

報 告

脾臓低形成・糖尿病例に発症した劇症型肺炎球菌感染症による
Waterhouse-Friderichsen症候群の一例深光 岳, 古賀まゆみ¹⁾, 河岡 徹, 有好邦夫²⁾, 石原得博³⁾, 小田梨恵³⁾

宇部興産中央病院外科 宇部市西岐波750番地 (〒755-0151)

宇部興産中央病院小児科¹⁾ 宇部市西岐波750番地 (〒755-0151)宇部興産中央病院内科²⁾ 宇部市西岐波750番地 (〒755-0151)山口大学医学部情報解析医学・病理学第一³⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)**Key words** : Waterhouse-Friderichsen症候群, 脾臓低形成, 副腎出血, 糖尿病, 敗血症

和文抄録

症例は72歳, 男性. 糖尿病の既往あり. 突然の高熱と腹部膨満感, 軽度の意識障害を認め当院に入院した. 呼吸器症状は特に認めなかった. 入院翌日より意識障害が急激に進み, 呼吸状態が悪化した. 血液検査上, 白血球数の急激な低下, 肝機能の急激な悪化に加え, 血小板数の低下, PT, APTTの著明な延長を認めた. 皮下出血などの明らかな出血症状はみられなかったが, 播種性血管内凝固症候群 (以下DIC) の可能性が示唆された. 全身管理を行ったが, 病状は急激に悪化し, 同日死亡した. 血液培養で肺炎球菌が検出されたことがその後判明した. 病理解剖では, 両側副腎に広範な出血がみられた. 脾臓は低形成で広範な出血, 壊死を認めた. 全身臓器にグラム陽性球菌の集簇を認めるが, 好中球の浸潤は全く認めなかった. 以上から, 今回の病態は劇症型の肺炎球菌敗血症を起こし, 急性副腎皮質機能不全を生じたWaterhouse-Friderichsen症候群と考えられた. 脾臓低形成と糖尿病は感染症のリスクを高めるが, 本症例のような肺炎球菌によるWaterhouse-Friderichsen症候群は稀な症例である. 肺炎球菌は近年ワクチン接種が推奨されており, 市中肺炎の原因菌であるとともに, 本疾患の一原因菌

であるということを念頭に置くことで, 類似した症例において早期の鑑別診断を行うことが出来ると考える.

緒 言

Waterhouse-Friderichsen症候群は発熱, チアノーゼ, 皮下出血, ショックを主症状として突然に発症し, 多くは急速な経過をとり24時間以内に死亡する稀な疾患である. 重症敗血症に伴う副腎出血による急性副腎不全がその病態の特徴である^{1, 2)}. 本来は乳幼児に多く発症する. 本症の原因としては髄膜炎菌によるものが代表的であるが³⁾, その他の細菌でも起こることが知られている. また近年, 高齢者における肺炎球菌による本症例の報告が増えている^{4, 5)}.

我々は, 脾臓低形成, 糖尿病を伴った高齢男性に生じ, 致命的な経過をたどり, 病理解剖によって明らかになった劇症型肺炎球菌感染症によるWaterhouse-Friderichsen症候群の1例を経験したので報告する.

症 例

患 者 : 72歳, 男性.

主 訴 : 発熱, 腹部膨満感, 意識障害.

平成21年3月23日受理

表1 血液検査所見

Data	12/Y	12/Y+1	Data	12/Y+1
WBC(/ μ l)	13200	1080	PT(sec)	120.0以上
Neutrophil(%) (94.7%)	(46.1%)		PT-INR(%)	10.0以上
Hb(g/dl)	13.3	11.7	APTT(sec)	148.4
Ht(%)	38.1	33.0	PH	7.255
RBC($\times 10^4/\mu$ l)	440	387	PO ₂ (mmHg)	90.5
Plt ($\times 10^4/\mu$ l)	29.0	8.1	PCO ₂ (mmHg)	19.0
BUN(mg/dl)	16	37	HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	8.2
Crea(mg/dl)	0.8	2.8	BE(mmol/l)	-17.8
CK(IU/l)	74	1758	SpO ₂ (%)	96.0
LDH(IU/l)	197	4677		
BS(mg/dl)	172	21		
T-Bil(mg/dl)	1.3	2.2		
D-Bil(mg/dl)	-	1.2		
GOT(IU/l)	20	2904		
GPT(IU/l)	13	916		
TP(g/dl)	6.5	4.3		
ALB(g/dl)	3.8	2.1		
CRP(mg/dl)	2.0	12.2		



図1

腹部単純CT：脾臓の低形成を認める。

既往歴：糖尿病，高血圧。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成12年より糖尿病で近医にて加療中であった。平成X年12月Y日早朝からの気分不良あり，枕元にトイレのスリッパがあるなど異常行動が見られた。40℃の発熱があり，自力歩行困難となったため近医受診，精査加療目的で当院紹介，入院となった。なお，直近のHbA1cは6.3%であった。

入院時現症：体温40.2℃。血圧147/77mmHg，脈69/min，整。名前，年齢などは返答可能であったが，若干の失見当識を認めた。貧血・黄疸，咳，鼻汁は認めず，咽頭発赤を認めなかった。胸部聴診上，呼吸音は左右とも清でありラ音を認めなかった。腹部は平坦軟，肝脾腫を認めず，圧痛，筋性防御を認めなかった。

入院時検査所見：血液検査で白血球13200/mm³（好中球94.7%），CRP2.0mg/dl，血小板29万/mm³，その他肝腎機能は基準値内であった（表1）。腹部CTでは腸管内のガス像の増加を認めた。腹水は認めなかった。脾臓のサイズは小さく，低形成を示唆する

所見であった（図1）。副腎に明らかな異常所見は認めなかった。頭部CTでは異常を認めなかった。

入院後経過：翌朝から意識状態の急激な悪化，チアノーゼ，過呼吸，腹部膨満を認め，収縮期血圧が60mmHg台に低下した。気管内挿管・人工呼吸管理を行い，中心静脈ルート下に，ドーパミン，ノルアドレナリンなどを投与し，全身管理を行った。血液検査ではPT，APTTの著明な延長を認め，白血球が1080/mm³（好中球46.1%）と急激に低下しており，重症感染症ならびに肝機能障害，DIC発症が示唆された（表1）。皮下出血など，明らかな出血症状は認めなかったが，今回の病態は何らかの重症感染に伴う敗血症性ショック，DIC，急性呼吸促迫症候群（ARDS）だと考え，バソプレシン（ピトレッシン®）・シベレスタットナトリウム（エラスポール®）・抗生剤（ドリベネム）・メシル酸ガベキサート（FOY®）の投与を開始したが，治療に対する反応はみられず，同日に死亡した。発症から死亡までの時間はおよそ24時間であった。血液培養からグラム陽性球菌が検出されたが，感染巣ならびに病態が不明であったため，家族の同意を得て病理解剖を行った。

病理解剖所見：

【副腎】肉眼的に，髓質から皮質にかけて両側とも広範な出血がみられ（図2 a），組織学的にこの部位は出血，壊死に陥っており，正常組織の残存は見られなかったが，その周囲には正常組織の残存が見られた（図2 b）。出血部および毛細血管内にグラム陽性球菌を認めるが，周囲に好中球の浸潤は全く認めなかった（図2 c）。

【脾臓】肉眼的に50gと低形成であった。脾臓低形成に伴う脾機能低下症例に多く認められる赤血球内のHowell-Jolly小体は本症例では認めなかった。内部には直径13mm程度の新しい出血巣があった。この部分は組織学的に広範な出血，壊死を認め，正常な脾組織が認められなかった（図3 a）。脾柱の増生や繊維化は認めなかった。出血壊死巣にはグラム陽性球菌が散在性に見られるが好中球の集簇は認めなかった（図3 b）。リタングステン酸ヘマトキシリン（PTAH）染色でフィブリン血栓を多数認めた。

【肝臓】肝組織内には巣状の壊死が散在しており，他の臓器と対照的に壊死の中にグラム陽性球菌は見られず，多数の好中球の浸潤を認めた（図4）。

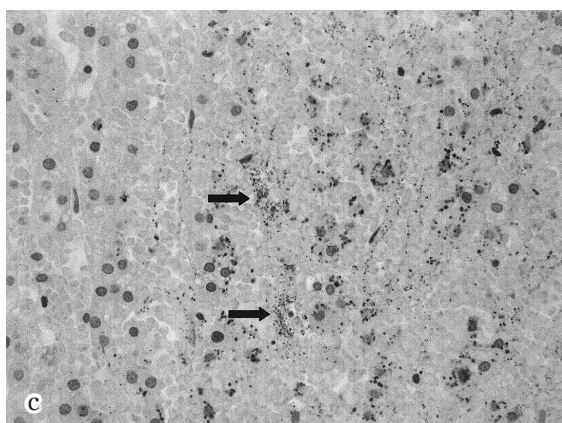
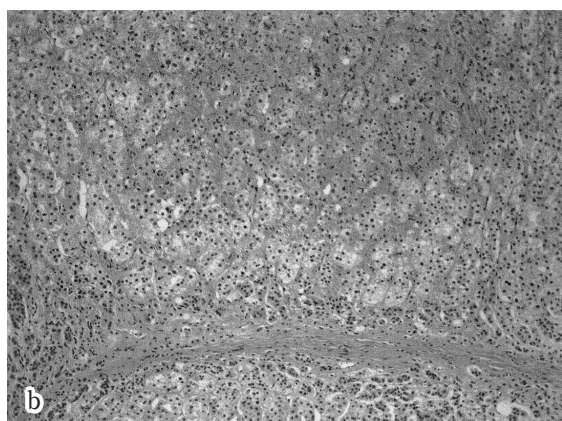


図2

- (a) 剖検時の副腎断面：両側副腎に広範な出血を認める。
- (b) 副腎HE染色（×40）：写真上部においては副腎組織が出血，壊死に陥っているが，写真下部においては正常組織の残存が見られる。
- (c) 副腎グラム染色（×200）：グラム陽性球菌の集簇（矢印）を認める。好中球浸潤はみられない。

PTAH染色では，グリソン鞘内の動脈内にフィブリン血栓を認めた。

【腎臓】尿細管上皮の壊死，変性があり，間質の浮腫や所々に出血が見られた。糸球体に糖尿病性変化は認めず，ほぼ正常の形態が見られた。糸球体毛細

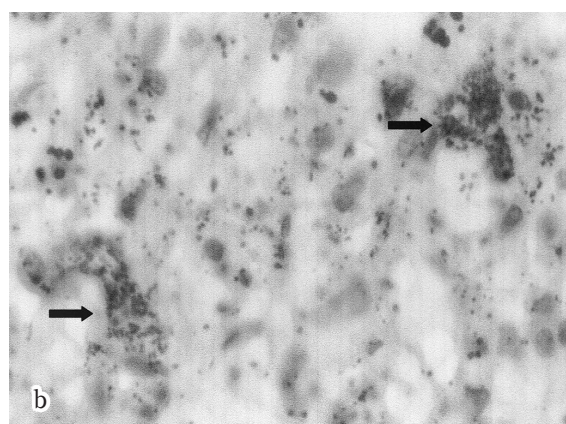


図3

- (a) 脾臓HE染色（×40）：広範な出血，壊死を認める。
- (b) 脾臓グラム染色（×400）：グラム陽性球菌の集簇（矢印）を認める。

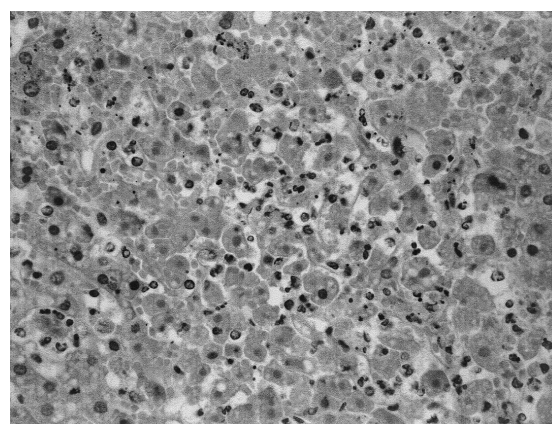


図4

肝臓HE染色（×200）：肝組織内には巣状の壊死が散在しており，球菌は見られず，多数の好中球浸潤を認める。

血管系蹄などの血管内にはグラム陽性球菌を認めるが実質内への出現は見られなかった。

【肺】両肺とも下葉において，肺胞壁の毛細血管が著明に拡張して，うっ血を呈していた。炎症細胞は認めないが，肺胞壁にはグラム陽性球菌が散見された。

【脾臓】脂肪浸潤が著しく実質は減少していた。ランゲルハンス氏島は所々に大きなものがみられるが、その中の細胞は胞体が萎縮、変性し、一部では線維化していた。

【心臓】心筋の求心性肥大を認めた。心筋細胞の肥大、核の肥大を認めた。心筋の錯綜構造、叢状繊維化は見られなかった。

【骨髄】造血細胞密度30-40%程度の軽度低-正形成性骨髄である。特に顆粒球系の低形成が目立っていた。

その他の組織には著変を認めなかった。

臨床所見及び病理学的所見から、本症例の病態はグラム陽性球菌感染に伴う敗血症、両側副腎出血・壊死 (Waterhouse-Friderichsen症候群) であると診断した。

考 察

Waterhouse-Friderichsen症候群は、発熱、チアノーゼ、皮下出血斑、ショックを主症状に、多くは24時間以内に死亡に至る稀な疾患である^{1, 2)}。本症例は発症からの経過が早く、肺炎などの所見も乏しかったため、診断の鑑別、確定をする間もなく、急速に全身状態が悪化し死亡した。血液検査では敗血症ならびに播種性血管内凝固症候群 (DIC) を示唆する所見であった。PT, APTTの著しい延長、血小板減少の確認後、患者の状態が急速に悪化したためFDPやDダイマー、フィブリノゲンなどを測定することが出来なかったが、本症例では白血球減少、出血傾向などの血液検査所見および臓器のうっ血、フィブリン血栓、腎臓出血などの剖検所見からDICを合併した可能性が高い。病理解剖での主な所見としては両副腎に認められた広範な出血および肺、脾臓、腎臓でみられたグラム陽性球菌の集簇であった。さらに血液培養で肺炎球菌が検出されたことから、本症例は肺炎球菌感染症による敗血症に急性の副腎皮質機能不全を合併したWaterhouse-Friderichsen症候群と診断した。また、入院翌日の採血において血糖が21mg/dlという著しい低値となったことも急性副腎不全の所見に一致する。原発感染巣については剖検組織においても同定することが出来なかった。また肺、脾臓、副腎、腎臓ではグラム陽性球菌

が認められたにも関わらず、好中球の浸潤がまったくみられなかった。感染臓器において好中球の遊走が認められなかったという所見は過去にも報告された症例では確認できなかった。好中球の浸潤がみられなかった理由としては、敗血症性ショックに伴う血球減少および劇症型の感染症であったため、好中球が各臓器に遊走することが出来ず、細菌の増殖を制御出来なかったからと考えられる。Waterhouse-Friderichsen症候群においては、副腎出血が特徴的である。本症では、副腎皮質刺激ホルモンが多く分泌されることで、副腎の血流が増加し、かつアドレナリン量が多くなることで副腎の静脈での血小板凝集が促進され、副腎の静脈圧が高まり出血しやすくなるといわれている¹¹⁾。

Waterhouse-Friderichsen症候群は主に髄膜炎菌が原因菌であることが多いが^{1, 3)}、その他の菌でも生じることが知られており^{4, 7)}、緑膿菌群、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌などによって引き起こされることもある。また、劇症型の経過をたどり、原発感染巣が不明のまま死亡にいたることも稀ではない。本症例でも明らかな原発感染巣、感染経路は同定できなかったが、血液培養と病理解剖所見から肺炎球菌感染による敗血症であったと考えられた。肺炎球菌感染が重篤化する原因としては摘脾後^{8, 9, 10)}、糖尿病を有することなどが挙げられる。本症例では高齢に加えて糖尿病の既往があり、入院前のHbA1cは6%台で推移しており概ねコントロールは良好であったが、脾臓も50gと軽度の低形成であったため、肺炎球菌感染時の肺炎球菌莢膜多糖体抗体産生など本来の機能を十分に果たしていなかった可能性が考えられる。

本症例は剖検によってWaterhouse-Friderichsen症候群の診断を下すに至ったが、実際には急激な経過で死亡した非剖検例の中には、少なからず本症候群と考えられる症例が含まれるものと推測する。本症候群の診断においては近年では超音波検査や腹部CT検査の進歩により比較的早期の診断も可能になっており、経過が急速な重症感染症では積極的に副腎出血を疑うことで診断が得られる可能性が高まる。単純CTでは両側副腎の腫大および内部の不規則な高吸収域が認められる⁴⁾とされる。急性副腎不全の診断が得られれば、感染症のコントロールと並行して副腎不全に対して早期のステロイド投与が可

能となり，救命の可能性も高まると考えられる。また脾臓低形成高齢者と同様に摘脾後の高齢者においても，本症例の危険性を考え適切な診断，治療を行うことが望まれる⁹⁾。本症例においては原因菌が肺炎球菌であったことを考慮すると，肺炎球菌尿中抗原迅速キットを用いることで早期の診断が可能であったかもしれない。また肺炎球菌はWaterhouse-Friderichsen症候群の原因菌であるだけでなく，市中肺炎の原因菌としても重要である。近年肺炎球菌ワクチンの接種が推奨されており，耐性化の進む肺炎球菌に対して，感染予防の観点からワクチン接種の重要性が増していると考ええる。

結 語

糖尿病に加え軽度の脾臓の低形成を認める高齢者において，病理解剖によって診断が確定した劇症型肺炎球菌感染症による，Waterhouse-Friderichsen症候群という稀な症例を経験したので報告した。本症例は第110回山口大学医学会学術講演会において報告した。

引用文献

- 1) Fox B. Disseminated intravascular coagulation and the Waterhouse-Friderichsen syndrome. *Archv Dis Child* 1971 ; **46** : 680-685.
- 2) カラー ルービン 病理学. エマニュエル・ルービン編, 西村書店, 東京, 922-927.
- 3) 西順一郎, 宮田晃一郎. Waterhouse-Friderichsen症候群. *小児科診療* 2001 ; **64** : 358.
- 4) 赤坂 理, 金子 卓, 阿南英明, 家本陽一. 脾臓低形成例に発症した肺炎球菌によるWaterhouse-Friderichsen症候群. *日救急医学会誌* 2007 ; **18** : 143-148.
- 5) 小林正直. 著明な高サイトカイン血症を呈したWaterhouse-Friderichsen症候群の1例. *日救急医学会誌* 1998 ; **9** : 545-550.
- 6) Hamilton D, Fowerker HJ, Gresham GA. Waterhouse-Friderichsen syndrome as a result of non-meningococcal infection. *J Clin Pathol* 2004 ; **57** : 208-209.
- 7) Adem PV, Montgomery CP, Husain AN, Koogler TK, Arangelovich V, Humilier M, Boyle-Vavra S, Daum RS. Staphylococcus aureus Sepsis and the Waterhouse-Friderichsen Syndrome in children. *New Engl J Med* 2005 ; **353** : 1245-1251.
- 8) Okabayashi T, Hanazaki K. Overwhelming postsplenectomy infection syndrome in adults -a clinically preventable disease. *World J Gastroenterol* 2008 ; **14** (2) : 176-179.
- 9) 御村光子, 久米田幸弘, 森岡時世, 渥美 剛, 上野洋男. Waterhouse-Friderichsen症候群を合併した脾摘後重症感染症の1症例. *日救急医学会誌* 1994 ; **5** : 399-402.
- 10) 沖永功太, 飯沼久恵. 脾摘後敗血症 (脾摘後重症感染症). *救急医* 2003 ; **27** : 1673-1677.
- 11) 脇 昌子. 別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズNo 1 内分泌症候群, 第2版, 日本臨牀社, 大阪, 2006, 566-569.

A Case of Waterhouse-Friderichsen Syndrome by Fulminant Pneumococcal Infection with Hypoplastic Spleen and Diabetes Mellitus

Gaku FUKAMITSU, Mayumi KOGA¹⁾, Toru KAWAOKA,
Kunio ARIYOSHI²⁾, Tokuhiko ISHIHARA³⁾ and Rie ODA³⁾

Department of Surgery, Ube Industries Central Hospital, Nishikiwa-ku, Ube, Yamaguchi 755-0151, Japan

1) Pediatrics, Ube Industries Central Hospital, Nishikiwa-ku, Ube, Yamaguchi 755-0151, Japan

2) Internal Medicine, Ube Industries Central Hospital, Nishikiwa-ku, Ube, Yamaguchi 755-0151, Japan

*3) Pathology I. and Radiological and Pathological Sciences, Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

A 72-years old man suffered from diabetes mellitus visited and was admitted to our hospital because of fever, abdominal fullness and mild consciousness disturbance. The consciousness and respiratory condition worsened rapidly on the next day. Leukopenia, abnormal clotting parameter and low platelet count suggested the contraction of severe infection and disseminated intravascular coagulation (DIC). Despite of intensive care, he died in 24 hour after the admission. On microbiological investigation, *Streptococcus pneumoniae* was detected in his blood. The autopsy revealed a massive adrenal haemorrhage, aggregation of Gram positive bacteria without infiltration of neutrophils in multiple organ and hypoplasia of the spleen. Splenic dysfunction or diabetes mellitus is known as a risk factor of severe bacterial infection. This case of death was given as acute pneumococcal infection and adrenal haemorrhage result from the infection, which is usually regarded as Waterhouse-Friedrichsen syndrome. This is most frequently seen as a result of meningococcal infection, it is seen in the case of other bacterial infection. This case is a rare report of Waterhouse-Friderichsen Syndrome induced from pneumococcal infection with hypoplastic spleen and diabetes mellitus.