

No.1

72歳の男性が両側人工膝関節全置換術のために病院に入院していた。外科的切開の直前で、予防的にセファゾリンが投与された。出血のために1単位の赤血球も投与された。手術は無併発性だった。手順の後で、彼は深部静脈血栓予防のためにリバロキサバンで管理された。手術の2日後に38.3度の発熱がおき、掻痒感があり、体幹から始まり腕や太腿に広がる紅斑が出現した。

発熱は術後によくある問題だ。よくある問題の中には感染、深部静脈血栓症、吸引？、薬へのアレルギー反応が含まれる。この症例では紅斑は感染とアレルギー、炎症反応により説明できる。少なくとも2つの新しい薬が導入された。薬物治療に関して再調査され、臨床的に当てはまる新しい薬物治療は中断された。輸血は蕁麻疹や紫斑が多いが、紅斑と発熱の原因になりうる。sweet病のような好中球性皮膚病紅斑を伴った発熱の原因になりうるが、除外診断である。

患者は咳、寒気、胸痛、息切れ、吐き気、嘔吐、腹痛、下痢、排尿困難、脇腹の痛みはなかった。術後3日でリバロキサバン、セファゾリンは中断され、経験的にバンコマイシンとレボフロキサシンで治療されていた。数時間後、静脈注射により低血圧が起こり、ICUに搬送された。

手術による皮膚のバリアの破綻や感染源がないことを感染源がないことを考えると、切開に伴う局所の軟部組織感染は鑑別診断にあげるべきだ。これらの状態の両方が紅斑の広がりにつながり、連続した感染の拡大や病因生物により起こる過敏反応により発生する可能性がある。ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群に見られるような外毒素産生菌による紅斑やブドウ球菌やレンサ球菌によるtoxic shockがある。低血圧は敗血症に関与している。彼はブドウ球菌やレンサ球菌をカバーする広域の抗生剤により適切に蘇生された。

紅斑が非感染性のものなら、臨床的な悪化と好酸球増多やDRESS症候群のようなものを伴うと考えられるが、典型的には薬物治療の後の数週間の経過で状態が変わるはずである。他の皮膚病ではより深刻でsteven johnson症候群、中毒性表皮壊死症、急性全身性発疹性嚢胞症を含む全身疾患がある。steven johnson症候群、中毒性表皮壊死症はたいてい数週間かけて進行し、一方で急性全身性発疹性嚢胞症は暴露後すぐに発症する。

この患者は高血圧、高脂血症、糖尿病、両膝の骨関節炎の既往があった。彼の内服にはアスピリン、アトルバスタチン、アムロジピン、バルサルタン、メトホルミンが含まれたが、どれも最近始めたものではない。彼は薬物にアレルギーはない。インド出身であるが、15年前にアメリカにうつった。会計係として働き、アルコール、タバコ、違法薬物はしてない。白血病、リンパ腫、炎症性腸疾患、乾癬、炎症性関節炎の家族歴はない。

肥満は軟部組織感染のリスクを増大させる。炎症性大腸疾患の患者でみられるような、特発性で悪性腫瘍とは関連のないSweet病という可能性はあるが、少なくともこの患者はSweet病を思わせるような悪性腫瘍の既往はこれまでなかった。モルフィリンが麻疹様発疹の原因である可能性はあるが、この薬はしばらくの間は副作用なく服用できていた。トレポネーマに感染した個体はリンパ球の皮膚浸潤の影響で発熱をきたす。また、結核患者もまた遠隔的かつ二次的に、結節性紅斑に似た結核疹と呼ばれる皮膚への反応を引き起こす。(例:硬結性紅斑)患者は結核に暴露するような環境にいた覚えはなかったが、そのような患者に対してはツベルクリンテストは結核の潜伏を評価するために有用である。

意識は、傾眠ではあったが覚醒は得られていた。体温38.4℃、心拍数96bpm・整、血圧106/55mmHg、呼吸回数14回、room airでSpO299%であった。顔面に浮腫なし。両眼瞼結膜に充血あり。口腔内所見は特記事項なし。頸部リンパ節の明らかな腫大も認めなかった。肺音も両側で清、心雑音もなし。腹部は軟・圧痛なく、筋性防御もなし。腸音も正常であった。肝脾腫なし。皮膚所見は、紅斑・浮腫状の麻疹様発疹が顔面をはじめ体幹・背中・大腿上部・鼠径部などで顕著に認めた。頸部と頸部、腋窩、背部上方には1mm未満の水疱を形成しない丘疹が多数みられた。(Fig. 1A) 両側前腕にはtarget状の紫斑が紅斑を取り巻くように散在していた。(Fig. 2) 皮膚表面の広がりは前腕の肘付近までであったが、ニコルスキーサインは陰性であった。両側の膝の病変は浮腫と紅斑が著明であったが、波動や分泌物などは認めなかった。膝の病変周囲にも丘疹あるいは膿疱はなかった。

特に顔面や摩擦の起こりやすい場所にできている発疹の膿疱様の所見は、疾患の鑑別に有用である。水疱を形成することが多い。しかしこれらの場合、通常限局的で乳幼児か小児に、成人であれば腎不全患者に多い。このような病変は小水疱や水疱を形成するが、その後残ることは減多にならない。このように起これば、敗菌性となるが、この患者では乾癬に悪く、臨床像が酷く、全身状態も悪く、急性汎発性発疹性膿疱症の可能性が最も考えられていた。通常ニコルスキーサインが引き金になっており、本患者が内服していたセファロソリンは血管拡張や不感蒸泄に起因する重度の血圧低下がみられることでもある。

鑑別としてベーチェット病も挙げられる。しかし、よく言われる口腔内潰瘍はなく、さらにこのように急激に変化することは考えにくい。針試験もベーチェットによく行われる試験であるが、それも陰性であった。ステイブーン-ジョンソン症候群やTEN(中毒性表皮壊死症)もまた本患者の病変にみられた紫色の病変を呈することがある。しかし本症例ではこれらの疾患に典型的とされる全層にわたる剝離所見は認められない。加えて、ニコルスキーサインが陰性という結果から否定的である。DRESS症候群もまた鑑別すべき疾患であるが、顔面浮腫がない点から可能性は低い。また、鑑別のためにアミノトランスフェラーゼや好酸球の動態をみるためにCBCを測定した。感染症に関しては可能性が除去するまではエンピリックに治療を継続した。感染症に関して血液培養および尿培養を採取しグラム染色を行い、関節液から採取した関節液の培養を行なった。

白血球数は15700/mm³、好中球89%、幹状核4%、リンパ球1%、単球1%、好酸球3%、Hb9.8g/dl、Plt263000/mm³、Cr1.5mg/dl、lac 2.9mg/dl、Ca 6.9mg/dl、Alb1.9g/dl、AST34U/l、ALT25U/l、赤沈94mm/hr、CRP3.2mg/l、INR1.6、PT時間46.9秒であった。

DRESS症候群の診断を必ずしもつける必要はないが、この場合好酸球の増加を認め典型的には1500/mm³にもなる。Crの増加は脱水あるいは血管拡張によるものであるであろう。炎症マーカーの上昇は炎症性、非炎症性の鑑別にはあまり役に立たない。本症例では血小板減少も考えられるが、凝固異常は血管内の血液凝固を促進させると考えられるためフィブリノゲンの測定も行なった。パンデミアに伴って白血球が増加したと考えると感染症

の可能性も捨てきれない。しかし、一般的な急性の発疹はこのような異常を伴いやすく未だ鑑別の余地が残っている。

胸部 X 線にて右下葉に無気肺を認めた。また、血液培養および尿培養を施行し、クリンダマイシンを TSS(Toxic Shock Syndrome)の疑いに対して追加した。右膝関節穿刺も行ったが、グラム染色にて明らかな所見はなかった。CT にて肺塞栓の所見はみられなかったが、腋窩リンパ節腫脹がみられた。腹部骨盤 CT にて感染の評価を行ったが、鼠径部のリンパ節腫脹のみでその他特記すべきことはなかった。

クリンダマイシンは、毒素形成性ブドウ球菌・連鎖球菌に対し十分なスペクトラムを持っており、一般的に TSS に対しタンパク合成を阻害し結果的に毒素産生を阻害する作用もっている。リンパ節腫脹は一般的に DRESS 症候群にみられる所見であるが、急性汎発性発疹性膿胞症でも見られることがある。セファロスポリン投与後に発症した膿胞性発疹からは、急性汎発性発疹性膿胞症の可能性が高くなる。私なら皮膚生検を施行するだろう。

皮膚科にコンサルトしたところ、左腋窩から皮膚生検を施行することになった。生検にて真皮間隙に沿った表皮内膿疱と血管周囲のリンパ球浸潤と多数の好酸球が確認された (Fig.2) 以上と彼の病歴とを総合的に考えると、セファロスポリンを契機に引き起こされた急性汎発性発疹性膿胞症が最も疑わしい。

皮膚生検、血液培養、尿培養の結果が陰性となるまで、患者に抗菌薬投与は継続すべきである。急性全身性発疹性膿胞症の治療を重点的に行い、エモリエント剤を用いた積極的なスキンケアと同時に不感蒸泄を補うための点滴をする必要もある。

患者の臨床症状は補液とスキンケアの加療にて改善がみられた。血液、尿、関節液培養は依然として陰性であった。生検試料のグラム染色と培養も陰性であったので、全ての抗菌薬治療が中止された。その後すぐにプレドニゾン(40mg/day) 投与を開始し、5 週間をかけて漸減していった。この期間中、患者の皮膚病変は完全に改善し、プレドニゾン投与を中止した後も再発はなかった。

-COMMENTARY-

稀であるが、急性汎発性発疹性膿胞症、DRESS 症候群、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死症などの薬疹は時に急激な経過をとり致命的となりうる。

しかし、今回の症例の場合特徴的な所見がいくつかあり、急性汎発性発疹性膿胞症という最終診断につながった。薬剤への暴露後数時間~数日で発症する非小疱性、無菌性膿胞を伴う紅斑および浮腫がこの疾患に典型的な皮膚所見である。膿胞は、初め間擦疹(発汗と摩擦によって生じる湿疹)によく発症するが、そこからびまん性に急速に広がる。誘因の除去後、紅斑は 2 週間以内にピークを迎えその後落屑となる。急性汎発性発疹性膿胞症にお

いてよくみられるその他の特徴として、発熱、白血球増加、リンパ節腫脹、トランスアミナーゼの上昇、低Ca血症および軽度の腎不全などがある。また、患者は灼熱感や掻痒感を訴えることもある。

急性汎発性発疹性膿胞症患者の少なくとも90%は抗菌薬、抗てんかん薬、降圧薬などの薬剤暴露が誘因とされる。その他ウィルス感染や水銀暴露、クモ咬傷などが誘因となる報告もある。確定診断は皮膚生検であり、角層下あるいは表皮内に海綿状膿胞、浮腫、好中球や好酸球浸潤がみられるのが一般的な組織学的特徴である。

急性汎発性発疹性膿胞症の病態生理は不明なところも多いが、皮膚病変部の浸潤細胞を調べたところCD4+、CD8+Tcellがみられることが分かった。薬剤によって引き起こされる急性汎発性発疹性膿胞症の症例において、これらのTcellは薬剤特異的であるとされる。また、Tcellの浸潤はIL-8のような炎症性メディエーターを活性化させることも示唆される。

多くの場合、膿胞が4-10日間続いた後数日して落屑がおこる。治療の基本は誘因の除去であり、これにより皮膚病変はほとんど完治するのが一般的である。一般的なスキンケアも皮膚感染予防や組織修復促進のために重要であり、局所的グルコルチコイドの使用が効果的であるとの報告もある。グルコルチコイド使用に関する系統だった臨床試験のデータはなく、グルコルチコイド療法は今回の症例のように重症である患者にのみ使用を考慮することが多い。

今回の症例のように、紅斑の原因が感染性なのか非感染性なのかを鑑別することは非常に難しい。感染が除外できるまでは抗生剤治療を継続すべきである。加えて、今回の症例では、詳細な薬歴情報と発症までの経時的变化の確認は薬剤が誘因であると突き止めるのに非常に重要であった。最後に、早期の皮膚生検が診断や治療方針を決定するのに大切であることが分かった。このようなステップが早期の診断と致命的症状の解決につながったのである。