

診 療

膣分泌物より毒素産生性黄色ブドウ球菌を分離した

Menstrual Toxic Shock Syndrome の 1 例

自衛隊福岡病院産婦人科

石 井 賢 治 齋 藤 恵 子

A Case Report of Menstrual Toxic Shock Syndrome Caused by Toxin Producing
Staphylococcus aureus Isolated from Vaginal Fluid

Kenjii ISHII and Keiko SAITO

Department of Obstetrics and Gynecology, Japan Self-Defense Force Fukuoka Hospital, Fukuoka

Abstract We present a case of menstrual toxic shock syndrome (TSS) caused by toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) producing *Staphylococcus aureus* isolated from vaginal fluid.

Menstrual TSS has been considered to be rare in Japan because tampons are not widely used by young women, but with the rapid increase in the number of working women, continuous use of highly absorbent tampons seems to be on the increase. Furthermore, MRSA, one of the common clinical isolates in Japan, readily produces TSST-1. Together with the emergence of nonmenstrual TSS caused by MRSA, we should pay attention to the menstrual TSS even in Japan.

Key words : Menstrual toxic shock syndrome · *Staphylococcus aureus* ·
Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) ·
Toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) · Tampon

はじめに

Toxic shock syndrome (TSS) は外毒素である toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) を産生する黄色ブドウ球菌により、発熱や咽頭痛、下痢、発疹、落屑、血圧低下、多臓器不全など多彩な症状を呈する疾患であり、急性に発症し、致死率が高い¹⁾²⁾。TSS はその発症原因から、月経に関連した menstrual TSS とそれ以外の nonmenstrual TSS に分類される。Nonmenstrual TSS が手術や流産後、産褥期といった感染に対して十分な注意が払われている時期に発症するのに対し、menstrual TSS は月経以外に特徴的なエピソードのない健康な女性に発症する²⁾³⁾。TSS が非特異的な感染徴候と多彩な症状を呈することと併せて、menstrual TSS の発症初期には感染源の特定が困難であり、膣分泌物より毒素産生性黄色ブドウ球菌を分離

し、確定診断に至らない場合も少なくないものと推察される⁴⁾。米国では1979年～1980年にかけて月経期間中に高吸収性のタンポンを使用する若い女性に好発する疾患として注目を集めた¹⁾が、本邦における menstrual TSS の報告は極めて少ない。Menstrual TSS は、十分な教育や情報開示が実施されている米国においても、その致死率はいまだに1.8%程度と高率であり³⁾、本邦においても十分な注意が必要である。今回、我々は膣分泌物より TSST-1 産生性黄色ブドウ球菌を分離した menstrual TSS 症例を経験したので、報告する。

症 例

症例：28歳，主婦，4 経妊 3 経産。

主訴：発熱，頭痛。

月経歴：初経14歳，1998年12月より中用量ピル，1999年10月より低用量ピル(三相性)使用，最終月

表1 検査所見

Date(Days of illness)	6/14(2)	6/15(3)	6/16(4)	6/17(5)	6/19(7)	6/21(9)	6/26(14)
WBC (/mm ³)	12,300	15,200	10,500	8,540	7,800	9,700	7,900
Neutrophil (%)	64.3	60.0	65.5		27.2	33.1	38.0
Monocyte (%)	31.8	35.5	25.8		3.1	6.5	3.6
Lymphocyte (%)	2.0	1.8	4.9		62.8	55.1	54.7
Hb (g/dl)	12.9	12.5	10.5	10.5	12.6	12.4	12.7
Platelet (10 ⁴ /mm ³)	19.6	16.3	13.2	13.9	14.3	29.1	52.6
CRP (mg/dl)	17.6	23.2	23.6	18.7	5.4	1.7	0.1
ESR (mm/h)			14				
FDP (μ g/ml)		20	10				
ATⅢ (%)		72.3					
GOT (mlU/ml)	16	136	42	31	37	27	19
GPT (mlU/ml)	18	210	120	106	98	73	40
γ -GTP (mlU/ml)	13	171	119	144	245	187	115
ALP (mlU/ml)	117	303	294		411	349	250
TP (g/dl)	5.7	4.8	4.4	4.9	5.2	6.1	6.8
Albumin (g/dl)	3.5	2.6	2.6	3.0	3.0	3.6	4.2
BUN (mg/dl)	9.9	22.7	8.8		8.0		
Creatinine (mg/dl)	0.7	1.7	0.7		0.5		
Na (mEq/l)	136	130	136	137	138		
K (mEq/l)	3.7	3.9	3.4	3.5	4.0		
Cl (mEq/l)	104	99	107	108	105		
Proteinuria	±	±	±				
Bacterial culture	pharynx(-)	urine(-)	vagina(+)				
		stool(-)					

経は2000年6月10日より持続中、6月13日朝からはタンポン(Y社, レギュラータイプ)を使用。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2000年6月13日昼食後より、突然発熱および頭痛出現。それまで中毒症状を呈するような食物などの摂取歴はなかった。その後も症状は軽快せず咽頭痛や悪寒も出現したため、19時頃、当院の救急外来を受診し内科入院となった。

入院時現症：意識清明、血圧104/50mmHg、体温39.6℃、脈拍84/分、整。項部硬直はなし。咽頭は軽度の発赤を認めた。胸部は聴診上異常を認めなかった。腹部は平坦かつ軟で肝脾を触れなかったが、心窩部と下腹部に軽度の圧痛を認めた。腰部叩打痛や浮腫は認めず、神経学的異常所見は認めなかった。

検査所見：血液検査では表1のごとく、白血球数増加、CRPの強陽性を認めた。自動分析による分画では単核球の割合がかなり高かったが、目視

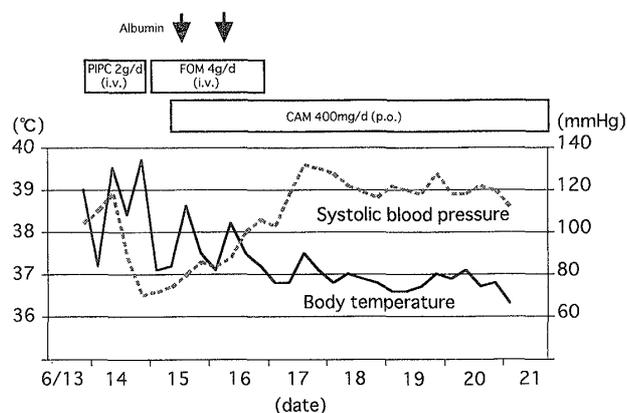


図1 入院後経過

高熱と低血圧はTSS診断の必須所見である²⁾⁹⁾。PIPC；piperacillin，FOM；fosfomycin，CAM；clarithromycin，i.v.；intravenously，p.o.；per os

にて確認したところ、実際の値は表1の値の約半数程度であり、桿状核球が40%前後と強い核の左方移動があることがわかった。また、血中アルブミンの極端な低下とGOT、GPTの中等度の上昇、

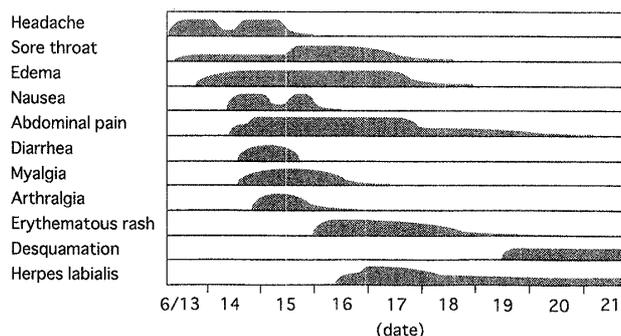


図2 主要臨床症状

紅斑とその後の落屑はTSS診断の必須所見である。その他の臨床症状もすべてTSSの症状として矛盾しない²⁾⁹⁾。口唇ヘルペスは診断基準とはなっていないが、TSSに高頻度に合併することが報告されている¹⁾。

BUN, クレアチニンの軽度上昇などの異常が認められた。胸腹部の単純X線写真や腹部CT, 超音波検査, 心電図検査では異常を認めなかった。細菌培養検査では咽頭および尿については好気性, 炭酸ガス培養を, 便については好気性, 微好気性培養を実施したが, いずれも病原性菌の発育を認めなかった。また, EBウイルス抗体(IgG, IgM, EBNA)は既感染パターンであった。

入院後経過: 入院時は頭痛, 発熱のほか, 特徴的な臨床症状はなかったが, 軽度の咽頭痛と発赤を認めたため, 血液検査所見と併せて急性扁桃炎の疑いにて抗生物質 piperacillin (PIPC) の点滴を開始した。第2病日午後からは心窩部痛, 下腹部痛が出現し, 嘔気, 嘔吐, 下痢等の消化器症状を認めた。夜間には低血圧, 乏尿を認めたため, アルブミン等の輸液を開始した。消化器症状に先行した発熱が認められたことから, この時点では細菌性の胃腸炎のうち特にカンピロバクター感染症を疑い, 第3病日より fosfomycin (FOM) の点滴, clarithromycin (CAM) の経口投与を開始した。しかしながら, 下痢症状の軽快後も腹痛が持続するため, 第4病日に婦人科受診となった。腔鏡診では子宮腔部に黄色調の偽膜様帯下を少量認めたものの, 内診上は明らかな炎症所見はなく, 超音波検査でもダグラス窩に少量の腹水を認めるのみであった。その後, 腔分泌物の細菌培養検査(好気性, 炭酸ガス, 嫌気性培養)にて *Staphylococcus aur-*

eus が分離された。菌量は1+と培地に数コロニーが発育する程度であり, PIPCをはじめとしたペニシリン系, セフェム系薬剤に感受性を認めた。振盪培養後, 菌液を遠心分離し, その上清を用いた TSST-1 産生性の検討(逆受身ラテックス凝集反応)では1,024倍希釈時にも陽性であり, TSST-1 産生性は強陽性であることが判明した。入院時にはすでに12時間以上継続してタンポンを使用していたことや, 第4病日以降にみられた特徴的な四肢および体幹の点状紅斑と膜様落屑などの臨床所見と併せて, 今回の経過は menstrual TSS によるものと診断した。幸い, 第4病日以降は重篤な症状は軽快し, 退院時(第9病日)には四肢の落屑と menstrual TSS に偶発的に合併して発症したと思われる再発性の口唇ヘルペスを認めるのみであった。

考 察

Menstrual TSS について米国では高吸収性タンポン使用との関連性が解明され⁵⁾, 医師はもちろんタンポンユーザーにもその危険性が認知されている。1990年までに米国では Food and Drug Administration (FDA) の勧告により, タンポンの吸収力の表示が義務づけられ, タンポンユーザーは必要最小限の吸収力をもつ商品を使用するよう指導されている⁵⁾⁶⁾。そのような努力もあり, 米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の大規模な調査によれば1980年には年間1,000例以上の menstrual TSS が発症していたが, 1987年からの10年間で636例と激減している³⁾。しかしながら, 現在でも依然として menstrual TSS は発症しており, 死亡率もいまだに1.8%と高率であり, 十分な注意喚起が必要であると報告されている³⁾⁷⁾。

一方, 本邦では menstrual TSS の報告は極めて少なく, 臨床的に問題となることはほとんどなかった。腔分泌物から TSST-1 産生性の黄色ブドウ球菌を証明し診断を確定し得た報告は, 10年以上前に1例あるのみである⁸⁾。このように日本での発症が少ない原因の一つとして, 日本におけるタンポン使用率が低いためと考えられてきた。しかし, 当科で実施した婦人自衛官(新入隊員, 18~24歳, 平均年齢18.9歳)のアンケート調査(113名, 有効回答率92.9%)では37.1%の人がタンポンを使用

-
- I **Fever** : temperature $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$ (102°F)
- II **Rash** : diffuse macular erythroderma
- III **Desquamation** : 1 to 2 weeks after onset of illness, particularly of palms and soles
- IV **Hypotension** : systolic blood pressure $\leq 90\text{mm Hg}$ for adults or below fifth percentile by age for children below 16 years of age, orthostatic drop in diastolic blood pressure $\geq 15\text{mm Hg}$ from lying to sitting, orthostatic syncope, or orthostatic dizziness
- V **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, serum GOT, serum GPT at least twice the upper limit of normal for laboratory
- Hematologic** : platelets $\leq 100,000/\text{mm}^3$
- Central nervous system** : disorientation or alterations in consciousness without focal neurologic signs when fever and hypotension are absent
- VI **Negative results on the following tests, if obtained** :
- Blood, throat, or cerebrospinal fluid cultures (blood culture may be positive for *Staphylococcus aureus*)
- Rise in titer to Rocky Mountain spotted fever, leptospirosis, or rubeola
-

1982年に改定されたCDCの基準である⁹⁾.

図3 Toxic Shock Syndromeの診断基準

しており、決して少ない数字ではない。また、野営などの長時間勤務の際は、半数以上の方がタンポンの交換回数が減ると回答しており、menstrual TSS発症に関してはhigh risk群であると考えられる。現時点では本邦におけるmenstrual TSSの発症はほとんどないものと考えられているが、女性の社会進出に伴い、仕事上の制約から長時間の継続的なタンポン使用が好まれる傾向にあり、menstrual TSS発症に対して十分な注意が必要である。

また、本邦におけるmenstrual TSS発症の少ない原因としては、その確定診断の困難さが挙げられよう。図3に米国CDCが用いた診断基準⁹⁾を示したが、本症例についてはI～VIの項目をすべて満たしており、TSSと診断される。Vの多臓器障害に関しては3項目以上該当する必要があるが、本症例の場合、消化器症状、筋肉痛、咽頭粘膜の充血、肝機能障害の4項目が合致しており、さらに診断基準の値には満たないものの、腎機能障害、血小板減少も認められた。本症例の場合は陰分泌物よりTSST-1産生性黄色ブドウ球菌も分離されており、TSSの診断に関しては問題ないものと思われる。一般に図3に示したCDCの診断基準は

厳密すぎるようであり、欧米においても軽症例を含めたTSSの実際の発症数は報告数をかなり上回るものと推察されている¹⁰⁾¹¹⁾。そのため、最近ではもう少し緩やかな診断基準を提示している教科書も認められる²⁾。いずれにしてもmenstrual TSSが話題となることの少ない本邦においては、確実な診断がなされているかどうか疑問である。Menstrual TSSの発症は本症例のように発熱や頭痛、咽頭痛、消化器症状など非特異的な感染徴候で発症し、内科や小児科を受診する機会が多く、タンポン使用の有無など月経歴に関する綿密な問診を行わない限り、病初期からmenstrual TSSを疑うことは少ない⁴⁾。また、本邦では欧米に比べ病初期から積極的に抗生物質を投与する傾向にあり、menstrual TSSの発症が軽症で済んでいるのかも知れない。さらに、本邦では婦人科を併設しない小規模な医療施設が多く、毒素産生性の黄色ブドウ球菌の分離といった確定的な診断に至らない例が多いのではないかと推察される。通常の抗生物質投与はMSSAによるmenstrual TSSの発症または重篤化の予防には効果があるものと思われるが、一方でMRSAには無効である。本邦は最もMRSAの分離割合の高い国の一つであり、MRSA

は MSSA と比べ TSS の原因となる毒素 TSST-1 を産生する割合が高いとの報告がある¹²⁾。実際 MRSA による産褥期の nonmenstrual TSS の報告¹³⁾や新生児の TSS 様症状の報告¹⁴⁾もあり、今後 MRSA による menstrual TSS 発症の増加が憂慮される。

Menstrual TSS の治療の基本はタンポンの除去と有効な抗生物質の投与である。しかしながら、一旦発症した TSS に対してはショックと引き続き発生する多臓器障害に対して速やかに対応する必要がある。本症例の場合は乳酸加リンゲル液やアルブミンの輸液により循環動態が改善し、腎障害や肝障害は比較的軽度のものであった。循環動態の改善しない重症例については、カテコラミンや副腎皮質ステロイド剤の使用や抗 TSST-1 抗体作用を期待して免疫グロブリン製剤の使用などを考慮する必要がある²⁵⁾。

欧米では menstrual TSS の発症を予防する目的でタンポンの素材や腔内環境などをさまざまな角度から検討しているが^{16)~19)}、十分な解明はいまだなされており、現時点では絶対に安全なタンポンは存在しないようである⁷⁾。FDA からは必要以上に高吸収性のタンポンを使用しない、少なくとも4~8時間ごとに取り替える、できればパットと交互に使用する、などの対応が推奨されている⁷⁾。症例数の少ない日本ではこのような注意はほとんど払われていないようであるが、今後、わが国においても menstrual TSS に対する十分な認識とタンポンユーザーに対する注意喚起が必要である。

文 献

- Centers for Disease Control and Prevention. Toxic-shock syndrome : United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 1980 ; 29 : 229—230
- Todd JK. Staphylococcal infections. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia : WB Saunders, 2000 ; 793—799
- 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—810
- Harvey M, Horwitz RI, Feinstein AR. Diagnostic bias and toxic shock syndrome. *Am J Med* 1984 ; 76 : 351—360
- Centers for Disease Control and Prevention. Historical perspectives reduced incidence of menstrual toxic-shock syndrome : United States, 1980—1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1990 ; 39 : 421—423
- Schuchat A, Broome CV. Toxic shock syndrome and tampons. *Epidemiol Rev* 1991 ; 13 : 99—112
- Meadows M. Tampon safety. *FDA Consum* 2000 ; 34 : 20—24
- 石原尚志, 柳瀬義男, 五十嵐英夫. タンポンおよび腔分泌物より毒素産生性黄色ブドウ球菌を分離した Toxic shock syndrome の 1 例. *感染症誌* 1987 ; 61 : 619—623
- Reingold AL, Hargrett NT, Shands KN, Dan BB, Schmid GP, Strickland BY, Broome CV. Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med* 1982 ; 96 : 875—880
- Colbry SL. A review of toxic shock syndrome : the need for education still exists. *Nurse Pract* 1992 ; 17 : 39—40
- Hughes D, Stapleton J. Postoperative toxic shock syndrome. *Iowa Med* 1991 ; 81 : 55—58
- 清田 浩, 大石幸彦, 小野寺昭一, 三木健太, 上田正山. *Staphylococcus aureus* の toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) 産生能と臨床像との関連性. *感染症誌* 1998 ; 72 : 593—598
- 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
- 岡田隆滋. TSST-1 産生 MRSA による新生児発疹症. *小児科診療* 2000 ; 7 : 987—991
- 五十嵐英夫. ブドウ球菌感染症 (toxic shock syndrome を含む). 竹田美文, 本田武司編 *毒素産生菌とその感染症* 東京 : 医薬ジャーナル社, 1998 ; 28—44
- Schlievert PM. Comparison of cotton and cotton/rayon tampons for effect on production of toxic shock syndrome toxin. *J Infect Dis* 1995 ; 172 : 1112—1114
- Parsonnet J, Modern PA, Giacobbe KD. Effect of tampon composition on production of toxic shock syndrome toxin-1 by *Staphylococcus aureus* in vitro. *J Infect Dis* 1996 ; 173 : 98—103
- Schlievert PM. Effect of Merocel vaginal sponge on growth of *Staphylococcus aureus* and production of toxic shock syndrome-associated toxins. *J Am Coll Surg* 1996 ; 183 : 19—24
- Ross RA, Onderdonk AB. Production of toxic shock syndrome toxin 1 by *staphylococcus aureus* requires both oxygen and carbon dioxide. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 5205—5209 (No. 8140 平12・9・27受付, 平12・11・6採用)