

## 維持透析患者にみられた大腸菌による 急性感染症性電撃性紫斑病の1例

伊藤 富良野 大山 聡子 齋藤 快児 堀 賢一郎  
佐々木奈都江 田村 博之 富田 公夫  
東名厚木病院慢性腎臓病研究所

キーワード：電撃性紫斑病，大腸菌，維持透析，DIC，敗血症

〈要旨〉

【症例】81歳，女性，4年前に維持透析導入となる。透析中に呼吸困難，ショック，汎血球減少，DICをきたし，入院となる。第1病日より抗菌薬にて治療を開始した。血液培養にて大腸菌が検出された。第5病日に上下肢，鼠径，背部に辺縁に紫斑を伴う灰白色斑を認め，徐々に壊死が進行し電撃性紫斑病（purpura fulminans：PF）と診断した。第8病日にはプロテインC活性35%と低値であったため新鮮凍結血漿（FFP）投与を開始したが，その後も皮膚の壊死は進行し第15病日に永眠した。【考察】本症例は過去にシャント閉塞を繰り返しているがプロテインC/Sの欠乏は認めていなかったことにより敗血症による急性感染症性電撃性紫斑病（acute infectious purpura fulminans：AIPF）と考えた。AIPFは敗血症の最重症型であり致死率が高い。本邦透析患者で大腸菌によるPFの報告はみられず貴重な症例と思われる。

### Acute infectious purpura fulminans due to *E. coli* in a hemodialysis patient

Furano Ito, Satoko Oyama, Kaiji Saito, Kenichiro Hori, Natsue Sasaki, Hiroyuki Tamura,  
Kimio Tomita

Tomei Atsugi Hospital, The Chronic Kidney Disease Research Center

Keywords: purpura fulminans, *E. coli*, sepsis, DIC, hemodialysis

〈Abstract〉

We report a case of acute infectious purpura fulminans (AIPF) due to *E. coli* in a hemodialysis patient. An 81-year-old female, who has been receiving hemodialysis for 4 years, was admitted to our hospital to undergo treatment for dyspnea and shock. Her laboratory data suggested pancytopenia, disseminated intravascular coagulation, and septic shock. A blood culture was positive for *E. coli*. Five days after admission, purpura with grayish-white spots spread from the patient's extremities to her groin and back. The skin lesions became necrotic. We diagnosed her with acute infectious purpura fulminans due to *E. coli*. Intensive treatment, involving antibiotics, fresh frozen plasma, heparin, skin lesion debridement, and hemodialysis, was performed. The patient died 15 days after admission. AIPF is rare, especially in hemodialysis patients. In adults, the most common form is meningococcal sepsis, followed by pneumococcal sepsis. There have not been any reports about *E. coli*-induced AIPF in hemodialysis patients. Physicians should be aware that *E. coli* can cause purpura fulminans and start appropriate treatment quickly in cases of *E. coli*-induced purpura fulminans.

### 緒言

透析患者の死亡原因では，心不全に次いで感染症が

多く，1983年以来増加傾向にあり2018年では21.3%に達している<sup>1)</sup>。透析患者の感染症死亡率では，肺炎が一番多く47%，次に敗血症が41%である<sup>2)</sup>。透析患者に敗血症が多いことは，内シャント，人工血管，透

表 1 入院時検査成績

Blood chemistry		BS	41 mg/dL	Blood gas	
TP	3.6 g/dL	CRP	26.67 mg/dL	pH	7.441
Alb	1.9 g/dL	PCT	10.47 mg/dL	pCO <sub>2</sub>	39.3 mmHg
BUN	17 mg/dL	Coagulation		pO <sub>2</sub>	80.1 mmHg
Cr	3.35 mg/dL	PT	98.6秒	Lac	6.0 mg/dL
UA	2.3 mg/dL	PT 活性	5.0%	BE	2.1 mmol/L
T-Bil	0.4 mg/dL	PT INR 値	10.85	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	26.4 mmol/L
AST (GOT)	23 U/L	APTT	112.3秒	Urine	
ALT (GPT)	14 U/L	FDP	3.1 μg/mL	Color	dark
ALP	215 U/L	Fib	120.9 mg/dL		brown
LDH	213 U/L	Peripheral blood		Turbidity	2+
γGTP	18 U/L	WBC	1,120/μL	Specific gravity	1.020
CPK	48 U/L	RBC	288万/μL	U-prot	4+
Na	139 mEq/L	Hb	9.2 g/dL	Occult blood	2+
K	3.6 mEq/L	MCV	101.0 fL	RBC	1.4/HPF
Cl	107 mEq/L	Plt	6.7万/μL	WBC	5.9/HPF
Ca	7.5 mg/dL			Epi	1.4/HPF
P	2.1 mg/dL			Bacteria	3+

析用カテーテルなどのバスキュラーアクセス由来、尿量減少に伴う尿路感染症、基礎疾患としての多発性嚢胞腎、免疫能低下時の bacterial translocation により腸管内に常在する細菌が腸管壁を通過して血中に流入、などが考えられる。頻度としては、透析アクセスに関連するものは 33.3%、尿路感染に起因するものがこれに次いでいる。敗血症の原因菌について、73 例の検討では球菌：桿菌の比は 4:1 で最も頻度の高い球菌はブドウ球菌であり、桿菌では大腸菌であった<sup>3)</sup>。

敗血症に播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) が合併すると表在性の点状出血や紫斑などの小出血斑や粘膜の出血傾向が出現することがあり、まれに急激に紫斑に加え、皮膚の出血性壊死が進行し時には死に至る病態が出現する。皮膚組織の微小血管や深部血管内の出血と血栓症が混在し、予後が悪く電撃性紫斑病 (purpura fulminans: PF) として区別されている<sup>4)</sup>。報告例は小児に多く<sup>4)</sup>、猩紅熱や水痘などの感染症に続発して発症する症例が報告されている。成人の後天性電撃性紫斑病は感染症によるプロテイン C の一時的欠損が大きく関与している可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。慢性の維持透析患者では、免疫能が低下しており、感染症に罹患しやすく、治療も予断を許さない。透析患者における電撃性紫斑病の報告は皆無であり、今回私たちは貴重な症例を経験したので報告する。

## I. 症 例

患者: 81 歳, 女性。

主訴: 呼吸困難, 血圧低下。

既往歴: 17 年前に子宮体癌の手術, 術後尿閉。5 年前に腹膜炎手術, ドレーン留置術と抗生物質投与で軽快。

服薬: アルファカルシドール 0.25 μg, エソメプラゾールマグネシウム 20 mg, エピナスチン塩酸塩 20 mg, ワルファリンカリウム 1.25 mg。

家族歴: 血栓傾向の家族歴なし。

現病歴: 4 年前腎硬化症による末期腎不全にて、左前腕シャント造設術を施行し、維持透析を開始した。その後 4 年間で 8 回のシャント閉塞があった。血栓素因の有無について検査されたが、異常はなく、閉塞予防にワルファリンを内服していた。17 年前より尿道カテーテルを留置しており、尿量は 1 日 100 mL 以下だった。通院透析で介助歩行可能であった。20XX 年 10 月、近医にて透析開始 50 分後に呼吸困難感を訴え当院に救急搬送された。

身体所見: 149 cm, 37.2 kg, 意識清明, JCS 0, 体温 36.4°C, 血圧 78/50 mmHg, 脈拍数 88 回/分, 呼吸数 20 回/分, 呼吸音: 正常・ラ音 (-), 心音: I・II 音 (-), III・IV 音 (-), 心雑音 (-), SpO<sub>2</sub> 97% (1 L カメラ), 下腿浮腫なし, 両側足背動脈拍動触知可能, 左前腕部に紫斑散在, 右大転子部に小水疱数個, 左腓骨部に小水疱数個, 右足背部に止血後のテープを剥がした際の表皮剥離。

検査成績: 腎性の貧血は以前から存在し, WBC 1,120/μL, PLT 6.7 万/μL と減少していた。CRP 26.67 mg/dL と上昇, プロカルシトニン (PCT) は 10.47 mg/dL と敗血症重症域の高値が認められた。PT 98.6 秒, APTT 112.3 秒どちらも高度に延長していた。Fibrinogen は 120.9 mg/dL と低下, FDP は 3.1 μg/mL と上

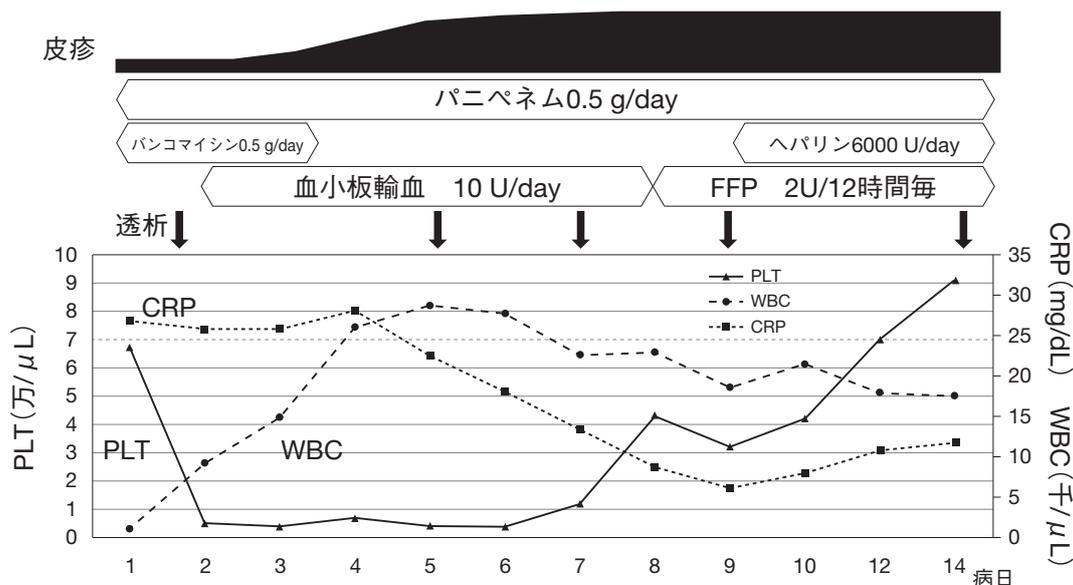


図 1 臨床経過

昇はみられなかった (表 1).

入院時画像検査: 胸部 X 線: CTR 52%, 左右 CPA dull, 左肺野の透過性低下. 胸部 CT: 両側胸水貯留, 心嚢水貯留, 明らかな肺炎像なし. 腹部 CT: 腹水貯留, 両側腎萎縮, 腎盂から尿管にかけて上部尿路に狭窄所見なし, 膀胱内膿瘍なし, 脾臓萎縮なし.

経過 (図 1): 血圧低下, PCT・CRP 上昇から感染源は不明だが, 敗血症性ショックと考えた. 第 1 病日からパニペネム 0.5 g + バンコマイシン 0.5 g を静注した. PT, APTT 上昇, PLT 減少 (第 2 病日 0.4 万/μL) から敗血症により DIC (DIC スコア 6 点) をきたしていると考えた. 第 2 病日には WBC も上昇に転じた. 第 3 病日に 2 セット提出した血液培養ではいずれも大腸菌が検出され, de-escalation のためバンコマイシンの投与を終了した. 一方, 尿培養からは大腸菌は検出されなかった. その後 WBC は軽度低下していたが, CRP は依然高値であった. 血小板は第 2 病日に 1 万を切ったため 10 単位の血小板を連日投与し, 第 8 病日に 4 万台に上昇したため投与を終了した. 入院時に認められた皮疹は, 第 3 病日には四肢の紫斑・灰白色斑となり拡大を認めた. 第 5 病日には四肢, 体幹にびらんを伴う虚血性の変化と思われる灰白色斑が多発した. 皮下出血様の紫斑が臀部にも出現し日に日に拡大した. 第 6~7 病日には辺縁に紫斑を伴う灰白色斑の表面には水疱やびらんを形成した. 浸出液は黄色から緑色調であり, 水疱の排液細菌検査は陰性であった. 第 8 病日には一部壊死した表皮が剥離し, 真皮が露出した. 真皮も灰白色で血流が乏しいと思われた (図 2). 臨床経過や皮膚病変の所見から急性感染性電撃

性紫斑病 (acute infectious purpura fulminans: AIPF) と診断した. PF に対して確立された治療法はないが, プロテイン C の投与が有効とされている<sup>4)</sup>. 第 8 病日にプロテイン C 活性を測定し低値を認めたため (35%: 基準値 70~140%), プロテイン C を含む新鮮凍結血漿 (FFP) の投与を第 8 病日から開始した. プロテイン C の半減期を考慮し, 12 時間ごとに 8 mL/kg (2 単位) を連日投与した. DIC の治療としては抗生物質, 血小板輸血, FFP 投与, ヘパリンの投与を行った. 血液透析は 4 時間, ダイアライザーは FB-90Eeco (1a 型, 0.9 m<sup>2</sup>) を用いた. 紫斑の拡大は治まってきたが, すでに紫斑が出現していた部位の壊死は進行していき, 患部切断術が必要な状態であったが全身状態から手術ができる状態ではなく見送った. プロテイン C 活性は 35% から 50% へと軽度上昇した. 第 15 病日に意識低下・血圧低下し永眠された.

## II. 考 察

PF は急速進行性に四肢末端優位の虚血性壊死とショック, DIC を呈する症候群である. DIC とともに急激な皮膚組織の微小血管や深部血管内の血栓症による紫斑・出血・壊死が進行する予後の悪い病態である. PF は臨床経過により大きく以下の三つに分類できる. 1) プロテイン C/S の欠損症や機能異常症の患者に生じるもの. 2) 重症な急性感染症患者に生じるもの. これは AIPF と呼ばれる. 3) 特発性のもの. ヘルペスウイルス等の市中感染症後に生じ, ほとんどが小児患者である<sup>4)</sup>.



図 2 皮膚病変: 第8病日の皮膚所見

左上: 右足, 左下: 臀部・下腿, 右: 右下肢.

紫斑が広がったのち灰白色となり表皮壊死に至った. 壊死表皮が脱落し, 露出された真皮も白色で血流が乏しいと思われた (矢印).

本症例はプロテインC/Sの異常はなく, 敗血症を機に発症した2) のAIPFと考えられる. 病態の機序としては, 血流低下, DIC (特に腫瘍壊死因子 (TNF)- $\alpha$ , インターロイキン1などによるプロテインCおよびプロテインSの消費), 免疫学的異常, グラム陰性菌のエンドトキシンによる高サイトカイン血症などがあげられるが, まだ十分に解明されていない. 脾臓形成不全, 脾臓摘出後では劇症型感染症のリスクがある<sup>5)</sup>が, 成人ではまれとされており, PF症例は必ずしも脾臓に異常を指摘されているとは限らない. 本症例でも形態的な脾臓の異常は認めていない. 皮膚の組織障害は, 手, 指, 足趾, 鼻尖部などの血流が障害されやすい遠位部に多く, 徐々に全身性に広がっていくのが特徴である. 虚血性壊死の進行経過については, 血管の閉塞直後は紅斑・浮腫がみられ, 血管の拡張と虚血による血液成分漏出により点状出血がみられる. 出血が真皮まで広がると斑状出血となりやがて水泡を生じる. この段階になると壊死の進行は不可逆となり皮下出血を伴う皮膚全層の壊死に至る. 病的には, びまん性の広範な出血や血管内血栓を認める一方で病変部位に細菌は認められず, 抗原抗体複合体の組織への沈着を伴うなどの特徴がある<sup>4)</sup>. 本症例では高度の壊死

が出現し真皮まで露出した.

海外の報告では, 髄膜炎菌, インフルエンザ菌, 肺炎球菌が多い<sup>6)</sup>が, 本邦では髄膜炎菌によるPFの報告は少なく, 肺炎球菌によるものが多い<sup>7-9)</sup>. 大腸菌によるPFの報告はまれ<sup>10)</sup>で, 成人での報告も少ない. 透析患者の敗血症の原因菌として大腸菌感染はブドウ球菌に次いで多いが<sup>3)</sup>, 調べ得た範囲では本邦において大腸菌によるPFの報告はみられない. 本症例のように透析患者では, 大腸菌によるPFの可能性を念頭におくべきであろう.

PFはショックとともに激しい感染症状を呈すること, 爪先, 足, 鼻尖, 耳介, 手, 指先から始まり徐々に全身に拡大する皮膚所見などにより, 鑑別は比較的容易であるが, 複雑な症例では, Henoch-Schönlein 紫斑病, 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) などの鑑別が必要となる. Henoch-Schönlein 紫斑病の皮疹は小さく, 壊死に陥ることは少ない. TTPでは溶血, 血小板減少, 細小血管の硝子様血栓がみられるが, 広汎な皮膚壊死は生じない. ただし, DICを合併すると類似の皮膚壊死を認め鑑別が難しくなる.

治療は, 循環動態の維持管理, 抗生物質による感染

症対策, 呼吸管理, 抗凝固・抗血栓療法, 腎代替療法によるサイトカインの除去, 皮膚病変のデブリードメントなど保存的療法が中心となる。本症例では抗生物質のパニペナム, バンコマイシン, FFP, ヘパリン, 皮膚病変のデブリードメント, 血液透析などを施行した。プロテインC活性(基準値70~140%)は35%から50%へと軽度上昇したが, FFPの投与量が十分でなかったかもしれない。ヘパリンが四肢末端の壊死を減少させたとの報告があるが<sup>11)</sup>, 本症例での効果は不明であった。PFの皮膚病変は最終的には皮膚全層の壊死に繋がる。二次汚染を起こさないように積極的なデブリードメントや切除を含めた外科的処置が必要になる。本症例でも積極的にデブリードメントをしたが, 不十分で, 下肢切断の可能性を検討したが全身状態が良くないため施行できなかつた。肺炎球菌によるPF<sup>5)</sup>や高度の皮膚壊死を認めた劇症型溶連菌感染症例<sup>12)</sup>に対し, 持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration: CHDF)を試みた報告がある。血漿交換や血液濾過によりサイトカインを除去する目的で使用された報告もある。しかしながらこれらの方法が生存率に影響を与えたという報告はない。これらの方法は, 血中のサイトカインを除去はするが, 組織からのサイトカインを十分に除去できているかについては疑問が残っている<sup>13)</sup>。本症例では入院前と同様に透析は月・水・金に施行し, CHDFやエンドトキシン吸着療法<sup>14)</sup>などはエビデンスが弱く施行しなかつた。

本症例では, 原因菌が大腸菌であったが尿培養からは検出されず, 敗血症にいたった原病巣の特定はできなかつた。透析患者であり腸管粘膜の脆弱性から bacterial translocationにより敗血症に至った可能性が考えられる。

## 結 語

本症例は残念ながら救命し得なかつたが, 初期の四肢の皮膚病変の段階で対処できていれば予後は変わっていたかもしれない。今後, 大腸菌が電撃性紫斑病を発症させる菌であることを念頭におくべきであろう。

**利益相反:** 症例報告内容に関連し, 著者らに開示すべきCOI関係にある企業などはない。

なお, 本論文の要旨は第64回日本透析医学会学術集会・

総会(2019年6月, 横浜)において発表したものである。

## 文献

- 1) 日本透析医学会. わが国の慢性透析療法の現況(2018年12月31日現在). 透析会誌 2019; 52: 679-754.
- 2) Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, Kazama JJ, Narita I. High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients: a comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial* 2012; 16: 226-31.
- 3) 岩淵仁, 中原徳弥, 岡本真智子, 他. 血液透析患者に発生した敗血症についての検討. 透析会誌 2011; 44: 617-22.
- 4) Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci* 2006; 332: 339-45.
- 5) 五十嵐謙人, 田中進一郎, 大方直樹, 他. 早期の集中治療開始により救命した電撃性紫斑病を合併した脾摘後重症感染症の1例. *ICUとCCU* 2018; 42: 195-201.
- 6) Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: a 15-year retrospective review of 28 consecutive cases. *Am Surg* 2003; 69: 86-90.
- 7) 久保健児, 千代孝夫, 岡本洋史, 松島暁. 電撃性紫斑病の臨床的検討—本邦における原因菌の特徴を含めて—. *感染症誌* 2009; 83: 639-46.
- 8) 神尾学, 日比野壮功, 松森響子, 他. 電撃性紫斑病, Waterhouse-Friderichsen症候群を呈した肺炎球菌感染症の1例. *日内会誌* 2012; 101: 1382-5.
- 9) 阿部瑛紀子, 奥田和之, 笠井香里, 他. 健常人に発症した劇症型肺炎球菌感染症とそれに伴う電撃性紫斑病の1例. *医学検査* 2017; 66: 726-30.
- 10) Adotama P, Savory S, Dominguez AR. Purpura fulminans in the setting of *Escherichia coli* septicemia. *Cutis* 2015; 96: E3-4.
- 11) Chenaille PJ, Horowitz ME. Purpura fulminans. A case for heparin therapy. *Clin Pediatr(Phila)* 1989; 28: 95-8.
- 12) 浅木森幸晃, 川西秀樹, 崎久保悦男, 他. 持続的血液浄化療法と適切なデブリードメントにより救命し得た劇症型溶連菌感染症の1例. 透析会誌 1998; 31: 1343-6.
- 13) van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 144-66.
- 14) Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al. Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level. *The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. JAMA* 2018; 320: 1455-63.