

●症 例

DIC, ARDS を合併した重症ツツガ虫病の 1 例

出雲 雄大¹⁾²⁾ 山口美沙子¹⁾²⁾ 鬼澤 重光¹⁾²⁾ 木口 俊郎¹⁾ 永井 厚志²⁾

要旨：症例は 65 歳男性。2003 年 5 月 22 日に登山後、25 日より 40 度台の熱と咳嗽が出現し 28 日当院内科受診。精査・加療目的にて内科入院し気管支炎の診断にてセフトリアキソンナトリウムの投与を受けるも改善なく、31 日よりイミペネム・シラスチンナトリウムおよびエリスロマイシンに変更されるも呼吸状態の悪化を認めたため 6 月 3 日当科に転科となった。転科時、意識混濁、血圧低下、頻呼吸であり、播種性血管内凝固症候群および急性呼吸窮迫症候群を呈していたため、人工呼吸管理およびエンドトキシン吸着療法を施行した。前胸部の皮疹よりツツガ虫病を疑い精査したところ、血清ツツガ虫抗体の上昇を認めた。その後、塩酸ミノサイクリンに変更し経過良好にて転院となった。本例のように早期に診断がつかない場合、重症化する例もある事から発疹を伴う発熱性疾患では常にツツガ虫病も念頭に置き、詳細な問診と身体所見をとることが重要であると考えられた。

キーワード：ツツガ虫病, 播種性血管内凝固症候群, 急性呼吸窮迫症候群, エンドトキシン吸着療法
Tsutsugamushi disease, Disseminated intravascular coagulation,
Acute respiratory distress syndrome, Polymyxin-Direct hemoperfusion (PMX-DHP)

緒 言

ツツガ虫病は、ツツガ虫の幼虫に媒介されることによって発症する *Orientia tsutsugamushi* によるリケッチア感染症である。ツツガ虫病にはアカツツガ虫によって媒介され、秋田、新潟、山形の 3 県に主にみられた古典的ツツガ虫病とフトゲツツガ虫やタテツツガ虫によって媒介される新型ツツガ虫病がある¹⁾。臨床的には急性発疹性感染症であり、ツツガ虫による刺咬部の黒色壊死性痂皮や、体幹に出現し全身におよぶ小紅斑・丘疹が特徴的であるが新型ツツガ虫病では刺口がときに認められないことがある。テトラサイクリンの投与により劇的に回復するが、治療が遅れると播種性血管内凝固症候群 (Disseminated intravascular coagulation, DIC)、急性腎不全や急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) などを併発し重症化、死に至ることもまれではない。今回我々は診断の遅れにより重症化したが集学的治療により救命し得た 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：65 歳、男性。

主訴：発熱。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙 20 本/日×45 年間、機会飲酒。

現病歴：2003 年 5 月 22 日、山菜採りのために新潟県悠久山に登山し下山後入浴せずそのまま就寝。25 日より高熱と軽度の咳嗽が出現、市販の内服薬で経過をみていたが改善なく 28 日当院内科受診。胸部レントゲン上明らかな肺炎像はないものの血液検査にて CRP 12.2 mg/dl と高値を示していたため気管支炎の診断にて同日内科入院となった。

入院時現症：意識清明、体温 39.3℃、呼吸数 15 回/分、血圧 120/60mmHg、脈拍 80 回/分・整。前胸部に痂皮を伴う円形の潰瘍とバラ疹様の皮疹を認めた。表在リンパ節は触知せず。その他、腹部、神経学的な異常は認めなかった。

入院時検査所見：白血球は 7,700/μl と正常であったが、CRP は 12.2mg/dl と高値を示していた。血小板は $11.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と軽度低下していた。生化学検査では AST が 57IU/l、LDH が 347IU/l、BUN が 28.7mg/dl と高値を認めた他、特記事項は認めなかった。

入院後経過 (Fig. 1)：入院後より 3 日間のセフトリアキソンナトリウム (CTRX) 2g/日の投与を受けるも発熱等の症状の改善なく、第 4 入院病日よりイミペネム・

¹⁾ 立川総合病院呼吸器内科

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

²⁾ 現 東京女子医科大学第 1 内科

(受付日平成 19 年 9 月 3 日)

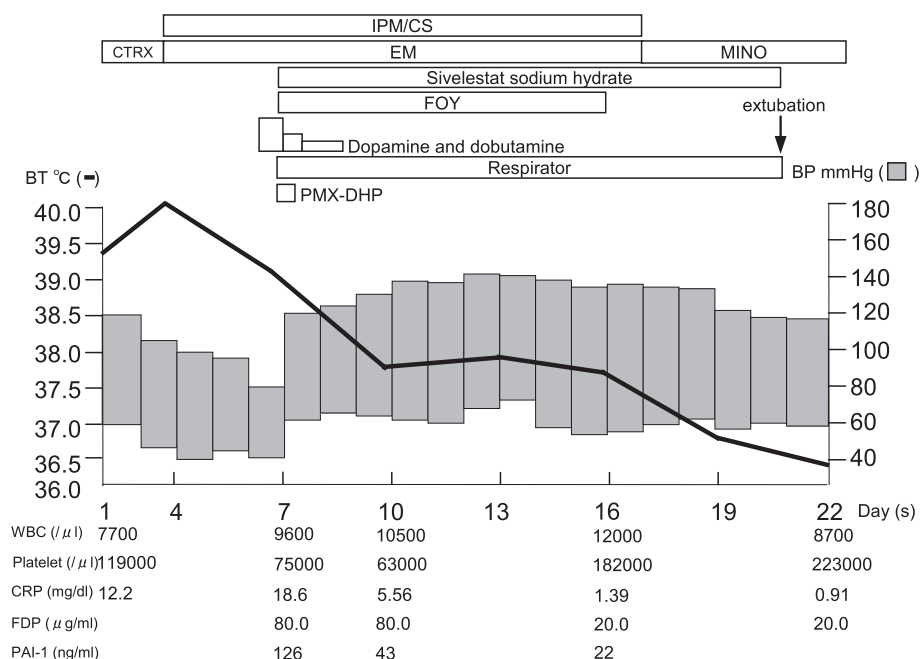


Fig. 1 Clinical course of the patient (CTRX; ceftriaxone sodium, IPM/CS; imipenem/cilastatin sodium, EM; erythromycin, MINO; minocycline hydrochloride, FOY; gabexate mesilate, PMX-DHP; polymyxin-direct hemoperfusion)



Fig. 2 Chest radiography 7 days after admission, showing bilateral ground glass opacity, most prominently in the right lung.

シラスタチンナトリウム (IPM/CS) 1g/日およびエリスロマイシン (EM) 1.5g/日に変更. 抗生剤変更後も改善なく, 呼吸状態の悪化を認めたため第7入院病日当科紹介, 転科となった. 転科時の現症では意識混濁, 体温 39.0°C, 呼吸数 35 回/分, 脈拍 150 回/分・整, 血圧 80/

40mmHg と意識レベルの低下, 頻呼吸, 頻脈および血圧低下を認めた. 胸部レントゲン写真では両側 (右側優位) にスリガラス影が出現 (Fig. 2), O_2 10L/min 吸入下でも PaO_2 56.5Torr と著明な低酸素血症も認められ ARDS と判断し同日より人工呼吸管理を開始した. 転科時の血液検査 (Table 1) において血小板が $7.5 \times 10^4/\mu$ l と低下しさらに血清 FDP が 80.0 μ g/ml, PAI-1 が 126 ng/ml と上昇を認めたことより DIC と診断, 経過が急激であり血圧低下を認め, 入院時の血液培養は陰性であったが敗血症を強く疑った. 昇圧剤を使用するも血圧の上昇が得られず, 同日エンドトキシンカラム (PMX) を用いてエンドトキシン吸着療法 (Polymyxin-Direct hemoperfusion, PMX-DHP) を施行した. さらに, シベレスタットナトリウム水和物 300mg/日およびメシル酸ガベキサート (FOY) 1,500mg/日を併用した. PMX-DHP 開始後より徐々に血圧の上昇, 酸素化の改善を認めた. 臨床経過と皮疹よりツツガ虫病を疑い抗体価の測定を行ったところ, 血清ツツガ虫抗体は標準株である Gilliam 株, Kato 株, Karp 株の3種いずれにおいても IgM 抗体の上昇を認めた (Table 2). また, 刺し口を疑う前胸部皮疹の組織検査を行ったところ, 著明な好中球浸潤を伴う壊死とびらん性変化であり, 明らかな細菌は検出されなかった (Fig. 3). 第17入院病日より塩酸ミノサイクリン (MINO) 点滴静注 (200mg/日) に変更したところ解熱し症状の安定を認めたため第21入院病日抜管,

Table 1 Laboratory data on the 7th day after admission

Hematology		Serology	
WBC	9,600/mm ³	CRP	18.6 mg/dl
Neut.	98.0%	Hemostasis	
Lym.	1.0%	FDP	80 µg/ml
Mono.	1.0%	PAI-1	126 ng/ml
Eosino.	0.0%	Blood gas analysis (O ₂ 10 l/min)	
RBC	414 × 10 ⁴ /mm ³	pH	7.489
Hb	12.9 g/dl	PaCO ₂	32.1 Torr
Ht	37.1%	PaO ₂	56.5 Torr
Plt	7.5 × 10 ⁴ /mm ³	HCO ₃ ⁻	25.6 mEq/l
Biochemistry		Others	
TP	4.7 g/dl	M. pneumoniae Ab (CF)	× 40
AST	239 IU/l	β-D-glucan	5.6 pg/ml
ALT	94 IU/l	Endotoxin	1.0 pg/ml
LDH	714 IU/l		
BUN	33.9 mg/dl		
CPK	100 IU/l		
Cre	0.88 mg/dl		
Na	137 mEq/l		
K	3.5 mEq/l		
Cl	100 mEq/l		

Table 2 Serum antibody for Tsutsugamushi disease in the patient

Tsutsugamushi antibody	Tsutsugamushi antibody	
	IgG	IgM
Gilliam	640	320
Kato	1,280	640
Karp	640	320

人工呼吸器より離脱した。その後、第31入院日よりMINO内服(200mg/日)に変更、胸部レントゲン上も著明な改善を認め(Fig. 4)、経過良好にてリハビリテーション施設に転院となった。以上より自検例はDIC、ARDSを合併した重症ツツガ虫病と診断した。

考 察

ツツガ虫病は *Orientia tsutsugamushi* を有するツツガ虫の幼虫に刺される事によっておこる感染症である。*Orientia tsutsugamushi* には、Gilliam, Kato, Karp が標準株として認められているが、他に Kuroki 株, Kawasaki 株, Shimokoshi 株などがある²⁾。ツツガ虫病の臨床的特徴は約5から14日間の潜伏期間の後、39から40度の高熱、倦怠感、頭痛、筋肉痛、食欲不振をもって発症し、発熱後1から2日遅れて全身に掻痒を欠く米粒大の小紅斑・丘疹を生じる。刺し口は当初は浸潤を伴う紅斑を認め、その後水泡を生じ、発熱時には黒色の痂皮を伴う潰瘍になるとされる³⁾。特徴的な皮疹を有する疾患であるが、本症例を経験した事のない医師にとっては、本皮疹



Fig. 3 Eschar on the left chest wall, showing a typical manifestation of Tsutsugamushi disease.

を薬疹や湿疹などと誤診する可能性のある疾患とされる⁴⁾。本例においても入院時に胸部に米粒大の小紅斑・丘疹と黒色の痂皮を伴う潰瘍を認めていた。しかし、当初は山菜採りのために登山した事などが病歴として聴取できておらず、胸部の皮疹は湿疹と診断されたためツツガ虫病の診断が遅れ重症化した。しかしながら本症例の前胸部の皮疹はツツガムシ病に特徴的な黒色痂皮であり、即座に臨床診断がなされるべきであった。検査としては Weil-Felix 法や補体結合法がかつては行われていたが現在では免疫ペルオキシダーゼ法、免疫蛍光法が一



Fig. 4 Chest radiography before discharge from our hospital, showing no ground glass opacity in either lung.

般的である。本症例でも血清ツツガ虫 IgM 抗体が Gilliam 株, Kato 株, Karp 株の 3 種いずれにおいてもそれぞれ 320 倍, 640 倍, 320 倍と上昇を認め, ツツガ虫病と診断された。治療法としてはテトラサイクリン系抗生物質による治療が行われる。しかし, 適切な治療の開始が遅れると DIC を合併し予後不良となる⁴⁾。Orientia tsutsugamushi はエンドトキシン様のトキシンを有しており, その毛細血管透過性亢進がツツガ虫病の本態形成に関わっているといわれ, DIC の発症には Orientia tsutsugamushi が小血管腔の内皮細胞で増殖し, 内皮細胞を直接傷害する結果, 血栓性病変を起こすと考えられている⁵⁾。本邦において PMX-DHP が有効であったツツガ虫病の報告はないが Orientia tsutsugamushi はエンドトキシン様のトキシンを有しており, 本症例において PMX-DHP を施行することにより血圧の上昇や酸素化の改善を認めたことは DIC, ARDS となった重症のツツガ虫病の一つの有効な治療法かもしれない。PMX はポリミキシン B といわれる, エンドトキシンすなわち lipopolysaccharide (LPS) と高い親和性をもつ抗菌物質であり, エンドトキシンの多様な生理活性を不活性化する^{6,7)}。ショックの発症早期に用いる事により循環動態の改善, 肺酸素化能の改善に有効であるとされる⁸⁾。さらに, 血管内皮細胞活性化の指標である PAI-1 は PMX-DHP 施行により減少したとの報告があり⁹⁾, エンドトキシン値との関連も示唆され¹⁰⁾, PMX-DHP 使用によるエンドトキシン値の低下やサイトカインバランスの定常化に寄与していると考えられている。本症例においても PAI-1 は PMX-DHP 施行前に 126ng/ml であったのが, 施行 3

日後には 43ng/ml と正常範囲内にまで改善していた。本症例では発症 20 日後に初めてテトラサイクリン系抗生物質が投与された。その間, DIC や ARDS といった状態の悪化を認めたが PMX-DHP をはじめとする集学的治療により救命できたと考えられる。しかしながら, ツツガ虫病は早期に診断しテトラサイクリン系抗生物質が適切に使用されれば速やかに改善する疾患である。本疾患の診断はいうまでもなく詳細な問診を行い, その特徴的な皮疹を診断する事である。近年, キャンプなどのアウトドアブームによりツツガ虫病に感染する機会が増加することは十分に考えられる。本例のように早期に診断がつかない場合, DIC や ARDS となり重症化する例もある事から, 発疹を伴う発熱性疾患では常にツツガ虫病も念頭に置き, 詳細な問診と身体所見をとることが重要であると考えられた。

引用文献

- 1) 小田 紘, リケッチア, 吉田真一, 柳 雄介, 吉開泰信編. 戸田新細菌学. 南山堂, 東京, 2007; 683—693.
- 2) Tamura A, Norio O, Hiroshi U, et al. Classification of Rickettsia tsutsugamushi in a New Genus, Orientia gen. nov., as Orientia tsutsugamushi comb. nov. Int J Syst Bacteriol 1995; 45: 589—591.
- 3) 松下明子, 高野政彦, 渋谷倫子, 他. 播種性血管内凝固症候群, 急性腎不全, 間質性肺炎を併発したツツガムシ病の 1 例. 日皮会誌 1999; 109: 2221—2227.
- 4) 永井弥生, 曾我部陽子, 田村正昭, 他. 恙虫病 15 例の臨床的検討. 臨皮 2001; 55: 836—839.
- 5) 山作房之輔. 風土病としてのウイルス・リケッチア病 つつが虫病. 日医会誌 1990; 103: 1810—1814.
- 6) Nolan JP, Ali MV. Effect of cholestyramine on endotoxin and adsorption. Am J Digest Dis 1972; 17: 161—166.
- 7) Niwa M, Umeda M, Ohashi K. Inactivation and immobilization of endotoxin: a novel endotoxin binding substance, polymyxin sepharose. Jpn Med Sci Biol 1982; 35: 114—115.
- 8) 小林誠人, 藤井千穂. 消化器外科周術期敗血症性ショックに対するポリミキシン B 固定化ファイバーを用いた直接血液灌流療法 (PMX-DHP) の有用性. 日本腹部救急医学会雑誌 2002; 22: 783—789.
- 9) 池田寿昭. 下部消化管穿孔. 小玉正智編. エンドトキシン吸着療法 基礎と臨床. 自然科学社, 東京, 2000; 77—84.
- 10) 池田寿昭, 黒木雄一, 松下美季子. 敗血症性ショックに対する PMX-DHP. 救急医学 2004; 28: 1191—1194.

Abstract**A severe case of Tsutsugamushi disease with disseminated intravascular coagulation and acute respiratory distress syndrome**

Takehiro Izumo¹⁾²⁾, Misako Yamaguchi¹⁾²⁾, Shigemitsu Onizawa¹⁾²⁾,
Toshio Kiguchi¹⁾ and Atsushi Nagai²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Tachikawa General Hospital

²⁾First Department of Medicine, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University

A 65-year-old man was admitted because of high grade fever and cough after 3 days of gathering edible wild plants. Although ceftriaxone was given to him, his symptoms did not improve. His high grade fever escalated after changing the antibiotics (imipenem with erythromycin). His situation further declined with disseminated intravascular coagulation (DIC) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). As a result, he was transferred to the Department of Respiratory Medicine 7 days after admission. He was intubated and placed on mechanical ventilation and treated by polymyxin-direct hemoperfusion. The eschar on his chest wall caused us to suspect Tsutsugamushi disease and a blood test confirmed our suspicion. Since the antibodies for Tsutsugamushi were elevated we arrived at the diagnosis of Tsutsugamushi disease with DIC and ARDS. The administration of tetracycline was sufficient to significantly improve his condition. Because its complications are life threatening, when we see a patient with fever and eruptions, it is necessary to keep in mind the possibility of Tsutsugamushi disease. Careful anamnesis and physical examinations are most important for the diagnosis of Tsutsugamushi disease.