

平成 28 年度 第 1 回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：劇症型A群溶連菌感染症の1例

報告者：林 佳奈 指導医：白子 順子

【症例】70歳 女性

【入院年月日】2015年6月某日

【死亡年月日】入院第22日

【病理解剖日】入院第23日

【主訴】発熱、痙攣

【現病歴】

2015年入院3日前仕事中に嘔吐あり、入院2日前より下痢・食欲不振が出現した。入院前日午後からは38度台の発熱、床を這いずるなど異常行動認め、入院当日朝方より下痢が頻回となり徐々に歩行困難となった。同日夕方長女訪問時に悪寒・チアノーゼ認め、痙攣起こし始めたため夜間救急要請、当院搬送となった。敗血症性ショック疑いにて同日内科緊急入院となる。また入院3日前頃より左下肢の筋肉痛自覚したがダンスによる疲労と考え経過観察していた。

【既往歴】

2013年9月 子宮体癌に対して準広範子宮全摘術+両側付属器摘出術+虫垂切除+リンパ節廓清（傍大動脈-骨盤内）を他院にて施行、2013年10月 術後化学療法（TC療法）同院にて開始したが副作用強く本人の希望で中断

2014年2月 腹腔内リンパ節膿瘍に対して3箇所穿刺。培養では*Staphylococcus species* 確認

【常用薬】なし

【生活歴】職業:旅館の仕出し 家族構成:認知症ある要介護の夫と同居 夫に下痢嘔吐腹痛の症状なし アレルギー:なし 飲酒:なし 喫煙:なし

【入院時身体所見】

身長:147cm 体重:40.5kg 脈拍:160/min 整 呼吸数:28/min 努力呼吸 SpO₂:90%(リザーバーマスク10L) 体温:38℃ 血圧:89/42 mmHg

JCS II-10、眼結膜黄染なし、眼瞼結膜貧血なし、咽頭発赤腫脹なし、口腔内白苔付着認めず、心音整、心雑音なし、呼吸音 左下肺ラ音聴取、腹部平坦軟、手術瘢痕、腸蠕動音減弱、筋性防御なし、圧痛なし、反跳痛なし、腫瘤触知せず、下肢浮腫軽度あり、末梢冷感あり、全身にチアノーゼあり。

【入院時検査所見】

T-Bil 1.0 mg/dl、TP 6.4 g/dl、Alb 2.8g/dl、ALP 252 IU/L、ChE 188 IU/L、AST 144 IU/L、ALT 59 IU/L、LDH 625 IU/L、γ-GTP 26 IU/L、CK 3,521 IU/L、CK-MB 30.3 IU/L、Na 124 mEq/L、K 2.6 mEq/L、Cl 90 mEq/L、Ca 8.7 mg/dl、BUN 30.8 mg/dl、CRE 1.45 mg/dl、e-GFR 28.2 ml/min/L、UA 7.0 mg/dl、AMY 247 U/L、CRP 38.16 mg/dl、血糖 181 mg/dl、乳酸 74.3 mg/dl、白血球数 4100/μl、赤血球数 507×10⁴/μl、HGB 14.4 mg/dl、Hct 41.4%、MCV 81.7 fl、MCH 28.4 pg、MCHC 34.8%、血小板9.6×10⁴/μl、好塩基球% 0.2%、好酸球% 3.2%、好中球% 89%、単球% 3.4%、リンパ球% 4.2%、PTコントロール 12.2 秒、PT 秒 11.3 秒、PT-INR 0.93、APTTコントロール 29.8 秒、APTT秒 27.8秒、プロカルシトニン 3+、インフルエンザA/B型迅速キット陰性・動脈血液ガス(リザーバーマスク 10L)pH(T) 7.514、pCO₂(T) 14.9 mmHg、pO₂(T) 203.3 mmHg、HCO₃-act 11.7 mmol/L、BE(B) -7.6、AnionGap 20.8 mmol/L、尿検査PH 6.0、蛋白定性 3+、糖定性 -、ウロビリノーゲン +-、潜血反応 3+、ケトン体 +-、色調 YELLOW、混濁 1+、赤血球 30~49/HPF、白血球 50~99/HPF、扁平上皮 1~4/HPF、硝子円柱 -、細菌 1+、円柱名称 顆粒円柱 1+:1~9/WF

・心電図 心拍数 159/min 整 洞性頻脈・胸部単純X線写真 CTR 48%、CPA sharp、肺野・縦隔に明らかな異

常陰影は認めず

・腹部単純X線写真 明らかなニボー形成なし

・心臓超音波検査 LV wall motion diffuse hypo、拡張弛緩障害パターン、EF 32.3%、MR trivial、LV dilatation、IVC虚脱、明らかなvegetation なし

・血液培養 *Streptococcus pyogenes* (Group A) 2セット陽性

・喀痰培養 *Streptococcus pyogenes* (Group A) 4+、Gram-positive rod 2+

・便培養 Gram-negative rod 1+、*Campylobacter* (-)

・尿培養 陰性

・頭部CT 明らかな頭蓋内病変なし

・胸腹骨盤部単純CT 肺炎・胸水はなし。腹部は下大静脈の虚脱、肝臓石灰化認める。胆管・主膵管の拡張や胆嚢壁の肥厚なし。大動脈周囲の脂肪織濃度上昇、一部小腸腫脹あり。膀胱内尿貯留あり、尿管軽度拡張も閉塞起点はなし。腹水少量あり。

【入院後経過】

第1病日 血圧80/42 mmHg、脈拍160/min、呼吸数28/min、体温38℃より全身性炎症反応症候群(SIRS)と診断し、原因としては下痢・嘔吐と消化器症状が強いため、市中発症の腹腔内感染症疑いと、各種培養検査提出。敗血症診療ガイドラインに準じてAlb補充含めた大量補液とゾシン(TAZ/PIPC) 4.5g×3回投与開始したが5時間程度で急激に呼吸状態悪化し心肺停止となった。CPR開始、蘇生術施行し、自己心拍再開は得られたが意識回復には至らず挿管し人工呼吸管理となった。大量補液とノルアドレナリン静注継続するも不応性でありショック状態は継続した。

第2病日 血液培養2セットからA群溶連菌疑い検出し、低血圧、腎不全、凝固異常、肝障害、全身の紅斑様皮疹、電撃性紫斑、両側上肢末梢の壊死認め、劇症型A群溶連菌感染症・毒素性ショック症候群疑いと診断。ペニシリンG(PC-G)400万単位/dayとクリンダマイシン(CLDM)1200mg/dayに変更することで感染症コントロール継続。さらにショック離脱目的・敗血症治療のためソル・コーテフ100mg×3回開始した。加えて重症感染症に対し免疫グロブリン製剤 5000mg×2/day を5日間として開始。また急性期DICスコア5点(SIRS1点・PLT3点・PT-INR1点)であり播種性血管内凝固症候群(DIC)と診断しトロンボモデュリンアルファ(リコモジュリン)12800IU/day開始。また同日夕方より上肢皮膚に水疱形成を確認。

第3病日 血液ガスにてpH 7.159とアシドーシスの進行みられ、カテコラミン反応性低下してきたためメイロン投与開始。上肢水疱は手背や肘周囲まで波及し一部黒色壊死所見あり。この時点でA群溶連菌感染症確定したため、ペニシリンGとクリンダマイシン投与継続とした。ノルアドレナリン投与下で血圧105/80mmHg程度を維持し、メイロン投与にてアシドーシスはpH 7.25と改善傾向であった。収縮期血圧100mmHg程度まで改善するが、自排尿見られず、CRE 3.62 mg/dlと感染に伴う腎前性、腎性腎不全による代謝異常認め、持続血液透析濾過法(CHDF)開始。以降第7病日まで1~3Lの除水連日施行。

第4病日 CHDF中に一時的に血圧80台へ低下するが、除水スピード減量で血圧は110台まで上昇した。

第5病日 ショック状態逸脱しリコモジュリン・ノイアートは同日までで終了へ。ノルアドレナリン減量後も収縮期血圧120mmHg台を維持し、それ以降も徐々に減量とする。一方で貧血はHGB 8.2g/dlと進行あり、前日のCHDF中に血圧低下認めたことから赤血球輸血2単位施行。初日に施行した血液培養から抗生剤の感受性良好と判明、また第3病日に採取した血液培養陰性化、55.22 mg/dlまで上昇していたCRPは2.95mg/dlまで低下し解熱得られている。上肢水疱は広がりあり、整形外科受診にて末梢循環不全による水疱が疑わしいとの診断あり。また同日頃より下肢浮腫出現した。

第6病日 採血上Alb低下、ALT・AST・CK・CRE改善あり。造影CTにて脳浮腫あり、両側胸水・腹水貯留、うっ血肝あり、腸管浮腫はS状結腸から直腸にかけて顕著にあるが、明らかな感染源不明。解熱得られ、感染落ち着いてきたため夕食よりGFO食鼻注にて開始。このとき自発呼吸5-10回/minで再開。感染源特定のため髄液検査考慮したが、血小板 $2.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と減少しているため施行できず。

第7病日 採血上ではさらに炎症反応低下したため翌日から1日おきでCHDF施行。低下していた腸蠕動音回復し、

泥状便あり。

第8病日 ノルアドレナリン停止後もHR100/min台、BP 110-120/50-60mmHgを維持。

第9病日 下痢出現。クロストリジウム感染疑いCDトキシン検体提出するも陰性。

第10病日 採血にてPCTは依然3+のまま、またβDグルカン高値であったためUK、Aライン、CVからの逆血の培養提出するも陰性。BUN(85.3 mg/dl),CRE(2.86 mg/dl)とKの上昇認めためカリメート開始した。

第11病日 6:30頃より80/33mmHgと血圧低下あり。ソリューゲン負荷開始し経過見ていたが、CHDF中に再び血圧低下し補液負荷とノルアドレナリン使用にて血圧コントロール。また採血上ではCKの再上昇認め、筋崩壊・壊死が疑われた。

第12病日 上肢水疱は前胸部にまで拡大、ソフラチュール貼付開始。

第13病日 血管内脱水のため強い効果は期待できないが、家族の強い希望ありCHDF継続。

第14病日 炎症反応等採血結果は横ばい。ペニシリンGからピクシリンへ抗生剤変更。血圧上昇し不安定のためニカルジピンにてコントロール。

第15病日 頸部CV挿入部にカンジダ様の白苔付着あり・血圧の上昇認める。ショックは逸脱しており、ソル・コーテフ2週間使用中であったため中止とする。

第16病日 採血にてPCTは3+のまま、CRPの再上昇(9.10 mg/dl)ありまた第10病日採血のβDグルカン91.1 pg/mlと上昇認めていたためプロジフ開始。

第18病日 CRP 7.62、WBC 7700/μlと炎症反応改善。

第22病日 18時頃大量の暗赤色便認め、出血性ショックとなる。止血剤、補液開始したが反応なし。21時頃再度大量出血あり、HR 60台、BP 40台、瞳孔散大へ。22時頃よりPEAへ移行し、23時22分死亡確認となった。

【臨床診断】

劇症型A群溶連菌感染症、出血性ショック

【臨床上問題となった事項】

- ・感染源とその範囲や病勢
- ・入院中に心停止に至った原因に敗血症性ショック、毒素性ショック症候群以外のものがあるか
- ・急性腎不全に至った原因と、CHDF継続後も腎機能回復見られなかった原因
- ・意識障害が遷延した原因が蘇生後脳症以外にあるかどうか
- ・大量下血の原因
- ・子宮癌の状態、再発の有無、また今回との関係

【病理解剖結果】

主病変:

- 回腸消化管内出血性潰瘍による出血性ショック、膿瘍・穿孔性腹膜炎、全消化管浮腫、胃ピラン
- 劇症型A群溶連菌感染症による敗血症離脱状態

副病変:

- 1、DIC、血球貪食症候群
- 2、急性尿細管壊死、慢性糸球体腎炎(R140g、L180g)
- 3、心筋浮腫、断裂(320g)
- 4、脳浮腫(1,120g)
 - 5、無気肺、微小血栓(DIC)
 - 6、高度肝うっ血(1,700g)
 - 7、全身浮腫
 - 8、急性膀胱炎、出血、ピラン
 - 9、腔水症、胸水(R300ml、L300ml黄色透明)、腹水(200ml黄色透明)
 - 10、貧血

- 11、両側上肢水疱、出血、ピラン
- 12、子宮体癌(類内膜癌)による、子宮および両側付属器切除状態、化学療法後
- 13、右鼠径部クイントンカテーテル留置状態
- 14、長期気管内挿管状態

備考:

既に、敗血症からは離脱された状態です。

大脳から小脳、脳幹にかけてマクロ的に浮腫以外大きな変化はありません。ミクロ的に出血・壊死を認めず、浮腫とともに線維等に変性を伴っています。心肺停止による虚血であればより変化が強いと考えられ、敗血症の影響を考慮します。回腸の出血・壊死部位は限局的で血栓形成等による虚血は考えにくく、腫瘍を認めず、感染巣でしょうか?出血原因の特定に至りません。

【文献考察とまとめ】

本症例は受診時ショック状態からさらに意識状態の悪化を伴った劇症型A群溶連菌感染症であった。日本における典型的な劇症型A群溶連菌感染症の症例は1992年以降年間約100-120症例が報告されている。死亡率は30%とも言われており、救命には蘇生処置や緊急手術を必要とする症例も多い。特に下痢を中心とした消化器症状を受診時より認めている症例は救命困難な事が多いとの報告もあり、本症例は搬送数日前から下痢・嘔吐を認めている事からも典型的な緊急加療を求められた症例であったと言える。

搬送後心停止に陥り、蘇生処置により自己心拍は再開したが、敗血症状態であり意識状態は改善しなかった。これに関しては病理解剖において、脳浮腫の所見のみで蘇生後脳症は認められず、原因解明には至らなかった。

治療に関してだが、劇症型A群溶連菌感染症に対しての抗菌薬はPC-GとCLDMが推称されており、今回も診断後同薬剤へ変更し、さらに有効と報告されている免疫グロブリン製剤を使用した。今回は施行しなかった治療として、軟部組織の感染壊死巣のデブリードマンが有効である症例も多く報告されている。本症例では、第2病日よりA群溶連菌が疑われており、さらに皮膚所見の増悪も認めていたことから有効であった可能性も考えられる。しかしショック状態は徐々に離脱していった点、病理結果においても敗血症離脱状態であった点から考えるとデブリードマン処置が直接救命に繋がりをえたかどうか結論付けることは困難であり、更なる検討が必要である。

【参考文献】

- 1) 内山迪子、宮本俊之、他：集約的治療により救命し得た劇症型壊死性筋膜炎の1例 整形外科と災害外科62: (4) 825-828,2013
- 2) 久保田迅是、藤原靖大、他：大腿切断によって救命しえた劇症型A群連鎖球菌感染症の1例 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 2010;53:1175-1176