

□ 症 例 報 告

急性骨髄性白血病寛解導入中に発症した
toxic shock syndrome の 1 例：
急性期炎症性サイトカイン値の変動

丹生 龍太郎・谷内江 昭宏・榊原 方枝・太田 和秀
関 秀 俊・宮脇 利男・谷 口 昂

Jpn. J. Clin. Immun., 16 (5) : 376~382, 1993.

**Toxic shock syndrome associated with induction chemotherapy
for acute myelocytic leukemia : Measurement of acute phase serum cytokine levels**

Ryutaro Nibu, Akihiro Yachie, Masae Sakakibara, Kazuhide Ohta,
Hidetoshi Seki, Toshio Miyawaki and Noboru Taniguchi

The Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University

[Summary]

Toxic shock syndrome (TSS) is an acute, multisystem illness characterized by high fever, circulatory failure, desquamative skin lesion and multiple organ damage. It is usually associated with a focus of infection with *staphylococcus aureus* and its exotoxins have been considered to be the major contributing agents in the pathogenesis of TSS. Recently, it has become clear that most of the staphylococcal exotoxins acts as superantigens, activating a large fraction of T cells at the same time. The production of various cytokines induced by these toxins have been implicated in the development of TSS.

We recently experienced a case of TSS in a 15-year-old boy. The characteristic features of the illness developed shortly after the introduction of anti-leukemic chemotherapy for acute myelocytic leukemia. Rapid deterioration of the clinical conditions was associated with high fever, circulatory failure, and evidence of liver damage. Oliguria and increase of BUN were also evident. Generalized erythematous skin lesion appeared at the peak of the illness. The patient's clinical condition recovered after short period of supportive therapy and the characteristic desquamation appeared during the convalescence. *Staphylococcus aureus* was recovered from the swollen lymph node in the neck.

Antibody titers against TSST-1 and SEB remained high during the illness and did not show

any appreciable change. There was no expansion or deletion of T cells with a particular V β repertoire during the course of illness. Although no specific toxin was found to be responsible, the characteristic clinical pictures were diagnostic of TSS. Patient's altered defense and the chemotherapy might have changed the growth and toxin producing profiles of the preexisting bacteria.

Serum cytokine levels were measured during the acute stage of the illness. Not only monokine like IL-1 β , TNF α and IL-6, but also IFN γ levels were markedly elevated during the acute stage of the illness. These cytokine levels returned quickly to normal values within a few days. The data indicated that the excessive production of the T cell derived cytokines, such as IL-2 and IFN- γ , play major roles in the development of the characteristic clinical picture of TSS.

Key words : toxic shock syndrome,
acute myelocytic leukemia,
cytokines,
superantigens

【概 要】

Toxic shock syndrome (TSS) は、ブドウ球菌外毒素産生が誘因となり発症、高熱や多臓器障害を特徴とする重篤な疾患である。ブドウ球菌外毒素はスーパー抗原としてT細胞に作用、活性化、さらに種々のサイトカイン産生を誘導、これらのサイトカインがTSSの病態形成に重要な役割を果たすことが示唆されている。われわれは白血病の寛解導入中にTSSを発症した1例を経験し、炎症性サイトカインの動態について検討した。患児は化学療法導入後間もなくから、発熱、意識障害、肝腎機能低下、循環不全、全身紅斑を認め、回復期に特徴的な皮膚剥脱が観察された。急性期に炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-1 β 、IL-6の高値に加え、IFN- γ の著増が認められ、これらの値は症状の改善とともに急速に正常化した。TSSの発症には炎症性サイトカイン、特にIFN- γ をはじめとするT細胞由来サイトカインの過剰産生が重要な役割を果たしていることが示された。

I. はじめに

Toxic shock syndrome (TSS) は、高熱、全身皮膚紅斑をはじめ、低血圧、下痢嘔吐、筋肉痛、肝腎不全、血小板の減少などの多臓器障害を伴う重篤な全身疾患である¹⁾。TSSはブドウ球菌の産生するtoxic shock syndrome toxin-1 (TSST-1)をはじめとする種々の外毒素により引き起こされることが知られており、症状の急激な増悪、持続的な高熱、多臓器障害、強い炎症所見は外毒素により誘導された生体反応と考えられている²⁾。最近、staphylococcal enterotoxin B (SEB) やTSST-1などのブドウ球菌外毒素がスーパー抗原として働き、一度に多数のT細胞を活性化、種々のサイトカイン産生を誘導することが明らかにされ^{3,4)}、このような多様なサイトカインの過剰産生が、TSSで認められる特徴的な病態形成に重要な

役割を果たしていることが示唆されている⁵⁾。

今回われわれは、化学療法による白血病寛解導入中にTSSを併発した症例を経験し、特徴ある臨床経過とともに、急性期におけるサイトカイン産生動態を検討したので報告する。

II. 症 例

患 者：15歳の男子。

主 訴：発熱、紫斑、関節痛。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成4年9月20日から咳、発熱、両側頸部に示指頭大有痛性腫瘍を認めた。9月28日には紫斑、末梢血で血小板の減少、幼若細胞の出現を認めたため、白血病を疑われ当科紹介、入院となった。

現 症：身長168.7 cm、体重50 kg、体温37.6°C。眼瞼結膜に貧血を認めた。黄疸は認めず。腹部では肝

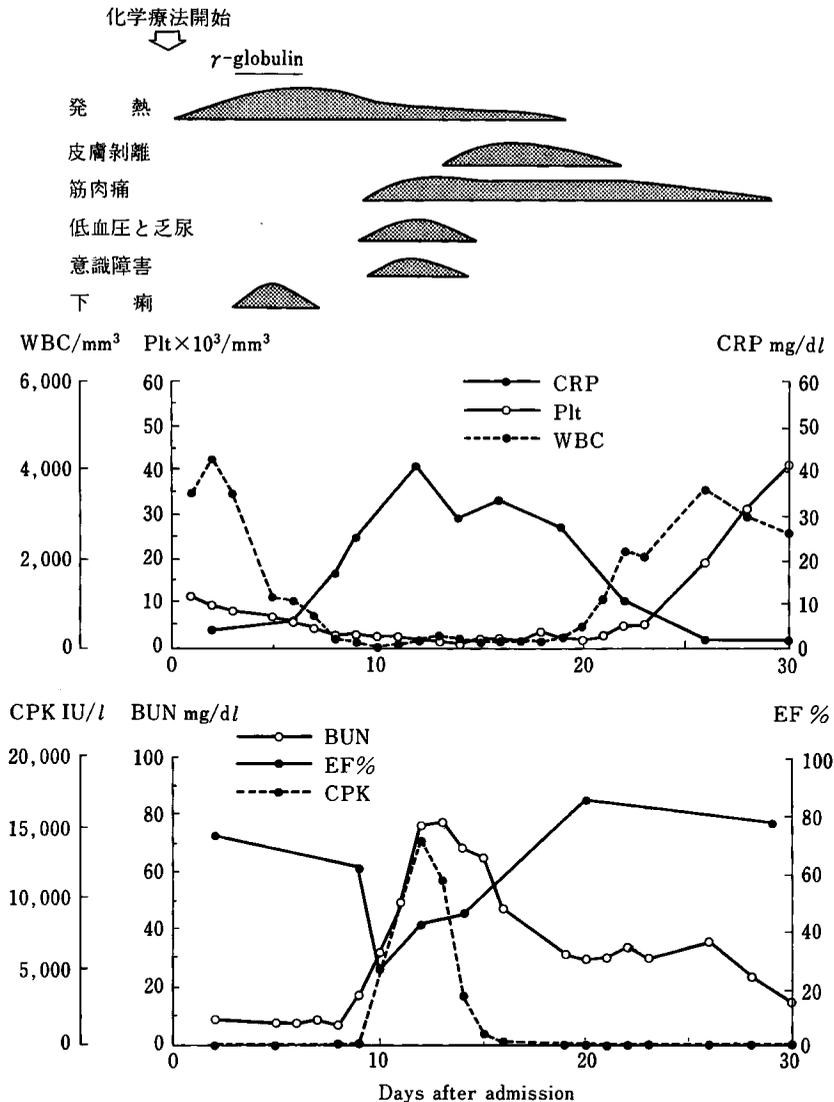


図1 臨床症状ならびに検査所見の推移

臓を右季肋下に約1.5 cm 触知，脾臓は触れなかった。両頸部リンパ節は示指頭大に腫脹し，硬さは軟で圧痛を認めた。また四肢の皮膚に紫斑を認めた。

入院時検査成績：末梢血液検査で白血球数 7,500/ μ l 中に幼若細胞が9%あり，血小板も 10.2 万/ μ l，骨髓で有核細胞数 67,500/ μ l のうち幼若細胞を71%認め，エステラーゼ，ペルオキシダーゼ染色共に陽性であった。

入院後経過（図1）：急性骨髄性白血病と診断し，入院翌日から THP-ADR，VCR，Ara-C による化学療法を開始した。また，高热が持続，頸部リンパ節の疼痛性腫脹を認めたため，ST 合剤，FMOX および

AMK 投与に加え，ガンマグロブリン製剤も併用した。右頸部リンパ節穿刺液からは黄色ブドウ球菌が検出された。治療開始5日目から下痢，口内炎が出現，血小板数，白血球数も次第に減少した。10日目頃から血圧低下，乏尿が出現，左室駆出率（EF）の著明な低下も認めた。さらに意識障害，筋肉痛，全身紅斑が出現，12日目には CRP 42.0 mg/dl，GOT 469 IU/l，GPT 113 IU/l，T-Bil 5.5 mg/dl，CPK 11,565 IU/l，LDH 2,024 IU/l，BUN 77 mg/dl，Cr 2.7 mg/dl と急激な上昇を認めた。全身の筋肉痛は持続したが，14日目頃から諸症状は軽快，前額部，頸部，手掌，足底の皮膚剝離および頭部の脱毛が出現し

表 1 急性期血清中炎症性サイトカイン値の推移

days	IFN- γ (U/ml)	IL-6 (pg/ml)	GM-CSF (pg/ml)	TNF- α (pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	IL-2 (IU/ml)
9	3,620	12,200	<10	520	1,460	<0.4
10	3,940	9,400	<10	720	1,500	<0.4
11	55	420	<10	200	18	<0.4
13	54	900	<10	300	18	<0.4
17	2	170	<10	32	100	<0.4
21	<0.3	13	<10	34	38	<0.4
33	<0.3	7	<10	40	52	<0.4
Normal	<0.3	<3	<10	<30	<2	<0.4

表 2 末梢血T細胞 V β レパートリーの分布

TCR V β s	day 90	day 130	Control*
2 a	7.1%	5.2%	9.3 \pm 2.6%
5 a	2.1%	2.3%	2.8 \pm 0.9%
5 b	1.2%	1.0%	1.2 \pm 0.3%
5 c	2.0%	2.0%	4.9 \pm 1.6%
6 a	2.4%	1.9%	1.9 \pm 2.2%
8 a	3.0%	3.1%	4.1 \pm 0.7%
12 a	0.9%	1.2%	2.2 \pm 0.5%

*Means \pm SD of 20 normal controls

た。以上の臨床経過ならびに検査所見から TSS と診断した。

血中サイトカイン濃度の変化 (表 1) : 本症例の血中サイトカイン濃度の経時変化を示す。TNF- α , interleukin-1 β (IL-1 β), IFN- γ , IL-2 濃度はトール・フジバイオニクス社製の ELISA, あるいは RIA キットを用いて定量した。また, interleukin 6 (IL-6) は富士レビオ社製の ELISA キットにより測定した。寛解導入開始 9, 10 日目に TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6 などの種々のサイトカイン濃度が著明な高値を示した。諸症状の回復に伴って, これらサイトカイン・レベルはいずれも速やかに低下した。IL-2 は経過を通じて 0.4 IU/ml 未満であった。

T細胞 V β レパートリー分布の検索 (表 2) : 回復期 (第 90 ならびに 130 病日) 末梢血 T 細胞 (CD3 陽性細胞) 中の V β レパートリーの分布を検索した。V β 2, V β 12 a をはじめ検索可能ないずれのレパートリーも, その構成比は正常対照と有意差を認めなかった。

抗 TSST-1 ならびに抗 SEB 抗体価の推移 : ELISA 法を用いて, 回復期血清中の TSST-1 ならびに SEB に対する IgG 抗体のレベルを定量した。患児では抗

TSST-1 抗体価, 抗 SEB 抗体価のいずれも, 第 90 病日における検索では正常対照と同等か, やや高値を示した (図 2)。その後, 第 130 病日までの検体について抗体価の測定を行ったが, TSST-1, SEB いずれに対する抗体価も有意な変動を示さなかった。

なお, 急性期 (TSS 発症 1, 2, 3, 5 日目) 血清中には TSST-1 は検出されなかった。

III. 考 案

従来 TSS は月経に関連した症例が多く報告され, そのほとんどの例で TSST-1 産生菌の関与が示されている⁶⁾。しかしその後, 月経と無関係の症例の報告も相次ぎ, また TSST-1 産生の認められないもの, 他の外毒素産生菌による症例なども多く報告されている⁷⁻⁹⁾。本例でも, 血中に TSST-1 は検出されず, 特異抗体価あるいは V β レパートリーの検索でも, TSST-1 の関与を直接示唆する所見は得られなかった。

一方, 小児期ではブドウ球菌感染症の頻度は高く, 毒素産生株の検出もまれではないが, TSS 発症の報告は極めて少ない¹⁾。Jacobson¹⁰⁾ らは種々の年齢小児における TSST-1 産生ブドウ球菌感染の頻度と, 中和抗体の保有状況を検討し, 小児期には毒素産生株の感染頻度が高いこと, また中和抗体保有率が成人に比し, 低いことを明らかにした。しかし, これらの小児における TSS 発症は極めてまれであり, このことは, 中和抗体が陰性であること, さらに毒素産生株が感染することのみでは必ずしも TSS 発症に至らないことを示している。

Todd らは種々の培養条件を比較検討し, 局所における発育条件の変化が, 菌体の生育と毒素産生のバランスに影響を与えると報告している¹¹⁾。さらに AIDS 患者のような免疫能低下状態の場合には, 再発性の

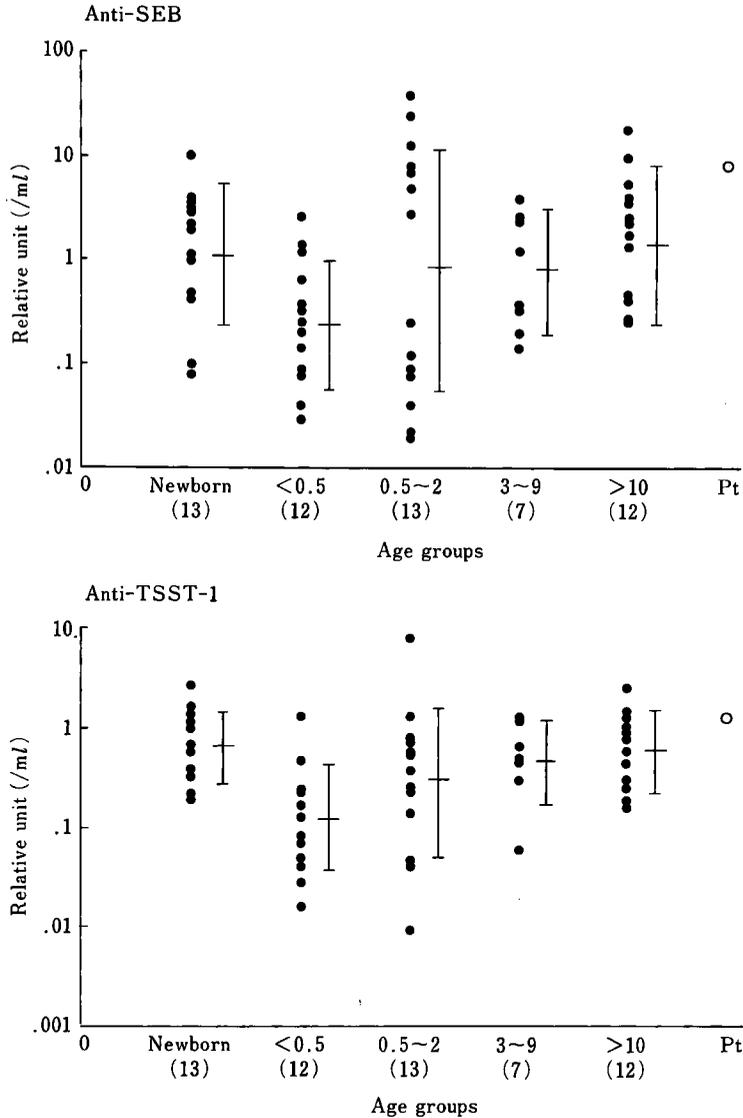


図 2 正常対照ならびに患者血清中の抗 SEB, TSST-1 抗体価の分布

ガンマグロブリン製剤中の TSST-1, SEB に対する IgG 抗体価を 10 単位として, 正常対照ならびに患児血清中の抗体価を求めた。年齢群の下の括弧内の数字はそれぞれの対照数, 縦線と横線は平均値 \pm SD を示す。

TSS を合併することも知られている¹²⁾。本症例では, 急性骨髄性白血病に対する強力な寛解導入療法の開始に伴い, 感染巣における菌体発育条件が変化, 菌体発育が促進され, 外毒素産生が著明に亢進した可能性が示唆される。また一方では, 原疾患による骨髄抑制に加え, 寛解導入に伴う強い免疫抑制などにより, 患児の感染防御能の著しい低下が惹起されたと推定され, 外毒素産生量と生体防御機構のバランスの変化が

TSS 発症に大きく関与していると考えられる。

ブドウ球菌外毒素はスーパー抗原として T 細胞に働き, 著明なリンホカイン産生を誘導すること, またクラス II 抗原を介して単球を刺激, IL-1 β や TNF α などのモノカイン産生を誘導することも知られている^{4,13,14)}。これらのサイトカインはそれぞれ多様な生物活性を有することから, その過剰産生が極めて強い生体反応を喚起することが予想される。しかし, これ

までにヒトにおける TSS 症例で血清中サイトカインの経時的变化を詳細に検討した報告はない。

炎症性疾患における血中サイトカインに関しては、Al-Janadi らが SLE あるいは RA などの自己免疫疾患の種々の病態で血清中 IL-6, TNF- α , さらに IFN- γ の値を検討している¹⁵⁾。しかし、最も活動性の高い病型であっても、IFN- γ は 50~150 U/ml 前後であり、200 U/ml を越える症例は極めて少ない。さらに IL-6 濃度に関するわれわれの検討では、急性細菌感染症では 100~200 pg/ml 程度であり、ウイルス感染症では 10 pg/ml 程度にしか上昇しない¹⁶⁾。また、Pinsky らによる敗血症ショックの症例の検討では、主として TNF, IL-6 などのモノカインの増加が主体であり、IL-2 や IFN- γ などのリンホカインの有意な増加を認めていない¹⁷⁾。

本症例では発症後一定時間を経てから定量を開始しているが、IL-1 β , TNF α , IL-6 などのモノカイン濃度の高値を認め、特に IL-6 の増加が著しい。さらに特徴的なことに、IFN- γ も発症初期より著しい高値を示し、経過とともに急激に正常化している。このことは単球のみでなく、T細胞の著明な活性化に伴い、極めて短時間に多量のリンホカイン産生が起こっていることを示している。

最近、敗血症性ショックや外傷、火傷など種々の原因に基づくショックが共通の病態、すなわち systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の概念で理解されつつある^{18,19)}。SIRS は種々の炎症性サイトカインの過剰産生とそれに伴う血管内皮傷害を基盤として発症すると考えられ、同時に合併する多臓器傷害を特徴とする症候群である。その病態形成には、主として単球由来のサイトカイン、すなわち IL-1, IL-6, また TNF- α などの役割が重要視されている。また、その炎症反応形成の過程で、T細胞、ならびに

その産生するサイトカインである IFN- γ などの果たす役割も重要であると考えられている。しかし、先に示したように、一般に敗血症性ショックの急性期血液中においては、モノカインが著明な増加を示すのに対して、IFN- γ はそれほど高値を示さず¹⁷⁾、その病態形成における役割は 2 次的なものと考えられる。

これに対して本症例では、発症当初より IFN- γ の急激かつ過剰な産生が認められた。IFN- γ は、単球由来のサイトカインの産生を増強するとともに、血管内皮にも作用して、さらに強い炎症反応を惹起することが知られており¹⁸⁾、本症例でみられた急激な多臓器不全の進行、意識傷害、血圧低下、全身紅斑と落屑など、TSS に特徴的な種々の臨床像の発現には、IFN- γ の過剰産生が深く関与していると考えられる。また、本症例で示されたように、血中 IFN- γ は外毒素による T細胞刺激を密接に反映していると考えられ、TSS などスーパー抗原刺激の関与した炎症症候群の病態を評価するうえで、有用な指標となることが示唆された。

IV. 結 語

われわれは臨床経過から TSS と考えられる症例を経験、血液中のサイトカインの動きを検討した。IL-1 β , TNF α , IL-6, さらに IFN- γ など、種々のサイトカイン濃度が短時間に急激に上昇、低下した。このようなサイトカインの過剰産生は TSS に特徴的な諸症状の発現に極めて密接に関与していると考えられた。

サイトカイン濃度測定のために IL-6 ELISA キットを供与いただいた富士レビオ社に感謝します。また、血清中 TSST-1 を定量していただきました都立衛生研究所五十嵐英夫先生に深謝致します。

文 献

- 1) Resnick, S.D.: Toxic shock syndrome: Recent developments in pathogenesis. *J. Pediatr.*, 116: 321~338, 1990.
- 2) Crass, B.A., Bergdoll, M.S.: Toxin involvement in toxic shock syndrome. *J. Infect. Dis.*, 153: 918~926, 1986.
- 3) Miethke, T., Gaus, H., Wahl, C. et al.: T-cell-dependent shock induced by a bacterial superantigen. *Chem. Immunol.*, 55: 172~183, 1992.
- 4) Jupin, C., Anderson, S., Damais, C. et al.: Toxic shock syndrome toxin 1 as an inducer of human tumor necrosis factors and gamma interferon. *J. Exp. Med.*, 167: 752~761, 1988.
- 5) Parsonnet, J.: Mediators in the pathogenesis of toxic shock syndrome: Overview. *Rev.*

- Infect. Dis., II suppl., 1 : s 263~269, 1989.
- 6) Gaventa, S., Reingold, A.L., Highstpwer, A. W. et al. : Active surveillance for toxic shock syndrome in the United States, 1986. Rev. Infect. Dis., II suppl., 1 : s 28~34, 1989.
 - 7) Broome, C.V. : Epidemiology of toxic shock syndrome in the United States : Overview. Rev. Inf. Dis., II suppl., 1 : s 14~21, 1989.
 - 8) Hoge, C.W., Schwartz, B., Talkington, D.F. et al. : The changing epidemiology of invasive group A streptococcal infections and the emergence of streptococcal toxic shock-like syndrome. JAMA, 269 : 384~389, 1993.
 - 9) Reingold, A.L., Hargrett, N.T., Dan, B.B. et al. : Nonmenstrual toxin shock syndrome : a review of 130 cases. Ann. Intern. Med., 96 : 871~874, 1982.
 - 10) Jacobson, J.A., Kasworm, E.M., Reiser, R.F. et al. : Low incidence of toxic shock syndrome in children with staphylococcal infection. Am. J. Med. Sci., 294 : 403~407, 1987.
 - 11) Todd, J.K., Todd, B.H., Franco-Buff, A. et al. : Influence of focal growth conditions on the pathogenesis of toxic shock syndrome. J. Infect. Dis., 155 : 673~681, 1987.
 - 12) Cone, L.A., Woodard, D.R., Byrd, R.G. et al. : A recalcitrant, erythematous, desquamating disorder associated with toxin-producing staphylococci in patients with AIDS. J. Infect. Dis., 165 : 638~643, 1992.
 - 13) Johnson, H.M., Rusell, J.K., Pontzer, C.H. : Staphylococcal enterotoxin microbial superantigens. FASEB J., 5 : 2706~2712, 1991.
 - 14) Fleischer, B., Hartwig, U. : T-lymphocyte stimulation by microbial superantigens. Chem. Immunol., 55 : 36~64, 1992.
 - 15) Al-Janadi, M., Al-Balla, S., Al-Dalaan, A. et al. : Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases. J. Clin. Immunol., 13 : 58~67, 1993.
 - 16) Ueno, Y., Takano, N., Kanegane, H. et al. : The acute phase nature of interleukin 6 : studies in Kawasaki disease and other febrile illnesses. Clin. Exp. Immunol., 76 : 337~342, 1989.
 - 17) Pinsky, M.R., Vincent, J-L., Deviere, J. et al. : Serum cytokine levels in human septic shock. Chest, 103 : 565~575, 1993.
 - 18) Billiau, A., Bandekerckhove, F. : Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock. Eur. J. Clin. Invest., 21 : 559~573, 1991.
 - 19) The ACCP/SCCM consensus conference committee : Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest, 101 : 1644~1655, 1992.
-