

## A Treacherous Course 危険な旅路

Clinical Problem-Solving では、presenter が患者の情報を順次提示する (太字)。解答役の専門医がその情報をもとにして臨床推論を述べる (細字)。最後に監修者が解説を述べる。

- ・ 33歳男性，悪心と悪寒，発熱，その後に腹痛と胆汁性の嘔吐。
  - ・ 2日後にボストンの病院のERを受診：発熱，嘔吐，腹痛，血痰。一過性の咳と中等量の新鮮血を喀血，その後コーヒー残渣様の嘔吐と下血 (2019年の秋，COVID-19の出現前)。
  - ・ 既往歴：特記事項なし。喫煙歴と大量飲酒歴あり。
  - ・ 患者はスペイン語しか話せない→通訳を呼んだが，生活歴や入国の詳細は話さなかった。
  - ・ 中程度の呼吸困難と息切れ。38.7°C，心拍116/分，血圧124/85 mmHg，呼吸数16/分，SPO<sub>2</sub> 95% (室内気)。呼吸音は清。グル音正常。肝脾腫なし，上腹部に軽い圧痛。鼻出血や咽頭出血はない。皮膚正常。
  - ・ 上部消化管出血が疑われ，輸液とPPIを投与。胸部X線とCTで両肺に多発性の斑状陰影 (図1)→VCMとPIPC/TAZ。
- 
- ・ 詳細な病歴聴取が至急，必要。
  - ・ 上部消化管出血→出血源の精査が至急，必要。食道静脈瘤の破裂など危険な場合もあり，輸液とPPIは適切。血液製剤のマッチングが必要かもしれない。
  - ・ 肺の多発性陰影は，肺水腫，肺泡出血，肺炎，誤嚥など鑑別が多い。発熱もあり，肺炎の治療を開始。
  - ・ 血液を誤嚥して喀血することもあるが，逆に気道出血が消化管に流れて吐下血になることもある。
  - ・ 出血傾向がないか凝固因子を測定する必要がある。
- 
- ・ 血清Na 131 mEq/L，K 3.0 mEq/L，UN 16 mg/dL，Cr 1.2 mg/dL，AST 107 U/L，ALT 67 U/L，ALP 115 U/L，T.Bil 2.0 mg/dL。
  - ・ WBC 8,000/μL (Nt 92.5%，Lym 4.1%，Mo 3.0%，Eo 0.1%)，Hb 11.8 g/dL，Plt 9.5万/μL，APTT 40.7秒，INR 1.1。
  - ・ 尿沈渣では変形のない赤血球あり，白血球や円柱はなし。
- 
- ・ 発熱と頻脈は感染症を疑う→肺炎や誤嚥性肺臓炎の頻度が高い。
  - ・ 血管炎や他の自己免疫性疾患も鑑別に挙がる。
  - ・ 肝機能異常はアルコール多飲か→血小板減少と上部消化管出血は肝硬変を示唆→喀血，吐血は危険な兆候で，気管支鏡か消化器内視鏡で出血原因を突き止める必要がある。
  - ・ 肝機能異常と血小板減少→別の可能性として，バベシア症などのダニ媒介感染症 (共に米国北東部で見られる)。
  - ・ 中程度の低Na血症・K血症→嘔吐か腎喪失。血尿→感染か尿路系の異常。
  - ・ APTT 延長は軽度，血小板減少も中程度→出血傾向はない。
- 
- ・ 気管支鏡で両肺の気管支に，非膿性の血性分泌物。BAL後も出血は持続→肺泡出血と考えた。
  - ・ VCMとPIPC/TAZに加えてDOXYを追加。

- ・び慢性肺胞出血→自己免疫性疾患，細菌性・ウイルス性肺炎，ARDSで認める。
- ・血尿＋AKI→肺腎症候群の可能性。肺胞障害＋RPGN→肺腎症候群の主要な兆候。GPA，抗GBM病，SLE等の自己免疫性疾患や，毒素あるいは感染症(ハンターウイルス感染，レプトスピラ症，レジオネラ症)が原因。
- ・肺腎症候群の疑い→診断確定の前でも直ちに治療が必要。マサチューセッツ州で見られるダニ媒介感染症の*Babesia microti*と*Anaplasma phagocytophilum*も肺胞出血や上記異常を来す。

・HBs Ab陽性，HBc Ab陰性，HCV Ab陰性，HIV Ab陰性。尿のレジオネラ抗原と肺炎球菌抗原は陰性。呼吸器ウイルスパネル検査は全て陰性(インフルエンザ，パラインフルエンザ，RS，ヒトメタニューモ，アデノ)。パベシア，CMV，EBV，エールリキア，アナプラズマのPCR検査も全て陰性。BALや血液の培養も陰性。

・患者の呼吸困難は重篤になり血圧が低下→緊急で人工呼吸を開始。Hb値は安定，APTTとINRは正常を維持。心エコーで左室機能は正常，腹部エコーで肝臓と腎臓の形態は正常。AST 3,745 U/L，ALT 6,340 U/L，T.Bil 11.8 mg/dL，D. Bil 7.4 mg/dL。

・敗血症と肺炎の経験的治療を開始したが，呼吸，腎臓，肝臓含む多臓器不全に進行した。ダニ媒介感染症や非定型肺炎をカバーするDOXYも投与していた。

・肝障害→ショックによる低灌流か，何らかの疾患の臓器症状か。Hb値は安定→出血性ショックではない。

・自己免疫性の肺腎症候群の可能性→大量のステロイドと血漿交換を開始。

・2日後に低血圧は解消→腎生検を施行→急性尿細管障害と巣状尿細管壊死が見られたが，糸球体腎炎や免疫複合体の沈着はなかった。RF，ANCS，ANA，抗GBM抗体も陰性。

・以上の結果から，血漿交換とステロイドは終了。

・腎生検と自己抗体陰性→RPGNと肺腎症候群は否定→感染症の疑い→詳細な最近の移動歴や暴露歴が極めて重要。

・患者の家族から追加の病歴を聴取。

・15年間毎日1箱の喫煙，数ヶ月前に禁煙。3週間前まで大量飲酒。他には特別な病歴はなし。

・中央メキシコの都市部で育ち，南部や海外への旅行歴なし。

・数週間前にリオグランデ川を泳いで米国に密入国し，荒野で野宿。入院の4日前にマサチューセッツ州に着いた。

・この病歴をもとに，感染症検査を追加→尿中コクシジ oid 抗原，ヒストプラズマ抗原は陰性。血漿交換前の血清における糞線虫，マイコプラズマ，デングウイルスの抗体も陰性。

・患者はマラリア流行地帯を通過していない。糞線虫過剰感染症候群の可能性はあるが，流行地はもつと南の熱帯・亜熱帯地域。しかも抗体陰性で否定。

・風土性の真菌感染症はこれほど急激な経過を取らないし，抗原検査も陰性。

- ・患者の移動歴から、人畜共通感染症、特に肺胞出血や腎不全を起こすハンターウイルス感染症やレプトスピラ症のリスクが高い。
- ・VCM 11日間とPIP/TAZ 2週間を完了。解熱して呼吸不全は治まり、腎機能は改善して透析も終了。
- ・ハンターウイルスの検査は陰性。血漿交換前の血清におけるレプトスピラ種に対する抗体は(±)だったが、1週間後に陽性化した。
- ・患者の臨床経過はレプトスピラ症に合致する。レプトスピラの確定検査が必要。
- ・重症のレプトスピラ症にはペニシリン、軽症から中等症にはDOCYを、7日間投与する。経験的治療は適切であった。レプトスピラ症は経過が遷延性や二峰性のことがある。第二期はスピロヘータが消失した後の免疫反応であるため、抗生物質の長期投与は不要。
- ・最後の血漿交換から17日後の血清がCDCに送られた→MAT(顕微鏡下凝集試験)でレプトスピラが上限の1600倍陽性。
- ・初診から6週間後、尿量は正常でCr 2.3 mg/dL→その1ヵ月後、肝機能と腎機能は正常化。

## 解説

- ・患者は急性の発熱、血痰、吐血→びまん性肺胞出血と判明。
- ・急速に悪化して、ARDSと急性腎障害、急性肝障害を認める多臓器不全に進行。抗生物質の経験的治療に加えて、RPGNが否定されるまでステロイドと血漿交換が施行された。
- ・レプトスピラは世界中で見られるが、熱帯、亜熱帯地域や途上国に多い。齧歯類が主要な保菌動物だが、多くの野生動物の腎臓に定着し、尿に排泄される。汚染された土壌や水に暴露すると、皮膚の傷や粘膜を通して感染する。雨季のブラジルの貧困地帯、大雨や洪水後の地域で流行する。イリノイ州のトリアスロン大会、ボルネオ島のワイルド・ツアーでもアウトブレイクが起きた。
- ・レプトスピラ症は症状が多彩で(症状が少ないorないケースもある)、その多くが特異的でなく、鑑別リストに挙がるのが少ないこと、検査法が限られていることから、見逃しが多い。
- ・7～12日の潜伏期間の後、発熱、頭痛、悪寒、筋肉痛、咳、腹痛、悪心・嘔吐などのインフルエンザ様症状が現れる。重症例では多臓器症状が現れる。黄疸型、つまり肝障害や腎障害を認めるものはワイル症候群と呼ばれる。腎障害のために低Na血症や低K血症がよく見られる。呼吸器症状も多く、肺炎や血痰、ARDSを認める。重症の気道出血は稀だが、致死率が高い。
- ・レプトスピラ症はインフルエンザ、マラリア、デング熱などに似ており、診断が遅れる。結膜発赤(conjunctival suffusion)は眼脂のない結膜の炎症性発赤で、20～99%の患者に認める古典的兆候である。
- ・症状は特異抗体の出現とともに消退するが、免疫反応による第二相が再燃することがある。2つの病相は区別できないこともある。
- ・移住者や避難民は、逮捕を恐れて移動歴を隠すことが、診断の妨げになる。2013年のCDCのレプトスピラ症の定義にある暴露歴、発熱、筋肉痛、消化器症状(腹痛、悪心、嘔吐)、呼吸器症状(血痰)、黄疸と急性腎不全をこの患者は満たしていた。急性期のIgM抗体陽性は補助検査であり、診断の確定には800倍以上のMAT、急性期と回復期でレプトスピラ凝集価の4倍以上の上昇、あるいはPCRや免疫蛍光抗体法で直接レプトスピラを証明する必要がある。MAT検査が現在の標準検査である。

・レプトスピラ症が疑われる場合、抗生物質の投与は遅れてはならない。尿、血液、髄液、組織のPCR検査は確定診断になるが、陰性でも否定はできない。感染の初期段階では偽陰性があり、血液や組織におけるレプトスピラの出現は一過性である。

・軽症のレプトスピラ症の治療ではDOXYが選択され、代替薬はAMPCやABPCである。重症例にはPCGが推奨され、代替薬はCTRXである。20～40%にJarisch-Herxheimer反応が認められる。これは抗生物質により細菌抗原が放出されて起きる急性免疫反応であり、抗生物質投与から数時間後に急にショックや呼吸不全を生じて、状態が悪化する。レプトスピラ症の病態には抗体と免疫複合体が関係するため、ステロイドを含む免疫抑制療法も検討されているが、まだ信頼出来る臨床試験はない。

※タイトルのA Treacherous Courseは、第一にはこの患者の「危険な移動経路」を指しているが、意図的に隠蔽された病歴（「不誠実な経過」）も暗示している。