

Case 26-2012

A 70-Year-Old Woman with Fever and Back Pain

【MRI 画像について】

本患者の椎体終板で、T1 低信号、T2 高信号、および造影効果が認められるが、これは椎体変性の急性期に見られる、終板周囲の骨髄の浮腫性の変化 (Modic type I) を示す。この所見は変形性脊椎症に一般的に見られる所見であり、本患者のように隣接する傍脊柱軟部組織および硬膜外腔への炎症も認める可能性がある。一方、同様の所見は、化膿性脊椎椎間板炎の時も認められ、椎間板の液体貯留と傍脊柱領域の炎症といった所見は感染を示唆すると考えられる。しかし本患者では化膿性骨髄椎間板炎で典型的に認められる「皮質の断裂」が明らかではなかった。このように MRI 画像のみから感染性か否かを判断するのは難しく、放射線医の間でも意見が分かれたが、本患者の病歴から、感染症の可能性が十分に疑われると考える。

【鑑別診断】

・非感染性疾患

腫瘍でも発熱は認められるかもしれない。しかし、本患者で見られるように、椎骨の間と椎間板腔、そして周囲の軟部組織に病変が広がっていく進展形式が合致しない。痛風でも硬膜外感染症のような所見が認められることがあるとの報告はあるが、病変はもっと限局的なはずである。血管炎でも発熱・炎症は認められるが、本患者のような解剖学的異常は説明できない。サルコイドーシスはリンパ組織に影響を与え骨病変を呈する可能性があるが、本患者の症状とは一致しないと思われる。また 11 週前に行った予防接種と、本疾患との関連性は分からない。

・化膿性脊椎炎

代表的な微生物として *S.aureus* が挙げられる。しかしその場合、11 週間という罹患期間の長さで感染部位の範囲から考えて、もっと深刻な炎症や、脊髄圧迫症状が認められると思われる。そのため、化膿性脊椎炎の可能性は低い。また本患者では *C.jejuni* の先行感染がある。*C.jejuni* に起因する骨髄炎の症例も数例存在するが、ごく稀であり、菌血症や血行性播種をきたすとは考えにくい。

・結核性椎体炎

彼女は 5 年間アフリカの難民キャンプで生活していたが、難民キャンプは非常に人で込みあい、また医療アクセスは十分でないため、結核に感染するリスクは十分に高かったと考えられる。

ツベルクリン反応と IGRA について。ある研究によると、ツベルクリン反応の感度は 89%、IGRA の感度は 83%であった。また別の研究では、ツベルクリン反応の陽性率は 95%、IGRA の陽性率は 89%、少なくともどちらか一方の試験が陽性となる率は 99%であった。さらに別の研究では IGRA の陰性的中率は 79%であった。これらのデータから、活動性結核の患者では通常、ツベルクリン反応と IGRA の双方が陽性となる。しかし本患者では IGRA は陰性であった。BCG の接種者で、ツベルクリン反応が陽性、IGRA が陰性となりうるが、本患者の胸部 CT にも結核感染を示唆する所見があり、IGRA は偽陰性であ

った可能性も捨てきれない。また無症候性膿尿も、同時期に尿路結核を発症したと考えれば説明がつくため、十分可能性は高いと思われる。

・ブルセラ症

病歴から、本患者の発熱にはある程度、時間間隔があったことが分かる。また、本患者は4年前、中東にて低温殺菌されていないラクダの乳を摂取している。これらのことから、ブルセラ症が鑑別に挙がってくる。ブルセラ症はイランからソマリア、チュニジアにかけての地域では比較的にコモンな感染症であり、ある調査によると、この地域のラクダの2~15%がブルセラに対する抗体を有していたという。また中東の動物が主に保菌しているブルセラは *Brucella melitensis* である。

悪寒を伴う発熱はブルセラ症の一般的な症状であり、また骨関節病変は局所感染におけるもっとも一般的な合併症である。本患者は発熱と骨関節病変の両方を有していた。ブルセラ症患者の1/3は肝腫大もしくは脾臓腫大を呈し、また10%の患者で泌尿器症状を呈するため、膿尿は説明可能である。

ブルセラ症の骨関節病変の部位は、小児では仙腸関節の頻度が最も高い。一方、本症例のような高齢患者においては、脊椎感染が最も一般的であり、症例の60%が腰椎感染である。高さはL4-L5のレベルが一般的である。画像上の変化は感染後2~8週間ははっきりしないことがあり、椎体の上前方の浸食が一般的である。胸部または胸腰部の椎体の顕著な破壊は結核の方が一般的であるが、椎間板破壊はブルセラ症の方が一般的である。ブルセラ症、結核、および化膿性脊椎椎間板炎のそれぞれの臨床症状と本患者の症状を比較すると(表2)、ブルセラ症が最も考えられる。また画像所見のみからこれらの疾患を鑑別することは非常に難しい。

表2: ブルセラ症、結核、化膿性脊椎椎間板炎の臨床症状、および本患者の症状との比較

Table 2. Clinical Signs and Symptoms of Brucellosis, Tuberculosis, and Pyogenic Infection Involving the Spine.*				
Variable	Brucellosis (N=105)	Tuberculosis (N=42)	Pyogenic Infection (N=72)	This Patient
	percent of patients			
Involvement of lumbar spine	65	33	63	Yes
Involvement of thoracic spine	23	64†	26	No
Fever	84	32†	75	Yes
Chills or rigors	74	20†	60	Yes
Vertebral deformity	7	41†	9	No
Neurologic symptoms	43	76†	61	Yes

* Data are adapted from Colmenero et al.²⁰

† P<0.05 as compared with the two other groups combined.

また本患者で聴取された大動脈弁の収縮期雑音は、感染性心内膜炎(IE)による可能性がある。TTEでは明らかな疣贅は確認できていないが、TTEの感度は60%程度であるため、IEは完全には除外できない。ブルセラ症でも、2%程度と頻度は低いが、IEを発症することがある。除外の為には、経食道心エコー(TEE)を実施したほうがいい。

ブルセラ症の潜伏期間は急性の場合は1~2週間、慢性の場合は数カ月乃至数年に及ぶ。本患者は中東から帰国して2週間後に発症した。血液培養は陽性になるまで3~5日かかる。

【入院後経過③】

入院 5 日目、血液培養 3 セットが陽性となり、グラム染色でグラム陰性短桿菌が認められた。生化学的試験および PCR の結果、*Brucella melitensis* が検出された。

【確定診断】

Brucella melitensis によるブルセラ症

【入院後経過④】

初期治療レジメンとして、リファンピシン、ドキシサイクリン（6 ヶ月）にストレプトマイシン（2 週間）を併用した。治療開始前、患者は体動困難であったが、治療開始後 2 週間で劇的に改善し、動くことが出来るようになったため、治療開始 15 日目にストレプトマイシンを中止した。治療開始 1 か月で。発熱・盗汗が無くなり、食思不振が改善した。治療開始 5 ヶ月で、痛みは軽度となり、補助器具無しで歩行可能となった。

【ブルセラ症について】

ブルセラ症はブルセラ属菌による**人獣共通感染症**である（105E32）。ブルセラ属菌はグラム陰性の偏性好気性短小桿菌であり、細胞内寄生菌である。感染症法では 4 類感染症（全数把握）に指定されている。本症の主な分布地域は、地中海地域、西アジア、およびアフリカとラテンアメリカなどである。

感染経路として、**感染動物の加熱（殺菌）不十分な乳・チーズなど乳製品や肉の喫食による経口感染**が最も一般的である。また家畜が流産した時の汚物・流産仔への直接接触，汚染エアロゾルの吸入によっても感染する。酪農・農業従事者、獣医師、屠畜場従事者では職業的な感染のリスクが高い。また**感染力が非常に高く、しばしば実験室内感染も起こる**¹⁾²⁾。

【分類】 ヒトに対して病原性を示すのは、主に以下の 4 種である¹⁾。

（海洋生物によるブルセラもあるが、今回は省略）

Spicies	宿主	分布地域	経過	毒性
<i>B.melitensis</i>	ヤギ・ラクダ	地中海沿岸・中東	急性、進行性	++++
<i>B.abortus</i>	ウシ	アフリカ・インド・ヨーロッパ	慢性	++~+++
<i>B.suis</i>	ブタ	北アメリカ	化膿性	+
<i>B.canis</i>	イヌ	まれ	血清診断難しい	+

NIID のデータによると、1999/4/1~2017/12/31 における日本国内のブルセラ症は、*B.melitensis* が 9 例、*B.abortus* が 4 例、*BM*もしくは*BA*（菌種同定困難）が 1 例あるが、いずれも輸入症例であり、日本国内の家畜は清浄化されている。一方、*B.canis* 感染は 26 例あり、全て国内感染である。

【潜伏期間】 通常 1～3 週間であるが、数カ月に及ぶ場合もある¹⁾²⁾。

【臨床症状】 **発熱、および筋肉骨格系疾患**が一般的で、全身的な疼痛感、倦怠感、衰弱、およびうつ状態と、持続的、**間欠的**、または不規則な発熱が見られる。一部では泌尿生殖器の症状が顕著である。無症候性から重症もしくは致命的な病状まで、臨床的に幅広いスペクトルを有する。**非特異的な症状が多く、症状のみから疑うことは難しいため、病歴聴取が重要**となる¹⁾²⁾。

【治療】

ブルセラ菌には**テトラサイクリン系薬**などの抗菌薬が有効であるが、細胞内寄生であるため、**リファンピシン**やキノロン系薬などの抗菌薬を併用する必要がある。

成人の急性ブルセラ症に対する WHO の推奨治療法は、**600～900mg/日のリファンピシンと 200mg のドキシサイクリンを 6 週間投与する**方法である。髄膜脳炎や心内膜炎などの合併症がある場合には、リファンピシン、テトラサイクリン、およびアミノグリコシド系薬を併用する¹⁾²⁾。

【その他 TOPIC】

- ・高い感染性を有するため、バイオテロに利用される可能性がある³⁾。
- ・今年 5 月の NIID の発表によると、長野県在住の渡航歴のない 64 歳男性が、げっ歯目が宿主動物と考えられる新規のブルセラ属菌によるブルセラ症と診断された⁴⁾。

【Take home message】

- ①感染症の診断には、病歴聴取が重要である。
- ②腰痛の鑑別の際は、レッドフラッグサイン（進行性神経学的所見、体重減少・熱などの全身症状、外傷から始まった腰痛、悪性腫瘍の既往、50 歳以上、免疫抑制剤・ステロイド使用/尿道カテーテル留置/皮膚感染 or 尿路感染症、骨粗鬆症）に注意する。
- ③脊椎感染を疑った場合、細菌性だけではなく、結核の可能性も常に考える。
- ④移民の間欠的な発熱ではブルセラ症を鑑別にあげ、渡航歴や加熱不十分な乳製品の摂取歴を確認する。

参考文献

1) New Engl J Med 2005; 352: 2325-36

2) 国立感染症研究所「ブルセラ症について」

<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/513-brucella.html>

3) Emerg Infect Dis 1997; 3: 83-94

4) 新規ブルセラ属菌によるブルセラ症と診断された日本人男性の一例 (IASR Vol. 39 p84-86: 2018 年 5 月号) <https://www.niid.go.jp/niid/ja/brucella-m/brucella-iasrd/8033-459d02.html>