

Purpura Fulminans を伴った劇症型肺炎球菌感染症の1例

¹⁾旭中央病院内科, ²⁾麻酔科, ³⁾中央検査科

⁴⁾東京医科歯科大学第1内科学

大西 基喜¹⁾ 清水 可方²⁾ 岩田 香織¹⁾

大河内康実⁴⁾ 大江 健二³⁾

(平成6年5月9日受付)

(平成6年5月20日受理)

Key words: purpura fulminans, pneumococcus, sepsis

1) 序 文

肺炎球菌による敗血症は比較的稀ではあるが、生じた場合の致命率は比較的高く、脾臓摘出後や鎌状赤血球症などの基礎疾患があると一層危険とされている¹⁾。更に稀ではあるが、なんらかの基礎病変がある場合、この敗血症に伴って四肢末梢に対称的壊疽を生じる場合があり、文献的には symmetrical peripheral gangrene あるいは purpura fulminans と呼称されている²⁾³⁾。われわれは、このきわめて稀な肺炎球菌敗血症にともなう purpura fulminans が、アルコール多飲、HCV キャリアという以外はしごく健常な成人に生じた例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

2) 症 例

67歳、男性。

主訴：四肢のしびれ。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：類症なし、なんらかの感染症罹患者もいない。

生活歴：コンピューター関係の会社に勤務後、退職、悠々自適ながら多趣味で活動的な人である。また喫煙者(20~30本/日)でアルコール多飲者(日本酒3合/日)でもある。人間ドックを毎年受けているが、肝機能も含めて特に異常を指摘されたことはない。

現病歴：入院一週間前より鼻汁などの感冒様症

状あるも3日で軽快、咽頭痛、発熱はなかった。入院前日に口渇を感じ、水分を多く摂取した。夕方より食欲がなかった。入院当日(1992年12月30日)も倦怠感あり、就床していたが、朝8時頃より、両手両足のしびれを自覚し、当院救急棟を受診した。

現症：血圧110/60mmHg、脈拍94/分、体温36.2°C、意識清明、顔面、口唇にややチアノーゼあり。扁桃に発赤腫脹を認めた。胸腹部に異常なし。四肢に冷感あったが、視診上は来棟時に異常を認めなかった。

検査：血液検査上、高度の炎症、disseminated intravascular coagulation (以下DIC)、腎障害、肝酵素の上昇が認められた。また血液ガス検査に

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Coagulation	
RBC	404×10 ⁴ /mm ³	PT	14.6 sec
Hb	15.8 g/dl	Fib	262.8 mg/dl
WBC	115×10 ³ /mm ³	FDP	817.0 μg/ml
Plt	5.3×10 ⁴ /mm ³	ATIII	53 %
ESR	4 mm/1hr	Blood Gas Analysis	
Biochemistry		(room air)	
GOT	85 IU/L	PH	7.336
GPT	21 IU/L	pCO ₂	28.1 mmHg
LDH	1,283 IU/L	pO ₂	92.0 mmHg
CPK	1,221 IU/L	HCO ₃	15.0 mmol/L
BUN	42 mg/dl	BE	-8.9 mmol/L
Cr	3.0 mg/dl		
BS	147 mg/dl		
CRP	>12 mg/dl		

別刷請求先：(〒289-25) 千葉県旭市イの1326番地
旭中央病院内科 大西 基喜

平成6年9月20日

代謝性アシドーシスを認めた (Table 1). 胸部レ線は異常を認めなかった。

経過: 入院時, ショック, 腎不全, DIC, 横紋筋融解症と診断され, その基盤として敗血症が最も疑われた. 補液, 昇圧, アンピシリン (ABPC) 12 g/日投与等で初期治療を開始したが, 入院時より時間を逐って四肢に末梢ほど強い紫斑, チアノーゼが生じ, 翌日には広範に四肢が暗紫色となった (Fig. 1). CPK も翌31日著増し15,000以上と (緊

急検査の) 測定上限を越え, 敗血症に伴う骨格筋の壊死性病変の進行によるものと診断された. 皮膚の変化や四肢の壊死が進行する一方で, 入院翌日より adult respiratory distress syndrome (ARDS) を発症, 呼吸不全が進行し, 1993年1月1日 (第3病日) より人工呼吸器管理となった. 入院時の血液培養及び尿培養より *Streptococcus pneumoniae* が分離され, 同菌による敗血症と診断. 多臓器不全の管理と抗生剤の大量投与を続行

Fig. 1 marked cyanosis and purpura of left hand and lower extremity on the second hospital day.

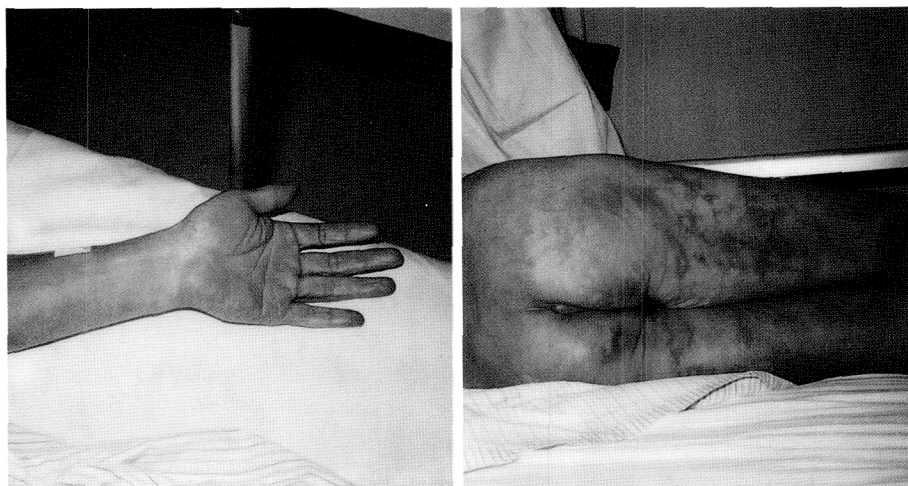


Fig. 2 acral gangrene on the 27th hospital day immediately before amputation of right hand and both legs.



Table 2 Serial change of protein C antigen and protein S

normal	protein C antigen 70-150%	protein S(EIA) 6.9-13.7μg/ml
92/12/30	38	10.1
93/1/2	79	7.8
93/1/8	103	16.1
93/1/18	102	14.7

し徐々に全身状態の改善がみられた。菌の抗生剤の感受性試験からペニシリン G (PCG) 中等度耐性株と判断され、それをもとに ABPC は 6g/日とし、セフトリアキソン (CTRX) 4g/日を加え治療した。またその後の検索で菌の血清型は 23 型と判明した。四肢の壊疽については敗血症であることを考慮し、直ちに切断などの外科的処置は採らず保存的に経過観察し、全身状態の改善と炎症所見の鎮静化を待って、1 月 27 日両下腿、右前腕切断術を施行した。その直前の四肢の状態を Fig. 2 に示す。その後更に 4 月 23 日左第 4 指を、また 8 月 9 日左第 5 指を切断した。壊疽部は乾性のもので、その部の菌の培養は陰性であった。また病理学的検索では末梢血管の血栓形成が著しかった。患者は最終的に肢、手指切断以外の後遺症なしに第 248 病日の 9 月 3 日退院となった。

急性期に認められた肝障害はその後血液生化学上全く認められなかったが、血清の HCV 抗体は陽性であることが判明した。腹部超音波検査では異常が認められなかったものの、アルコール多飲者であることを考え併せると軽度の慢性肝障害は否定できない。

また入院時からの保存血清をもとにプロテイン C 抗原量とプロテイン S (EIA) を経時的に測定した (Table 2) が、当初低値であったプロテイン C は炎症の鎮静化とともに正常化した。プロテイン S の低下はなかった。

3) 考 察

本例は肺炎球菌による敗血症および多臓器不全があり、次第に四肢に広範に紫斑、チアノーゼを生じ、最終的に四肢末梢に乾性壊疽を生じた 1 例である。肺炎球菌敗血症に伴って四肢末梢に対称的壊疽を生じる場合があり、文献的には purpura

fulminans あるいは symmetrical peripheral gangrene として散発的に報告がみられる。これらの報告では指趾先端などの変化が主であり、本例のような広範なチアノーゼを生じた例は少ないが、経過および最終像としての乾性壊疽は purpura fulminans と考えて良いものと思われる。

purpura fulminans は敗血症、ショック、DIC 等を基礎病像として、当初出血性の皮膚病変から始まり、壊疽へと進行する激しい熱性の病変で、四肢末梢の対称的分布を示す。呼吸不全、腎不全、肝不全など、多臓器不全をしばしば合併する。発症年齢は乳幼児と成人との 2 つのピークがある。成人型は急性の細菌感染症から敗血症へと進むタイプで、乳幼児型はウイルスなどの熱性病変から数日後に生じるやや慢性の型である。性差はない。紫斑は多彩な色調を呈し融合性、四肢末端が特に侵されるが、躯幹や顔面に生じることもある。通常対称的である。浮腫は殆ど伴わないとされる。成人の場合基礎病変のあることが一般的で、Johansen ら³⁾の 10 例の肺炎球菌による purpura fulminans の検討では慢性アルコール中毒 (6 例)、鎌状赤血球症 (2)、インスリン依存性糖尿病 (2)、脾摘例 (2) であった。死亡率は高く、文献上急性型：40~50%、慢性型：30%程度とされている。

欧米では比較的報告も多い (但し人種についての記載は殆どない) が、本邦ではすべて一例報告ときわめて少ない。しかも大部分は乳幼児例^{4)~7)}等で成人例については検索し得た限りではわずかに 1 例しかなく、それも再生不良性貧血の症例であり、原因菌も *Xanthomonas maltophilia* とされている⁸⁾。従って本例のごとく特に異常を指摘されたことのない健常な成人に生じた例は欧米でも珍しいが、本邦では未報告例も含めてほとんどないのではないかと推察される。また菌についても肺炎球菌例は欧米では比較的多く報告されているにも関わらず、本邦では初めての報告である。報告数についてのこの彼我の差が、実際の症例数の差を反映しているかどうかは分からないが、もし実際に本邦で少ないのであれば、菌の問題なのか、人種や民族で菌への抵抗性や反応性が異なるのか、など興味深い問題が提起されることになる。

病原体については細菌の場合、Chuら²⁾の68例の検討では髄膜炎菌が12例と最多であったが、近年の報告は肺炎球菌が多い。しかし病因、病態生理については解明されていることは少ない。菌の側からは毒素、特に肺炎球菌に関して言えば、pneumolysin, neuraminidase, purpura-producing principle 等の毒素が注目され¹⁾、一方で生体においてそれに呼応した免疫複合体¹¹⁾やShwartzman類似の反応²⁾などが考えられている。さらにDIC、あるいはすくなくとも80%以上の症例で5万以下の血小板減少が生じており、それを基本的な病態とみなしている報告も多い²⁰⁾。実際病理学的に確認された例では本例のように広範な血栓の存在が認められており、血栓形成が主要な病理的变化と考えられている。ただJohansenら¹⁰⁾は交感神経節のブロックで後遺症を残さず治癒した例を報告し、当初の末梢の変化が可逆的であり、血栓形成に先だつ血管収縮の機転を推測している。また血管拡張剤の有効性も報告されており¹¹⁾、それもこの考えの傍証になりうる。もしそうなら、血管収縮の機転とDICとの関連は今後議論の対象となりうる。しかしながら現在の所、これらの一連の過程を統合した真の病態生理は不明といわざるをえない。

ホスト側の因子については、先天性のプロテインC欠乏症の患者が新生児期に、あるいは成人の場合でもpurpura fulminansを起こし得ることが知られている⁶⁾⁷⁾。しかし全体としては先天性の凝固因子異常は報告としては少数であり、むしろ脾摘、アルコール中毒、肝障害、AIDSなど、一般的な感染の危険因子保有者の報告が多く、凝固因子のみが主要因ともいえない。本例はプロテインCが病初期に低下を示したがその後正常化した。プロテインCがDICに伴って減少することが報告されており¹³⁾、本例の変化も低下症というよりはそのような変化と考えられる。また本例のアルコール多飲、HCVキャリアという点が一応危険因子と考えられるが、この程度の危険因子の保有者がきわめて多いことを考慮すれば、それだけでこの稀な病態を説明することはできないと思われた。

なお本症例の肺炎球菌の血清型は23型で、PCG中等度耐性株であったが、これまで重症な肺炎球菌についてその血清型で論じたものはあっても、purpura fulminansについて型別で論じた文献はない。この点も今後検討されるべきであろう。

治療に関しては抗生剤、ショック対策、多臓器不全の管理が主なものとなるが、上述の血管拡張を促す治療も充分考慮すべきである。本例では残念ながらその点の配慮は充分でなかった。またショック治療で血管収縮性の薬剤を使うことが多いが、それによる壊疽の進行も報告されており¹⁴⁾、そうした薬剤を最小限にとどめる工夫も必要と考えられる。壊疽部に関してはJohansenら³⁾は10例の経験から、殆ど乾性のままミイラ化し、2次感染を生じないため、早期手術はできるだけ避けるべきだとしている。本症例も確かに同様の経過をたどっており、手術時期については慎重に決定すべきであると考えられた。

稿を終えるにあたり、臨床的検討にご協力を戴いた、茅ヶ崎徳州会病院内科、古川恵一先生、菌の毒素につきご検討戴いた、東京都衛生研究所細菌第二研究科、五十嵐英夫先生、また肺炎球菌の血清型判定を行って戴いた、順天堂大学付属病院臨床検査部、小栗豊子先生に深謝致します。

本例の要旨は第42回日本感染症学会東日本地方会総会(平成5年10月、青森)で報告した。

文 献

- 1) Mourice, A.M.: *Streptococcus pneumoniae*. In Principles and Practice of Infectious Diseases 3rd ed. (Mandell, G.L., Douglas, R.G. & Bennett, J.E. ed.), p. 1539-1550, Churchill Livingstone, New York, 1990.
- 2) Chu, D.Z.J. & Blaisdell, F.W.: Purpura fulminans. Am. J. Surg., 143: 356-362, 1982.
- 3) Johansen, K. & Hansen, S.T.: Symmetrical peripheral gangrene (Purpura fulminans) complicating pneumococcal sepsis. Amer. J. Surg., 165: 642-645, 1993.
- 4) 磯山恵一, 小林瑛児: 小児にみられた電撃性紫斑病. 小児科診療, 47: 959-963, 1984.
- 5) 牧野久美, 藤井 徹, 富満晃宏: 電撃性紫斑病の1例. 形成外科, 31: 367-371, 1988.
- 6) 岡 敏明, 外7名: 新生児期より電撃性紫斑病を反復した先天性プロテインC欠損症の長期生存者例. クマリンの長期内服による管理. 臨血, 30: 599-600, 1989.
- 7) 新藤啓司, 外10名: 生後1日目に電撃性紫斑病で

- 発症し脳出血, DIC を合併した先天性プロテイン C 欠乏症の 1 例. 臨血, 31: 1436, 1990.
- 8) Kato, N. & Morioka, T.: Purpura fulminans secondary to *Xanthomonas maltophilia* sepsis in an adult with aplastic anemia. J. Dermatol., 18: 225-229, 1991.
- 9) Bisno, A.L. & Freeman, J.C.: The syndrome of asplenia, pneumococcal sepsis and disseminated intravascular coagulation. Ann. Intern. Med., 72: 389-396, 1970.
- 10) Johansen, K., Murphy, T., Pavlin, E. & Ledbetter, D.: Digital ischemia complicating pneumococcal sepsis. Reversal with sympathetic blockade. Crit Care Med., 19: 114-116, 1991.
- 11) Denning, D.W., Gilliland, L., Hewlett, A., Hughes, L.O. & Reid, C.D.L.: Peripheral symmetrical gangrene successfully treated with epoprostenol and tissue plasminogen activator. Lancet, 2: 1401-1402, 1986.
- 12) Hautekeete, M.L., Berneman, Z.N., Bridts, C., Buysens, N. & Peetermans, M.E.: Purpura fulminans in pneumococcal sepsis. Arch. Intern. Med., 146: 497-499, 1986.
- 13) Marljar, R.A., Endres-Brooks, J. & Miller, C.: Serial studies of protein C and its plasma inhibitor in patients with disseminated intravascular coagulation. Blood, 66: 59-63, 1985.
- 14) Winkler, M.J. & Trunkey, D.: Dopamine gangrene: association with disseminated intravascular coagulation. Am. J. Surg., 142: 588-590, 1981.

Purpura Fulminans Complicating Pneumococcal Sepsis: A Case Report

Motoki OHNISHI¹⁾, Yoshikata SHIMIZU²⁾, Kaori IWATA¹⁾,
Yasumi OOKOCHI⁴⁾ & Kenji OOE³⁾

Department of Medicine¹⁾, Anaesthesia²⁾ and Pathology³⁾, Asahi General Hospital
First Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine⁴⁾

An unusual case of a 67-year-old man is reported with fulminant pneumococcal sepsis. He had been healthy before, and the identified predisposing factors were only that he was a chronic alcohol drinker and was a HCV carrier. He presented signs of acute renal failure, liver dysfunction, adult respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation. Subsequently purpura fulminans (symmetrical peripheral gangrene) with major extremity involvement developed. He finally survived with amputation of both legs, right forearm and two fingers of left hand.

Purpura fulminans is a rare catastrophic disease, with initial hemorrhagic skin lesions that progress to gangrene. It usually follows an infectious illness, and although it most commonly occurs in children, it can occur in adults with predisposing factors such as alcoholic, asplenia, AIDS and so on. In adults, pneumococcus and meningococcus are microorganisms that have been reported most frequently as caused agents in Europe and America. But in Japan the previously reported adult case was the only one complicating *Xanthomonas maltophilia* sepsis, and none accompanying pneumococcal sepsis.

Congenital protein C deficiency is recognized to be able to cause purpura fulminans especially in patients with risk factors. In our case, protein C antigen was decreased in the acute stage but gradually increased later toward normal, so this decrease was thought to be concomitant with the initial disseminated intravascular coagulation rather than compatible with protein C deficiency.