

In Sight and Out of Mind

N Engl J Med 2015; 372:2218-2223

21歳の男性が発熱と皮疹で救急外来に紹介された。彼はその他は健康であった。彼の発熱はおよそ1週間前から始まり、悪寒、筋肉痛、嘔気、嘔吐を随伴していた。また羞明を伴わない頭痛も自覚していた。入院の日は起床すると顔面、体幹、四肢に皮疹があったが、どのような皮疹であったかは思い出せないという。下痢もあったが、腹痛や泌尿器症状はなかったとのことである。彼は軽度の咳嗽と息切れを訴えていた。

発熱と皮疹は、感染性でも非感染性でも、さまざまな原因で引き起こされる。患者に頭痛があったことから、髄膜炎菌性髄膜炎は必ず考慮しなければならないが、その経過は典型的には劇症であり、皮疹に先立って1週間続く発熱がある点はあてはまりにくい。血管炎や Still 病、SLE などといった自己免疫性疾患の可能性もある。血液腫瘍を含む腫瘍の考慮すべきである。

患者はアメリカ中西部の内地に居住していたが、1週間前に発熱したときにはメキシコのティファナに小旅行中で、4日間カリフォルニア南部に滞在していた。彼はその間、虫に刺された覚えはなかった。複数の女性と性的関係があり、コンドームの使用はまちまちであった。また、ヘロイン静注やコカイン、LSD、マリファナを含む複数の物質乱用もあったが、彼が言うには、最近では違法ドラッグを使用していないとのことだった。

カリフォルニア南部の旅行歴から、発疹熱やコクシジroid症のようなリケッチア感染を考える。複数の性的パートナーがいたという生活歴と、複数の違法ドラッグ使用歴からは、HIV 感染リスクが高いと考えられる。急性 HIV 感染症は発熱と皮疹を引き起こす。あるいは未診断の慢性 HIV 感染症のために易感染性状態であったとも考えられる。淋菌や第2期梅毒といった他の性感染症の可能性も挙げられる。

判明している限りでは、この患者には既往症もなく、薬剤使用もしていなかった。彼は煙草を1日におよそ半箱吸っており、アルコールはほとんど飲まない。母親と住んでおり、猫を2匹飼っていて、食品加工工場に勤務している。

猫への曝露は、いくつかの人獣共通感染症のリスクとなる。特にバルトネラによるものである。患者の現在の症状は猫ひっかき病にしては非典型的だが、猫に咬まれたり引っ掻かれたりしなかったか確認しておくのが賢明だろう。

診察では、患者は意識清明で、見当識良好であった。体温 38.4°C、血圧 113/50mmHg、心拍数 121bpm、呼吸数 18 回。ルームエアーで SpO₂ 92%であった。苦痛があるようには見えなかった。びまん性で青白い麻疹状の皮疹が、顔、首、体幹、手掌と踵を含む四肢に出現していた。体幹と腕の皮疹は癒合していた。足には点状出血も見られた。また、オトガイ下リンパ節が柔らかく腫脹していた。両側とも呼吸音はクリアで、心音も正常である。肝脾腫はない。頸部の硬直もなく、神経診察は正常であった。

手掌や足底に発疹ができるのは重要な情報である。考えられるのはロッキ山紅斑熱のようなリケッチア性のものや、チフスや淋菌や髄膜炎菌などのナイセリア属のものが挙がる。しかし、癒合して遠心状に広がるような麻疹様の発疹はこれらに典型的ではない。はしかや風疹のようなウイルス性や、薬剤性のものは可能性としてはあがる。後部硬直がないことや神経症状がないことは髄膜炎は否定的である。点状出血はDICや血小板減少、毛細血管脆弱などの原因が考えられる

ウイルス感染で点状出血は稀だが、鑑別には上げるべきである。デング熱は患者が最近旅行したメキシコ北部での報告があるが、このような発疹をきたすのは稀である。チクングニア熱はアメリカやメキシコで最近報告があるが、かなり稀であり、関節痛などの症状が特徴的である。この患者では明らかにはみられなかった。血管炎や血液腫瘍などの非感染性のものは時間経過や発疹の形状から考えにくい、鑑別には挙げておきたい。胸部レントゲンでは低酸素血症の所見がみられた。

白血球数 6400 (好中球 78%、リンパ球 16%、単球 5%)。Hg 15.3g/dl, 血小板 99000

Na 133mmol、K 3.5mmol、Cr 1.0mg/dl Glu 99 mg/dl AST 58 U/L。尿検査同様、ALT、総ビリルビン、ALP は正常でした。

腰椎穿刺での脳脊髄液は無色透明で 15 の有核細胞 (75%が好中球数) と 4240 の赤血球数を示した。Glu は 54mg/dl (正常範囲 50~80mg/dl)、タンパク質 49mg/dl (正常範囲 15~45mg/dl) でした。脳脊髄液のグラム染色は、染色されなかった。胸部 X 線撮影は、顕著な間質性所見を示したが浸潤影はなかった。HIV 抗体検査と迅速血漿レアギン試験 (RPR) は陰性でした。

髄液所見で Glu 正常、蛋白軽度上昇、グラム染色陰性より細菌性髄膜炎は否定された。脳脊髄液の細胞数増加は HSV やロッキー山脈熱などウエストナイル熱など様々なものでおこる。斑点状丘疹や精神状態が正常であること、神経検査より HSV は否定的である。梅毒は RPR 陰性より否定的である。急性の HIV 感染では HIV 抗体陰性になることもあるので、RT-PCR はされるべきである。この時点ではデング熱や EBV、他の発疹性のウイルス性感染が鑑別の主として挙がる。リケッチアやナイセリア属の細菌性感染は麻疹様の皮疹は普通きたさないため除外されるが、念のため DOXY と CTRX はこの時点で投与された。

DOXY と CTRX は細菌感染とチケッチアのために投与された。発熱は 24 時間続いたが、体調は悪くなく、発疹の変化はなかった。ウイルスやリケッチアの血清テストはこの時点では利用できなかった。

ロッキー山紅斑熱のリケッチア感染はこの患者の発熱や関節痛、頭痛、体幹や手掌、足底にできる麻疹状の発疹や軽度血小板減少などに一致する。ロッキー山紅斑熱は *Rickettsia rickettsia* による tickborne 感染である。*Rickettsia rickettsia* は抹消血に多量に現れることはなく、PCR でも感度は低い。IgG 抗体や IgM 抗体は確定診断に利用される。DOXY がこの抗体力価を計るまでの間投与されていたことは適切であった。

リケッチア病に対してエンピリックな治療をされた。

発熱、点状出血斑、頭痛は、南カリフォルニアで有名なロッキー山紅斑熱の典型的3徴であり、診断や治療の遅れはしばしば好ましくない結果につながる。しかし、ロッキー山紅斑熱は、2013年5月時点で10万人あたり15人の報告しかなく、2014年の麻疹感染者数のほうがはるかに上回っている。

麻疹は、麻疹患者と濃厚接触した易感染性患者10人中9人が発症する。ウイルスは、感染者の呼吸や咳、くしゃみを介して、飛沫感染、または空気感染によって広がる。エアロゾルを介したウイルスの感染力は、麻疹患者がいた場所で2時間後まで持続する。皮疹が出現する4日前から4日後まで、麻疹感染者からの感染力は持続する。本症例では、診断や隔離の遅れがあり、空気感染防護がされていなかったこと、医療関係者や他の患者、家族との接触があったことは公衆衛生上の問題となった。幸いなことに、二次感染は起こらなかった。

本症例では、ワクチン歴の問診の重要性も示唆された。小児に対してだけでなく大人に対しても詳細にワクチン接種歴の問診が重要である。

ADIPによると、麻疹・ムンプス・風疹のワクチンの2回接種が奨励されている。1回目は生後12-15か月、2回目は4-6歳の小学校入学前に行うことが望ましい。大学進学者、高校卒業後に他の学校へ進学する者、医療関係者、海外旅行者など感染リスクの高いワクチン未接種の成人に対しても2回接種が推奨され、それ以外の18歳以上成人に対しては1回接種が推奨されている。1963-1967に使われた不活化ワクチンは効果がないと思われる、このときにワクチンを受けた人は生ワクチンで再接種すべきである。麻疹に対するワクチン接種は、免疫的あるいは血液検査上で、感染歴が確認できれば、絶対に行わなければならないというものではない。

アメリカでは、麻疹のワクチン接種率の低下によりいくつかのアウトブレイクが生じている。人々が麻疹ワクチンを受けない（あるいは両親が子供にワクチンを受けさせていない）理由は、自閉症のリスクが上昇するというところに、多くの関心があつまっているからのようだ。よくデザインされた研究によりこの主張が反証され、ランセットの研究によりワクチン接種と発達の遅れの関連が否定されているにもかかわらず、である。この主張は虚偽のデータに基づいたものだということが分かっている。

ワクチン接種により予防しうる病気のアウトブレイクは、ワクチン接種率がある閾値を下回ったときに、そのリスクの高い地域で生じるものである。集団免疫の概念の根底にある、いわゆる「閾値の法則」によると、100%のワクチン接種率を達成せずしてその地域の感染を排除できるということになる。現在進行中のアメリカにおける多発的な麻疹のアウトブレイクは、カリフォルニアのディズニーランドにいた麻疹ワクチン未接種者に端を発している。2015年2月20日、アメリカのレジデント133人が、このアウトブレイクに関連する麻疹患者として報告されている。

カリフォルニアにおける110人の患者中、49人(50%)はワクチン未接種者で、他の43%は不明あるいはワクチン接種歴の記録がなかった。アメリカの地域流行病としての麻疹の流行を予防するには、ワクチンは必要な人全員が受けられるものでなくてはならない、と最近コメントが出された。伝染病のある国へ、あるいは、その国から海外へいく旅行者は特にワクチン接種が必要であり、あまり気のりしない患者や家族はワクチンの安全性と有効性について知る必要がある。

なぜ我々は、彼の最初の鑑別診断に麻疹が含まれていたにも関わらず、麻疹の診断について議論しなかったのだろうか？麻疹がまれな病気であったことがその最たる理由である。稀な病気は、重要な徴候がいくつかみられた時でさえ、ほとんどor全く考慮されない可能性がある。本症例では、発熱患者の咳に先行する麻疹様発疹が、はっきりとした所見であった。麻疹や他のワクチンで予防可能な病気がアメリカで再流行したことにより、医療者が今後そういった病気を診断できるよう、稀な状況であっても議論に上らせるような医療教育上の介入が必要となる。そうでなければ、そうした病気の再流行がまた起こるリスクを負うことになる。

サイトメガロウイルスの血清学的検査、B型肝炎ウイルス抗原、C型肝炎ウイルス抗体は、サイトメガロウイルスのPCRと同じく、全て陰性であった。インフルエンザ、RSウイルスのPCRも陰性であった。EBVの血清学的検査ではEBNA抗体は陽性、EA抗体は陰性、ウイルス量は13,200/mlであった。ロッキー山紅斑熱と発疹チフスの抗体は陰性であった。血液培養は陰性であった。脳脊髄液培養ではアクネ菌が検出されたが、それはおそらくコンタミネーションであると思われた。麻疹のIgM抗体は陽性で、特異的IgG抗体も同様であった。鼻咽頭ぬぐい液のPCRで麻疹は陽性であった。

IgM陽性と鼻咽頭ぬぐい液のPCR陽性であることから麻疹と診断される。麻疹は極めて感染力が強く、接触歴を遡る必要性がある。

患者は後遺症を残すことなく回復した。医療機関と保健省によって広い範囲に渡って麻疹の感染について調査が行われた。患者に暴露された人は600人ほどいたが、麻疹二次感染者はいなかった。

コメント

麻疹は極めて感染力が強く、エンベロープを有する一本鎖RNAウイルスによる急性のウイルス感染症である。麻疹ウイルスはパラミクソウイルス科モルビリウイルス属に属する。アメリカのような先進国での発症率は極めて低い。2000年にはアメリカ国内の発症は見られなかったが、麻疹の流行する地域への旅行者間、時々起こる地域的な流行は残っている。

患者はウィスコンシン州の北東部に住んでいたが、麻疹が流行する地域への旅行歴があった。メキシコでは、義務化された無償のワクチン接種を含めた国家政策後の1996年に麻疹の流行が止まったが、麻疹が海外から持ち込まれるケースは依然として続いている。患者がカリフォルニアに旅行した時、カリフォルニアはまさに麻疹の流行真っ最中であった。カリフォルニアの公衆衛生局によると2014年の1月から4月にかけて58例の麻疹患者が認められ、これは1995年以来最も高い値であった。

麻疹は発熱、発疹、流行地域もしくは最近流行があった地域への旅行歴、同様の症状をもつ人もしくは麻疹に暴露歴がある人との接触歴がある全ての患者に置いて疑われるべきである。しかし、それまでに一度も麻疹患者を見たことがない医者や医療関係者が診断するのは困難である。典型的な麻疹患者の発疹は顔面、体幹に遠心性に分布する。もし患者でこのパターンを呈した場合、重要な手がかりとなるかもしれない。前駆症状は咳嗽、鼻風邪、結膜炎の3Cとして知られるが、この患者では咳嗽しか認めなかった。結膜炎とコプリック斑は観察されなかったが、コプリック斑は一過性のもので、麻疹患者の50~70%にしか見られない。頭痛や軽度の消化器症状、脳脊髄液の軽度の細胞数増加は一般的であるが、特異的な症状ではない。

麻疹の感染対策

・麻疹ウイルスについて

パラミクソウイルス科モルビリウイルス属、球形のマイナス1本鎖のRNAウイルス
AからHのクレードに分類され、23種類の遺伝子型が報告されている

感染経路：飛沫感染、接触感染、空気感染（飛沫核感染）

麻疹患者と同じ空間で接触した感受性者は、90%以上が発症するなど、感染力が非常に強い

・疫学

5類感染症→7日以内（できるだけ24時間以内）に保健所へ届け出る

2010年末にはアジアで流行していた遺伝子型D9、2011年にはヨーロッパで流行していた遺伝子型D4、2013年にはフィリピン、ベトナムで流行していた遺伝子型B3など小規模のアウトブレイクがみられる

・臨床所見

カタル期、発疹期、回復期に分けられる

カタル期：麻疹ウイルスに暴露後、約10日の潜伏期間を経て、発熱が出現（38℃以上、2-4日続く）同時に咳嗽、鼻汁などの上気道炎症状や眼脂を伴う結膜炎症状がおこる。発症して2、3日の間にコプリック斑が下顎第1臼歯の対面側の頬粘膜にみられる

発疹期：暴露後10-12日経過した頃に、耳介後部や前額部から発疹が出現し、2、3日で頭部・顔面から身幹、四肢末端へ一気に広がる。カタル症状は悪化し、発熱もカタル期より1℃ほど下がってから再度39.5℃を超える二峰性の経過をとる。発疹期は6、7日程続く

回復期：発疹は、褐色、暗赤色へ変わり、色素沈着を残すが次第に退色する。発熱は、発疹期が始まり、2、3日でピークを迎え、その後解熱する。

合併症：麻疹発症後1ヶ月程度免疫機能が低下→ツ反の陰転化、結核の再燃化

中耳炎、下痢などの消化器症状、肺炎、クループ、急性肝障害、心筋炎、脳炎、SSPE
5歳未満の乳幼児と20歳を超える成人がリスクが高い、特に脳炎と肺炎に注意

・検査法

血液、咽頭ぬぐい液、尿検体の3点セットを採取→保健所を通じて地方研究所へ搬送

検査診断：①ウイルス分離、②RT-PCR法などを用いたウイルス遺伝子検出、③血清学的検査

①ウイルス分離：最も信頼性が高い、一定の日数がかかる

②ウイルス遺伝子検出法：診断結果がすぐに得られる、最も広く行われている、発疹後1週以内に検体を提出

③血清学的検査：酵素抗体法（EIA法）など、発疹出現後3日以内：偽陰性、ワクチン

接種後 8 - 56 日以内：偽陽性

・感染対策の実際と問題点

麻疹含有ワクチン：1回接種で95%以上、2回接種で99%以上の抗体陽転

医療機関では全職員に1歳以上で2回のワクチン接種歴を確認しておくことが推奨される
麻疹患者（疑い含む）を速やかに隔離し、対応する者も抗体保有者、2回のワクチン接種歴がある者が担当する

接触者と判定→全員にワクチン接種歴の確認と免疫能の検査を行うことが強く推奨される
ワクチン接種歴が未確認あるいは不十分で、抗体陽性価が確認できない接触者

→暴露して72時間以内→緊急の麻疹含有ワクチン接種

→72時間以上6日以内→免疫グロブリン

麻疹含有ワクチンは免疫不全患者、妊婦などワクチン接種不适当患者には接種しない

免疫グロブリンが投与された患者では潜伏期が長くなり、後に遅れて発症する例もある

院内で麻疹ウイルスの感染伝播が起こると、ハイリスクな基礎疾患をもつ患者が多い病棟
などでは暴露後の発症予防措置に莫大な労力とコストがかかる

→医療機関での平時からの麻疹対策が非常に重要