

31歳妊婦の発熱

PRESENTATION OF CASE

Dr.Pietro Bortoletto(産婦人科医):31歳の発熱のある妊娠35週の初妊婦がこの病院の産婦人科にきた。

この患者は2絨毛膜2羊膜性双胎であり、鉄欠乏性貧血と悪阻を伴っていた。この評価のおよそ3週間前に掌蹼のかゆみが出現した。妊娠32週5日(16日前)は熱はなく、目に見える発疹はなく、聴診で両胎児の心音が聴取され胎児活動が見られた。検査結果をTable1に示す。尿検査では微量の蛋白尿が見られた。妊娠胆汁うっ滞の診断がなされ、ウルソジオールが投与された。4日後の妊娠33週2日、この患者は妊娠性掻痒性蕁麻疹様皮疹と思われる腹部の新たな掻痒性皮疹とともに、持続的なかゆみと吐き気、数回の嘔吐がみられた。胎児の健康状態をはかるBPSの結果は正常だった。患者は帰宅した。

妊娠35週の午後に、彼女は産婦人科医に1週間ほど気分が優れず、水分補給しているにも関わらず、この日は1時間で最大4回しか胎児活動がなく、減少していると連絡した。彼女は診察するために産婦人科に来るようにすすめられた。到着次第、彼女は吐き気、食欲不振、頻尿(これはベースラインと変化はなかった)、熱感、寒気を訴えたが、出血や排尿困難、水分不足はなかった。また、彼女はこの2日間に陣痛がみられ、自然に改善したと訴えた。この患者の既往歴は鎌状赤血球形質、胃食道逆流、運動誘発性喘息があり、月経困難症、左胫骨の疲労骨折、クリンダマイシン使用後のクロストリジウムディフィシル感染症および肺炎の既往がある。胎児検診では風疹抗体価が陽性であり、HIVとHBs抗原は陰性だった。彼女の現在の内服はウルソジオール、鉄多糖体、妊婦用ビタミン剤、睡眠のためのドキシルアミン、ラニチジン、ベネトリン吸入である。彼女は黒人であり、結婚しており、医療関係者である。彼女はタバコは吸わないし、アルコールも飲まないし、不法な薬も使わない。妊娠してからランチミートやソフトチーズは食べていないが、よく茹でたホットドックやしょうようぶらんのフムスもよく食べていた。彼女の父はDVTになっており、夫は鎌状赤血球形質を持っていない。

身体所見は体温38.1度、血圧は120/71、HRが66回、呼吸数が22回だった。腹部は軟で圧痛はなかった。2つの胎児心拍は140と150であり、一過性頻脈と中等度の基線細変動があった。一過性徐脈はなかった。陣痛測定では、子宮収縮は初めのうちは4分置きにあり、補液のあとは8分置きになった。血小板数や検尿は正常だった。他の結果はTable1に示す。尿培養が得られた。アセトアミノフェンが投与され、補液と胎児モニタリングが継続された。胎児心拍パターンは正常のままであり、患者は胎児活動が強くなったと感じた。彼女はその夜明けに帰宅し、検温することと診察のために2日後に来るようにと、症状が悪化したら連絡するようにすすめられた。この診察の日5日後に誘発分娩が予定された。

次の日の朝に、体温が再度38.1度になり、アセトアミノフェンを飲んだ。彼女は産婦人科医に伝え、産婦人科に戻った。彼女の訴えでは、疲れを感じ、気分が悪くて、吐き気、排便がなく、悪寒、関節痛、筋肉痛を訴えた。身体所見では、初めは36.7

度であり、到着後30分で38.4度になった。血圧は133/71、HRは75回だった。腹部に圧痛はなかったが、触診で熱感を感じた。子宮は断続的に収縮していたが、子宮頸部は閉じておりやわらかかった。2つの胎児心拍は170と180だった。1+の下腿浮腫がみられた。リパーゼ、マグネシウム、カルシウム、リンは正常値であった。他の結果はTable1に示す。尿培養と血液培養をとった。B群連鎖球菌を確かめるために直腸および陰部のスワブの検査を行った。ベットサイドエコーでは2胎児とも頭位であった。この患者は絨毛膜羊膜炎があると思われたため、陣痛誘発を始めることが決定された。彼女は分娩室に入り、アンピシリン、ゲンタマイシン、オキシトシンが投与された。

人工的誘発分娩の過程で、咳と胸膜炎による胸痛が強くなった。胸部レントゲン写真がとられた。

Dr.Thomas W.Keimig:入院時のポータブルの前後方向の胸部レントゲン(Figure1)では肺容量が低下し、右下葉で斑状陰影があり、最もありうるのは無気肺だと思われるが、肺炎は除外できなかった。

Dr.Bortoletto:人工破水したにもかかわらず、陣痛はゆっくり進んだ。入院後、おおよそ15時間経過して、1つの胎児心拍が異常となってきたため帝王切開が行われ、2人の健康な子どもが生まれた。1分後と5分後のアプガースコアは第1子が8/9、第2子が7/8だった。

診断テストの結果が返ってきた。

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr.Dwight J.Rouse:この双子を授かった31歳の妊婦は妊娠35週に発熱と非特異的な症状が出現した。彼女は絨毛膜羊膜炎の診断が想定されたため、陣痛誘発が行われ、最終的に帝王切開が行われた。この患者は絨毛膜羊膜炎が最もありうる診断だが、彼女の訴えのいくつかは他の鑑別の可能性を示唆し、検討する余地がある。

妊娠時肝内胆汁鬱滞

入院のおよそ3週間前、この患者は胆汁酸とアミノトランスフェラーゼの上昇に伴い掌蹼のかゆみがあり、妊娠時肝内胆汁鬱滞の診断を受けた。双胎であることは明らかにこの状態のリスクを高める。ある研究では、多胎妊娠の女性の22%におきると言われている。しかし妊娠時肝内胆汁鬱滞発熱やその他の非特異的な症状がおきないし、絨毛膜羊膜炎に併発しない。この診断は妊娠32週でのアミノトランスフェラーゼの

値上昇とウルソジオール投与後の改善の説明にはなるが、この患者がその他に訴えていることの説明はつかず、他の発熱性疾患の可能性を示唆する。

腎盂腎炎

急性腎盂腎炎は100人の妊婦のうち1~2人に発症する。これは母子ともに生命を脅かすため、発熱のある妊婦では常に考えなければならない。この患者から聞かれたその他の症状（吐き気、嘔吐、寒気、悪寒、筋痛）は、腎盂腎炎では一般的な症状である。急性肺症状はしばしば妊娠中の腎盂腎炎に併発する。この患者では、呼吸器症状は労作時に増悪し、胸写では肺症状の初期段階の様子が示された。しかし、検尿にて異常がないことや側腹痛がないことは、この疾患ではないことの立証になる。

消化器感染症

この患者は偽膜性腸炎やその他の消化器の感染症を持っていたのだろうか。彼女のC.difficile感染や軟便の病歴からは、偽膜性腸炎は十分に考えうる。しかし、彼女は最近抗菌薬を服用しておらず、明らかな下痢や白血球の増加も見られなかった。それゆえ、この診断も疑わしい。もし、ロタウイルスやノロウイルスによるウイルス性胃腸炎なら、発熱がみられる。そして下痢が主症状になり、またもっとたくさんの症状の訴えがあるだろう。

全身のウイルス感染

ウイルス性肝炎はこの患者に、発熱とアミノトランスフェラーゼの上昇を引き起こすことができるだろうか。とはいえ、急性ウイルス性肝炎の特徴は、血清中のアミノトランスフェラーゼの上昇であり、正常上限の10倍に少なくともなることが期待される。その代わり、この患者の血清アミノトランスフェラーゼの値は正常上限の24倍で、この程度の異常値は妊娠による肝内胆汁うっ滞の方が説明がつきやすい。

サイトメガロウイルス感染は、可能性はあるが、これは通常消化器症状や免疫異常者の大腸炎を示さない。また、もしこの患者がサイトメガロウイルス肝炎であったとしたら、血清アミノトランスフェラーゼの値はもっと高くなるはずである。幼い子供との接触や保育がないこと、新たなセックスパートナーとの接触がないことは、サイトメガロウイルス肝炎の可能性を低くする。

単純ヘルペスウイルス、EBウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスの初期感染は、この患者に見られたものよりも高度な血清トランスアミノフェラーゼの上昇がみられ、またこれらの感染では、消化器感染症は生じない。新たな痒みのある発疹（これは蕁麻疹による丘疹や妊娠による斑に属する）、倦怠感、呼吸器症状の悪化とともにわずかに上昇する血清トランスアミノフェラーゼ値は、初期の水痘帯状疱疹ウイルス感染を示唆する。しかしながら、皮疹の発現は、呼吸器症状や発熱よりもおよそ2週間ほど遅っており、それゆえ、水痘帯状疱疹ウイルスによる感染は考えにくい。

肺炎

この患者が分娩誘導を行った際、咳嗽と胸膜炎による胸部の痛みが見られた。このような、消化器症状を伴った呼吸器症状はレジオネラに感染している患者で見られうる。しかし、その場合呼吸器症状の増悪は

感染後期に見られるため、この患者では考えにくい。しかも、胸部 Xp にてレジオネラ肺炎を示唆する初見はほとんど得られなかった。

絨毛膜羊膜炎

この患者は、絨毛膜羊膜炎の臨床診断を受け、またそれにより児の摘出がおこなわれた。絨毛膜羊膜炎は、絨毛膜や羊膜の炎症を躍起し、それらの病理学的診断により診断される。とはいえ、臨床診断と病理学的診断にはギャップがあり病理学的診断の方がより一般的であり、臨床的にははっきりしない時には出生後に診断する。

アメリカでは、絨毛膜羊膜炎は全出生中の1~4%に見られる。一般的にこの病気は、膣や子宮頸部の常在菌の上行性感染によって生じる。分娩開始まえや膜の破裂時の細菌性膣炎、妊娠中の酒やタバコ、母体の膣や直腸や尿管の B 群溶連菌感染はリスクファクターになりうる。とはいえ、我々は、B 群溶連菌のスクリーニングに対する結果を知らないし、この患者その他のリスクファクターを持ち合わせていなかった。

絨毛膜羊膜炎は、分娩や膜の破裂なしに発症することは稀である。そして、膜の破裂の時間は最も強いリスク因子である。絨毛膜羊膜炎の主な症状は発熱である。母体の頻脈(100bpm 以上)と胎児の頻脈(160bpm 以上)といった症候との関連も見られる。また、子宮の軟化は時折見られる。白血球が 12000 以上になる白血球の増加はほとんどの症例で見られる。

もしこの患者が絨毛膜羊膜炎だったとしたら、非典型的なケースである。我々は、この患者が膜の破裂に対する検査(膣円蓋の羊水の貯留を評価するための膣鏡検査、羊水のアルカリを評価するためのニトラジテスト、シダ状結晶の検査)を受けたのかどうかの情報はわからない。羊水が乾燥した場合に見られる特徴的な樹枝状分岐パターンは顕微鏡で検査された。しかし、患者は、膣液の損失を報告しておらず、減少した羊水はベッドサイドの超音波画像上明らかではなかった。また、分娩の開始に先行する発熱、白血球増加は存在しなかった。また、この場合には報告された約 1 週間の症状の持続時間は、絨毛羊膜炎の典型ではなく、通常はもっと急性である。

非典型的絨毛羊膜炎

この疾患の多くの特徴は、絨毛羊膜炎の稀ではあるが悪名高い原因であるリステリア症と一致している。リステリアは、リステリア菌によって引き起こされる。米国で 2010 年には、人口百万あたりわずか 2.7 例であった。しかし、妊婦は、リステリア菌の影響を受けやすく、健康人の 10~20 倍の確率で病気に罹患する。米国におけるリステリア症 4 例につき 1 例は、妊婦に発生する。感染した女性たちの圧倒的多数は、そうでなければ健康であった。ほとんどの診断は、この患者のように、妊娠の第三期にある女性である。多胎妊娠の女性ではリスクはより増加する。

ヒトでは、リステリア症は、ほぼ独占的に食品媒介疾患であり、非加熱加工肉や低温殺菌していないソフトチーズがリステリア菌で汚染される。そのため、妊婦はこれらの食物を避けるべきである。患者がホッ

トドッグを食べて報告しているが、彼らはよく煮ており、沸騰により細菌を殺したはずなので、したがってリステリア症の危険因子である可能性は低い。商業ブランドのフムスの消費はリステリア発症のリスクを 6 倍高めるので、商業ブランドのフムスの彼女の頻繁な消費は、疑惑を提起する。さらに、2015 年に、米国でフムスの大手メーカーが自主的に理由リステリアによる汚染されたフムス 3 万食を回収した。

この患者の発熱などの症状は、リステリア症の診断に合致する。倦怠感、吐き気、軟便、悪寒、関節痛、筋肉痛や分娩中の胎児はこの疾患の典型で、1 週間という期間も合致する。要注意の心拍パターン疾患の典型である。しかし、この患者のプレゼンテーションのすべてが、妊娠中のリステリア症の典型的なものではない。咳や胸膜炎性胸痛はこの疾患の典型ではないが、bibasilar ラ音と胸水はリステリア症のほとんどの妊婦と妊婦で報告されている。リステリア症の妊婦の大半で、白血球増加は見られるがこの患者では見られなかった。診断は完全ではありませんが、私はこの患者のプレゼンテーションおよび臨床経過はおそらく汚染された商業的に調製フムスの摂取によって引き起こされたリステリア菌の血行性の広がり起因する臨床絨毛羊膜炎とほとんど一致していると考える。

Dr. Eric S. Rosenberg (Pathology)

Dr. Riley さん、あなたの患者に対する臨床的印象はどうでしたか？

Dr. Laura E. Riley

私が彼女を最初に出産トリアージュユニットで診察した日の次の朝に電話で話した際に、彼女は不快感を訴えていた。発熱と不快感があるということで私は彼女に病院に戻ることを勧めた。彼女が病院に到着してすぐに発熱・悪寒が悪化しました。その時に私が思っていた鑑別診断は絨毛羊膜炎、リステリア菌血症、腎盂腎炎、虫垂炎がある。

あるいはインフルエンザ・急性サイトメガロウイルス感染症、肝炎、エコーウイルス感染症も考慮に入れる必要があるかもしれない。エコーウイルス感染症はとりわけ経胎盤的な母体免疫の移行前に起こった場合に胎児の健康状態に大きな影響を及ぼすため、我々は直ちに羊水穿刺を行い、細菌性・ウイルス感染の鑑別を行った。しかしながら、私の臨床的印象は細菌性感染が最も可能性が高いというものであったため、分娩誘導を行うと同時に血液培養と広域スペクトラムをもつ抗生物質投与を開始した。

○臨床診断

細菌性感染症あるいはリステリア菌血症に伴う母体熱

○Dr. Dwight J. Rouse's diagnosis

リステリアモノサイトゲネスによる絨毛羊膜炎

○Pathological discussion

Dr. Mia Y. Platt :

抗生物質を投与する前に、好気性・嫌気性ボトルを含んだ計 4 セットの血液培養が産トリアージュユニットにて採取された。2 セットの血液培養は入院時に、もう 2 セットは発熱が増悪した際に採取された。24 時間培養を行った結果、8 本すべてのボトルで細菌の生育が認められた。グラム染色を行うと Fig. 2A に示すようにグラム陽性小桿菌の存在が認められた。血液寒天培養で行った 2 次培養の後、溶血帯が狭いベータ溶血を伴う灰白色のコロニーが出現し (Fig. 2B)、培養菌をグラム染色するとグラム陽性小桿菌を認めた。培養菌は直ちに MALDI-TOF を用いて分析され、リステリアモノサイトゲネスと同定された。培養液の微量希釈試験はペニシリン・アンピシリンへの感受性を示した。培養菌は既知のアウトブレイクに関連したものかどうかを調べるため州の公的研究所に提出されたが、いずれとも関連せず、また回収された徳用の食品とも関連性は見つからなかった。

分娩後、二つの絨毛膜、羊膜、胎盤、双子の胎児血液、脳脊髄液の培養が行われたがいずれも陰性であった。胎盤の組織病理学的検査では胎盤リステリア症に特徴的な所見は認められなかった。膿瘍・微小膿瘍はなく、果実臭も認めなかった。さらに急性絨毛羊膜炎の根拠となるような組織病理学的所見もなかった。

○Management and follow-up

Dr. Alyssa R. Letourneau

入院時、この患者はアンピシリンとゲンタマイシンを投薬されており、それらはいずれもリステリアモノゲネスに対して有効であった。これらの抗菌薬は重症リステリア感染症の治療として合わせて使われることが多いが、この感染症に対する標準治療や治療期間に関するコントロール比較試験は行われていない。この患者では、治療初日より解熱が得られ、倦怠感も改善がみられた。またフォローアップの血液培養では陰性であった。彼女の入院経過は腎不全の進行によってやや複雑化したが、ゲンタマイシンを stop することで改善がみられた。またイレウス症状もみられ、数日間経鼻胃管を留置することで症状の緩和をはかった。アンピシリンは合計 2 週間継続投与され、副作用や合併症は全くみられなかった。双子の胎児も分娩後、順調であり感染徴候は認められず、1 週間の経静脈的にアンピシリン・ゲンタマイシンを投与され無事家へと退院した。

リステリア症は曝露後 3-70 日で発症しうり、侵襲性疾患の典型的な潜伏期間は、非妊娠女性 (1-14 日) より妊娠女性 (2-4 週間) のほうが長いとされている。リステリア症に感染した妊婦は、しばしば無症候性であることやインフルエンザ様症状や、非特異的な発熱性疾患の症状のように発症することがあり、今回の患者のように消化器症状を伴うこともある。妊娠関連のリステリアモノゲネス感染症は、死産や早産、重症胎児感染症、流産といった悲劇的な結果を伴うことがある。母体の菌血症、経胎盤感染の結果、胎児は誕生時あるいは生直後に早発型の敗血症症候群を発症しうる。分娩時あるいは分娩後に産道または産後の環境からリステリアモノサイトゲネスに感染すると遅発型の経過をとり、敗血症よりも髄膜炎として生後 1 週間で発症することが多い。

リステリアモノゲネスは 4℃でも増殖することができるため、典型的な冷蔵庫の温度下でも食物を汚染し生存することができる。そのため妊婦には避けるべき食物や適切な食べ物の管理方法について指導することが必要である。リステリア症は、アメリカ合衆国では比較的名が知れている疾患である。この患者の疾患がわかった時点で、地元の公的保健施設は彼女にここ 3 か月間で摂取した食事で危険性が高いものを摂取したかを尋ね、彼女の家を訪問し、汚染された可能性のある食物の有無を確認したが、彼女の夫が冷蔵庫の中の多くを捨ててしまっていた。最終的にはこの症例は、既知のアウトブレイクに関連したものではなく散発性に起こったものと考えられた。

Dr. Riley

分娩後 8 週間でのフォローアップでは母子ともに健康であった。

Dr. Jeffrey Ecker (産婦人科)

産トリアージュユニットでは、我々は頻繁に発熱のある女性を見る。その中でどうやって血液培養を採取すべき人を抽出すればよいのだろうか。

Dr. Rouse

それは臨床的な状況によると思う。私は随伴症状と同様に体温の上昇の度合いに注目する。インフルエンザが流行する時期におけるインフルエンザ様症状を呈している患者では血液培養をあまりとる必要がないように思う。とつてもよいが、多くの場合結果は陰性となる。また皮膚常在菌のコンタミによりその疾患を不必要にフォローし治療しなければいけないと感じる場合もある。

Dr. Riley

この病院では、分娩時に発熱をきたした女性には慣習的に血液培養を採取するようになっている。現実では大量の血液培養を送っても結果から治療方針を変えるような患者はごく少数である。多くの場合、培養の結果は陰性であるが、時折数日後に結果が陽性となることがあり、その時には分娩も終わり、母親も退院していることがある。そうした場合、私たちは一過性の菌血症に対してどういったアプローチをとるべきか臨床的な決断をきたす必要がある。それでもやはり、妊娠 35 週で本症例のような発熱や悪寒をきたした妊婦に対しては血液培養を採取し、広域スペクトラムの抗菌薬投与は必要であろう。

○最終診断

リステリアモノゲネス菌血症