

Case 11-2012: A 60-Year-Old Man with Weakness, Rash, and Renal Failure
(New England Journal of Medicine 2012;366:1434-1443)

【**診断的手技**】 リケッチア血清学的診断 抗 *Rickettsia rickettsii* 抗体検査

【**確定診断**】 リケッチア (*Rickettsia rickettsii*) 感染症 (ロッキー山紅斑熱 RMSF:Rocky Mountain spotted fever) に続発した AKI (acute kidney injury 横紋筋融解症または急性虚血性腎障害)
(横紋筋融解症の誘因として、アルコール・活動低下・スタチン・神経遮断悪性症候群も考えられる。)

～リケッチア感染症について～ (主な疾患) 1)2)

病名	つつが虫病	日本紅斑熱	ロッキー山紅斑熱(RMSF)
病原体	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	<i>Rickettsia japonica</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>
疫学	日本で年間 200～300 人 全国的に発生する	日本で年間約 100 人 四国・九州に多い	米国で年間約 1,000 人
致死率	低頻度 (未治療で 5～30%)	約 3% (未治療で 20～40%)	約 5% (未治療で約 30%)
感染経路	ツツガムシ	マダニ	マダニ
症状	悪寒・発熱・頭痛・筋肉痛・ 発疹・リンパ節腫脹・咽頭発 赤・比較的徐脈・刺し口	頭痛・発熱・倦怠感・関節痛・ 筋肉痛・発疹・比較的徐脈・ 悪心・嘔吐・眩暈・筋強直	発熱・嘔吐・頭痛・筋肉痛・ 食欲不振・発疹・腹痛・関節 痛・比較的徐脈
検査	CRP↑、WBC↓、Plt↓、LDH↑、肝酵素↑など		
診断	血清学的診断、PCR 法で血液・痂皮から DNA 検出		
治療	テトラサイクリン (β-ラクタム系、マクロラ イド、キノロン系は無効)	テトラサイクリン キノロンも有効	テトラサイクリン クロラムフェニコールも有効

〈**考察**〉本症例はニューイングランド地方の海岸沿いに住む 60 歳男性の症例であり、ロッキー山脈からは地理的に離れているが、RMSF は全米で発症しうる疾患であり、疫学的に矛盾はない。また、つつが虫病では 7～8 割の症例で刺し口が確認できると言われているが (つまりつつが虫の診断において刺し口の検索は重要)、RMSF では 2 割程度にしか確認できないと言われており、刺し口を発見できなかったことも RMSF に矛盾しない所見である。

～横紋筋融解症の原因～ 3)4)

物理的因子	外傷・圧迫	筋挫滅 (クラッシュ症候群)、同一位位持続
	虚血	塞栓、血栓、手術中の長時間の動脈クランプ、ショック状態
	過度の筋負荷	マラソン等の長時間運動、てんかん発作、テタヌス、振戦せん妄、喘息重積発作
	電氣的損傷	落雷、高圧電流による損傷、cardioversion
	高体温	熱中症、悪性高熱症、悪性症候群
非機械的因子	水電解質異常	高浸透圧状態、高 Na 血症、低 Na 血症、低 K 血症、低 Ca 血症、低リン血症
	内分泌疾患	甲状腺機能低下症、アルドステロン症、ケトアシドーシス
	感染症	敗血症、Coxsackie ウイルス、Herpes ウイルス、HIV、Influenza、Malaria、Legionella、Salmonella、Streptococcus、Turaemia
	毒物	重金属、昆虫毒、蛇毒
	筋炎	多発性筋炎、皮膚筋炎
	筋細胞代謝異常	カルニチン欠乏、creatinine palmitoyl transferase deficiency、phosphofructokinase deficiency、McArdle 病、mitochondrial respiratory chain enzyme deficiencies
薬剤	向精神薬、高脂血症治療薬、抗ヒスタミン薬、覚醒剤・麻薬、その他多数	

<考察> 横紋筋融解症では障害筋細胞内への細胞外液移動による hypovolemia、筋細胞内への血中 Ca 流入のため通常の AKI に見られる以上の低 Ca 血症が出現することも多く、全身の筋肉痛、全身倦怠感、筋力低下、尿潜血陽性、赤血球沈査に乏しい尿、CK 上昇、筋由来酵素の上昇は横紋筋融解症を強く疑わせる所見である。細胞崩壊に伴い、K と P も高値を示すのが典型的検査所見であるが、本症例では著明な上昇は認めない。

なお、横紋筋融解症全例において AKI を合併するわけではなく、合併頻度は 4~30% と言われている。CK が 5,000U/l を超えると AKI 発症の可能性があると言われており、本症例では CK が 20,000U/l まで上昇しているの、AKI が合併したと考えて矛盾はない。

横紋筋融解症の原因は薬剤性が多く、本症例でも生活歴・服薬歴からアルコール、simvastatin、fluphenazine が誘因となった可能性は十分あると考えられるが、本症例では感染により活動性が低下したこと、あるいは感染そのものが最大の誘因だろうと推測されている。

～ショックの鑑別～ 5)

ショックとは?・・・組織の酸素需要と供給に不均衡をもたらす、全身の循環障害。血圧低下や頻脈を伴わないショックも存在する。

(除脈となりうるショック・・・右心系の虚血(房室結節の灌流障害)、神経原性ショックなど)

代償性ショック・・・血圧が正常または高値のショック。

非代償性ショック・・・血圧が低いショック。

ショックの分類	臨床徴候	主な疾患
hypovolemic shock (低容量性ショック)	末梢冷感、頻脈、皮膚・粘膜乾燥、貧血、蒼白、中心静脈圧↓、など	脱水、出血
distributive shock (再分配性ショック)	末梢は暖かく湿っている、脈拍↑↓、中心静脈圧↓、など	敗血症、アナフィラキシー、神経原性ショック
cardiogenic shock (心原性ショック)	(左心系) 肺水腫など (右心系) 頸静脈怒張、浮腫、消化器症状	急性冠症候群(ACS)、不整脈
obstructive shock (閉塞性ショック)	外頸静脈怒張、末梢冷感、頻脈、虚脱など	心タンポナーデ、肺塞栓症、緊張性気胸、収縮性心膜炎

<考察> 本症例では第 6 病日に他院②に到着後 3 時間経過した時点で、BP74/54mmHg と非代償性ショックの臨床像を呈している。他院①において 21 の輸液がなされた後の血圧低下であることを考慮すると、septic shock が病態として考えられるが、他院②に到着した時点で四肢に冷感を認めたことから、21 の輸液後においても脱水が続いており、低容量性ショックに陥ったと考えることもできる。

なお、リケッチア感染症においては比較的徐脈を呈することが多いが、本症例では体温相応あるいはそれ以上に脈拍数が上昇している。これは比較的徐脈が、脱水による頻脈によって顕在化していない状況が考えられる。また、リケッチア感染症でも必ずしも比較的徐脈を呈するとは限らないので、そもそも比較的徐脈が起きていないという状況も考えられる。

注) 比較的徐脈 6)

通常体温(BT)と心拍数(HR)の関係は $\Delta BT = \Delta HR \times 0.055$ となる。つまり体温が 1℃ 上昇すると心拍数は約 20bpm 上昇する。(約 10bpm 上昇、とする文献もある。) 平熱における心拍数は 60~80bpm 程度であるが、体温上昇にもかかわらず、それに見合った頻脈が見られない場合には以下の鑑別を考える。(基本的には細胞内寄生菌や薬剤)

レジオネラ感染症、オウム病、クラミジア肺炎、Q 熱、リケッチア、腸チフス・パラチフス、マラリア、デング熱、ブルセラ症、サルモネラ感染症、レプトスピラ感染症、黄熱、薬剤熱、中枢神経疾患、悪性リンパ腫、β 遮断薬、Ca 拮抗薬内服、詐熱

ちなみに国家試験的にはオウム病、レジオネラ感染症、サルモネラ感染症、ブルセラ症、腸チフス、髄膜炎、β 遮断薬などの薬剤を覚えておけば大丈夫らしい。

国試直前期になると、「比較的、オレのサル、ブルーチーズ好き」とみんなが咳くとか咳かないとか。

(注↑ 薬剤性はゴロに含まれていない。)

～緊急度・重症度の高い皮疹～ (救急外来の1割は皮膚症状が主訴！そのうち2%は入院適応。) 7)

アナフィラキシー、多形性紅斑、Stevens Johnson 症候群、GVHD、川崎病、ヘルペス（水痘・带状疱疹・突発性発疹）、麻疹、丹毒、TEN、TSS、SSSS、播種性淋菌感染症、蜂窩織炎（特に顔面）、壊死性筋膜炎、ピブリオ・バルニフィカス感染症、劇症型溶血性レンサ球菌、ガス壊疽、結核、結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、Wegener 肉芽腫症、SLE、汎発性強皮症、側頭動脈炎、ITP、アミロイドーシス、伝染性紅斑（妊娠時）、壊疽性膿皮症、ライム病、ツツガムシ病、日本紅斑熱、ロッキー山紅斑熱、尋常性天疱瘡、電撃性紫斑病、髄膜炎菌血症、Kaposi 水痘様発疹・・・など

どれも見逃すとマズイが、こんなに多くの疾患を鑑別することは一般臨床医には難しいので・・・↓

～緊急度の高い危険な発疹を発見するために注意すべき所見5箇条～

壹	圧迫により退色しない病変。
弐	触知可能な紫斑 (palpable purpura)。
参	口腔、眼、尿道口、肛門の粘膜疹。
肆	stridor または wheeze を聴取。
伍	手掌または足底に発疹。

伍注) 手掌に皮疹の出る感染症 8)

手・足・口病

感染性心内膜炎

ロッキー山紅斑熱・日本紅斑熱

2期梅毒

毒素性ショック症候群

髄膜炎菌血症 (・・・本症例の鑑別に上がったが、血液培養陰性・緩徐発症から否定的とされた。)

(川崎病)

(多形滲出性紅斑)

～重要な発熱原因の例～ 9)

系統	疾患
感染症	ウイルス、細菌、リケッチア、真菌、寄生虫
自己免疫性疾患	SLE、血管炎、リウマチ熱、リウマチ性多発筋痛症、成人発症 Still 病
中枢神経症	脳出血、外傷、脳腫瘍
悪性腫瘍・血液疾患	腫瘍、リンパ腫、白血病、溶血性貧血
心血管系	心筋梗塞、血栓性静脈炎、肺塞栓
消化器系	炎症性腸疾患、肝膿瘍、肉芽腫性肝炎
内分泌系	甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫
薬剤性	下記の通り
その他	サルコイドーシス、組織損傷、血腫、詐病

～薬剤性高体温の鑑別～ 10)11)12)

臨床症候群名	主な原因薬剤	臨床徴候、治療
交感神経作用薬の毒性	コカイン、アンフェタミン、テオフィリン、エフェドリン	交感神経症状。 対症療法、ベンゾジアゼピン
抗コリン薬の毒性	アトロピン、スコポラミン、ビペリデン、三環系抗うつ薬	発汗減少、腋窩乾燥、意識障害、痙攣、興奮、頻脈、散瞳、尿閉、腸蠕動減少。 治療は対症療法。(コリン作動薬無効。)
神経遮断悪性症候群 (NMS: neuroleptic malignant syndrome)	抗精神病薬の使用、ドパミン作用薬の中止、ドパミン拮抗薬の使用、三環系抗うつ薬の使用、MAOIs	筋固縮は必発。その他の錐体外路症状、頻脈、血圧不安定、頻呼吸、発汗。 ダントロレンで治療。
セロトニン症候群	SSRI、SNRI、MAOIs	精神症状、自律神経症状など。 シプロヘプタジン、クロルプロマジン。
悪性高熱 (MH: malignant hyperthermia)	サクシニルコリン、ハロタン	常染色体優性遺伝。高体温、筋固縮を認める。ダントロレンで治療。

〈考察〉

本症例では第6病日に38.4℃の発熱を呈している。fluphenazineが常用薬であること、コカインの使用歴があることから、リケッチア感染による発熱以外にも、交感神経作用薬毒性による発熱またはNMSによる発熱も鑑別に上がる。ただし交感神経作用薬毒性による発熱は、尿中薬物反応陰性や臨床経過から容易に否定できる。NMSによる発熱は当初は鑑別の上位に上がったものの、筋固縮が見られないこと、NMSにしては熱が低めなこと、NMSの症状として皮疹は考えにくいことから、薬剤性発熱の可能性は否定された。

【入院後経過】

第10病日・・・doxycyclineの投与が開始された。その後、RMSFの血清学的検査が施行され、IgM抗体価64倍、IgG抗体価2048倍、と最近または現在の*R. rickettsii*感染が証明された。

第24病日・・・再度RMSFの血清学的検査が施行され、IgM抗体価64倍、IgG抗体価4096倍と再び、最近または現在の*R. rickettsii*感染が証明された。

第30病日・・・意識状態は改善し、皮疹は見られなくなった。

第34病日・・・退院。

〈その他の考察〉

項部硬直→項部硬直の存在から髄膜炎が疑われたが、LPの結果は全て正常範囲内であり、髄膜炎の存在は否定的と論じられている。項部硬直は髄膜刺激徴候の検査として特異度が高いとされているが、高齢者では健康人でも項部硬直を呈するケースは多く、注意を要する。

腎障害→臨床経過から横紋筋融解症が疑われ、横紋筋融解症として治療されたが、横紋筋融解症に合併したAKIにしては回復が順調すぎるなどから、septic shockにより腎血流が低下したことによる急性虚血性腎炎であった可能性も高いとしている。

心機能低下・心電図変化・心筋逸脱酵素上昇→CK-MBの上昇などからACSの可能性も考え得るが、CK-MBは骨格筋の障害でも上昇するので、本症例では心筋障害のマーカーとして有用ではない。本症例では下側壁と心尖部に収縮不全を認めたが、後日かかりつけ医から取り寄せた情報によると14か月前のUCGでも収縮不全は認められていたとのことである。以上からACSは否定的と考える。

両側胸水貯留、diffuse GGO(+)、腹水貯留→本症例ではseptic shockの治療として非常に多量の輸液がなされている(第10病日までに合計22l)。上記の所見はいずれもhypervolemiaによるものと考えられる。

〈おまけ：Q1,2の解答〉 13)

「血液培養→抗菌薬投与→腰椎穿刺」 (頭部CTの施行・またそのタイミングには種々の議論あり。) 腰椎穿刺を速やかに実施できるのならば、理想的には「血液培養→腰椎穿刺→抗菌薬投与」。

また、尿潜血検査はミオグロビン尿、ヘモグロビン尿などでも陽性になる。

～References～

- 1) 石井明 ツツガムシ病 総合臨床 50(4):859-860,2001.
- 2) 皮膚病診療の実践 地域医療外科系連合会 埼玉 2004
- 3) JMU MANUAL OF CLINICAL NEPHROLOGY (日本医学館) p.302-p.307
- 4) Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE: Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis-an overview for clinicians, Crit Care Med 24: 192-198, 1996.
- 5) 日本医師会教育講座 〈救急診療における処置と連携〉
- 6) レジデントノート Vol.12 No.10(増刊) (羊土社) 2010(1649)
- 7) Tintinalli's Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide 7th edition Rash:Dermatologic Emergency
- 8) レジデントのための感染症診療マニュアル 第2版 (青木眞) p.368
- 9) Tierney LM Jr et al : Current Medical Diagnosis and Treatment, 39th ed. McGraw-Hill 2000 より改変
- 10) Halloran LL, Bernard DW: Management of drug-induced hyperthermia, Curr Opin Pediatr 16: 211, 2004.
- 11) Callaway CW, Clark RF: Hyperthermia in psychostimulant overdose, Ann Emerg Med 24:68, 1994.
- 12) Birmes P, Coppin D, Schmitt L, Lauque D: Serotonin syndrome: a brief review, CMAJ 168:1439, 2003.
- 13) レジデントのための感染症診療マニュアル 第2版 (青木眞) p.395～p.407