

【ケーススタディ・第26回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

背部の膿瘍を契機に発症した Staphylococcal Toxic Shock Syndrome の1例

発表者：名取洋一郎¹⁾・横田 和久¹⁾・古川 恵一¹⁾コメンテーター：舘田 一博³⁾・三嶋 廣繁⁴⁾・笠原 敬⁵⁾古川 恵一¹⁾司 会：大曲 貴夫²⁾¹⁾ 聖路加国際病院内科・感染症科*²⁾ 国立国際医療研究センター感染症内科³⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座⁴⁾ 愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学⁵⁾ 奈良県立医科大学感染症センター

(平成25年6月4日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：44歳, 女性。

主訴：悪寒・戦慄を伴う発熱。

現病歴：2011年3月11日に背部に違和感を伴う腫瘍を自覚。3月17日に39℃台の発熱と咽頭痛, 全身倦怠感あり。3月21日悪寒・戦慄を伴う発熱を認め, 下痢, 動悸もあり, 救急外来受診して感染症科に入院した。

既往歴：特記事項なし。

社会歴：会社員, 未婚。

喫煙歴：なし。

飲酒歴：機会飲酒。

アレルギー：薬剤なし, 食物なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

内服薬：なし。

身体所見：意識清明, 体温39.5度, 血圧75/46 mmHg, 脈拍数166/分・整, 呼吸数32/分, 酸素飽和度93% (室内気)。

頭頸部：眼瞼結膜・眼球結膜に充血あり, 口腔内咽頭発赤あり, 頸部リンパ節触知せず。

胸部：心音：異常なし, 呼吸音：異常なし。

腹部：平坦, 軟, 圧痛なし, 肝脾腫なし。

背部：左背部に3 cm大, 圧痛・発赤を伴う皮下腫瘍あり。(画像供覧)

皮膚：体幹・四肢にびまん性に広がる潮紅・浮腫あり(写真1~6)。

検査所見：

血算：WBC 34,200/ μ L (Myelo 4.5%, Meta 6.5%, Ne 83.5%, Eos 2.0%, Ly 1.5%, Mono 2.0%), Hb 13.0 g/dL, Ht 37.4%, PLT 122×10^3 / μ L

生化学：TP 3.2 g/dL, Alb 1.8 g/dL, BUN 19.5 mg/dL,

Cr 0.86 mg/dL, AST 251 IU/L, ALT 54 IU/L, LDH 385 IU/L, CK 71 IU/L, CRP 12.2 mg/dL

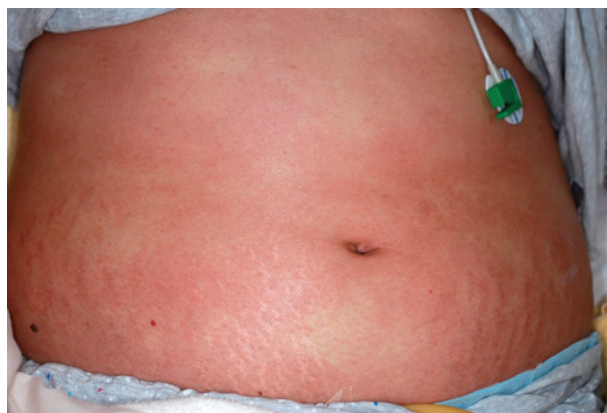


写真1



写真2



写真3. 四肢（右手）

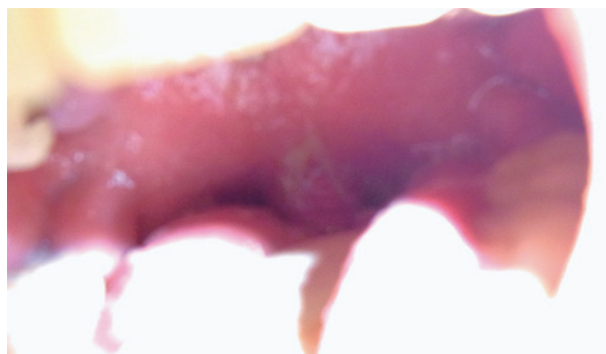


写真6. 咽頭発赤あり

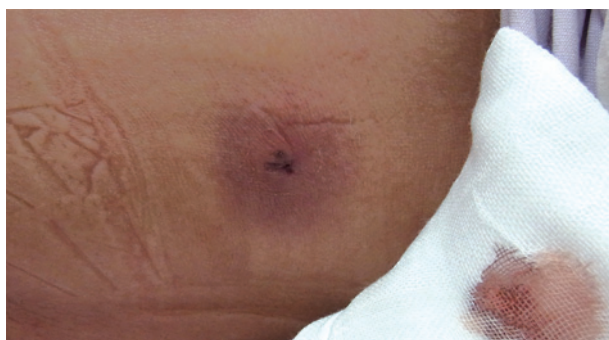


写真4. 背部

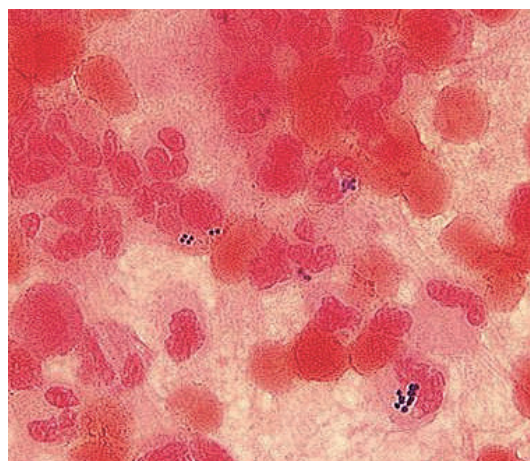


写真7. 膿のグラム染色



写真5. 眼瞼結膜充血

心電図：洞性頻脈
 電解質：Na 137 mEq/L, K 4.9 mEq/L, Cl 104 mEq/L,
 HCO₃⁻ 22.8 mmol/L
 尿：SG 1.015, Pro (1+), Glu (-), OB (-), WBC
 (±), Nit (-)

II. 質問と解答, 解説

Question 1：初期診断は？この段階でどのような検査を行うべきか？

解答 1 および解説：

ショックバイタルで、体全体に紅斑があり、背部の皮下膿瘍の存在から黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) による Toxic Shock Syndrome (TSS) を最も強く考えた。*β Streptococcus* による TSS やグラム陰性桿菌

感染、その他の細菌性重症敗血症の可能性も否定できないと考えた。補液、カテコラミン投与を開始しながら血液培養2セット、咽頭培養、尿培養、血算、生化学、凝固を採取した。さらに皮下膿瘍の穿刺を行い、グラム染色・培養検査を行った。

なおこの段階での当院で考えた鑑別診断は表1のとおりである（写真7）。

Question 2：病原微生物は何を推定するか？初期抗菌薬治療は何を選択するか？

選択肢：病原微生物

- ① *S. aureus* (MSSA)
- ② *S. aureus* (MRSA)
- ③ *β Streptococcus* (group A, G, B など)
- ④ *Streptococcus pneumoniae*
- ⑤ *Escherichia coli*
- ⑥ *Leptospira interrogans*
- ⑦ *Orientia tsutsugamushi*

選択肢：初期治療薬

- ① Cefazolin (CEZ) 2 g 8時間ごと
- ② Vancomycin (VCM) 1 g 12時間ごと
- ③ Meropenem (MEPM) 1 g 8時間ごと
- ④ Ceftriaxone (CTRX) 2 g 12時間ごと + VCM 1 g 12

表1. TSSの鑑別となる疾患

感染症	
	重症敗血症・敗血症性ショック（軟部組織感染，尿路感染，その他）
	感染性心内膜炎
	Meningococcal infection
	Pneumococcal infection
	Staphylococcal Toxic shock syndrome（TSS）
	β Streptococcal Toxic shock syndrome
	Typhoid fever
	Leptospira infection（Weil disease）
	Rickettsia infection（ツツガムシ病，その他）
	麻疹
	風疹
	デング熱
非感染性	
	アナフィラキシーショック（薬剤，食物）
	SLE
	Adult onset Still's disease

表2. CDCのStaphylococcal toxic shock syndromeの診断基準

①	発熱	38.9°C以上	
②	低血圧	収縮期血圧90 mmHg以下	
③	瀰漫性紅皮症		
④	落屑	発症後1～2週間で出現	
⑤	臓器症状	A～Gの3つ以上	
	A	消化器	発症時の嘔吐または下痢
	B	筋肉	重度の筋肉痛またはCK \geq 正常値の2倍
	C	粘膜	結膜，口腔咽頭粘膜，膈の発赤
	D	腎臓	BUN，Cre \geq 正常値の2倍または濃尿
	E	肝臓	AST，ALT，T-bil \geq 正常値の2倍
	F	血液	血小板 \leq 10万/ μ L
	G	中枢神経	意識障害



写真8. 二週間後

時間ごと+Clindamycin（CLDM）600 mg 8時間ごと

⑤ MEPM 1 g 8時間ごと+VCM 1 g 12時間ごと

⑥ Minocycline 100 mg 12時間ごと

解答2および解説：

血液培養採取後にVCM 1 g 12時間ごと+CLDM 600 mg 8時間ごと（MSSA，MRSAのTSSに対して），CTR 2 g 12時間ごと（市中発症の β Streptococcusやグラム陰性桿菌敗血症に対して）の3つの抗菌薬の併用を開始した。救急外来で皮下膿瘍の穿刺を行い，グラム染色・培養検査を行った。外科医により膿瘍の切開排膿ドレナージを行った。

【入院後経過】来院時よりショックバイタルであり，Toxic shock syndromeの疑い，敗血症性ショックの疑いで集中治療室へ入院した。入院翌日には膿培養から*S. aureus*が検出され，後にMSSAと同定された。なお血液培養は陰性であった。

膿培養検査結果：*S. aureus*

表3. 黄色ブドウ球菌 TSS と A 群β溶連菌 TSS との鑑別

	黄色ブドウ球菌性	A 群溶血レンサ球菌性
年齢	15 ~ 35 歳	20 ~ 50 歳
性別	女性に多い	同等
リスクファクター	タンポン, 創傷部	切創, 熱傷
激痛	まれ	よくある
低血圧	100%	100%
紅皮症	よくある	ある
組織壊死	まれ	よくある (手術を要す)
血小板低下	よくある	よくある
腎機能障害	よくある	よくある
菌血症	5%	60%
死亡率	1.8% ~ 5%	30% ~ 70%

Infect Dis Clin North Am. 1996; 10: 727-746

MIC ($\mu\text{g/mL}$): CEZ \leq 4, penicillin G \geq 0.5, MEPM \leq 0.25, CLDM \leq 0.25, levofloxacin \leq 0.12, oxacillin=0.5

Question 3: 診断は? この段階で抗菌薬をどのように変更するか?

選択肢:

- ① MEPM 1 g 8 時間ごと
- ② CEZ 2 g 8 時間ごと
- ③ VCM 1 g 12 時間ごと
- ④ CTRX 2 g 24 時間ごと
- ⑤ CEZ 2 g 8 時間ごと + CLDM 600 mg 8 時間ごと併用

解答 3 および解説:

治療として CEZ と CLDM を併用し, 2 週間投与し順調に軽快し, 第 15 病日に退院した (写真 8)。退院後は cefaclor と CLDM の内服を 2 週間投与し, 治癒した。この分離された *S. aureus* が TSST-1 産生株であることを後に確認した。なお本症例は甲状腺機能亢進症も認めた。

III. 最終診断

表 2 の CDC の診断基準に照らし①②③④を認め, ⑤のうち 3 つ以上を認めたので Staphylococcal toxic shock syndrome (TSS) と診断した。

IV. 考察

解説: *S. aureus* による Toxic Shock Syndrome (TSS) について解説する。

病態: TSS とは *S. aureus* の産生する毒素に起因して起こり, スーパー抗原により大量の T 細胞の活性化, 大量のサイトカインの分泌を生じ, 急激な経過でショック, 多臓器障害を来した状態である。スーパー抗原は抗原提示細胞の MHC class II 分子と T 細胞受容体を非特異的に結合させる。その結果全体の約 20% の T 細胞が活性化し, 大量のサイトカインが分泌される。TSS を来すスーパー抗原には *S. aureus* の産生する toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) と enterotoxin B, C などや, A 群β溶連菌の産生する streptococcal pyogenic exo-

toxin^{1,2)} などがある。TSS の患者は TSST-1 をはじめとした毒素に対する抗体が欠乏しており, また曝露後の抗体産生もしばしば低下している。

TSS には月経関連型 (59%) と非月経関連型 (41%) がある³⁾。月経関連型では月経中の高吸収性タンポンの使用がリスクとなる。非月経関連型では *S. aureus* による皮膚軟部組織感染, 術後創部感染, 乳腺炎, 副鼻腔炎, 骨髄炎, 関節炎, 熱傷, 皮膚感染, インフルエンザ罹患後の肺炎, 腸炎などが原因となる。

S. aureus と A 群β溶連菌による Toxic shock syndrome (表 3): 両者の鑑別が重要であり, 差異は表 3 のとおりである。A 群β溶連菌による TSS のほうが菌血症の合併が多く, 組織壊死を起こしやすく致死率も高い。それに比して *S. aureus* による TSS は菌血症の合併が 5% で死亡率も低い。

臨床症状: 高熱 (>38°C), 咽頭痛, 結膜炎, 消化器症状 (下痢, 嘔吐), 神経徴候 (頭痛, 意識障害など), 皮疹を特徴とし, 急速に血圧低下, 多臓器障害 (ARDS, DIC, 腎・肝障害) を来す。皮疹は特徴的であり, 皮膚・粘膜の斑状紅斑 (体幹・顔面・四肢・手掌・足底にも生じうる), 結膜出血が出現し, 1~2 週後に落屑 (手掌・足底) が出現する。発症後数時間以内に軟部組織壊死, 多臓器不全へと進行することもあり, 早期の治療が必要である。

検査所見: 血液検査では白血球増加, 血小板減少を来す。血液凝固検査では PT・APTT 延長がみられ, 電解質異常 (低 Na・Ca・P 血症), 低 Alb 血症, 腎機能障害⁴⁾, 肝機能障害^{5,6)}, CK 上昇などを呈する。

また分離された *S. aureus* から TSST-1 などのトキシンが検出される。

治療: 以下が治療方法である⁷⁾。

- ①大量輸液 (必須) を行い, カテコールアミンを投与する。
- ②抗菌薬投与を行う。*

表4. 聖路加国際病院での TSS の症例

症例	11歳男性	44歳女性	71歳男性	51歳女性	34歳女性
基礎疾患	なし	甲状腺機能亢進症	高脂血症, 不整脈	慢性副鼻腔炎, 乳癌術後	なし
感染部位	下腿皮下膿瘍	腰部皮下膿瘍	熱傷部皮下感染	術後副鼻腔炎	生理タンポン
<i>S. aureus</i> /TSST-1の有無	MSSA/+	MSSA/+	MSSA/-	MRSA/+	MRSA/+
下痢	あり	あり	あり	あり	あり
咽頭発赤/結膜充血	あり/あり	あり/あり	あり/あり	あり/あり	あり/あり
意識障害	あり	なし	なし	なし	なし
肝障害	あり AST 53	あり AST 74, ALT 94	あり AST 85, ALT 86	あり AST 85, ALT 86	あり AST 95, ALT 76
腎障害	あり, Cre 2.3	なし	なし	なし	なし
血小板減少	あり 82,000	あり 44,000	あり 78,000	なし	あり 65,000
抗菌薬	Meropenem 5日→ Cefazolin + Clindamycin 11日 → Cefaclor 6日	Cefazolin + Clindamycin 14日	Cefazolin 2日 Vancomycin 36日 + Clindamycin 15日	Vancomycin + Clindamycin 14日 → Linezolid 10日	Vancomycin + Clindamycin 7日 → Linezolid 7日
投与期間	22日	14日	36日	24日	14日
予後	治癒	治癒	治癒	治癒	治癒

③免疫グロブリン静注：400 mg/kg 数時間かけて1回投与（重症例にのみ¹⁰⁾を行う。

④必要により外科的排膿・ドレナージなどを行う。

※抗菌薬投与について：

1. TSSが疑われる場合、速やかに初期治療（VCM + CLDMの併用）を開始する。また初期にはその他の細菌感染の可能性を考慮してCTR X または cefepime を併用する。

2. TSS診断後の治療：A) MSSAの場合、CEZ 1~2 g 8時間ごと + CLDM 600 mg 8~12時間ごとを併用する。B) MRSAの場合、次の①~③のいずれか⁸⁾を投与する。

① VCM 30 mg/kg 分2~3 + CLDM 600 mg 8~12時間ごと

② VCM 30 mg/kg 分2~3 + linezolid (LZD) 600 mg 12時間ごと

③ LZD 600 mg 12時間ごと単独

上記のとおり治療の基本は *S. aureus* に対して殺菌性の CEZ や VCM とともに、蛋白合成阻害作用のある CLDM や MRSA に対して LZD を併用するほうが治療成績が良好である。

なお CLDM を併用する意義は下記のとおりである⁹⁾。

CLDM は *Staphylococcus*, *βStreptococcus* に対して：

①細菌の蛋白合成阻害作用によりトキシン合成を抑制する。

②抗菌力は細菌の量に影響されない（CLDM は菌の inoculum size が大きくとも、分裂の静止期にも有効であるが β -ラクタム系薬や VCM などの細胞壁合成阻害剤は菌量が多いと静止期の菌に対する効果が

遅くなる）。

③ *βStreptococcus* の M-protein 合成を抑制し好中球などによる phagocytosis を促す。

④ Tumor necrosis factor を抑える。

⑤ β -ラクタム剤よりも post antibiotic effect が長い。

⑥膿瘍、骨組織などへの組織移行性が β -ラクタム剤より優れている。

TSS に対しては全身管理とともに抗菌薬療法と必要があれば壊死組織除去、ドレナージなどの外科的治療が適応となる。複数の診療科の協力による治療が必要である。

2001年7月から2012年6月までの11年間に聖路加国際病院で CDC の基準を満たす *S. aureus* による TSS の患者は5人あった（表4）。性別は男性2人（40%、小児1人）、女性3人（60%）であった。年齢は中央値44歳（11歳~71歳）であった。膿性浸出液から分離された *S. aureus* は MSSA が3人（60%）、MRSA が2人（40%）であった。血液培養は全員が陰性であった。MSSA 2人と MRSA 2人（計80%）は TSST-1 陽性であり、MSSA 1人は TSST-1 陰性であった。当院の TSS 症例についてまとめると、

①女性のタンポン使用者の発症は1人（20%）のみで、皮膚軟部組織感染が3人（60%）で比較的多かった。手術後の MRSA 感染（副鼻腔炎）が1例認められた。

②免疫不全的な基礎疾患は認めなかった。

③ MSSA の TSST-1 陰性が1人あり、他のエンテロトキシンなどの関与が疑われた。

④抗菌薬治療として、MSSA に対しては殺菌性の CEZ に *S. aureus* のトキシン合成抑制作用がある CLDM

を全例に併用し、MRSA に対してはまず VCM と CLDM を投与し、その後維持療法として LZD を投与した。

⑤ 抗菌薬を計 14~30 (中央値 22) 日間投与して、全例治癒した。再発例はない。

⑥ トキシンが関与する TSS の治療において、MSSA 感染に対する CEZ+CLDM の併用、MRSA 感染に対する VCM+CLDM、また LZD の投与は有効であった。

上記のとおり *S. aureus* による TSS は CLDM の併用が非常に効果的であり、当院での経験例では全例治癒した。

V. ま と め

TSS は、感染症のなかでも特異な病態である。なぜなら、典型的な TSS の事例では、一見では感染巣を発見できないことがあるからである。よく探せば小化膿創や、汚染したタンポンが見つかることがある。しかも TSS は全身支持療法の速やかな開始を必要とされる疾患である。よって実際の臨床では、本疾患を診療の可及的早期の段階で想起し、適切な治療を開始することが必要である。発症の数日前までは健康の問題が明らかではなかった人に、ある日突然急激に発症し、バイタルサインの異常・紅斑・下痢・多臓器系統の検査値異常が出現する、というのが典型的な発症様式である。また外科手術後に TSS を発症することもあり、院内で遭遇しうる感染症としても認識しておくべきである。また本例がそうであったように、歴史的にも CLDM の併用が用いられる疾患である。

文 献

- 1) Schlievert P M: Staphylococcal enterotoxin B and toxic-shock syndrome toxin-1 are significantly associated with non-menstrual TSS. *Lancet* 1986; 1: 1149-50
- 2) Lee V T, Chang A H, Chow A W: Detection of staphylococcal enterotoxin B among toxic shock syndrome (TSS)- and non-TSS-associated *Staphylococcus aureus* isolates. *J Infect Dis* 1992; 166: 911-5
- 3) Lappin E, Ferguson A J: Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 281-90
- 4) Chesney R W, Chesney P J, Davis J P, Segar W E: Renal manifestations of the staphylococcal toxic-shock syndrome. *Am J Med* 1981; 71: 583-8
- 5) Gourley G R, Chesney P J, Davis J P, Odell G B: Acute cholestasis in patients with toxic-shock syndrome. *Gastroenterology* 1981; 81: 928-31
- 6) Ishak K G, Rogers W A: Cryptogenic acute cholangitis—association with toxic shock syndrome. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 619-26
- 7) Schlievert P M, Kelly J A: Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome—associated exotoxin production. *J Infect Dis* 1984; 149: 471
- 8) Stevens D L, Wallace R J, Hamilton S M, Bryant A E: Successful treatment of staphylococcal toxic shock syndrome with linezolid: a case report and in vitro evaluation of the production of toxic shock syndrome toxin type 1 in the presence of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 729-30
- 9) Russell N E, Pachorek R E: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 936-9
- 10) Keller M A, Stiehm E R: Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 602-14