

Case 17-2002: A 55-Year-Old Man with Second-Degree Atrioventricular Block and Chest Pain
(Volume 346: 1732-1738)

B プリントで挙げたプロブレムリストのうち、何がもっともおもとになっているか、鑑別の役にたつかをまず考える。もっとも最初に現れているのは#4 のしこりであるが、これだけでは正直よくわからない。#1、#2 の症状は、#3 から来ていると考えられる。#5 の肝機能障害も色んな疾患で出うる。学生の立場からは、#6 に飛びつきたくなるが、55 歳という歳で 15% 程度の人が抗核抗体陽性を示すことを考えると、ここから鑑別していくのは危険な気がする。

よって、#3 をきたす疾患にどんなものがあるかを考えていこう。

房室ブロックをきたしうる原因を大きく分けると

冠動脈系の障害によるもの
薬物によるもの
心筋に何かたまっている、あるいは占拠していることによるもの
自己免疫疾患によるもの
感染によるもの

の 5 パターンが考えられると思う。それぞれをチェックしていこう。

冠動脈系の障害によるもの

狭心症、心筋梗塞(10%)、冠動脈れん縮

ニトロが効かないことから普通の狭心症は否定的。

心エコーで壁運動異常()であったことから心筋梗塞も否定的。

冠れん縮性のものは、胸痛が早朝に起こりやすく、失神発作を伴いやすいとされるが、今回そのようなエピソードはない。

薬物によるもの

ジゴキシン、 blocker、 Ca blocker、アミオダロン、プロカインアミド、IC 抗不整脈薬

これらの薬物は、房室ブロックを起こしうるとされているが、

今回の患者さんは薬物静注歴(-)であるため、この線は否定的である。

心筋に何かたまっているのでは？

アミロイドーシス、ヘモクロマトーシス、サルコイドーシス、腫瘍、不整脈源性右室心筋症

心筋アミロイドーシス：

アミロイドが全身にたまる。心臓にたまると、通常拘束型心筋症を介して心不全になることが多いが、不整脈や伝道障害を来すこともある。心エコーで、下図のように心筋に reflectivity や stippling といった所見が出るのが特異的であるが、今回はそのような所見は得られなかった。



心筋ヘモクロマトーシス：

鉄が全身に沈着する。肝硬変、糖尿病、皮膚色素沈着を3徴とするが、今回は合致しない。

心筋サルコイドーシス：

肉芽腫が全身に出来る。まず真っ先に片方の肺がやられ、それから全身に広がる。重症の肺疾患は右心系の異常を来し、肺性心に至ることもある。初発症状は、発熱、疲労感、鈍い胸痛、倦怠感、体重減少、など。またヨーロッパではすねの上にふくれて圧痛のある赤いしこりが出来て発症することがある。今回の症例に合致する点が多いが、悲しいかな、真っ先にやられるはずの肺がレントゲン上、正常所見であることから疑いを残しつつ選択枝から消すことにする。

腫瘍：

原発性腫瘍であっても、メタであっても、MRI とればわかるはずである。否定的。

不整脈源性右室心筋症：

右室自由壁の心筋細胞が脱落変性し、次々に脂肪に置換されていく。右心系のみ異常であることから疑われるが、心電図上 QRS 終末から T 波移行部にかけて 波という小さなノッチが出現するといわれているが今回は見られていない。また心筋 MRI でも脂肪置換を示唆する所見は得られなかった。否定的。

自己免疫疾患

SLE、関節リウマチ、強皮症、強直性脊椎炎、などなど。

抗核抗体陽性であったことからこれらの疾患も疑うわけだが・・・

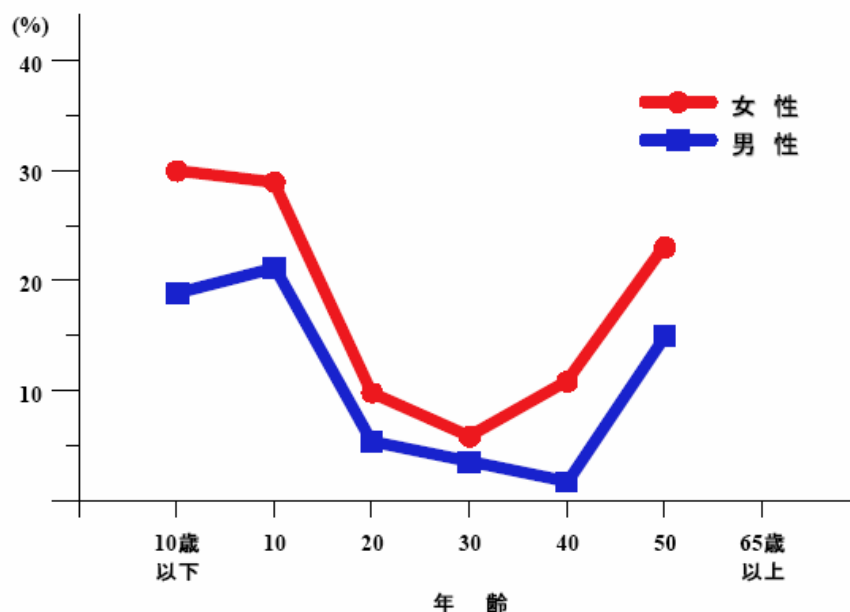
SLE は新生児以外では、房室ブロックをきたすことはまれである。

RA の10%は伝道障害をきたすとされるが、関節のふくらみ以外診断基準に合致するものがない。

強皮症、強直性脊椎炎はその半数以上が伝道障害をきたすとされるが、診断基準に合致しない。

抗核抗体陽性は小児や高齢者においてあまり役にたたない検査であることが下のグラフからもわかるだろう。

年齢及び性別抗核抗体陽性率



感染によるもの

リウマチ熱、トキソプラズマ、感染性心内膜炎、ウィルス性、細菌性（梅毒、ライム病）

リウマチ性心筋炎：

関節の腫脹と心病変がある。しかし、先行する 溶連菌感染の証明が必須であるが、病歴上、1ヶ月ほど前に咽頭炎を疑わせる発熱などをきたしていないことから否定的である。なにより好発年齢（学童期）からも疑わしい。

トキソプラズマ心筋炎：

通常、免疫不全患者に起こることから否定的。

感染性心内膜炎：

左手の有痛性のしこりというエピソードは Osler 結節を思わせるが、発熱もきたしていない上、心エコー上疣贅などが認められないことから否定的。

ウィルス性心筋炎：

上気道感染が先行するが、認められない。また右心系よりむしろ左心系を侵すことが多い。

梅毒：

Troponema pallium というスピロヘータによって起こる。

梅毒患者では、感染部位がまず硬結することから始まる（第1期梅毒）。第3期梅毒では心血管への移行があり、主に大動脈炎、ときに房室ブロックをきたす。しかし第2期の最大の特徴である梅毒性バラ疹といった皮膚症状が見られないことや、心症状のあらわれる第3期にいたるまでには1年以上の潜伏期があることなどから今回は否定的である。

ライム病：

1975年、アメリカのコネチカット州ライム地方で初めて患者が確認された。

ダニによって伝播する *Borrelia burgdorferi* というスピロヘータによる炎症性疾患。米国で数多く報告されるが、日本でも北海道や長野を中心に数百例ほど報告されている。



ダニには4つの成長段階がある。卵、幼ダニ、若ダニ、成虫である。

幼虫の数が圧倒的に多いために、ライム病の好発時期は幼虫の段階の時期（夏～初秋）に重なる。上に見るように幼虫は非常に小さいため、ただでさえ見つけるのが難しい上に、手の先や首の裏など、見つけにくいところに取り付く。しかもダニにさされても全く痛くない。いったん皮膚にとりつくと、数日は血を吸い続ける。ボレリア感染もダニがとりついてから36時間たたないと起こらないとされる。

よってこの患者がなにかにさされたりした記憶がないというのも無理はなく、実際ライム病の患者のうち、さされたことを自覚しているのは半数以下であるという。

ライム病の症状のもっとも重要なものは第1期の遊走性紅斑（下図）（75%）である。2週間ほどたつと、第2期に入り、神経症状や、循環器症状をきたすようになる。そして数年後に第3期に入り、慢性萎縮性肢端皮膚炎、慢性関節炎、髄膜炎、脳炎などをきたすようになる。

この患者では、遊走性紅斑は見られていないが、しこりを自覚した時期（6月）、手の先という好発部位、関節炎、2週間たった頃からの循環器症状などから、ライム病は否定できない疾患であると考えられる。



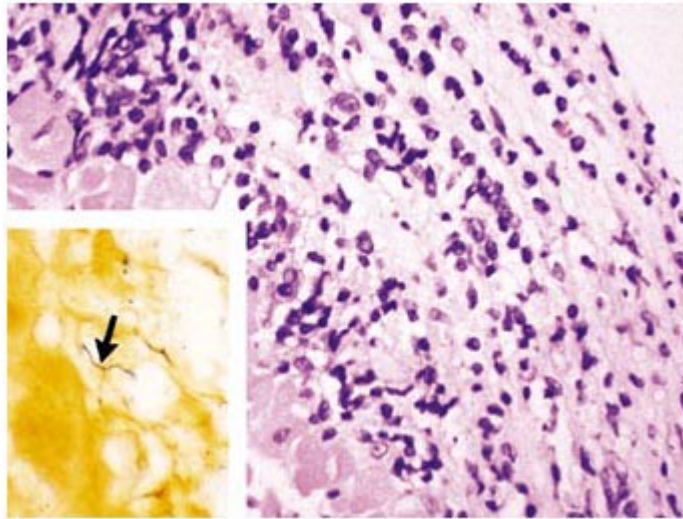
診断としては抗体検査があげられるが、これは偽陽性も偽陰性も多く、あまり特異的な検査とはいえない。やはりスピロヘータ自体を見つけるのが一番だろう。

というわけで、ここまであげた鑑別診断の中でもっとも疑わしいのがライム病で、サルコイドーシスがそれに続く、ということになる。

となると、次にやるべき処置は「右室心筋生検」

ライム病ならばスピロヘータ自体が見えるかもしれないし、サルコイドーシスなら肉芽腫が観察されるであろう。

生検の結果、無事 *Borrelia-burgforferi* が見つかった。



同時に並行して行われた抗体検査でもボレリアに対する抗体が検出された。

この患者さんのその後：

診断がついてから、循環器症状に対して、セフトリアキソンを静注した。翌日、急激に2度房室ブロックが悪化して、失神発作を起こした。それでもペースング器具をいれずに、数日間免疫抑制療法とステロイドを併用したところ、患者さんの容態は徐々に、しかし劇的に改善した。6週間後には退院し、ブロックやその他の症状は完全に消失した。

さて、ここで第2の質問。

「翌日の急激な容態の悪化は何によるものか？」

答：

Jarisch - Herxheimer reaction (JH 反応)

スピロヘータは、抗生物質により殺されるときに、毒素を放出することが知られている。このことは第二次世界大戦の後、人々が梅毒(ライム病と同じくスピロヘータによる)のペニシリン治療を受けた際に発見された。血圧は急激に低下し、心拍数は上昇し、発熱、悪寒などの症状が現れた。これを Jarisch-Herxheimer 反応という。

逆にいうと、これが起こるといことは治療が効いているということに他ならない。なんとかこの状態を耐え忍べば、後は今回の例のように改善に向かうというわけなのである。

ライム病

ダニによって伝播するスピロヘータによる炎症性疾患で、発疹(慢性遊走性紅斑)を引き起こし、数週間から数カ月たってから神経、心臓または関節に異常が生じる。

疫学と病理

ライム病は1975年にコネチカット州ライムで症例が集中的に発生したことによって認識された。以来、49州で報告されているが、症例の90%以上がマサチューセッツ州からメリーランド州に及ぶ地域、ウィスコンシン州とミネソタ州、カリフォルニア州とオレゴン州で発生している。ここ数年、ライム病は米国で最も数多く報告されるダニ媒介性疾患となっている。ライム病はヨーロッパ、旧ソビエト連邦各地、中国、日本でも発生している。発生は通常、夏から初秋にかけてである。患者の大多数が樹木の豊富な地域に住んでいる小児や若者である。

ライム病は、主としてイクソデス-リシナス複合という小さいダニによって伝播するスピロヘータ、ライム病ボレリアによって引き起こされる。米国では、シロアシハツカネズミがライム病ボレリアの主リザーバーであり、I. スカプラリス(ダミニ)というダニの幼虫は好んでこれに寄生する。米国では、成虫のダニはシカに好んで寄生し、ヨーロッパではヒツジである。他の哺乳動物(例、犬)も偶然の宿主となり、ライム病に罹ることがある。

幼虫段階のダニは人間を攻撃し、非常に小さいため見つけるのが難しい。いったん皮膚に取りつくと、何日も血を吸い続ける。通常、ライム病ボレリアの伝播は、感染したダニが皮膚に取りついてから36~48時間以上経過するまで起こらない。したがって、ダニに曝された可能性がある場合には、よく探して取り除くことが感染の予防に役立つ。

ライム病ボレリアはダニが刺した場所から皮膚に侵入する。リンパに広がって局所的なリンパ節腫脹を引き起こしたり、血行性で臓器や他の皮膚部位に広がることもある。炎症を起こした組織に細菌の数が比較的少ないということは、感染によって生じる症状のほとんどが、細菌自体の破壊的な性質ではなく、むしろ宿主の免疫反応によるものだけであることを示唆している。

症状と徴候

ライム病の顕著な特徴であり、臨床上最適な指標である**遊走性紅斑**は、患者の少なくとも75%に現れ、ダニに刺されてから3~32日の間に、四肢の体幹近く、または体幹(特に腿部、殿部、腋部)に赤い斑紋または丘疹として始まる。病変部分が広がって中心部はしばしば消退し、大きいものは直径50cmに達する。発病後すぐ、米国では治療を受けていない患者の2分の1近くが、中央部硬化のない通常は小さな病変を多数生じる。これら二次的な病変部の生検培養は陽性で、感染の播種を示す。遊走性紅斑は一般に2~3週間続く。消散中に一過性の病変が現れ、ときに関節炎が再発する前に、消散した皮膚病変部が再びかすかに現れることがある。粘膜に病変は生じない。

筋骨格のインフルエンザ様症候群 倦怠感、疲労、悪寒、発熱、頭痛、項部硬直、筋肉痛、関節痛 しばしば遊走性紅斑に伴って生じる(あるいは数日前に起こる)。明らかな関節炎はこの段階ではまれである。背部痛、悪心や嘔吐、咽頭痛、リンパ節腫脹、脾腫は多くはない。症状は特徴的に間欠的で、変化していくが、倦怠感と疲労感が何週間も長びくことがある。一部の患者は線維筋肉痛の症状を示す。

神経学的異常が、遊走性紅斑の数週間から数カ月以内に(概して関節炎が生じる前に)約15%の患者に現れ、通常数カ月続いた後、通常は完全に治癒する。最も多いのはリンパ球性髄膜炎(約100個/ μ LのCSF細胞増加症)または髄膜脳炎、脳神経炎(特に両側性ベル麻痺)、そして知覚または神経の運動神経根障害で、これらは単独または複合して起こる。

心筋異常が遊走性紅斑の数週間以内に約8%の患者で生じる。房室性ブロックがさまざまな程度(1度、ウェンケバツハ、または3度)で生じ、そしてまれに、駆出率減少と心肥大を伴う心外膜炎が起こる。

関節炎が(遊走性紅斑によって示される)病気の発症後、数週間から数カ月(ときに2年間)以内に約60%の患者で生じる。間欠的な腫脹と疼痛が2~3の関節、特に膝関節に現れ、概して数年にわたって再発を繰り返す。侵された関節は痛むよりむしろ腫脹して、しばしば熱くなるが赤くなることはまれである。ペーカー嚢胞が生じ、破裂することがある。倦怠感、疲労感、軽い発熱が関節炎の発作に先行して、あるいは同時に現れる。約10%の患者が慢性の(6カ月以上継続する)膝関節障害になる。ライム病に伴うその他の後期の病変(発病後何年もたってから起こる)としては、抗生物質感受性の皮膚病巣(慢性萎縮性先端皮膚炎)および慢性CNS障害がある。

臨床検査とX線所見

流行地域で典型的な遊走性紅斑を示す患者の場合、初期ライム病の診断に検査室の確認は必要ではない。また、ELISA感度が89%で特異性が72%であっても、臨床的な疑いが低ければ(テスト前確率が20%未満)、陽性のテスト結果は真陽性ではなく偽陽性の可能性が高い。したがって、テストは疑いが高い患者に取っておくのがベストである。皮膚生検では、遊走性紅斑は虫の咬傷に似ている。中心部(しばしば硬化している)では表皮と真皮、周辺部では真皮が侵される。真皮の全層にわたって血管や皮膚付属器の周囲に単核細胞が強く浸潤している。中央部では、真皮乳頭は浮腫を来し、表皮ではケラチン層が厚くなり、細胞内外で浮腫が起こる。

組織や体液から培養によってライム病ボレリアを回収するのは困難で、何週間もかかる。PCRでスピロヘータのDNAを検査する方法は、まだ一般的ではないが、特に治療を受けていない患者の関節から採取した体液を使えば診断的に有用だと思われる。特異的な抗スピロヘータ抗体の抗体価 最初にIgM、次にIgG は、ELISAまたは間接免疫蛍光検査法によって測定するのが好ましいが、患者が抗体を作る前はあまり有用ではない。ウエスタンブロット法による陽性抗体価の確認が必要である。神経学的病変が疑われるときは、血清に比して高いCSF中の抗体価が診断に役立つ。

寒冷沈降物や血中免疫複合体がしばしば初期に生じ、ESRが上昇していることがある。通常、Hct、白血球および血球分画は正常である。リウマチ様因子や抗核因子はめったにみられず、感染がある場合、VDRL(性病研究所)試験の結果は偽陽性とはならない。血清補体成分は疾病の活動期に正常または上昇する。通常、尿検査および血清クレアチニン値は正常である。ASTおよびLDH値は、遊走性紅斑が現れている時にはやや上昇する。

遊走性紅斑を伴う患者の大多数で血清中に高いC1q結合活性が生じ、神経学的または心臓の異常を来す患者で持続する傾向がある。関節炎が現

れる頃には、通常、免疫複合体はもはや血清中では明らかではないが、滑液で見られる。

慢性関節炎になる患者は、B 細胞のアロ抗原 HLA-DR4 の頻度が高いが、HLA-B27 はそうではない(脊椎関節症患者でよく生じる)。

滑液の所見は様々であるが、概して白血球数約 25,000/ μ L (範囲 500 ~ 110,000/ μ L) を示し、ほとんどが顆粒球である。蛋白は約 5g/dL, C3 と C4 値は血清より通常 3 分の 1 以上高い。

侵された関節の**滑膜**は RA (慢性関節リウマチ) 患者のそれと見分けがつかないことがある。非特異的所見として絨毛の肥大、血管のうっ血、そして初期のリンパ濾胞に似たリンパ球、および形質細胞の集積があり、これらは RA と同様、局所的に抗体産生できると考えられる。加えて、閉塞性動脈内膜炎がありうるが、スピロヘータはまれにしか証明できない。パンヌス形成や骨および軟骨のびらんが起こることがある。

X 線所見は通常は軟部組織の腫脹に限られるが、少数の患者で軟骨や骨のびらんがある。

鑑別診断

小児では、ライム病は若年性 RA と識別する必要があり、成人ではライター症候群および異型 RA と識別する必要がある。重要な否定的所見としては、朝のこわばり、皮下結節、虹彩毛様体炎、粘膜病変、リウマチ様因子、そして抗核抗体がないこと(通常)である。夏に筋骨格のインフルエンザ様症候群を呈するライム病は、同じダニが伝播する新出の感染症であるエールリヒア症に似ていることがある。白血球減少の欠如、血小板減少、上昇したトランスアミナーゼ、好中球中の封入小体がライム病を識別するのに役立つ。移動性多発関節炎と、PR 間隔の延長または舞踏病(髄膜脳炎の症状として)のいずれかを示す患者では、急性リウマチ熱が考えられる。しかし、ライム病の患者で心雑音はめったに聞かれないし、レンサ球菌感染が先行している証拠もない。ライム病は脊髄の病変がないので、末梢関節病変を伴う脊椎関節症と識別できる。ライム病は、特発性ベル麻痺や、他のリンパ球性髄膜炎、末梢神経障害および慢性疲労の原因、そして他の CNS 症候群に似ていることがある。

治療

ライム病のほとんどの特徴は抗生物質に反応するが、消散が完了するまでにかかる時間が治療期間をはるかに超えることがあり、初期治療が最も効果的である。表 157-5 は、発表された研究、実際の考慮事項および臨床的判断に基づき、ライム病の様々な症状に推奨される成人の処方薬をリストしたものである。関節炎や CNS 障害を含む多くの症状に対する至適治療法は進歩し続けている。しかし、ここにリストした処方薬はほとんどの患者で治療効果がある。

8 歳未満の小児には、アモキシシリン 250mg を 1 日 3 回、または 30 ~ 50mg/kg/日 (最大量 2 ~ 3g/日) を 3 回に分割して 10 ~ 21 日間経口投与する。8 歳以上の小児では、代わりにドキシサイクリン 4mg/kg/日を経口投与(最大量 200mg/日を 2 分割)でもよい。ペニシリンアレルギーの小児の場合は、セフトロキサムアセチル 30mg/kg/日を 2 分割(最大量 1 ~ 2g/日)、またはエリスロマイシン 250mg を 1 日 3 回または 30 ~ 50mg/kg/日を 3 ~ 4 回に分けて(最大量 2g/日) 10 ~ 21 日間経口投与すれば、ほぼ同様に効果がある。初期または晩期の神経病変の小児には、静注で(筋注は痛い)セフトリアキソン 75 ~ 100mg/kg/日(最大量 2g)、または静注でペニシリン G30 万単位/kg/日(最大量 2,000 万単位/日)を 6 回に分けて 14 ~ 21 日間投与する。

妊婦には、疾病が初期で限局性であればアモキシシリン 500mg を 1 日 3 回 21 日間投与する。汎発性疾患の症状には、ペニシリン G2000 万単位/日静注 14 ~ 28 日間の投与が必要である。血清陽性だが無症候性の妊婦の場合、治療は必要ない。

症状の軽減には、アスピリン(小児には 90mg/kg/日)または他の NSAID (非ステロイド性抗炎症薬)を用いる。完全な心臓ブロックには一時的なペースメーカーが必要なことがある。滲出液で膝関節が脹った場合は、液を吸引し松葉杖を使用する。抗生物質治療にもかかわらず膝の関節炎が治らない患者は、関節鏡による滑膜切断術で治療できることがある。

ライム病ボレリアに特異性の組み換え外表面蛋白をベースにした**ワクチン**は、安全で効果的なことがわかり、そのうちの 1 つは現在、利用可能である。

成人ライム病の抗生物質療法に関する勧告*

早期ライム病†	循環器症状
早期ライム病† アモキシシリン, 500mg 経口 1 日 3 回を 10-21 日間‡ ドキシサイクリン, 100mg 経口 1 日 2 回を 10-21 日間 セフトロキサムアセチル, 500mg 経口 1 日 2 回を 10-21 日間 アジスロマイシン, 1 日 500mg を 7 日間§ (他の処方内容よりも有効性は低い)	循環器症状 セフトリアキソン, 1 日 2g 静注を 14 日間 ペニシリン G, 1 日 2000 万単位の静注を 14 日間 ドキシサイクリン, 100mg 経口 1 日 2 回を 21 日間# アモキシシリン, 500mg 経口 1 日 3 回を 21 日間#
神経症状 ベル麻痺 (他の神経学的異常はない) 早期疾患に十分な程度のドキシサイクリンまたはアモキシシリン 髄膜炎 (神経根神経症や脳炎を伴う場合と伴わない場合がある) セフトリアキソン, 1 日 2g 静注を 14-28 日間 ペニシリン G, 1 日 2000 万単位の静注を 14-28 日間 ドキシサイクリン, 100mg 経口 1 日 2 回を 14-28 日間¶ クロラムフェニコール, 1g 経口 1 日 4 回を 14-28 日間	関節炎** アモキシシリンおよびプロベネシド, 各 500mg 経口 1 日 4 回を 30 日間†† ドキシサイクリン, 100mg 経口 1 日 2 回を 30 日間 セフトリアキソン, 1 日 2g 静注を 14-28 日間 ペニシリン G, 1 日 2000 万単位の静注を 14-28 日間 慢性萎縮性先端皮膚炎 ペニシリン V, 1g 経口 1 日 3 回を 30 日間または 3g/日を 30 日間 ドキシサイクリン, 100mg 経口 1 日 2 回を 30 日間