

術後紅皮症の3剖検例

—臨床的並びに病理学的検討—

東京女子医科大学 第二病理学教室

教授 カジタ 梶田 アキラ 昭・モリモト 森本紳一郎・ホンダ 本多 タダミツ 忠光・トヨダ 豊田 ミツヤス 充康

シマダ 嶋田 マコト 誠・サトウ 佐藤 アキト 昭人・フジナミ 藤波 ムツヨ 睦代

東京女子医科大学 皮膚科学教室

教授 ヒダノ 肥田野 アキラ 信・ヤマシタ 山下 ノリコ 典子・ミズグチ 水口 ミチ 美知

(受付 昭和59年8月1日)

はじめに

著者らがさいきん経験した3例の剖検例で、各種の手術後に紅皮症が出現したという共通点をもつものがあつた。ここでこれらの例についての臨床・病理解剖学的な所見を要約して述べ、いわゆる術後紅皮症の検討に当っての一資料としたいと考える。

症 例

1. 各例の要約

各例について臨床経過、主な剖検所見(とくに肺、肝、腎、骨髓、皮膚)を記載する(表1)。

第1例(出所 心研内科, 剖検#7931, 52歳男子)

臨床経過

1979年2月7日、部分的肺静脈還流異常に対す

表1 3例の経過と検査成績

	第1例	第2例	第3例
	52歳男	60歳男	58歳男
原疾患	肺静脈還流異常	狭心症	食道癌
手術	心内血行再建	A-C bypass	食道切除吻合 頸部リンパ節郭清
麻酔	N ₂ O ハロセン	N ₂ O ハロセン	N ₂ O ハロセン
術後			
皮疹	7日	11日	12日
発熱	10日	10日	12日
死亡	19日	23日	23日
白血球/mm ³			
術前	5200	5200	4700
発病時	2800	2900	2800
末期	700	100	100
血小板(万)	7	6	0.3

Akira KAJITA, M.D., Shinichiro MORIMOTO, M.D., Tadamitsu HONDA, M.D., Mitsuyasu TOYODA, M.D., Makoto SHIMADA, M.D., Akito SATO, M.D., Mutsuyo FUJINAMI, M.D., [Department of Pathology (Director: Prof. Akira KAJITA)], Akira HIDANO, Noriko YAMASHITA and Michi MIZUGUCHI [Department of Dermatology (Director: Akira HIDANO)]: Three autopsied cases of postoperative erythroderma.

る手術施行，術後，抗生剤としてピクシリン（アンピシリン），パニマイシン（硫酸ジベカシン）投与．2月14日全身に紅斑出現，パニマイシンの投与を中止した．2月16日より発熱，19日ピクシリン中止．この頃より血清 GOT, GPT, LDH, アルカリフォスファターゼ値上昇．かつ黄疸が現われた．2月23日精神障害（譫言）が加わり，白血球減少（22日 $2,800/\text{mm}^3$ ）．24日，呼吸困難，血圧低下，乏尿，意識消失．紅斑はニコルスキー現象陽性であった．無尿となり，腹膜透析を行なったが，26日（術後19日）死亡．

病理学的所見

肺（重量の記載なし）：強い気道感染が認められ，細気管支腔を中心にカンジダおよびグラム陽性球菌感染が証明される．肺実質にはうっ血，浮腫，出血が著明．小血管内に少数のフィブリン血栓．

肝（1,500g）：肝細胞の巣状壊死（主として小葉中心），グリソン鞘の軽度の細胞浸潤および線維化．Disse腔の拡大（浮腫を示す），星細胞の動員などがみられる．

腎（左200g, 右210g）：うっ血，皮質内の巣状出血，髓近傍域の浮腫．糸球体内血栓の所見はない．

骨髄（腰椎）：低形成性，とくに赤芽球，顆粒球系の減少著明．

口蓋扁桃，消化管にも潰瘍が多発しており，食道の潰瘍には真菌（カンジダ）感染が証明された．

皮膚：表皮は萎縮し，表皮細胞の配列が乱れ，基底細胞に軽度の空胞変性を認める．真皮も薄く，浅層に著明な血管拡張があるが，細胞浸潤はほとんどない．

第2例（出所 心研外科，剖検#8282，60歳男子）

臨床経過

1979年7月より狭心症性の症状があり，12月21日A-Cバイパス手術施行，術後の経過は良好であったが，12月31日突然発熱（ 39°C ），以後高熱が続いた．80年1月3日より抗生剤ピクシリンS（アンピシリンナトリウム＋クロキサシリンナトリウム）からケフリン（セファロチンナトリウム）に変更（翌日中止）．4日，GOT, GPT, LDH 値上昇．全身の紅斑が著明となり，8日には意識昏迷，

白血球減少（ $300/\text{mm}^3$ ，分節球26%）．全身状態悪化し，1月13日（術後24日）死亡した．

病理学的所見

肺（左750g, 右1,000g）：出血，フィブリン析出，浮腫など広汎な急性滲出．グラム陽性球菌，グラム陰性桿菌，真菌（カンジダ）感染が証明される．

肝（1,520g）：小葉中心域に類洞の拡張，肝細胞の萎縮，浮腫など，一般に変化は軽いが，遷延性うっ血に急性変化が加わったものと思われる．肝動脈壁がやや肥大性．

腎（左200g, 右200g）：間質の強い浮腫，ショック性と思われる．尿細管上皮については変性が疑われるが死後変化がおこっており，判定困難．

骨髄（腰椎）：低形成性．細網細胞，リンパ球などが認められるが，一般に造血マトリックスの減少著明．

皮膚：表皮細胞の配列は乱れ，基底細胞の空胞変性があり，表皮下水疱を作っている．真皮では浅層の血管拡張が著しく，血管周囲性リンパ球浸潤とヘモジデリン沈着も認められる．

第3例（出所 消化器外科，剖検#9321，58歳男子）

臨床経過

1982年3月，固形物の通過障害が出現し，6月24日，中部食道癌（中分化性扁平上皮癌）として右開胸，胸部食道全摘．胸壁前胃管食道吻合術を行なった．術後抗生剤として，トブラシン（トブラマイシン），シオマリン（ラタモキセフ・ナトリウム）が投与されていた．7月5日，ガストログラフィン（アミドトリゾ酸）で消化管透視，翌6日から胸腹部に赤色皮診，ヨードに対する過敏反応を疑い治療したが，7月8日ころから皮疹は頭部から足背にまでひろがり，高熱を伴った．白血球（顆粒球系）減少．7月13日には白血球数 $100/\text{mm}^3$ （リンパ球84%，異型リンパ球16%），血小板3,000．14日腹部の皮診は僅かに消失傾向を示す．落屑，表皮剥離著明．7月17日（術後23日）死亡．

7月8日から16日までの間にプレドニン（プレドニゾロンコハク酸ナトリウム）約1,000mg．7月上旬以降投与された抗生剤は，上述の他，クラフォラン（セフォタキシム・ナトリウム），ホスミン

(ホスホマイシン), 硫酸アミカシン, ファンギゾン(アムホテリシンB)などである。

病理学的所見

肺(左650g, 右760g): 散在性の膿瘍形成を伴う急性肺水腫・出血が広汎に認められる。化膿部を中心に, グラム陽性球菌, グラム陰性桿菌, 真菌(アスペルギルス)が証明される。

肝(2,000g): 肝細胞の腫大, 脂肪化, 細胆管内胆汁うっ滞などがみられ, グリソン鞘域はやや拡大して線維化と軽度の細胞浸潤。

腎(左210g, 右210g): 間質の浮腫, 尿細管の拡張と共に遠位尿細管上皮の変性と思われる所見がある。

骨髄(腰椎): 造血系の著しい減少と支持細胞(細網細胞)の増加が認められる。

皮膚: 軽度の角質肥厚のほか表皮に著変は認めず, 真皮も軽度の血管拡張が認められるに過ぎない。

2. 小括

ここに記載したのは, 52歳から60歳にかけての中年ないし初老男子で, 基礎疾患は, 肺静脈還流異常, 狭心症, 食道癌とまったく異なるが, 3例とも, 手術後の経過中に紅皮症が発現してから急速に全身状態が悪化, 3週前後で死亡した点で共通している。

検査所見として, 紅皮症発症時に末梢血白血球は $3,000/\text{mm}^3$ 以下であり, 2~3日で $1,000$ 以下となる。白血球分類では顆粒球が著減し好酸球は消失, 血小板も減少する。一方, GOT, GPT, LDHの上昇はあるが病状と一致した経過は示さず, BUN, 血清クレアチニンは正常範囲である。

3例の剖検所見の内, 主な点をあげると次のごとくである。

肺には, 3例とも細菌および真菌感染を伴う激しい急性滲出が広汎に認められた。第1例では, 消化管潰瘍が多発しており, その一部にも真菌の感染が証明された。

肝はいずれも重量を増しているが, 組織像は必ずしも一様ではない。いずれにもなんらかの急性肝傷害が推測され, とくに第1例では薬剤性肝炎の疑いがあるが, はっきりしたことはいえない。

第2例はむしろ循環障害性の変化が主と思われる。

腎は各例とも腫大しており, ショック性の変化と思われる。しかしこれらの例で, 臨床的に腎機能不全は著明ではなく, この点の不一致は, いまの時点では説明が困難である。

骨髄はいずれの例でも著しい低形成を示している。

皮膚の変化は, 比較的激しい変化を示した第2例, ほとんど反応のみられない第3例, ほぼ中間の段階を示した第1例と, 3例でその程度に違いがあった。これは剖検時に採取した標本についての所見であり, 紅皮症の発症後の経過, 部位的な差などの因子が関わり合っていることが考えられよう。

なお第1例の肺小血管に少数のフィブリン血栓が発見されたが, 一般には, 撒布性血管内凝固を支持する所見はえられなかった。

考 察

術後紅皮症は, 要約すると, 大手術の術後7~12日で出現する高熱と紅皮症, 急速に進行する顆粒細胞減少症とすることができる。さらに詳述すれば, 中年以後の男子に多く, 消化器, 循環器, 泌尿器, 婦人性器等の手術後にほぼ全身皮膚の潮紅を呈するが, 水疱は生せず, 粘膜の症状も軽い。白血球減少は大量のステロイド, 白血球輸注にも反応せず, 発症後3週前後で死亡する¹⁾²⁾。

検査所見については白血球と血小板の減少以外, 一定の変化は認められず, 原因について種々検討されたが, 感染症(細菌, 真菌, ウイルス等), 重症薬物アレルギーのいずれを以てしても満足に説明できず, 今もって本態は不明といわざるをえない³⁾。

関連する疾患モデルとしていくつかのものをあげてみよう。

1) 急性 graft-versus-host 反応⁴⁾

骨髄移植(または抗腫瘍剤使用中の輸血)後7~21日で発症し, 下痢, 肝障害, 皮疹(斑状丘疹, 猩紅熱様紅斑, toxic epidermal necrolysis)を呈し, 8%が死亡する。皮膚の組織像では基底細胞の液状変性, 表皮下水疱, 表皮細胞の好酸性壊死

を有する satellite cell necrosis を示す。皮膚の浸潤細胞はほとんどが OKT 8 陽性 (cytotoxic/suppressor T 細胞) といわれている。経過、皮膚の組織学的所見など類似点もあるが、下痢、死亡率、血液像などで一致しない。

2) 敗血症性エンドトキシンショック

血圧下降と乏尿を中心としたショック、発熱、下痢、精神症状のほか全身の紅斑を呈することもあがるが、白血球は増加する。70%が72時間以内に死亡し、剖検上は急性尿細管壊死を特徴とする。これも血液像、腎障害などで一致しない。

3) toxic shock syndrome^{5,6)}

黄色ブドウ球菌の外毒素によるショック症状で、月経時腔タンポン使用のほか、手術後の発症もあり得る。紅皮症、高熱、頭痛、嘔吐を呈し、血液培養は陰性で血小板が減少するが、白血球は半数以上の例で増加する。血清 CPK, GOT, GPT, クレアチニンが上昇するが、死亡率は低い。剖検上肺のうっ血、水腫、腎のうっ血、出血が認められる。これも類似点は少なくないが、血液像、腎障害、死亡率などで一致しない。

以上、従来検討されてきた感染、薬物アレルギーのほか、最近注目されてきた3つの疾患モデルを比較検討してみたが、そのいずれも本症と部分的合致を示すものの、満足の説明を与え得るものではない。したがって、本症はそれら以外の機序によっておこる可能性も考えねばならない。

ここに記載した3例は、いずれも開胸を含む大手術を受け、1～2週後に高熱、紅皮症が発現し、白血球減少を伴ったもので、その経過はいわゆる術後紅皮症に相当している。これらの例で、予後を不良にした主要な器官病変としては、剖検上、まず肺炎の存在が指摘される。経過中の高熱も、これに関連しておこった可能性がもっとも大きい。いずれも病巢中に細菌、真菌が証明され、感染性性格の強いもので、免疫能の著しい低下を示

唆している。腎は各例でショック性的変化を示したが、おそらく肺変化と関連しておこった二次性の反応であろう。肝には薬剤性傷害を示す明らかな所見は得られなかった。骨髄は造血マトリックスの減少が各例で認められ、生前の白血球減少に対応している。なんらかの toxic な作用が想定されるが、具体的に指摘することは困難である。

ま と め

術後紅皮症の3例について臨床・病理学的事項を記載した。術後紅皮症については不明な点が多いが、関連する疾患モデルをいくつかあげ、本態、成因について考察を行なった。

剖検上共通してみられたもっとも著明な変化は、高度の感染性性格を示す肺炎の存在で、免疫能、抵抗性の低下を示す所見とみなされる。

薬剤傷害の可能性については、肝を中心に検討したが、その所見は一定せず、はっきりした結論に達しえない。

文 献

- 1) 浜口栄祐・長洲光太郎・木村信良・古味信彦・宮川昭平・宇都宮譲二・垣花昌彦・布施正明・若林玲：外科方面から見た術後紅皮症について—特に抗生物質耐性葡萄球菌との関係—。皮膚臨床 1 363～375 (1959)
- 2) 竹内 勝・今井利一：皮膚科的方面から見た術後紅皮症について。皮膚臨床 1 376～380 (1959)
- 3) 赤井 昭：いわゆる術後紅皮症について。皮膚臨床 5 745～753 (1968)
- 4) 藤井初美・木村鈴代・古川 敏・吉川治哉・赤尾幸博・佐尾 博：同種骨髄移植後に生じた GVHD の皮膚病変。皮膚臨床 26 375～382 (1984)
- 5) Bartlett, P., A.L. Reingold, D.R. Graham, D. S. Selinger G.W. Tank and K.A. Wichter-man: Toxic shock syndrome with surgical wound infections. J Amer Med Ass 247 1448～1450 (1982)
- 6) Paris, A.L., L.A. Herwaldt, D. Blum, G.P. Schmid, K.N. Shands, and C.V. Broome: Pathologic findings in twelve cases of toxic shock syndrome. Ann Intern Med 96(Part 2) 852～857 (1982)