

Case13-2015:関節痛と皮疹を伴った27歳女性

Dr. Anne L. Piantadosi (感染症学) :

27才の女性が、関節痛と発疹のため、夏にこの病院の救急部門で診察されました。指、手と肩の関節痛、背中の痛み、首の痛みと眼窩後部の頭痛が出現していました。5日前に39.0°Cの発熱があり、寒け、吐き気、食欲不振、咽頭痛、眼の充血が見られました。膣、舌側の潰瘍、味覚の減少と首と鼠径部に柔らかいリンパ節腫脹が見られました。翌朝、彼女は右の前腕の発疹で目がさめました。発疹はピンク色、無痛性で掻痒感を伴い、凸凹しており蕁麻疹に似ていました。1時間以内に、発疹は彼女の体部と両腕と下肢まで広がりました。彼女は違う病院の救急部門で診察し、臨床症状に基づいてウイルス性のものと診断され家に帰宅しました。

次の日、患者の関節痛は持続して、彼女の指、手と肩だけでなく肘、膝、足首とつま先までおよんでいました。彼女の手首と手の腫脹でブレスレットと結婚指輪がはまらなくなりました。歯を磨いたとき、歯茎から簡単に出血しました。その夕方までには、彼女の熱、頭痛と発疹は、軽快しました。それから2日の間、関節痛は持続しましたが他の全ての徴候は引いていきました。病気の5日目に、新しいかゆみを伴う、紅斑性発疹が生じました。そして、彼女の手掌から始まって、上肢、胸部、腹部、背部、下肢まで広がりました。患者はイブプロフェンとジフェンヒドラミンを内服し、この病院の救急部門に現れました。

患者には、虫垂切除の既往がありました。彼女は毎日総合ビタミン剤を内服しており、アレルギー歴はありませんでした。彼女はニューイングランドの郊外の区域で夫と一緒に暮らして、化学エンジニアとして働いていました。病気の発症の3日前に、7日間の旅行からタークス・アンド・ケコス諸島に行っていました。彼女はビーチで時間を過ごして、そこで複数の蚊に噛まれました。彼女には夫がおり、アルコールは適量飲んでいて、煙草を吸わず、違法な薬の使用もなく、病人との接触もありませんでした。また自己免疫疾患の家族歴もありませんでした。

調査の結果、患者は健康にみえました。体温は36.4°C、脈拍69/分、血圧135/87mmHg、呼吸数18/分、酸素飽和度98%でした。手首と指関節を動かすと不快感があり、紅斑性の斑点状発疹が腹部、胸部、背部、上肢、下肢にありました。手掌にも発疹が及んでいましたが足底にはありませんでした。残りの身体検査は問題ありませんでした。2分半の腕への止血バンドの使用は、点状出血を促進しませんでした。腎機能テストの結果は正常でした。また電解質、カルシウム、リン、マグネシウム、ブドウ糖、全タンパク質、アルブミン、グロブリン、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンと直接のビリルビンの血中濃度は正常でした。更なる試験結果は、表1中で示されています。尿検査で透明な、黄色の尿で比重は1.011、pH 5.0、潜血、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩、アルブミン、ブドウ糖、ケトン類、ビリルビンとウロビリノーゲンは陰性でした。尿ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査は、陰性でした。

鑑別疾患

皮疹

3つの異なった発疹は、患者で顕著でした。最初の症状発現の時に、口腔内と膣に粘膜潰瘍が存在しました。熱の発症の直後に右の前腕から腹部、上肢と下肢まで早く蔓延していき48時間以

内におさまった、紅斑性で搔痒感を伴った発疹に注目しました。このパターンは、急性蕁麻疹と一致している場合があります。蕁麻疹は普通にみられ、時々ウイルス感染、薬物と食品と関係しているが、半数以上が原因不明です。発熱と最初の発疹軽快後の手掌から始まる発疹に注目しました。これらの発疹は、1つの診断に理想的につながります。

最初の鑑別診断を構築する前に、我々は他の主症状である、小中関節に及ぶ対称性多関節性関節痛を考えていこうと思います。

関節痛

患者は発熱を伴った非特異性の徴候を訴えました、しかし、彼女の最も注目すべき徴候は筋骨格の症状でした。彼女の指、手の関節の痛み、及び肩の後ろ、首の痛みは病気の1日目に生じました。更なる関節痛は、病気の3日目に、彼女の肘、膝、足首とつま先まで生じました。この患者の関節痛を評価することの第一歩は、関節痛と関節炎を区別することです。両方の単語が関節に局所化される痛みと言及するが、関節炎は関節滑膜炎からの熱感や浸出液、さらなる特定の構成要素と関係しています。そしてそれは動作の減少を引き起こします。手首と手の腫脹がこの患者にみられたが、腫脹は、関節を囲んでいる軟部組織で、関節自体のものではありませんでした。したがって、この患者の訴えは関節炎がない関節痛と一致しています、そしてこの区別は鑑別診断を狭めるのを助けてくれます。

リュウマチ性の疾患

患者の訴えはリュウマチ性疾患の発症を意味することができました。発熱、発疹、関節痛があれば、我々は全身エリテマトーデス (SLE)、急性リュウマチ熱、血清病と成人発症型スティル病を考慮しなければなりません。

病気が変幻自在な、異質な症状を伴うので、SLE の早めの診断は難しいです。このケースのいくつかの特徴が、関節炎なしの発熱、口腔潰瘍と関節痛で、SLE の診断と一致しているが、患者の現在の訴えは、SLE の必要な診断基準を満たしません。

患者の訴えはリュウマチ熱の小基準に当てはまります (発熱と関節痛)。しかし、主要なジョーンズ基準 (すなわち、大関節、心膜炎、輪状紅斑、皮下結節と舞蹈病を含んでいる関節炎) を満たす特徴がありません。

血清病は、免疫複合体に起因するタイプ III の免疫学的反応です。血清病の診断を受ける大部分の患者は発疹、発熱、関節痛または関節炎が存在します。しかし新しい薬を開始した 1 週後に血清病が一般的に起こり、この患者では新しい薬の服用はなされなかった。

さらに血清病患者において、全身症状がよくなる前に、関節痛は一般的におさまります。そして、逆のパターンがこの患者に起こりました。

成人発症型スティル病の訴えは初期に高熱、斑状皮疹、関節痛または関節炎を呈するので、十分考慮される。スティル病患者のおよそ 70%も、最初の訴えの一部として咽頭痛があります。白血球増加症は典型的に存在します、そして、この患者は通常の白血球数でした。また成人発症型スティル病は、除外の診断です。このように、我々は、鑑別診断を狭めるために更なる手掛かりを探さなければなりませんでした。

感染症

多くの感染症は、一般的に熱、皮疹、関節痛が現れ、そしてそのような感染症は、迅速な診断と治療が要求される。

汎発性淋菌感染 or 慢性髄膜炎菌血症は、古典的三主徴(多発性関節炎、腱鞘炎、皮膚炎)を呈する。

→(r/o) しかしながら、それらの皮疹は、典型的なものだとの嚢胞性病変を含み、そして多発性関節炎は通常なら中関節に影響を与え、また非対称性である。

ストレプトバチラス・モニリフォーミス(鼠咬症(熱を伴うものはヘーヴァヒル熱として知られている)の起炎菌)への感染は、発熱・皮疹・多発性関節炎を呈した患者では考慮すべきである。

→(r/o) だが病原体は血液培養で増殖するのが遅いため、診断の遅れが生じる可能性がある。数個の異なる皮疹は、ストレプトバチラス・モニリフォーミス感染と関係があるとの報告があるが、しかし、典型的な皮疹は腕や脚に出現する出血性小胞が特徴的であり、それらは本症例では出現しなかった。

ライム病は、ニューイングランドを夏に訪れた期間中に彼女の症状が発症した事をふまえると、この患者では考慮されるべきである。

→(r/o) しかし、ライム病患者では、関節炎は通常早期の様々な期間・主な皮疹の消失後に出現し、そしてライム病性関節炎は後期では典型的には単関節炎 or 少関節炎であり、また大関節に影響を与える。

ロッキー山紅斑熱(リケッチア感染症の1つ。略称 RMSF)は、疾患経過の早い段階で関節痛・発熱・頭痛・そしてその他の非特異的な症状を呈する。数時間～数日間でしみ(肝斑)が出現し、末梢部から始まり中心性に広がり、手掌にも広がる場合もある。

→ (r/o) ロッキー山紅斑熱の患者は、典型的には皮疹が出る時までに症状が出るが、この患者の症状(多関節炎以外のもの)は、しみが出現する時までには消失していた。

もう1つ、特に妊娠分娩可能な女性において考えるべきなのは、風疹であり、小関節を含んだ関節痛と関連している。

→(r/o) しかし、風疹に関連した皮疹は、典型的には顔から発現する。また風疹はアメリカ人には珍しい、というのも、ほとんどの人がワクチン接種をしており血清反応陽性だからである。そして、この患者は、小児期のワクチンを全て行っている。

パルボウイルス B19 に感染した成人のうちおよそ 60%が、対称性の関節炎を発症する。そして、パルボウイルス B19 感染に関連した関節炎は、女性は男性の 2 倍の頻度で発症する。その関節炎は、PIP 関節、MP 関節に影響を及ぼし、膝・手首・足首の関節も併発する事が報告されている。

これらの鑑別診断を行うために、血清学的検査が行われるべきである。

この患者に、急性 HIV 感染の可能性はあるだろうか？患者は、夫以外と性的関係は無いと言っているが、急性 HIV 感染の可能性を考慮しておくのは重要で、なぜなら、急性のレトロウイルス感染症は、発熱・しみ・粘膜潰瘍・筋痛/関節痛と関連するからである。

旅行から帰国した人の発熱

あらゆる一連の症状を考慮する場合、その患者を異常な原因へのリスクにさらした特異的なものへの曝露はないか、明らかにするのは必要不可欠である。この患者はニューイングランド地方出身者だが、発症前にカリブへ短期滞在をしていた。

海外旅行から帰国した者の発熱は比較的良好である。発熱の特異的な原因が説明できない事はままあるが、診断が確定した際には、マラリア・デング熱・チフスはよく同定される。海外旅行者において疑わしい要因について考慮する時は、旅行地、摂取した食べ物や水、虫刺されの有無、動物との接触の有無、内服薬や快楽麻薬の使用歴、そして性的接触歴について考える事が重要である。潜在的曝露と症状の発症からの時間経過は、しばしば発熱の特異的な原因を鑑別する助けとなる。(表 2)

カリブや中央アメリカ滞在後の旅行関連疾患に対して治療を要する患者のうち、17.7%が発熱を呈する。海外旅行から帰国した人の発熱の原因のうち 40%が確定診断を得られない。診断した時には、もっとも多い原因はデング熱であり、マラリア、チフス、A 型肝炎がそれに次ぐ原因である。

→(r/o) カリブにおいては、マラリアはハイチとドミニカ共和国のみで報告があり、この患者はそれらの国は訪れていなかった。

→(r/o) その上、この患者が帰国したのは発症 3 日前であり、またカリブには 1 週間しか過ごしていなかった。A 型肝炎の潜伏期間は 28 日(15~50 日の範囲)なので、患者は旅行中に A 型肝炎にはかかってはいないだろう。アメリカで A 型肝炎が大発生した事や、A 型肝炎が関節炎を伴う事は報告されているものの、このケースではアミノトランスフェラーゼ(AST・ALT)はほぼ正常値なので、A 型肝炎の診断の可能性は低い。

レプトスピラ症は、ルーチンの検査で見逃される可能性があり、すべての帰国者におい

て考慮するのは重要である。

→(r/o) 関節炎はレプトスピラ症に関連している可能性はあるが、この患者は、たとえば黄疸や急性腎不全のような不全重症のレプトスピラ症に典型的な症状がなく、また海水浴以外の水への曝露も無かった。

チフスは旅行帰国者に対してよく診断され、関節炎は感染患者のうち 80%に至るまで報告がある。

→(r/o) しかしながら、チフスの発症は通常亜急性であり、特に 1 週間の間で発症するが、この患者は突然高熱を伴い発症していた。

この患者が病気を突然発症し、その発症前 14 日未満でカリブから帰ってきたとするならば、デングウイルスもしくはチクングニアウイルス感染が、彼女の病気の原因のもっとも疑わしい原因である。両方とも潜伏期間は短い(表 2)ので、どちらかへの感染はありうる。そしてこの患者はカリブ滞在中にたくさん蚊に刺された事を知らせており、これら虫が媒介する疾患に罹患するリスクをより高めている。

デング・チクングニアウイルス感染症の臨床症状はかなりオーバーラップしている。どちらの疾患も、発熱・筋痛が典型的な特徴であり、頭痛、皮疹、悪心、嘔吐も同様に両者に関連した症状である(表 3)。異常な検査所見、特に血小板減少症は、チクングニアウイルス感染者よりもデングウイルス感染者においてより多く報告されている。この患者ではカルシウムは正常値だったが、低カルシウム血症と CK 値上昇は、チクングニアウイルス感染でたまに発生する。この患者は歯肉出血があり、歯肉出血はどちらのウイルス感染でも起こりうる出血症状の軽い状態であるが、デング熱の方がより頻度が高い。そのような症状は重症のデング熱の発症、特に全身性毛細血管漏出症に陥った状態、の前触れであるが、この患者ではそれは無かった。

→(s/o) この患者の臨床症状において出現した 3 つの特異的な皮疹——粘膜潰瘍、蕁麻疹、掻痒のあるしみ——は、チクングニアウイルス感染症の患者の全てで報告されている。また、小関節・中関節を含む全身性の多関節炎は、チクングニアウイルス感染症の特徴である事について言及しておくことは、とても重要である。

→(r/o) そしてデング熱においては、その報告はチクングニアより少ない。

デング熱とチクングニア熱を鑑別するのは難しいが、臨床的には重要だ。デング熱は初期の発熱の段階を過ぎると急速に悪化する可能性があり、基準を満たした場合の患者は、経過観察と支持療法のため入院する。対して、チクングニア熱に関連した致死率は低く、死に至る場合は通常併存疾患によるものであるが、関節炎が後遺症となった場合は極めて痛い可能性がある。Tourniquet テストは長い間デング熱の補助診断として用いられてきたが、流行している地域において、感度(52-56%)・特異度(58-68%)ともに低い。それゆえ、

この症例でTourniquet テスト(※)が陰性だったことは、デング熱の診断の可能性を下げましたが、除外診断には至れない。

臨床的な情報の最後の1ピースは、この患者がカリブに旅行した時のデータである。2013年10月以前、チクングニア熱は西半球でこれまでに報告がなく、発生もアジア・アフリカに限定されていた。しかし、2013年12月以来、アメリカ合衆国、カリブ、中央アメリカ、北部アンデスの南アメリカの国々における症例報告とともに、100万ものチクングニア感染疑いの症例がアメリカ大陸全土で報告されている。

(※Tourniquet テスト：日本では臨床医がデング熱患者を診察した時にあまり実施されていないが、患者の腕に駆血帯で3分間圧迫することにより、点状出血が増加する現象を見ることがある。駆血帯による圧迫の強さは、最高血圧と最低血圧の中間の強さで圧迫する。2.5cm²あたり10以上の溢血点(点状出血)を観察した場合陽性とする。陽性の場合、デング熱の診断上重要なメルクマールとなり得る。)

まとめると、この患者の一連の症状は、2013年12月以降カリブに旅行した事による急性のチクングニアウイルス感染症で一貫している。患者は急性発症の5日目に受診していたので、チクングニアウイルスに対する血清学的検査——特異的IgM抗体で診断に至れる可能性がある。もしIgM抗体検査で診断に至れない場合は、急性期と回復期の血清学的検査が診断を確定されるために用いられる。

(以降、Dr.VirginiaとDr.Piantadosiの対談)

●病理学的検討

Dr. Diana Alame : 血液検体からパルボウイルスB19、デング・チクングニヤウイルスの血清学的試験を行った。パルボウイルスB19特異的IgG抗体力価が上昇、IgM抗体は正常力価であったことからパルボウイルスB19に過去に暴露されていることを示唆する所見である。急性期・回復期のデングウイルス特異的IgG・IgM抗体は陰性で、この診断は除外となった。

チクングニヤウイルス感染にはいくつかの検査が有用とされ、ELISAによる血清学的試験はこの診断において一助となる。患者の症状出現のタイミングにもよるが、ウイルスの核酸検出が可能となる。高度のウイルス血症は発症から1週間のうちに検出可能でIgM抗体は発症から5-7日で典型的には存在し、数ヶ月は持続し、IgG抗体はIgM抗体が産生されてすぐに産生されだして、生涯持続する。このケースでは血液検体は血清学的試験のために研究所へ送られた。チクングニヤウイルス特異的IgM抗体は陽性で、IgG抗体は検出されなかった。これはチクングニヤウイルスへの最近の感染を示している。

Dr. Pierce : *Dr. Piantadosi*、この患者に何が起こっているか教えてもらえますか？

Dr. Piantadosi : 最初の来院から2週間後のフォローアップで彼女を診察しました。進行する手の関節痛、新たに出現した下背部痛とこわばりがあり、適宜アセトアミノフェンとイブプロフェンを服用していた。また倦怠感は増悪していたが、発熱や皮疹は数日で改善していた。この時、肝機能検査と血小板数は正常範囲内であった。日常的にPPIとあわせて抗炎症薬を服用していた。翌月まで悪くなったり、良くなったりを繰り返していた。最初の来院から2か月後に、手首、肘、足首、膝の強い関節痛で再びクリニックを受診してきた。同時に抑うつ気分、社会活動への楽しさが減り、集中することが困難になっていた。これらの症状により、病気休暇をとり、休職するほどになった。その頃から、関節痛に対しメロキシカムの投与が開始され、精神症状についても評価がなされた。

Dr. Pierce : *Dr. Freudenreich*、この患者の抑うつを診察した際の印象を教えてくださいませんか？

Dr. Oliver Freudenreich (精神科) : 最初この患者を診察した際、数ヶ月間チクングニヤウイルス感染による疾患で、うつ病の特徴的な症状（無気力、性的活動の低下、集中困難、泣き続ける、自己嫌悪、未来に何も希望を感じなくなる）があった。彼女の抑うつは頭痛や関節痛により複雑だった。医学的疾患や抑うつのある患者を評価する際、私はまずその疾患の病態生理学的特徴を見て、考える脳への直接的な影響を探る。感染症は炎症性サイトカイン（TNF- α 、IL-6）の増加によって抑うつの原因となりうる。これらはsickness behaviorと呼ばれるbehavior syndromeの原因となり、気分不良、ベッドに寝たきり、他人との関わりを求めないなどといったことに特徴づけられ、これらはすべて抑うつの特徴である。IFN- γ のような他のサイトカインはトリプトファン代謝のkey enzyme（インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ）を活性化することができ、トリプトファンの欠乏は抑うつ症状に関連していると考えられている。

次に特異的な症状とそれらの関連性を見る。チクングニヤウイルス感染症は衰弱、著明な筋骨格系の痛みの原因として知られている。痛みと抑うつは関連付けにくいだが、治療と時間とによって痛みが減弱するにつれて患者の抑うつも改善した。

最後に、病気になるorなっている実存する要素がある。この患者は生来健康であり、病気は生命の危機に直結し、さらに彼女は精神的に病気に適応しなければならなかった。時間とともに彼女の感染症の症状は減弱していきそうだった。抗うつ剤は彼女の症状をより早く楽にできるのではと私は考えたが、彼女は精神療法を選んだ。私はそれに応じて、痛みに負けずに活動的であるように彼女を励まし、病気の体験を見て、希望を与えるようにサポートした。

Dr. Pierce : 我々は患者の一番そばでいられる特権がある。彼女は病気に関していくつか言いたいことがあるようです。

The Patient : タークス・カイコス諸島で素晴らしい休暇を過ごした。戻ってきたとき、蚊さされがあり、その時から皮疹やその他のおかしな症状がでてきた。救急外来に初めて行ったとき、チクングニヤについてのパンフレットを手渡された。私の最初の反応は、こんなのが自分に起こるはずない！若いし、健康なのに。週に5,6回は運動をし、健康に気をつけて食事をしている。毎日歯磨きもしている。私はとても幸せ者だ。といったものだった。しかし興味深いことに、病気の最初のころは7つの大罪のようにやってきた。はじめは目の奥の痛み、歯ぐきの出血、関節痛、頭痛がでてきた。これらは贈り続けられるギフトだった。関節痛は日々の生活に最も影響した。電車に乗って仕事に行くが、それに間に合うようにするのが本当に大変だった。シャワーをあびるときは本当に痛くて、シャワーをひねるのも痛かった。朝着替えるとき、ズボンをはくとき、靴をはくとき、など全部の動作が痛かった。数ヶ月後、手首、足首などすべての関節がまだ痛かったし、抑うつや気分障害がひどくなった。私は新婚で、新居を購入したばかりだった。プライドをもってやっていた仕事があり、不意にみじめな気持ちになっ

た。これまで抑うつになったことはない。週末を待ち望むことも友人や家族と過ごすこともなくなり、病気のせいでひどい仕打ちをうけた。7か月経って、今は気分はよく、治療や精神療法がよく効いているのだと感じている。友人や家族と過ごしていることで、全然違ったものになっている。笑っていること、肩を震わせて泣くことは人間にとって本当に助けになる。

●最終診断

チクングニヤウイルス感染症

Case 13-2015 — A 27-Year-Old Woman with Arthralgias and a Rash
Emily P. Hyle, M.D., and Diana Alame, M.D. N Engl J Med 2015; 372:1657-1664

チクングニア熱について

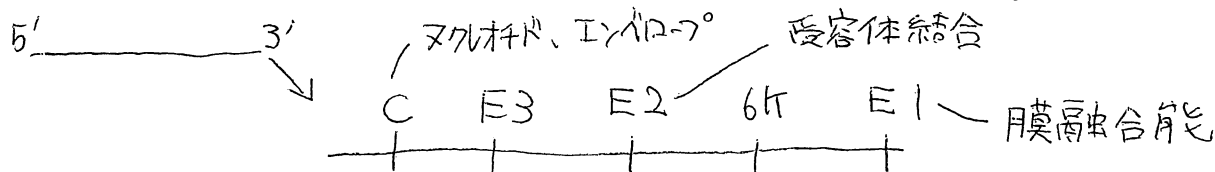
【チクングニアウイルスについて】

①一般

トガウイルス科アルファウイルス属 RNA ウイルス 直径 70nm のエンベロープを有する。ネッタイシマカ、ヒトスジシマカによって媒介される。デング熱との鑑別が困難。

②遺伝

12kb の一本鎖のゲノム構造であり 3'末端側に構造タンパク質をコードしている。



膜融合能はウイルスの細胞侵入に関係する。チクングニアウイルスの遺伝子型は E1 遺伝子配列により west African 型、east/central/south african 型、asian 型に分類される。

③環境

アフリカ=蚊と霊長類動物間での森林型サイクル

1950 年代～1970 年代に熱帯、亜熱帯地域を主として生息するネッタイシマカを媒介として流行。風土病と考えられていた。

インド洋地域、アジア、近年の欧米諸国=蚊と人間での都市型サイクル

2000 年代から亜熱帯、温帯地域と幅広い適応生息可能なヒトスジシマカを媒介として流行。2006 年にヨーロッパで輸入感染症として 1000 件以上も報告されており、その後アジア型がネッタイシマカにより媒介され 2014 年の段階で患者は 100 万人を超えた。

*日本では 2002 年に秋田、岩手でヒトスジシマカの生息が確認。2006 年にスリランカから輸入例が報告されて以来、年間数例の報告がなされている。

【症状について】

①急性症状(5~14 日後に回復期となり症状の改善を認める)：頭痛、発熱、発疹(丘疹上発疹 at 四肢、胴体、顔)、筋肉・関節痛(数か月～数年続く四肢末梢の関節痛、腫脹)、顕著なリンパ球減少、中度の血小板減少(デング熱よりも軽度のためデング熱との鑑別指標になる：100000<チクン<150000、デング<100000)

②慢性症状：関節リウマチ like な関節痛、筋肉痛の持続(炎症マーカーの上昇は認められない。)感染者の 53%が 128 日を超えても症状が持続している。

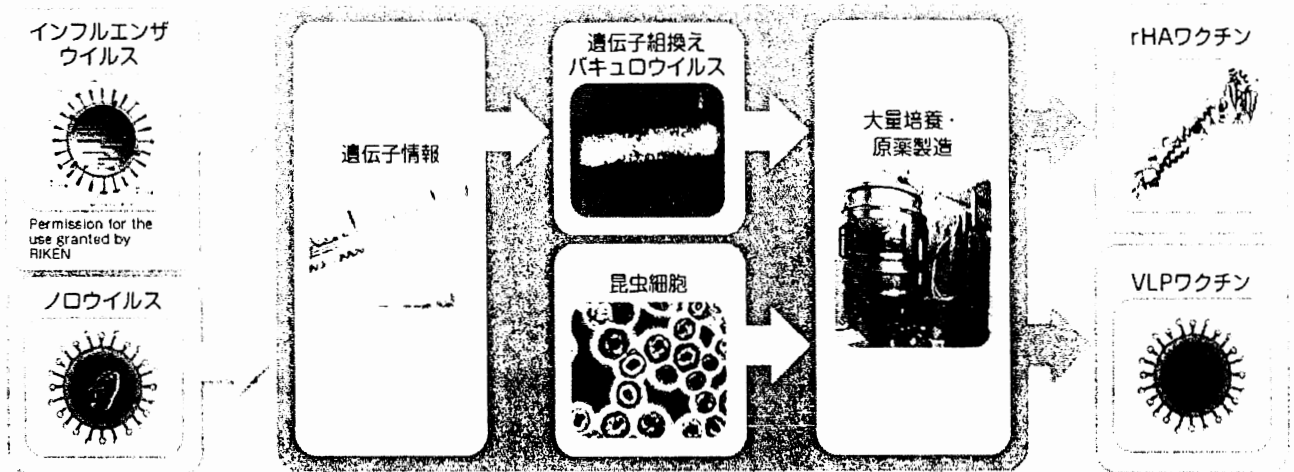
【診断について】

診断としてはウイルス分離、遺伝子検出、IgM、IgG 抗体の検出が推奨。だが IgM 抗体が感染後 4~7 日後に産生されるため急性期の診断指標にはならない。

【治療について】

現段階では有効な特異的治療薬、ワクチンはない。対処療法としては解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン)がある。

現在ではホルマリン不活化ワクチン、ウマ脳炎アルファウイルスと構造タンパク質を入れ替えたキメラウイルスワクチン、VLP ワクチン、DNA ワクチンが開発されており、その評価試験が行われている。



BEVSによるワクチンの製造

