

Case 5-2014: A 59-Year-Old Man with Fever, Confusion, Thrombocytopenia, Rash, and Renal Failure
(*N Engl J Med* 2014; 3770:651-60)

1. 考え方：まずは7つの点に着目。

- | | | |
|-------------------------|---|-------------|
| ① # 発熱 | } | → 感染症 |
| # 低血圧 | | |
| # 頻脈 | | |
| # 頻呼吸 | | |
| ② # 手掌の皮疹 | | → 中血管を侵す疾患 |
| ③ # 著名な血小板減少 + 感染 or 炎症 | | → 急性期の反応 |
| ④ # 筋肉に全身性の圧痛 | } | → 筋炎 |
| # 全身性の筋力低下 | | |
| # 尿潜血 3+ | | |
| # 尿沈渣 赤血球 3-5 個/HPF | | |
| ⑤ # トロポニン T, CK-MB 高値 | | → 心筋傷害 |
| ⑥ # 意識障害 + 感染症 | | → 髄膜炎 or 脳炎 |
| ⑦ # 来院 10 日前にネバダの林で狩猟 | | → ダニへの曝露？ |

2. 鑑別診断

● TTP

- ① 発熱
- ② 微小血管障害性溶血性貧血
- ③ 血小板減少による出血傾向：血小板減少性紫斑
- ④ 多彩な中枢神経症状：抑うつ、興奮、意識障害、運動麻痺 etc.
- ⑤ 腎障害

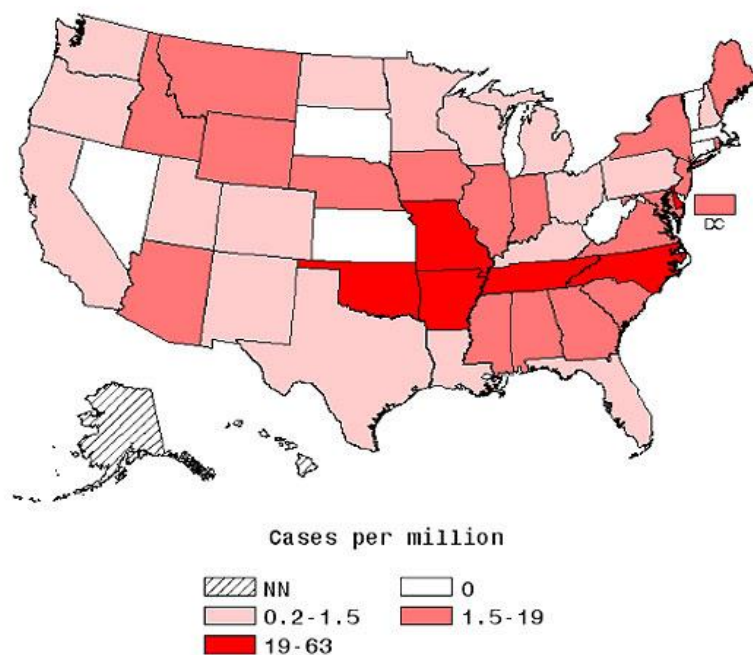
を5徴とする。本症例の場合、血小板減少、貧血、意識障害、腎障害、発熱があるが、TTPの多系統にわたる症状は微小血管の血栓によるものであり、この点が合致しない。しかし、TTPは未治療では予後不良であるが、血漿交換を行えば死亡率は20%未満になることから、除外するのは危険である。血小板減少と微小血管障害性溶血性貧血があれば、血漿交換を始めてよいと考えられるが、末梢血塗抹標本で破碎赤血球はみられなかったこと、血液検査上、貧血は軽度、LDHは中等度であり、間接ビリルビンの上昇を認めず、貧血を疑わせる所見に乏しいことから、TTPは否定的である。

● ダニ媒介疾患

本症例では、感染症、中小血管の傷害、血小板減少、筋炎、心筋傷害、脳炎、ダニへの曝露の可能性があり、これはロッキー山紅斑熱などのダニが媒介するリケッチア症に矛盾しない所見である。ヒト単球／顆粒球エールリヒア症などでは、白血球減少が典型的であり、皮疹もまれであることから、リケッチア症の中でも、ロッキー山紅斑熱が有力である。

ロッキー山紅斑熱の原因となる *Rickettsia rickettsii* は、血管内皮細胞において選択的に増殖して微小血管炎を来す。これは、末梢(手掌および足底)から始まり体幹へと広がる丘疹や、紫斑や点状出血の他、心筋炎、筋炎、脳炎を引き起こす。また、傷害された内皮細胞に血小板が粘着することで血小板減少を引き起こす。

本症例では、成人におけるロッキー山紅斑熱で2番目に多い所見である頭痛がない点が矛盾する。また、ロッキー山紅斑熱の潜伏期間は5～10日であり、ニューイングランドに到着してすぐに発症したので、ネバダ州でダニに噛まれたことになるが、ロッキー山紅斑熱はアメリカ南部の西～中央にかけて最も多く、ネバダ州では非常にまれであり、2010年のCDCによる調査では0例であった。ロッキー山紅斑熱は症状からは最も考えやすいが、他の疾患を考えざるを得ないといえる。



Geographic distribution of RMSF incidence in 2010: This figure shows the annual reported incidence of RMSF cases by state in 2010 per million persons. RMSF was not notifiable in Alaska and Hawaii in 2010. The incidence rate was zero for Connecticut, Kansas, Massachusetts, Nevada, South Dakota, Vermont and West Virginia. Incidence ranged between 0.2 to 1.5 cases per million persons for California, Colorado, Florida, Kentucky, Louisiana, Michigan, Minnesota, New Hampshire, New Mexico, North Dakota, Ohio, Oregon, Pennsylvania, Texas, Utah, Washington and Wisconsin. Annual incidence ranged from 1.5 to 19 cases per million persons in Alabama, Arizona, the District of Columbia, Georgia, Idaho, Illinois, Indiana, Iowa, Maine, Maryland, Mississippi, Montana, Nebraska, New Jersey, New York, Rhode Island, South Carolina, Virginia and Wyoming. The highest incidence rates, ranging from 19 to 63 cases per million persons were found in Arkansas, Delaware, Missouri, North Carolina, Oklahoma, and Tennessee.

次に、TTPとロッキー山紅斑熱の共通点である、微小血管障害を来す疾患を考える。

① 血管腔の閉塞

- TTP：否定的
- DIC：PTは軽度延長、APTTは正常であることより否定的
- 劇症型抗リン脂質抗体症候群：抗リン脂質抗体症候群の既往のない患者にも発症しうるが、他の膠原病や自己免疫疾患を伴うことが多い。また、本症例では血小板減少が本症で起きるよりも著名であること、APTT正常(ループスアンチコアグラント陽性であれば延長)であることより否定的。
- 塞栓症：アテローム塞栓症は最近の血管内治療がないこと、好酸球増多がないことから否定的。敗血症性塞栓なら起こりうる。

② 血管壁の炎症：原発性血管炎

- ANCA関連血管炎：本症例ではより急性の変化を来していること、血小板減少を来していること(ANCA関連血管炎であれば血小板増多)より否定的である。また、Churg-Strauss症候群を示唆す

る喘息の既往や、顕微鏡的多発血管炎を示唆する肺胞出血もない。

- 非 ANCA 関連血管炎：一般に全身性の基礎疾患や特定の薬剤により、免疫複合体を介して発症。
 - Schonlein-Henoch 紫斑病(IgA 関連血管炎)：特定の部位(下腿など)に局限した、びまん性の紫斑を伴う。先行感染を伴い、主に小児に発症する。
 - II 型 or III 型クリオグロブリン血症：HCV、リンパ増殖性疾患、膠原病の既往がない。
 - 薬剤過敏症候群：市販薬を時々服用したくらいでは考えにくい。

→本症例ではすべて否定的。

③ 敗血症性血管炎

- ロッキー山紅斑熱：否定的。
- 髄膜炎菌性髄膜炎：すべての年齢に発症しうるが、重症化するのは小児や若年成人であることが多い。また、本症では数時間の経過で意識障害は回復するのに対し、この患者では意識障害が数日間遷延していた。
- 感染性心内膜炎:TTP, ロッキー山紅斑熱, 原発性血管炎, 髄膜炎菌性髄膜炎に似た症状を呈した例が報告されている。また、約 25%の患者は人工弁や基礎となる心疾患を持たないとの報告もある。本症例では心雑音を聴取できなかったが、30%の症例では心雑音がないこと、頻脈があるために聴取しにくかったと考えられる。本症例では菌血症を来すような静注薬、診断的手技や歯科治療を行ったことはなかったが、便培養で *Streptococcus bovis* 菌血症を示唆する直腸の傷が認められた。また、血小板減少や筋痛は IE でよくみられる所見である(心筋炎は少ない)。

3. 診断

感染性心内膜炎

前医での血液培養では、*S. aureus* が検出されていた。患者の到着時に行われた経胸壁心エコーでは、心室の収縮能は良好であったが、中等度～重度の大動脈弁閉鎖不全症(Figure 2A)、大動脈弁のゆるげいと、拡張期における大動脈弁の左心室への逸脱(Figure 2B)を認めた。両心室の拡張はなかったが、これは急性の変化を示唆している。以上より感染性心内膜炎と判断され、大動脈弁置換術が施行された。

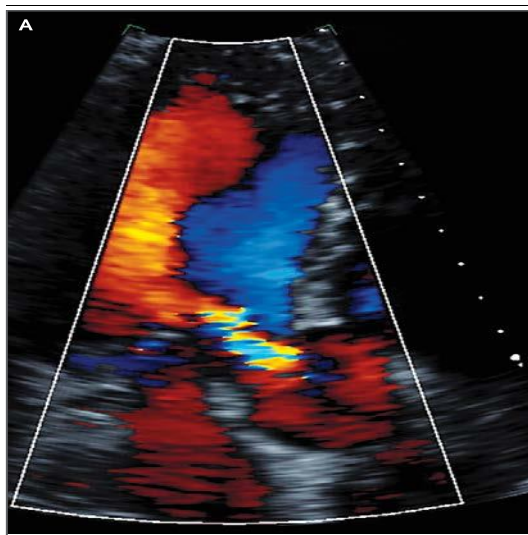


Figure 2. Initial Transthoracic Echocardiogram.

A color Doppler image of the left ventricle, end-diastolic frame, in the apical long-axis view (Panel A) shows posteriorly directed moderate-to-severe aortic regurgitation. A two-dimensional image in the apical long-axis view shows a large vegetation (Panel B, arrow) attached to the ventricular aspect of the aortic valve and prolapsing into the left ventricular outflow tract during end diastole.

表1 感染性心内膜炎 (IE) の Duke 臨床的診断基準

【IE 確診例】

I. 臨床的基準

大基準2つ, または大基準1つと小基準3つ, または小基準5つ

(大基準)

1. IE に対する血液培養陽性

A. 2回の血液培養で以下のいずれかが認められた場合

- (i) *Streptococcus viridans* (注1), *Streptococcus bovis*, HACEK グループ, *Staphylococcus aureus*
- (ii) *Enterococcus* が検出され (市中感染), 他に感染菌がない場合 (注2)

B. つぎのように定義される持続性のIEに合致する血液培養陽性

- (i) 12時間以上間隔をあけて採取した血液検体の培養が2回以上陽性
- (ii) 3回の血液培養すべてあるいは4回以上の血液培養の大半が陽性 (最初と最後の採血間隔が1時間以上)

C. 1回の血液培養でも *Coxiella burnetii* が検出された場合, あるいは抗phase1 IgG抗体価800倍以上 (注3)

2. 心内膜が侵されている所見でAまたはBの場合 (注4)

A. IEの心エコー図所見で以下のいずれかの場合

- (i) 弁あるいはその支持組織の上, または逆流ジェット通路, または人工物の上にもみられる解剖学的に説明のできない振動性の心臓内腫瘍
- (ii) 膿瘍
- (iii) 人工弁の新たな部分的裂開

B. 新規の弁閉鎖不全 (既存の雑音の悪化または変化のみでは十分でない)

(小基準) (注5)

1. 要因: 要因となる心疾患または静注薬物常用

2. 発熱: 38.0°C以上

3. 血管現象: 主要血管塞栓, 敗血症性梗塞, 感染性動脈瘤, 頭蓋内出血, 眼結膜出血, Janeway発疹

4. 免疫学的現象: 糸球体腎炎, Osler結節, Roth斑, リウマチ因子

5. 微生物学的所見: 血液培養陽性であるが上記の大基準を満たさない場合, またはIEとして矛盾のない活動性炎症の血清学的証拠

II. 病理学的基準

菌: 培養または組織検査により疣腫, 塞栓化した疣腫, 心内膜瘍において証明, あるいは病変部位における検索: 組織学的に活動性を呈する疣贅や心筋膿瘍を認める

【IE可能性】

大基準1つと小基準1つ, または小基準3つ (注6)

【否定的】

心内膜炎症状に対する別の確実な診断, または心内膜炎症状が4日以内の抗菌薬により消退, または4日以内の抗菌薬投与後の手術時または剖検時にIEの病理学所見なし

注1) 本ガイドラインでは菌種の名称についてはすべて英語表記とし通例に従って *Streptococcus viridans* 以外はイタリック体で表示した。

注2) *Staphylococcus aureus* は, 改訂版では, i) に含まれるようになった。

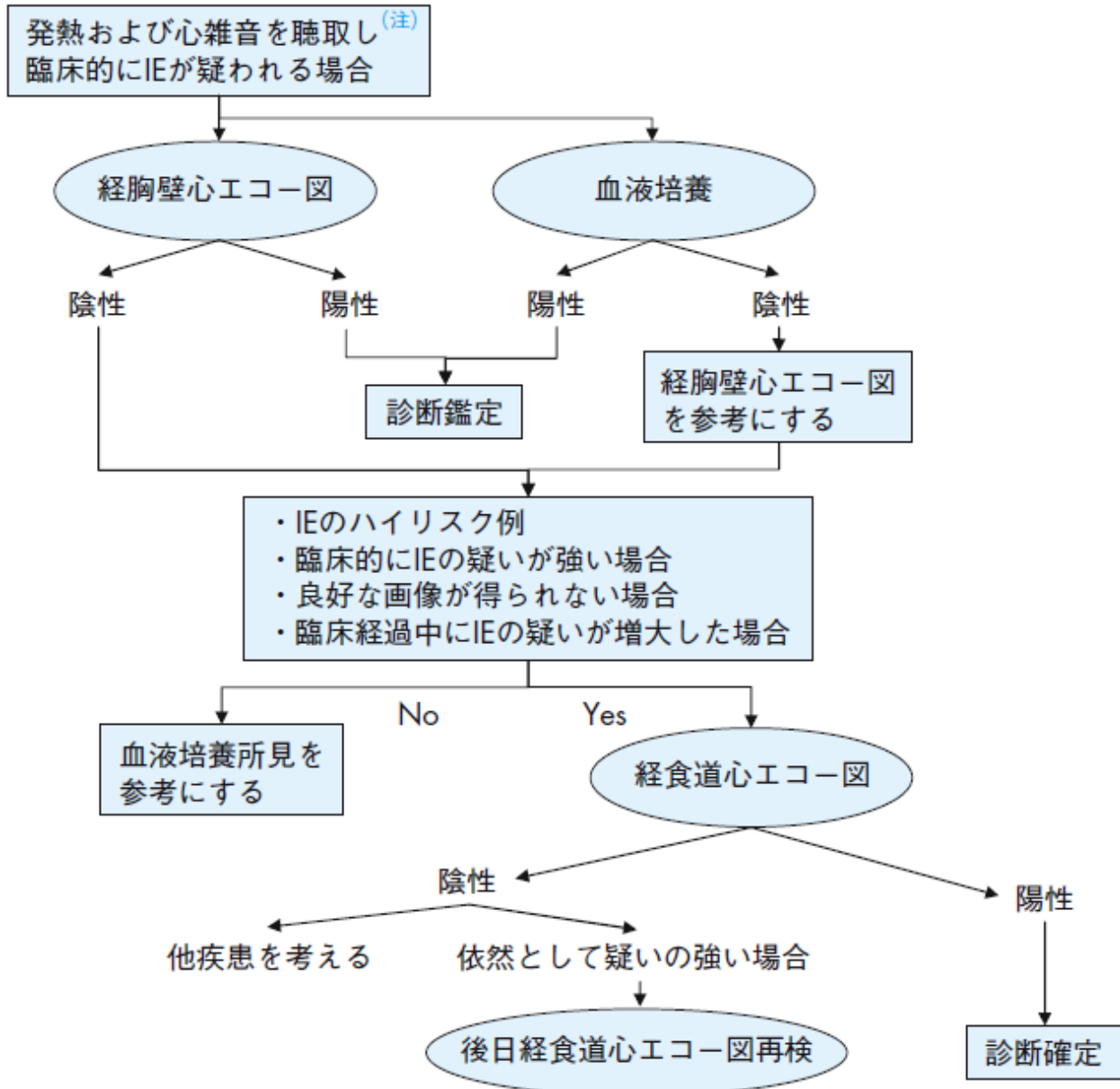
注3) 本項は改訂版で追加された。

注4) 改訂版では, 人工弁置換例, 臨床的基準でIE可能性となる場合, 弁輪部膿瘍などの合併症を伴うIE, については, 経食道心エコー図の施行が推奨されている。

注5) 改訂版では, “心エコー図所見: IEに一致するが, 上記の大基準を満たさない場合”, は小基準から削除されている

注6) 改訂版では, “IE可能性” は, このように変更されている

図1 感染性心内膜炎診断の流れ



(注) 人工弁では心雑音が聴取されてなくても可