

# 乳腺炎が原因と考えられた MRSA による Toxic Shock Syndrome ( TSS ) の 1 例

京都第一赤十字病院産婦人科  
藤原葉一郎 遠藤 紫穂

(平成 13 年 6 月 14 日受付)

(平成 13 年 7 月 2 日受理)

---

Key words : mastitis, toxic shock syndrome ( TSS ), methicillin-resistant  
*Staphylococcus aureus* ( MRSA )

---

## 序 文

Toxic shock syndrome ( TSS ) は、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ( MRSA ) を含む黄色ブドウ球菌から産生されるエクソトキシンである Toxic shock syndrome toxin-1 ( TSST-1 ) などにより惹起される症候群で、全身性紅斑などの多彩な臨床症状から血圧低下、敗血症性ショック、DIC へと進行し致死率が比較的高いとされている。1978 年に Todd ら<sup>1)</sup>によって報告されて以来、月経周期に関連した menstrual TSS と、関連のない nonmenstrual TSS とに分類され、その後の報告ではタンポンの使用に起因する menstrual TSS の症例がほとんどであった。しかし 1981 年 Whitefield ら<sup>2)</sup>が産褥期における TSS を報告して以来、nonmenstrual TSS の症例も散見され<sup>3)</sup>、近年では新生児期<sup>4)</sup>に発症するものも報告されている。産褥期における TSS は、そのほとんどが産褥熱と考えられる子宮内感染症に起因して発症しているが、乳腺炎に起因して発症したものの報告<sup>5,6)</sup>は稀で、著者の検索した限りでは本邦では認められなかった。今回我々は産褥期において、臨床的には全く子宮付属器炎の症状が認められず、先行する乳腺炎の起炎菌として MRSA が検出され、引

き続いて TSS を発症し、集学的治療を可及的すみやかに開始することによって救命し得た例を経験したので、考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：23 歳，女性。

主訴：全身発赤，全身倦怠感，発熱。

既往歴：3 歳時熱性けいれん，アスピリンにて黄疸，15 歳時虫垂炎。

家族歴：母，高血圧。

妊娠分娩歴：1 経産，前回妊娠分娩に異常認めず。今回の妊娠経過も特に異常なく，妊娠 22 週での腔分泌物培養検査では *Lactobacillus spp.* のみが検出されている。平成 12 年 8 月 28 日に，妊娠 39 週 2 日で 2,995g，アプガースコア 9/10 の男児を正常分娩，一週間後の 9 月 2 日に子宮復古や母乳状態に異常なく母児共退院した。

現病歴：退院して 3 週間後の 9 月 23 日に左乳房痛を認め受診した。体温は 37.5℃，左乳房内側上半分に圧痛がみられたが発赤や硬結はみられず，乳腺炎と診断し，Cefteram pivoxil ( CFTM-PI ) 300 mg/日の投与を開始した。9 月 26 日に再度来院し左乳房痛を訴えたので，抗菌薬の追加と乳汁の細菌培養検査を施行した。その後乳汁から MRSA が検出されたため，授乳を中止し，乳汁分泌の抑制を図ったが，10 月 8 日の夕方から左乳房痛は増悪し，発熱と悪寒がみられ，翌 9 日には嘔気，嘔

Table 1 Laboratory data

CBC		Coagulation		Serological	
WBC	26,500 / $\mu$ l	PT	12.7 sec.	Endotoxin	<5.0 pg/ml
Stab	91.0 %	APTT	44.9 sec.	Mumps IgG ( + )	IgM ( - )
Seg	6.0 %	Fibrinogen	401 mg/dl	Measles IgG ( + )	IgM ( - )
Lym	0.0 %	FDP	16.8 $\mu$ g/ml	Rubella IgG ( + )	IgM ( - )
Mono	3.0 %	D-dimer	2.85 $\mu$ g/ml	VZV IgG ( + )	IgM ( - )
Eo	0.0 %	AT-III	74 %	HSV IgG ( - )	IgM ( - )
Baso	0.0 %	Blood gas analysis		IgG antibody against TSST-1 on admission and on discharge : negative	
RBC	458 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	pH	7.411	Drug allergy	
Hb	12.5 g/dl	pO <sub>2</sub>	84.1 mmHg	Patch test	
Ht	38.7 %	pCO <sub>2</sub>	26.7 mmHg	VCM : negative	
PLT	17.9 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	17.1 mmol/L	IPM/CS : negative	
Biochemistry		BE	- 5.2 mmol/L	Drug induced lymphocyte stimulation test ( DLST )	
BUN	47.0 mg/dl	SaO <sub>2</sub>	96.7 %	VCM : negative	
Cr	4.72 mg/dl	Urinalysis		IPM/CS : negative	
Na	134 mEq/l	protein	2 +	Culture	
K	3.8 mEq/l	sugar	( - )	milk : MRSA	
Cl	94 mEq/l	occult blood	( $\pm$ )	vaginal flora : MRSA	
T-bil	0.4 mg/dl				
GOT	28 IU/l				
GPT	18 IU/l				
AMY	432 IU/l				
TP	6.6 g/dl				
ALB	3.2 g/dl				
LDH	522 IU/l				
CPK	31 IU/l				
BS	97 IU/l				
CRP	25.2 mg/dl				
				pharyngeal : <i>S. epidermidis</i>	
				stool, urine, blood	
				: negative	
				<i>Clostridium difficile</i> ( CD ) toxin in stool	
				: negative	

吐，下痢，全身倦怠感が出現，さらに同日夕方から全身の発赤，掻痒感，腹部と背部の筋肉痛，眼瞼結膜の充血，起立性失神，羞明，乏尿がみられ 10 日早朝に来院し ICU に入院となった。

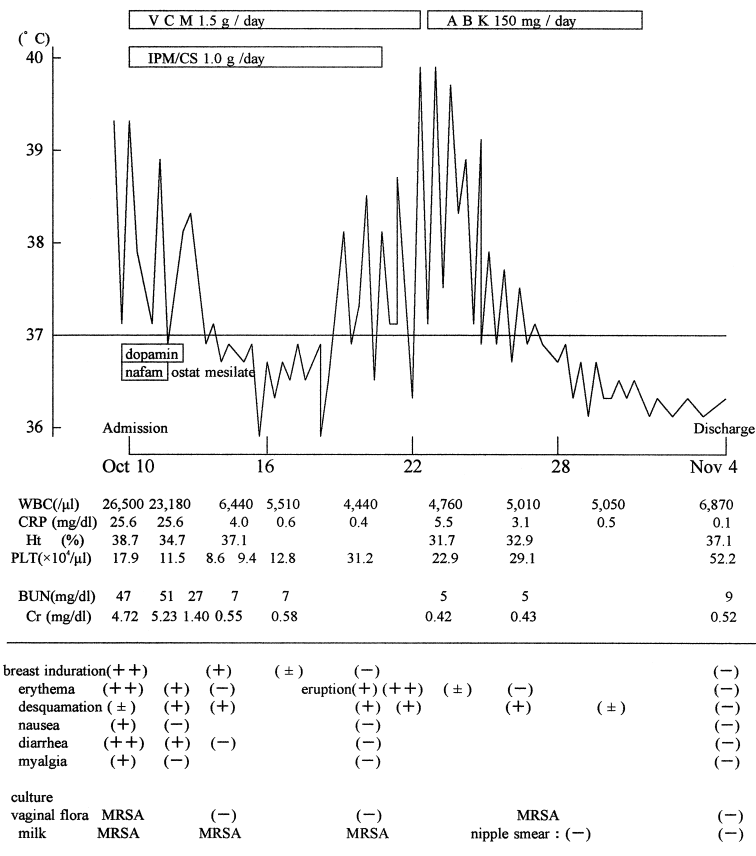
入院時現症：身長 152cm，体重 55.0kg，体温 39.4，血圧 84/50mmHg，脈拍 88/m。全身性の紅斑，皮膚の湿潤，眼瞼結膜の充血，左乳房の発赤，圧痛，硬結を認めた。なお咽頭の発赤はみられず，頭痛，咽頭痛，内診による子宮付属器の圧痛はみられなかった。

入院時検査所見 ( Table 1 ) : 動脈血液ガス分析では代謝性アシドーシスが認められ，また核の左方移動を伴う白血球増加，CRP 25.2mg/dl と炎症所見がみられ，腎機能障害，血液凝固能の異常を伴っていた。また身体各所からの細菌培養検査では乳汁から MRSA が，膈分泌物からは MRSA，*Klebsiella pneumoniae*，*Citrobacter freundii*，*Bacter-*

*oides* sp. が，咽頭からは *Staphylococcus epidermidis* が検出されたが，血液，尿からは何も検出されず，便からも特別な細菌は検出されなかった。

臨床経過：臨床経過を Fig. 1 に示す。入院後はこれら検査結果から敗血症性ショックに起因する腎不全と診断，直ちに dopamin 3 $\gamma$ ，vancomycin ( VCM ) 500mg  $\times$  4/日，imipenem/cilastatin ( IPM / CS ) 0.5g  $\times$  2/日，メシル酸ナファモスタットの投与を開始した。徐々に炎症所見，種々の臨床症状は回復していったが，入院翌日から認められた顔面を中心とした落屑は，次に乳房，特に乳頭の周囲，さらには手，足，特に手掌，足底部に著明となりその後は四肢の脱毛がみられた。その後の臨床所見は安定傾向であったが，10 月 20 日頃から再度 38 度台の発熱がみられ，体幹よりは四肢有意的発疹を認めるようになり，ウイルス感染もしくは薬剤性アレルギーを疑い抗菌薬を arbekacin

Fig.1 Clinical course



(ABK)に変更した。VCMが投与されて既に10日が経過しておりその副作用としてのred man syndromeは否定的であった。しかし各種ウイルスに対する血清抗体と、薬剤に対するアレルギー試験の結果はPatch test, Drug induced lymphocyte stimulation test(DLST)いずれも陰性であった。その後は解熱、各種炎症所見も正常化し、乳頭部と膣分泌物細菌培養検査でもMRSAは検出されなくなり退院、外来観察とした。患者は過去にタンポンの使用歴は有していたが、今回の妊娠、産褥期においてはタンポンの使用はなかった。また出生児を検索したところ便からMRSAが検出されたが、臨床症状は全く認められていない。

なお乳汁、膣分泌物から検出されたMRSAは、いずれもGコアグラエII型、TSST-1及びエンテロトキシンC産生性であり、入院、退院時にお

けるTSST-1 IgG抗体はいずれも陰性であった。

考 察

Menstrual TSSが高吸収性タンポンの使用に起因して発症することが明らかにされてから、Menstrual TSSの発症は激減したとされている<sup>3)</sup>。一方でnonmenstrual TSSは依然としてその報告が散見され<sup>3)6)</sup>、その発症予防については適切な方法がないのが現状である。一般にnonmenstrual TSSは、手術や手術と関係のない皮膚の感染、流産後、産褥期等にみられ、産褥期における感染症としては*S. aureus*を起炎菌とした子宮内膜炎が原因とされているものが大部分を占めている。これら報告のなかでは、近年TSS発症の原因とみられている外毒素の一つであるTSST-1の存在が証明された症例<sup>7)8)</sup>も含まれており、TSSの多彩な臨床症状発現の解明の点からも興味深い。一方、産

Table 2 Revised Case Definition of Toxic Shock Syndrome

1 . Fever : temperature	38.9 ( 102 °F )
2 . Rash : diffuse macular erythroderma	
3 . Desquamation	1 to 2 weeks after onset of illness, particularly of palms and soles
4 . Hypotension :	blood pressure 90 mmHg for adults or below fifth percentile by age for children below 16 years of age, orthostatic 15 mmHg from lying to sitting, orthostatic syncope, or orthostatic dizziness
5 . Multisystem involvement-three or more of the following :	
Gastrointestinal :	vomiting or diarrhea at onset of illness
Muscular :	severe myalgia or creatine phosphokinase level at least twice the upper limit of normal for laboratory
Mucous membrane :	vaginal, oropharyngeal, or conjunctival hyperemia
Renal :	blood urea nitrogen or creatinine at least twice the upper limit of normal for laboratory or urinary sediment with pyuria ( 5 leukocytes per high-power field ) in the absence of urinary tract infection
Hepatic :	total bilirubin, sGOT, SGPT at least twice the upper limit of normal for laboratory
Hematologic :	platelets 100,000/mm <sup>3</sup>
Central nervous system :	disorientation or alterations in consciousness without focal neurologic signs when fever and hypotension are absent
6 . Negative results on the following tests, if obtained :	
Blood, throat, or cerebrospinal fluid cultures	( none ) ( blood culture may be positive for <i>Staphylococcus aureus</i> )
Rise in titer to Rocky Mountain spotted fever, leptospirosis, or rubeolla	

( Reingold AL *et al* : Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 875 880 )

褥期における乳腺炎の起炎菌として MRSA が検出され、これが原因となって敗血症性ショックをきたした症例の報告<sup>9)10)</sup>は認められるが、そのいずれもが TSS に特徴的とされびまん性紅斑、落屑といった皮膚症状が認められず TSS の診断には至っていないようである。産褥期に乳腺炎が先行して TSS が発症したとする報告<sup>5)6)</sup>は、非常に稀で、先行する乳腺炎の起炎菌として検出された MRSA から外毒素である TSST-1 やエンテロトキシン C などが証明されたのは本症例が最初と思われる。

本症例では膣分泌物からも外毒素産生性の MRSA が検出されたわけであるが、臨床症状が発現してから入院する一連の過程において、一度も子宮内膜炎症状を呈することもなく、また臨床症状の一つとしての落屑が乳頭周辺に認められたことは、乳汁が付着する部位での TSST-1 等の毒素の高濃度な局在化に起因しているとも考えられ、先行する乳腺炎が TSS 発症の原因となった可能性が示唆された。

TSS の診断基準<sup>11)</sup>を Table 2 に示す。本症例では、1 から 4 までの主症状は全て満たし、5 の多臓

器症状のなかでも消化器症状、筋肉痛、粘膜所見、腎機能障害、中枢神経症状の 5 項目が認められ、さらに 6 でも咽頭培養で *S. aureus* は検出せず、rubeolla 感染陰性と部分的ではあるが満たしており、TSS と診断された。

本疾患で認められるびまん性斑状紅皮症を始めとする多彩な臨床症状は、*S. aureus* が産生した外毒素である TSST-1 やエンテロトキシン C が体内に放出され、そのスーパー抗原性によってサイトカイン等の内因性メディエーターが過剰に分泌された結果生じるものと考えられている。岡田ら<sup>4)</sup>は、TSS の診断基準をみたま症例ではないが、毒素産生 MRSA による新生児発疹性疾患症例において、感染局所における TSST-1 濃度の高値と症例の重症度に比例した高サイトカイン血症を報告しており、これら臨床症状の発現機序を間接的に説明するものと思われる。

今回の症例は、TSS の診断基準をほぼ完全に満たす重症例と思われるが、入院後ただちに集学的治療を開始することによって比較的早期に軽快し得たといえる。本症例も含めて、文献的には本邦での TSS 症例の報告は、欧米の報告症例に比較し

て重症度も軽度で、絶対数も少ない傾向にあると思われる。これは、欧米において最近でこそ systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の概念<sup>12)</sup>のもと、敗血症性のもも含めてショックが疑われた場合、感染症の起炎菌の同定を待つまでもなく、症状をもって可及的すみやかに治療を開始する必要性が強調され臨床上也応用されているが、それ以前は起炎菌の同定なくして抗菌薬を投与することは強く戒められていたことから、敗血症性ショックの悪化を来していたと考えられる。他方、本邦では、石井ら<sup>13)</sup>も述べているように、いわゆる empiric therapy としての考えから、比較的早期より積極的に抗菌薬を投与する傾向があり、結果的に TSS の重症化が免れている可能性があると考えられた。

なお本症例では、入院時および退院時における TSST-1 IgG が陰性であったことから TSS 発症の high risk group と思われ、今後も次回妊娠分娩後の授乳期も含めて、外来での慎重な経過観察が必要と思われた。

(本論文の要旨は、第70回日本感染症学会総会学術講演会(奈良)にて発表した。)

#### 文 献

- 1) Tod J, Fishaut M, Kapral F, Welch T : Toxic shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci. *Lancet* 1978 ; 2 : 1116 8.
- 2) Whitefield JW, Valenti WM, Magnussen CR : Toxic shock syndrome in the puerperium. *JAMA* 1981 ; 246 : 1806 7.
- 3) Hajjeh RA, Reingold A, Weil A, Shutt K, Schuchat A, Perkins BA : Toxic shock syndrome in the United States : surveillance update, 1979-1996. *Emerg Infect Dis* 1999 ; 5 : 807 10.
- 4) 岡田隆滋, 牧本 敦, 北村明子, 古川正強, 三和敬史, 酒井ルミ子 : 毒素産生 MRSA による新たな新生児発疹性疾患 局所, 血中毒素およびサイトカインからみた病態 . *感染症誌* 2000 ; 74 : 573 9.
- 5) Demey HE, Hautekeete ML, Buytaert P, Bossaert LL : Mastitis and toxic shock syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989 ; 68 : 87 8.
- 6) Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, Dan RB, Schmid GP, Strickland BY, *et al* : Nonmenstrual Toxic shock syndrome. A Review of 130 Cases. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 871 4.
- 7) 田村 学, 桜井陽子, 高橋典子, 木村順治, 福島安義 : 産褥期に MRSA による TSS (トキシックショック症候群) を発症した症例 . *日産婦関東地方部会誌* 1996 ; 33 : 479.
- 8) 鏑本浩志, 巽 利昭, 山田昌代, 平 省三 : MRSA 感染による産褥 Toxic Shock Syndrome と考えられた 2 例 . *日産婦誌* 2001 ; 53 : 373.
- 9) 佐藤 元, 柳岡正範, 置塩則彦 : 分娩後 MRSA 乳腺炎から多臓器障害を来した 1 症例 . *感染症誌* 1998 ; 72 : 188.
- 10) 平吹信弥, 八木原亮, 吉成秀夫, 打波郁子, 高島美佳, 河原和美, 他 : 産褥乳腺炎から MRSA 敗血症を来した 1 例 . *日産婦東北連合地方部会報* 2000 ; 140 : 121.
- 11) Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, Dan RB, Schmid GP, Strickland BY, *et al* : Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 875 80.
- 12) ACCP / SCCP consensus Conference Committee : Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovation therapies in sepsis. *Chest* 1992 ; 101 : 1644 55.
- 13) 石井賢治, 齋藤恵子 : 膣分泌物より毒素産生黄色ブドウ球菌を分離した Menstrual Toxic Syndrome の一例 . *日産婦誌* 2001 ; 53 : 659 63.

A Case of Toxic Shock Syndrome Secondary to Mastitis Caused by  
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Yoichiro FUJIWARA & Shiho ENDO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto First Red Cross Hospital

Toxic Shock Syndrome ( TSS ) secondary to mastitis is seldom described. We present a case of TSS due to postpartum mastitis caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ( MRSA ). Five weeks after giving birth to a healthy boy, a 23-year-old secundipara was readmitted to the hospital with a fever, systemic erythema, nausea, vomiting, diarrhea, diffuse myalgia, generalized itching, orthostatic syncope, photophobia, oliguria and pain in the left breast. Laboratory data on admission revealed deteriorated renal and coagulation function. Administration of Vancomycin, Imipenem, dopamine and nafamostat mesilate was started immediately after admission, that was effective. The patient recuperated steadily over the next week with apparent desquamation of the skin on her face, breast and extremities especially palms and soles. MRSA isolated from her milk was coagulase type II producing toxic shock syndrome toxin-1 ( TSST-1 ) and enterotoxin C. Also immunoglobulin G against TSST-1 was not detected from her sera both on admission and on discharge, which suggested that the patient belongs to the high risk group of TSS recurrence.

[ J.J.A. Inf. D. 75 : 898 ~ 903, 2001 ]