

症例報告**Toxic shock syndrome toxin-1 産生黄色ブドウ球菌による toxic shock syndrome 類似疾患の 2 例**

伊藤花菜, 川村陽一*, 田中麻須実*, 中村麻里*, 西村直人*, 高梨愛佳*,
松本 浩*, 川口裕之*, 野々山恵章*

防医大誌 (2018) 43 (4) : 177 - 182

要旨 : Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) は黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原の 1 種であり, toxic shock syndrome (TSS) をはじめとする全身性多臓器疾患の原因となるが, 一部の症例では TSS の診断基準を満たさず, 軽症で経過することが知られている。今回我々は, TSS 類似の臨床経過を示し, 創部から検出された黄色ブドウ球菌が TSST-1 産生株であった 2 例を経験した。症例 1 は 12 歳の男児。入院時, 発熱 3 日目であり, 全身の皮疹に加え, 左膝関節直下に膿疱を認めた。血液検査では好中球増多を伴う炎症反応の上昇を認めており, 蜂窩織炎と診断した。抗菌薬を投与した結果, 症状は消退した。症例 2 は 1 歳の男児。熱傷を受傷した 4 日後に発熱, けいれんを認め入院した。血液検査では好中球増多を伴う炎症反応の上昇を認めたことから, 熱傷に伴う細菌感染症を疑い, 抗菌薬の投与を開始した。その結果, 入院 3 日目には症状が消退した。2 例とも創部の培養から黄色ブドウ球菌が検出され, TSST-1 産生能を有することが確認された。熱傷や外傷等が先行し, その後に発熱や全身の皮疹, 多臓器障害を認めた場合には, スーパー抗原性疾患の可能性を考慮し, 創部の培養提出および TSST-1 測定を行いつつ, 早期から抗菌薬治療を開始する必要がある。

索引用語 : TSST-1 / スーパー抗原 / TSST-1-mediated exanthematous disease

緒 言

黄色ブドウ球菌は複数の毒素を産生するグラム陽性球菌であり, staphylococcal enterotoxin (SEA, SEB など) による食中毒の他, exfoliative toxin によるブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) など, 多彩な病態を呈する¹⁾。TSST-1 は黄色ブドウ球菌が産生するスーパー抗原の 1 種であり, TSS をはじめとする全身性多臓器疾患の原因となることが知られている²⁾。ただし, 一部には TSS の診断基準を満たさず, 軽症で経過する症例も報告されている³⁻⁶⁾。我々は, TSS 類似の臨床経過を示し, 創部から検出された黄色ブドウ球菌が TSST-1 産生株であったも

のの, 低血圧等の循環動態の異常なく軽症で経過した 2 例を経験したので報告する。

症 例**1. 12 歳, 男児。**

主訴 : 発熱, 発疹。

現病歴 : 入院 2 日前から発熱, 嘔吐を認め他院で感冒と診断された。翌日には全身に紙やすり様の発疹を認めるようになり, 発熱も持続したため当院に入院した。

既往歴 : 特記事項なし。

入院時現症 : 体重 42.1kg, 体温 39.2°C, 呼吸数 30/分, 心拍数 139/分, 血圧 139/66mmHg。

意識は清明で、眼球結膜充血、いちご舌、頸部リンパ節腫脹、BCG接種部位周囲の発赤に加え、全身に粟粒大の紅斑を認めた。また、左膝関節伸側の虫刺症部位には波動を伴う2 cm大の膿疱を形成していた(図1)。

入院時検査所見(表1):血液検査では白血球増多やCRPの著明な上昇を認めた他、血清NaとAlbが低下していた。また、咽頭アデノウイルスおよび溶連菌の迅速検査はいずれも陰性であった。その他、左膝膿疱部の皮膚培養から、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)を検出した。

入院後経過(図2A):蜂窩織炎と診断し、抗菌薬(Sulbactam / Ampicillin)の静注を開始



図1. 左下腿前面の虫刺症部位(症例1)
左下腿前面に直径2 cmの膿疱形成を認め、内部には黄色の液体が貯留していた。

表1. 入院時検査所見

		症例 1	症例 2
〈血算〉			
WBC	(/μl)	14,400	13,400
Neutro	(%)	95.7	67.0
Band	(%)	-	35.0
Hb	(g/dl)	14.7	11.6
Plt	(×10 ⁴ /μl)	19.2	25.9
〈生化学〉			
T-Bil	(mg/dl)	1.3	0.86
AST	(U/l)	27	43
ALT	(U/l)	35	22
LDH	(U/l)	254	293
Alb	(g/dl)	3.3	4.1
CK	(U/l)	78	65
BUN	(mg/dl)	16	24
Cr	(mg/dl)	0.82	0.34
Na	(mEq/l)	130	133
K	(mEq/l)	4.2	4.0
Cl	(mEq/l)	92	98
〈免疫〉			
CRP	(mg/dl)	18.0	5.6
〈静脈血液ガス〉			
pH		7.399	7.143
pCO ₂	(mmHg)	42.3	44.2
HCO ₃ ⁻	(mmol/l)	25.6	14.5
BE	(mmol/l)	1.1	-13.8
Lactate	(mmol/l)	32.0	45.0

したところ、入院2日目には解熱し、当初認められた皮膚粘膜炎も消退した。経過中の血液検査でも炎症反応が低下傾向であることを確認し、入院7日目に退院した。退院の時点から抗菌薬を内服薬（Amoxicillin / Clavulanate）に切り替え、計10日間の抗菌薬治療を行った。なお、

入院時の皮膚培養から検出されたMSSAが、TSST-1産生株であることを確認した。本症例では発熱や発疹等の経過からTSSが疑われたものの、血圧低下をはじめとする循環の異常は認められなかった。

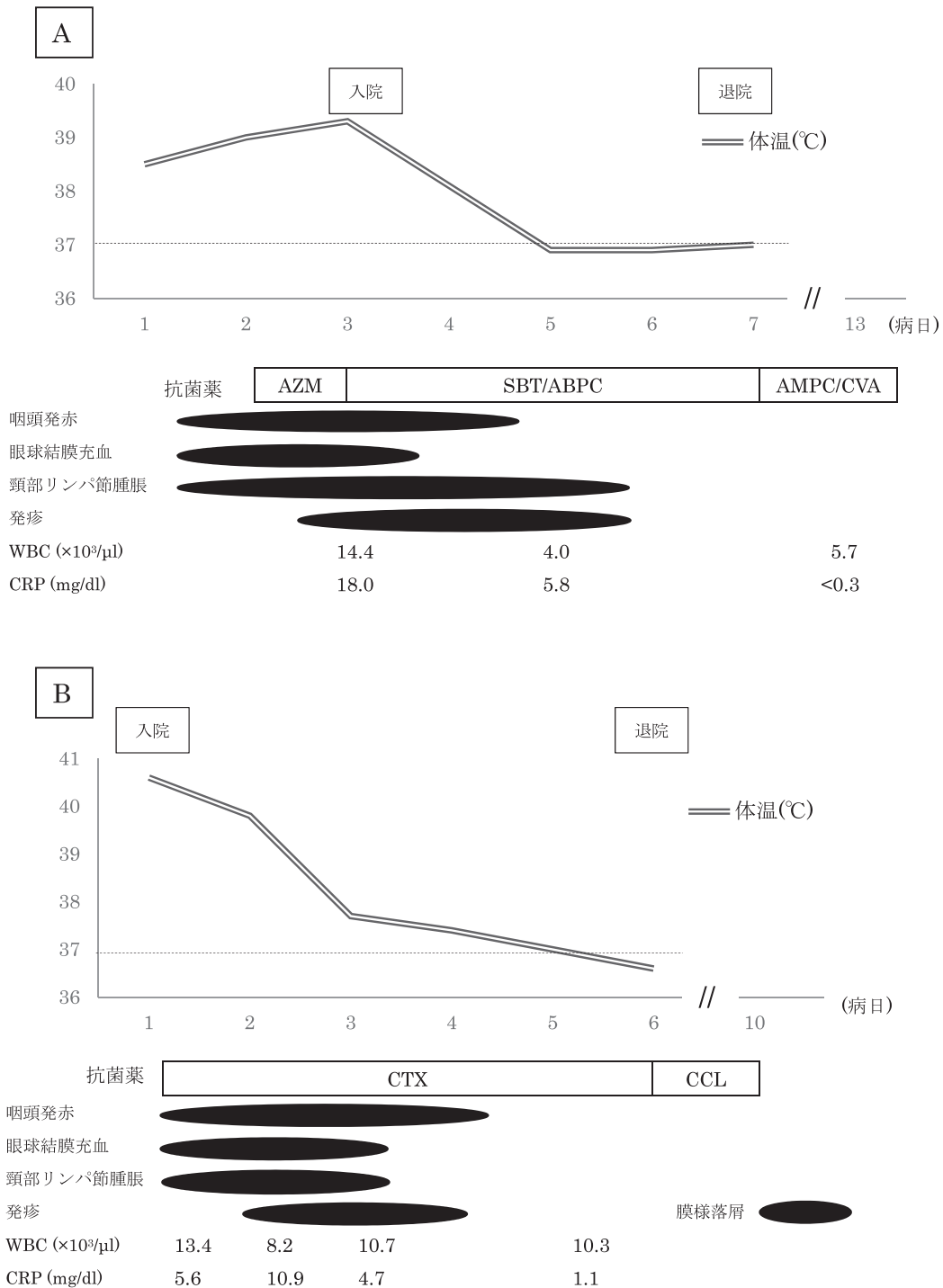


図2. 臨床経過 (A: 症例1, B: 症例2)
 AZM, Azithromycin; SBT/ABPC, Sulbactam/Ampicillin;
 AMPC/CVA, Amoxicillin/Clavulanate; CTX, Cefotaxime; CCL, Cefaclor

2. 1歳, 男児。

主訴：発熱, けいれん, 意識障害。

現病歴：入院4日前に体幹に熱傷(I度6%, II度4%)を受傷して以降, 当院皮膚科で治療を受けていた。熱傷から4日後に40℃の発熱を認め, 左右対称の全般性強直間代発作が出現した。けいれんは約4分間で頓挫したが, その後も意識障害が遷延したため入院した。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：熱性けいれん, てんかんの家族歴なし。

入院時現症：体重11.4kg, 体温40.1℃, 呼吸数39/分, 心拍数194/分, 血圧101/55mmHg。

意識レベルはJCSⅢ-100で, 眼球結膜充血と, 咽頭発赤, 頸部リンパ節腫脹を認めた。また, 前胸部～腹部にかけて, 体表面積の約10%に相当する皮膚のびらん形成を認めた。

入院時検査所見(表1)：血液検査では好中球優位の炎症反応上昇および血清Na低下を認めたものの, 症例1と同様に肝機能障害は認めなかった。また, 血液ガスでは代謝性アシドーシスを認めた。さらに, 熱傷部位の皮膚培養からはMSSAが検出され, 後にこのMSSAがTSST-1産生株であったことを確認した。

入院後経過(図2B)：入院当日から下痢傾向となり, 翌日にはいちご舌や全身の紅斑が出現した。当初, 細菌感染症を疑って抗菌薬(Cefotaxime)の静注を開始したところ, 抗菌薬開始4日目には解熱した他, 血液検査でも炎症反応は低下し, 皮膚粘膜症状も消失した。入院6日目に退院し, 計10日間の抗菌薬治療を行った。なお, 退院後に手指の膜様落屑が認められたものの, 血圧低下をきたすことなく経過した。

考 察

黄色ブドウ球菌が関与する全身性の皮膚疾患には, 外毒素によるSSSSの他, TSST-1をはじめとするスーパー抗原によって惹起されるTSSなどのスーパー抗原性疾患が知られている⁷⁻⁹⁾。強力なT細胞刺激作用を有するスーパー抗原は, 抗原提示細胞上のMHC class II分子と, ある特定のVβ領域を保有するT細胞受容体を直接架橋することにより, そのVβ受容体を発現するT細胞の全て, すなわち非常に多くのT細胞

を一気に活性化させることが知られている。これにより, TNFやIFN-γ, IL-1, IL-6といった種々の炎症性サイトカインが産生されることで多様な病態を引き起こし, 重症化につながる^{9,10)}。

TSST-1が関与する病態として, 新生児では新生児TSS様発疹症(NTED)が, また成人ではTSSが知られている⁹⁾。NTEDは新生児に生じる全身の紅斑で, 発熱, 血小板減少に加えてCRP陽性を伴うが, 血圧低下や多臓器不全は生じない。これに対して, TSSは発熱, 皮膚の発赤と回復期における皮膚の落屑, 低血圧の他, 多臓器不全を呈して重症化する⁹⁾。両疾患においては, TSST-1に対するVβ2陽性T細胞の反応性が異なる。すなわち, Vβ2陽性T細胞はTSST-1により活性化された後, 急速に減少して1か月後には末梢血中から消失する。一方, TSSの患者血中のVβ2陽性T細胞は長期にわたって増幅し, その後, 徐々に正常値に戻るとされている¹¹⁻¹³⁾。これらの違いが, 臨床症状や重症度の違いと関連していると考えられる。

これとは別に近年, SSSSやNTED, TSSのいずれの診断基準も満たさない軽症例が報告され, TSST-1-mediated exanthematous diseaseという疾患概念が提唱された⁴⁾。この疾患概念に該当する症例の特徴として, (1)蜂窩織炎や熱傷が先行すること, (2)TSST-1が検出されること, (3)低血圧を伴わないことが挙げられる。これらの特徴を満たす過去の報告例と, 自験例と比較した³⁻⁶⁾(表2)。その結果, 男児例が多い傾向にあった他, 発症年齢は乳児例から年長児例まで多岐にわたっていた。また, 大部分の症例において先行するエピソードがあり, 全身性の症状を呈していたものの, いずれの症例でも血圧低下は認められなかった。また, 抗菌薬治療によって軽快した他, 全例で病変部位の培養からTSST-1を産生する黄色ブドウ球菌が検出されていた。

今回, TSSを発症せず軽症で推移した原因について考察した。まず, 前述のようなTSST-1に対するVβ2陽性T細胞の反応性が, TSSやNTEDとも異なり, 本疾患の病態に特異的なパターンを示している可能性がある。次に, TSSやNTEDは抗TSST-1抗体が低値の症例において発症するとの報告があることから¹⁴⁾, 抗

表2. 過去の報告例 (TSST-1-mediated exanthematous disease) と自験例との比較

	Moriguchi et al. ³⁾			Sato et al. ⁴⁾	Imai et al. ⁵⁾	Nadal et al. ⁶⁾	自験例	
年齢、性別	4歳 女	11歳 男	12歳 男	9か月 男	3か月 男	8歳 男	12歳 男	1歳 男
先行診断	蜂窩織炎	熱傷	熱傷	熱傷	不明	虫刺症	虫刺症	熱傷
WBC (×10 ³ /μl)	17.6	18.3	17.8	5.2	15.1	12.2	14.4	13.4
(Neutrophil)	(82%)	(91%)	(88%)		(45.5%)	(Band 45%)	(95.7%)	(67.0%)
PLT (×10 ⁴ /μl)	31.0	31.7	24.7	21.4	44.5	15.0	19.2	25.9
CRP (mg/dl)	3.2	7.6	5.8	3.7	3.3	5.3	18.0	5.6
AST (U/l)	128	30	17		22	正常	27	43
ALT (U/l)	64	16	12		17	正常	35	22
CK (U/l)	2,851	109	62				92	65
Vβ2 陽性 T 細胞比率*	15.0%	11.5%	11.7%	13.5%				
血圧 (mmHg)	86/49	83/51	95/55			105/75	139/66	101/55
発熱 (°C)	40.0	38.9	39.9	39.9	+	>39	39.2	40.1
皮疹	+	+	+	+	+	+	+	+
落屑	-	-	-	-	+	+	-	+
消化器	+	-	+	-	-	+	+	+
粘膜	+	+	+	-	-	+	+	+
抗菌薬	FMOX	FMOX	CTR	CEZ	ABPC	MFIPC	AZM	CTX
				PAPM/BP			SBT/ABPC	CCL
							AMPC/CVA	
起因菌	MSSA	MSSA	MSSA	MRSA	MRSA	S.aureus	MSSA	MSSA
TSST-1 産生	+	+	+	+	+	+	+	+

FMOX, Flomoxef; CTRX, Ceftriaxone; CEZ, Cefazolin; PAPM/BP, Panipenem/Betamipron; ABPC, Ampicillin; MFIPC, Flucloxacillin; AZM, Azithromycin; SBT/ABPC, Sulbactam/Ampicillin; AMPC/CVA, Amoxicillin/Clavulanate; CTX, Cefotaxime; CCL, Cefaclor
MSSA, Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

空欄は検査所見等の記載なし

*: 末梢血中の CD4 陽性 T 細胞における活性化 Vβ2 陽性 T 細胞の占める割合 (正常値: <10%)³⁾

TSST-1 抗体価の関与が考えられた。自験例では Vβ2 陽性 T 細胞, 抗 TSST-1 抗体のいずれも測定できていないが, 表 2 に示すように, 過去の報告例では活性化した Vβ2 陽性 T 細胞の比率が正常値 (<10%) よりも増加していた^{3, 4)}。したがって, TSST-1 に暴露された時点での Vβ2 陽性 T 細胞の反応性や抗 TSST-1 抗体の保有量, および感染後の抗体産生量が臨床症状や重症度に関連した可能性を考えた⁹⁾。さらに, TSS の治療には抗菌薬が必須であり, 治療が遅れた場合, 症状は急速に進行し重症化することが知られている。Courjon ら⁷⁾ は TSS 症例に対しては抗菌薬を投与することで, toxin 産生を抑制し, 結果として TSS の予後が改善されることを報告している。自験例においても発症早期に抗菌薬投与がなされた結果, TSS への進展が抑制された可能性が示唆された。

結 語

TSST-1 産生黄色ブドウ球菌による軽症の発疹症 2 例を経験した。熱傷や外傷等の先行するエピソードに加え, 発熱や全身の皮疹, 多臓器障害を認めた場合には, スーパー抗原性疾患を疑い, 創部の培養提出および TSST-1 測定を行い, 早期から抗菌薬治療を開始する必要がある。

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 堀越裕歩: ブドウ球菌感染症. 小児内科 46 増刊: 835-840, 2014.
- Todd, J., Fishaut, M., Kapral, F. and Welch, T.: Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I *Staphylococci*. *Lancet* 2: 1116-1118, 1978.
- Moriguchi, N., Kano, T., Yoshimatsu, Y. and Yanagida, H.: Mild forms of toxic shock syndrome toxin-1-mediated exanthematous disease related to *Staphylococcus aureus* infection. *J. Infect. Chemother.* 22: 571-573, 2016.
- Sato, A., Nakano, Y., Inaba, A., Fukushima, R., Ito, M., Shiga, K., Sugai, K., Sakon, T., Tateishi, I. and Funabiki, T.: Toxic shock syndrome toxin-1-mediated exanthematous disease in a burned infant. *Pediatr. Int.* 49: 403-405, 2007.
- Imai, C. and Uchiyama, M.: Infantile exanthematous disease with elevated anti-toxic shock syndrome toxin-1 antibody: related to toxic shock syndrome toxin-1? *Pediatr. Int.* 42: 178-180, 2000.
- Nadal, D., Hunziker, U.A., Bauersfeld, U., Pfister, H. and Hitzig, W.H.: Infection with *Staphylococcus aureus* producing toxic shock syndrome (TSS) toxin-1 without TSS. *Eur. J. Pediatr.* 148: 318-319, 1989.
- Courjon, J., Hubiche, T., Phan, A., Tristan, A., Bes, M., Vandenesch, F., Etienne, J., Del Giudice, P. and Gillet, Y.: Skin findings of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated infection in relation to toxin encoding genes. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32: 727-730, 2013.

- 8) Macias, E.S., Pereira, F.A., Rietkerk, W., and Safai, B.: Superantigens in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.* **64**: 455-472, 2011.
- 9) 阿部 淳: スーパー抗原と小児疾患. 医学のあゆみ **206**: 533-537, 2003.
- 10) 内山竹彦: トキシックショック症候群や泉熱らの細菌感染症の発症機序の解析. *Modern Media* **59**: 173-180, 2013.
- 11) Takahashi, N., Kato, H., Imanishi, K., Miwa, K., Yamanami, S., Nishida, H. and Uchiyama, T.: Immunopathophysiological aspects of an emerging neonatal infectious disease induced by a bacterial superantigen. *J. Clin. Invest.* **106**: 1409-1415, 2000.
- 12) Takahashi, N., Kato, H., Imanishi, K., Ohki, T., Uehara, R., Momoi, M.Y., Nishida, H. and Uchiyama, T.: Change of specific T cells in an emerging neonatal infectious disease induced by a bacterial superantigen. *Microbiol. Immunol.* **53**: 524-530, 2009.
- 13) Dateki, S., Kumamoto, T., Takayanagi, T., Ohki, T., Takahashi, N. and Moriuchi, H.: Differential T-cell response in a young child and neonates with toxic shock syndrome. *Pediatr. Int.* **51**: 155-156, 2009.
- 14) 岡田隆滋, 古川正強, 三和敬史, 酒井ルミ子, 杉山純一: 毒素産生黄色ブドウ球菌による新たな新生児発疹性疾患 分離菌の外毒素産生性と抗毒素抗体保有状況について. 感染症学雑誌 **73**: 893-900, 1999.

Toxic shock syndrome-like disease due to toxic shock syndrome toxin-1-producing *Staphylococcus aureus*: A report of two cases

Kana ITO, Yoichi KAWAMURA*, Masumi TANAKA*, Mari NAKAMURA*, Naoto NISHIMURA*, Aika TAKANASHI*, Hiroshi MATSUMOTO*, Hiroyuki KAWAGUCHI* and Shigeaki NONOYAMA*

J. Natl. Def. Med. Coll. (2018) **43** (4) : 177 – 182

Abstract: Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1), a superantigen produced by *Staphylococcus aureus*, causes toxic shock syndrome (TSS), characterized by multiple organ disorder. In some patients, TSST-1 causes a mild clinical course, not fulfilling the criteria for TSS. We report two cases of such TSS-like disease, from which TSST-1-producing *Staphylococcus aureus* was isolated. Case 1 was a 12-year-old male with a three-day history of pyrexia, systemic erythema, and pustule on the left lower thigh. Laboratory analyses revealed neutrophilia and marked inflammation. He was diagnosed with cellulitis, and his symptoms improved following antibiotic therapy. Case 2 was a 1-year old male with burn. During the next four days, he had febrile convulsion and was admitted to our hospital. Blood test revealed elevated acute inflammatory markers with neutrophilia and bacterial infection was suspected. On the third day of hospitalization, his symptoms cleared up following antibiotic treatment. *Staphylococcus aureus* was isolated from their wounds and was identified as a TSST-1-producing strain in both cases. Superantigen-related diseases should be considered in case of burn or external injury that proceeds to fever, skin rash, or multi-organ dysfunction; bacterial culture of the wound region or examination of TSST-1 should be performed.

Key words: TSST-1 / superantigen / TSST-1-mediated exanthematous disease