

中心静脈ポート感染症により黄色ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (staphylococcal scalded skin syndrome : SSSS) を 発症した成人の 1 例

¹⁾ 国立国際医療研究センター国際感染症センター, ²⁾ 奈良県立医科大学附属病院感染症センター

忽那 賢志¹⁾²⁾ 笠原 敬²⁾ 中川 智代²⁾ 小松 祐子²⁾
片浪 雄一²⁾ 小川 拓²⁾ 宇野 健司²⁾ 前田 光一²⁾
古西 満²⁾ 三笠 桂一²⁾

(平成 24 年 9 月 7 日受付)

(平成 25 年 2 月 1 日受理)

Key words : central venous access port, CR-BSI, staphylococcal scalded skin syndrome, exfoliative toxin B

序 文

黄色ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群(staphylococcal scalded skin syndrome : SSSS)は黄色ブドウ球菌の産生する exfoliative toxin A (ETA) や exfoliative toxin B (ETB) などの毒素によって起こる熱傷様の表皮剥離・眼脂を特徴とする感染症である。SSSS は主に小児に起こる感染症であるが、稀に成人にも発症することがあり小児と比較して予後不良である¹⁾。今回我々は中心静脈ポート感染症により SSSS を発症し、敗血症性肺塞栓症、感染性心内膜炎を合併したが救命しえた成人の 1 例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：64 歳，男性。

主訴：発熱，表皮剥離。

現病歴：膀胱癌による膀胱全摘術後の繰り返す腸閉塞のため，中心静脈ポートを挿入され，在宅中心静脈栄養を行っていた。平成 21 年 1 月 31 日 38℃ の発熱を主訴に近医を受診し，A 型インフルエンザとの診断のもとオセルタミビルを処方され帰宅した。その後も発熱が遷延したため 2 月 2 日に同院を再受診しレボフロキサシン 300mg 分 3 を処方されたが解熱せず，帰宅後から顔面と背部に表皮剥離がみられるようになったため心配になり 2 月 3 日当院を受診した。

既往歴：膀胱癌（経尿道的膀胱腫瘍切除術施行後に

再発し膀胱全摘術および回腸による新膀胱形成術施行），腸閉塞（膀胱全摘術後から今回の入院までに計 12 回腸閉塞のため入院し全て絶食のみで軽快）。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，海外渡航歴なし。

入院時身体所見：身長 172cm，体重 54kg，血圧 70/40mmHg，心拍数 122/分，体温 39.3℃，呼吸数 27/分，SpO₂ 93%（室内気）。

意識状態：JCS1，GCS15（E4V5M6）。

顔，目，耳，鼻，咽頭：眼球結膜充血あり，眼瞼結膜に異常なし。両眼ともに多量の眼脂を認める。

胸部：心雑音なし。呼吸音は左下肺野で coarse crackles を聴取。

腹部：平坦，軟，圧痛なし。腸音は微弱。

皮膚：顔面は紅潮し，前額部，両眼周囲，鼻根部，口唇周囲に表皮剥離を認める。両眼周囲は眼球結膜の充血と多量の眼脂を認める。背部は広範囲に渡って表皮剥離がみられ，熱傷のように剥離した部分は発赤していた。中心静脈ポートが挿入されている左上腕部も広範囲に表皮剥離が認められた（Fig. 1）。右肘部の紅斑を擦過すると容易に表皮剥離が認められたため，これを Nikolsky 現象陽性と判断した。

入院時検査所見：

入院時血液検査所見：（Table 1）。

好中球増多，CRP 上昇から強い炎症所見が示唆され，BUN と Cre 上昇と現病歴からは脱水と腎前性あるいは腎性腎障害が考えられた。また，血小板減少および FDP,D ダイマー上昇を認め，臨床症状と合わせて急性期 DIC の診断基準を満たし，感染症に伴う DIC

Fig. 1 Skin findings of his back and where the CV port was plated.



Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Chemistry		coagulation	
WBC	8,400 / μ L	AST	75 IU/L	PT	11.3 sec
Stab	12 %	ALT	35 IU/L	APTT	31.3 sec
Seg	80 %	T-bil	1.4 mg/dL	FDP	75.5 μ g/mL
Lym	3 %	LDH	498 IU/L	D-dimer	29.6 μ g/mL
Mono	5 %	ALP	66 IU/L		
Eo	0 %	γ -GTP	25 IU/L		
Baso	0 %	TP	6.4 g/dL		
Hb	13.2 g/dL	Alb	3.0 g/dL		
Hct	38.5 %	BUN	50 mg/dL		
Plt	55,000 / μ L	Cre	1.80 mg/dL		
		Na	133 mEq/L		
Blood Culture	Negative (2 sets)	K	4.0 mEq/L		
β -D glucan	6.9 pg/mL	Cl	97 mEq/L		
		CRP	24.9 mg/dL		

の状態であると考えられた。

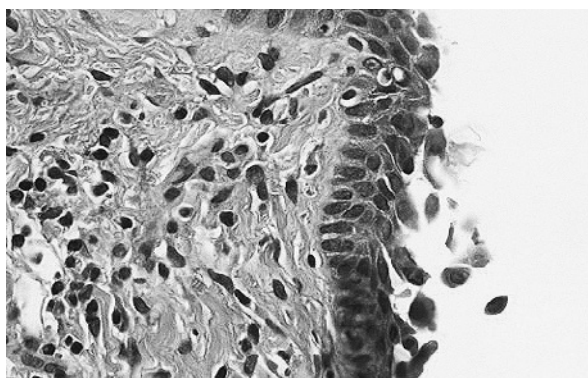
胸部 X 線：右上葉にブラを認めるが、明らかな肺炎像は認めない。その他異常所見なし。

臨床経過：来院時、敗血症性ショックの状態と判断し速やかに輸液療法を開始した。敗血症性ショックの原因として中心静脈ポート周辺の表皮剥離、熱感・腫脹が著明であったことから中心静脈ポート感染症が考えられた。表皮剥離の所見については外観上は SSSS だけでなくスティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症 (SJS/TEN) も鑑別疾患とし

て考えられたため皮膚生検を施行した。

感染源と判断した中心静脈ポートを抜去し、挿入部切開の際に排出された黄色膿汁のグラム染色を行ったところ cluster を形成するグラム陽性球菌を多数認めたため、カテーテル関連血流感染症のエンピリック治療としてバンコマイシン (VCM) 1g, 12 時間毎の投与を開始した。また SJS/TEN の可能性を考慮しプレドニゾロンを 80mg/日 (2mg/kg/日) で投与開始した。翌日には血液培養が陽性となりメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) と同定されたため SJS/TEN

Fig. 2 Pathological tissue of the epidermal detachment; Epidermis lacks horny cell layer and granular layer, and there are acantholytic keratinized cell in superficial layer.



ではなく SSSS と判断し、有益性が低いことからプレドニゾロンは中止し VCM のみ継続とした。なお、MRSA の VCM に対する MIC (最小発育阻止濃度) は $1\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。第 4 病日に測定した VCM のトラフ値は $8.2\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、VCM のトラフ値の目標値を $10\sim 15\mu\text{g}/\text{mL}$ を目標値とし TDM (Therapeutic drug monitoring) を行ったところ第 8 病日のトラフ値が $21.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 、第 12 病日のトラフ値が $17.4\mu\text{g}/\text{mL}$ とやや高めで推移したが、それ以降は目標値の範囲内となり安定した血中濃度が得られた。第 3 病日には皮膚生検の病理所見が判明し「表皮内の顆粒層に離開がみられ、表層では棘融解した角化細胞を認める」という SSSS に矛盾しない所見であった (Fig. 2)。その後も表皮剥離は進行し全身に広がっていったが、輸液負荷によってバイタルサインは安定した。

第 3 病日に撮影した胸部 X 線では左下肺野に多発性結節影が認められたため第 9 病日に胸部 CT を撮影したところ、左下葉を中心に空洞を伴う結節影を複数認めた。喀痰の抗酸菌検査は陰性であり、経過から胸部の多発結節影は敗血症性肺塞栓症と診断した。また、第 10 病日での経胸壁心臓超音波検査では疣贅は認められなかったが、その後、心尖部に収縮期雑音を聴取するようになったため全身状態の改善するのを待ち第 28 病日に経食道心臓超音波検査を行ったところ、僧帽弁前尖に疣贅を認め MRSA 菌血症による感染性心内膜炎と診断した。VCM を 6 週間投与した後も血沈が陰性化しなかったため内服で治療を行うこととした。再度中心静脈ポートを挿入される予定であったため ST 合剤に加えてリファンピシンを追加して 8 週間内服継続し血沈が陰性化したため治療終了とした。治療後に行った経胸壁心臓超音波検査では僧帽弁前尖に肥厚を認めたものの疣贅は認められず、1 年後の再検でも変化を認めなかったためフォローアップを終了と

した。

本症例の血液培養から検出された MRSA の株を用いて TSST-1・Exfoliative toxin A・Exfoliative toxin B・Exfoliative toxin D の遺伝子について PCR を施行したところ Exfoliative toxin B のみ陽性であった。以上から Exfoliative toxin B 産生 MRSA による黄色ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群と診断した。

考 察

SSSS は発熱と表皮剥離を特徴とする疾患であり、黄色ブドウ球菌の産生する ETA や ETB などの毒素が原因となる。ほとんどの場合は新生児や小児で発症し、成人で発症することは稀である。この理由は明かではないが、加齢に伴い exfoliative toxin (ET) に対する抗体保有率が上昇することや、腎臓から toxin が有効に排泄されるようになることが一因と考えられている^{1)~4)}。本症例は膀胱癌術後に腸閉塞を繰り返しており術後低栄養状態であったことおよび CV ポートが留置されており皮膚バリアが破綻していたことが SSSS のリスクファクターと考えられた。また本症例では MRSA 菌血症が認められたが、成人の SSSS では菌血症を呈することが多く予後不良であるとされており、小児の SSSS の血液培養の陽性率は 3% であり死亡率は 4% 程度である一方で、成人の SSSS では約半数で血液培養が陽性となり死亡率は 30% を超える¹⁾⁵⁾と報告されている。このため、成人の SSSS では的確に診断し早期に治療を開始することが重要であるが、本症例では速やかに診断・治療を行い救命することができた。

SSSS の成人例の報告は、Levine らが 1972 年に初めて報告して以降 2006 年までに 42 症例が報告されており⁵⁾⁶⁾、その後も症例報告が散見される。Ito らは 1972 年から 2002 年までに報告された 39 例の成人の SSSS 症例について検討を行っており、悪性腫瘍、HIV 感染症、慢性腎不全などの基礎疾患、化学療法、ステロイド投与、免疫抑制薬などの治療がリスクファクターとして挙げられている⁵⁾。我が国での成人の SSSS 症例の報告は、これまでに糖尿病、腎細胞癌の患者に発症した Ito らの報告の他、腹膜透析患者に発症した症例⁶⁾、ヒアルロン酸の関節内注入によって化膿性関節炎および SSSS を発症した症例⁷⁾が報告されている。

SSSS の重要な鑑別疾患として SJS/TEN が挙げられる。SSSS と SJS/TEN の皮膚剥離所見は視診上は酷似しているが、病理組織所見では SSSS は表皮内の顆粒層に離開がみられるのに対し、SJS/TEN は表皮下で離開がみられ、また表皮内の壊死像や多数の炎症細胞を伴うため、皮膚生検を行えば鑑別は比較的容易である⁸⁾⁹⁾。一般的には小児の SSSS は臨床像および組織診によって診断されるが、Yamasaki らは検出され

た黄色ブドウ球菌株の ETB の PCR が SSSS の診断に有用であると報告しており¹⁰⁾、本症例はこれらの所見に加えて、血液培養から分離された MRSA 株において PCR 検査を施行したところ ETB が陽性となったことで SSSS と診断した。

本症例は前医にて迅速診断キットによって A 型インフルエンザと診断された後に当院に紹介された。迅速診断キットの特異度の高さを考慮すれば A 型インフルエンザの診断の診断はおそらく正しいと考えられ、本症例は A 型インフルエンザと SSSS をほぼ同時に発症したと推測される。インフルエンザの合併症として細菌性肺炎があり、この場合の起炎菌として肺炎球菌に次いで黄色ブドウ球菌が多いとされているが¹¹⁾、細菌性肺炎以外の黄色ブドウ球菌感染症が増加するという報告はない。今回の同時発症についても偶然によるものか迅速診断キットの偽陰性であったものと思われる。

入院時には胸部聴診上 Coarse Crackles を聴取したものの胸部レントゲン上異常所見が認められなかった。しかし第 3 病日の胸部レントゲンでは左下肺野に結節影を認めており身体所見より遅れて胸部レントゲン所見が出現している。受診時の敗血症性肺塞栓症は極早期であり結節影が小さく胸部レントゲンでは検出できなかった可能性がある。また、肺炎などの肺に炎症をきたす疾患では脱水があると胸部レントゲンの検出感度が低くなることが知られているが¹²⁾、本症例は受診時に著明な脱水所見があり、治療開始に伴い脱水が補正されたために受診時には検出されず第 3 病日に検出できたものと考えられた。また、本症例は MRSA 菌血症に対して VCM 投与中であつたにもかかわらず経過中に感染性心内膜炎を合併した。これは治療開始後しばらくの間、バンコマイシンのトラフ値が目標値よりも低く治療効果が不十分であつたためと考えられた。

SSSS の治療は、適切な抗菌薬の投与が第一である。抗菌薬は黄色ブドウ球菌に対して活性を有するものを選択すべきであり、我が国では CEZ などの第 1 世代セファロスポリンが第一選択薬となる。一方で、カテーテル関連血流感染症の病原微生物は黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌をはじめとしたグラム陽性球菌が多数を占める。このためカテーテル関連血流感染症を疑った場合、病原微生物が同定されるまではエンピリック治療として VCM の治療が推奨される¹³⁾。本症例では中心静脈ポートが留置されているなど濃厚な医療曝露歴があつたため当初から MRSA によるカテーテル関連血流感染症を想定して VCM を開始し初期から適切な抗菌薬を投与することで救命しえた。成人の SSSS は非常に稀な疾患であるが、支持療法が中心である

SJS/TEN と異なり SSSS は抗菌薬治療が有効な疾患であるため、鑑別疾患として常に念頭に置き早期治療を心がけることが重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Cribier B, Piemont Y, Grosshans E : Staphylococcal scalded skin syndrome in adults. A clinical review illustrated with a new case. J Am Acad Dermatol 1994 ; 30 : 319—24.
- 2) Farrell AM : Staphylococcal scalded-skin syndrome. Lancet 1999 ; 354 : 880—1.
- 3) Farrell AM, Ross JS, Umasankar S, Bunker CB : Staphylococcal scalded skin syndrome in an HIV-1 seropositive man. Br J Dermatol 1996 ; 134 : 962—5.
- 4) Acland KM, Darvay A, Griffin C, Aali SA, Russell-Jones R : Staphylococcal scalded skin syndrome in an adult associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Br J Dermatol 1999 ; 140 : 518—20.
- 5) Ito Y, Funabashi Yoh M, Toda K, Shimazaki M, Nakamura T, Morita E : Staphylococcal scalded-skin syndrome in an adult due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Chemother 2002 ; 8 : 256—61.
- 6) Suzuki R, Iwasaki S, Ito Y, Hasegawa T, Yamamoto T, Ideura T, *et al.* : Adult staphylococcal scalded skin syndrome in a peritoneal dialysis patient. Clin Exp Nephrol 2003 ; 7 : 77—80.
- 7) Kunugiza Y, Tani M, Tomita T, Yoshikawa H : Staphylococcal scalded skin syndrome after intra-articular injection of hyaluronic acid. Mod Rheumatol 2011 ; 21 : 316—9.
- 8) Elias PM, Fritsch P, Epstein EH : Staphylococcal scalded skin syndrome. Clinical features, pathogenesis, and recent microbiological and biochemical developments. Arch Dermatol 1977 ; 113 : 207—19.
- 9) Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schröder W, Goerttler E, Ring J, *et al.* : Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 1996 ; 135 : 6—11.
- 10) Yamasaki O, Yamaguchi T, Sugai M, Chapuis-Cellier C, Arnaud F, Vandenesch F, *et al.* : Clinical Manifestations of Staphylococcal Scalded-Skin Syndrome Depend on Serotypes of Exfoliative Toxins. J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 1890—3.
- 11) Schwarzmans SW, Adler JL, Sullivan RJ Jr, Marine WM : Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-1969. Arch Intern Med 1971 ; 127 : 1037.
- 12) Hash RB, Stephens JL, Laurens MB, Vogel RL : The relationship between volume status, hydra-

- tion, and radiographic findings in the diagnosis of community-acquired pneumonia. J Fam Pract 2000 ; 49 : 833—7.
- 13) Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, *et al.* : Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 ; 49 : 1—45.

Staphylococcal Scalded Skin Syndrome Associated with Long Term Catheter Related Infection in an Adult

Satoshi KUTSUNA^{1,2)}, Kei KASAHARA²⁾, Chiyo NAKAGAWA²⁾, Yuko KOMATSU²⁾, Yuichi KATANAMI²⁾, Taku OGAWA²⁾, Kenji UNO²⁾, Koichi MAEDA²⁾, Mitsuru KONISHI²⁾ & Keiichi MIKASA²⁾

¹⁾Disease Control Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine,

²⁾Center for Infectious Diseases, Nara Medical University

Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS) is an extensive desquamative erythematous condition caused by the *Staphylococcus aureus* exfoliative toxin. Although adult cases of SSSS are rare, the mortality rate is high. We report herein on a case of SSSS due to long-term catheter-related bloodstream infection caused by exfoliative toxin B, which produced methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. A 64-year-old man was admitted to our hospital with a high fever and generalized exfoliative dermatitis. He had an implanted port vascular access device in his left arm. The port was removed because it was thought to be the focus of infection. A Gram stain of the pus from the incision site revealed Gram positive coccus in clusters, and we administered intravenous vancomycin. MRSA was isolated from blood cultures and the pus, and histology of a skin biopsy specimen from the exfoliation dermatitis showed epidermal detachment in the uppermost layer, which was consistent with SSSS. Although the patient developed infective endocarditis and septic embolisms, he eventually recovered. PCR of the MRSA was positive for exfoliative toxin B, and we finally diagnosed an adult case of SSSS due to exfoliative toxin B producing MRSA.

[J.J.A. Inf. D. 87 : 380—384, 2013]