

Spiraling out of control

22歳の男性がクリスマスに、5日前から筋肉痛、咳、呼吸困難、嘔吐、および下血を伴わない下痢で救急受診した。難治性の嘔吐のため受診に至った。体温は測定していませんが、熱感があり、咯血を呈した。

若年者の呼吸器のウイルスのシーズンの間、亜急性の発熱、咳、筋肉痛、および消化器症状といえ、インフルエンザ、レジオネラ・ニューモフィラやマイコプラズマが考えられる。咯血が本当に起こった場合、これは特に湿性咳嗽がない場合には珍しい症状である。咯血があると、壊死性肺炎および全身症状を引き起こす黄色ブドウ球菌、グラム陰性桿菌、およびレプトスピラインターロガンスなどの病原体を含むように鑑別診断を広げるべきである。HIV感染リスク、渡航歴および動物との接触歴について問診すべきだ。発熱と咯血の組み合わせは、菌肉出血を引き起こし、感染によって誘発される Goodpasture 症候群のような非感染性炎症性疾患の可能性も高める。

患者は毎年インフルエンザワクチンを受けていなかった。彼は1人の女性パートナーと性的に活発だった。数年間、毎日マリファナとタバコを半箱喫煙していました。アルコールや他の薬を飲まなかった。彼は祖母と一緒にボルチモアに住み、渡航歴はなかった。取監歴もなかった。

現在の病勢は示唆していませんが、定住していることおよび取監されたことが無いことは、結核への暴露のリスクを測る上で重要です。免疫抑制は肺病変の鑑別診断に重要であるため、HIV感染の可能性は性的に活発な患者全員で早期に考慮されるべきである。喫煙は、気管支肺炎のリスクを上げ得る。マリファナを吸入すると、アスペルギルスなどのカビ種の感染が起こる可能性があり、これは免疫抑制状態の患者において特に問題となり得る。

身体検査: BT: 36.4°C (97.5°F)、BP: 102 / 50mmHg、HR: 108 回/分、RR: 17 回/分、酸素飽和度: 100% (R.A.)。印象はよさそう。肺音整。腹部は平坦軟、内臓腫大はなし。CVA 叩打痛なし。

血液検査: 白血球数は、12,650/mm³ (63%好中球、26%の桿状核球、6%のリンパ球)

Ht: 40%、MCV: 82fl、PT: 12 万 9000 /mm³

Na; 128mmol/l、K; 3.7mmol/l、Cl; 83mmol/l、HCO₃; 21mmol/l、BUN; 34mg/l (12.1mmol/l)、

Cr; 3.9mg /dl (4年前は1.0mg /dl)、グルコース; 110mg /l、Mg; 1.6mg /l、Ca; 10.1mg /l

AST; 43U/l (基準 0~37)、ALT; 31U /l、総ビリルビン 1.9mg /l (基準 0~1.2mg /l)、ALP; 92U /l

乳酸 2.8mmol /l (基準 0.5~2.2)

PT, APTT は正常。呼吸器系ウイルスは、鼻スワブ検体の PCR で検出されなかった。HIV RNA 陰性。

尿検査では、pH 5.5、比重 1.011、タンパク質 2+、赤血球 4、白血球 21 (高倍率視野で基準範囲 0~5) 濁った黄色尿。排尿障害、疼痛はなかった。尿毒性スクリーニング検査はカンナビノイド (※麻に含まれる) 陽性であった。

腎臓病の既知の病歴はないので、腎障害はおそらく急性であり、現在の病気に関連している。先行する嘔吐および下痢は腎前性貧血を引き起こした可能性がある。しかしながら、尿の比重は上昇しない。敗血症の合併症としての急性尿細管壊死もありうるが、尿沈渣中に円柱は報告されていない。咯血および急性腎障害は、抗糸球体基底膜疾患、全身性エリテマトーデス、および血管炎などの非感染性炎症性疾患の可能性を懸念するが、患者には血尿が認められない。代わりに、沈渣には白血球が多く含まれていますが、検査も症状も腎盂腎炎や性感染症を示唆するものではありません。他の原因を排除すると、膿尿症と急性腎障害との組み合わせは、種々の薬物、炎症疾患、レプトスピラ症がある感染症によって引き起こされる尿細管間質性腎炎を示唆する。

9時間後、多くの容量負荷にもかかわらず、患者の血圧は 59/31 mmHg に低下した。BT: 38.3°C (100.9° F)、HR: 120/分、RR: 20 回/分、SpO₂: 95% (R.A.) でした。血液培養を行い、ノルエピネフリンと同様にバンコマイシン、セフェピム、メトロニダゾール、アジスロマイシンおよびオセロタミビルを開始した単純胸部、腹部、骨盤 CT では、気管支壁のびまん性非薄化および小葉中心性結節性病変 (tree-in-bud) が認められた。

Tree-in-bud 病変は debris (破片) が気道を満たした気管支疾患を示唆している。最も一般的な原因は、症例の 80% 以上を占める感染症および吸引である。マイコバクテリア、真菌感染症が考えられる原因の一つであるが、ウイルス感染または細菌感染が、患者の病気の時間経過とはるかに一致する。

呼吸器ウイルス PCR は陰性であったが、インフルエンザの偽陰性は 10% である。状態が不安定な患者では、ノイラミニダーゼ阻害剤による経験的治療を継続することが正当である。

呼吸器症状伴う細菌の中で、ストレプトコッカスのような典型的な病原体は明らかな肺炎なしには重症敗血症を引き起こす可能性は低いです。Bordetella pertussis、L. pneumophila、および M. pneumoniae を含む「非定型」細菌は、この患者の所見と同様に気管支炎および放射線学的所見を認め、時にはこのような全身症状を引き起こす可能性がある。後者の 2 つの病原体は急性間質性腎炎をおこす。レプトスピラ症は、咯血、腎不全および高ビリルビン血症に伴う重篤な全身疾患などに合致するが、この場合の咯血は、びまん性肺泡出血によるもので、画像所見と一致しない。

尿および血液培養は陰性のままであった。喀痰培養は呼吸器フローラを明らかにした。喀痰染色は抗酸菌結核に陰性であった。糞便検査は、腸内病原体、虫卵、および寄生虫について陰性であった。パルボウイルスおよび Q 熱に対する IgG および IgM 抗体、ならびにレプトスピラに対する IgM 抗体、抗核抗体、糸球体基底膜に対する IgG 抗体、単核球症および梅毒 (トレポネマ試験) はすべて陰性であった。A 型および C 型肝炎抗体および B 型肝炎 HBs 抗原および Hbc 抗体の検査はすべて陰性であった。インフルエンザ A 型に対する IgG および IgM 抗体は、1:16 の力価 (基準範囲、<1:8) での補体固定試験によって検出された。インフルエンザ B 型に対する抗体検査は陰性であった。レジオネラ抗原の尿検査とレジオネラの喀痰培養はいずれも陰性であった。結核について、インターフェロン γ 放

出アッセイ (TGRA) は陽性であった。

必ず疾患に罹患している患者においては、幅広い試験を行うのが一般的であるが、その結果は、検査前に想定された疾患の可能性と、行った試験の特異性を考慮したうえで、批判的に解釈する必要がある。今回の場合、ウィルスの呼吸器 PCR 法は陰性であったため、A 型インフルエンザに対する抗体の低陽性の血清学的所見は、最近の偶発的なインフルエンザ感染またはより過去の感染または免疫的遅延応答のためであり、偽陽性であると考えられる。逆に、病気の進行中に力価が早期に測定される場合、感染の血清学的結果は陰性である可能性がある。

結核は培養陰性の敗血症を引き起こす可能性があるため、陽性 TGRA の結果の解釈は極めて重要である。TGRA 陽性所見では、潜在性結核と活動性結核を区別できない。この患者において疾患が急速進行していること、および既知の免疫不全症がないことは、現在の提示の原因として活動性結核を支持するものではない。結核は Tree-in-bud 陰影変化の古典的な原因であるが、これらの変化は肺実質の感染と関連して起こる。

患者は集中治療室に入院した。呼吸困難が発症した。呼吸数は毎分 30 回の呼吸であり、鼻カニューレを介して投与された補給酸素 4 リットルで酸素飽和度 85% であった。白血球数は 14,500/m² (好中球 73%、桿状核球(?) 14%、リンパ球 3%)、ヘマトクリット 31%、血小板数 84,000 /m² であった。末梢血塗抹標本では、有棘赤血球、血小板減少症、および未成熟好中球形態のレベルの上昇を伴う正常色素性貧血が示され、ドール小体、毒性顆粒および細胞質液胞が認められた。リパーゼ 1171 U/L (基準範囲、16~63)、フェリチン 841 μg/L (参照範囲、1 リットル当たり 3.5 ミリリットル) 30~400)、および乳酸 2mmol/L。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベルは、65U /L (参照範囲 0~37)、アラニンアミノトランスフェラーゼ 34U /L、総ビリルビン 3.0mg /L (51 μmol/リットル) (直接ビリルビン、2.9mg /dL)。胸部の X 線写真では、両肺に及ぶ斑状の浸潤陰影変化が有意に増強していた (図 2 胸部の前後方向の X 線写真、斑状浸潤を示す)。

複雑な入院経過では、新たな所見が根底にある病気の進行や治療合併症の進行を示すかどうかを判断することは難しいかもしれない。低酸素血症および両肺における気道疾患の進行(?) の鑑別診断には、呼吸器感染の悪化、誤嚥性肺炎、積極的な酸素換気蘇生による循環過負荷、および敗血症による急性肺傷害などがある。時間経過としては医療関連肺炎の発症の早期である。入院時より、患者はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼレベルのわずかな増加およびビリルビンレベルの上昇を有しており、これは肝臓または敗血症を伴う胆汁うっ滞の感染の結果の可能性もある。マクロライド抗生物質は同様のパターンの異常を引き起こす可能性があるが、これらの毒性作用は、典型的には治療の経過の後半に起こる。ビリルビン値の上昇は主にコンジュゲート(?) されており、ヘマトクリット値の低下を説明するための溶血性貧血の診断を支持するものではない。

最も目立つ新しい臨床所見は、著しく上昇したリパーゼである。発熱、咳および筋肉痛などの前兆に加えて、初診時の危険因子 (例えば、アルコール使用または胆石疾患) およ

び腹痛の欠如は、重度の急性膵炎の診断を支持しないが、膵炎は、この患者に発生しているマルチシステムプロセスの一部である可能性があります。血管炎または狼瘡などの感染症または炎症経過、膵臓、胃腸管および腎臓を含む重急性熱症をきたしうる。健康的な男性では、アデノウイルスまたは既に言及した「非定型」病原体の 1 つである L.ニューモフィラ (L. pneumophila)、肺炎連鎖球菌 (M. pneumoniae)、または L. インテロゲン (L. interrogans) のような異常に重篤なウイルス感染が考えられる。レジオネラ症 (Legionnaires 病) は、併発症のない若年患者では、このような重症疾患ではめったに現れない。重度のレプトスピラ症 (Woil 症候群または Woil 病) は、通常、この患者に見られるものよりも顕著な高ビリルビン血症およびアミノトランスフェラーゼ上昇を示す。水やげっ歯類動物への曝露などの魅力的な歴史が引き出されない限り、M. pneumoniae 感染症がその年齢に応じてより一般的であると考えられる

続く 3 日間にわたって、患者の状態は劇的に改善した。(vasopressors) 昇圧薬や補助酸素を必要とせず、腎不全も解消された。すべての検査は依然として陰性だった。肺炎球菌に対する抗体検査では、2.01 (負の値、<0.90) の IgG レベルを示したが、IgM レベルは 10IU/ml (陰性値<770) であった。バンコマイシン、セフェピム、およびオセロキサミルによる治療は中止された。セフトリアキソンが開始され、アジスロマイシン継続投与した。血小板数は 226,000 /mm²、白血球数は 18,000 /mm²、総ビリルビンは 13.3mg /L (227 μmol/L)、直接ビリルビンは 11.4mg /L (195 μmol/L)。追加の現病歴にて警察官から逃げていたことが明らかになった。そのとき彼は腰を痛めて大腿部を痛めた。

追加の病歴および臨床情報は、レプトスピラ症の診断を強く示唆している。レプトスピラ症は、粘膜または皮膚の接触または場合によっては食物・生物の摂取を含む、いくつかの経路によって感染する可能性がある。今回の場合は、おそらくラットによる感染が最も示唆され、路地だけがをしたことから、最も接触しやすい伝達経路である皮膚接触によって引き起こされたと考えられる。抗生物質による症状の急速な軽減、および重度の胆汁うっ滞性黄疸が最後に生じたことは、診断と一致する。

7 日間セファロスポリン静注した後、レプトスピラを強く疑い、1 4 日間の抗生物質 (ドキシサイクリン) 服薬を指示し患者は帰宅した。入院 4 日目に提出されたレプトスピラ抗体に対する血球凝集反応試験は 200 倍だった。(100 倍以上で陽性)。初診から 3 週間後の診察で、症状はなくなっていた。この時の回復期血清検査では、L. interrogans (黄疸出血性でオーストラリアでよく見られる) に対する力価が 3200 であり、レプトスピラ症と診断される。患者は、潜在性結核の治療を断った。

レプトスピラ症は世界中に広がる風土病で、熱帯や田舎でもっともよく見られる。レプトスピラは齧歯類や小型哺乳類が保菌していることが最も有名で、それらの尿や、尿に汚染された水と接触することが主な感染経路だ。レプトスピラは直接皮膚からや粘膜から飛沫で体内に侵入する。世界中でおよそ 1 0 0 万例があるが、そのうちの約 1 万 3 千例がアメリカとカナダで報告されている。レプトスピラ症は、アメリカでは、南西アジア、中央

アメリカ、カリブなどのレプトスピラ症が風土病である地域から帰ってきた旅行者や熱帯や、亜熱帯地域の人々で最もよくある感染症だ。中でもハワイは最も発症が多い。国内外問わず、水への曝露がリスクで、エコツアーリズムなどに関係した発症が多数報告されている。あまり知られていないリスクファクターは齧歯類が多く生息する市街に住むことで、あるポルティモアの調査では生け捕りにしたネズミの65%が *L. interrogans* に対する抗体を持っていた。都市部でのレプトスピラ感染の多くは、ネズミがはびこる路地や家で怪我をしたことが感染の経路として推測され、本症例でもありうる。

レプトスピラ症は無症状や限定性疾患（感染の約90%）から腎不全、黄疸、出血を引き起こすワイル病に至るまで多岐に及ぶ症状があり、5～15%の死亡率である。症状は5～14日間の培養後に進行する。軽い感染例では他の発熱性疾患と区別がつかないことがよくある。重症疾患の症状は変わりうる。初期に敗血症になり、徐々に軽快し、疾患特有の免疫状態になることもあれば、劇症型になることもある。

本症例では重症レプトスピラ症の主要症状が多く見られる。例えば、非乏尿性腎不全、ALTの上昇を伴わない高ビリルビン血症、血小板減少症、肺病変などだ。肺病変の範囲は広いが、最も深刻な症状は、びまん性肺胞出血と急性呼吸窮迫症候群である。この時、結膜充血、筋痛、無菌性髄膜炎の一般的な症状が欠けている。発熱、消化器症状、頭痛、咳嗽、咽頭炎などの人食いの症状もよく見られる。黄疸出血性の血清群の感染は、重症や死亡リスクを上げると報告されている。

抗生剤がレプトスピラ症の重症度を下げるかについての議論がある。レプトスピラ症に対する抗生剤治療に対して賛成か反対かを示した7つのランダム試験の結果は不十分で、疾患の持続期間は抗生剤を投与していない群よりも投与している群のほうが短かったが、有意差はなかった。後ろ向き観察研究では、抗菌薬の投与が遅れることでさらに悪化すると報告されている。ガイドラインと専門家によると、疑いと確定診断で抗菌薬での治療が推奨されている。ドキシサイクリンの内服は軽症例で用いられ、ペニシリン静注は重症例で用いられる。しかし、7日間投与のセフトリアキソンとペニシリン治療を比較すると、解熱に十分な有意差はなかった。

疾患の持続期間は抗菌薬を投与しなかった群よりも、投与した群の方が短かったが、有意差はなかった。後ろ向き研究では抗生剤の開始が遅れることが、より病気を進行させる事に関与しているとしている。ガイドラインと専門家の意見から、疑いや確定診断で早期の抗生剤での治療をすることが支持されている。ドキシサイクリン内服が軽症で使用され、ペニシリンの静注がが重症例でしようされている。（セフトリアキソンとペニシリンを7日間投与した結果を比較したところ解熱時間に差はなかったが）

レプトスピラ症の診断は確定が難しいことがある。レプトスピラ菌は特殊な培地を必要とし、数週間に及び成長する。経過の初期では血清学的試験で陰性になることがよくある。血液と尿と脳脊髄液のPCR 核酸増幅試験は培養よりも感度がよく、発症早期に診断できる。しかしこの検査は一般的ではない。こういったことを含め、血清検査が最も診断に有用で

ある。間接的血球凝集力価が200倍から800倍がレプトスピラ感染を示唆する。感染は、少なくとも800倍の単一力価または急性期血清検体の力価の少なくとも4倍である回復期血清検体力価のいずれかによって確定される。

本症例では、曝露歴を取るのが遅れたことが診断する上での妨げとなった。レプトスピラ症の症状で最もよくみられる症状のいずれかがなく、特に結膜充血がなかったことだ。血清学的検査では最初は陰性であった。しかし、著明な高ビリルビン血症と肺胞出血とともに、レプトスピラ症は健常な成人で多岐にわたる病態を引き起こしうると分かっていたので、最終的に正しい診断と、良い結果を導くことができた。