口底癌術後に生じた毒素性ショック症候群の1例

末松基生・中澤光博*・中野旬之
尾崎暁子*・金崎朋彦*・雨河茂樹**

A case of toxic shock syndrome developing after surgery for carcinoma of the oral floor

SUEMATSU Motoo・NAKAZAWA Mitsuhiro*・NAKANO Hiroyuki
OZAKI Akiko*・KANESAKI Tomohiko*・AMEKAWA Shigeki**

Abstract: A patient who had toxic shock syndrome (TSS) after intraoral surgery is described. A 54-year-old woman had pyrexia (40 °C), nausea, vomiting, watery diarrhea, and muscle soreness 7 days after surgery for carcinoma of the oral floor. An infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) developed at the oral wound and progressed rapidly to fulminant septic shock with erythroderma, severe hypotension, and multiple organ dysfunction. The patient received infusion and transfusion therapy, respiratory care, antibiotics, continuous hemodiafiltration, and local irrigation, resulting in a good prognosis. Microbiological examinations revealed that toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1) was positive in the oral MRSA on the 19th postoperative day. TSS should be considered as a potential complication of oral and maxillofacial surgery.

Key words: toxic shock syndrome (毒素性ショック症候群), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌), intraoral surgery (口腔内手術)

緒 言

抗菌薬の進歩により重症の術後感染症は減少したが、一方で多剤耐性菌の出現が増加し、術後管理がきわめて困難になることがある。毒素性ショック症候群 (Toxic Shock Syndrome, 以下 TSS) は 1978 年に Todd ら¹⁾ によって初めて報告された症候群で、術後に生じるものはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (以下 MRSA) が産生する外毒素が原因となり重篤なショック症状を呈し、短期間のうちに多臓器障害を引き起こす。われわれの渉猟しえた限り口腔外科領域ではこの症候群に関する報告はない。今回、口底癌術後比較的早期に生じた TSS を経験したので報告する。

松原徳洲会病院歯科口腔外科
(主任：末松基生医長)

* 大阪大学大学院歯学研究科顎口腔病態制御学講座
(口腔外科学第2教室)
(主任：由良義明教授)

** 市立池田病院歯科口腔外科
(主任：大西徹郎部長)

Division of Dentistry and Oral Surgery, Matsubara Tokushukai Hospital (Chief: SUEMATSU Motoo)

* Course for Integrated Oral Sciences and Stomatology, Division of Pathogenesis and Control of Oral Disease, Osaka University, Graduated School of Dentistry (Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery) (Chief: Prof. YURA Yoshiaki)

** Division of Dentistry and Oral Surgery, Ikeda Municipal Hospital (Chief: OHNISHI Tetsuo)

受付日：2004 年 7 月 1 日

採択日：2004 年 11 月 30 日

症 例

患 者：54 歳 女性。

初 診：2002 年 8 月 ■ 日。

主 訴：口底粘膜の引きつり感。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：喫煙 40 本/日、20 年間継続。

現病歴：2002 年 7 月上旬より左側口底粘膜の粗造感を自覚し次第に動作時のひきつりを伴うようになったため近歯科医院を受診、当科を紹介され来院した。

現 症：

全身所見：体格中等度、栄養状態良好。

口腔外所見：触診にて所属リンパ節の腫脹や圧痛は認めなかった。

口腔内所見：「1-3 相当部口底粘膜に 13 × 22mm の表在性の薄い白色を呈する病変を認めた。表面はやや粗造で周囲に軽度の発赤を伴うが、硬結は認めなかった (写真 1)。

画像所見：造影 CT と造影 MRI を施行し、口底部と所属リンパ節に有意な所見は認めなかった。また胸部 X 線写真にて異常を認めなかった。

初診時臨床診断：白板症あるいは初期癌の疑い。

処置および経過：9 月 ■ 日に生検を施行し、初期浸潤性低分化型扁平上皮癌の組織診断が得られ、T2N0M0 の口底癌と確定した。9 月 ■ 日より 14 日間の予定で TS-1[®]

写真1 初診時口腔内写真
左側口底粘膜にごく薄い不均一な
白斑状病変を認める。

80mg/日による術前化学療法を開始したが9月■日に白血球数2900/ μ l, 好中球数1470/ μ lと低下を示したため投

与を中止した。この治療により主訴は改善し, 病変は表面が滑沢化した。範囲に変化はなかった。10月■日全身麻酔下に腫瘍切除術を施行した。周囲粘膜に10mmの安全域を設定し, 腫瘍直下は深さ10mmで両側オトガイ舌筋と患側舌下腺を含めて切除し, 創部はテルダーミス®で被覆して終了した。切除標本の病理組織検査では切除断端に腫瘍細胞はみられなかった。

術後7日目朝に白血球数5600/ μ lと正常値ながらCRPは9.0mg/dlと高値を認めた。また, 同日より微熱を認めたが, その他の全身症状や検査値の異常はなく, 術創部は感染所見を認めず, オトガイ下部に軽度の術後性腫脹を残すのみであった。しかし, 同日深夜40.1℃の発熱を生じたため解熱目的にジクロフェナックを投与したところ3時間後に下痢, 嘔吐(胆汁様緑色), 不穏, 四肢筋痛, 全身性皮膚紅斑を伴う急激なショック症状を発症した。意識レベルI-2, 血圧低下(69/29mmHg), 頻脈160/分を呈し, さらに白血球数2800/ μ l, CRP 18.6mg/dlとなった。全身性炎症反応症候群ならびに敗血症ショックと診断し, ただちにICUでの管理とした。術後8日目早朝にはすでに多臓器障害を認め(表1), 気管内挿管後人工呼吸器管理ならびにスワングアンツカテーテルによる循環監視下の集中治療を開始した。モニター上敗血症ショックに典型的な高心拍出量状態を認めたため, 大量輸液とカテコラミン投与で昇圧と心機能維持を図った。ただちに各種細菌検査を施行したところ, 口腔内創部からの採取検体のみに多剤耐性菌が存在する可能性を指摘されたためMRSAを想定して塩酸バンコマイシン(VCM)の投与を開始した。

術後9日目から敗血症ショックの原因となる炎症性メディエーターに対して2日間, 持続血液濾過透析(CHDF)およびポリミキシンBカラムによる吸着療法(PMX)を施行した。

表1 臨床検査値の推移

検査項目	術後日数	(術前)	1	7	8	10	16	22
WBC (/ μ l)		4000	6600	5600	2800	6700	10000	7500
好中球 (%)		—	84.7	—	93.4	91.1	82.1	69.6
RBC ($\times 10^4$ / μ l)		352	345	368	364	266	281	302
Hb (g/dl)		12.2	12.1	12.6	12.7	9.1	9.3	9.6
PLT ($\times 10^4$ / μ l)		16.4	13.0	18.7	16.6	3.8	9.9	30.1
CRP (mg/dl)		<0.5	1.2	9.0	18.6	33.2	16.8	1.8
アルブミン (g/dl)		3.9	3.6	—	3.2	2.8	2.5	2.9
総ビリルビン (mg/dl)		0.5	0.5	—	0.5	3.0	1.3	0.7
AST (IU/ ℓ)		10	20	42	1789	109	35	38
ALT (IU/ ℓ)		24	11	29	1162	215	34	52
LDH (IU/ ℓ)		443	—	—	1968	637	568	332
BUN (mg/dl)		17.5	10.3	13.3	23.6	9.5	22.5	18.8
クレアチニン (mg/dl)		0.6	0.5	0.6	1.3	0.5	0.5	0.6
CPK (IU/ ℓ)		157	227	—	30	408	30	—
エンドトキシン (pg/ml)		—	—	—	<5.0	<5.0	—	—

術後10日目には先の検体からMRSAと*pseudomonas aeruginosa*が確定したが血中エンドトキシンは陰性であったためMRSAが主原因であるTSSを考慮し治療を行った。なお血液培養と尿培養は陰性で便培養からもMRSAは検出されなかった。また同日にはCRPは33.2mg/dlを示し, 血小板数3.8万/ μ lと著明に減少, FDP 20.6 μ g/mlと上昇し播種性血管内凝固症候群(DIC)の発症が危惧されたためナファモスタット投与と新鮮凍結血漿輸血で対応した。口底創部は肉眼的に上皮化の遅延はみられたが壊死組織は認めず深部感染の兆候はなかった。しかしショックからの回復期に過剰輸液で全身的に浮腫を生じて, 特に顎下部から頸部の腫脹が著明で, CPKが上昇を示したことから蜂窩織炎や壊死性筋膜炎の可能性も考慮し, 同日超音波検査と造影CTを施行したところ, 皮下浮腫と軽度の顎下リンパ節炎以外は異常が認められなかった。したがって積極的な処置は行わず, 洗浄などの口腔ケアを頻回に行うこととしたが, DICが背景にあり, 緊急の膿瘍切開手術も想定し血小板輸血を行った。また同日より中心静脈栄養を開始した。

術後11日目からMRSA肺炎を生じた。発症時に異常低下を示した白血球数はその後の上昇が鈍いのが特徴的であったが(図1), この日までは好中球が90%以上を占めていた。

術後13日目から経鼻胃管栄養を追加した。術後14日目にはスワングアンツカテーテルのデータ上ショック状態を脱した。同日から7日間にわたり特徴的な手足の皮膚の落屑を認めた。術後16日目にして白血球数がピーク値の10000/ μ lとなり(表1), 術後18日目には早期人工呼吸器離脱のために気管切開を施行した。

術後19日目で口腔由来のMRSA菌株が外毒素toxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)産生株であるとの結果を得てTSSの診断が確定した。

図1 臨床経過

表2 CDCによるToxic shock syndromeの診断基準(1982年)*

- 1) 発熱→ $\geq 38.9^{\circ}\text{C}$
- 2) 血圧低下(起立性失神あるいは眩暈を含む)→成人収縮期圧 $<90\text{mmHg}$
- 3) 発疹→ 汎発性紅斑性発疹
- 4) 皮膚落屑→ 発症後1~2週間,特に手掌,足趾
- 5) 多臓器障害 以下のうち3つ以上
 消化器: 嘔吐または下痢
 筋: 激しい筋痛,またはCPK上昇(正常値上限の2倍以上)
 肝: 血清総ビリルビン,AST,ALT値上昇(正常値上限の2倍以上)
 腎: BUNまたは血清クレアチニン値上昇(正常値上限の2倍以上)
 血液: 血小板数 $10\text{万}/\mu\text{l}$ 以下
 中枢神経系: 発熱ならびに血圧低下のないときの観察で神経学的巣症状がなく,失見当識あるいは意識障害がある
 粘膜: 結膜,膈,口腔,咽頭の充血
- 6) 以下の検査結果が陰性であること
 血液,咽頭,脳脊髄液の培養(血液培養で*S. aureus*が検出されてもよい),ロッキー山紅斑熱,レプトスピラ症,麻疹の血清反応

*文献5より邦訳引用した。上記6項目すべてを満たす場合のみTSSと確定診断する。下線は本症例で認められた所見である。

術後20日目に肺炎は改善し人工呼吸器から離脱した。術後21日目まで口底創部および喀痰からMRSAが検出されたが、発症後から創部の化膿性炎症や深部感染は認めなかった。術後22日目から経口食を開始して一般病棟に戻り、以後の経過は良好で術後35日目に軽快退院となった。以後の外来検査で口腔内からMRSAは検出されなかった。術後2年を経過し、腫瘍の再発、転移を認めず全身状態も良好である。

考 察

MRSA感染症に伴うTSSは近年、新しいタイプの術後合併症として注目されている。TSSは黄色ブドウ球菌が産生する外毒素がスーパー抗原となって、抗原提示細胞に処理

表3 本邦における術後性TSS報告例(1992年~2002年)

病名・術式	例数	死亡例
副鼻腔炎	8	
胃癌	4	2
虫垂炎	1	
鼠径ヘルニア	1	
膝靱帯再建	1	
腰椎椎間板ヘルニア	1	
頸部脊柱管拡大	1	1
帝王切開	1	
子宮筋腫	1	
前立腺全摘	1	
臀部熱傷瘢痕形成	1	
計	21	3

されずT細胞抗原受容体の特定領域と結合してT細胞を直接活性化することで、サイトカインが大量に産生されショック状態を招く致死率の高い病態である²⁾。術後に生じるものはMRSAにより産生される外毒素TSST-1やエンテロトキシンB,Cが起因物質と考えられている^{3,4)}。

TSSの診断については米国疾病予防管理センター(CDC)より臨床症状による診断基準⁵⁾が提示されており、自験例においてはこの5項目の基準をすべて満たしていた(表2)。またTSSにおける臨床検査値の変化としては白血球の核形左方移動(未成熟および成熟好中球が白血球分画の90%以上)、血清カルシウム、リン、鉄、蛋白、特にアルブミンの低値、一方でBUN,AST,ALT,CPK高値が認められる⁶⁾とされ

ており、自験例も同様の所見を示した。本症例は特異な白血球数の推移を示したが、これは術前化学療法後grade2の白血球減少を起こして、投与中止から手術までに16日の間隔をあけて回復を図ったものの、骨髓機能の回復が十分でなかった可能性がある。

治療はまずショックに対する初期対応が重要でスワンガンツカテテルによる心機能モニター下での大量輸液とカテコラミンの十分な投与が必要である。最近では自験例のような血液浄化法も有効であるとする報告^{7,8)}も多い。水・電解質、酸塩基平衡、代謝改善の目的でCHDFが、さらにサイトカインの除去による病態改善目的にPMXが用いられており自験例においてもこれに従った。抗菌療法としてはMRSAに感受性のある抗菌薬のほか、クリンダマイ

シン (CLDM) が外毒素や TNF- α の産生を抑制するとの報告⁹⁾がある。また、毒素に対しては中和抗体である抗 TSST-1 抗体を含む γ グロブリン製剤や新鮮凍結血漿の投与が有効であるという報告¹⁰⁾があるが、自験例では迅速な処置で早期に好転したこともあり γ グロブリン製剤は投与しなかった。通常成人の 88 ~ 90 % は TSST-1 中和抗体を保有しているが、抗体価と発症危険性の関係を示唆する報告¹¹⁾と疑問視する報告⁵⁾がある。ただし本邦では血清中 TSST-1 定量や抗体価は市販の測定キットがなく、特定の研究所でしか測定できないのが現状で、術前に予知することは一般には困難である。また確定診断に必要な、菌株由来 TSST-1 定性検査は一般に普及しているが判定までに 5 ~ 7 日を要し、細菌同定検査の所要日数とあわせると、現状では発症後の治療指標にもなりにくい。さらに TSST-1 産生黄色ブドウ球菌は化膿性炎症を起こすとは限らず¹²⁾、発症時の手術創が正常に見えることがあるので注意を要するとの指摘¹³⁾があり、自験例も術創は感染兆候がなく深頸部にも膿瘍形成を認めなかった。

以上のことから全身的ならびに局所的にも発症を事前に予測したり、発症後迅速に確定診断することは非常に困難と考えられる。

発端となった MRSA 感染は術後のセフメタゾールナトリウム (CMZ, 総量 18g) 投与が誘導した可能性は否定できない。本症例の MRSA の由来は術前の保菌検査を施行しておらず不明であるが、Fey ら¹⁴⁾は TSS 発症者から分離された外毒素パターンおよび検出菌の *spa*, *mec* の遺伝子解析結果は入院患者よりもむしろ外来患者から検出される MRSA の型により近いと報告しており、術前に保菌の有無を調べることが院内感染予防のみならず TSS 発症予防にも重要と思われる。

術後性 TSS の発生頻度については本邦では 1992 年から 2002 年の間で渉猟しえた限り 21 例の報告があり死亡例は 3 例であった。報告は複数の診療科にみられ、手術侵襲の大きさによらないのが特徴である (表 3)。口腔外科領域での報告はなかったが、実際はエンドトキシンショックとの鑑別が困難であったり、院内感染との関係で敢えて報告されていないことも考えられる。

CDC の調査¹⁵⁾によると米国の術後性 TSS は 1987 年から 1996 年の間で 252 例の報告があり致死率は 6 % である。この値は決して高いとはいえないまでも、ほとんどのケースで集中治療が行われた結果であり、注意すべきであろう。

結 語

TSS は今後口腔外科領域でも注意すべき術後合併症で、手術侵襲の程度によらず発症しうるので十分な院内感染防止対策、早期診断と迅速な集中治療が必要であると考えら

れた。

稿を終えるにあたり治療にご協力いただきました当院外科部長の佐野 憲先生ならびに河内 順先生に深く感謝いたします。

本論文の要旨は第 34 回日本口腔外科学会近畿地方会 (2003 年 7 月, 大津市) において発表した。

引 用 文 献

- 1) Todd, J., Fishaut, M., et al.: Toxic shock syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. *Lancet* 2: 1116-1118 1978.
- 2) Parsonnet, J.: Mediators in the pathogenesis of toxic shock syndrome: overview. *Rev Infect Dis*: 263-269 1989.
- 3) McCormick, J.M., Yarwood, J.M., et al.: Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol* 55: 77-104 2001.
- 4) Schlievert, P.M.: Staphylococcal enterotoxin B and toxic shock syndrome toxin-1 are significantly associated with non-menstrual TSS. *Lancet* 1: 1149-1150 1986.
- 5) Shands, K.N., Schlech, W.F., et al.: Toxic shock syndrome: case-control studies at the Centers for Disease Control. *Ann Intern Med* 96: 895-898 1982.
- 6) Reingold, A.L.: Toxic shock syndrome: An update. *Am J Obstet Gynecol* 165: 1236-1239 1991.
- 7) Kawamata, T., Imaizumi, H., et al.: Polymixin B-immobilized fiber improves hyperdynamic state in MRSA septic patients. *Intensive Care Med* 23: 130-131 1997.
- 8) Iwama, H., Komatsu, T., et al.: Effect of an endotoxin-removing column containing immobilized polymixin B fiber in a patient with septic shock gram-positive infection. *Acta Anaesth Scand* 42: 590-593 1998.
- 9) Kishi, K., Hirai, K., et al.: Clindamycin suppresses endotoxin released by ceftazidime-treated *Escherichia coli* O55:B55 and subsequent production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 616-622 1999.
- 10) 中江 孝, 平山文博, 他: 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* 76: 195-202 2002.
- 11) Abram, A.C.: Toxic shock syndrome after functional endonasal sinus surgery: An all or none phenomenon? *Laryngoscope* 104: 927-931 1994.
- 12) Resnick, S.D.: Toxic shock syndrome: Recent developments in pathogenesis. *J Pediatr* 116: 321-328 1990.
- 13) 齊藤英昭, 黒岩厚二郎, 他: 外科領域の TSS. *外科* 53: 1041-1049 1991.
- 14) Fey, P.D., Said-Salim, B., et al.: Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 196-203 2003.
- 15) Hajjeh, R.A., Reingold, A.L., et al.: Toxic shock syndrome in the United States: Surveillance update, 1979-1996. *Emerg Infect Dis* 5: 807-810 1999.