

インフルエンザ罹患後に *Staphylococcus simulans* (*S. simulans*) 菌血症を伴い Toxic shock syndrome (TSS) を 来たした1例

1) 兵庫県立柏原病院内科

2) 神戸大学大学院医学研究科 地域医療支援学部門

合田建¹⁾, 見坂恒明^{1), 2)}

日本感染症学会 利益相反(COI)開示

筆頭演者名： 合田建
共同演者名： 見坂恒明

筆頭演者ならびに共同演者に、
開示すべきCOIはありません。

症 例

【症例】リウマチ性多発筋痛症でプレドニゾロン 5mg/日を内服中の75歳女性.

【主訴】発熱, 意識障害.

【現病歴】

受診3日前から食欲不振と全身倦怠感を自覚し, 前日に嘔吐, 下痢を認めた.

入院当日, 体動困難であり, 意識レベル低下を認め, 救急車で当院へ搬送された.

Review of systems

【陽性所見】

意識障害，食欲不振，嘔吐，下痢.

【陰性所見】

悪寒・戦慄，頭痛，腹痛，咳嗽，喀痰，咽頭痛，鼻汁，
胸痛，腰背部痛.

症 例

【既往歴】

リウマチ性多発筋痛症（5年前から加療中），
高血圧症，脂質異常症，冠攣縮性狭心症，
胆石症に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術後（4年前）．

【内服歴】

プレドニゾロン 5mg/日，ロスバスタチン 2.5mg/日，
エプレレノン 25mg/日，ジルチアゼム 200mg/日，
エルデカルシトール 0.75 μ g/日，ミノドロン酸 50mg/4週．

【社会生活歴】

ADL：自立．家族構成：独居．喫煙歴：なし．飲酒：なし．
アレルギー：食物及び薬剤ともになし．

入院時身体所見

JCS:II-20, GCS:E3V4M6. 呼吸数:25回/分, 体温:39.5℃,
脈拍:124回/分・整, 血圧:153/88 mmHg, SpO₂:90%(O₂マスク 6L/分).
頭頸部:眼球結膜充血あり・黄染なし, 眼瞼結膜蒼白なし,
イチゴ舌なし, 口腔内乾燥あり, リンパ節触知せず, 甲状腺腫大なし.
胸部:心音;整・雑音なし, 呼吸音;右優位にcoarse crackles聴取.
腹部:やや膨満, 腸蠕動音減弱, 圧痛なし.
四肢:浮腫なし. 落屑様皮疹なし. capillary refilling time 3 秒.
皮膚:両側下腿に網状皮斑あり. 腰背部に斑状紅皮症あり.
関節には圧痛・腫脹・熱感なし.
神経学的診察:評価可能な範囲で特記すべき異常所見なし.

結膜及び皮膚所見



眼球結膜充血



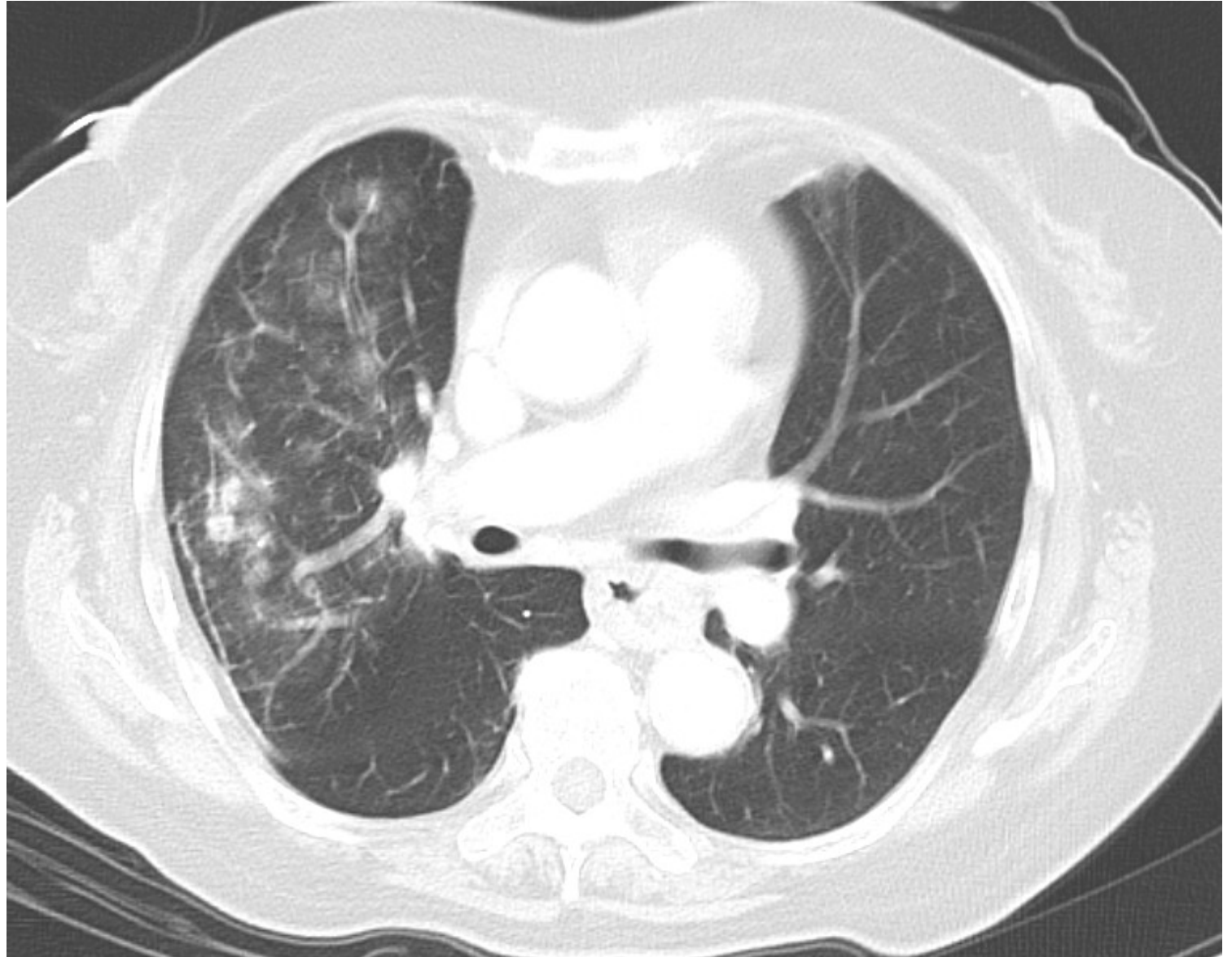
びまん性斑状紅皮症

入院時血液・尿検査所見

【血算】			AST	134	U/l	【動脈血液ガス】(経鼻2L/分)		
WBC	5,370	/μl	ALT	156	U/l	pH	7.407	
Neutro	89.6	%	LDH	323	U/l	pCO ₂	27.4	mmHg
Lymph	5.6	%	γGT	244	U/l	pO ₂	71.6	mmHg
RBC	417万	/μl	CK	404	U/l	HCO ₃ ⁻	16.9	mEq/l
Hb	12.6	g/dl	BUN	20.2	mg/dl	AG	18.0	mEq/l
Hct	37.6	%	Cr	0.58	mg/dl	Lac	1.72	mmol/l
MCV	90.2	fl	Na	136	mEq/l	【尿定性】		
PLT	17.9万	/μl	K	3.2	mEq/l	比重	1.024	
【凝固】			Cl	103	mEq/l	蛋白	2+	
PT-INR	1.06		Ca	8.1	mg/dl	潜血	2+	
APTT	33.3	秒	Mg	1.67	mg/dl	白血球反応	-	
【生化学】			血糖	166	mg/dl	ケトン体	3+	
TP	6.5	g/dl	HbA1c	6.4	%	【インフルエンザ迅速検査】		
ALB	3.3	g/dl	CRP	5.0	mg/dl	インフルエンザA	+	
T-Bil	0.5	mg/dl	PCT	1.34	pg/ml	インフルエンザB	-	

胸部CT

右中葉の
びまん性
浸潤影
→肺炎



頭部CT

右上顎洞に
軽度の液貯留
→副鼻腔炎の疑い



Toxic shock syndrome (TSS,非連鎖球菌性) の Clinical Criteria

- 1.発熱: 38.9°C以上
- 2.びまん性斑状紅皮症
- 3.落屑: 発症後1〜2週間で生じる. 手掌と足裏が主.
- 4.低血圧: 収縮期血圧<90mmHg
- 5.他臓器病変(3項目以上)
 - a. 消化器: 嘔吐,下痢
 - b. 筋肉: 筋痛またはCPK>正常上限の2倍
 - c. 粘膜: 膣, 中咽頭, 結膜の充血
 - d. 腎臓: BUNまたはCr>正常上限の2倍
 - e. 肝臓: T-bil値あるいはAST/ALT値>正常上限の2倍
 - f. 血液: 血小板数10万/ μ L以下
 - g. 中枢神経系: 見当識障害または意識障害

Toxic shock syndrome (TSS,非連鎖球菌性) の Clinical Criteria

- 1.発熱: 38.9°C以上
- 2.びまん性斑状紅皮症
- 3.落屑: 発症後1～2週間で生じる. 手掌と足裏が主.
- 4.低血圧: 収縮期血圧<90mmHg
- 5.他臓器病変(3項目以上)
 - a. 消化器: 嘔吐, 下痢
 - b. 筋肉: 筋痛またはCPK>正常上限の2倍
 - c. 粘膜: 膣, 中咽頭, 結膜の充血
 - d. 腎臓: BUNまたはCr>正常上限の2倍
 - e. 肝臓: T-bil値あるいはAST/ALT値>正常上限の2倍
 - f. 血液: 血小板数10万/ μ L以下
 - g. 中枢神経系: 見当識障害または意識障害

暫定診断

- ① A型インフルエンザ
- ② A型インフルエンザに伴う
ウイルス性もしくは細菌性肺炎
- ③ Toxic shock syndrome (TSS) 疑い

細菌学的検査のまとめ

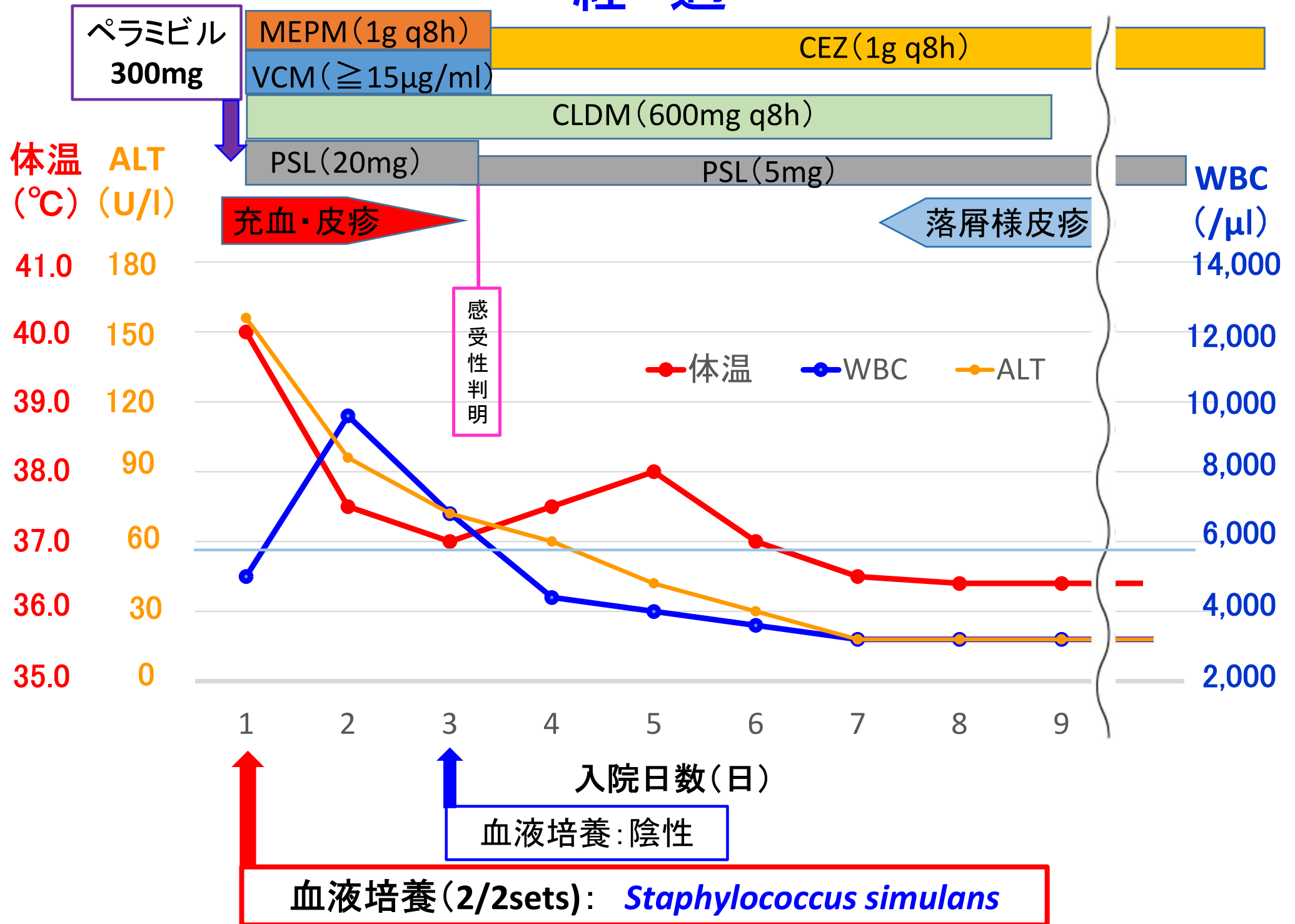
❖培養結果

- 血液培養(2セット): *Staphylococcus simulans* (*S. simulans*)
- 喀痰培養(Geckler 4群): 肺炎球菌
- 咽頭培養(コロニー数少数): メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
(MSSA)

❖外毒素検査

- MSSAや*S. simulans*の培養検体からは、一般的に、TSSを引き起こすとされるTSST-1や各種エンテロトキシンなどの外毒素は検出されなかった。

経過



皮膚落屑



Toxic shock syndrome (TSS, 非連鎖球菌性) の Clinical Criteria

1. 発熱: 38.9°C以上

2. びまん性斑状紅皮症

血液培養でCNSが検出されたが, **Clinical Criteria** 5項目中の**4項目**を満たした

3. 落屑: 発症後1~2週間で生じる. 手掌と足裏が主.

4. 低血圧: 収縮期血圧<90mmHg

5. 他臓器病変(3項目以上)

- a. 消化器: 嘔吐, 下痢
- b. 筋肉: 筋痛またはCPK>正常上限の2倍
- c. 粘膜: 膣, 中咽頭, 結膜の充血
- d. 腎臓: BUNまたはCr>正常上限の2倍
- e. 肝臓: T-bil値あるいはAST/ALT値>正常上限の2倍
- f. 血液: 血小板数10万/ μ L以下
- g. 中枢神経系: 見当識障害または意識障害

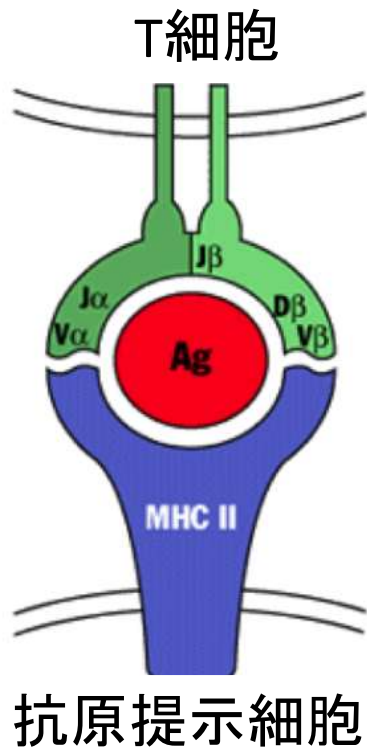
最終診断

- ① A型インフルエンザ
- ② 肺炎球菌性肺炎
- ③ *S. simulans* によるTSS

TSS

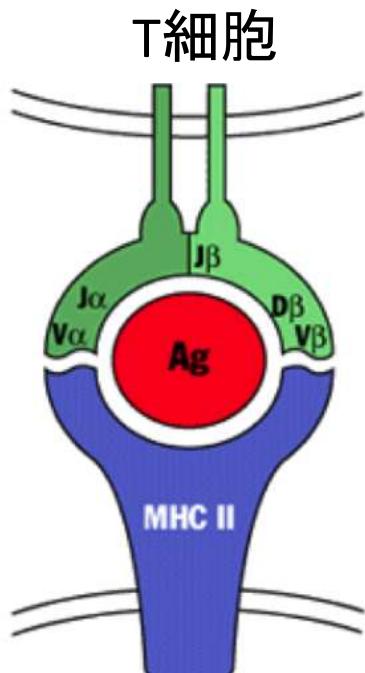
- 通常の免疫反応は抗原提示細胞に処理され, 抗原特異的である.

通常の免疫反応

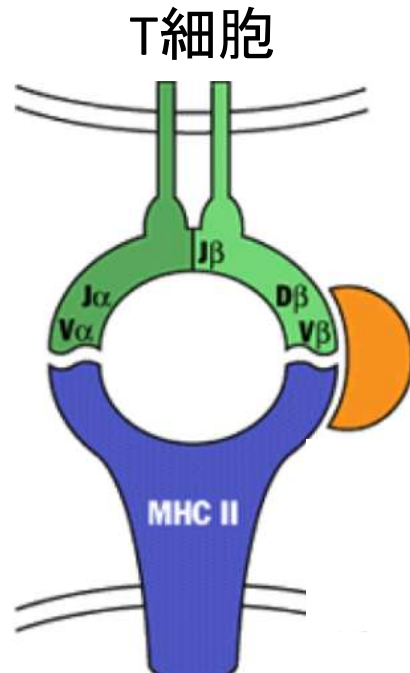


TSS

通常の免疫反応



TSSによる
免疫反応



- 通常の免疫反応は抗原提示細胞に処理され，抗原特異的である．
- TSSは，抗原提示細胞を介さず，黄色ブドウ球菌や連鎖球菌属感染に伴う外毒素がスーパー抗原として，非特異的に大量のT細胞の活性化を引き起こし，サイトカイン分泌を生じる²⁾．

TSS

- TSS患者の急性期にはTSST-1応答性Vβ2陽性T細胞が正常値の数倍以上に増加する³⁾.
- インフルエンザ罹患後に、黄色ブドウ球菌の感染を契機にTSSを発症することがある⁴⁾.
- 治療には、VCM + (CEZ or ABPC/SBT) + CLDMなどの広域な経験的抗菌薬が推奨されている⁵⁾.

※CLDMは蛋白合成阻害剤であり、外毒素産出を抑制するために併用.

3) J Exp Med. 1990; 172: 981-4.

4) JAMA. 1987; 257: 1053-8.

5) Clin Infect Dis. 2014; 59: 147-59.

本症例では

- A型インフルエンザ, それに伴う肺炎球菌性肺炎が判明.
- TSSのClinical Criteriaを満たしたが, 血液培養から検出されたのは, 黄色ブドウ球菌ではなくCNSの*S. simulans*.
- TSST-1などの外毒素は検出されなかった.

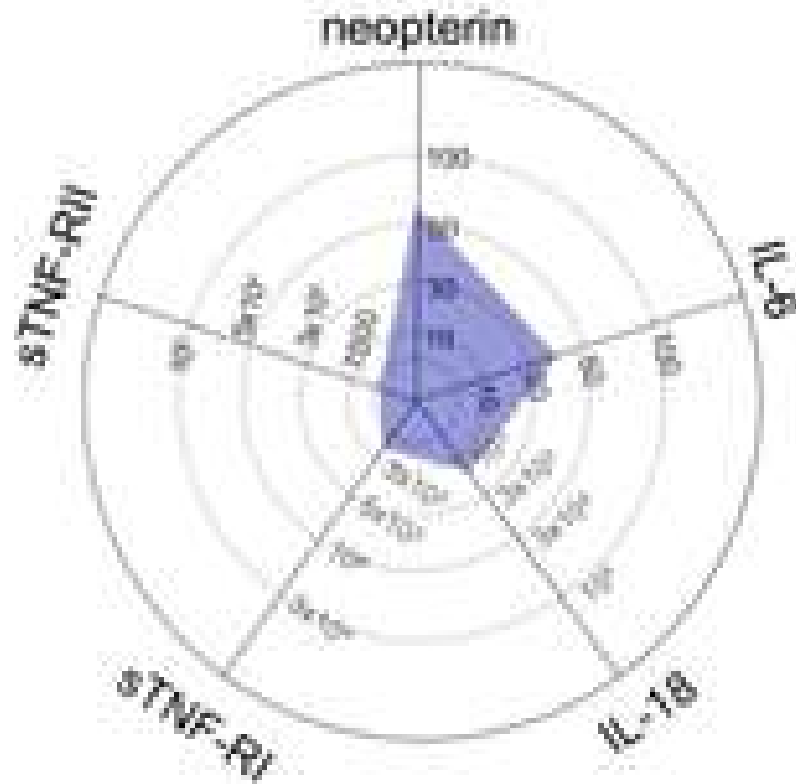


サイトカインの分泌や外毒素の関与について, TSSに矛盾しないかを検証した.

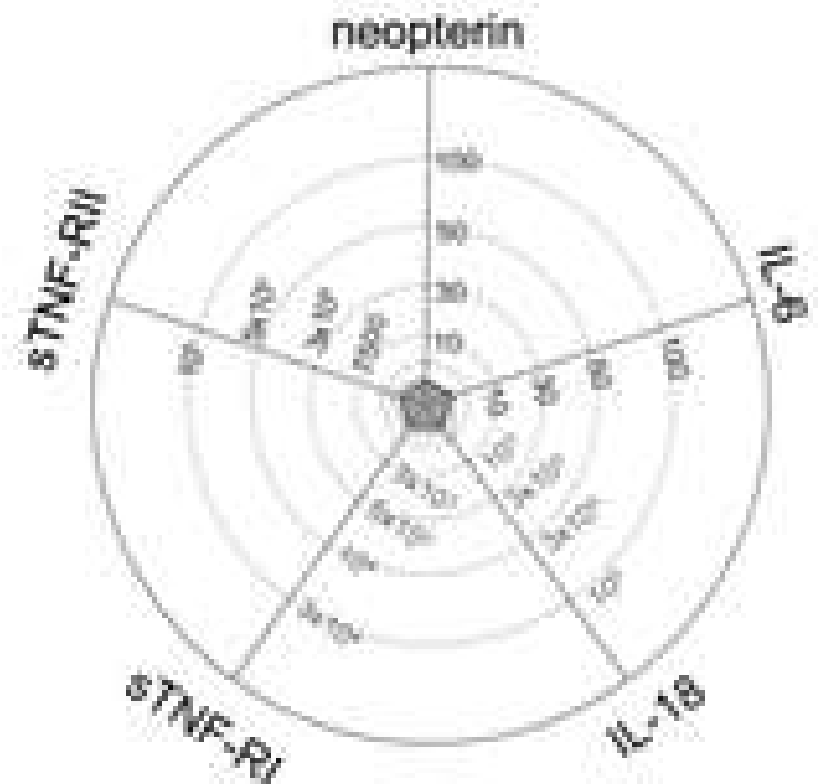
黄色ブドウ球菌感染に伴うTSSでは, ① CD4及びCD8陽性細胞共に活性化, ② T細胞受容体 $V\beta 2$ の選択的増加 を認める.

サイトカインプロファイル

本症例



正常対照



	測定値	基準値
Neopterinn	62 mmol/l	≤5 mmol/l
IL-6	38 pg/ml	≤5 pg/ml

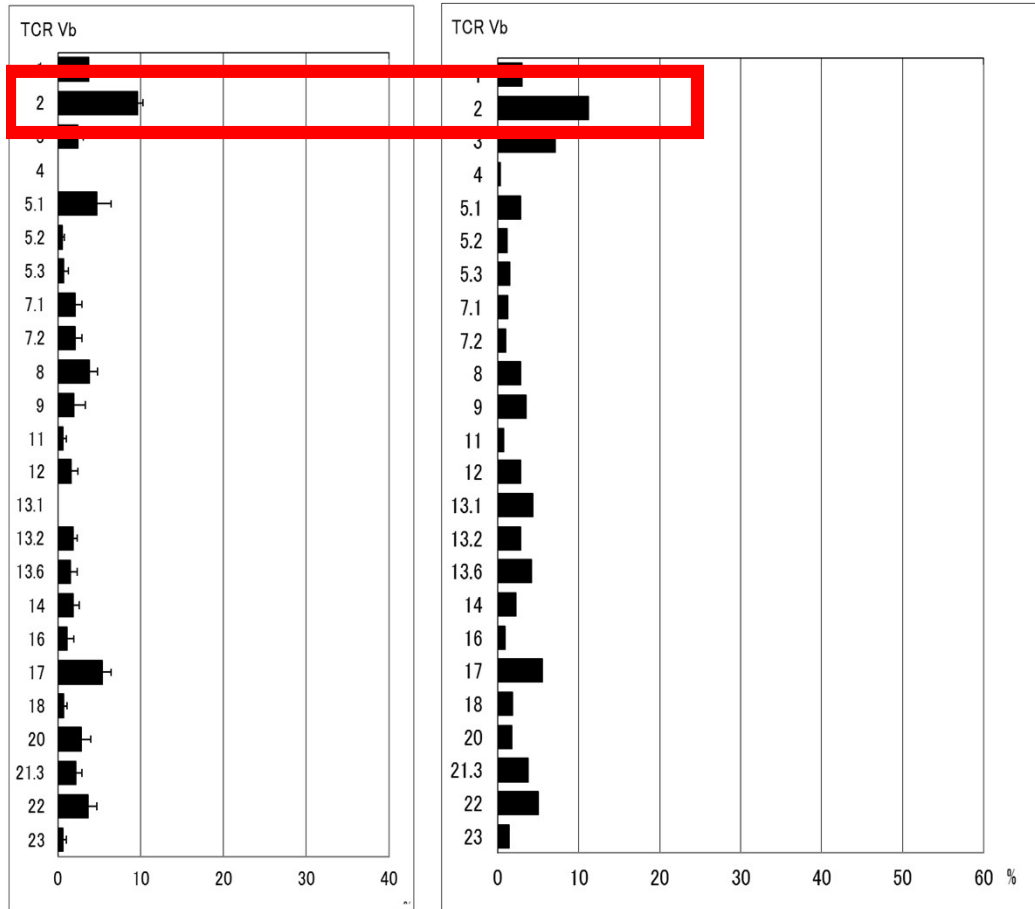
強い炎症病態を示唆

T細胞受容体(TCR)V β repertoire分布

CD4

正常対照

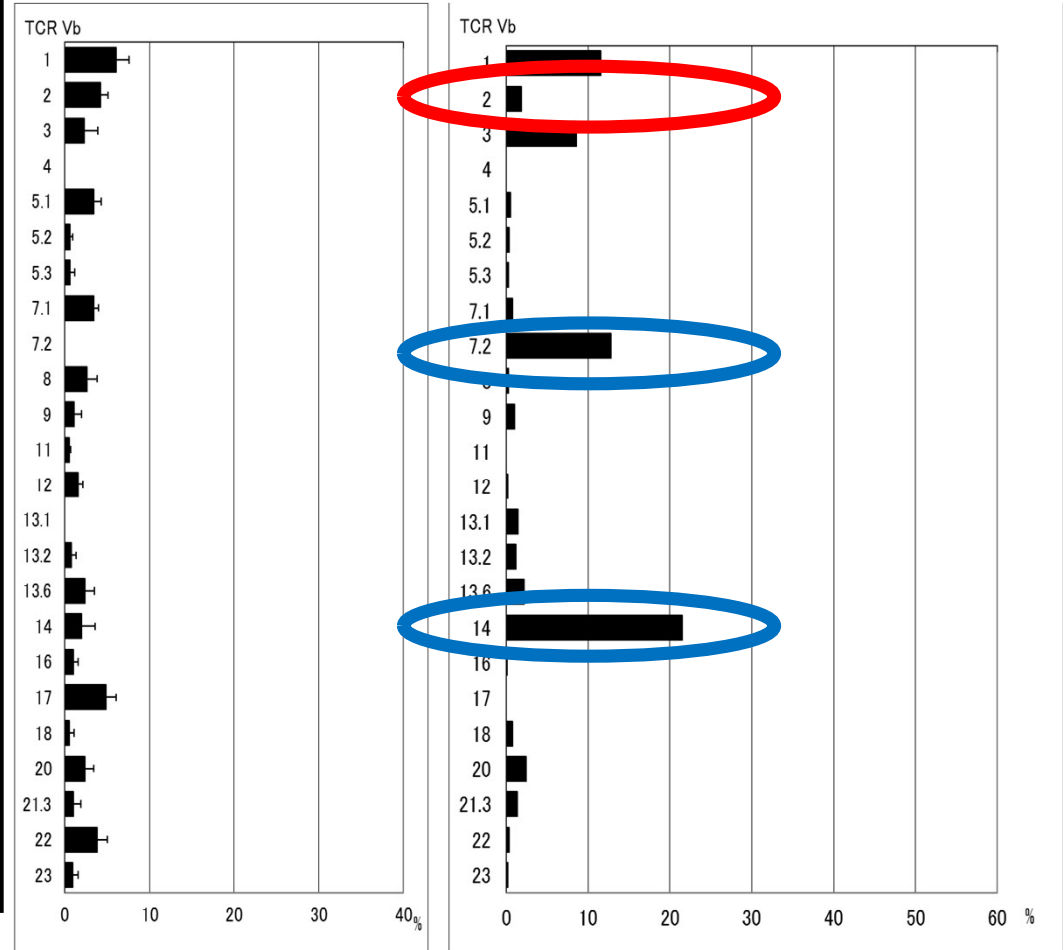
本症例



CD8

正常対照

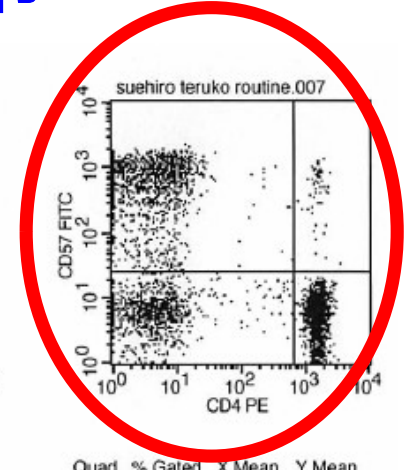
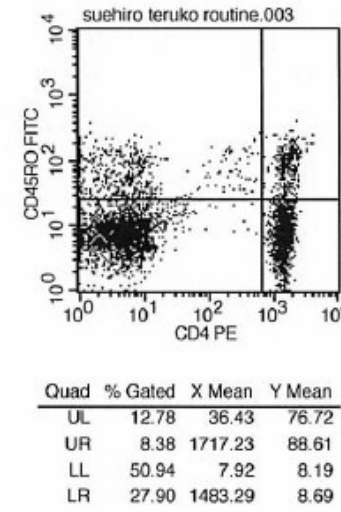
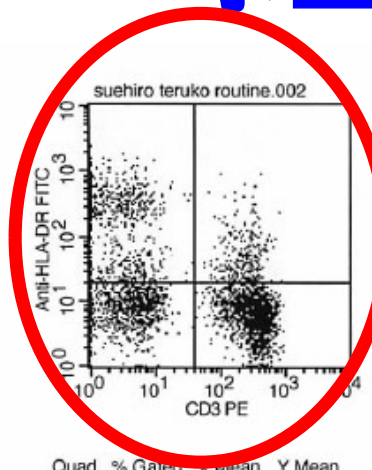
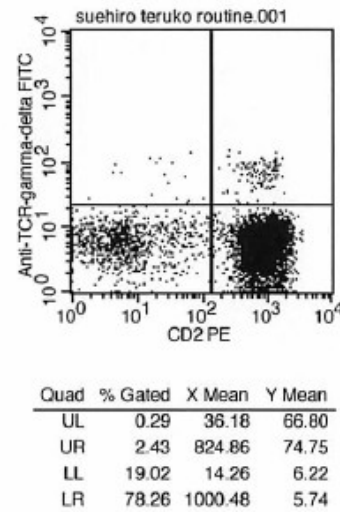
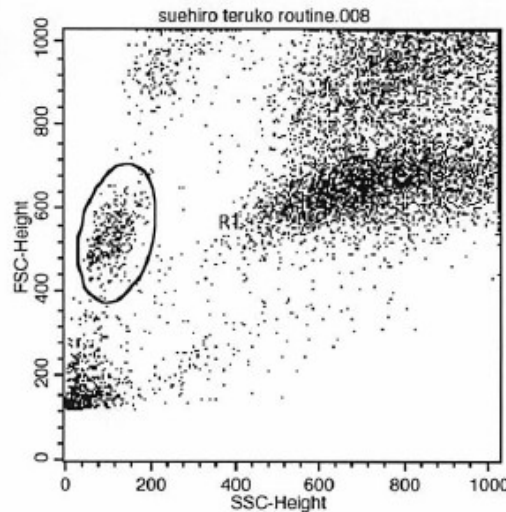
本症例



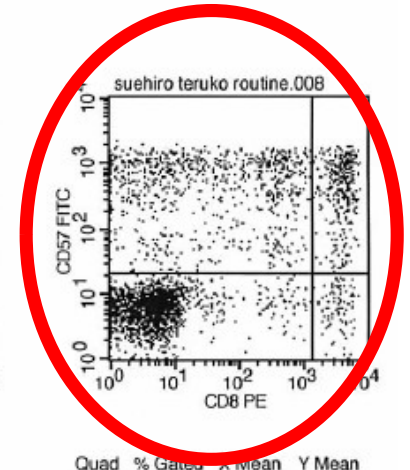
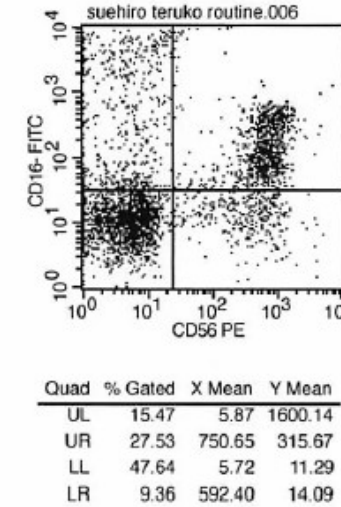
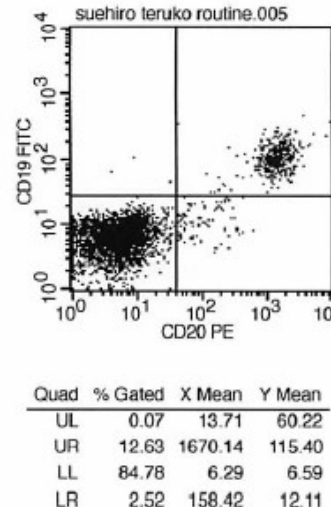
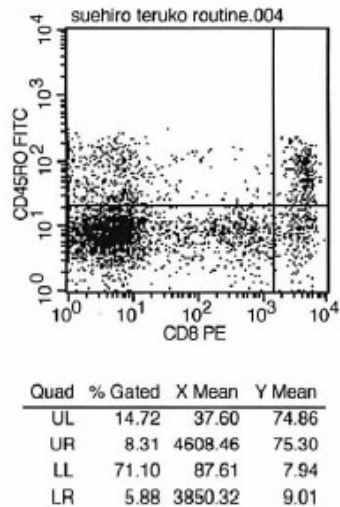
- ・CD4+T細胞は多様性のある正常な分布を示し, V β 2の選択的増加は認められない.
- ・CD8+T細胞では,V β 7.2,V β 14陽性細胞の増加が目立ち, V β 2の選択的増加は認められない.

➡ 何らかの抗原刺激によるoligoclonalなT細胞(CD8+T細胞)活性化が示唆

末梢血リンパ球亜群分布

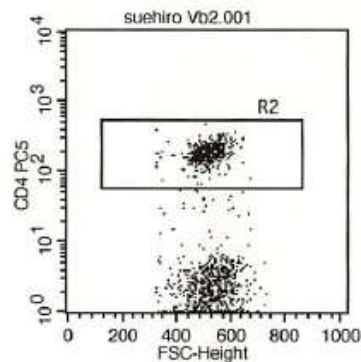
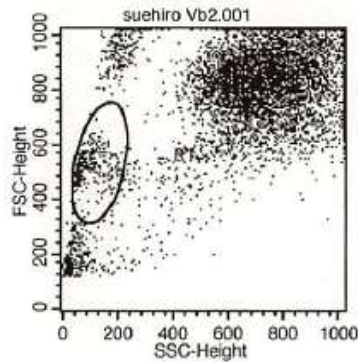


- ・軽度のT細胞活性化.
(HLA-DR発現)
- ・NK細胞比率がやや高い.
- ・CD8+T細胞におけるCD57発現が顕著で強い活性化が示唆される.

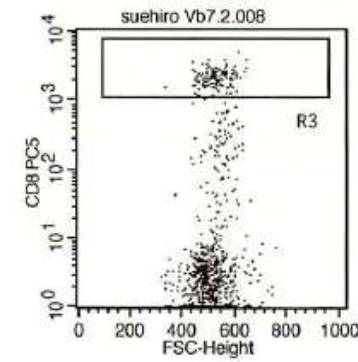


V β 2陽性細胞の表面抗原

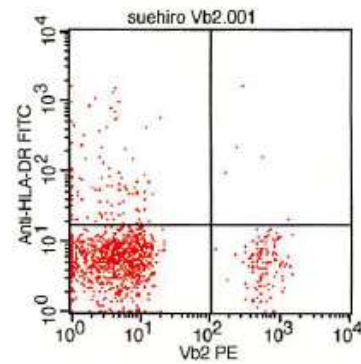
CD4



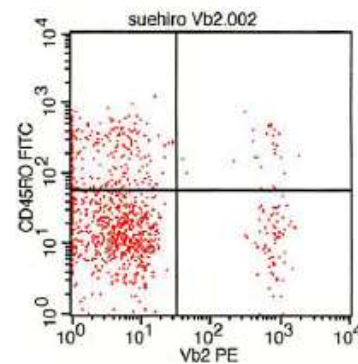
CD8



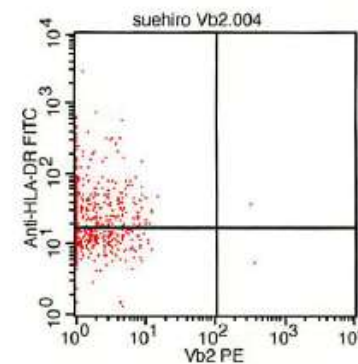
- ・V β 2陽性細胞の増加
 - ・選択的HLA-DR発現
 - ・選択的CD45RO発現
- は、いずれも確認されなかった。



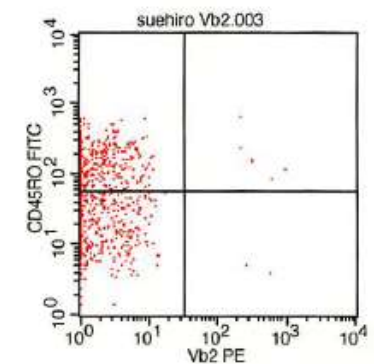
Quad	% Gated	X Mean	Y Mean
UL	7.09	5.42	202.57
UR	0.51	555.24	322.69
LL	82.07	5.39	6.28
LR	10.34	653.48	5.44



Quad	% Gated	X Mean	Y Mean
UL	21.14	5.29	265.77
UR	2.46	694.18	281.14
LL	68.92	5.50	17.71
LR	7.48	853.12	16.15



Quad	% Gated	X Mean	Y Mean
UL	55.32	2.20	69.22
UR	0.13	323.97	27.66
LL	44.16	2.06	11.16
LR	0.39	235.77	7.33



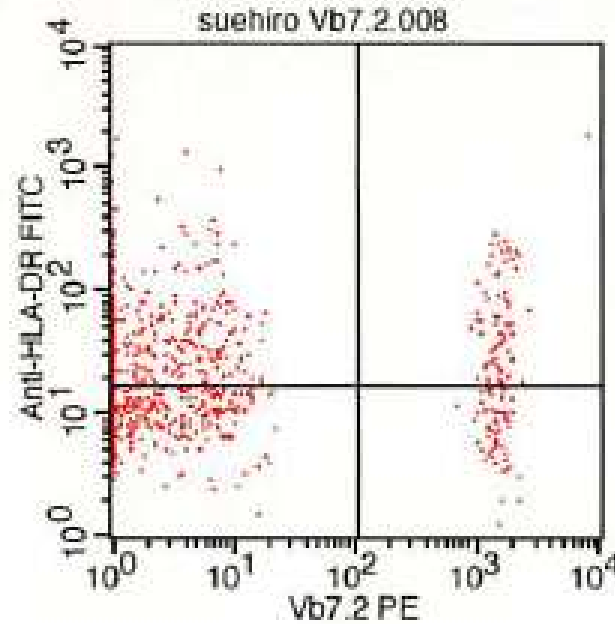
Quad	% Gated	X Mean	Y Mean
UL	47.78	2.09	185.31
UR	0.59	440.01	230.97
LL	51.43	2.33	23.39
LR	0.20	407.22	4.49

V β 7.2, V β 14陽性T細胞の表面抗原

V β 7.2

HLA-DR

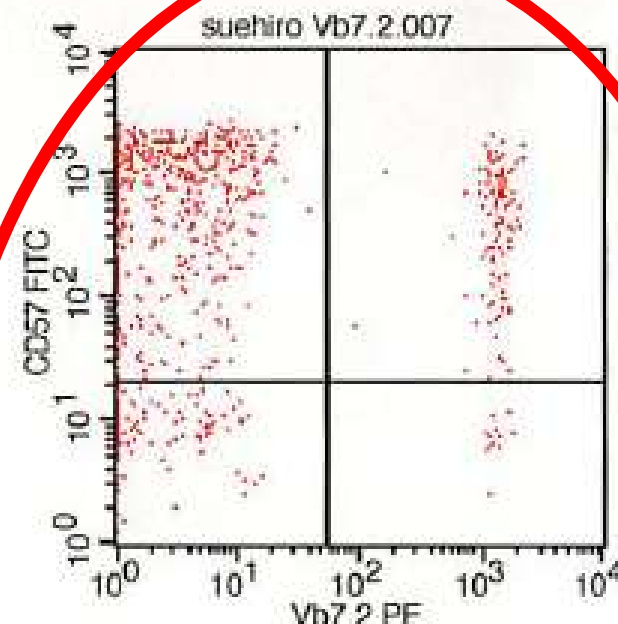
・HLA-DR発現に
選択性はない



V β 7.2

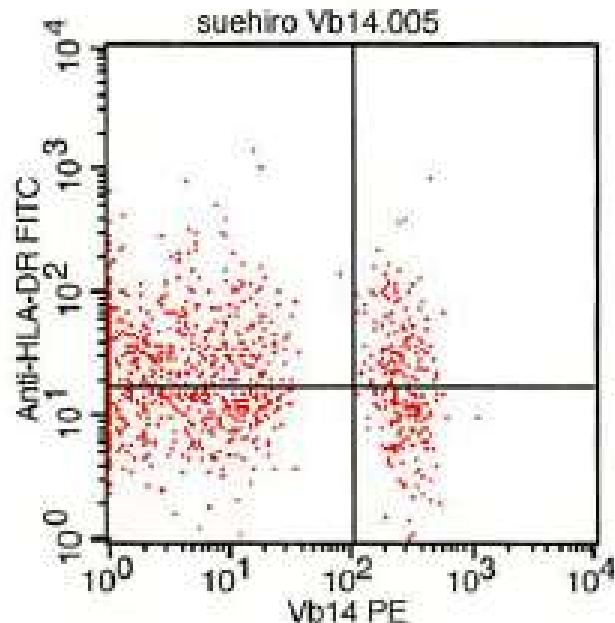
CD57

・いずれも
CD57の発現
が著明



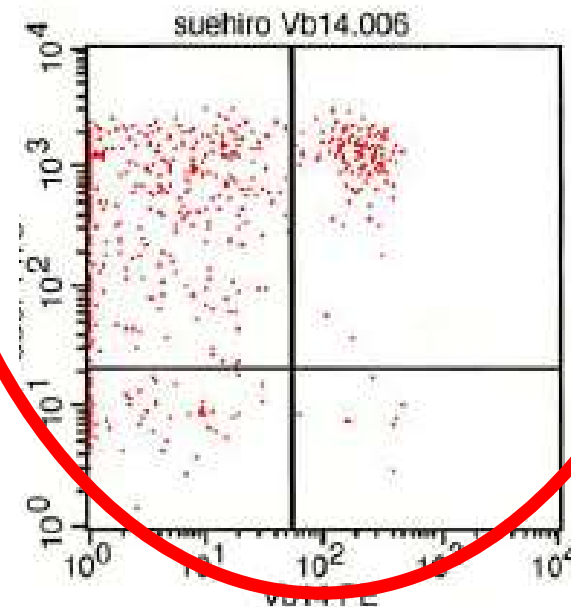
V β 14

HLA-DR



V β 14

CD57



スーパー抗原の特徴

Table 1. Molecular characteristics of superantigenic toxins from *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*.

Toxins	Amino acids (mature protein)	Mol. wt	HumanTcR V β motif(s)
<i>Staphylococcus aureus</i>			
Enterotoxin A (SEA)*	233	27,078	1.1, 5.3, 6.3, 6.4, 6.9, 7.3, 7.4, 9.1, 18
Enterotoxin B (SEB)*	238	28,336	3, 12, 13.2, 14, 15, 17, 20
Enterotoxin C1 (SEC1)*	239	27,496	12, 13.2
Enterotoxin C2 (SEC2)*	239	27,531	12, 13.2, 14, 15, 17, 20
Enterotoxin C3 (SEC3)	239	27,563	5, 12, 13.2
Enterotoxin D (SED)*	233	26,360	5, 12
Enterotoxin E (SEE)	228	26,425	5.1, 6.3, 6.4, 6.9, 8.1, 18
Enterotoxin G (SEG)	233	27,043	3, 12, 13a, 14
Enterotoxin H (SEH)*	217	25,210	—
Enterotoxin I (SEI)	218	24,928	1, 5, 6b, 9, 23
Enterotoxin J (SEJ)	242	ca. 28,000	ND
Enterotoxin K (SEK)	219	26,000	5.1, 5.2, 6.7
Enterotoxins L	216	—	5, 7, 9, 22
Enterotoxin M	214	—	6a, 6b, 8, 18, 21
Enterotoxins N, O, P, Q	—	—	—
TSST-1*	194	22,490	2
Exfoliatin A*	242	26,951	2
Exfoliatin B	246	27,318	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>			
SPE A*	221	27,787	2, 12, 14, 15
SPE C*	207	24,354	1, 2, 5.1, 10
SPE G	210	24,630	2.1, 6.9, 12.3
SPE H*	204	23,630	2.1, 7.3, 9.1
SPE I	227	25,960	18.1, 9.1, 22a
SPE J	208	24,444	2.1
SSA*	234	26,892	1, 3, 15
SMEZ	209	25,524	2.1, 4.1, 7.3, 8.1
SMEZ-2*	209	24,150	4.1, 8.1, 8.

* 3-D Crystal structure determined.

・V β 7.2, V β 14陽性の組み合わせはない。

CNSと外毒素

- 黄色ブドウ球菌の46.7%が外毒素産生株であるのに対して、CNSの26.7%が外毒素を産生することが報告されている⁸⁾.

CNSによるTSS

- CNSによるTSSは、外毒素が関与せず、CNSの菌体成分に対する免疫反応によってサイトカイン分泌が引き起こされることが示唆されている⁹⁾.

肺炎球菌によるTSS

- 菌血症を伴うような侵襲性の高い肺炎球菌感染症では、スーパー抗原の関与で、TSS様の病態や電撃性紫斑病を生じる可能性が示唆されている^{10),11)}.

8) Microbiol Immunol. 2007; 51: 381-90. 9) FEMS Immunol Med Microbiol. 1996; 13: 81-6.
10) Scand J Infect Dis. 1999; 31: 509-10. 11) Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2009; 28: 671-6.

*S.simulans*とは

- CNSの一種で，ウシ，ヒツジ，ヤギ等の動物に常在し，時にヒトに病原性を示す¹²⁾．
- 菌血症，感染性心内膜炎の他，蜂窩織炎を起こしたという報告もある¹³⁾．
- 本邦では，分離されたStaphylococcus属の菌の中で割合は低いもののMethicilin耐性率が高い¹⁴⁾．
- CNSが起因菌の場合，血液培養が30時間以内に陽性になることが報告されている¹⁵⁾．

12) Manual of clinical microbiology. ASM Press 1999, 264-282.

13) JAAD Case Rep. 2016; 2: 428-429.

14) 信州医誌. 2005; 53: 209-20. 15) 日本臨床微生物学雑誌. 2004; 14: 177-182.

考 察

- 本症例では、A型インフルエンザ感染とともに、その臨床像から、肺炎とTSSの合併を想起して治療を行った。
- 血液培養2セットからCNSの*S. simulans*が検出された。
- MSSA, CNSの培養検体からはTSST-1などの外毒素は検出されず、TCRV β repertoire分布解析でも、既知のスーパー抗原の病態への関与は否定的であった。
- 菌血症はなく、肺炎球菌の関与は否定的であり、また、スーパー抗原の関与が証明されないことから、増殖したCNSに対する免疫応答により過大なサイトカイン分泌・増幅（サイトカインストーム）が起こり、TSSを発症したと推定する。

結 語

- インフルエンザ罹患後, CNSの*S. simulans*によるTSSを発症した1例を経験した.
- インフルエンザ発症後の結膜充血や紅斑, 多臓器病変ではTSSを想起することが重要である.
- CNSによるTSSは稀な疾患であるが, その病態把握に, TCRV β repertoire分布解析, サイトカイン測定等が有用であった.


本症例の病態診断に際し, 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科の谷内江昭宏先生にサイトカインプロファイリング解析, TCRV β repertoire分布解析等を行って頂きました.

CASE REPORT

Open Access

Toxic shock syndrome with a cytokine storm caused by *Staphylococcus simulans*: a case report



Ken Goda^{1,2}, Tsuneaki Kenzaka^{1,2*} , Masahiko Hoshijima¹, Akihiro Yachie³ and Hozuka Akita¹