



**トキシックショック症候群
医療従事者向けガイド**

タンポンは一般医療機器です

この情報は、英国でトキシックショック症候群情報サービスを運営している **Absorbent Hygiene Products Manufacturers Association (AHPMA)** の許可を得て、翻訳・掲載しています

トキシックショック症候群情報サービスは、リル・レッツUK社、ジョンソン・エンド・ジョンソン(ドイツ)社、キンバリー・クラーク社、プレイテックス・プロダクツ社、オンテックス・リテール者、プロクター・アンド・ギャンブルU.K.社およびトイレタリー・セールス社より資金提供と支援を受けています。

トキシックショック症候群情報サービス <http://www.tssis.com>

トキシックショック症候群情報サービス(TSSIS)は、トキシックショック症候群(TSS)について、ほとんどが月経周期に関連したTSSとタンポンにのみ焦点が当てられ、杞憂や誤解を招く多くの情報を生み出した、多くのメディアの高い関心を受けて、1993年に設立されました。

TSSISは、信頼できる情報源として前政府ならびに現政府により認定されています。TSSISでは、医療従事者、保健教育者、メディアそして一般市民など関係のある人々に向け、TSSに関する正確で研究に基づいた情報を提供しています。教育プログラムへの支援では、一般的な情報が記載された小冊子を200万部以上配布してきており、加えて、医療従事者には追加資料の広範な配布も行っています。

TSSISは、業界からの資金提供で設立されていますが、運営は、すべての活動と文献を監修している医療専門家グループを代表し、独立して行われています。

また、さまざまな冊子、ビデオやポスターに加え、英国国内からの個々の問合せに対応する連絡先や消費者向けにあらかじめ録音してあるアドバイスが聴けるリンクを記載しているウェブサイトがあります。

連絡先は下記の通りです。

TSSIS
PO Box 450
Godalming, Surrey
GU7 1GR

電話: 01483 418561

ウェブサイト: www.tssis.com

作成者

ロバート・L・デレシウィクス: 医師、ハーバード医科大学内科助教授、米マサチューセッツ州ボストンのブリガム・アンド・ウィメンズ病院チャニング研究所および感染症部門(The Infectious Disease Division)の アソシエイト・フィジシャン。

デレシウィクス博士は、タンブランド社の医療問題コンサルタントとして従事した経歴がある。

この冊子は、ニューヨーク州マーセル・デッカー社出版「Superantigens: Molecular biology, immunology, and relevance to human disease(スーパー抗原:分子生物学、免疫学と人の病気との関連性)」、レオン DYM、フーバー BT、シュレバート PM編(1997年)の435-479ページにある、デレシウィクス博士著の「Staphylococcal Toxic Shock Syndrome(黄色ブドウ球菌トキシックショック症候群)」をもとに、出版社の許可を得て作成されています(マーセル・デッカー社電話番号:001-800-228-1160)

また、この冊子には、コリン・ミッチー博士(文学修士、英国王立小児科小児保健学会会員、FLSおよびロンドンのイーリングNHSTラスト病院小児科の顧問医上級講師(Consultant Senior Lecturer)の文献の一部も含まれています。

はじめに

ブドウ球菌性毒素症候群 (TSS) は、まれな、生命に危険を及ぼす全身性の細菌性中毒 (systemic bacterial intoxication) です。様々な臨床条件下で発症し、広く一般的な発熱症状が起こりますが、早期治療を施すことで、多くの場合、重篤な結果 (臓器不全、四肢切断、死) は防ぐことができます。診断は臨床的な根拠をもってのみ行い、通常、敏速に確定するものですが、なによりも注意深い考察が必要です。そのために、医療従事者はTSSの症状をよく理解し、適切な臨床条件のもとで慎重に診断する必要があります。

TSSとはどのような病気ですか。

TSSは、急激に発症する非伝染性の全身性疾患で、特徴として、初期回復期に高熱、低血圧、発疹、多臓器不全や表皮剥脱の症状があります **表1**。関連する数種類のブドウ球菌外毒素のいずれによっても引き起こされます。黄色ブドウ球菌の外毒素は、バクテリアの増殖時に分泌する単純蛋白(protein compounds)で、最も一般的なTSSの毒素には、毒素性ショック症候群毒素1型(TSST-1;発症例の75%まで)とブドウ球菌エンテロトキシンB(SEB;発症例の20~25%)があります。

TSSの発症率はどのくらいですか。

TSSは非常にまれな病気で、実際の発症率は前述の考察だけに基づいた予測からさらに低くなります。英国保健省が公表している発症率は、症例の報告が不完全な場合や誤診もあるため、実際より控えめな数字のようです。それでも、英国の人口5800百万人のうち、年間約18件のTSSと「考えられる」または「確認された」症例(症例定義については、**表1** 参照)が報告されています[英国公共衛生臨床センター]。また、TSSの診断基準をみたす症状が4つ以下の症例も、近い件数が報告されています。月経性のTSSと確認あるいは可能性があるとして診断された症例の死亡率は、現在まで約2.5%となっており、非月経性の2倍から3倍となっています。

TSSはどのように発症するのですか。

TSSは次の経緯で発病します:(1) TSS毒素を産生する黄色ブドウ球菌(「毒素産生菌」)の人体への定着あるいは感染、(2) 毒素の産生、(3) 毒素の吸収、そして、(4) 中毒症状です。

断面的に見た黄色ブドウ球菌の保菌率は15~40%となっています。主な保菌箇所は前鼻咽頭で、その他は腋窩部、膣そして会陰部です。ヨーロッパで正常に生理のある女性のうち、膣での定着率は5%から20%で、その率は生理中に最も高くなっています。タンポンの使用は保菌率に関連はなく、タンポンが膣のブドウ球菌の生育を助長することはありません。黄色ブドウ球菌の約25%は毒素産生菌で、普通の人の約4%から10%はこの毒素産生菌を保有しています。

毒素産生菌は、毒素を産生する遺伝子を有しているわけですが、実際に毒素を産生するのは生存のために必要なときだけです。生体内でバクテリアに毒素産生を指示する環境的な信号の性質はまだ完全に解明されておらず、人体が毒素を取り込む必要条件やメカニズムについてはなおさら分かっていませんが、TSS患者の体内で毒素が循環することは実証されています。

TSS毒素による中毒の過程は非常に複雑です。毒素は生体の免疫システムに影響し、活発な病原性炎症反応が起こります。TSS毒素に対する抗体はTSSを防御しますが、この抗体は大半の場合、思春期に産生され始めます。しかし、月経性のTSSは再発性があり、TSSには免疫力がつかない場合が多いことも分かっています。

TSSはどのような状況で発症するのですか。

TSSは、免疫をもたない人がTSS毒素に接触すると発症する可能性があります。TSSは、月経周期に関連した「月経性 (menstrual TSS)」と関連性のない「非月経性 (nonmenstrual TSS)」とに区別されており、発症率はそれぞれ約半分ずつとなっています (表2)。防御抗体は年齢とともに増加するため、TSSの危険性は若い人ほど高くなります。

TSSにはどのような症状がありますか。

本格的なTSSの臨床的特長は症例定義 (表1) の通りです。少数の患者は、軽い前駆症状を示しています。この急性疾患では、通常、まず高熱、目まい、吐き気、腹痛、激しい筋肉痛や圧痛そして頭痛といった症状が現れ、続いて短時間内に重篤な漿液性下痢に発展します。それら初期症状の1つか2つの特徴が著しいため、判断がしにくくなります。次の48時間以内に、起立性低血圧または血圧の低下そして紅皮症が発生します。紅皮症は、全身に広がる重い症状が多い一方、局所的な場合もあり、また軽度やすぐに消える場合もあります。ブドウ球菌の定着箇所と毒素産生は、良性のものと思える場合があります。

TSSの症例定義によりTSSでないと診断された場合でも、TSS毒素による軽い全身性中毒が引き起こる場合があります。これはTSSの診断基準である症状が2つかそれ以上欠ける場合で、正確にはTSSと呼べないでしょうが、特にTSSを示唆するある種の徴候はあります。軽症の理由としては、連鎖菌の毒素産生が不活発であったり、生体内での部分免疫が作用または患者によって症状がすぐに回復する場合があるからです。

どの段階でTSSと判断すべきなのでしょうか。

発熱、発疹そして血圧の低下を伴う重篤な症状の鑑別診断は広範に及びます **表3**。健康状態、感染の可能性、旅行、職業、趣味、ワクチン接種、生理の状態や医薬品の服用などを注意深く問診することで、診断の可能性がかなり狭まります。

次の症状の患者にはTSSを考慮すること:

1) 発熱や血圧低下が見られ、発疹が顕著または顕著でなくとも、特にTSS以外の疾病とすぐに断定できない場合。

TSSを示唆する疫学的条件:

- 生理中または産後の女性
- 障害式避妊用具を使用している女性
- 術後の患者
- 水疱瘡または帯状ヘルペスに感染している患者
- 化学火傷または熱傷の患者

検査結果によると、TSSに必ず見られる症状には、白血球増加、プロトロビン時間の上昇、低アルブミン血症や膿尿があり、患者の70%以上に各症状が現れています。

2) 診断基準は満たさないがTSSを示唆する症状があり、疫学的に危険な範囲にある軽症の患者。例えば、月経前にインフルエンザに似た症状がはっきりとまたは繰り返しあると訴える若い女性で、特に、紅皮症や皮膚剥脱が伴う場合は、軽度の全身性ブドウ球菌性中毒の可能性を考えてください。もちろん、非特異的な月経前の症状をもつ大多数の女性の症候群は、TSSまたはブドウ球菌毒素とは関係のないものです。

TSSの治療方法

TSSには、幾つかの重要な治療方法があります。

- 1) 毒素が産生されている患部の特定と浄化: 創傷患部を浄化または清拭し、異物を除去そして十分に洗浄します。最近の外科手術による創傷箇所があれば、炎症の症状がなくても洗浄します。
- 2) 積極的な輸液蘇生: 血管外液が相当減少する可能性があります。終末器官の損傷を防ぐため、心室充満圧の維持が重要です。成人のTSS患者の場合、最初の24時間に最高10リットルの輸液を必要とします。
- 3) 抗ブドウ球菌抗生物質の投与: TSSには、半合成ペニシリンが広く用いられています。しかし、最近では、TSSにはたんぱく質合成阻害剤のクリンダマイシン (protein synthesis inhibitor clindamycin) がより有効であるという結果がでています。そのため、TSSの疑いのある患者には、クリンダマイシン (静脈注射で8時間毎、成人には900mg/kg、小児には13mg/kg) を、単独でまたは細胞壁の活性薬 (半合成ペニシリンまたはバンコマイシン) とともに投与することを薦めます。TSSと直ちに判断できない場合は、様々な実証を参考にすべきでしょう。
- 4) 一般的な補助療法: 多くの場合、集中治療を必要とします。カルシウムとマグネシウムを十分に与え、呼吸、昇圧および筋収縮を補助し、横紋筋融解、腎機能障害または凝血障害が起きないように処置を施します。
- 5) プールヒト免疫グロビン (pooled human immunoglobulin) の投与: 症状が難治性の場合あるいは感染局所の排液処置 (undrainable focus of infection) ができない場合に投与します。市販されているすべての免疫グロブリン製剤 (immunoglobulin) は、高いレベルの抗TSST-1抗生物質が含有されています。免疫のない患者への投与は、1回の静脈注射で400mg/kgが保護的な適定量です。

熱傷について

日焼けや熱風などによる様々な熱傷は、通常、皮膚の正常な抵抗力を低下させ、バクテリアの増殖や毒素の合成を招きます。

長年の間、特に熱傷を負った子どもには、トキシックショック症候群である意識混濁、発熱、血圧低下、下痢や発疹が発症しやすいと考えられてきました。ごく小さな範囲の熱傷からこれらの症状が引き起こされる場合があり、タンポンが関連するTSSと同様の死亡率で命に関わりかねません。

月経周期が関連するTSSの発症が減少している一方、子どものTSSがより顕著になってきています。熱傷によるTSSは、早期に抗生物質を口腔投与することによって悪化を防ぐことができますが、現時点では、危険性の程度を判断するのは容易ではありません。湿布や膏薬療法はこの病気の発症を抑える効果はほとんどありません。熱傷を負った子どもには、TSSの可能性を確認するため必ず血圧測定を行う必要があります。

コリン・ミッチー

コリン・ミッチー博士は、1983年にオックスフォード大学で医師の資格を所得し、小児科医として、特に感染性疾患に興味を持って医療と研究に従事している。また、約10年にわたり、細菌毒素の影響に関する調査に携わり、多くのTSS患者を治療してきた。現在、イーリングNHSトラスト病院に勤務に加え、ガイズ・ホスピタルおよびインペリアル・カレッジの専門クリニックで治療を行う傍ら、研究グループを担当している。

表1 毒素性ショック症候群:症例定義*1

- I. 発熱: ≥ 38.9 度
- II. 発疹:びまん性斑状紅皮症(「サンバーン」)
- III. 血圧低下:収縮期血圧 ≤ 90 mm Hg(成人の場合)または \leq 年齢の5パーセンタイル値(16歳以下の子ども)。または起立性低血圧、目まいあるいは失神。
- IV. 複数機能障害:最低3つ:
- A. 胃腸:嘔吐または下痢の症状が初期に現れる。
 - B. 筋肉:激しい筋肉痛、または、血清クレアチン・ホスホキナーゼ値(CPK) \geq 正常値上限の2倍
 - C. 粘膜:膣、口腔咽頭、または、結膜充血。
 - D. 腎臓:血中尿素窒素(BUN)、またはクレアチニン \geq 正常値上限の2倍または尿道感染症がない場合の濃尿(≥ 5 白血球/high-power field(leukocytes per high-power field))
 - E. 肝臓:血清総ビリルビンまたはトランスアミナーゼ値 \geq 正常値上限の2倍
 - F. 血液:血小板 $\leq 100,000/L$
 - G. 中枢神経系:見当識障害または意識の変調はあるが、高熱や低血圧の症状がない時は巣状の神経的徴候(focal neurological signs)はない。
- V. 落屑:病気の兆候が現れてから1~2週間後(通常手のひらや足の裏)
- VI. TSSと断定するための証拠:入手できた場合:血液、咽喉または膿髄液*2の陰性血液培養。レプロスピラ症、麻疹またはロッキー山紅斑熱の病因の抗体価の上昇の有無。

出展:レインゴールドAL, ハーグレットNT.その他。

米国における毒素性ショック症候群の調査(Toxic Shock Syndrome surveillance in the United States)、1980年~1981年。Ann Intern Med誌 1981年;96(第2部):875-880。

*1 6つの症例基準を示す「確認された」症例、症例基準の5-6つを示す「可能性のある」症例

*2 黄色ブドウ球菌検査結果が陽性の可能性のある血液培養

表2 毒素性ショック症候群:臨床条件*1

月経性TSS

I. タンポン関連*2

II. タンポン関連外

非月経性TSS

I. 女性尿生殖路に関連するTSS

- 障害避妊具に関係 (ペッサリー、避妊用スポンジ)
- 産褥期に発症
- 産科以外の婦人科手術後
- 感染流産に関係

II. 皮膚軟組織感染に関連するTSS

- ブドウ球菌の初感染 (毛囊炎、小胞炎、癰、筋肉膿瘍)
- 既存外傷からのブドウ球菌の重感染
(火傷、虫刺、水痘、帯状ヘルペス感染、外科的創傷)*3

III. 気道感染症に関連するTSS

- 上気道感染症の病巣 (副鼻腔炎、咽頭炎、咽頭気管炎、菌原性感染)
- 下気道感染症の病巣 (ブドウ球菌性肺炎)

IV. 骨感染に関連するTSS

- 骨髄炎
- 敗血症性関節炎

- *1 月経性や非月経性TSSは、ほぼ同じ頻度で発症しており、臨床症状は同一である。非月経性の場合の死亡率はかなり高い。これは診断の遅れが原因と思われる。
- *2 過去にTSSに感染したことのある血清反応陰性の女性への危険性は特に高い。このような女性は、血清変換が証明されるまでタンポンや障害避妊具の使用を避けるべきである。
- *3 術後に感染した場合の発症時期は、数時間から数週間後と開きがある。TSSの危険性は、鼻成形術または鼻中隔成形術後に特に高く、10万人あたり16.5人と推定されている。

表3 毒素性ショック症候群に類似した病気

- 劇症A群連鎖球菌感染症(猩紅熱、壊疽性筋膜炎、劇症型連鎖球菌症候群)*1

- 川崎病*2

- ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群*3

- ロッキー山紅斑熱

- レプトスピラ症

- 髄膜炎菌血症

- グラム陰性桿菌敗血症

- 発疹性(exanthematous)のウイルス症候群
(例:麻疹、アデノウイルス感染症、特定のエンテロウイルス感染症、デング熱)

- 高度のアレルギー薬物反応

*1 劇症A群連鎖球菌毒素性ショック症候群は、臨床的にTSSと区別できない場合があり得る。広範な軟組織破壊や滲出性咽頭炎から連鎖球菌が病因であることが考えられる。

*2 4歳以上にはまれ。急性よりむしろ亜急性疾患として現れる。通常、血小板の増加(減少より)の症状が現れる。

*3 5歳以上はまれ。皮膚の広範に圧痛が生じ、早期にかさぶたができる。全身毒性はなし。

参考文献

バーグドールMS、クラスBA、ライザーRF、その他。毒素性ショック症候群患者に見られた黄色ブドウ球菌のエンテロトキシンに類似した蛋白質(An enterotoxin-like protein in *Staphylococcus aureus* strains from patients with toxic shock syndrome),1982年;Ann Intern Med 96(第2部):969-71ページ。

チェスニーPJ、バーグドール MS、毒素性ショックシンドローム、ボカ・ラトン、CRCプレス、1991年

Deresiewicz RL。ブドウ球菌毒素性ショックシンドローム。In:レオン DYM、フーバーBT、Schlievert PM、eds. スーパー抗原:分子生物学、免疫学と人の病気との関連性(Superantigens: Molecular biology, immunology, and relevance to human disease)。ニューヨーク:マーセル・デッカー社、1997年:435-79ページ。

マラックP、カプラーJ、ブドウ球菌エンテロトキシンとその類縁(The staphylococcal enterotoxins and their relatives)。サイエンス誌 1990年;248:705-11ページ。

パソネットJ。非月経毒素性ショック症候群:診断、病原論および治療についての新たな洞察(Nonmenstrual toxic shock syndrome: new insights into diagnosis, pathogenesis, and treatment) In: レミントンJS、シュワルツMN、eds. 感染症の最新臨床論題(Current Clinical Topics in Infectious Diseases)。第16巻。ケンブリッジ、MA:ブラックウェル・サイエンス社、1996年:1-20ページ。

トッドJ、Fishaut M、ファージ・グループ1ブドウ球菌に関連する毒素性ショック症候群(Toxic-shock Syndrome associated with phagegroup-1 staphylococci)。ランセット誌 1978年;2:1116-8ページ。

TSSIS医療顧問団:

デビッド・アブラモビッチ教授、博士、英国王立産婦人科学会会員
婦人科顧問医

サラ・ブルーワー博士、文学修士、医学士および外科学士、
一般医/医療関係ライター

マリオン・ブルース女史、国家登録看護師、国家認定助産師、
衛生教育アドバイザー

コリン・A・ミッチー氏、文学修士、英国王立小児科小児保健学会会員、FLS
小児科の顧問医上級講師
研究開発ディレクター

リューベン・グリュネベルグ博士、医学博士、英国王立病理学会会員、
顧問微生物学者

フィオナ・ムーア女史、理学士、英国王立外科医師会会員、
英国王立外科医師会会員(エジンバラ)、
救急救命顧問医

一般社団法人 日本衛生材料工業連合会

〒105-0013 東京都港区浜松町2-8-14 浜松町TSビル9F

TEL03-6403-5351 FAX03-6403-5350

URL <http://www.jhpia.or.jp>

2020.03

