

## Case 22 2017: A 21 year old Woman with Fever, Headache, and Myalgias

### 症例提示

Dr. Nkemdilim Mgbojikwe : 症例は、21 歳の女性。発熱、頭痛、筋肉痛で、冬に入院した。発熱、悪寒、倦怠感、後限高痛、および光線過敏症を認める。4 日前までは、特に異常を認めなかった。患者が通う大学の診療所からの情報では、6 日前にインドネシア旅行から戻ってきたところだった。マラリアの血液塗抹検査は陰性であり、患者はアセトアミノフェンとイブプロフェンを服用するように勧められた。症状出現から 2 日後、症状が悪化し、左下腹部痛および膈間節痛が出現し、その翌日、近医の救急を受診した。

近医での検査では、体温 41.0°C、血中乳酸値および肝機能検査は正常であった。他の検査結果を表 1 に示す。異好抗体、インフルエンザおよびクロストリジウム・ディフィシルは陰性。培養のために血液および尿検体を採取し、腰椎穿刺を実施した。脳脊髄液分析では、白血球数、赤血球数、タンパク質、グルコースは正常であった。

Dr.Rydhwana Hossain : 胸骨 X 線では、結節、肺水腫、肺門部リンパ節腫脹は認めなかった。腹部 X 線では、小腸内に air を複数認めたが、異常な腸管拡張、閉塞、ニボーは認めなかった。 4 時間後、腹部〜骨盤部造影 CT で、右下腹部に数 cm 大の腸間膜リンパ節を指摘された。腸管の腸壁厚、閉塞、腹水、肝脾腫は認めなかった。腎臓の造影効果は不均一であった。

Dr. Mgbojikwe : アセトアミノフェンを投与し、患者を入院させた。発熱が持続したため、クーリングし、7L 以上の輸液を行なった。マラリアの血液塗抹検査 (3 回)、便培養、寄生虫の糞便検査は陰性であった。他の検査結果を表 1 に示す。前医受診日までに、咳、軽度の胸病が出現、低酸素血症を認めたため、酸素投与鼻カニューレ (4l/min) で行い、次いでマスク換気 (10l/min) を行なった。

Dr.Hossain : 再度撮影された胸骨 X 線では、左下葉にびまん性の透過性低下と、左横膈膜の不明瞭化を新たに認めた (図 1A)。

Dr.Mgbojikwe : 頭痛と光線過敏症は持続していた。頭部 CT は正常であった。ドキシサイクリンは継続し、セフトリアキソンは中止、バンコマイシンとピペラシリン - タゾバクタムを静脈内投与した。その後、前医の ICU に移された。ICU では、乳酸、アミラーゼ、リパーゼ、クレアチンキナーゼの血中濃度は正常であり、リウマチ因子、抗核抗体、抗好中球細胞質抗体は陰性であった。他の検査結果を表 1 に示す。心電図および経胸壁心エコーは正常であった。透析し、3L の尿を採取した。経口オセルタミビルによる治療と重炭酸ナトリウムの持続静注が開始され、ヘリコブターでのこの病院の ICU に転院した。この病院への入院時に、非周期性の発熱、羞明、頭痛、全身の筋肉痛を認めた。患者は喘息歴(精神的不安や運動で惹起される)があり、扁桃摘出術とアズノイド切除術の既往があった。内服薬はシタロプラムがあり、アレルギー歴はなかった。患者は大学生で、ニューイングランドの農村部にルームメイトと一緒に住んでいた。症状出現の 27 日前に、米領バージン諸島の 10 日間の旅行から帰国した。症状出現の 6 日前、インドネシアの 16 日間の旅行から帰国した。(患者はアラブ酋長国連邦経由でインドネシアに旅行し、その間患者の隣に座っていた乗客は断続的な咳をしていた。) 患者は旅行前に予防接種を受けておらず、マラリアの予防接種も受けていなかった。患者はインドネシアにいる間、睡眠中に蚊帳を使っていたが、複数の蚊に刺された。現地では蒸し暑い水と低温殺菌した牛乳を飲み、米、豆、肉を食べ、洗った皮付きの果物を食べた。ジャングルと造林地を歩け、ゾウ、子牛、マカクと接触した。ネコ、イヌ、ヨウモリ、エフトリ、ウシとの接触はなかった。ジャングルの水流、池、滝で泳いだ。また、旅行半ばで、無痛性の発疹が出現した。発疹は最初に手首に現れ、求心性に広がり、びまん性に拡散して消失した。患者は既婚者で、避妊は不規則だった。喫煙歴はないが、時折マリファナを服用していた。飲酒歴はほとんどなかった。

体温 : 37.2°C、HR : 80bpm、血圧 : 112/67 mm Hg、呼吸数 : 22 回、酸素飽和度は 97% (高流量鼻カニューレ 5 0 L/min) であった。口蓋に点状出血を認め、眼結膜充血、軽度後頭痛を認めた。胸部の聴診では、両側肺底部にラ音を聴取した。腹部全体に軽度圧痛(左下腹部に最強点)あり。また、大腸、腕、下腹部に非常にかすかではあるが、白くなった斑状の皮疹を認める(図 2)。胸を止血帯で 5 分間圧迫したが、点状出血は誘発されなかった。その他の身体診察は正常であった。赤血球数、アニオンギャップ、グルコース、乳酸、乳酸デヒドロゲナーゼ、リパーゼは、肝機能と同様に正常であった。その他の検査結果を表 1 に示す。マラリア原虫の迅速検査、妊娠検査、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 試験、インフルエンザは陰性であった。尿検査では、尿沉澱はわずかで、ケトン体 1 +、潜血 1+、比重 1.012、pH5.0 であり、顕微鏡検査では、非晶質結晶とムチンが存在し、赤血球 : 0~2 個/視野大、白血球 : なし/強拡大、硝子円柱 : 0~2 個/視野大、であった。

Dr.Hossain : 胸骨 X 線では、右側優位に肺門部陰影の突出が急速に進行し、新たに左胸水を認めた(図 1B)。左横膈膜はおそらく無気肺によって完全に不明瞭化した。右側には、新しい小さな胸水を認めた (図 1B)。

### 鑑別診断

Dr.Jacqueline T.Chu : 生来健康であった 21 歳女性の、海外旅行から帰ってきてから 6 日後の、急性の重度の熱性疾患。この患者の疾患を説明できる感染症の鑑別疾患を考える中で、患者の健康状態、患者が訪れた場所にて特徴的な疫学的因子、患者が接触したであろうと考えられる病原体の潜伏期間を考えることは診断に役立つ。

### 健康状態

感染症を疑う旅行者では、まず元来の健康状態を把握しておくことは重要である。ここまでの情報では、この患者は免疫不全状態ではなく、アクティブな旅行を計画するほど十分に健康であった。しかし、患者は旅行前に医療機関にかからなかった。従って、おそらく、ワクチンで予防できる疾患 (例、腸チフス、インフルエンザ) については免疫がっていなかったと思われるし、旅行先に特異的な感染症に対する予防も受けていなかったと思われる。さらに、旅行先での飲食や虫との接触に関する正しい教育も受けていなかったと思われる。

### 疫学的要因

米領バージン諸島、インドネシア、自宅のあるニューイングランドそれぞれの地域に共通する最も考えられる感染症を考える。さらに、頻度はまれでも、重篤な合併症を引き起こす可能性がある疾患や、死亡率の高い疾患、抗菌薬加療の必要な疾患についても考える必要がある。それぞれの地域の中で特異的な感染症に罹患したかどうかは、患者がその地域にどれほど暴露していたかということに起因する。この患者で特記すべき暴露因子は、洗ってはいるが皮付きの果物を摂取していることと、インドネシアの河川や池や滝で泳いでいることである。

### 潜伏期間

診断の最も有用な手掛かりの 1 つは、それぞれの地域に共通の疾患の潜伏期間を知ることである。この患者の症状を説明できる病原菌は何であろうか。バージン諸島から帰国した日から症状発症までの 27 日間、インドネシアに滞在中の 6~2 2 日間に症状は増悪した。ニューイングランド滞在はその期間にかぶっている。

### マラリア

マラリア感染は、米領バージン諸島では非常に珍しいが、インドネシア東部とボルネオの地方の風土病である。この患者の進行性で重篤な症状、蚊の暴露歴、および予防接種を受けていないことを鑑みると、マラリア感染を考慮する必要がある。患者の症状 (発熱、後限高痛、筋肉痛、疲労など) はすべてマラリア患者にみられ、典型的な 6~30 日間の潜伏期間はインドネシアで曝露した潜伏期間と一致する。重症マラリア患者では、肺水腫、代謝性アシドーシス、急性腎機能障害をきたす。マラリアで起こることが多い溶血性貧血は、感染早期ではあまり見られないが、熱帯熱マラリア (48 時間ごとに体温が上昇する) に特徴的な発熱と同様、この患者には見られなかった。しかし、1 回の血液塗抹ギムザ染色の陰性的中率は 98.2% であり、したがって、この患者では、4 度の血液塗抹検査が陰性であったこと、迅速検査でマラリア抗原が陰性であったこと、マラリアに対する適切な治療介入なしに臨床的改善が得られたことから、マラリアの鑑別は除外される。

### ウイルス性の呼吸器感染症

この患者は冬にニューイングランドから旅行し、ウイルス性呼吸器感染症のリスクがあった。彼女の胸部所見 - 咳、胸痛、肺呼吸音、低酸素血症、胸部画像診断における肺の透明性低下領域の存在など - から、インフルエンザやその他のウイルス性呼吸器感染症が鑑別に挙がる。しかし、これらの呼吸器所見は、症状発症の 5 日目まで発生しなかった。対照的に、もし市中の呼吸器感染ウイルスが原因であったなら、症状発症時に呼吸器症状が起こっていただろう。ある飛行中、患者は咳をする乗客の隣に座っていた。これは、中東呼吸器候群 (MERS) コロナウイルスに曝露した可能性が高いことを意味する。 MERS は、発熱、咳、息切れの症状を示し、しばしば腎臓症状を伴う呼吸器疾患である。しかし、他のウイルス性呼吸器疾患と同様、呼吸器症状が初期に存在しなかったため、この患者では MERS は考えにくい。さらに、MERS の潜伏期間は 2 日から 14 日であり、この患者の症状は、曝露の 22 日後に症状が出現した。

### アルボウイルス感染症

デング熱、チクングニア熱、ジカ熱などを起こす節足動物媒介性ウイルス(アルボウイルス)は、インドネシアと米領バージン諸島の蚊によって感染し、デングウイルスはこれらの地域で起こる熱病に共通する原因ウイルスである。米領バージン諸島にいる間では、これらのウイルス感染の潜伏期間が短すぎて感染していないが、インドネシアでは感染の可能性がある。患者の最初の症状である発熱、重度の後限高痛、および筋肉痛は、これらの 3 つのアルボウイルス感染のいずれにもと一致する。後期になって出現した腎不全、肺水腫は、典型例では症状が軽度のチクングニアキジカウイルスとは一致しない。しかし、デング熱は一部の患者、特に既感染による免疫を有する患者では重篤な症状が起こる可能性がある。そのような患者では、デング出血熱が起こりうるが、特徴として、凝固障害、播種性血管内凝固、重度の出血とともに、ショックを誘引する血管透過性の亢進を認める。この患者はデング熱の病歴はなく、症状は重症になったが、凝固障害や出血は認めなかった。

### リケッチア熱

リケッチア熱の臨床像は、地理的な感染種により異なる。ネズミチフスはインドネシアの不明熱の原因として新たに登場している。この患者では、発熱、頭痛、筋肉痛、腹痛を含む典型的な (非特異的ではあるが) 臨床所見があった。ネズミチフスを発症した患者のなかには、斑点状の発疹がみられることがある。ネズミチフス(発疹熱リケッチア)の原因菌は、ラットのノミによって媒介される。ネズミチフスの潜伏期は 1~2 週間

であり、この期間はこの患者のインドネシアでの曝露の可能性に一致している。ほとんどの症例は軽症であり、高齢者ではより重症化する。この患者は若いので、症状がネズミチフスによって引き起こされたとするなら、この重篤な症状は予期外なものとなる。

#### 腸チフス

腸チフスとも呼ばれるチフスおよびパラチフスは、サルモネラ・エンテリカによって引き起こされる。米国で報告された症例の大半は旅行帰国者に発生している。その症例のうち半分以上は、インド亜大陸からの帰国者であり、最近は東南アジアからの帰国者の割合が増えている。この疾患は汚染された水や食物を介して広がる。この患者はインドネシアで皮付きの果実を摂取した可能性がある。さらに、患者は旅行前に腸チフスに対する予防接種を受けていなかったが、このワクチンによる予防は不完全であることに注意しなければならない。腸チフスの潜伏期間は、一般には7〜18日であり、この患者のインドネシアにおける曝露の可能性と一致する。患者は発熱、腹痛、発疹、頭痛という、非特異的ではあるがはっきりとした臨床所見を有していた。一方、腸チフスでは、これらの症状はショックや臓器障害に進展しうる。しかし、患者は段階的な発熱（数日または数週間にわたって重症度が増加する）、脈拍 - 体温解離、相対的徐脈を有していなかった。また、腸チフスの特徴である体幹および腹部の“バラ疹”（サーモンピンク疹）は認めなかった。これらの特異的な特徴がなかったとしても、インドネシアではこの疾患の罹患率が比較的高いために、腸チフスは鑑別診断として十分考えられる。

#### レプトスピラ症

世界的に報告されているレプトスピラ症は、臨床的に重要で生命を脅かす疾患として認識されている。熱帯雨林で最も多く発生し、大雨や洪水の後に発生する。レプトスピラ症を引き起こすスピロヘータは、水、土壌、または泥の中で自由に暮らすことができ、動物宿主、しばしばげっ歯類に寄生する。この生物は、げっ歯類の尿によって汚染された淡水中で、水泳や入浴中に粘膜または皮膚擦過傷を介してヒトに感染する。農業従事者、下水道労働者、屠殺場の労働者など特定の専門職を持つ人は曝露リスクが上がる。野外スポーツや淡水水浴を行う観光ツアーに参加する人々の間でもよく起こる。この患者はインドネシアに滞在、ジャングル、池、滝で泳ぎ、この生物に遭遇する場所にいた。レプトスピラ症の1つの特徴は、二相性の病態を示すことがあるということである。病態の第1相は急性の細菌感染症である。スピロヘータ血中に散布された後、抗体が産生され、第2相（免疫相）では、血管損傷および血管透過性の亢進をもたらす。この患者では、最初の発疹は病態の最初の段階を示している可能性があり、症状は帰宅するまで落ち着いていた。患者は帰宅後、発熱、頭痛、咳、発疹、筋肉痛、関節痛、腹痛を特徴とする病態の第2段階に入った可能性がある。この症状は、肺水腫および急性腎障害（クレアチニンレベルが124mmol/L）を含む重篤な病態に発展した。非特異的ではあったが、この患者では、レプトスピラ症を示唆するその他の所見も出現した。それは、尿の異常（第2の免疫段階で発症する可能性がある）および結膜充血（これはレプトスピラ症において一般的にみられる）である。

#### サマリー

ネズミチフス、腸チフス、レプトスピラ症はすべて、発熱、頭痛、筋肉痛という非特異的な3つの症状をきたす。しかし、この患者に見られる淡水の曝露と肺合併症、腎不全、二相性に見られた発疹という症状を鑑みると、レプトスピラ症が最も考えられる診断である。私は診断のための検査はレプトスピラ DNA の尿中 PCR アッセイかレプトスピラ抗体の血液検査のいずれかであると考える。

Dr.Virginia M. Pierce（病理学）：Dr. Silverblatt、この患者を診察したときの臨床的な印象はどうだったか？

Dr.Frederic J. Silverblatt：この患者を見たとき、患者は倦怠感があり、40.6℃もの高い発熱があった。旅行帰国者の発熱の初期では、特定の原因を区別することはできず、詳細な病歴から得られた情報に診断の手がかりを置くことがよくある。この患者の場合、重要な情報は「インドネシア滞在中に何をしたか」ということだ。患者の答えは、レプトスピラ症などの淡水曝露に関連する感染症を示唆するものだった。また、マラリア、腸チフス、リケッチア感染、デング熱、チクングニア感染、ジカウイルス感染を含むウイルス感染も考慮した。検査結果は保留中だが、可能性のあるレプトスピラ症またはリケッチア感染症に対するドキシサイクリンの投与と、腸チフスに対するセフトリアキソンの投与を推奨した。翌日、低酸素血症が発生し、患者はICUに移された。その時点で、より広域の抗生物質で治療を開始し、この病院に患者を移すという決定が下された。

#### 臨床診断

レプトスピラ症

Dr.Jacqueline T.Chuの診断

レプトスピラ症

#### 病理学的議論

Dr. Sarah E. Turbett：発病6日目に行われたレプトスピラ抗原に対するIgM抗体の検出測定は陽性であった。発病4日目に患者から採取した全血のPCRアッセイは、レプトスピラDNAについて陽性ではなかった。PCRアッセイは、血清学的検査よりも感度が低いことが分かっている。その

不一致は、レプトスピラのDNAが比較的短命であるため、サンプル採取のタイミングが難しいということに起因する。PCRアッセイの感度に影響を与える他の要因には、サンプルの種類（全血か血清か）および抗生物質の前投与がある。この症例では、試料採取のタイミング、試料の種類、抗生物質の前投与が、検出できなかった原因かもしれない。疾病管理予防センターは、臨床検査基準とそれに付随する疫学的曝露に基づいてレプトスピラ症の診断を行うための診断基準を作成した(Table2)。この患者は、おそらく急性レプトスピラ症の基準を満たしていた。

#### レプトスピラ症の治療管理に関する議論

Dr. Emily P. Hyle：年間130万人のレプトスピラ症が発生し、死亡率は6.85%である。しかし、診断に必要な情報や検査が限られている点を考えれば、この数字はおそらく過小評価されている。不定形な臨床症状のせいで、レプトスピラ症を他の一般的な熱帯病と区別することが難しい。重症レプトスピラ症は、心筋（例、心筋炎）、肺（例、出血）、肝臓（例、直接ビリルビン血症）、腎臓（例、尿細管損傷、急性腎臓傷害）症状を含む多臓器不全や髄膜炎が初期症状の可能性もある。この患者は急性腎障害を呈していたため、重症の基準を満たした。レプトスピラ症患者で抗生物質とプラセボの効果を比較した文献は4つある。これらの研究では、抗生物質治療群が死亡率は低かったが、重症患者の多くは除外されていた。したがって、抗生物質の使用が支持療法だけの治療よりも死亡率を低下させるかどうかを判断するには証拠不十分である。重症患者には、通常、抗生物質が推奨されている。抗生物質を使用すると、罹患期間は短くなる。ペニシリン、セフトリアキソン、ドキシサイクリンは、レプトスピラ症で最も頻繁に処方される抗生物質である。この患者の病気を防ぐことができたかもしれない。ドキシサイクリンは、一般にはマラリア予防のために処方されており、レプトスピラ症を予防することもできる。しかし、この患者は費用がかかるために、旅行前に医療機関にかからなかった。

Dr.Pierce：Dr.Mgbojikwe、この患者はどうなったか？

Dr. Mgbojikwe：前医受診の日までに、症状は解熱したが、頭痛、筋肉痛、および呼吸困難は持続した。抗菌レジメンをセフトリアキソン、ドキシサイクリン、レボフロキサシンに変更した。臨床症状は翌3日間改善傾向が続いた。頭痛は消え、低酸素血症は解消した。最も疑わしいレプトスピラ症の治療のために、ドキシサイクリンの投与を2週間行い退院した。4日後、この病院の感染症診療部で診察を受けた。帰宅して以来、発熱なく、筋肉痛、関節痛、呼吸器症状もない。差明はないが、軽度の断続的な後限窩痛は持続した。

#### 最終診断

レプトスピラ症疑い