

Case 14-2018: 発熱、低ナトリウム血症、ぶどう膜炎の 68 歳女性

Dr. AbdulRasheed a. Alabi(Medicine): 68 歳の女性が発疹、低ナトリウム血症、および前部ブドウ膜炎を主訴に、冬の間入院した。

入院 1 ヶ月前に、患者は海外旅行に行った。彼女は若い孫を含めてスウェーデンで家族を訪問して一週間を過ごした後、インドに 25 日間滞在しました。彼女は入院前 14 日まで体調は良かったが、倦怠感があり、痛みを伴わず、掻痒感なく、紅斑性の、斑点状丘疹の発疹が生じた。発疹は大腿に初発した。翌日には、脚と足（足裏を含む）、腕と手（手のひらを含む）、腹部、胸部、および側腹部まで広がっていた。第 5 病日、その患者はインドの医師の診察を受けた。血球像は正常であった。不特定の投薬を筋肉内投与し、フェキソフェナジン、ラニチジン、プレドニゾンの 9 日テーパコース、およびエリスロマイシンの 5 日間コースを処方した。

次の 10 日間、倦怠感は持続し、発疹は改善せず、軽度の乾性咳嗽が出現した。患者はまた、軽度のぼやけに気付き、右目より左目でより程度が悪く、また、羞明と蜘蛛の巣状外観を伴う飛蚊症を訴えた。毎日 1~2 回の下痢があり、ロペラミドを服用した。

入院 2 日前に、患者は家族を訪問するためにスウェーデンに戻った。

彼女がそこにいる間、膝の関節痛が発生し、左目が赤くなった。その後、患者は入院の日に米国に帰国した。彼女が到着したとき、彼女は評価のためにこの病院の救急部を受診した。

救急部では、患者は倦怠感、食欲低下、びまん性筋痛、および足首周囲に顕著であった広汎性で軽度の腫脹を訴えた。彼女は発熱や頭痛を訴えていなかった。彼女は高血圧、高脂血症、不安、うつ病、白内障、骨減少症の病歴を有し、小児期に扁桃摘出術、この入院 32 年前に筋腫および卵巣膀胱摘除術、および 11 年前に負傷した右前十字靭帯の同種移植再建を受けた。患者はリシノプリルを服用しており、また薬物アレルギーはなかった。アミトリプチリンは感覚異常を引き起こし、彼女はオキシコドンとアセトアミノフェンを併用している間に不安を抱いていた。予防接種についてはインド旅行の準備として、彼女は不特定の肝炎ワクチンを受けていた。

患者は結婚しており、ニューイングランドの郊外で夫と一緒に暮らし、仕事は引退していた。彼女は、北ヨーロッパ、東ヨーロッパ、アフリカ、中米を含む、

## Case 14-2018: 発熱、低ナトリウム血症、ぶどう膜炎の 68 歳女性

**Dr. AbdulRasheed a. Alabi(Medicine):** 68 歳の女性が発疹、低ナトリウム血症、および前部ブドウ膜炎を主訴に、冬の間入院した。

入院 1 ヶ月前に、患者は海外旅行に行った。彼女は若い孫を含めてスウェーデンで家族を訪問して一週間を過ごした後、インドに 25 日間滞在しました。彼女は入院前 14 日まで体調は良かったが、倦怠感があり、痛みを伴わず、掻痒感なく、紅斑性の、斑点状丘疹の発疹が生じた。発疹は大腿に初発した。翌日には、脚と足（足裏を含む）、腕と手（手のひらを含む）、腹部、胸部、および側腹部まで広がっていた。第 5 病日、その患者はインドの医師の診察を受けた。血球像は正常であった。不特定の投薬を筋肉内投与し、フェキソフェナジン、ラニチジン、プレドニゾンの 9 日テーパコース、およびエリスロマイシンの 5 日間コースを処方した。

次の 10 日間、倦怠感は持続し、発疹は改善せず、軽度の乾性咳嗽が出現した。患者はまた、軽度のぼやけに気付き、右目より左目でより程度が悪く、また、羞明と蜘蛛の巣状外観を伴う飛蚊症を訴えた。毎日 1~2 回の下痢があり、ロペラミドを服用した。

入院 2 日前に、患者は家族を訪問するためにスウェーデンに戻った。

彼女がそこにいる間、膝の関節痛が発生し、左目が赤くなった。その後、患者は入院の日に米国に帰国した。彼女が到着したとき、彼女は評価のためにこの病院の救急部を受診した。

救急部では、患者は倦怠感、食欲低下、びまん性筋痛、および足首周囲に顕著であった広汎性で軽度の腫脹を訴えた。彼女は発熱や頭痛を訴えていなかった。彼女は高血圧、高脂血症、不安、うつ病、白内障、骨減少症の病歴を有し、小児期に扁桃摘出術、この入院 32 年前に筋腫および卵巣膀胱摘除術、および 11 年前に負傷した右前十字靭帯の同種移植再建を受けた。患者はリシノプリルを服用しており、また薬物アレルギーはなかった。アミトリプチリンは感覚異常を引き起こし、彼女はオキシコドンとアセトアミノフェンを併用している間に不安を抱いていた。予防接種についてはインド旅行の準備として、彼女は不特定の肝炎ワクチンを受けていた。

患者は結婚しており、ニューイングランドの郊外で夫と一緒に暮らし、仕事は引退していた。彼女は、北ヨーロッパ、東ヨーロッパ、アフリカ、中米を含む、

幅広い地域を旅した。彼女の最近の旅行の間、彼女はインド中部の国立公園を訪れ、複数の蚊に刺された。彼女は様々な野生動物を観察したが、接触はなかった。彼女が公園にいる間、入院の 23 日前、右足をダニに噛まれた。彼女は、アルコールを飲まず、不法薬物を使用していない。加えて 34 年前に年 14 箱吸っていたタバコをやめていた。糖尿病、高血圧、冠動脈疾患、脳卒中の家族歴があった。

検査では、患者は感情易変性があった。彼女は断続的に混乱しているように見え、ときには無意味な発言をした。温度は 36.2°C、心拍数 88 回、血圧は 163/89 mmHg、呼吸速度は毎分 18 回、酸素飽和度は room air で 98%であった。軽度の光線過敏症が存在し、左眼に結膜下出血と硬口蓋に斑点状のパッチがあった。彼女は深呼吸で咳をしたが、肺音は聴診で清であった。足の浮腫はわずかであったが、紅斑、腫れ、動きのある痛み、または膝の暖かさはなかった。下脚と手のひらと靴底に黄斑と不毛があり (図 1)、太もも、腹部、胸部、腕に合体することなく黄斑丘疹であった。一般検査の残りは正常であった。

カルシウム、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アルファアミノペプチダーゼの血中濃度と同様に、ヘモグロビンレベル、ヘマトクリット、赤血球指数、血小板数、アニオンギャップ、および腎機能検査の結果は正常であった。総ビリルビン、直接ビリルビン、乳酸、および甲状腺刺激ホルモン;他の実験室試験結果を表 1 に示す。

尿検査では、淡黄色、ケトン体 2+、白血球エステラーゼ 2+、比重 1.015、および pH5.0 であった。顕微鏡検査では、高倍率視野当たり 0~2 個の赤血球、高倍率視野当たり 20~50 個の白血球、および 1 個以上の細菌が存在した。心電図は、sinus、悪い R 波進行、および軽微な非特異的な ST 波異常および T 波異常を伴う正常な副鼻腔リズムを示した。後胸部および側胸部 X 線写真は正常であった。

生理食塩水を投与した。患者は眼科医の診察を受けた。視力は眼鏡で 20/25 であった。左眼で、結膜の痕跡があり、結膜下出血の平坦なパッチが下側、側方および鼻側にみられた。細隙灯検査の結果、左前角膜に 1 つの白い細胞、左前房に高倍率視野当たり 3 つの白い細胞、および両方のレンズに 2 つの核の硬化が認められ、左下角膜に微細な角膜沈着物が認められた。間接的検眼鏡検査では、両眼に微量の硝子体破片が認められた。残りの眼科検査は正常であった。

症状が出た時ニューイングランド、スウェーデンは冬であり、リケッチア感染地としてはどちらも考えにくい。しかし、彼女は確かにリケッチア、あるいは類縁病原体の一種に感染している可能性があり、それらはインドに土着でダニあるいは他の媒介生物により伝染するものである。そのような 2 つの感染は、エールリヒア症、インドダニチフスであり、これらは手掌と足の裏を含む皮疹というこの患者の疾患の鍵となる症候をきたすため、さらなる検査に値する。インドで発症したエールリヒア症であれば、*Ehlichia chaffeensis* によるもので、*Rhipicephalus sanguineus* ダニによる咬傷から感染する。インドでのエールリヒア症はこの患者が訪れた中央インドでも報告がある。潜伏期間は一般に 1-2 週間で、この症例の経過と一致する。他の現症もエールリヒア症に合致する。ぶどう膜炎、DIC は報告があり、患者の半数は低 Na 血症をきたし、20%には中枢神経症状が出現する。しかし、丘疹、斑状皮疹、丘疹といった皮疹はエールリヒア症の 30-40%にのみ出現し、病後期に出現する傾向があるのに対し、この患者では初期症状が皮疹の出現であった。

インドダニチフスは斑状熱をきたすリケッチア症で、地中海紅斑熱に関与している *Richettsia conorii sp. indca* によって引き起こされ、何種類かのダニ咬症により感染する。

インド亜大陸全域で報告があり、潜伏期間は通常約 7 日間である。皮疹を伴うことがほとんどで、多くは紫斑性である。地中海紅斑熱と異なり、インドダニチフスは痂皮形成を伴わないことが多い。ぶどう膜炎の報告もある。

リケッチア属の血管内移行性により血管外漏出をきたし、足の浮腫やこの患者で見られた咳嗽の原因になりうる。

相対的血管内脱水は抗利尿ホルモンの分泌を促進し、低 Na 血症をきたす。血管内侵入により DIC をきたし、出血斑や強膜下出血の原因になりうる。

この患者の精神状態の変化は中枢神経感染によるものか低 Na 血症によるものかは明らかでない。インドダニチフス患者の精神症状の発生率は明らかでないが、スリランカにおける斑状熱をきたすリケッチア属感染症患者のケースシリーズ研究では 17 例で神経学的異常所見があったとされている。

下痢は血管外漏出によるものか旅行中に感染した腸炎によるものかのどちらかであろう。

まとめると、この患者の現症の臨床的特徴と疫学的特徴を両立させるには、インドダニチフスが最も考えられる診断である。

発熱はリケッチア症において普遍的であるが、この患者で発熱がなかったことについて考えられる解釈がいくらかある。

まず、プレドニゾロンを摂ったことにより発熱が抑えられたこと。続いてインド旅行中エリスロマイシンを内服していたことである。

地中海紅斑熱の治療として別のマクロライド(クラリスロマイシン)と標準治療であるドキシサイクリンを比較したランダム化比較試験では約2日間の治療でどちらの薬剤でも発熱が改善したとされている。

最後に、文献ではインドダニチフスではほぼ全ての患者で発熱があったとされているが、*R. conorii sp. indica* 感染はこれまで報告されてきたより多彩な病状をきたす可能性が高いということである。

私はおそらくこの症例では斑状熱をきたすリケッチア属を対象にした血清学的検査によって確定診断されたのではないかと考えている。皮膚検体を用いた免疫組織化学検査も診断方法となるだろう。

#### Dr. Molly L PARA の診断

*Rickettsial conorii sp. indica* によるインドダニチフス

#### 【病理学的ディスカッション】

**Dr. Ruth K. Foreman:** 左前大腿からパンチ生検を行なった。組織学的には希薄な表在血管周囲のリンパ球浸潤や散在した好中球、肥満細胞を伴う亜急性海綿状皮膚炎を認めた。血管炎を示す所見はみられなかった。これらは非特異的な所見であるが、感染に対する反応と一致している。

**Dr.K.C.Coffey :** アルボウイルス（ Dengue、チクングニア、ジカ、日本脳炎を含む）、麻疹、風疹、梅毒、ヒト免疫不全ウイルス、ライム病の感染の血清学的検査は陰性であった。マラリアの迅速抗原検査、血清塗抹標本やアナプラズマやエールリヒアの核酸増幅試験も陰性であった。

入院2日目（症状出現から16日目）に採取した血清検体から、疾病管理・予防センター（CDC）で行われた間接的免疫蛍光アッセイで紅斑熱群リケッチア抗体価が測定された。

抗体は通常感染から7~10日目までは検出されないため、これらのアッセイは、急性の紅斑熱群リケッチア感染者では陰性であった。したがって、一般的には

急性期と回復期のペア血清の抗体価の 4 倍以上の上昇をもって血清学的診断とする。また、IgG 抗体価が 64 倍以上の場合も陽性とみなす。CDC では、この患者の血清検体は紅斑熱群リケッチア抗体価が 1024 倍であり陽性であった。このアッセイは紅斑熱群のうちどの種かを見分けるのには用いることができない。紅斑熱群ではないリケッチア（発疹熱リケッチア、ツツガムシリケッチアなど）の血清学的検査では陰性であった。

施行できる施設は限られているが、リケッチア感染は PCR 法を用いても診断することができる。血管炎病変やダニ咬傷痂皮を含んでいる皮膚生検はリケッチアを診断するために PCR に用いる標本として理想的である。重症な場合を除いて、一般的には血液検体は感度があまり高くない。今回の患者の全血/血清検体は、CDC にて、紅斑熱群リケッチアとチフス群リケッチアが持つ 23S リボソーム RNA をターゲットとした PCR アッセイに用いられた。全血アッセイでは陽性であったが、血清アッセイでは陰性であり、比較的軽症になって 2 週間経つ患者では循環ゲノムコピーが少ないことに一致している。リケッチア感染者の中には、CDC にて、ompA をコードする遺伝子を増幅するための 2 回目の PCR アッセイを行い、その増幅産物をシーケンスにかけ、それを参照データベースと比較することにより、種レベルでリケッチアを同定された人もいる。しかし、本症例では、十分な試料が得られなかったため、行えなかった。

最終的には新鮮凍結もしくはホルマリン固定したパラフィン包埋組織の免疫組織診がリケッチア症診断のために非常に特異的である。痂皮の生検は診断に最も有用である。大体の場合血管炎は限局的なので黄斑病変は別の反応である。本症例では、CDC にて紅斑熱群リケッチア診断のために前大腿から生検組織を得て、免疫組織科学的検査を行ったが、陰性であった。おそらく散発的な血管炎の関与が原因であったと思われる。

#### 【マネージメントについて】

**Dr.Emily P. Hyle** : 今回の患者はスウェーデンとインドに旅行しており、旅行感染症の恐れがあり、発熱はなかったが適切な治療対応が求められた。帰国者のリケッチア症の報告はあったが、あまり一般的ではない。1996 年から 2008 年までの間に GeoSentinel の施設（帰国後の病気のためのクリニック）で診てもらった 47915 人のうち、リケッチア症と診断されたのは、たった 280 人(0.6%) だけであった。リケッチア症は、旅行帰国者の発熱の原因としては多少一般的

である。**GeoSentinel** の施設で診てもらった **13763** 人の発熱のある患者のうち、リケッチア症と診断されたのは、**211** 人 (**1.5%**) であり、そのうち紅斑熱群リケッチアが最も頻度が高く、**82.5%**であった。さらに、紅斑熱群リケッチアと診断を受けた旅行帰国者のうち **87.6%**はアフリカからの帰国であった。

リケッチア症は、中小血管の血管内皮細胞へ侵入することによって発熱、発疹が出現するのが典型的であり、今回の患者の症状は非典型的である。発熱なく、痂皮の生検でリケッチア感染に典型的なリンパ球による小血管炎は見られなかった。これはサンプリングバイアスによるものである。幸い、今回の患者にインドチックチフスに特異的な紫斑や壊死性壊疽は見られなかった。

本症例でみられた眼症状はリケッチア症、特に地中海紅斑熱ではよくみられる。47人の地中海紅斑熱にかかったチェンジア人を含む小規模前向き研究では、全ての患者が症状にかかわらず、眼症状を呈し、68%は検査異常を認められた。眼症状を伴うリケッチア症に対して短期間の治療では再発が見られるので、2週間のドキシサイクリン（テトラサイクリン系抗生物質）での治療を推奨する医師もいる。

リケッチア症の診断の課題として、疑われたらすぐに経験的抗生剤治療を開始することが重要である。典型的には、ドキシサイクリンや他の適切な抗生剤治療開始後 24 時間以内に症状は著しく改善する。

**Dr. Virginia M. Pierce:**アラビ先生、今回の患者の経緯を説明してくれますか。

**Dr. Alabi :** 診断用検体が揃ってからすぐにドキシサイクリンでの治療を開始した。発疹など、1 日で軽快する症状もあり、前部ぶどう膜炎も治療によって軽快した。ドキシサイクリンに加えて、プレドニゾロンの漸減治療も行われた。血清ナトリウムが正常範囲に戻った後、意識障害から回復した。今回の患者にはドキシサイクリンを 2 週間投与した。治療の終盤には、元気になって、皮疹も著しく改善した。

#### 【最終診断】

紅斑熱群リケッチア