

溶連菌感染症に続発した  
結節性紅斑の2症例

金沢大学医学部第三内科

藤田 信一◇ 杉山 達郎 舟田 久  
森 孝夫 原田 実根 服部 絢一TWO CASES OF ERYTHEMA NODOSUM SECONDARY  
TO STREPTOCOCCAL INFECTION

Shinichi FUJITA, MD, Tatsuro SUGIYAMA, MD, Hisashi FUNADA, MD,

Takao MORI, MD, Mine HARADA, MD and Ken-ichi HATTORI, MD

The Third Department of Internal Medicine, Kanazawa University, School of Medicine

**概要** 溶連菌感染症に続発したと考えられる結節性紅斑 (EN) の2症例を経験した。両症例ともENは上気道炎に罹患後1~2週間に出現し、紅斑の出現とはほぼ一致してantistreptolysin O値とantistreptokinase値の上昇がみられた。皮下結節の組織学的検索でもENの定型的組織像を呈していた。症例2では入院時に行なつた咽頭培養にてA群溶連菌8型が純培養状に分離された。PHAとstreptolysin O (SLO) の添加によるリンパ球幼若化反応を<sup>3</sup>H-thymidineのとりこみで、健康人を対照にして検討したところ、PHAによるstimulation index (SI) はENでは健康人よりも約50%低下していたが、SLOの場合にはEN症例で健康人よりもSIで1.5~3倍と高値を示したため、溶連菌感染症に続発したEN症例では、SLOに対する特異的細胞性免疫が成立していることが予想された。本症の治療はペニシリン剤と抗炎症鎮痛剤の併用が効果的で、とくに重症例ではステロイドホルモンの投与が著効を呈すると考えられた。

## はじめに

結節性紅斑erythema nodosum (以下ENと略) は種々の薬剤投与により発症するほか、結核、サルコイドーシス、癩、エルシニア感染症、潰瘍性大腸炎、Behçet病などの疾患に合併することが知られている。本症は、このような多種多岐にわたる原因により引き起こされる皮下脂肪組織のアレルギー性疾患として把握されているが、その発症機序はいまだ不明である。溶連菌感染症が明らかなtriggerとなつて発症するENの症例は極めて珍しい。われわれは最近、A群溶連菌による上気道

感染症に続発したと考えられるENの2症例を経験したので、溶連菌感染症とENの関係に若干の考察を加えて報告する。

## 症 例

症例1: [黒塗り], 63才, 主婦。

主訴: 発熱と下腿紅斑。

家族歴と既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 昭和51年8月18日頃より38℃台の発熱、咽頭痛と頸部リンパ節腫脹を認め、2日間CEX 1.0g/dとイブプロフェン1.0g/dの投与をうけた。約4日間で上記症状は消失したが、8月26日に右下腿伸側にくるみ大の硬結を伴う発赤に気付いた。その5日後には左下腿伸側にも同様の皮疹を認めるとともに、再び38℃台の発熱が出現し

〔昭和52年7月1日受稿〕

本稿の要旨は第94回日本内科学会北陸地方会(昭和52年2月19日)にて発表した。

てきた。両下腿の皮疹は徐々に数と径を増し、疼痛も増強してきたため9月1日精査のため当科へ入院した。

入院時現症： 体格中等，栄養良好。脈拍80/分，整，緊張良好，血圧110/68mmHg，呼吸数20/分，整。体温38.5℃，眼瞼結膜は軽度貧血様。左顎下部と右腓脛部にそれぞれ小指頭大と小豆大のリンパ節を各1個触知する。右下腿伸側は全体に赤く腫脹し，その中央に強い疼痛を伴う境界やや明瞭な直径約6cmの硬結を2個触知する。左下腿伸側にも直径約2cmの有痛性の紅斑性皮下結節を1個触知する。心・肺に異常なく，肝・腎・脾を触知しない。神経学的検査にも異常はなかつた。その他，眼科的，産婦人科的検索でも異常は認められなかつた。

入院時検査成績： 表1に示したように，好中球増多，血沈高度促進，CRP強陽性， $\alpha_2$ -glの増加を呈し，急性炎症を示唆する所見であつた。なお，antistreptolysin O (ASLO) は333 Todd単位で，antistreptokinase (ASK) は10,240倍と上昇していた。しかし，頻回に行なつた咽頭培養からA群溶連菌を分離できなかった。また，紅斑部をツベルクリン針で少々突き刺し，これを血液寒天に穿刺したが培養陰性であつた。なお，PHA (phytohemagglutinin) とSLOによるリンパ球の幼若化作用を微量全血法<sup>1)</sup>により測定し，表2に示した。SLO原液(Latex-ASL Reagent, Behringwerke)は仕様書に従つて調整し，その種々の量を用い

Table 2. Lymphocyte response to PHA and SLO. (whole blood culture method).

	Normal		Case 1		Normal		Case 2	
	c.p.m. <sup>*</sup>	S.I. <sup>**</sup>	c.p.m.	S.I.	c.p.m.	S.I.	c.p.m.	S.I.
Control	355.9	—	349.6	—	273.3	—	234.7	—
PHA 0.5 $\mu$ l	24213.6	68.0	11555.8	33.1	29613.2	77.7	15971.0	37.3
SLO <sup>***</sup> 1 $\mu$ l	386.3	1.1	469.6	1.3	551.0	2.2	1560.5	6.7
1 2 $\mu$ l	327.3	0.9	541.8	1.5	474.0	1.7	1412.7	6.0
1 4 $\mu$ l	290.7	0.8	639.4	1.8	456.2	1.7	879.7	3.8
1 8 $\mu$ l	421.8	1.2	626.3	1.8	660.2	2.4	1322.2	5.6
1 16 $\mu$ l	400.8	1.3	705.3	1.7	497.0	1.8	1114.3	4.8

\* Count per minute.

\*\* Stimulation index.

\*\*\* SLO solution was prepared according to the direction of Latex-ASL Reagent (Behringwerke)

た。この結果，PHAに対する反応はstimulation index (SI) で対照と比較して明らかに低下していたが，SLOに対する反応は対照とほとんど差がみられなかつた。さらに，針反応は陰性であつた。

入院後経過 (図1)： 入院当初，右下腿の炎症症状が強いため丹毒ないし蜂巣織炎を疑つてCEZ 2.0g/dの投与を開始した。翌日より母指頭大ないしくるみ大の硬結を伴う紅斑が両側膝関節部，両側大腿伸側部にもそれぞれ1個ずつ出現した。これらの紅斑は皮下に硬結を伴い，主に下腿伸側に対称性に出現し，潰瘍や水泡形成はみられなかつた (写真1)。このため，ENを疑つて皮膚生検を施行した。その組織像は皮下脂肪織の小葉間結合織の肥厚と，皮下脂肪織の各所に小病巣が散在し，その部位の小血管は浮腫状で周囲にリンパ球と組織球が集合してみられ，定型的なENの組織所見を呈していた (写真2)。入院5日後に紅斑は右殿部にも出現し，ASLOは1,250 Todd単位と著明に上昇した。咽頭部の溶連菌感染症に続発したENと考えて，AM-PC 1.0g/dの投与に変更したところ，翌日より下熱傾向を示したものの，紅斑の改善はみられなかつた。AM-PCの投与を7日間で中止すると再び38℃の発熱とともに紅斑の増悪がみられ，さらに右足関節痛も訴えるようになった。AM-PCの再投与により下熱し，関節痛も軽減した。しかし，右下腿の腫脹，熱感が軽度ながら持続したためステロイドホルモン (STH) を投与したところ症状は劇的に消失し，STH中止

Table 1. Laboratory findings on admission.

	Case 1	Case 2		Case 1	Case 2
Blood			TPHA test	(-)	(-)
Hb (%)	11.0	10.3	ASLO (Todd unit)	333	833
RBC	348x10 <sup>6</sup>	347x10 <sup>6</sup>	ASK	1:10240	1:10240
Ht (%)	30	32	S-Protein** (mg/dl)	7.3	7.4
WBC*	15900	7200	Liver function test	normal	normal
Urinalysis			BUN	17	9
protein	(-)	(+)	s-Creatinine (mg/dl)	0.9	1.0
sugar	(-)	(-)	s-Electrolytes	normal	normal
sediments	normal	normal	Mantoux reaction(mm)	3x4	14x18
ESR (mm/hr)	130	140	Chest X-ray	normal	normal
CRP	6+	6+	ECG	1	1
RA test	(-)	(-)			

\* Marked neutrophilia with shift to the left.

\*\* Levels of  $\alpha_2$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -globulins were increased.

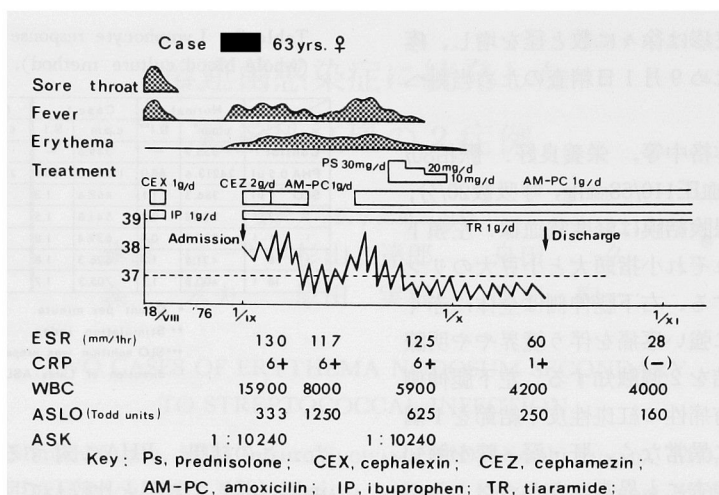


Fig 1. Clinical course of case 1.

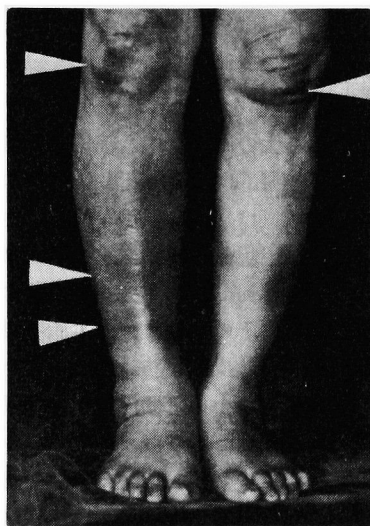


写真1. Erythemanodosum (arrows) on admission (case 1).

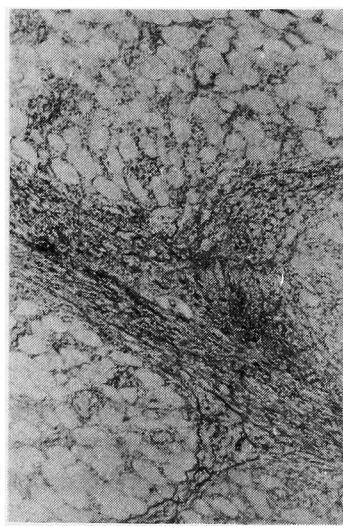


写真2. Skin biopsy specimen, showing nonspecific inflammation of subcutaneous adipose tissue (Azan stain, case 1).

後も症状の増悪や再発はみられなかった。

症例2: 49才, 主婦。

主訴: 発熱と下腿紅斑。

家族歴と既往歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 昭和51年11月12日頃より39°Cの発熱, 咽頭痛を認めるようになった。近医にて顎下リンパ節腫脹と扁桃の腫大を指摘され, CEX 0.5g/dの投与を受けた。翌日, 症状が消失したた

め薬剤の服用を中止した。11月16日頃より右下腿伸側のくるみ大の発赤に気付いたが放置していた。その4日後に再び39°Cの発熱とともに発赤が左下腿, 両側肘関節部にも出現したため11月27日精査のため入院した。

入院時現症: 体格中等, 栄養良好。脈拍76/分, 整, 緊張良好, 血圧120/70mmHg, 呼吸数20/分, 整。

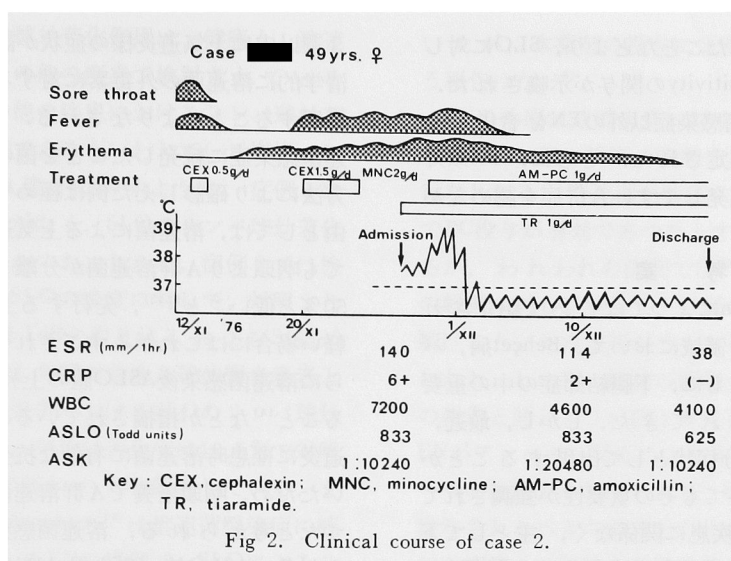


Fig 2. Clinical course of case 2.

体温37.8℃，扁桃の腫脹はないが，咽頭は全体に発赤し，浮腫状である．両側頸下部に小指頭大のリンパ節を1個ずつ触知する．両側下腿は全体に発赤，腫脹し，くるみ大から鶏卵大の痛性硬結をほぼ対称性に2～3個ずつ触れる．右膝関節上部，両側肘関節伸側部にも直径約2～3cmの紅斑性皮下結節を1～2個ずつ触知する．心・肺に異常なく，肝・腎・脾を触知しない．神経学的検査でも異常はみられなかつた．その他，眼科的，産婦人科的検索でも異常は認められなかつた．

**入院時検査成績：**表1に示したように，症例1と同様の所見を呈していた．ASLOは833 Todd単位，ASKも10,240倍と上昇していた．咽頭培養ではA群溶連菌をほぼ純培養状に分離し，抗T血清（東芝化学）による血清型別<sup>2)</sup>で8型と判明した．症例1と同様に，PHAおよびSLOのリンパ球幼若化作用を<sup>3</sup>H-thymidine (TdR)の取り込み率で測定し表2に示した．PHAに対する反応は対照と比較して低下していたが，SLOに対する反応では添加したすべての濃度のSLOに対して，対照よりも明らかに高い<sup>3</sup>H-TdRの取り込みおよびSI値がえられた．なお，針反応は陰性であつた．

**入院後経過：**上述の症例1での経験から溶連菌感染症に続発したENを最初に考え，経過をみ

ることにした．結節部の生検による皮膚所見は症例1と同様に皮下脂肪組織の非特異的炎症像を呈していた．治療は，咽頭培養で溶連菌が分離されたためAM-PC 1.0g/dの投与を開始した．投与3日目より下熱傾向を示したものの紅斑の改善はみられなかつた．本症例では，抗生薬と抗炎症鎮痛剤の併用投与で紅斑は次第に消退し，STHを使用することもなく全経過約1カ月で軽快した．なお，本症例で入院時蛋白尿をみたが，尿沈渣に異常なく，その後の検尿でも全く異常がみられなかつたことなどから熱性蛋白尿と考えられた．しかし，腎生検が施行されていないため，軽い糸球体腎炎の合併も否定できないと思われた．

#### 症例小括

両症例とも，紅斑性皮下結節の性状，組織所見よりENと診断された．また，上気道感染が先行していること，ASLOやASKが有意に上昇していること，ペニシリン(PC)投与が発熱，関節痛などの軽減に有効と思われたことなどからENは溶連菌感染症に続発したことが強く示唆された．また，表2に示したように測定したすべてのSLOの濃度に対して，リンパ球の<sup>3</sup>H-thymidine (TdR)とりこみ率<sup>2)</sup>は対照と比較してstimulation index (SI)で1.5～3倍と高値を示し，特に症例2では

著明な上昇がみられたことなどより、SLOに対して成立したhypersensitivityの関与が示唆された。両症例とも、溶連菌感染症以外のENを合併しやすい疾患の存在は否定された。さらに、EN以外の溶連菌感染症に続発しやすい合併症を認めなかった。

### 考 案

ENは1798年Willanによつてはじめて紹介されて以来、主に皮膚科領域において、Behçet病、バザン硬結性紅斑とともに、下腿結節症の中の重要な疾患として注目されてきた。しかし、最近、ENが各種疾患の部分症状として出現することから、内科領域においてもその重要性が強調されている<sup>9)4)</sup>。ENは基礎疾患に関係なく、主として下腿伸側に対称性に生ずる有痛性あるいは無痛性の皮下結節で、20～50代の女性に好発し、多くは約1カ月で自然消失するのが特徴である。皮膚科外来新患におけるENの頻度は0.2～0.3%といわれている<sup>5)</sup>。

ENの基礎疾患ないし誘因として上述の如く多くのものが報告されているものの、原因不明のものが大部分である<sup>6)</sup>。従来より、欧州ではサルコイドーシスに合併した例が数多く報告されているが、本邦においては結核によるものが多いとされている<sup>7)</sup>。ENの基礎疾患のなかで、溶連菌感染症の占める割合は7～50%<sup>8)9)</sup>と報告者によりかなり異なっている。Löfgren<sup>4)</sup>は抗生薬の普及により最近では溶連菌感染症に続発するENの症例は極めてまれであると述べているが、Reeceら<sup>10)</sup>はENの重要な基礎疾患として溶連菌感染症、次いで結核、サルコイドーシスを挙げている。一方、溶連菌感染症の続発症のなかでENをみると、その発症についての報告はほとんどない。Wannamakerの著書<sup>11)</sup>にはENについての記載はなく、Dubosらの“Bacterial and Mycotic Infections of Man”の第4版<sup>12)</sup>にもわずかに触れられているにすぎない。

ENに先行する溶連菌感染症の診断は一般に咽頭培養により溶連菌を分離したり、ENの発症前

3週以内に上気道炎様の症状が認められたり、血清学的に溶連菌の外毒素に対する抗体価の上昇を証明することによりなされる。しかし、ENが溶連菌感染症に続発したことを菌の分離やその他の方法により確診しえた例は極めて少ない。この理由としては、溶連菌による上気道感染症が疑われても咽頭よりA群溶連菌が分離される頻度は32～50%と低いこと<sup>9)13)</sup>、先行する上気道炎の症状が軽い場合にはこれがみすごされやすいこと<sup>13)</sup>、さらに溶連菌感染後ASLO値の上昇しない場合もあること<sup>14)</sup>などが指摘されている。症例1では上気道炎に罹患時溶連菌に有効な抗生薬が投与されていたため、咽頭培養でA群溶連菌を分離できなかったと考えられる。溶連菌感染症の続発症患者を対象にASLO値(250 Todd単位以上)とASK値(2,560倍以上)の陽性率を検討した大島ら<sup>14)</sup>の報告によると、ASLO単独の場合の陽性率は74.2%、ASLOとASKの併用では96.8%と高率に溶連菌感染症が先行したことが証明されるとして、ASLO値に加えてASK値同時測定の有用性を強調している。症例1でASLO、ASKが高値を示したことから溶連菌感染症が先行したことはまちがいないと思われる。症例2においてA群溶連菌8型を分離することができたが、これまでA群溶連菌の菌型とENの関係を論じた報告については、わずかにKibel<sup>15)</sup>がある特定の型を有する溶連菌がENの発症に関与している可能性を示唆しているだけである。今回、われわれがA群溶連菌8型を分離したことは、溶連菌感染症の続発症と菌型との関係を知る上で貴重な症例と思われる。なお、本症例で宮本<sup>2)</sup>の方法で作製したT抗原を用いて、Widal法に準じて血清凝集素価を測定したところ、経過中に128倍から512倍と有意の上昇がみられたことも、本菌による感染を強く示唆した。

A群β-溶連菌が産生する溶血素にはSLOとSLSがあり、SLSはリンパ球に対して非特異的刺激作用を有することが知られている<sup>16)17)</sup>。Hirschhornら<sup>16)</sup>の検討によると、SLSはPHAに匹敵するリンパ球幼若化作用を示す成績が報告されている。一

方、SLOのリンパ球幼若化作用は、健康人、溶連菌感染症およびその他の疾患で検討されているが、健康人、その他の疾患におけるリンパ球幼若化率は比較的低率であるといわれている<sup>16)18)</sup>。われわれの成績では表2に示すように、症例1は対照とほとんど差がなく、SLOのリンパ球幼若化作用は認められなかつた。しかし、症例2では検討されたすべてのSLOの濃度に対して、対照よりも明らかに高い<sup>3</sup>H-TdRの取り込みおよびSI値が得られた。市丸<sup>18)</sup>も8例の急性糸球体腎炎患者と1例のリウマチ熱患者におけるSLOのリンパ球幼若化作用を検討し、平均幼若化率は12.5%で対照の5.0%より有意に高かつたと報告している。また、最近、Moskalewska<sup>19)</sup>は溶連菌感染症に続発したと考えられるENの症例で、SLOによるリンパ球幼若化を検討し、対照より明らかに高い幼若化率を得たと報告している。さらに、幼若化率が疾患の活動性を反映していることを観察し、溶連菌に対するhypersensitivityが本疾患の病因である可能性を述べている。したがって、SLOによるリンパ球の幼若化は少なくともSLOに感作されたリンパ球が存在することを示唆し、このことは溶連菌感染症がENの発症に関与することを推定させる。SLOによるリンパ球幼若化は、感作されたリンパ球数によつて左右されることも予想される。症例1で明らかな幼若化がみられなかつたのはMoskalewska<sup>19)</sup>も指摘しているように、検討時期によるものと考えられ、経過を追つての観察が必要であつたと思われる。またPHAに対する反応性を検討すると、表2に示すように対照にくらべて明らかに低下していた。これは溶連菌感染症に続発したENの症例ではツ反陰性例が多いという報告<sup>10)</sup>とあわせて細胞性免疫能の低下が示唆される。症例2では、非特異的免疫能の低下した状態で、SLOに対する特異的細胞性免疫が成立していると考えられるが、この点については今後さらに症例の積み重ねと詳細な免疫学的検討が必要であらう。

なお、両症例ともにCEXが短期間投与されて

いたが、本薬剤の投与によりENが発症したという報告はない<sup>9)</sup>。

ENの治療は基礎疾患に対する治療はいうまでもなく、一般に局所の安静と抗炎症鎮痛剤の投与が行なわれる。溶連菌感染症に続発したENの症例でPC投与が有効であつたとする報告<sup>20)</sup>もみられるが、われわれの症例ではPC投与は急性期症状の軽減に対して有効で、紅斑の存在する間投与を続けると、その増悪がややおさえられるように思われた。しかし、紅斑の消失までの全経過は諸家の報告と同じように約1カ月を要した。これはENがアレルギー反応により発症することを示す一つの証拠とも考えられる。STHは重症の症例に投与されるべきであるといわれている<sup>10)</sup>。われわれも症例1の経験から紅斑部の熱感や疼痛の強い場合にはSTHを積極的に投与してもさしつかえないと考えている。

#### ま と め

溶連菌感染症に続発したと考えられるENの2症例を報告し、溶連菌感染症とENの関係について考察を加えた。

謝辞： 稿を終るにあたり、皮膚生検ならびに組織所見について御教示頂いた 本学皮膚科学教室福代良一教授に感謝致します。

#### 文 献

- 1) 溝口靖紘, 他: 微量の末梢血全血を用いるblastoid transformation および MIF 産生試験. 免疫実験操作法 A, 688, 1973.
- 2) 宮本 泰: レンサ球菌, A 群レンサ球菌の凝集反応による型別法. 臨床検査 13: 1085, 1969.
- 3) 柴田整一: 内科と皮膚科, 内科の立場からみたいわゆる結節性紅斑. 最新医学 21: 1689, 1969.
- 4) Löfgren S: The concept of erythema nodosum revised. Scand J Resp Dis 48: 348, 1967.
- 5) 長島正治, 他: 結節性紅斑様発疹について, その臨床と分類. 皮膚科の臨床 7: 250, 1965.
- 6) Rodnan GP (ed): Sec. 66 Erythema nodosum in primer on the rheumatic diseases. 7th ed. JAMA 224: 787, 1973.
- 7) 水野信行, 他: 顔面播種状粟粒性狼瘡および結節性紅斑と類肉腫症との関係. 皮膚科の臨床 6: 16, 1964.
- 8) James DG: Erythema nodosum. Brit Med J 1: 853, 1961.

- 9) Vesey CMR: Erythema nodosum. Brit J Der 71: 139, 1959.
- 10) Reece RM: Erythema nodosum. Amer Family Phy 13: 99, 1976.
- 11) Wannamaker LW, et al: Streptococci and strptococcal diseases. Academic Press, New York, 1972.
- 12) Dubos and Hirsch: Bacterial and mycotic infections of man. 4th ed, Lippincott, Philadelphia 1965, p. 381.
- 13) Favours CB, et al: Erythema nodosum. Arch Inter Med 80: 435, 1947.
- 14) 大島文雄, 他: キナーゼテストによる抗ストレプトキナーゼ値測定の臨床的意義. 内科 29: 941, 1972.
- 15) Kibel MA: Erythema nodosum in children. S Afr Med J 44: 873, 1970.
- 16) Hirschhorn K, et al: The action of streptolysin S on peripheral lymphocytes of normal subjects and patients with acute rheumatic fever. Proc Nat Acad Scie 52: 1151, 1964.
- 17) 阿部由明: リンパ球培養におけるストレプトリジンOの芽球形成作用に関する研究. 日血会誌 32: 96, 1969.
- 18) 市丸道人: Streptolysin O によるリンパ球幼若化現象. 九血会誌 21: 233, 1971.
- 19) Moskalewska K, et al: The lymphocyte transformation test with streptolysin O in the detection of hypersensitivity to streptococci in erythema nodosum. Przegl Der 59: 289, 1972.
- 20) 本間 真: 成人の結節性紅斑について. 皮膚病科雑誌 65: 100, 1955.