

症例報告

高度の肝機能障害を合併したTSST-1関連発疹症の1例

横井太郎, 川村陽一, 井上翔太, 佐藤朋子, 關中悠仁, 吉田裕輔, 中川紀子, 黒木康富

防医大誌 (2023) 48 (2) : 41-45

要旨 : Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) は黄色ブドウ球菌が産生する外毒素の1つであり, toxic shock syndrome (TSS) や新生児TSS様発疹症 (Neonatal TSS-like exanthematous disease: NTED), さらにはTSSの診断基準を満たさない軽症例としてTSST-1関連発疹症などを引き起こすことが知られているが, 肝機能障害の頻度は高くない。今回我々は, 初期に高度の肝機能障害を合併し, 最終的にTSST-1産生黄色ブドウ球菌による伝染性膿痂疹を契機としたTSST-1関連発疹症と診断した1例を経験した。症例は2歳の女児。伝染性膿痂疹の治療経過中に発熱, BCG接種部位の発赤・両側大腿の紅斑が出現し, 血液検査で高度の肝機能障害と炎症反応高値を認めたため入院した。抗菌薬投与で症状は軽快し, 血液検査所見も正常化した。膿痂疹の病変部から採取した培養で黄色ブドウ球菌を検出し, 後にTSST-1産生株であることが判明した。本症例は川崎病やウイルス性発疹症との鑑別を要したが, 慎重に経過観察を行うことで最終的に不要な治療を回避できた。

索引用語 : TSST-1 / TSST-1関連発疹症 / 肝機能障害

緒言

TSST-1は黄色ブドウ球菌が産生する毒素の1つであり, スーパー抗原としてサイトカインストームにより多臓器不全を起こすtoxic shock syndrome (TSS) や, 新生児領域における新生児TSS様発疹症 (Neonatal TSS-like exanthematous disease: NTED) の原因として知られている^{1, 2)}。これらの疾患に加えて, 近年TSSの診断基準を満たさないTSS類似の軽症例として, TSST-1関連発疹症³⁻¹¹⁾ が報告されるようになったが, 肝機能障害が合併する頻度は高くない。今回, 病初期に高度の肝機能障害を合併したTSST-1関連発疹症の1例を経験したので報告する。

本論文を投稿する上で個人情報に留意し, 患者データを使用することの同意を得ている。

症例

2歳3か月, 女児。

主訴: 発熱, 発疹。

既往歴 : 数か月前から虫刺症を契機として両側下腿に伝染性膿痂疹を繰り返し, ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩クリームの外用療法が行われており, 入院1か月前には一度軽快していた。

現病歴 : 入院1週間前から両側下腿の伝染性膿痂疹が再発し, 外用療法を行っていたが, 下肢の健常皮膚面に発赤が見られるようになった。その後発熱したため入院2日前に前医を受診し, 外用薬に加えて経口抗菌薬を処方されたが経口摂取不良のため内服出来なかった。入院前日に四肢の発赤・痒痒感が出現し, 入院当日に前医を再診した。その際, 血液検査でAST 776 IU/L, ALT 605 IU/L, CRP 10.8 mg/dLと肝機能障害および炎症反応高値を認めたため, 当院に入院した。

入院時現症 : 体重 13.5 kg, 体温 36.0°C, 呼吸数 32/分, 心拍数 136/分, 血圧 109/62 mmHg。眼球結膜充血なし, 口唇発赤なし, 咽頭発赤なし

し、いちご舌なし、頸部リンパ節腫脹あり、呼吸音清、心音整・gallop rhythmなし、腹部軟、肝脾腫なし、左上腕のBCG接種部位に発赤あり、両側下腿に膿痂疹が散在し、両側大腿前面に不定形紅斑あり、熱感・腫脹なし、足趾の浮腫あり。

入院時検査所見（表1）：CRP、プロカルシ

トニンの上昇および好中球優位の白血球増多に加えてALT優位のトランスアミナーゼ上昇を認めた。血液培養は陰性であったが、病変部培養からはメチシリン感受性黄色ブドウ球菌（MSSA）を検出した。

臨床経過（図1）：前医からは川崎病疑いとして紹介された。川崎病の主要症状のうち、眼

表1. 入院時検査所見

血算		凝固		生化学		免疫	
WBC	14,180 / μ L	PT-INR	1.15	T-Bil	0.7 mg/dL	CRP	8.8 mg/dL
Band	7.5 %	APTT	32.4 sec	AST	385 IU/L	プロカルシトニン	3.22 ng/mL
Seg	75 %	Fib	557 mg/dL	ALT	535 IU/L	HA抗体	-
Lym	10.5 %	FDP	2.8 μ g/mL	LDH	353 IU/L	HBs抗原	-
RBC	486 $\times 10^4$ / μ L	D-dimer	2.1 μ g/mL	TP	6.5 g/dL	HCV抗体	-
Hb	11.4 g/dL			Alb	3.8 g/dL	EB VCA IgG	<10 倍
Plt	27.8 $\times 10^4$ / μ L			CK	44 IU/L	EB VCA IgM	<10 倍
				BUN	16 mg/dL	EB EBNA	<10 倍
				Cre	0.23 mg/dL	CMV IgG	-
				Na	134 mEq/L	CMV IgM	-
				K	4.7 mEq/L	アデノウイルス抗体(CF)	< 4 倍
				Cl	98 mEq/L		

血液培養：陰性
皮膚培養：MSSA (TSST-1：1,024倍)

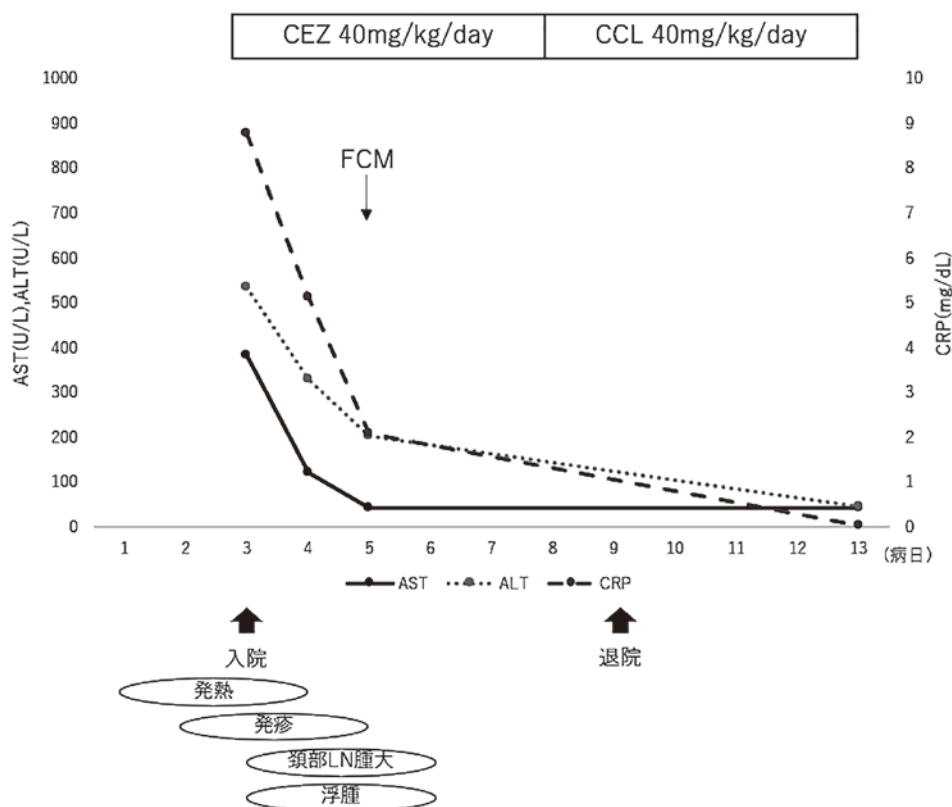


図1. 臨床経過

CEZ：セファゾリン，CCL：セファクロル
FCM：フローサイトメトリー，LN：リンパ節

症状および口唇・口腔症状を除く4症状を認めたものの、心臓超音波検査で冠動脈病変を認めなかった。川崎病としても第3病日で時間的猶予があると判断し、大量免疫グロブリン療法やアセチルサリチル酸は開始せずに経過観察の方針とした。一方で膿痂疹の治療として抗菌薬(Cefazolin)の静注を開始した。その結果、入院2日目以降は発熱なく経過し、皮膚の発疹や両側大腿の発赤も消失した。また、入院2日目の血液検査でCRPおよびトランスアミナーゼは前日より低下しており、病勢を抑制できていると判断した。抗菌薬治療を継続し、入院5日目に抗菌薬を内服薬(Cefaclor)に変更して入院6日目に退院した。抗菌薬は計10日間投与した。なお、入院時に採取した病変部の培養からMSSAが検出され、後日TSST-1陽性(1,024倍)と判明した。さらにフローサイトメトリー法を用いたT細胞レセプター(T cell receptor: TCR)解析の結果、CD4陽性細胞中、TCRV β 2陽性細胞

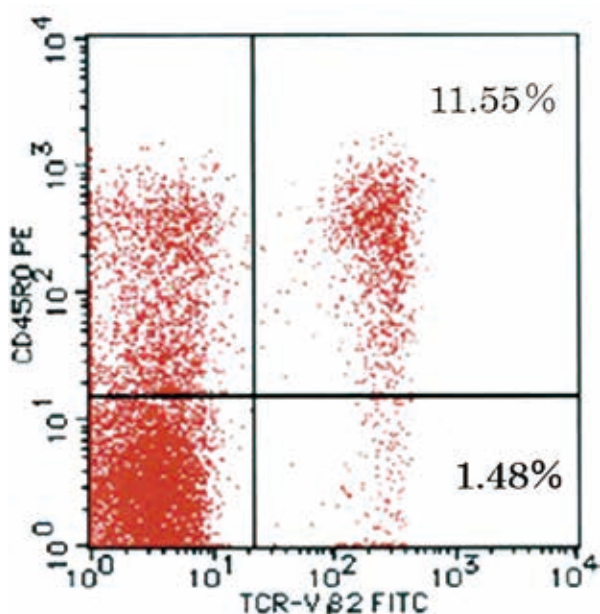


図2. 5病日に実施したフローサイトメトリーの分析結果

末梢血中のCD4陽性T細胞におけるCD45ROとV β 2の発現を示した図である。CD4陽性細胞においてTCRV β 2陽性細胞が占める割合(%TCRV β 2 基準値: 10.3~14.9%^{9,14)})は11.55+1.48=13.03%であった(基準: 10.3~14.9%^{9,14)})。一方、活性化しているT細胞の指標となる、V β 2陽性T細胞のなかでCD45RO陽性細胞の占める割合(%CD45RO)については11.55/13.03=88.5%(基準値: 11.1%未満¹²⁾)と高値を示した。以上より、急性期にTCRV β 2を有するT細胞が活性化されていることが確認できた。

胞のなかでCD45RO陽性細胞が占める割合(以下, %CD45RO 基準値: 11.1%未満¹²⁾)が88.5%と高値を示した(図2)。以上より、今回の経過はTSST-1産生黄色ブドウ球菌による伝染性膿痂疹を契機としたTSST-1関連発疹症と診断した。

考 察

小児科診療において発熱、発疹を呈する疾患は多岐にわたり、診断に苦慮することも少なくない。

近年TSST-1関連発疹症という概念が提唱され、血行動態の異常を伴わずに発熱・発疹で発症し、数日の経過で軽快する、TSSやNTEDとも異なった予後良好な疾患が報告されるようになった³⁻¹¹⁾。その診断には臨床経過に加え、病変部から分離された黄色ブドウ球菌がTSST-1を産生し、かつT細胞が活性化されている必要がある。

TSST-1はT細胞の抗原レセプターの β 鎖可変領域(V β)に結合して強力なT細胞刺激作用を発揮する蛋白である¹³⁾。TCRV β 2はTSST-1の特異的なレパートリーであり、TCRV β 2陽性T細胞の活性化はTSST-1の免疫学的病態に大きく関与していることを示している^{3,5,11)}。

過去の報告例との比較を示す(表2)。大部分の症例で白血球増多やCRPの高値を認めているが、トランスアミナーゼの上昇について言及した報告はなかった。1例のみAST>100IU/Lまで上昇していたものの、自験例のように高度の肝機能障害を呈した症例はなく、特異的な症例と思われた。また、CD4陽性細胞においてTCRV β 2陽性細胞が占める割合(以下, %TCRV β 2 基準値: 10.3~14.9%^{9,14)})は急性期に高値を示すTSSとの鑑別に有用とされている^{5,8,9,11)}が、その割合は採血と検査のタイミングにより様々であった。一方で、T細胞の活性化の指標となる%CD45ROは上昇していることが報告されている^{3,6,8-9,11)}。自験例においても%CD45ROが88.5%と著明に増加しており、本疾患の診断に有用と考えられた。

発熱・発疹に加えて肝機能障害を呈する鑑別疾患として、川崎病やStevens-Johnson症候群、さらにはウイルス性発疹症等が挙げられる。本

表2. 過去の報告例と自験例との比較

	年齢	性別	先行診断	AST (U/l)	ALT (U/l)	WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	CRP (mg/dl)	%TCRV β 2	%CD45RO	起因菌
Inoue et al. ³⁾	2か月	女	壊死	72	42	6.1	24.9	12.7	33.50	88.9	MRSA
Imai et al. ⁴⁾	3か月	男	不明	22	17	15.1	44.5	3.3	ND	ND	MRSA
Sato et al. ⁵⁾	9か月	男	熱傷	ND	ND	5.2	21.4	3.7	13.50	ND	MRSA
豊福ら ⁶⁾	9か月	男	熱傷	ND	ND	16.0	35.7	ND	0.97	89.8	MRSA
伊藤ら ⁷⁾	1歳	男	熱傷	43	22	13.4	25.9	5.6	ND	ND	MSSA
大森ら ⁸⁾	1歳	男	熱傷	24	35	6.7	20.0	5.8	11.92	95.8	MSSA
大森ら ⁸⁾	1歳	男	AD	47	15	7.5	30.8	2.2	1.29	96.9	MRSA
高見澤ら ⁹⁾	3歳	男	熱傷	22	11	13.8	31.2	2.5	2.07	70.0	MSSA
Nadal et al. ¹⁰⁾	8歳	男	虫刺症	正常	正常	12.2	15.0	5.3	ND	ND	S.aureus
Moriguchi et al. ¹¹⁾	4歳	女	蜂窩織炎	128	64	17.6	31.0	3.2	15.00	78.5	MSSA
Moriguchi et al. ¹¹⁾	11歳	男	熱傷	30	16	18.3	31.7	7.6	11.50	91.2	MSSA
Moriguchi et al. ¹¹⁾	12歳	男	熱傷	17	12	17.8	24.7	5.8	11.70	77.8	MSSA
伊藤ら ⁷⁾	12歳	男	虫刺症	27	35	14.4	19.2	18.0	ND	ND	MSSA
自験例	2歳	女	膿痂疹	385	535	14.2	27.8	8.8	13.03	88.5	MSSA

AD: アトピー性皮膚炎 ND: no data

MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

MSSA: メチシリン感受性黄色ブドウ球菌

%TCRV β 2: CD4陽性細胞におけるTCRV β 2陽性細胞が占める割合(基準値: 10.3~14.9%^{9,14)})%CD45RO: TCRV β 2陽性細胞のなかでCD45RO陽性細胞が占める割合(基準値: 11.1%未満¹²⁾)

症例でも前医で経口抗菌薬を処方されたが内服できておらず、薬剤性の肝障害は否定的であった。また、肝機能障害をきたしうるウイルスについて検索したが、いずれも抗体価の上昇は認めなかった。当初は川崎病が疑われたものの、主要症状は4項目のみであり、経過中の心臓超音波検査で冠動脈病変を認めることなく経過した。加えて、抗菌薬投与のみで症状が消失したことから、川崎病の可能性は低いと判断した。結果的に免疫グロブリン製剤をはじめ、不要な薬剤の投与を回避することができた。ただしTSST-1関連発疹症を疑ったとしても、フローサイトメトリーの検査結果が判明するまでには数日を要すること、さらには小児例であっても、TSST-1に起因する疾患ではTSSを発症する危険性があることを念頭におき、慎重に経過観察を行うことが重要と思われた。

結 語

高度の肝機能障害を合併したTSST-1関連発疹症の1例を経験した。小児で発熱、発疹、肝機能障害を呈する鑑別疾患は多岐にわたるため、慎重に経過観察する必要がある。

文 献

- Todd J, Fishaut M, Kapral F, et al.: Toxic-shock syndrome associated with phage group-I staphylococci. *Lancet*. 25: 1116-1118, 1978.
- Takahashi N, Nishida H, Kato H, et al.: Exanthematous disease induced by toxic shock syndrome toxin 1 in the early neonatal period. *Lancet*. 351: 1614-1619, 1998.
- Inoue H, Hoshina T, Kinjo T, et al.: Toxic shock syndrome-like exanthematous disease in a 2-month-old infant. *Pediatr Int*. 52: e86-88, 2010.
- Imai C, 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.
- Sato A, Nakano Y, Inaba A, et al.: Toxic shock syndrome toxin-1-mediated exanthematous disease in a burned infant. *Pediatr Int*. 49: 403-405, 2007.
- 豊福明和, 佐藤厚夫: 熱傷6日後に発熱全身びまん性発疹をきたした9カ月男児. *小児科診療* 80: 1071-1075, 2017.
- 伊藤花菜, 川村陽一, 田中麻須実, 他: 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. *防医大誌* 43: 177-182, 2018.
- 大森学人, 鈴木翔太郎, 梶尾円香, 他: TSST-1関連発疹症を呈した1歳児の2例: 発症要因と病態に関する文献的考察. *小児科臨床* 74: 1108, 2021.
- 高見澤幸一, 入倉朋也, 安藤太郎, 他: TCRV β 2+T細胞を経時的に追跡したTSST-1関連発疹症の幼児例. *小児科臨床* 73: 241-246, 2020.
- Nadal D, Hunziker UA, Bauersfeld U, et al.: Infection with *Staphylococcus aureus* producing

- toxic shock syndrome (TSS) toxin-1 without TSS. *Eur J Pediatr.* 148: 318-319, 1989.
- 11) Moriguchi N, Kano T, Yoshimatsu Y, et al.: Mild forms of toxic shock syndrome toxin-1-mediated exanthematous disease related to *Staphylococcus aureus* infection. *J Infect Chemother.* 22: 571-573, 2016.
- 12) 高橋尚人: T細胞レセプター解析による感染症の診断法. *小児科診療* 71: 43-48, 2008.
- 13) Uchiyama T, Tadakuma T, Imanishi K, et al.: Activation of murine T cells is toxic shock syndrome toxin-1: The toxin-binding structures expressed on murine accessory cells are MHC class molecules. *J. Immunol.* 143: 3175-3182, 1989.
- 14) Dateki S, Kumamoto T, Takayanagi T, et al.: Differential T-cell response in a young child and neonates with toxic shock syndrome. *Pediatr Int.* 51: 155-156, 2009.

A case of TSST-1 mediated exanthematous disease with severe hepatic dysfunction

Taro YOKOI, Yoichi KAWAMURA, Shota INOUE, Tomoko SATO, Yujin SEKINAKA,
Yusuke YOSHIDA, Noriko NAKAGAWA and Yasutomi KUROKI

J. Natl. Def. Med. Coll. (2023) 48 (2) : 41 – 45

Abstract: Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) is one of the exotoxins produced by *Staphylococcus aureus*. It is known to cause mild TSST-1 mediated exanthematous disease, but the comorbidity of liver dysfunction is relatively rare. We experienced a case of a TSST-1 mediated exanthematous disease complicated with severe hepatic dysfunction at an early stage, and finally impetigo caused by TSST-1 producing *Staphylococcus aureus*. The case was a 2-year-old girl. During the course of treatment for impetigo contagiosum, she developed a fever, BCG reactivation and erythema at bilateral thigh. Blood tests revealed severe liver dysfunction and high inflammatory response, and she was hospitalized. The symptoms were relieved by the administration of antibiotics and the blood test findings normalized. Cultures taken from impetigo wounds have detected *S. aureus*, later found to be a TSST-1 producer. Although this case required differential diagnosis from Kawasaki disease and a viral eruption, we were able to avoid unnecessary treatment through careful follow-up.

Key words: TSST-1 / TSST-1 mediated exanthematous disease /
Hepatic dysfunction