

<症 例>

経過中に toxic shock syndrome (TSS) と hemophagocytic syndrome (HPS) とを相次いで合併した中等症熱傷の1例

太田 育夫*・西脇 仁*・濱口 満英*
松島 知秀*・村尾 佳則*・北澤 康秀*

Toxic shock syndrome (以下 TSS) を合併し、その後 hemophagocytic syndrome (以下 HPS) をきたした中等症熱傷を経験した。

症例は63歳、男性。仕事に、両手・両大腿部に BSA 10%の火炎熱傷を受傷した。入院時、全身状態に問題なく、標準的創処置を続けていたが、第3病日より下痢と発熱が出現、第5病日に敗血症性ショックから DIC と急性腎不全を合併したため、rTM・AT-Ⅲ製剤を投与、continuous hemodiafiltration (CHDF) を導入した。皮膚紅斑を認め、血液培養でグラム陽性球菌の報告を受け、TSSを疑い、Intravenous immunoglobulin (以下 IVIG) の投与を開始した。紅斑後の落屑、検査結果から TSS の診断にいたった。

TSS および DIC から離脱し感染徴候も改善傾向にあった第11病日より、汎血球減少が出現。HPSを疑い骨髄穿刺を実施したところ、血球貪食像を認め、診断にいたった。IVIG およびステロイドパルス療法を開始、第22病日に軽快した。

TSS と HPS とは発症機序に共通点が多いが、併発例の報告は乏しい。両疾病の関連性の解明は今後の課題である。

Key Words : 熱傷, MRSA, toxic shock syndrome, hemophagocytic syndrome

はじめに

Toxic shock syndrome (以下 TSS) は黄色ブドウ球菌の産生する toxic shock syndrome toxin-1 (以下 TSST-1 などの毒素がスーパー抗原として作用し高サイトカイン血症を引き起こし、血圧低下や多臓器不全から致死的となることがある。

Hemophagocytic syndrome (以下 HPS) は骨髄、リンパ節、脾臓などの網内系組織において活性化された組織球・マクロファージにより血球が貪食されることからなる二系統以上の血球減少と、活性化されたマクロファージなどが関与したサイトカインの過剰産生を起こし、両者の病態から多臓器不全により、しばしば致死的

となる。

今回は、中等症熱傷に両者を合併した症例を経験したので、考察とともに報告する。

症 例

症例：63歳、男性。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：仕事に扱っていたラッカー缶から突然に発火し、消火の際に着衣に着火し、両手および両下肢に火炎熱傷を受傷した。近医受診を経て、当施設へ救急搬送された。

来院時現症：意識清明、血圧 150/70 mmHg、脈拍 70 回/分、呼吸 14 回/分、体温 36.2℃。

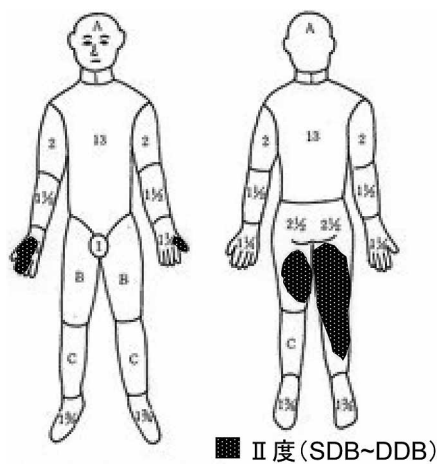
初診時血液検査：特記すべき異常なし(表1)。

創所見：両手および両下肢に熱傷創を認め、いずれの部位も superficial dermal burn (SDB) ~ deep dermal burn (DDB) と判断した。Body surface area (BSA) は 10%、burn index (以下

*近畿大学医学部附属病院救命救急センター
(受理日 2015.10.30)

表1 入院時検査所見

Na	138 mEq/l	WBC	9,500 / μ l
K	4.6 mEq/l	RBC	435×10^4 / μ l
Cl	103 mEq/l	Hb	15 g/dl
Ca	9.3 mg/dl	Ht	44.1 %
BUN	17 mg/dl	Platelet	23.1×10^4 / μ l
CRN	0.68 mg/dl		
GLU	102 mg/dl	PT	95.7 %
TP	6.9 g/dl	APTT	26 Sec
Alb	4.4 g/dl	Fib	259 mg/dl
T-Bil	0.8 mg/dl	FDP	29.6 μ g/ml
AMY	107 IU/l	AT-III	105 %
AST	30 IU/l		
ALT	23 IU/l	Arterial Blood Gas	
CPK	229 IU/l	pH	7.401
CRP	0.02 mg/dl	pCO ₂	38.8 mmHg
		pO ₂	80 mmHg
		BE	-1 mEq/l
		HCO ₃ ⁻	23.5 mEq/l



- BSA 10%
すべてII度(SDB~DDB)
- BI 5.0



図1 来院時の熱傷創部

表2 TSSの診断基準¹⁾

-
1. Fever (39.2 8C, or 102 8F)
 2. Rash (diffuse macular erythroderma)
 3. Desquamation, 1-2 weeks after onset of injury particularly on palms and soles
 4. Hypotension (systolic blood pressure 90 mmHg for adults or <5th percentile by age for children <16 years of age, or orthostatic syncope)
 5. Involvement of three or more of the following organ systems :
 - a. Gastrointestinal (vomiting or diarrhea at onset of illness)
 - b. Muscular (severe myalgia or creatinine kinase level twice upper limits of normal for laboratory)
 - c. Mucous membrane (vaginal, oropharyngeal, or conjunctival hyperaemia)
 - d. Renal (blood urea nitrogen or creatinine level twice the upper limits of normal or white blood cells per high-powered field in absence of urinary tract infection)
 - e. Hepatic (total bilirubin, serum glutamic oxaloacetate transaminase or serum glutamic pyruvic transaminase twice the upper limit of normal for laboratory)
 - f. Haematologic (platelets $\leq 100,000/m^3$)
 - g. 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 :
 - a. Blood, throat, or cerebrospinal fluid cultures ; except for *S aureus* in blood culture
 - b. Serological tests for Rocky Mountain spotted fever, leptospirosis, or measles
-

BI) は5.0と評価した (図1)。

経 過

入院後は抗生剤を投与せずに、白色ワセリン塗布およびガーゼ保護による創処置を続けた。第3病日に下痢と発熱が出現した。第5病日に下痢が回数・性状ともに悪化し、血圧55/40 mmHg、脈拍95回/分とショック状態に陥った。感染性腸炎からの敗血症性ショックを念頭に、抗菌薬としてTAZ/PIPC 13.5 g/dayの投与を開始し、免疫グロブリン製剤 (5 g/day×3日間) の投与も開始した。ショックの原因としてエンドトキシンの関与を想定し、エンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) を実施したが、著明な循環改善効果は確認できなかった。さらに、急性期DIC scoreが5点で、敗血症性DICと診断し、リコンビナントトロンボモデュリン製剤 (recombinant thrombomodulin ; rTM) とAT-Ⅲ製剤の投与も開始した。無尿が続き、血清尿素窒素62 mg/dl、血清クレアチニン値4.5 mg/dlと腎機能の低下を認めたため、急性腎不全としてCHDFを導入した。なお、血液浄化

法からは第37病日に離脱しえた。

第6病日になって、体幹を中心に皮膚紅斑が出現した。急変時の血液培養および創部培養でグラム染色により、グラム陽性球菌が検出された。この時点で菌種は同定されなかったが臨床症状を含め、耐性ブドウ球菌によるtoxic shock syndrome (以下TSS) を強く疑った。そこで、抗MRSA薬としてダプトマイシン (以下DAP) 350 mg/dayを追加投与した。その結果、プロカルシトニンをはじめとした感染パラメータの改善が得られ、第12病日には落屑が出現した (図2)。この時点で、TSS診断基準¹⁾ (表2) を満たしていた。後日、血液・創部培養での検出菌がMRSAと同定された。

CRP, procalcitonine (PCT) などの炎症関連データの改善を認めるにもかかわらず、第10病日ごろより血小板の減少が進行したため、HPSの合併やDICの再燃を疑った。その後白血球減少と貧血の進行もきたし、第13病日には3系統の血球減少にいたった (図3)。この時点でHPSの合併を念頭に、骨髓穿刺を行った。その結果、有核細胞数は $0.2 \times 10^4/\mu l$ と著明に

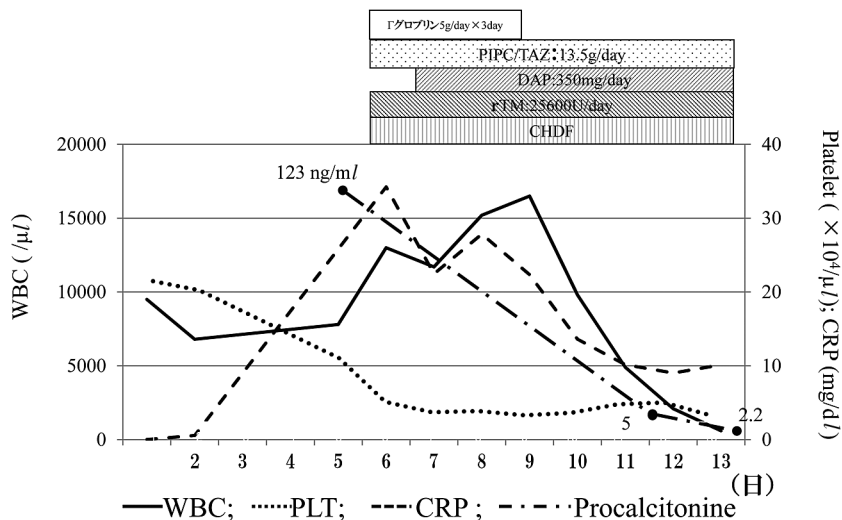


図2 入院初期の感染パラメータの変動

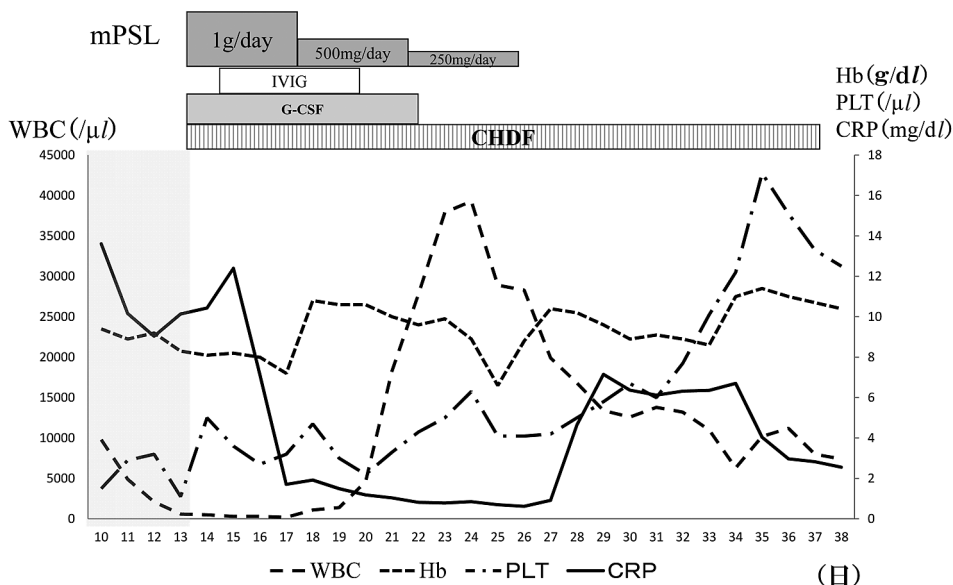


図3 入院後経過 (第10病日以降)

減少し、マクロファージがその38%を占め、マクロファージによる全系統血球の貪食像を認め、巨核球がほぼ不在であった(図4, 表3)。また、s-IL2R 6,252 U/ml, TG 296 mg/dl, フィブリノーゲン 418 mg/dl, フェリチン 1,346 ng/ml といずれも高値を呈していた。以上よ

り、HLH-2004の基準²⁾(表4)を満たしたためHPSと診断した。

第13病日より、ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(methylprednisolone sodium succinate; MPSS) 1 g/day × 3日間を開始し、G-CSF

製剤 (filgrastim) および大量免疫グロブリン製剤 (ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン) の投与も行った. これらの治療開始後8日目には血球減少は改善を認めた. 第21病日の骨髓検査では, 有核細胞 $3.6 \times 10^4/\mu\text{l}$, マクロファージは0.7%, 巨核球は $4.0/\mu\text{l}$ といずれも改善に転じていた (表3). その後は, 血球減少等の再燃なく良好に経過し. 第58病日に創面のデブリードマンとメッシュグラフトを用いた中間層植皮術を施行した. 植皮片は良好に生着し, 第88病日に自宅退院となった.

考 察

TSSは1978年に小児科医のToddらが初めて報告した³⁾. TSSは黄色ブドウ球菌の外毒素であるTSST-1やenterotoxin, もしくはレンサ球菌の外毒素などがスーパー抗原として作用して発症すると考えられている. 通常抗原によるT細胞活性化がT細胞全体の0.01%に作用するにすぎないのに対し, スーパー抗原はT細胞の20%を活性化し, その結果として炎症性サイトカインが大量放出され, 急激に激しい全

身の炎症症状やmultiple organ failure (以下MOF), ショックなどを起こすとされている⁴⁾.

TSSにいたる原因として, 生理用タンポンの長期使用による発症例が多く報告されたが⁵⁾, 近年は術後の報告が増加している⁵⁾. 自験例は熱傷を原因としたTSSであり, 術後発症例の次に多い. TSSは特異的な症状に乏しく, 下痢や皮膚の紅斑で初発することが多いが, 紅斑に引き続く特徴的な皮膚の落屑は1週間以上の経過後にならないと確認できないことから⁶⁾, 早期診断は容易でない.

確定診断としては, 原因毒素の検出が有用である. 自験例ではショック発症時の採血検体を用いて実施したTSS関連検査から, TSST-1陽性, III型コアグラゼ陽性, C型エンテロトキシン陽性の結果を後日確認しえた. ただし黄色ブドウ球菌表皮剥脱毒素は陰性であった. なお, 便培養陰性下の激しい下痢 (Bristol's scale 7) はエンテロトキシンによる食中毒様症状と解釈できる.

軽症熱傷といえども, 経過中にショックを呈した場合には, TSSの可能性を常に念頭に置くべきである. 事実, 軽症熱傷によるTSSはいくつか報告されており, 診断が遅れる場合も少なくない⁷⁾.

TSSの治療については, 抗菌スペクトラムのみならず抗毒素作用の面からも, 適切な抗菌薬の選択が重要になる. Clindamycin (CLDM) は, レンサ球菌の外毒素産生を抑制するとの報告があるが⁸⁾, 黄色ブドウ球菌によるTSSに対する有効性は証明されていない. 抗MRSA薬の投与を推奨する報告も散見される⁹⁾.

免疫グロブリン製剤にTSST-1中和作用があるとの報告があり¹⁰⁾, 自験例においても診断

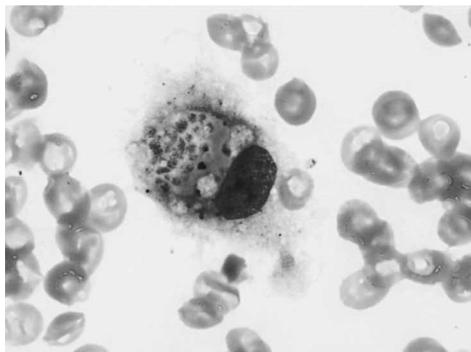


図4 骨髓穿刺液像 (第13病日)

表3 骨髓穿刺液の所見

	第13病日	第21病日	
有核細胞数	0.2	3.6	$\times 10^4/\mu\text{l}$
%マクロファージ	38.0	0.7	%
貪食率	100	ND	%
巨核球	ND	4.0	$\times 10^4/\mu\text{l}$

表4 HLHの診断基準 (HLH 2004)²⁾

A molecular diagnosis consistent with HLH or at least 5 of 8 criteria listed below :

- Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- Splenomegaly
- Peripheral blood cytopenia, with at least two of the following : hemoglobin $< 9 \text{ g/dl}$ (for infants < 4 weeks, hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$) ; platelets $< 100,000/\text{micro}l$; absolute neutrophil count $< 1000/\text{micro}l$
- Hypertriglyceridemia (fasting triglycerides $> 265 \text{ mg/dl}$) and/or hypofibrinogenemia (fibrinogen $< 150 \text{ mg/dl}$)
- Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, lymph node, or liver
- Low or absent NK cell activity
- Ferritin $> 500 \text{ ng/ml}$ (the author prefers to consider a ferritin $> 3000 \text{ ng/ml}$ as more indicative of HLH)
- Elevated soluble CD25 (soluble IL-2 receptor alpha) two standard deviations above age-adjusted laboratory-specific norms

が確定する以前から免疫グロブリンの投与を行ったことと、早期に抗生剤をMRSAに有効なDAPに変更したことがきわめて効果的であったと考えられる。

エンドトキシン吸着療法のPMX-DHPについては、AnandamideやHigh Morbidity Group Box 1 (HMGB-1)などのメディエーターを除去することにより、グラム陽性菌感染症に伴うショック対しても有効とする報告がある¹¹⁾。自験例では、ショック早期にPMX-DHPを行ったものの、循環動態の改善は得られなかった。また、血中エンドトキシン値が高値でなかったことも後刻に判明した。

一方、汎血球減少症の原因となったHPSは、なんらかの原因で活性化されたマクロファージが自己血球を貪食して複数系統の血球減少をきたす病態をさし、T細胞活性化という病態を重視した病名としてhemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)とも呼ばれる。その発病原因により、一次性(遺伝性)と二次性に分類される。二次性のHPSのなかには、①腫瘍関連性、②自己免疫性、③感染症関連性(ウイルス性・細菌性など)、④薬剤性、⑤その他が含まれる¹²⁾。それらのなかでは、ウイルス感染わけでもEpstein-Barr (EB) virusによる例が最も予後不良とされている。自験例は二次性のなかの細菌感染関連性HPS(いわゆるbacteria associated hemophagocytic syndrome ; BAHS)

に相当すると考えられる。

HPSの発症メカニズムの根幹は上記の原因によるマクロファージ、NK細胞、細胞障害性T細胞の活性化である。それらの活性化された細胞によって、サイトカインの過剰産生がもたらされる。その結果、生体はcytokine stormに陥り、活性化マクロファージが自己の成熟血球細胞や造血幹細胞を貪食し、汎血球減少をきたす^{13,14)}。場合によっては細胞障害性T細胞がMOFを起こす。

自験例では、TSSに伴う敗血症とショックから離脱したのちにも血小板減少が遷延したため、DICの再燃よりもHPSを疑った。それに引き続き、他の血球減少も出現したため、本症の可能性を強く疑うにいたった。診断についてはガイドラインHLH-2004²⁾がよく使われ、自験例も診断基準を満たしており確定診断にいたった。早期の治療開始が重要とされ、高サイトカイン血症のコントロールが中心となる。免疫抑制剤またはステロイドパルスによる免疫抑制療法がよく行われている¹⁵⁾。熱傷に伴う感染性HPSの治療については感染のコントロールも必要ながら早期の診断と治療開始が重要であり、熱傷の程度に関係なく起こりうるため常に念頭に置いて治療を行わなければならない。近年には、免疫グロブリンの大量療法¹⁶⁾およびサイトカイン除去のための血漿交換などの報告も散見される。自験例においては、診断早期よ

り、熱傷による感染増悪の危険がある免疫抑制剤をのぞき、ほとんどすべての治療を試みた。ただし、血漿交換については反応が乏しかったため、初回のみにとどめた。

T細胞の活性化とそれに引き続く cytokine storm が中心的役割を演じているという点で、TSS と HPS は類似しており、治療手段にも共通点が多い。しかしながら、両者が経過中に同時または相次いでみられた症例の報告は、ほとんど見い出せなかった。TSS と HPS の関連性の解明には、症例の蓄積とさらなる検討が必要と考えられる。

結 語

中等症の熱傷から TSS を発症し、その改善後に HPS を合併したが、積極的治療により救命しえた。両疾患の発症機序になんらかの関連性が疑われた。

本論文に利益相反はない。

文 献

- 1) Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 1997 ; **46** (RR-10) : 1-55.
- 2) Henter JL, Horne AC, Aricó M, et al. : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007 ; **48** : 124-131.
- 3) Todd J, Fishaut M, Kapral F, et al. : Toxic shock syndrome associated with phage group I staphylococci. *Lancet* 1978 ; **2** : 1116-1118.
- 4) Schlievert PM : Role of Superantigens in Human Disease. *J Infect Dis* 1993 ; **167** : 997-1002.
- 5) Shands KN, Schmid GP, Dan BB, et al. : Toxic-shock syndrome in menstruating women : association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med* 1980 ; **303** : 1436-1444.
- 6) 戸塚恭一 : Toxic shock syndrome (TSS). 別冊 日本臨牀, 領域症候群シリーズ, 感染症症候群 I, 日本臨牀社, 大阪, 1999, pp.15-19.
- 7) 平澤俊明, 松尾恵五, 赤木一成 : 痔核術後に毒素性ショック症候群を合併した1例. *日本大腸肛門病会誌* 2008 ; **61** : 132-136.
- 8) Schlievert PM, Kelly JA : Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome-associated exotoxin production. *J Infect Dis* 1984 ; **149** : 471.
- 9) 中江 孝, 平山文博, 橋本元範 : Toxic Shock Syndrome Toxin-1 (TSST-1) に対するヒト免疫グロブリン製剤による中和作用について. *感染症誌* 2002 ; **76** : 195-202.
- 10) Barry W, Hudgins L, Donta ST, et al. : Intravenous immunoglobulin therapy for toxic shock syndrome. *JAMA* 1992 ; **267** : 3315-3316.
- 11) Taniguchi T, Sato K, Kurita A, et al. : Efficacy of endotoxin adsorption therapy (polymyxin B hemoperfusion) for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* toxic shock syndrome : a case report about five patients. *Minerva Anestesiol* 2013 ; **79** : 758-761.
- 12) 熊倉俊一 : 9. HPS の病態・診断・治療. *血栓止血誌* 2008 ; **19** : 210-215.
- 13) Osugi Y, Hara J, Tagawa S, et al. : Cytokine production regulating Th1 and Th2 cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 1997 ; **89** : 4100-4103.
- 14) Filipovich A, McClain K, Grom A : Histiocytic disorders : recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010 ; **16** : S82-S89.
- 15) Feeman B, Rathore MH, Salman E, et al. : Intravenously admitted immune globulin for the treatment of infection-associated hemophagocytic syndrome. *J Pediatr* 1993 ; **123** : 479-481.
- 16) Ramos-Casals M : Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014 ; **383** : 1503-1516.

A Case of Moderate Grade Burns Associated with Toxic Shock Syndrome Followed by Hemophagocytic Syndrome

Ikuo Ota^{*}, Jin Nishiwaki^{*}, Mitsuhide Hamaguchi^{*}, Tomohide Matsushima^{*},
Yoshinori Murao^{*} and Yasuhide Kitazawa^{*}

This case involved a 63-year-old man. His clothes had caught fire during an accident at work, and he had suffered flame burns to his hands and legs, which covered of 10% of his body surface area. After admission to our hospital, wound care was started in the usual manner.

On the 3rd day, the patient developed watery diarrhea, causing him to fall into septic shock the next day. We rescued him from shock by performing fluid resuscitation and administering catecholamine. We began hemodialysis for acute renal failure. Gram-positive cocci were cultured from his wound exudate and blood samples. He was diagnosed with toxic shock syndrome (TSS), and we started administering daptomycin, thrombomodulin, antithrombin III, and intravenous immunoglobulins (IVIG). These therapies were effective against the TSS.

As pancytopenia appeared on the 11th day, we performed bone marrow aspiration. Bone marrow analysis indicated that the patient had developed hemophagocytic syndrome (HPS). We started administering IVIG and corticosteroid pulse therapy, which were effective.

Although there are many similarities in the onset mechanisms of TSS and HPS, there have been few reports about cases in which both conditions arose. The relationship between TSS and HPS is still unclear.

^{*}Critical Care Medical Center, Kindai University Hospital