

Case 22-2017:

A 21-Year-Old Woman with Fever, Headache, and Myalgias  
(N Engl J Med 2017; 377:268-78)

～一言でまとめると～

急性の重症発熱

～鑑別診断～

「発熱あり」「海外渡航歴あり」何となく感染症な気がするが…本当に？

☆「熱が出た」ときの鑑別…感染症以外もたくさんある。 ※ちなみに「不明熱」は「38.3℃以上の発熱が3週間以上持続し、3日間の入院精査あるいは3回の外来診療で原因不明」と定義されているので、ここではあえて「不明熱の鑑別」とはしていません。

● 頻度：高

疾患	診断に関わる情報	可能性
胆嚢炎、胆管炎	悪心・嘔吐なし、黄疸なし、（肝叩打痛、Murphy不明…）	→↓
敗血症	悪寒、節々の痛みなど	↑
肺炎	胸部X線で陰影、低酸素血症	↑
腎盂腎炎	悪心が先行し、悪寒発熱を伴う。→病歴が合わない 尿中白血球円柱なし	↓
インフルエンザ	悪寒、頭痛、筋肉痛など	↑
結核	胸部X線で陰影、咳嗽	↑
急性上気道炎	風邪にしてはsickすぎ。自然軽快していない	↓
感染性腸炎	悪心・嘔吐なし	↓
薬剤熱	薬剤処方前から熱が出ている（とはいえマリファナ使用…）	↓
伝染性単核球症	性交渉歴あり、脾腫なし	→↑

● 頻度：中

免疫不全者の感染症	生来健康	↓
血管炎症候群	亜急性～慢性の経過のはず	↓
感染性心内膜炎	心雑音（おそらく）なし、口蓋点状出血あり、発熱の周期性なし（IEの場合夜間増悪が多い）	↓
リウマチ性多発筋痛症	亜急性の経過のはず、四肢のこわばりなし	↓
人工物感染	人工物なし	↓
腹腔内、後腹膜、腹部臓器の感染・膿瘍	腹部CT異常なし	↓
菊池病	若い女性で、上気道症状の後に多発関節痛→病歴が合わない 肝脾腫なし	↓
急性ウイルス性肝炎	肝機能正常	↓
血腫吸収熱	血腫形成はなさそう	↓
腫瘍熱	亜急性～慢性の経過のはず	↓
成人発症Still病	咽頭痛なし、発熱の周期性なし、脾腫なし	↓

● 頻度：低

細菌性髄膜炎	髄液検査異常なし、軽度の項部硬直あり	→↓
毒素性ショック症候群	ウイルス性胃腸炎様や食中毒様症状で発症→病歴が合わない	↓
熱帯熱マラリア	海外渡航歴ありだが、マラリア抗原迅速検査陰性	→↓
甲状腺クリーゼ	下痢なし、振戦なし、不穏なし、心房細動なし、甲状腺疾患なし	↓
急性心筋梗塞	そもそもこんな日数持ちこたえているのか	↓
大動脈解離	同上	↓
肺塞栓症	下腿腫脹なし、呼吸困難あり、この患者のリスクは長時間のフライトくらい？	→↓
悪性症候群	多くは抗精神病薬の開始もしくは増量後に起きる。この患者は失禁なし、意識障害なし	↓
セロトニン症候群	多くはセロトニン作動薬の増量か2剤目追加の後に起こる。この患者は意識変容なし、筋固縮なし。	↓
副腎不全	悪心・嘔吐なし	→↓
家族性地中海熱	72時間以内に自然寛解する腹痛発作を繰り返す	↓
TNF受容体関連周期性症候群	慢性の経過	↓

感染症以外の疾患の可能性は低そう→感染症について詳しく考えてみる

☆感染症の鑑別で重要なこと

① 患者の健康状態

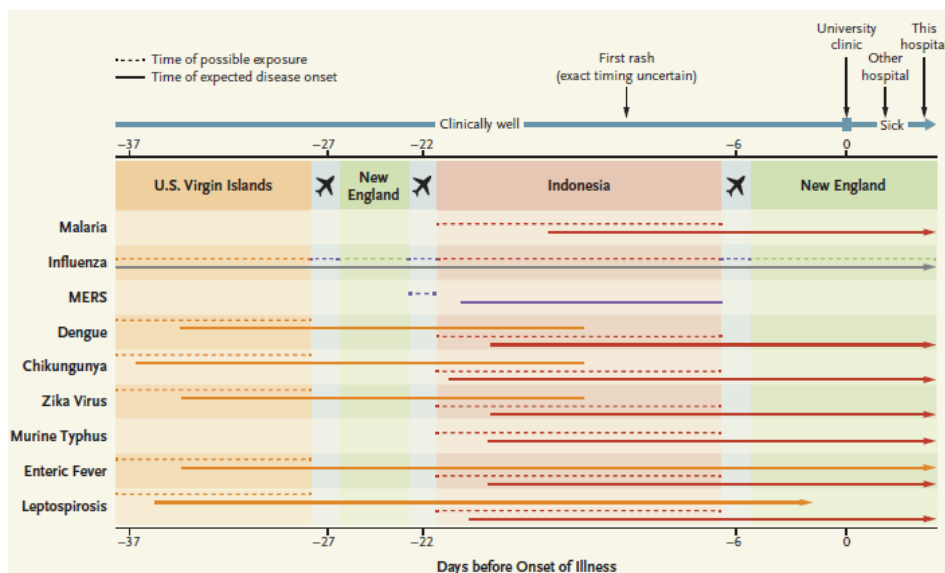
この患者はimmunocompromisedではなく生来健康で活動性が高い。しかし、旅行前にワクチン接種（例えば、腸チフスやインフルエンザはワクチンが効果的）を受けていなかった。

② 訪れた場所の疫学的要因

最も目立つ曝露は、インドネシアで、洗ってはいるが皮をむいていない果物を食べたこと、淡水の小川、池、滝つぼで泳いだことである。

③ 潜伏期間

この患者は、バージン諸島から帰国してから27日後、そしてインドネシアでの潜在的曝露の6日から22日後に発症している。鑑別診断の中のいくつかの疾患は潜伏期間でrule outまたはrule inできる。



波線…合うところ、ハイライト二重線…合わないところ

- マラリア

マラリアはインドネシア東部農村部とボルネオ農村部ではcommonである。患者の症状、すなわち高熱、後眼窩頭痛、筋肉痛、疲労はすべてマラリア患者によくみられ、潜伏期間は6~30日間で、インドネシアでの曝露の可能性に合う。しかし、血液塗抹標本のギムザ染色検査1回の陰性的中率は98.2%であり本症例はこれを計4回施行して陰性、そしてマラリア抗原の迅速検査陰性である。さらにマラリアの治療なしで臨床症状の改善がみられており(?)、これらのことからマラリアはルールアウトされる。

- ウイルス性呼吸器疾患

この患者の呼吸所見、すなわち咳、胸痛、ラ音、低酸素血症、胸部の陰影はインフルエンザやその他のウイルス性呼吸器感染症の可能性を上げる。しかし、もしそうであればこれらの所見は疾患の発症時に現れるはずである。また、フライトで患者はUAEからの咳をしている乗客の隣に座り、MERSコロナウイルスへの曝露の可能性が上がるが、MERSも同様に最初に呼吸器症状が現れるはずなので、この患者では可能性が低い。また、MERSの潜伏期間は2~14日の範囲であり、この患者には当てはまらない。

- アルボウイルス感染症

いくつかの節足動物媒介性ウイルス、すなわちデング、チクングンヤ、ジカはインドネシアとバージン諸島の両方で蚊によって媒介される。これらの潜伏期間はこの患者がインドネシアで感染したとすれば当てはまる。

この患者の初期症状、すなわち発熱、重度の後眼窩頭痛、および筋肉痛は、これらの3種のアルボウイルス感染のどれでも当てはまるが、後から起こった腎不全および肺水腫を伴うより重度の症状は、チクングンヤおよびジカウイルスには当てはまりにくい。一方、デング熱は特に以前の感染で免疫がある患者では、デング出血熱が発生する可能性がある。しかしこの患者はデング熱の既往がなく、凝固障害や出血はなかったため、デング熱およびデング出血熱は考えにくい。

- リケッチア感染症

この患者には、発熱、頭痛、筋肉痛、腹痛を含む古典的な(非特異的ではあるが)発疹熱の臨床所見の多くがあった。発疹熱では、斑状発疹や点状出血が現れることもある。発疹熱の原因菌である *Rickettsia typhi* は、ラットノミによって媒介される。潜伏期間は1~2週間で、インドネシアでの曝露の可能性と合う。ほとんどの症例は軽度であり、高齢になるとより重篤になる。この患者は若いので、発疹熱にしては重症すぎといえる。

- 腸チフス

米国で報告された症例の大部分は帰国旅行者に発生し、東南アジアから帰国している症例も増加している。汚染された水や食品を介して伝染する。さらに、この患者は旅行前に腸チフスの予防接種を受けていなかった。潜伏期間は7~18日で、インドネシアにおける曝露の可能性と合う。彼女は高熱、腹痛、発疹、頭痛の非特異的であるが顕著な臨床所見を有していた。

古典的な段階的発熱(数日または数週間に亘って重症度が增加する)、脈拍 - 温度解離、または相対的な徐脈はみられず、腸チフスの特徴である体幹および腹部の薄いサーモンピンクの斑点はなかったが、この患者の症状およびインドネシアで腸チフスが比較的commonであることから、腸チフスの可能性は上がる。

- レプトスピラ症

熱帯雨林で最も一般的であり、大雨または洪水の後に流行が起こる。レプトスピラ症を引き起こすスピロヘー

タは、水、土壌、または泥の中で自由生活ができ、動物宿主、しばしば齧歯類に寄生することができる。スピロヘータは、齧歯類の尿によって汚染された淡水で、水泳または入浴中に粘膜または皮膚擦過傷を介してヒトに伝染する。この患者はインドネシア滞在中、ジャングルの小川、池、滝つぼで泳ぎ、スピロヘータに曝露した可能性がある。

レプトスピラ症の特徴は、二相性の症状である。第1相は急性菌血症である。そしてスピロヘータが様々な組織に散布された後、抗体が産生され、第2相（免疫相）で血管損傷および血管透過性の増加がみられる。この患者の最初の発疹は第1相と考えられ、帰国後に、高熱、頭痛、咳、発疹、筋肉痛、関節痛、腹痛といった第2相に入った。レプトスピラ症は肺毛細血管漏出および急性腎障害（クレアチニン1.4mg/dL[124mmol/L]）といった症状に進展する。尿異常（第2相でみられる可能性がある）および結膜紅斑（レプトスピラ症で一般的）は非特異的であったが、レプトスピラ症を示唆するものだった。

## ● まとめ

発疹熱、腸チフス、レプトスピラ症はすべて、発熱、頭痛、筋肉痛の非特異的な三つ組に関連しているが、淡水曝露、肺合併症、腎機能不全、二相性発疹はレプトスピラ症の可能性を上げる。帰国旅行者の発熱というこの患者の診断の鍵は「あなたはインドネシア滞在中に何をしましたか？」という問診だった。これでレプトスピラ症などの淡水曝露に関連する感染症へ注意が向いた。

レプトスピラ症またはリケッチア感染症を治療するためにドキシサイクリンを、腸チフスを治療するためにセフトリアキソンが推奨された。翌日、低酸素血症が発生し、患者がICUに移された時点で、より広範囲の抗生物質による治療が開始され、患者をこの病院に移すという決定が下されたのであった。

## ～検査と治療～

診断的検査は、第6秒実に行われたレプトスピラ抗原に対するIgM抗体の検出のための酵素免疫測定法だった。

しかし第4病日に採取した全血のPCRは、レプトスピラDNA陽性ではなかった。PCRは、場合により抗体検査よりも感度が低い。これは、レプトスピラ血症の期間が短いため、そのタイミングを逃して採血するとPCRでレプトスピラDNA陽性にならないためである。PCRの感度に影響を与える他の要因には、サンプルの種類（全血か血清か）および抗生物質による治療が含まれる。この患者は、採血のタイミング、試料の種類、および抗生物質の投与は、検査結果に影響した可能性がある。この患者はCDCのレプトスピラ症診断基準を満たした。

重症のレプトスピラ症患者には、ペニシリン、セフトリアキソン、ドキシサイクリンといった抗生物質の投与が推奨される。また、ドキシサイクリンは、一般にマラリア予防のために投与されるが、レプトスピラ症も予防しえるため、海外渡航前の健康相談は重要である。

この患者は入院2日目までに発熱はおさまったが、頭痛、筋肉痛、呼吸困難が持続した。抗菌レジメンをセフトリアキソン、ドキシサイクリン、レボフロキサシンに変更し、症状はその後3日間で改善し、頭痛と低酸素血症はおさまった。彼女は、レプトスピラ症治療のためのドキシサイクリンを2週間処方されて退院した。4日後、当院の感染症部門に受診した。退院後、彼女は発熱はなく、筋肉痛、関節痛、呼吸器症状がおさまったが、羞明のない軽度の断続的な後眼窩頭痛は続いていた。

## ～補足～

レプトスピラ症は、東南アジアだけでなく日本にも散発的に患者がいるそうです（沖縄に多いらしいです）。NHK総合「ドクターG」でも出ていました。<http://www4.nhk.or.jp/doctorg/194/>

参考資料

塩尻俊明「早わかり鑑別診断表」

井田弘明「内科医が診る不明熱の鑑別診断」