

Bigger Than His Bite

58 歳の男性が発熱と意識変容のため、地域連携病院の救急部へ紹介された。その日、それより前に、彼は悪寒と舌の腫脹、焼け付くような痛みと脱力を伴う四肢のしびれ感と刺痛を感じていた。救急部へ来る途中、彼は激しく興奮し、抑制しがたく動いていた。到着した時には呼吸苦があり、低酸素性呼吸障害に対して挿管された。その後、大学病院へ搬送され、搬送中に HR160/min の持続性上室性頻拍に気づかれた。

意識変容の鑑別は多岐にわたるが、発熱が関連していることから、主に考慮される鑑別診断は、感染、中毒、いくつかの炎症性疾患に絞られる。錯乱と発熱は中枢神経感染、すなわち髄膜炎と脳炎のいずれにも非常によく関連する。より広範囲の感染源から起こる敗血症もまた、これらの症状をきたしうる。彼の呼吸障害は敗血症、誤嚥または多系統感染性疾患の発現に基づく急性呼吸促迫症候群(ARDS)を示唆するかもしれない。

彼には重要な既往歴や手術歴はなかった。最初の紹介の 3 日前、患者は犬の喧嘩を止めようとして左手と前腕を噛まれた。噛んだのは彼の息子の犬だったが、ワクチン接種を受けていなかった。彼は医学的に注意を払わず、自宅でどのように傷を処置したかは不明である。

犬は多くの人獣共通感染症の媒介動物である。

パストレラ属とカプトシトファガ属はいずれも、犬咬傷の結果として、敗血症と、まれではあるが髄膜炎を引き起こしうる。3 日の潜伏期は短い、いずれの感染も除外できない。

ワクチン未接種の犬によることが判明しており、狂犬病性脳炎の可能性もある。しかし、狂犬病の典型的な潜伏期間は数ヶ月単位で、咬傷から症状発現までが3日間というのは非常に珍しい。彼の症状については他の解釈のほうがそれらしく思われるが、やはり狂犬病ワクチンと免疫グロブリン接種は考慮すべきだ。また、噛んだ犬に狂犬病の臨床的な発現がないか観察すべきだ。

患者に犬咬傷のエピソードがあることにかかわらず、広い鑑別診断を行わなければならない。

患者はミシガンに居住しており自動車部品の化学工場で働いていたが、いかなる危険物への暴露もなかった。アレルギーはなし。毎日ビール 6 本を飲み、喫煙はせず、非合法ドラッグも使用していない。独身で、成人した 4 人の子供がある。

多量のアルコール消費があることから、いくつかの可能性が加わる。振戦譫妄、アルコール離脱性痙攣、アルコール性肝硬変による肝性脳症は、いずれも彼の状態の潜在的な誘因となる。更に、アルコール離脱の身体的徴候は鑑別に挙がる多くの重大な疾患と類似している。

何らかの潜在的な職業上の暴露の詳細は不明だが、患者の化学工場での勤務歴は興味深い。一

酸化炭素中毒は意識変容と興奮を引き起こしうるのに対し、抗コリン作用薬中毒は発熱、頻拍、意識変容を引き起こしうる。しかし、どちらにも明らかな暴露源はない。

身体診察では、患者は鎮静なしで GCS11 であった。主要な診察により、意識レベルが絶えず変化していることがわかった。

BT38.1°C、HR158bpm、BP93/68mmHg。人工呼吸器は補助-調節換気モードで RR28 回/min、TV466mL、EPAP は 20cm 水柱。サチュレーションは 100%酸素吸入下に 81%であった。

頸部の診察では左頸部に、外頸静脈カテーテルの留置失敗による巨大な血腫があった。

瞳孔径は 4mm で対光反射は少しある。強膜に黄疸はない。

心臓診察では頻拍があり、雑音、摩擦音、ギャロップは聴取しなかった。

肺の診察では両側で rhonchi と気管分泌物が顕著である。

四肢診察では左の前腕と第 3・4 指に直径 0.25~1.5cm の表皮剥脱を伴う穿刺咬傷があった。

皮膚は冷たくまだら状外観を呈していた。

神経診察ではすべての深部腱反射の欠如と全四肢の弛緩性麻痺が明らかになった。

腹部診察、リンパ節、口腔、喉頭に所見はなかった。

敗血症性ショックは四肢末端を暖める強い血管拡張が起こります。患者のまだらな冷たい四肢は、髄膜炎菌や Capnocytophaga によっておこる敗血症性ショックによる DIC によるものだろう。上位運動ニューロンの障害は反射低下と関係あるが、患者の神経学的検査は下位運動ニューロン疾患に典型的だった。狂犬病は弛緩性麻痺になるが、その前に精神的変化が先に現れる。狂犬病の可能性は低いが、鑑別としては挙げとくべきだろう。Capnocytophaga 属や Pasteurella 属による人畜共通感染症は可能性としてありうる。また彼の肺の所見は重症 ARDS を示唆している。

白血球数が 5,900 / mm (好中球 91%、リンパ球 6.6%、単球 0.5%) Hg13.0g/ dL
血小板数 12,000 / mm. フィブリノゲン 89mg/ dL(正常範囲 200~400)PT-INR4.6
(正常範囲 0.8-1.1) APTT120.0 秒 (正常範囲 25~35 秒)。LD698 IU / L (通常 120~240 IU / L) ハプトグロビン 54mg/ dL の (41-165mg/ dL) でした。
Na136mmol/ L、K4.6mmol/ L、Cl101mmol/ L、重炭酸塩 16mmol/ Lであった、
BUN29mg/ dL、クレアチニン 2.28mg/ dL、血糖値 123mg/ dL、Ca7.0 mg/dL、
Mg1.7 mg/ dL、P7.2mg/ dL。TP2.5g/ dL の (3.5~4.9g/ dL) 、T-Bil2.3mg/
dL (0.2~1.2mg/ dL 未満) 、4.3 グラム/ dL の (通常 6.0~8.3 グラム/
dL) ,AST71 IU / L (8~30 IU / L) 、ALT29 IU / L (7-35 IU / L) 、ALP107
IU / L (通常 30~130 IU / L) 。血清トロポニン 0.76 ng/ mL、CK397 ng/ mL、
CK-MB3.5 ng/ mL。初期の動脈血液ガス分析は、pH7.0、pCO₂ 57mmHg、pO₂ 98mmHg、
乳酸 6.5mmol/ L (0.5-2.2mmol/ L) 。

敗血症性ショックの定義上では患者の白血球数は正常でした。重症感染症時にみられる相対的な好中球増加と白血球減少はみられた。動脈血ガス分析では代謝性と呼吸性アシドーシスの混在がみられた。この呼吸性アシドーシスはARDSでおこる重症の肺胞ガス交換障害を示唆している。患者は重症感染症や敗血症性ショックでみられる急性腎障害、DIC、溶血性貧血などの多数の代謝異常をもっている。この場合、髄膜炎菌やグラム陰性桿菌は特に問題となる。発熱、精神状態の変化、血小板減少、溶血性貧血、腎不全の合併は、TTP と関係している可能性がある。しかし、血液凝固試験ではDICとより一致している。

抗菌薬として ABPC, VCM, TAZ/PIPC, CLDM, MTZ, DXC, ACV, CTRX を投与した。患者は破傷風と狂犬病のワクチンと免疫グロブリンの投与をうけた。血圧低下に対して積極的に輸液が行われ、ノルエピネフリンも血圧 65mmHg 以上を保つために投与された。胸部 X 線レン

トゲン写真では肺門区域の混濁がみられた。頭部単純 CT では明らかな脳萎縮は見られず、また頭蓋内出血や腫瘍病変、浮腫などの所見もみられなかった。また眼球突出の原因として考えられる球後出血や血管怒張はなく、眼周囲の軟部組織の肥大がみられた。左頸部血腫に対する超音波では拍動性の腫瘤はみられなかった。心電図では虚血性変化はなく洞性頻脈がみられた。心エコー検査では運動低下はみられなかったが、下大静脈の吸気時の虚脱はみられた。腹部超音波検査では正常でした。左手のレントゲン写真では背側の軟部組織の腫脹がみられた。左手や左前腕の超音波検査では血流異常はみられなかった。患者は腎代替療法の開始のために血小板と新鮮凍結血漿輸血を受けた後に、透析カテーテルをいれました。

20150616 内科妙読会

この患者が劇症型の症状だとすると、彼は大変広域の抗感染症の治療計画を始めるの適切である。真菌感染は可能性は低いが、彼の現在の抗菌薬治療は真菌をカバーしていない。彼の臨床経過と症状は多少非典型的であるが、眼球突出という所見はムコール症を疑わせる。彼の症状の深刻さから、もし現在の治療が速やかに反応しなければ、アムホテリシン B の開始も考えられる。狂犬病に対する効果的な治療は確立されていない。従って、もし彼の症状が狂犬病による脳炎であるとする、狂犬病ワクチンと免疫グロブリンは活動性の狂犬病感染には効果がない。しかし、彼の曝露歴とその犬がワクチン未接種であること考慮すると、曝露後の予防は将来狂犬病の進行の防止に適切であった。ベッドサイドでの心エコーで見られた吸気性の虚脱と運動過多性の心室の反応は、急性心不全よりは敗血症や重症の循環血漿量減少からくる効果的な循環量の減少に矛盾しない。

入院してから 36 時間(彼の症状が始まって 60 時間が経過して)近くたっても、患者の酸素化の状態は改善しなかった。彼の易出血性の水疱を伴った紫斑は拡大していった。肝臓、腎臓、心臓の機能のマーカーは全て異常値であった。抗生物質投与前に採取された全ての病院からの培養は、現時点では陰性であった。しかし、大学医療センターで行われた血液のグラム染色ではグラム陰性桿菌の可能性が示された。患者は鎮静なしには反応がない状態である。心電図では下部と前外側の虚血を示している。彼の家族は彼の状態がどんどん悪化していることを知らされ、そして、彼を楽にさせてあげる手段を選んだ。2 時間後、彼は息を引き取った。彼の家族は剖検を了承した。

この患者は抵抗できないほどの敗血症と多臓器不全によって倒れた。病原体はすぐには明らかにならなかったが、いくつかの手掛かりが一つのもっともらしい鑑別診断を示している。1 つ目は、彼が感染の証拠を伴っている犬に最近噛まれていることである。2 つ目は、彼が DIC を伴った劇症型の敗血症と、溶血性貧血、電撃性紫斑病へと進行した発疹の拡大という症状を呈したことである。3 つ目は血液のグラム染色でグラム陰性桿菌が分離されたことである。4 つ目は彼に重度の飲酒歴があることである。これらの理由より、カプノサイトファーガ・カニモルサスが最も可能性のある原因菌である。C・カニモルサスは、犬に

噛まれた患者に起こる敗血症の原因でとしては珍しい偏好性のグラム陰性球桿菌である。培養の必要条件が原因で分離するのが難しく、これが本症例において血液培養で陰性となったことに説明がつくかもしれない。アルコール依存症の患者はC・カニモルサスによる劇症型の敗血症の素因になり、しばしば肝臓・腎不全を呈する。敗血症による代謝血栓合併症に続いて心筋虚血が起こったのかもしれない。

剖検にて電撃性紫斑は全体表面積の90%以上にみられ、同様に水疱が破れ、皮膚がめくれている部分は75%以上に及んだ。腎、肝臓、脾臓、副腎の梗塞がみられ、同様にネクロシスした心筋の収縮した束が見られた。肺では肺泡障害の拡大が見られた。穿刺部からは出血と浮腫とネクロシスが観察された。生前の2つの血液培養のうち、両方にC・カニモルサスが分離され、1つにアシネトバクターが分離され、アシネトバクターには感受性があったが、C・カニモルサスには感受性がなかったことが患者の死後に報告された。更に、生前に大学医療センターで取られた培養にて、2つの末梢血標本のうち1つにカプノサイトファーガ種が確認されたが、感受性は確認されなかった。剖検によって犬に噛まれたことによる敗血症の合併がこの患者の死因であると決定された。

【論評】

犬の咬傷は頻繁にあり、米国では毎日 12000 件以上ある。これらのうち、約 20% は医師の診察が必要である。ほとんどの患者は保存的加療で急速に回復するが、最初は良性に思える負傷が長期的な罹患や死亡につながることもありうる。手がもっともよく影響を受け、抗生物質や外科的介入の両方を必要とすることが多い。傷害の重症度は、その後の感染症と相関しない。

犬の咬傷の傷害の管理は慎重な創傷管理を含む。中等症から重症ですべての患者は身体検査や X 線撮影によって 48 時間以内に評価され、損傷と関連する神経、腱、関節、または骨のダメージの程度が評価されるべきである。病歴や動物のワクチン接種状況に基づいて狂犬病の懸念がある場合、迅速な洗浄やデブリドマンが非常に重要である。抗菌予防(典型的にはアモキシシリン-クラバン酸)は肝硬変、無脾症、または他の免疫抑制状態のような高リスク患者に与えられるべきである。ほとんどの感染はパストレラ及びバクテロイデスによって引き起こされるが、一方 *Capnocytophaga* 属は特に免疫抑制または過剰なアルコール摂取の患者などで重度の疾患を引き起こす可能性がある。この患者は、最初に咬まれてから時間が経っていてその結果として創傷ケアが遅れたこと、手への損傷、およびアルコール依存症の彼の生活歴のため、感染のリスクが増大したといえる。

Capnocytophaga 属のいくつかはヒトとイヌの両方の口腔内で発見されている。*C. canimorsus* はイヌやネコの口腔内にのみ見られるが、ヒトの疾患を引き起こすことが知られている唯一のメンバーである。それは二酸化炭素に富む環境を必要とするグラム陰性桿菌で、単離することが非常に困難である。培養物は、典型的には 5~7 日間成長を示さない;このように、このケースで全ての培養が最初は陰性であっても驚くべきことではない。*C. canimorsus* は劇症髄膜炎菌性疾患と類似性を示し、犬の咬傷に関連する敗血症でよくいわれる原因である。重度の病気は典型的には、特に無脾症または肝硬変といった免疫抑制患者に発生する。劇症の *C. canimorsus* 感染の病態生理は、十分に説明されていない。これはまだ広く受け入れられていないが、特定の株は、マクロファージを阻害し、ヒトの腫瘍壊死因子を不活性化する毒素を産生することが示唆されている。*C. canimorsus* の治療は有効な抗菌剤の早期投与、支持療法、および咬傷の標準的な管理に関係する。*C. canimorsus* は、いくつかの種の抗生物質に感受性が高い;ペニシリン誘導体およびセファロスポリンといったβラクタム系、トリメプリム/スルファメトキサゾールといったスルホンアミドは、典型的には試験管で最も活性を有している。この場合に示したように迅速、効果的な抗生物質投与であっても、*C. canimorsus* の感染は DIC、多系統臓器不全、および死に進行しうる。

A. lwoffii もまた同定されたが、ほぼ確実にコンタミであった。これは広く環境全体に分布しているグラム陰性桿菌である。一般的にヒトの皮膚、中咽頭内でみられ、それはほとんど人間の病気を引き起こさない。*A. lwoffii* 感染の臨床症状は一般的に軽度であり、表在性皮膚・軟部組織感染症、尿路感染症、まれに菌血症を含む。このケースの重度の現症と *C. canimorsus* に注目せざるを得ない説明があるため、*A. lwoffii* はほぼ確実にコンタミであった。

犬のワクチン接種を受けていない状態や患者の著名な神経学的所見を考えると、狂犬病はこの場合には興味深い可能性だった。臨床医は、ワクチン未接種犬からの咬傷がある全ての患者に狂犬病の可能性を考慮する必要がある。しかし狂犬病は、動物のワクチン接種と暴露後予防の圧倒的な成功の結果として、先進国では非常にまれなままである。また狂犬病は、典型的には数ヶ月の潜伏期間を有する。もし狂犬病がこの患者の症状を引き起こしていたら、狂犬病免疫グロブリンは無効だっただろう。それでも、狂犬病感染が明確に除外されない限り、狂犬病免疫グロブリンと予防およびワクチン接種での狂犬病予防は、その後の発症を予防するために適切である。

この患者は、犬の咬傷後に敗血症性ショック、DIC、および多系統臓器不全を起こした。討論者は犬に咬まれた後、アルコール依存症患者における一群の所見を引き起こす Capnocytophaga の傾向をすぐに認識していた。この患者は肝硬変や無脾症を持っていなかった、どちらも *C canimorsus* の感染のための既知の危険因子である; しかし、劇的な症状があり *C canimorsus* を考える必要があった。最終的には、大量のアルコール摂取量の彼の生活歴と組み合わせ、患者の症状の劇的な性質によって、良性に思える犬の咬傷に続く *C canimorsus* 感染後の敗血症性ショックという正確な診断に至った。最近の犬の咬傷後に敗血症を呈する患者を診る臨床医は、*C canimorsus* を考え、とある場合に犬の吠え声は咬み口よりも大きくないかもということ覚えておくべきである。

【教訓】

1. 中等度または重度の犬の咬傷の傷害の初期管理は、関連する骨、神経、関節、または腱の損傷を除外するために、慎重な創傷評価とX線撮影を含む。
2. 肝硬変または無脾症を有する者を含む犬の咬傷がある免疫抑制患者は、アモキシシリン/クラバン酸の予防を受けるべきである。
3. *C canimorsus* は、犬の咬傷後の劇症敗血症を引き起こすことかもしれないグラム陰性桿菌である。これは、DIC、電撃性紫斑病、および多系統臓器不全と関連している。
4. ペニシリン誘導体またはセファロスポリンといったβラクタム系抗生物質やスルホンアミドは *C canimorsus* 選択の治療である。

Capnocytophaga canimorsus について

Epidemiology

- ・ C canimorsus は犬咬傷患者の血液や髄液から 1976 年に初めて分離された
- ・ C canimorsus (DF-2) 株：オキシダーゼ (+) カタラーゼ (+)
- ・ dysgonic fermenter 1 (DF-1)：オキシダーゼ (-) カタラーゼ (-)
ヒト口腔に由来、深刻な免疫不全患者に播種性感染症を引き起こす
- ・ C canimorsus 感染 160 件の報告
壊疽、敗血症、髄膜炎、心内膜炎など
ほとんどの症例は脾臓摘出、慢性アルコール使用、肝硬変など、ベースに免疫不全ある
明確なリスクファクターのないものも 40%
80%に犬への曝露あり 58%：咬傷
20%：咬傷や引っ掻き傷のない暴露（健常でない皮膚を舐めるなど）
- ・ 敗血症性ショック患者の死亡率は 25-60%、約 30 日以内に死亡

Clinical Manifestations

- ・ 発熱、悪寒、筋痛、嘔吐、下痢、腹痛、不安、呼吸困難、混乱、頭痛
- ・ 潜伏期間 1-7 日、突然の倦怠感、急性腹痛に似た腹痛、混乱、頻呼吸をきたす
急速に重篤な敗血症性ショックへ移行することあり、その場合は多臓器不全、死亡に至ることも。
50 歳以上でリスク高い。
- ・ 身体所見：体幹、下肢、粘膜に点状出血斑。壊疽に進行する例もある。
- ・ 著明な炎症反応→微小血管の内皮細胞傷害→血栓→呼吸障害、壊疽、臓器障害へ

<心内膜炎>

C canimorsus による心内膜炎の報告は少ないが、実際にはもっと多い可能性がある
典型的な心雑音や発熱、CRP の上昇はみられないことあり
心疾患の既往が無い人にも起こりうる
心内膜炎様の臨床的特徴を呈し、最近の犬咬傷の既往のある患者では C canimorsus 感染を疑う必要がある

<髄膜炎>

C canimorsus によって髄膜炎が起こるかは定かでないが少数報告がある
C canimorsus によって起こった髄膜炎に特徴的な身体所見はない。
髄液からいずれの菌も検出されなかったからといって C canimorsus による髄膜炎を否定できず、最近の犬咬傷歴と髄膜炎様症状があれば、疑う必要がある。

- ・ C canimorsus 感染による致命的な急性出血性副腎不全（Waterhouse-Friderichsen 症候群）もいくつか報告されている。

Management

- ・ C canimorsus は細菌生育が極めて困難であるため、診断は病歴を頼りに行う。
一般的な培地で 14 日間培養が必要。
- ・ 末梢血塗抹標本では、好中球細胞質内に豊富な紡錘状の桿菌が観察される。
- ・ できるだけ早期に治療開始する必要がある、βラクタム系が効きやすい