

症例報告

SEA 産生メチシリン感受性黄色ブドウ球菌による probable toxic shock syndrome の 1 例

浅妻正道^{1,2)} 大内一孝^{1,3)} 松村うつき¹⁾ 田浦喜裕^{1,4)}
森田高史¹⁾ 小田部修¹⁾ 伊藤陽里¹⁾ 藤田直久⁵⁾

要旨 毒素性ショック症候群 (toxic shock syndrome ; TSS) は、グラム陽性球菌が産生するスーパー抗原がサイトカインを誘導するために発症し、ショックに至る重篤な疾患である。診断に必要な基準を満たさない非典型例は、probable TSS に分類される。9歳男児が、右季肋部に皮下硬結を自覚した1週間後に発熱と全身性発疹を呈し、当院を受診した。右季肋部の皮下硬結内に膿瘍を同定し、治療開始前の穿刺膿汁培養でブドウ球菌を疑うグラム陽性球菌を検出した。のちにメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ; MSSA) と判明した。細菌学的検討でスーパー抗原の一つである SEA を産生する株であることが判明し、MSSA の軟部組織感染に惹起された probable TSS と診断した。SEA 産生の MSSA の市中感染からも、probable TSS の発症に留意する必要があることを示唆する症例として報告する。

はじめに

毒素性ショック症候群 (toxic shock syndrome ; TSS) は、グラム陽性球菌の菌体外毒素がスーパー抗原として T 細胞を活性化し、サイトカインを短期間に大量に誘導するために、組織障害が起こされて発症する。急激に発熱・胃腸症状・筋痛や紅斑を発症し、呼吸循環不全・肝機能障害や凝固異常などにより死亡することもまれではない。アメリカ疾患予防センター (Center for Disease Control and Prevention; CDC) の診断基準では、規定された 6 項目のすべてを満たす症例を TSS と確定診断するとしている。一方、Tofte らは、TSS の診断基準すべては満たさないものの、一定の基準を満たすものとして probable TSS を提唱した (表 1)¹⁾。今回

我々は、外毒素としては比較的まれなブドウ球菌エンテロトキシン (staphylococcal enterotoxin ; SE) である、SEA (staphylococcal enterotoxin A) の産生能を持つメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ; MSSA) の軟部組織感染による probable TSS の一症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：症例：9歳、男児。

主訴：発熱、発疹。

既往歴：生来健康。皮膚疾患（アトピー性皮膚炎など）の既往なし。

家族歴：特記すべき既往なし。免疫異常の家族歴なし。

Key words：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌、毒素性ショック症候群、スーパー抗原

1) 京都中部総合医療センター小児科 2) 松下記念病院小児科 3) 綾部市立病院小児科 4) 京都府立医科大学小児科学教室 5) 京都府立医科大学感染制御・検査医学教室

連絡先：浅妻正道 〒570-8540 守口市外島町5-55 パナソニック健康保険組合松下記念病院

表1 Probable Toxic Shock Syndrome の診断基準

診断基準	本症例
I 発熱： $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$	○
II 発疹：びまん性斑状紅皮症	○
III 落屑：発症1～2週間後の落屑	○
IV 血圧低下	—
V 筋：激しい筋肉痛あるいはCKの上昇	○
VI 消化器：嘔吐，下痢	○
VII 粘膜：腔，口腔，咽頭あるいは結膜充血	—
VIII 2臓器以上の障害	○
i) 腎臓：BUN あるいはクレアチニンの上昇，あるいは尿路感染症を伴わない膿尿	
ii) 肝臓：総ビリルビン，AST，ALTの上昇	
iii) 血液：血小板数 ≤ 10 万/ μL	
iv) 中枢神経系：発熱，血圧低下のないときに， 神経学的巣症状を伴わない質見当識，意識障害	
v) 陰性結果：a) 血液，咽頭，髄液培養（血液で黄色ブドウ球菌は可） b) ロッキー山紅斑熱，レプトスピラ病，麻疹血清反応	

6/8 項目

Probable TSS の診断基準および，本症例との対比

現病歴：第1病日に，運動や外傷などの誘因なく右季肋部に皮下硬結が出現した。第7病日に嘔吐と発熱，発疹が出現し，近医でツツガムシ病を疑われて第8病日に当科紹介となった。当科受診時は活気不良で，血液検査で炎症反応高値を認めたため，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：体温 40.5°C ，心拍数 144 回/分，血圧 102/52 mmHg。意識は清明で，結膜や口腔粘膜病変を伴わなかった。頸部にリンパ節腫脹および圧痛を認めた。心雑音はなく，肺野は清明であった。腹部は平坦軟で肝腫大はなかったが，脾臓を2横指触知した。全身筋肉に把握痛を認めた。右季肋部に皮下硬結を一つ認め，全身性に径3～5mmの粟粒性紅斑性膨疹を認めた。典型的な虫刺症を示唆する痲痲形成は，全身診察において認めなかった。右季肋部の皮下硬結は軽度隆起し，皮疹周囲に硬結を触れ，体表エコー検査を用いて皮下に一部膿瘍形成を疑う low echoic area (5 mm×5mm) と，周辺の脂肪織炎症を疑う high echoic area を認めた。膿瘍と思わしき場所に中心窩や明らかな咬傷を示唆する痲痲形成は確認できなかった。

検査所見 (表2)：血液検査では，白血球 25,320

/ μL および炎症反応 CRP 11.4 mg/dL，D-Dimer 2.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，AST 61 IU/L の上昇を認めた。体表エコー検査で確認した右季肋部の皮下硬結下の low echoic area を穿刺吸引し，採取された膿汁からグラム陽性球菌が検出された。静脈路採取時に行った血液培養のほか，咽頭培養，尿培養および皮下硬結部の皮膚擦過培養はすべて陰性であった。

入院後経過 (図)：第8病日に入院し，右季肋下皮下硬結の膿汁グラム染色の結果から，ブドウ球菌感染症に伴う TSS を疑ったが，受診時の臨床症状からツツガムシ病の可能性が否定できなかった。そのため，ツツガムシ病リケッチアにも有効な minocycline を用いて抗菌薬治療を開始した。第10病日に解熱，第15病日に炎症反応が陰性化し，皮下硬結は縮小を認めた。入院時に抗体検査 (表2) を行い，ツツガムシ病リケッチア抗体はグリアム，カーブ，カトーいずれも陰性であった。膿汁培養の抗菌薬感受性 (表3) から，ブドウ球菌は MSSA と判定されたため，第15病日から抗菌薬を cephalexin 内服に変更し，第17病日に退院となった。皮膚所見については，第8病日に認めた全身性粟粒性紅斑性膨疹は，第12病日に径1 mm 前後の内部白色の膿痲疹に変化し，その後褪

表 2 当科初診時の血液・尿・感染症検査所見

全血球検査・凝固機能検査		生化学検査		尿一般定性検査		感染症検査所見	
WBC	25,320 / μ L	Na	132 mEq/L	比重	1.025	血液培養	陰性
Sta	29.0 %	K	3.4 mEq/L	pH	6.0	尿培養	陰性
Seg	66.0 %	Cl	97 mEq/L	尿蛋白定性	(2+)	咽頭培養	陰性
Lym	1.0 %	BUN	17.2 mg/dL	尿糖定性	(-)	麻疹 (EIA 法)	IgG 8.8 (+)
Eos	0.0 %	Cre	0.62 mg/dL	ケトン体	(-)		IgM 0.11 (-)
Bas	0.0 %	UA	4.2 mg/dL	尿潜血反応	(-)	風疹 (EIA 法)	IgG 13.4 (+)
RBC	5.20×10^6 / μ L	CPK	251 IU/L	亜硝酸塩	(-)		IgM 0.14 (-)
Hgb	14.1 g/dL	AST	61 IU/L	白血球反応	(-)	ツツガムシ病 (FA 法)	ギリアム IgG 陰性
Ht	40.3 %	ALT	43 IU/L				ギリアム IgM 陰性
Plt	246×10^3 / μ L	LDH	348 IU/L	尿沈渣検査			カーブ IgG 陰性
PT	45 %	T-Bil	0.79 mg/dL	赤血球	1 ~ 4 /HPF		カーブ IgM 陰性
PT-INR	1.52	γ -GTP	19 mg/dL	白血球	10 ~ 19 /HPF		カトー IgG 陰性
APTT	42.0 sec	Alb	3.5 g/dL	扁平上皮	1 ~ 4 /HPF		カトー IgM 陰性
D-Dimer	2.3 μ g/mL	CRP	11.4 mg/dL	尿細管上皮	1 ~ 4 /HPF		
赤沈 60 分値	7 mm						
120 分値	19 mm						

白血球数の上昇および核の左方移動, D-Dimer 上昇, 低 Na 血症, 低 K 血症, CPK の上昇, 肝逸脱酵素の軽度上昇, CRP の上昇を認めた. 尿検査で膿尿を認めた. 血液, 便, 尿培養から病原菌の検出はなかった. 麻疹および風疹の抗体はいずれも IgG 陽性かつ IgM 陰性であり, 過去のワクチン接種による抗体価の上昇と考えられた. ツツガムシ病リケッチア抗体はギリアム, カーブ, カトーのいずれも IgG と IgM がともに陰性であった.

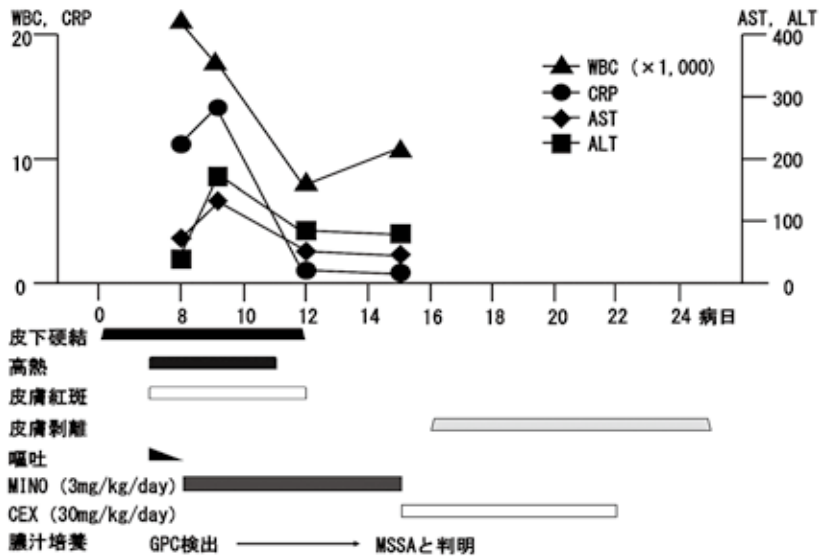


図 入院経過

入院後の主な血液データおよび症状の推移, 抗菌薬の期間.

色し色素沈着となり, 第15病日には痒痒感を伴う落屑となった. 経過の中で, 全身性紅斑, 発熱, 筋肉痛, 消化器症状として下痢, 尿路感染症を伴

わない膿尿, 肝機能異常として正常値の2倍以上のAST, ALTの上昇および高度の炎症反応を認めた. 一方で血圧低下は顕著ではなかったために

表3 膿汁から培養されたブドウ球菌に対する解析と薬剤感受性検査

薬剤感受性結果 (μg/mL)			
VCM	1	CFX	≤1
TEIC	1	MPIPC	≤0.25
ABK	1	EM	8<
LZD	2	CLDM	≤0.25 (誘導耐性陽性)
DAP	<0.25	GM	≤1
PCG	16<	CPFX	0.5
CEZ	≤1	MINO	≤0.5
Enterotoxin (RPLA 法)		POT 法	
SEA	(+)	POT 値	6-186-42
SEB	(-)	<i>femA</i>	(+)
SEC	(-)	<i>mecA</i>	(-)
SED	(-)		

外毒素について SEA から SED を検出する reversed passive latex agglutination (RPLA) 法³⁾を実施し, SEA のみ陽性であった. PCR-based open-reading frame typing (POT) 法⁴⁾においては, POT 値は 6-186-42 で *femA* 陽性, *mecA* 陰性を確認し, 感受性結果と併せて MSSA と確定した.

TSS の診断に至らず, MSSA 感染に伴う probable TSS と診断した. 退院後は第 22 病日に抗菌薬治療を終了し, 発熱の再燃は認めなかった. 膿汁培養から検出された MSSA の細菌学的解析を行った. multiplex PCR²⁾において, 特異的白血球溶解毒素 (Panton-Valentine leucocidin ; PVL) をコードする *luk-PV*, ならびに毒素性ショック症候群毒素 (toxic shock syndrome toxin-1 ; TSST-1) をコードする *tst* のいずれも陰性であった. 外毒素について SEA から SED を検出する reversed passive latex agglutination (RPLA) 法³⁾を実施し, SEA のみ陽性であった. PCR-based open-reading frame typing (POT) 法⁴⁾においては, POT 値は 6-186-42 で, *femA* 陽性, *mecA* 陰性を確認し, 感受性結果と併せて MSSA と確定した. 以上より本症例を, スーパー抗原の一つである SEA を産生する MSSA 感染に伴う probable TSS と最終診断した.

II. 考 察

TSS は 1978 年に小児科医 Todd らが 7 症例を報告したことを始まりとして, 1980 年に米国 CDC が TSS の診断基準を作成し, 1982 年に一部改訂された. 1981 年に Tofte らは, TSS の診断基準すべては満たさないものの, 一定の基準を満たす probable

TSS を提唱し, その診断基準を作成した (表 1). 本症例は, TSS の診断基準では 4 項目しか満たさなかったが, probable TSS の診断基準においては 6 項目を満たし, かつ皮下硬結の膿汁からブドウ球菌が検出されたため, probable TSS の診断とした. 臨床経過としては, 皮下硬結部に明らかな刺し口はなく典型的なダニ咬傷を疑う所見は認めなかったが, 患者が山間部に近い地区に在住であることや, 皮下硬結部を刺し口とするなら出現から 1 週間程度経過したのちの発熱は, ツツガムシ病の潜伏期間と考えると矛盾しないことなどから, 鑑別疾患としてツツガムシ病も疑い治療介入を行った. ツツガムシ病リケッチアの抗体検査の結果によって否定されるまで, ブドウ球菌による probable TSS とツツガムシ病との共通する抗菌薬の選択治療を強いられた. TSS に対する抗菌薬治療は penicillin や cephalosporin などのβ-ラクタム系抗菌薬と clindamycin の併用が推奨されている⁵⁾が, 治療効果に乏しい場合や MRSA に起因した TSS が考慮される場合には vancomycin などの抗 MRSA 薬を早期に使用すべきと考えられている. 本症例では, ツツガムシ病に対してβ-ラクタム系抗菌薬は効果が期待できないことと, 小児に対して抗菌薬の多剤併用を控えたいと考えたことから, まずは minocycline を初期治療薬として選択した. しかし, 膿汁から培養された菌が MSSA と確定した

時点で抗菌薬を cephalexin へ変更し、抗菌薬が適正使用となるよう心掛けた。

本症例から検出された MSSA に対して、TSS 起因因子の検索を行った。結果、スーパー抗原として機能する外毒素である SEA の産生能を持つ MSSA であったことが判明した。先ず、MSSA であったことの確認として、微量液体希釈法による薬剤感受性検査と POT 法を用いた。それにより、*femA* 陽性、*mecA* 陰性の MSSA であることを確認した。外毒素については SEA から SED を検出する RPLA 法を実施し、SEA 陽性であることを確認した。multiplex PCR においては、*luk-PV* と *tst* のいずれも陰性であった。結論として、スーパー抗原の一つである SEA を産生する MSSA であることを確認した。

S. aureus のエンテロトキシンは代表的な TSST-1 だけでなく、これまで 20 種類以上報告され、発見された順にアルファベットを付けて命名される。そのうち TSS をきたしうるエンテロトキシンとして、SEA, SEB, SEC, SED および TSST-1 が知られている⁶⁾。*S. aureus* が保持するスーパー抗原産生遺伝子に関する疫学データは少ないが、張らは、黄色ブドウ球菌感染症症例を対象とした外毒素と疾患の関連の報告の中で、メチシリン感受性と外毒素の陽性率を比較検討し、SE, TSST-1, ET のいずれも、MSSA の陽性率が MRSA のそれに比して低かったことを報告した⁷⁾。また遠藤らは、市中患者における MRSA 保有状況の報告のなかで、分離された黄色ブドウ球菌の毒素産生性を集計しており、SEA 産生能をもつブドウ球菌は MSSA と MRSA を合わせて 2% 程度であった⁸⁾。これらから、SEA 産生能をもつ MSSA は比較的まれと言える。

Takizawa らは、複数種類の外毒素が存在すると、単一の外毒素しかない場合に比して、高サイトカイン血症をきたしやすいことを報告した⁹⁾。また Hu らは、MSSA が所有する菌体一つあたりの外毒素産生遺伝子の種類は、MRSA のそれに比して少ないことを報告した¹⁰⁾。

これらの既報から、MSSA は MRSA に比して高サイトカイン血症については TSS をきたしにくいことが示される。しかし、本症例の経験から、単一の外毒素 (SEA) のみ産生する MSSA の市中感染であっても probable TSS をきたすことに留意する必

要があると考えられた。

結 語

TSS は、スーパー抗原が高サイトカイン血症をきたし発症する、重篤な疾患である。今回我々は、TSS の診断基準を一部満たさない probable TSS の一症例を経験した。MSSA は MRSA と比較して外毒素の陽性率が低く、また産生する外毒素の種類も少ないため、比較的高サイトカイン血症をきたしにくいと考えられるが、単一の外毒素を産生する MSSA の感染症からも probable TSS をきたすことには留意する必要がある。

本論文の投稿にあたり、患児の保護者に同意を得ました。

本論文は症例報告であり、臨床研究・動物実験には該当せず、倫理的配慮を必要としません。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します (シオノギ製薬から 200 万円)。

本論文の要旨は、第 435 回日本小児科学会京都地方会 (2017 年 5 月 27 日、京都) および第 29 回 Infectious Disease Seminar in Kyoto (2017 年 6 月 9 日、京都) で発表しました。

文 献

- 1) Toft RW, et al: Toxic shock syndrome. Evidence of a broad clinical spectrum. JAMA 246: 2163-2167, 1981
- 2) 藤本秀士: multiplex PCR による黄色ブドウ球菌エンテロトキシン遺伝子の検出。九州大学医療技術短期大学部紀要 29: 109-113, 2002
- 3) Fujikawa H, et al: Rapid latex agglutination test for detection of staphylococcal enterotoxins A to E that uses high-density latex particles. Appl Environ Microbiol 54: 2345-2348, 1988
- 4) 鈴木匡弘: PCR-based ORF typing 法 (POT 法) の実施手順と注意点。検査と技術 42: 76-80, 2014
- 5) Annane D, et al: Managing toxic shock syndrome with antibiotics. Expert Opin Pharmacother 5: 1701-1710, 2004

- 6) 木下典子, 他: Staphylococcal enterotoxin A (SEA) 陽性 Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) により毒素性ショック症候群を来した染色体異常を有する一例. 小児感染免疫 25 : 29-33, 2013
- 7) 張 慶哲, 他: 黄色ブドウ球菌の外毒素と疾患の検討. 小児感染免疫 29 : 141-147, 2017
- 8) 遠藤美代子, 他: 都内小児科定点病院において分離された黄色ブドウ球菌の菌別成績 (1993~2004). 東京健康安全研究センター研究年報 56 : 35-39, 2005
- 9) Takizawa Y, et al : A multiple superantigenic toxin pattern of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) as a risk factor in the development of toxic shock syndrome (TSS). Acta Medica Biol 51 : 141-147, 2003
- 10) Hu DL, et al : Comparative prevalence of superantigen toxin genes in methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* isolates. J Med Microbiol 57 : 1106-1112, 2008

A case report of probable toxic shock syndrome caused by SEA-producing Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

Masamichi ASAZUMA^{1,2)}, Kazutaka OUCHI^{1,3)}, Utsuki MATSUMURA¹⁾, Yoshihiro TAURA^{1,4)}, Takashi MORITA¹⁾, Osamu OTABE¹⁾, Hisato ITO¹⁾, Naohisa FUJITA⁵⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Kyoto Chubu Medical Center*
 2) *Department of Pediatrics, Matsushita Memorial Hospital*
 3) *Department of Pediatrics, Ayabe City Hospital*
 4) *Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine*
 5) *Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine*

Toxic shock syndrome (TSS) is caused by cytokines-induced by superantigens which are produced by Gram-positive cocci. It is a serious disease that results in shock. Atypical cases that do not satisfy the standard criteria required for the diagnosis of the disease are classified as probable TSS. A nine-year-old boy came to the hospital for a consultation with fever and generalized rash. He had a subcutaneous induration in his right hypochondrium one week prior. An abscess was identified within the subcutaneous induration in the right hypochondrium. Gram-positive cocci, suspected to be *Staphylococcus aureus*, were detected in the pus which was aspirated and cultured prior to initiation of treatment. It was later confirmed to be methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA). A bacteriological examination showed this to be a strain that produced staphylococcal enterotoxin A, which is a superantigen. Therefore, a diagnosis of probable TSS caused by MSSA soft tissue infection was made. This case suggests that probable TSS can arise even from community-acquired SEA-producing MSSA infections.

Key words: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, toxic shock syndrome, superantigen

(受付 : 2018 年 9 月 27 日, 受理 : 2019 年 6 月 11 日)

* * *