

腸球菌は2種類のメカニズムによってペニシリン系薬に対して耐性となる。第1は、βラクタマーゼ(penicillinとampicillinに対する耐性を媒介する)の産生で、これは米国内の数カ所と他の国から分離された*E. faecalis*株について報告されている。腸球菌によって産生されるβラクタマーゼの量は、通常の薬物感受性試験による検出に対しては不十分な場合があるので、重症感染症からの分離株は発色性セファロスポリンchromogenic cephalosporinなどを用いて特異的にβラ

表130-5 薬物耐性腸球菌感染に対する治療選択肢

耐性様式	推奨される治療法
βラクタマーゼ産生	gentamicin+ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, imipenemまたはvancomycin
βラクタム耐性であるがβラクタマーゼ非産生	gentamicin+vancomycin
gentamicin高度耐性	streptomycin感受性株: streptomycin+ampicillinまたはvancomycin streptomycin耐性株: 効果の証明された治療法はない(ampicillinの持続注入、持続療法)
vancomycin耐性	ampicillin+gentamicin
vancomycin耐性かつβラクタム耐性	一律に効果を示す殺菌性薬物はない。linezolid(すべての腸球菌)またはquinupristin/dalfopristin(<i>E. faecium</i> のみ)

クタマーゼの産生をスクリーニングすべきである。βラクタマーゼ産生株に対する治療には vancomycin, ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanic acid, imipenem または meropenem が gentamicin との併用で使用できる。

第2のペニシリン耐性機序はβラクタマーゼを介さないもので、変異したペニシリン結合蛋白によるとされる。この内在性ペニシリン耐性は *E. faecium* 分離株間で一般的であり、βラクタム系抗菌薬に対し通常 *E. faecalis* 分離株よりも強い耐性を示す。中等度耐性 (penicillin と ampicillin に対する MIC が 16–64 μg/mL) の腸球菌は、高用量の penicillin または ampicillin を gentamicin と併用すれば感受性を示す可能性があるが、MIC が 200 μg/mL を超える株は、imipenem や meropenem も含めβラクタム系抗菌薬に対して、臨床的に到達できる濃度では耐性を示すことを考慮すべきである。vancomycin と gentamicin の併用は内在性βラクタム耐性機序をもつ高度耐性腸球菌の感染に対して推奨されている処方である。

vancomycin 耐性腸球菌 vancomycin-resistant enterococcus (VRE) は1980年代後期に臨床材料からの分離報告が最初になされたが、今日多くの病院で一般的になってきている。VanA, VanB, VanC の3つの主要な vancomycin 耐性表現型が報告されている。VanA 株は、vancomycin ならびに現在まだ米国では使用できない teicoplanin に対し高度耐性を示す。VanB 株、VanC 株は vancomycin に耐性を示すが、teicoplanin には感受性である。しかし、VanB 株は治療中に teicoplanin に対する耐性を獲得することがある。vancomycin とβラクタム系抗菌薬の両者に耐性を示す腸球菌に対して安定した殺菌効果を示す治療法は確立されていない。VRE に有効な新薬として quinupristin/dalfopristin と linezolid があり、米国においては、それぞれ1999年と2000年に使用が承認された。quinupristin/dalfopristin はストレプトグラミン系薬の合剤で、*in vitro* では *E. faecium* に対し静菌作用を示し、VRE にも有効であるが、*E. faecalis* やその他の腸球菌に対しては有効でない。quinupristin/dalfopristin の不利な点は、腸球菌に対する抗菌スペクトルが限られていることと、静脈炎と筋痛症の頻度が比較的高いことである。linezolid はオキサゾリジノン系抗菌薬で、VRE を含め、ほとんどすべての腸球菌に対し良好な静菌作用をもっている。限られた臨床経験からではあるが、linezolid は少なくとも quinupristin/dalfopristin と同程度に有効であることが示唆されている。とはいえ、linezolid のほうが好まれている。その理由は、linezolid がすべての腸球菌に対して広い抗菌活性をもっており、また非経口的にも経口的にも投与できる利便性にある。骨髄毒性 (特に血小板減少症) と末梢性ニューロパチーが主たる副作用である。その他に2つの抗菌薬、環状リポペプチドである daptomycin および tetracycline 類似のグリシルサイクリン系薬である tigecycline が、*in vitro* で VRE (*E. faecalis* と *E. faecium* の両者) に有効である。しかし、2006年5月の時点では、いずれも治療への適応が認められていない。

■ その他の D 群レンサ球菌

腸球菌以外の D 群レンサ球菌でヒトの感染の原因となる主要な菌種は *S. bovis* である。*S. bovis* による心内膜炎は、しばしば消化管の新生物 (特に結腸癌または結腸ポリープの頻度が高い) と関係しているが、その他の腹部病変との関連も報告されている。*S. bovis* 心内膜炎患者について潜在的な消化管病変を注意深く検索すると、60%以上の患者に異常が発見される。腸球菌と異なり、*S. bovis* のような腸球菌以外の D 群レンサ球菌は確実に penicillin 単剤で殺菌される。したがって penicillin が *S. bovis* 感染を治療するための第1選択薬である。

ビリダンスレンサ球菌およびその他のレンサ球菌

■ ビリダンスレンサ球菌

ビリダンスレンサ球菌 viridans streptococci は、性状を異にする多くのα溶血性レンサ球菌菌種によって構成され、細菌性心内膜炎の重要な病原体である (第118章)。*S. salivarius*, *S. mitis*, *S. sanguinis*, *S. mutans* などを含む数菌種のビリダンスレンサ球菌は口腔内常在菌の一部をなし、歯および歯肉に付着して生息している。いくつかの菌種は、う歯の形成に寄与している。

以前 *S. morbillorum* として知られていた菌は、遺伝子系統解析により *Gemella morbillorum* として *G. haemolysans* とともに別の属に分類された。これらの菌種はヒト宿主での存在部位や感染に伴う症候群の点においてビリダンスレンサ球菌と似ている。

一過性のビリダンスレンサ球菌性菌血症は、飲食、歯ブラシの使用、デンタルフロスの使用、その他の原因による小さな外傷により生じる。一過性の菌血症とそれに続く生体平滑面への付着が、これらの菌種が心内膜炎を好発する理由として考えられる (図118-1)。ビリダンスレンサ球菌はまた、しばしば副鼻腔炎、脳膿瘍、肝膿瘍の混合細菌叢の一部として分離される。

ビリダンスレンサ球菌性菌血症は、好中球減少症の患者、特に骨髄移植後または高用量の抗癌薬投与による好中球減少に伴って比較的頻繁に発生する。その一部は高熱とショックを伴う敗血症症候群に進展する。ビリダンスレンサ球菌による菌血症が発生しやすい危険因子として、trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX) の前投与、高用量 cytosine arabinoside による化学療法、制酸薬または抗ヒスタミン薬による治療、粘膜炎、そして著明な白血球減少症などがある。

S. milleri 群 (*S. intermedius* 群または *S. anginosus* 群とも呼ばれる) にはヒトに病原性のある3菌種、*S. intermedius*, *S. anginosus*, *S. constellatus* が含まれる。これらの菌種はビリダンスレンサ球菌と考えられることも多いが、溶血型 (α溶血、β溶血、非溶血) や感染に伴う症候群の点において、他のビリダンスレンサ球菌とはやや異なっている。*S. milleri* 群は一般に化膿性感染 (特に脳膿瘍、内臓膿瘍) や口腔気道関連の感染 (扁桃周囲膿瘍、肺膿瘍、膿胸など) を生じる。

Rx 治療 白血球減少を伴う菌血症の患者から分離されたビリダンスレンサ球菌株は、しばしばペニシリン耐性である。したがって、このような患者には感受性試験の結果が得られるまで、暫定的に vancomycin による治療を行う。これ以外の状況では、分離株は通常ペニシリン感受性である。

Abiotrophia 属菌 (栄養要求性変異レンサ球菌)

心内膜炎患者から分離されたレンサ球菌は、ときとして固形培地への継代培養ができない場合がある。このような変わった栄養要求性を示すレンサ球菌を実験室で増殖させるためには、チオール化合物、または活性型ビタミン B₆ (ピリドキサルまたはピリドキサミン) の添加が必要である。栄養要求性変異レンサ球菌はビリダンスレンサ球菌と類似の感染症の原因となるので、一般的にはビリダンスレンサ球菌に含められていた。しかしながら、16S リボソーム RNA 塩基配列の比較により、*A. defectivus* と *A. adjacens* の2菌種からなる独立した *Abiotrophia* 属に再分類された [訳注: 現在は *A. defectiva* 1菌種]。

Rx 治療 栄養要求性変異レンサ球菌による心内膜炎は、通常のビリダンスレンサ球菌による心内膜炎に比べ、治療の失敗と再発が多いようである。そのため同菌株による心内膜炎の治療には、penicillin に gentamicin (腎機能が正常な患者に対し、1回1 mg/kg を8時間ごと) を追加することがすすめられている。

その他のレンサ球菌

S. suis はブタの重要な病原体であり、ヒトでは職業的にブタに接する人に起こる髄膜炎の原因菌として報告されている。ヒトの感染に関連する *S. suis* 株は一般に Lancefield 分類の R 群抗血清と反応するが、ときとして D 群抗血清にも反応する。分離株は α 溶血性または β 溶血性を示し、ペニシリン感受性である。*S. iniae* は魚の病原体であるが、生きている魚や新鮮な魚を扱った人に感染を起こした報告がある。ヒトにおける最も一般的な感染の形態は手の蜂巣炎であるが、菌血症や心内膜炎も報告されている。嫌気性レンサ球菌 anaerobic streptococci (*Peptostreptococcus*) は、口腔、腸管、腔の正常細菌叢の一部である。→嫌気性レンサ球菌による感染については第 157 章参照。

(佐藤成大)

参考文献

- Bisno AL et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Clin Infect Dis 35:113, 2002
- Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. N Engl J Med 334:240, 1996
- Carapetis JR et al: The global burden of group A streptococcal diseases. Lancet Infect Dis 5:685, 2005
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. MMWR 51 (RR-11):1, 2002
- Gassas A et al: Predictors of viridans streptococcal shock syndrome in bacteremic children with cancer and stem-cell transplant recipients. J Clin Oncol 22:1222, 2004
- Gibbs RS et al: Perinatal infections due to group B streptococci. Obstet Gynecol 104:1062, 2004
- Jackson LA et al: Risk factors for group B streptococcal disease in adults. Ann Intern Med 123:415, 1995
- Kauffman CA: Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. J Antimicrob Chemother 51 (Suppl3):iii23, 2003
- Kaul R et al: Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome—a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. Clin Infect Dis 28:800, 1999
- The Prevention of Invasive Group A Streptococcal Infections Workshop Participants: Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of case patients and among postpartum and postsurgical patients: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis 35:950, 2002

131

William R. Bishai, John R. Murphy

ジフテリアおよびその他の *Corynebacterium* 感染症

ジフテリア

ジフテリア diphtheria は *Corynebacterium diphtheriae* により起こる鼻咽喉頭と皮膚の感染症である。毒素産生株によって産生された蛋白毒素により、全身症状、心筋炎、多発ニューロパチーを発症する。呼吸器ジフテリア respiratory diphtheria では咽喉頭に偽膜が形成される。毒素産生株は呼吸器ジフテリアの原因となることが多いが、毒素非産生株は一般に皮膚ジフテリア cutaneous diphtheria を起こす。近年、米国やヨーロッパではワクチンの普及により患者数は激減しているが、散発性の流行がときにみられる。集団予防接種が行われていないカリブ海諸国や中南米諸国、インド亜大陸では、いまだによくみられる疾患である。旧ソ連の新興独立国家で大流行が発生しており、アルジェリア、中国、エクアドルでも流行が起きている。

■ 病 因

C. diphtheriae は無莢膜性、非運動性、無芽胞性のグラム陽性桿菌である。菌体は特徴的な棍棒状で、漢字状とも表現される柵状の集合

体を典型的には形成している。*C. diphtheriae* を培養するのに推奨されている培地では、咽喉常在菌の存在下で *C. diphtheriae* を選択的に分離するために、亜テルル酸塩、コリスチン、またはナリジクスの添加が必要である。ヒトから分離される *C. diphtheriae* には毒素非産生株 (*tox*⁻) と毒素産生株 (*tox*⁺) が存在する。コリネバクテリオファージ β はジフテリア毒素をコードする構造遺伝子 (*tox*) を有しており、非常に近縁のコリネバクテリオファージにより、毒素非産生株が毒素産生株に変換される。さらに毒素非産生株から毒素産生株への溶原変換が起こることが示されている。毒素産生株は鉄濃度の低い条件で増殖した場合にジフテリア毒素を最も盛んに産生し、これがヒトに感染した際の病原機序と考えられている。

■ 疫 学

C. diphtheriae はおもに濃厚な接触がある状況で、エアロゾルを介して感染する。ヒトが主要な保菌者である。呼吸器ジフテリアの潜伏期間は2~5日であるが、曝露後10日を経て発症することもある。ワクチンが導入される以前は、10歳以上のほとんどが免疫を獲得していた。乳児は母体からのIgG抗体で守られているが、生後約6カ月以降は感受性となるため、おもに小児や免疫のない若年成人が発症していた。気候が温かな地域では年中みられるが、冬期に最も多い。

ジフテリア抗毒素とトキシイドワクチンの開発により、西欧諸国ではジフテリアはほぼ消滅している。米国での年間最大発生率は1921年、人口10万人に対して191件であったが、1980年以降は米国全土で年間5件に満たない。しかし米国北部、特にサウスダコタ州、オンタリオ州、ワシントン州には保菌者が依然存在する。小児期に接種したワクチンの効果は成人後には徐々に失われ、60歳代では30%の人が予防レベル以下の抗毒素価となっていると推定されている。ジフテリア流行の危険因子は高齢、ワクチン未接種に加えて、アルコール依存症、経済的弱者、過密な居住環境、アメリカ先住民である。1972~82年にシアトルで流行がみられた際には、皮膚ジフテリアを主体に1,100件の報告があった。1990年代には旧ソ連で大流行が発生し、15万件以上の発症と5,000件以上の死亡が報告された。この大流行にはクロニカルに関係のあるET8群の毒素産生株が関連していた。ET8群が産生する毒素に対して当時のトキシイドワクチンが有効であったことを考えると、効果的なワクチン接種を実施するための公衆衛生の基盤が欠如していたことが大流行の原因であったといえる。集団ワクチン接種により1998年から流行は終息に向かった。流行期間中は15~50歳の発生率が高かった。不安定な社会経済状況、移民、公衆衛生の悪化、度重なるワクチンの不足、ワクチン接種の遅れと発症例に対する治療の遅れ、大衆への教育の欠落が大流行に寄与していた。

皮膚ジフテリアは通常、外傷、アレルギー、自己免疫などによる皮膚病変に続発する二次感染症である。皮膚ジフテリアから分離される菌は、*tox* 遺伝子をもたずジフテリア毒素を産生しない株であることがほとんどである。熱帯地方では呼吸器ジフテリアよりも皮膚ジフテリアのほうがより一般的である。米国では呼吸器ジフテリアと違い、皮膚ジフテリアの報告義務はない。

ヨーロッパでは毒素非産生株が咽喉炎の原因となっている。同性愛の男性や薬物静注者の間でアウトブレイクが報告されている。

■ 病原性と免疫

C. diphtheriae の毒素産生株が産生するジフテリア毒素がおもな病原因子である。毒素は前駆体として合成され、535アミノ酸の単鎖蛋白として放出される。50%致死量(LD₅₀)は体重1kgあたり約100ngである。毒素は偽膜で産生され、血流に入って全身の組織に送られる。細胞表面の受容体(ヘパリン結合性の上皮増殖因子様前駆体)に結合すると、毒素は受容体を介したエンドサイトーシスにより内在化し、酸性化した早期エンドソームから細胞質に入り込む。*in vitro* で毒素はセリンプロテアーゼ的作用により、N末端側のフラグメントAとC