

## [症 例]

電撃性紫斑病を呈した髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) による敗血症の 1 例

櫻田政子<sup>1)</sup>・原嶋由佳理<sup>1)</sup>・福家 淳<sup>1)</sup>・志字知有香<sup>1)</sup>  
 柏 真知子<sup>1)</sup>・藤井徹郎<sup>2)</sup>・加藤康幸<sup>3)</sup>・大西健児<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 東京都立墨東病院・検査科

<sup>2)</sup> 同・内科

<sup>3)</sup> 同・感染症科

(平成 17 年 7 月 1 日受付, 平成 17 年 12 月 7 日受理)

急速に増悪する紫斑病を呈した *Neisseria meningitidis* による敗血症を経験したので報告する。患者は 24 歳, 女性。咽頭痛出現後, 高熱と四肢の疼痛および紫斑の出現により当院救急外来を受診し, 集中治療室に入院となった。炎症所見, 軽度の肝・腎機能障害を認めた。播種性血管内凝固症候群の進行に伴って, 四肢の紫斑も広がり水疱を形成した。髄膜炎菌敗血症による電撃性紫斑病を疑い, 直ちに cefotaxime の投与が開始され, 血漿交換を実施した。入院時の血液培養からグラム陰性球菌を検出し, Slidex meningite-Kit 5 で C 群髄膜炎菌感作ラテックスで凝集した。ID テスト・HN-20 で *N. meningitidis* と同定された。入院時よりプロテイン C 値の著明な低下が見られ, 電撃性紫斑病との関連性が示唆された。その後, 全身状態の改善は見られたものの, 紫斑の一部は壊死化して膿瘍を形成したため両膝関節下からと両手の第 3~5 指が切断となった。家族の協力の下, 積極的なりハビリが行われ退院となった。

**Key words:** *Neisseria meningitidis*, 電撃性紫斑病, 敗血症, プロテイン C

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は, グラム陰性双球菌で自然環境下では生存できず, ヒトを唯一の宿主としている。主に飛沫感染により伝播し, 気道を介して血中に入りさらに髄液にまで侵入することで敗血症や髄膜炎を引き起こす<sup>1)</sup>。劇症性髄膜炎菌菌血症は点状出血や紫斑のような出血性皮膚病変を呈し, 非常に急激な症状の進行をみる (電撃性紫斑病 purpura fulminans)。Waterhouse-Friedrichsen 症候群は菌血症に伴う播種性血管内凝固症候群 (DIC) をきっかけとして, 副腎出血から急性副腎不全に至るものであり, 本菌が原因となることが多い。菌血症の致死率は 20~40% と高く, 早期診断および抗菌薬投与を含む

全身補助療法が必要とされる。

今回, 発熱と四肢の紫斑を主訴に来院し, 入院後症状の急激な増悪をみた劇症性髄膜炎菌敗血症例を経験したので報告する。

## I. 症 例

患者: 24 歳, 女性。

主 訴: 四肢の疼痛, 四肢の紫斑, 発熱, 関節痛。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

職 歴: 外国製古着店のアルバイト。

旅行歴: 不明。

現病歴: 2003 年 8 月 29 日に咽頭痛があり, 31 日の夕より 40°C 台の発熱, 関節痛が出現し, 市販の感冒薬の内服で経過を観察していた。9 月 1 日の早朝に四肢の疼痛で目覚め, 四肢に紫斑を認めた。同日の午前 5 時 30 分に当院救急外来 (ER) を受診し, 集中治療室 (ICU) へ緊急入院となった。

初診時身体所見: 意識清明, 体温 39.9°C, 脈拍 54/分, 血圧 121/97 mmHg, 呼吸数 30/分, 心雑音なし, 呼吸音清, 腹部は平坦かつ軟で肝・腎・脾を触知

著者連絡先: (〒130-8575) 東京都墨田区江東橋  
 4-23-15  
 東京都立墨東病院検査科  
 櫻田政子  
 TEL: 03-3633-6151 (内線 2513)  
 FAX: 03-4461-6265  
 E-mail: saikin2@bokutoh-hp.metro.  
 tokyo.jp

しない。点状・斑状・地図状に混在する紫斑を四肢に認めた。項部硬直なし。

入院時検査所見：血液検査の結果を Table 1 に示す（アンダーラインのデータは基準値を外れたものを示す）。軽度の肝機能障害と腎機能障害を認め、DIC score 12 点と高値を示した。また、プロテイン C 活性値は 8% と低値であった（基準値 70~150%）。

臨床経過：急激な DIC の進行を伴う疾患のうち、血液疾患は末梢血塗抹標本から否定的であり、紫斑の出現状況から感染症、特に *N. meningitidis* による電撃性紫斑病が疑われた。9 月 1 日（第 1 入院病日）から cefotaxime (CTX) の投与を開始したが、消化管出血を合併しショック状態となったため、昇圧剤投与、輸血等を行い血漿交換を開始した（第 5 入院病日まで）。また、ICU 入室時には問いかけに対して答えていたものの、自発呼吸もなくなり人工呼吸器管理となった（第 12 入院病日まで）。四肢に出現した紫斑は入院後も時間単位で症状の増悪を認め、第 1 入院病日の夕には点状紫斑が融合し、地図状もしくは広範囲の紫斑を形成した。第 2 入院病日に入院時に採取した血液の培養検査から *N. meningitidis* が検出された。症状の改善が見られず、9 月 5 日（第 5 入院病日）には、凝固検査所見は若干の改善傾向が見られたが、プロテイン C 値は 26% であり、腎不全のため人工透析を開始した。*N. meningitidis* はその後の血液培養で検出されなかったが、発熱が持続するため、第 8 入院病日に抗菌薬を imipenem/cilastatin (IPM/CS) に変更した。その後、徐々に症状の改善が見られたがプロテイン C 値は ICU を退室する第 17 入院病日まで 20% 台より上昇しなかった。しかし、第 18 入院病日にプロテイン C 値が 62% に上昇し、第 22 入院病日には基準範囲に

達した。皮膚所見に関しては第 2 入院病日以後紫斑部位の広がりには認めなかったが、同部に水疱が徐々に出現した（第 12~14 入院病日）。水疱は自壊し、紫斑部分は最終的に炭化した。（Fig. 1）四肢の炭化した部位では、その後も末梢循環の改善が見られず、さらに膿の出現が認められた。サーモグラフィーで血流の確認を行ったところ、両手足指でほとんど血流を認められなかった。10 月 17 日（第 47 入院病日）に、両膝関節下からと両手の第 3 から 5 指を切断した（Fig. 2）。

その後、リハビリテーションのため 2004 年 1 月 5 日に転院した。

## II. 細菌学的検査

### 1. 血液培養検査

ER 受診時に採取された血液培養は、自動培養装置 BacT/Alert（日本ビオメリュー）を用いてすぐに検査が進められた。18 時間後、好気・嫌気ボトル両方もが陽性シグナルを示し、グラム染色でグラム陰性球菌 (GNC) が認められた。

### 2. 同定検査

一夜培養後の血液寒天培地およびチョコレート寒天培地に大きさ約 1.5 mm の乳白色のコロニーを認め、オキシダーゼ試験陽性、カタラーゼ試験陽性およびグラム染色所見から、*N. meningitidis* が推測された。発育したコロニーを用いて ID テスト・HN-20（日水製薬）で *N. meningitidis* と同定され、Slidex meningite-Kit5（ビオメリュー）の C 群髄膜炎菌のラテックスに凝集を示した。

後日、東京都健康安全研究センターで *N. meningitidis* C 群であることが確認された。

### 3. 薬剤感受性検査

薬剤感受性に関して、自施設に所有していた MI-CroFAST3J パネルと 3% LHB 加ミューラー・ヒントンプロス（デイドベーリング）を用いて MIC を測定した（5%CO<sub>2</sub>, 35°C, 24 時間）（Table 2）。Penicillin G に 0.25 μg/ml と軽度の耐性傾向を示したが、β-ラクタマーゼは陰性であった。

## III. 考察

*N. meningitidis* が感染症として症状を呈するのは、髄膜炎菌性髄膜炎（30~40%）と劇症性髄膜炎菌敗血症（10~30%）が主である<sup>2)</sup>。本症例は劇症性の典型例である。本症例は、感冒様の前駆症状を認めた後、突然の四肢の疼痛および紫斑が出現した。初診時、項部硬直や意識障害のような髄膜炎症状は認めなかった。その後、全身状態の悪化により髄液検査を施行してい

Table 1. Laboratory data on admission.

Hematology		Biochemistry	
WBC	<u>8,400</u> /μl	AST	<u>73</u> IU/l
Met.	10%	ALT	46 IU/l
Stab.	21%	LDH	<u>252</u> IU/l
Seg.	62%	BUN	<u>23</u> mg/dl
Lymph.	6%	Cre	<u>2.6</u> mg/dl
RBC	423 × 10 <sup>4</sup> /μl		
Hb	13.1 g/dl	Inflammatory marker	
Plt	<u>5.2 × 10<sup>4</sup></u> /μl	CRP	<u>7.3</u> mg/dl
PT	<u>7.4</u> %		
PT-INR	7.15	Protein C	<u>8</u> %
APTT	> <u>130</u> sec	(activity) (nomal range	
Fib	<u>56</u> mg/dl	70~150%)	
FDP	<u>309.1</u> μg/ml		



Fig. 1. 紫斑の経日的変化  
 9/4, 6 境界鮮明な地図状の紫斑と水疱形成が認められる  
 9/13 自壊した水疱が見られる  
 9/30 表皮および足趾の進行した壊死が観察される

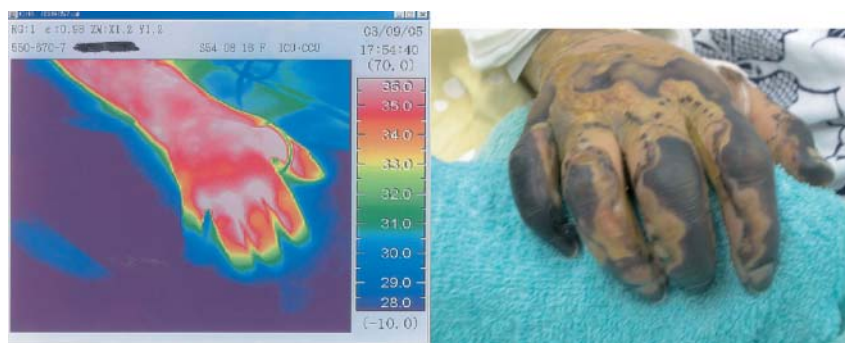


Fig. 2. サーモグラフィーによる血流の有無の確認  
 指の先端に近い部分には、ほとんど血流がなく、計測できた温度も26~27°C程度であった。

Table 2. Antimicrobial susceptibility test ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Penicillin	0.25	Erythromycin	<0.12
Ampicillin	0.5	Clarithromycin	<0.12
Cefotaxime	<0.06	Clindamycin	1
Meropenem	<0.12	Levofloxacin	<0.25

ないため、髄膜炎の併発は確認できなかった。劇症例の多くは髄液の培養は陰性といわれている<sup>2)</sup>。血液培養が陽性になった時点のグラム染色所見は Gram negative cocci (GNC) であったが、形態がブドウ球菌に類似していたことや *N. meningitidis* による敗血症は未経験であったため数回の再染色を行って確認した。しかし、臨床医からの皮膚所見が *N. meningitidis* による紫斑の現れ方に酷似しているという情報から、

GNCであると判断した。許可を得て、病変部を直接観察することも可能となった。刻々と変化する皮膚の紫斑を見ることで検査の迅速な報告の重要性を改めて痛感した。

電撃性紫斑病は、皮膚の出血性壊死が急激に進行し、時には死に至る病態として知られている。小児に報告例が多く、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。先天性プロテイン C 欠損症でも報告例がある<sup>3)</sup>。*N. meningitidis* 菌血症における電撃性紫斑病の成因として、DIC に伴うプロテイン C の消費が関連しているものと考えられている<sup>4)</sup>。プロテイン C 値の低下は皮膚病変および予後の悪化に強い関連が見られている。実際本症例においても入院時のプロテイン C 値が 8% と著明な低値を示し、ICU を退出する第 17 病日まで低下が観察されたことから、プロテイン C の低下が電撃性紫斑病の成因として関与した可能性が考えられた。

*N. meningitidis* は莢膜の抗原性により 13 の血清群 (A, B, C, D, H, I, K, L, X, Y, Z, W-135, 29E) に分類される。そのうち感染症の起炎菌として検出されるのは A, B, C, Y, W-135 である。国内での *N. meningitidis* 髄膜炎の報告は戦後激減し、1999 年以降は、年間 8~22 例が報告されているにすぎないことから日本ではまれな感染症と考えられている。また、我が国の保菌状況の調査では健常者の 0.4% 程度が保菌してただけで、海外の 5~20% と比較すると少ない<sup>5)</sup>。しかし、海外では最大の流行地の赤道アフリカ (Meningitidis belt) をはじめとして *N. meningitidis* は世界中に分布しており、毎年多くの *N. meningitidis* 感染症が発生している。そのため、流行地での対策として髄膜炎菌ワクチン接種による予防が行われ、その有効性が認識されているが、日本ではまだ認可されていない<sup>6)</sup>。菌の血清型別も海外では、A, B, C 群が多いのに比べて日本では B, Y 群が多いのが特徴である<sup>7)</sup>。今回検出された菌の血清型がヨーロッパや南北アメリカで流行する C 群であったことは、外国人と比較的多く接する職場に勤務していたことによる本菌の暴露が感染のきっかけになった可能性も考えられた。同僚および家族の保菌状況は調査することをできなかったが、本患者周囲に同様の症状を呈する有症者はいなかった。

*N. meningitidis* は従来感受性が良好であり、初期治療薬として Penicillin G が推奨されている。しかし、近年ペニシリンを含む耐性化傾向が報告されており<sup>8)</sup>、感受性検査結果に基づいた治療が必要と考えら

れるため、標準的な感受性検査手法が検査室内で可能かどうか確認が必要である。

今回の様に劇的な経過をたどる症例は日本でも数件報告されており<sup>9), 10)</sup>、血液培養で GNC を検出した場合には、臨床との密接なコミュニケーションが患者への迅速な対応の一助になると感じた。また、臨床現場へ直接足を運ぶことは、症例を体感するとともに検査の重要性の再認識にもなると思われた。

**謝 辞** 今回、*N. meningitidis* を同定していただいた東京都健康安全研究センター腸内細菌科の遠藤美代子先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Balows, A., W. J. Hausler, K. L. Herrmann, et al. 1991. *Neisseria meningitidis*. p. 269-272. In: Manual of Clinical Microbiology, 5th ed., American Society for Microbiology, Washington, D. C.
- 2) Braunwald, E., A. S. Fauci, D. L. Kasper, et al. 2001. Meningococcal infections. p. 927-931. In: Harrison's Principles of Internal Medicine 15th ed., McGraw-Hill, USA.
- 3) 岡 敏明, 鈴木 豊, 東 寛. 2001. トピック ス電撃性紫斑病. 血栓止血誌 12: 154-160.
- 4) Faust, S. N., M. Levin, O. B. Harrison, et al. 2001. Dysfunction of endothelial protein C activation in severe meningococcal sepsis. N. Engl. J. Med. 345: 408-416.
- 5) 田中 博, 井上博雄, 黒木俊郎, 他. 2005. わが国の健康者における髄膜炎菌の保菌状況. 病原微生物検出情報 26: 38-40.
- 6) 中野貴司. 2004. 髄膜炎菌ワクチン. 臨床と微生物 31: 361-366.
- 7) 高橋英之, 渡辺治雄. 2005. 髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) とは. 病原微生物検出情報 26: 35-36.
- 8) Antignac, A., M. Ducos-Galand, A. Guiyoule, et al. 2003. *Neisseria meningitidis* isolates from invasive infections in France (1999-2002): Phenotypes and antibiotic susceptibility patterns. Clin. Infect. Dis. 37: 912-920.
- 9) 武山修司, 木村朗子, 櫻山鉄矢. 2001. 播種性血管内凝固症候群と脾梗塞, 肺血栓塞栓症をきたした髄膜炎菌菌血症の 1 成人例. 感染症学雑誌 75: 345-349.
- 10) 白石 眞, 関 一平, 安藤裕康, 他. 2001. 海外渡航中に肺炎を先行感染として発症した *Neisseria meningitidis* 敗血症の 1 例. 感染症学雑誌 75: 692-695.

## A Case of Sepsis by *Neisseria meningitidis* with Purpura Fulminans

Masako Sakurada,<sup>1)</sup> Yukari Harashima,<sup>1)</sup> Kiyoshi Fuke,<sup>1)</sup> Yuka Shiuchi,<sup>1)</sup>  
Machiko Kasiwa,<sup>1)</sup> Tetsuro Fujii,<sup>2)</sup> Yasuyuki Kato,<sup>3)</sup> Kenji Ohnishi<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Clinical Laboratory

<sup>2)</sup> Department of Internal Medicine

<sup>3)</sup> Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Bokutoh  
General Hospital

*Neisseria meningitidis* bacteremia cause DIC and pupura fulminans, which account for poor prognosis. A 24-year-old woman was admitted to our hospital complaining of fever, and pain with purpura of her limbs. Gram-negative cocci was recovered from the blood culture on admission, which was identified as serogroup C *N. meningitidis* with reduced susceptibility to penicillin. After intensive care, she recovered but lost bilateral lower legs and bilateral 3–5th fingers. Decrease of serum level of protein C might cause purpura fulminans.