

## 健常成人の肺炎球菌性肺炎に合併した電撃性紫斑病の1例

小牧市民病院呼吸器・アレルギー内科

高田 和外 松本 修一 平松 哲夫  
小島 英嗣 渡邊 紘章

(平成18年8月4日受付)

(平成18年10月20日受理)

Key words: purpura fulminans, *Streptococcus pneumoniae*, immunocompetent

## 序 文

肺炎球菌は市中肺炎の最も多い原因菌であるが、肺炎球菌性肺炎の20%は入院時に菌血症を伴っているとされ<sup>1)</sup>、多臓器不全など併発し重症化することがある。全身合併症の1つに電撃性紫斑病が知られているが主に脾摘後などの何らかの免疫障害をもつ患者で見られることが多い。健常な成人男性において電撃性紫斑病を合併した肺炎球菌性肺炎の1例を報告する。

## 症 例

症例：61歳男性

主訴：発熱・咳嗽・下痢

既往歴：なし、手術歴：なし

家族歴：特記すべき無し

喫煙歴：40本/日、40年 current-smoker

飲酒歴：洋酒水割り2杯/日・15年

旅行歴：過去3カ月無し

現病歴：

平成18年1月△日より倦怠感と38度を超える発熱が出現した。翌日に下痢・咳嗽も出現し経口摂取不良となったため近医受診し感冒として内服治療を受けるも改善無く、発熱3日目に別の総合病院を受診した。重症感染症・多臓器不全と診断され同日夜、当院へ紹介入院となった。

入院時現症：

意識清明、体温40.2度、血圧102/70mmHg、脈拍113/分(整)、呼吸数28回・分、経皮酸素飽和度93%(室内気)、身長170cm、体重67kg、呼吸音：左前胸部で湿性ラ音を聴取、心音：雑音なし、腹部：平坦で所見無し。両大腿に自発痛・把握痛あり、皮膚には異常を認めなかった。口腔粘膜は乾燥。四肢に浮腫

は無し。四肢末梢冷感あり。半日無尿。

入院時検査所見 (Table 1)：

血液検査所見より重症感染症とそれに伴う多臓器不全(肝障害・腎障害・横紋筋融解・disseminated intravascular coagulation(以下DIC)・末梢循環不全)があり、理学所見からも高度の脱水も合併していると判断した。白血球減少は高度の感染症によるものと考えた。感染源として胸部レントゲン(Fig. 1)で左肺に淡い浸潤影を認めたため、同部位の肺炎が最も疑われた。入院時のPSI(pneumonia severity index)<sup>2)</sup>76点、SAPSII(simplified acute physiology scoreII)<sup>3)</sup>64点であり、肺炎としては軽症であるが全身状態はかなりの重症であった。

入院後経過：

pazufloxacin(1,000g/日)とdanaparoid(2,500単位/日)による抗DIC治療を開始した。入院後、低血圧となり下肢の筋肉痛が高度になった。大量補液にてresuscitationを行い血圧は上昇したが、尿量は5時間で30mLであり、徐々に意識レベルも低下した。血液・生化学検査上、白血球は増加に転じリンパ球・好中球数も十分であったが、血清クレアチニンキナーゼ値・血清クレアチニン値の上昇もあり、横紋筋融解症による急性腎不全として第2病日より持続的血液濾過透析(CHDF)を開始した。同時にSwan-Ganzカテーテル・動脈圧ラインなども留置した。血行動態からも敗血症で矛盾は無かった。意識レベル低下に伴う低換気防止目的で非侵襲的陽圧呼吸を使用し呼吸補助を行った。また、入院時静脈血液培養より肺炎球菌が検出されており肺炎球菌性肺炎と続発した敗血症として、第3病日より有効性が期待できるbiapenem(0.6g/日)・γglobulinも併用した。

しかし治療抵抗性で連日最高38度を超える弛張熱が続き、dalteparin(4,500単位/日)も使用したがDIC

別刷請求先：(〒485-8520)愛知県小牧市常普請1-20  
小牧市民病院呼吸器・アレルギー内科

高田 和外

Table 1 Laboratory data on admission

Blood-cell count				Coagulation analysis and immunological data			
WBC	1,000	/ $\mu$ L		FDP	135.9	ug/mL	
Neu	870	/ $\mu$ L		D-dimmer	5.3	ug/mL	
Ly	90	/ $\mu$ L		IgG	675.6	mg/d	
RBC	451	$\times 10^4$ / $\mu$ L		IgA	247.5	mg/dL	
Hb	14.4	g/dL		IgM	66.5	mg/dL	
Platelet	2.3	$\times 10^4$ / $\mu$ L		proteinC	29 %	(ref.70-150%)	
Biochemical analysis				proteinS	78 %	(ref. 65-135%)	
TP	6.0	g/dL	Alb	2.86	g/dL	HCV-antibody	(-)
BUN	29.5	mg/dL	Cr	3.20	mg/dL	HIV-antibody	(-)
GOT	1,418	IU/L	GPT	316	IU/L	HTLV-1 antibody	(-)
			total-Bil.	2.61	mg/dL	HBs-antigen	(-)
LDH	2,853	IU/L	CPK	3,486	IU/L	TPHA	(-)
Na	134.0	mEq/L	K	2.96	mEq/L	Legionella urinary antigen	(-)
Cl	93.7	mEq/L					
CRP	26.9	mg/dL					

Fig. 1 Chest X-ray on admission showing ground-glass attenuation in left middle lung field without cardiomegaly or pulmonary edema.



の改善もみられなかった。(Fig. 2) CHDFを続行しつつ、血液製剤も適宜使用し全身管理を行った。

下肢の皮膚所見は特徴的で左右対称に進行性であった。第2病日より足関節以下に紅斑を生じ徐々に紫斑に変化しながら頭側に拡大した。第7病日には前上腸骨稜に達し、両側耳介・陰囊・上肢にも同様の病変が出現した。紫斑の部位には出現後約3日で母指頭大の水疱が形成され破裂、周囲の表皮剥離を伴った。剥離部位は乾燥・硬化した(Fig. 3)。第12病日には両側足趾・耳介は乾性壊疽となり(Fig. 4)、下腿の皮膚はミイラ化し硬化、表皮剥離は大腿・殿部にまで拡大した。程度としては全身の30%の2度から3度の熱傷に相当した。臨床所見から電撃性紫斑病と診断した。全身状態が不安定で意識障害も遷延したため、de-

bridement・切断など外科的手段は用いず創保護と2次感染防止に努めた。

経過中、カテコラミンの使用がなくても循環動態は安定していたが、第16病日急激に血圧低下し午前10時45分永眠された。死亡前日まで両側足背動脈・膝窩動脈の脈拍は触知可能であった。

血液培養より検出された肺炎球菌はペニシリン感受性菌であった(Table 2)。

### 考 察

肺炎球菌は肺炎・副鼻腔炎・髄膜炎・中耳炎などcommon-diseaseの主要起炎菌であるが、その反面極めて激症の病像(invasive pneumococcal disease)を示すことも知られている<sup>4)</sup>。本邦では市中肺炎の起炎菌の20~28%を占める最もpopularな原因菌であるが、一方で20%が診断時に菌血症を伴っているとされている<sup>1)</sup>。肺炎球菌性敗血症の80%は肺炎に起因するという報告もあり<sup>5)</sup>、肺炎球菌性肺炎では敗血症を伴うことは決して稀ではない。

本例は発症時より呼吸器症状があり、胸部レントゲン上でも典型的な肺炎像を認め、また入院時血液培養より肺炎球菌が検出されたため、侵入門戸としての肺炎球菌性肺炎と肺炎に合併した肺炎球菌性敗血症と診断して矛盾無いと考えられる。

Invasive pneumococcal diseaseは免疫系の障害を背景に発生することが多く、成人では危険因子として、高齢・アルコール中毒・HIV感染症・脾摘後・糖尿病・ステロイド剤使用・膠原病・多発骨髄腫などが挙げられている<sup>4)</sup>。病像は全身に渡り、骨・関節、心血管系、神経系の感染症など多様である。その中で、感染型電撃性紫斑病や横紋筋融解症も稀な合併症の1つ

Fig. 2 Therapy and clinical course

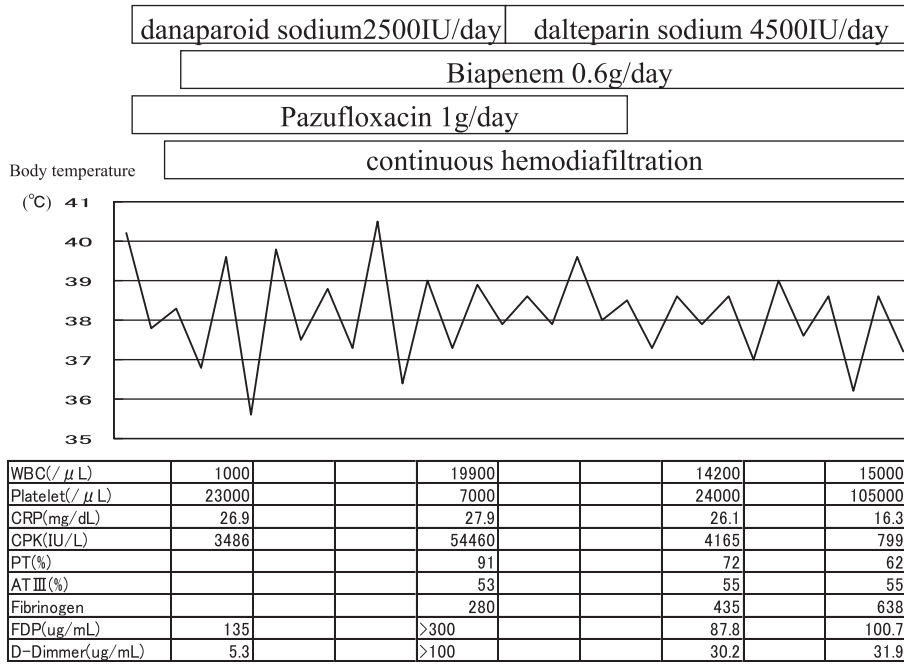
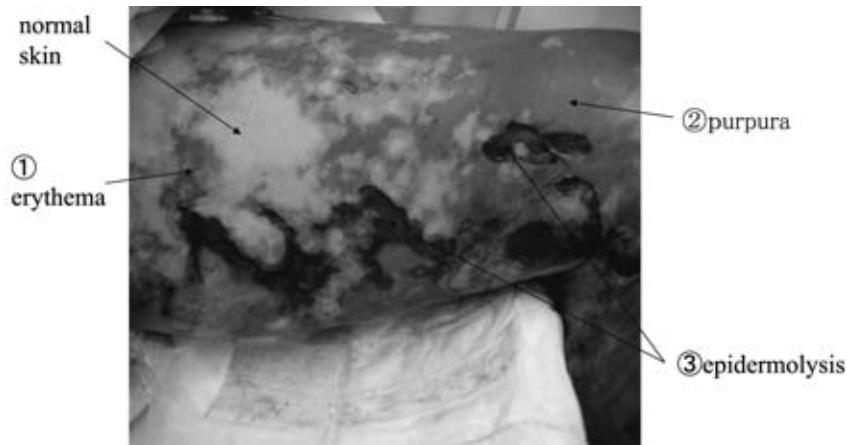


Fig.3 Left femoris on day12 after admission. Erythema progressed rapidly on the trunk and discolored into purpura. The central area of purpura was followed by vesicles and changed to dry necrosis without suppuration or induration.



として知られている。肺炎球菌性敗血症の6%に電撃性紫斑病を合併したという報告がある<sup>6)</sup>。

電撃性紫斑病は、DIC・ショック・発熱を背景に出血性病変から壊疽に至る皮膚病変である<sup>7)</sup>。その原因から、先天・後天性凝固異常（プロテインC欠損症など）、急性感染型、特発性に分類される<sup>8)9)</sup>。本例のような急性感染型は主に小児領域でみられ、髄膜炎菌や水痘ウイルスが原因となることが多い<sup>6)9)~11)</sup>。成人では肺炎球菌が原因となることもあるが、その大部分は無脾症や脾臓低形成を主とした何らかの免疫障害を有する例であり<sup>4)7)12)</sup>、脾臓の網内系による血液からの肺炎球菌の除去が低下するためと考えられている<sup>12)13)</sup>。

本例においては、腹部エコー検査上で糟谷らが報告

しているような脾臓低形成<sup>14)</sup>は認めず、また肺炎球菌のような莢膜保有菌の主な免疫となる液性免疫の指標である血清IgG値もある程度保たれ、プロテインC・プロテインSも低下してはいるがNolan<sup>9)</sup>・大西ら<sup>7)</sup>の症例とほぼ同程度の減少でDICによる消耗性の低下で矛盾ないと思われた。入院時認めた白血球減少も経過中増加に転じ、リンパ球数・好中球数も十分であった。免疫機能・脾機能について検討は十分とは言えないが、既往歴も無い本例のような症例は一般臨床においては生来健康と判断できる症例であると考えられる。

肺炎球菌性感染型電撃性紫斑病について Childersらが28例を解析しているが殆どは7歳以下の小児例

Fig. 4 The left crus is wholly discolored and the sole of the foot shows dry gangrene.



離，硬化・壊疽へと進展していく。乾酪壊疽であり当初は化膿しないことが特徴的であるが，進行すると2次感染も来たし，壊疽は筋肉・骨に達することもある<sup>6)9)</sup>。

本例においても，第2病日に両側下腿の皮膚の変色が起こり，紫斑は近位側に急速に進行し第7病日に腰部に到達し，第12病日には両側足趾は乾酪壊疽に陥った。終末期まで膝窩・足背動脈は触知できたことから足趾の壊疽が主要血管の（血栓性）閉塞が原因ではないことが分かる。また，病変の範囲として本例のように体幹にまで病変が及ぶのは感染型で多いとされている<sup>9)</sup>。

敗血症から電撃性紫斑病に発展する機序については肺炎球菌のようなグラム陽性菌では正確な機序は不明である。皮膚毒素，皮膚の微小血管攣縮，DICによ

Table 2 Minimum inhibitory concentration (MIC) and susceptibility of antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* isolated from blood culture

Drugs	MIC (μg/mL)	susceptibility	drugs	MIC (μg/mL)	susceptibility
PCG	0.06	S	EM	2	R
AMPC/CVA	< 1	S	CAM	0.5	I
CTX	< 0.06	S	CLDM	< 0.12	S
CFPM	< 0.5	S	LVFX	0.5	S
CZOP	0.25	S	VCM	0.25	S
CTM	< 0.5	S		R : resistant	
MEPM	< 0.12	S		I : intermediate	
				S : sensitive	

PCG : penicillin-G, AMPC/CVA : clavulanic acid/amoxicillin, CTX : cefotaxime, CFPM : cefepime, CZOP : ceftazidime, CTM : cefotiam, MEPM : meropenem, EM : erythromycin, CAM : clarithromycin, CLDM : clindamycin, LVFX : levofloxacin, VCM : vancomycin

であり成人は稀である<sup>15)</sup>。また，Taylorらのinvasive pneumococcal diseaseのレビューによると肺炎球菌敗血症での電撃性紫斑病合併は100例報告されているが，無脾患者・免疫不全患者が86例であり，健常人での報告は14例のみでありしかも多くは小児例である<sup>4)</sup>。本邦においても検索しえた範囲では成人での肺炎球菌性感染型電撃性紫斑病は6例報告されているが，ある程度の免疫機能の検索がなされ健常人と判断されていたのは1例のみ<sup>15)</sup>であり，健康な成人において肺炎球菌による電撃性紫斑病の合併は極めて稀と思われた。また侵入門戸が不明な症例が多く，本例のような明らかな肺炎からの増悪と考えられた症例の報告は無かった。

感染型電撃性紫斑病は，敗血症に続発したDICによる皮膚の微小循環障害・血行の破綻によって起きる皮膚病態であり，皮膚の出血性梗塞・血管塞栓などの病理所見が報告されている<sup>6)12)16)</sup>。

肉眼的には進行性に変化する皮膚所見が特徴である。四肢末端より体幹に向かって紫斑が生じ，紫斑の中心に出血性壊死を生じ，熱傷様の水疱形成・表皮剥

る微小血管の血栓，肺炎球菌の自己溶解素，血管炎の関与などが想定されている<sup>6)10)12)</sup>。

臨床像においても原因菌で特徴が見られ，髄膜炎菌性電撃性紫斑病では低血圧・低フィブリノーゲン血症が大部分で見られるのに対し，肺炎球菌性電撃性紫斑病では低血圧はほぼ半数でフィブリノーゲンは本症例のように正常か増加していることが多く，原因菌によってDICの機序や免疫反応に差があるのではないかとする報告もある<sup>10)12)</sup>。また肺炎球菌は莢膜多糖の種類から免疫化学的に約90の血清型に分類されるが，近年，血清型が病型・病像に深く関連するとも言われている<sup>17)18)</sup>。本例では莢膜の血清型の検討は行っておらず，また検索した限りでは電撃性紫斑病と血清型の関連を示した報告も無い。特定の莢膜血清型がこの特異な病像を惹起している可能性もあり，今後の症例集積が必要である。

感染型電撃性紫斑病の治療は原疾患・DICの管理が主軸である。原疾患である肺炎球菌性肺炎の抗生剤治療として本例ではin vitroで有効な抗菌活性を持つカルバペネム系やニューキノロン系を併用したが著効

しなかった。全身疾患としての治療・管理の重要性を意味すると思われるが、抗生剤治療は *in vitro* で有効性の高い薬剤を、できれば併用して使用することが *invasive pneumococcal disease* の治療において重要であると考えられている<sup>19)20)</sup>。

本例では意識障害・全身状態不良のため導入しなかったが、皮膚病変に対する外科的介入については一定の見解が得られていない。Warnerらは70人の電撃性紫斑病の治療を検討し皮膚グラフト・切断は90%の例で必要とされたと報告している<sup>21)</sup>。しかし、機能予後の問題や本症が皮膚障害主体であるため早期に切断を行うべきでないとする意見もある<sup>6)15)</sup>。また皮膚の硬化に伴いコンパートメント症候群を誘発することがあり、組織障害軽減のためコンパートメント圧をモニターして30mmHg以上であれば早期に筋膜切開を行うことを推奨する報告もある<sup>11)16)21)</sup>。感染性電撃性紫斑病の死亡率は40~70%<sup>16)22)</sup>とされ、肺炎球菌性電撃性紫斑病では30~37%<sup>6)12)</sup>との報告もある。死因は本症例のようにDIC・多臓器不全であることが多い<sup>11)</sup>。電撃性紫斑病自身が予後を不良にするのか、重症例に合併しやすいのかは明らかでないが、感染型電撃性紫斑病は最重症であり綿密な全身管理を要することは間違いない。

感染型電撃性紫斑病は稀ではあるが *invasive pneumococcal disease* における全身性合併症の1つとして注意が必要である。本例のような生来健康な成人男性の肺炎球菌性肺炎において感染型電撃性紫斑病を合併した例は極めて稀であり、貴重な症例と思われる。

#### 文 献

- Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbey N, Eid A, Inderias LA, *et al.* : Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia: A prospective study. *Medicine* 2000 ; 79 : 210—21.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, *et al.* : A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 243—50.
- LeGall JR, Lemeshow S, Saulnier F : A new simplified acute physiology score (SAPSII) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993 ; 270 : 2957—63.
- Taylor SN, Sanders CV : Unusual manifestation of invasive pneumococcal infection. *Am J Med* 1999 ; 107 : 12S—27S.
- Kalin M, Ortqvist A, Almela M, Aufwerber E, Dwyer R, Henriques B, *et al.* : Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries. *J Infect Dis* 2000 ; 182 : 840—7.
- Johansen K, Hansen ST Jr : Symmetrical peripheral gangrene (purpura fulminans) complicating pneumococcal sepsis. *Am J Surg* 1993 ; 165 : 642—5.
- 大西基喜, 清水可方, 岩田香織, 大河内康実, 大江健二 : Purpura Fulminans を伴った劇症型肺炎球菌感染症の1例. *感染症誌* 1994 ; 68 (9) : 1117—21.
- Adcock DM, Brozna J, Marlar RA : Proposed classification and pathologic mechanisms of purpura fulminans and skin necrosis. *Semin Thromb Hemostat* 1990 ; 16 : 333—40.
- Nolan J, Sinclair R : Review of management of purpura fulminans and two case reports. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 581—6.
- Noguera A, Fortuny C, Pons M, Cambra F, Palomeque A : Pneumococcal-associated purpura fulminans in a healthy infant. *Pediatr Emerg Care* 2004 ; 20 : 528—30.
- Brown DL, Greenhalgh DG, Wardeb GD : A disease best managed in a burn center. *J Burn Care Rehabil* 1998 ; 19 : 119—23.
- Carpenter CT, Kaiser AB : Purpura fulminans in pneumococcal sepsis: case report and review. *Scand J Infect Dis* 1997 ; 29 : 479—83.
- Murph RC, Matulis WS, Hernandez JE : Rapid fatal pneumococcal sepsis in a healthy adult. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 375—6.
- 糟谷美有紀, 李 夏暎, 綿引奈苗, 伊藤史生, 中村 朗, 伊良部徳次 : fulminant purpura を呈したが救命・救肢し得た肺炎球菌敗血症の1例. *日救急医学会誌* 2004 ; 15 (9) : 379.
- 矢吹 輝, 石倉宏恭, 津田雅庸, 中谷健治, 松尾信昭, 北澤康秀, 他 : 肺炎球菌性敗血症の経過中に多彩な合併症を来した1症例. *日本臨床救急医学会雑誌* 2001 ; 4 (4) : 429—33.
- Childers BJ, Cobanov B : Acute infectious purpura fulminans: A 15-year retrospective review of 28 consecutive cases. *Am Surg* 2003 ; 69 : 86—90.
- Brueggemann AB, Griffiths DT, Meats E, Peto T, Crook DW, Spratt BG : Clonal relationships between invasive and carriage *Streptococcus pneumoniae* and serotype- and clone-specific differences in invasive disease potential. *J Infect Dis* 2003 ; 187 : 424—32.
- Martens P, Worm SW, Lundgren B, Konradsen HB, Benfield T : Serotype-specific mortality from invasive *Streptococcus pneumoniae* disease revisited. *BMC Infect Dis* 2004 ; 30 : 21—7.
- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, *et al.* : Combination antibiotics therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 440—4.
- Lujan M, Gallego M, Fontanals D, Mariscal D, Rello J : Prospective observational study of bac-

- teremic pneumococcal pneumonia: Effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 625—31.
- 21) Warner PM, Kagan RJ, Yakuboff KP, Kemalyan N, Palmieri TL, Greenhalgh DG, *et al.* : Current management of purpura fulminans: a multicenter study. *J Burn Care Rehabil* 2003 ; 24 : 119—26.
- 22) Gamper G, Oschatz E, Herkner H, Paul G, Burgmann H, Janata K, *et al.* : Sepsis-associated purpura fulminans in adults. *Wien Klin Wochenschr* 2001 ; 113 : 107—12.

### Purpura Fulminans Due to Pneumococcal Pneumonia in a Healthy Adult : A Case Report

Kazuto TAKADA, Shuuichi MATSUMOTO, Tetsuo HIRAMATSU,  
Eiji KOJIMA & Hiroaki WATANABE  
Department of Respiratory medicine and Allergy, Komaki Municipal Hospital

We report a case of infectious purpura fulminans due to pneumococcal pneumonia in a 61-year-old man presenting multiple organ failure and pneumococcal bacteremia secondary to pneumonia on admission. His lower limbs showed rapidly progressive purpura and symmetrical dry gangrene. He had no history of or apparent immunodeficiency, including asplenia, in abdominal ultrasonography. Despite of therapy, he died on day 15 after admission.

Infectious purpura fulminans involves skin lesions with severe infection often accompanied by disseminated intravascular coagulation and septic shock.

Although it occurs mainly in childhood, especially as a complication of *Neisseria meningitidis* or *Varicella* virus infection, it has also been reported in adult, as a rare complication of invasive pneumococcal infection. Most had immunodeficiency such as asplenia or postsplenectomy. Purpura fulminans in a previously healthy adult is very rare and this is insofar as we know, the first report in Japan detailing the development from pneumococcal pneumonia.

[*J.J.A. Inf. D.* 81 : 194~199, 2007]