

症 例

東京 23 区内で感染した重症レプトスピラ症（ワイル病）の 1 症例

聖路加国際病院内科・感染症科

増田 慶太 上原 由紀 小野 宏 古川 恵一

(平成 21 年 1 月 14 日受付)

(平成 21 年 9 月 15 日受理)

Key words: leptospirosis, pulmonary hemorrhage, domestic infection

序 文

レプトスピラ症は、不顕性感染あるいは感冒様症状のみの軽症型から、多臓器不全を伴い時に致死的な重症型まで多彩な臨床症状を呈する人畜共通感染症である。病原体はスピロヘータ目レプトスピラ科に属するグラム陰性の螺旋状細菌であり、ネズミなど多くの哺乳類が保菌動物となる。保菌動物が排出した尿で汚染された水や土壌を介して、経皮的あるいは経口的にヒトに感染する。主に輸入感染症として位置づけられることが多いが、国内での発症も散見されている¹⁾。今回、我々は、海外渡航歴などを有さず、東京都内の自宅で保菌ネズミを介して感染したと思われる重症レプトスピラ症（ワイル病）の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：54 歳，男性。

主訴：両下肢疼痛，歩行困難，発熱。

現病歴：2006 年 9 月 9 日頃から両肩の痛みを自覚し，徐々に下肢の痛みへと変化した。同じ頃から食欲低下，最高 37.8 度の発熱も出現した。その他の症状はなかった。9 月 14 日になって両下肢（大腿および下腿）の疼痛により歩行困難になったため，同日 20 時当院救急外来を受診した。

既往歴：小児喘息，その他特記すべきことなし

嗜好：喫煙 20 本/日×20 年，機会飲酒

内服薬：なし

家族歴：なし

生活歴：東京都中央区勝どき在住。独身で一人暮らし。昭和 21 年築で父の代から継承している自宅の 1 階で魚屋を自営。家の中でネズミを見かけることがあり，部屋の中でみつけた糞や尿を素手で処理することがあった。家の中に水を貯めた水槽があり仕事のため

素手で使用していた。周囲の家は立ち退きが進み最近ネズミが増加していた。自宅のそばにネズミの巣があった。最近 10 年間で国内・国外とも旅行歴なし。温泉歴なし。24 時間循環風呂の使用なし。ペット飼育歴なし。

入院時身体所見：身長 162cm，体重 74.8kg，意識清明，体温 37.7℃ 血圧 160/100mmHg，脈拍 122/分整，呼吸数 22/分，皮膚：黄染あり，眼球結膜：黄染し充血あり，項部硬直なし，呼吸音：両側下肺野優位に coarse crackles を聴取した，心音：心雑音なし，腹部：平坦，圧痛なし，肝臓を右肋弓下 4 横指触知した，脾臓は触知せず，両下肢（特に大腿）に軽度把握痛あり，神経学的所見：異常なし

入院時検査所見（Table 1）：白血球数は 11,200/μL で軽度の上昇あり，CRP は 32.5mg/dL で著明に上昇していた。Hb 11.7g/dL で正球性正色素性貧血と血小板数 38,000/μL で著明な血小板減少を認めた。CK 2,058IU/L で高値であった。Na 129mEq/L で低 Na 血症，K 3.3mEq/L で低 K 血症も認めた。AST 112IU/L，ALT 70IU/L，T-Bil 4.5mg/dL で肝障害があり，また血清 Cr 5.86mg/dL，BUN 89.7mg/dL で腎機能障害も認めた。大気中で血液ガス PaO₂ 52.3mmHg で低酸素血症もあった。

画像所見：胸部レントゲン写真（Fig. 1）では両側肺野にびまん性に粒状影・スリガラス状陰影が拡がり，胸部 CT（Fig. 2）では広範囲な間質性変化と下葉中心に気管支に沿って融合傾向のある浸潤影を認めた。

臨床経過（Fig. 3）：客観的所見に比して全身状態は比較的良好であり，酸素 2L 鼻カヌラ下で通常会話可能な状態であった。レジオネラ肺炎など異型肺炎を含む肺炎の診断となり，また敗血症と多臓器不全の合併も疑われたことから，今後の重症化を警戒して ICU に入院となった。

別刷請求先：(〒104-8560) 中央区明石 9-1

聖路加国際病院内科・感染症科 増田 慶太

平成 22 年 1 月 20 日

Fig. 1 Chest X-ray on admission

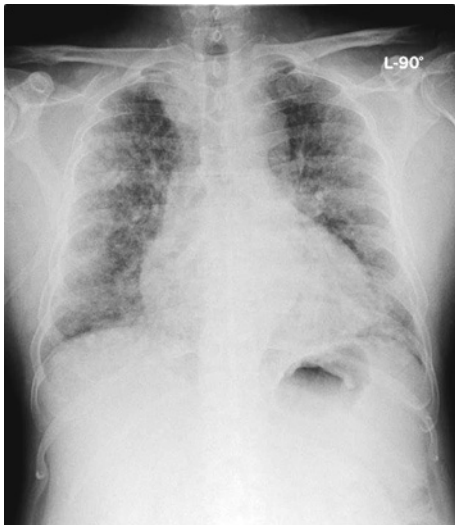
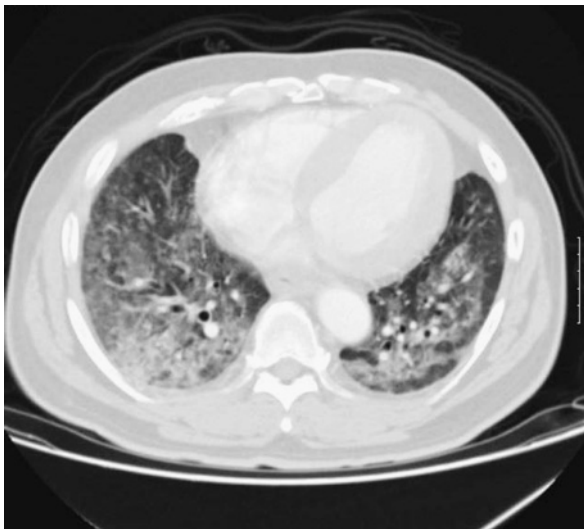


Fig. 2 Chest CT on admission



初めに救急外来で Cefepime (CFPM) 1g を 1 回投与した。約 1 時間後、ICU 入室直後より嘔吐と激しい悪寒戦慄、腰痛、呼吸苦が出現した。急激に動脈血の酸素分圧が低下し、8L/min リザーバー付き酸素マスクで PO_2 29mmHg になった。血圧も低下しショック状態に陥ったため、緊急で気管内挿管を行い、人工呼吸器管理を開始した。気管内挿管チューブから大量の鮮血の逆流があり、肺出血の存在が判明した。

黄疸、腎機能障害、出血傾向、抗菌薬投与後の急激な状態の悪化などの臨床像から、この時点でウイルス病が鑑別として挙げられた。重症肺炎としての治療も行いつつ、初期抗菌薬として Ceftriaxone (CTRX) 1 回 2g 静注 24 時間毎と Ciprofloxacin (CPFX) 1 回 200 mg 静注 12 時間毎の 2 剤を開始した。

翌日、ウイルス病の診断のため国立感染症研究所に血清と尿の検査を依頼した。尿 PCR 検査²⁾でレプトスピラが陽性と判明し、塩基配列上も *Leptospira interrogans* に一致し、ウイルス病の診断が確定した。抗菌薬は第 4 病日から CTRX 2g 24 時間毎と Minocycline (MINO) 1 回 100mg 静注 12 時間毎に変更した。なお、入院時に行った血液培養検査、痰培養・尿培養検査等は陰性であり、尿中レジオネラ抗原・肺炎球菌抗原・血清マイコプラズマ抗体・クラミジアニューモニア抗体も有意な陽性所見はみられなかった (Table 1)。

その後の治療経過は良好であり、徐々に呼吸状態・腎機能・黄疸・炎症所見の改善がみられ、血痰の量も減少した。第 7 病日気管内チューブを抜管、経口摂取も可能となり、第 8 病日一般病床に転棟した。抗菌薬は計 2 週間投与して終了した。後遺症なく治癒して第 22 病日独歩退院した。

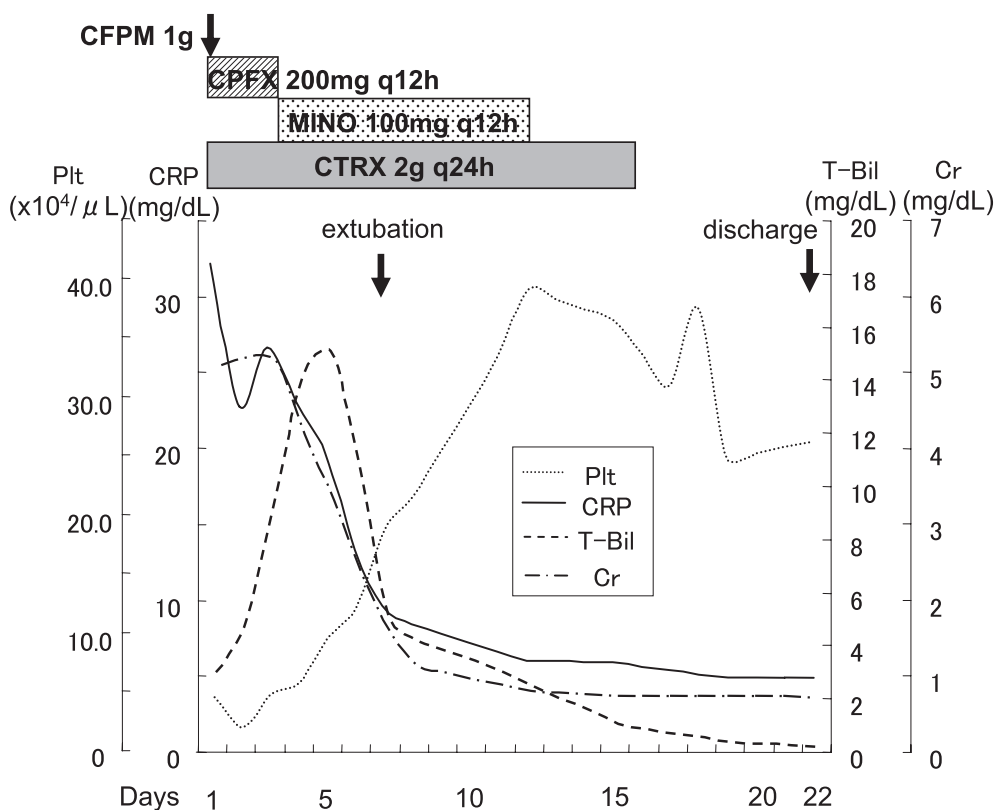
細菌学的検討：顕微鏡下凝集試験 (Microscopic agglutination test, MAT)³⁾にて、第 2 病日と第 9 病日のペア血清における抗体価を検査した結果、レプトスピラのいくつかの血清型で高い上昇がみられた (Table 2)。

後日、了解を得た上で患者自宅周囲のネズミを 2 匹捕獲したところ、そのうち 1 匹のネズミの腎臓からレプトスピラが分離された⁴⁾。この分離菌の鞭毛遺伝子 *flaB* をターゲットとした PCR 増幅産物の塩基配列 (691bp) は、患者の尿から検出されたものと 100% 一致していた²⁾。また、この分離株に対して、標準抗血清に対する反応性およびパルスフィールドゲル電気泳動による制限酵素 NotI による切断パターン解析⁵⁾を行ったところ、*Leptospira interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae と *L. interrogans* serovar Copenhageni のいずれかであることが明らかになった (この二つを区別することは技術的に困難であった⁶⁾)。以上の結果を総合して、自宅周囲の保菌ネズミから感染したレプトスピラ症 (*L. interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae あるいは Copenhageni) である可能性が高いと考えられた。

考 察

重症型のレプトスピラ症の代表はウイルス病であり、黄疸・出血傾向・蛋白尿を 3 主要徴候とする⁷⁾。一般的な臨床経過として、2~26 日 (平均 10 日) の潜伏期で、頭痛、悪寒、発熱、悪心・嘔吐、筋肉痛などの急性インフルエンザ様症状で発症し (発熱期)、4~9 日目頃からの急速な出血傾向、黄疸、肝・腎機能障害、横紋筋融解、心筋心膜炎などが出現し (発黄期)、数週後から緩徐に黄疸・出血・腎機能が回復する (回復期)。検査所見では白血球の上昇や左方移動、総ビリルビンや肝トランスアミナーゼの上昇 (通常は 200IU/

Fig. 3 Clinical course



L 以下), 蛋白尿・膿尿などがみられる⁸⁾。結膜充血はレプトスピラ症に特徴的な重要な所見とされている。筋肉内障害を示すクレアチンキナーゼ (CPK) の上昇は約 50% の症例に認められ, 診断の手がかりになり得る所見である⁹⁾。低ナトリウム血症は重症例で見られる所見といわれている。本症例では, 職歴・生活歴・臨床症状・身体所見・検査所見などで比較的特徴的な所見が揃っていたが, いずれも疾患特異的なものではなく, 臨床像から総合的に判断して, 積極的に本症を疑っていくことが必要であると思われた。

診断に関しては生菌を培養する方法もあるが, コルトフ培地や EMJH 培地など専用の培地が必要となること, 時間を要すること, 陽性率の問題などがあり, MAT による血清学的診断が gold standard となっている⁸⁾。PCR も早期診断に有用であり¹⁰⁾, 本症例においても尿検体の PCR によって第 3 病日での早期診断が可能であった。更に, 患者尿からと自宅周囲の保菌ネズミから分離されたレプトスピラの鞭毛遺伝子の塩基配列が 100% 一致した点については, これまでに同様の報告はなく特筆に値する結果であると思われた。

本症例では, 抗菌薬初回投与後 1 時間以内に悪寒・発熱・血圧低下・低酸素血症が起り, 病状が急変した。これは初回の抗菌薬投与により, 殺菌された菌体成分により Jarisch-Herxheimer 反応が起こったため

と推測される¹¹⁾。ICU への入室時とちょうど一致していたため迅速な対応が可能であったが, 本症における初回抗菌薬投与の際には注意を要するものと思われる。

レプトスピラ症で肺出血を合併した例は死亡率が高く¹²⁾, 肺への病変の波及は中枢神経合併症と並んで独立した死亡の危険因子といわれている¹³⁾。Yersin らは 75 例のレプトスピラ症患者のうち 14 例 (19%) が肺出血を合併し, 死亡例 6 例は全て肺出血が死因であったと報告している¹⁴⁾。重症例に対する治療は, Penicillin G と Cefotaxime, Doxycycline が同等の治療効果を有するとの報告¹⁵⁾や, CTRX と Penicillin が同等であるとする報告¹⁶⁾がある。我々は CTRX による治療を行った結果, 後遺症なく治癒を得ることができた。レプトスピラ症は単剤の治療でよいとされるが, 本症例は肺出血を合併した重症例であり, 異型肺炎などの合併を完全には否定できないと考えたため, 慎重を期して MINO の併用投与を行った。

国内でのレプトスピラ症は, 昭和 40 年頃まで年間 100~250 名の死亡者が出ており, 保菌動物の尿で汚染された水田や池に入って感染したり, 農村での職業病として流行することもあった¹⁷⁾。近年は農作業形態の変化や衛生環境の向上に伴い減少しているといわれている¹⁸⁾が, 決して過去の病気ではなく, まだ身近に

Table 1 Laboratory findings

Blood cell count		Blood gas analysis (room air)	
WBC	11,200 / μ L	pH	7.38
Hb	11.7 g/dL	PaCO ₂	39.2 mmHg
Hct	34.1 %	PaO ₂	52.3 mmHg
Plt	3.8×10^4 / μ L	HCO ₃	22.5 mmol/L
Coagulation		Lac	0.9 mmol/L
PT-INR	1.00	Urinalysis	
APTT	35.6 sec	U-SG	1.02
Fbg	1,178 mg/dL	Pro	(1+)
D-dimer	2.2 μ g/mL	OB	(3+)
Biochemistry		WBC	(2+)
TP	6.9 g/dL	Immunology	
Alb	3.2 g/dL	CRP	32.5 mg/dL
BUN	89.7 mg/dL	Influenza	A (-) B (-)
Cr	5.86 mg/dL	Urinary Ag test	<i>S. pneumoniae</i> (-)
T-Bil	4.5 mg/dL		<i>L. Pneumophila</i> (-)
ALT	70 IU/L	Legionella Ag PCR	negative
AST	112 IU/L	Mycoplasma Ab PA	40 → 80 (2 weeks later)
LDH	318 IU/L	C.pneumoniae IgA	1.00 → 1.67 (2 weeks later)
ALP	418 IU/L	C.pneumoniae IgM	1.78 → 2.88 (2 weeks later)
γ -GTP	173 IU/L	HBs-Ag	(-)
CK	2,058 IU/L	HCV-Ab	(-)
Na	129 mEq/L	Culture	
K	3.3 mEq/L	Blood	negative
Cl	90 mEq/L	Sputum	general: negative
			acid-fast bacillus: negative
		Urine	negative

Table 2 Microscopic agglutination test results

	Day	
	2	9
<i>Leptospira borgpetersenii</i> serovar Castellonis	10	< 40
<i>L. borgpetersenii</i> serovar Javanica	< 10	< 40
<i>L. borgpetersenii</i> serovar Poi	20	80
<i>L. interrogans</i> serovar Australis	< 10	< 40
<i>L. interrogans</i> serovar Autumnalis	10	640
<i>L. interrogans</i> serovar Bataviae	< 10	< 40
<i>L. interrogans</i> serovar Canicola	< 10	< 40
<i>L. interrogans</i> serovar Copenhageni	< 10	640
<i>L. interrogans</i> serovar Hebdomadis	< 10	< 40
<i>L. interrogans</i> serovar Icterohaemorrhagiae	< 10	640
<i>L. interrogans</i> serovar Kremastos	10	40
<i>L. interrogans</i> serovar Pomona	< 10	40
<i>L. interrogans</i> serovar Pyrogenes	< 10	160
<i>L. interrogans</i> serovar Rachmati	< 10	< 40
<i>L. interrogans</i> serovar Grippityphosa	< 10	160

存在している疾患であることを忘れてはならない。2003年11月感染症法一部改正に伴いレプトスピラ症は4類感染症に指定され、全例届出が義務付けられた。これによると2004年18例、2005年17例、2006年24例、2007年35例¹⁾であり¹⁹⁾、数自体は少ないが、軽症例・不顕性感染例も含めれば相当数の症例が見過されている可能性がある。沖縄・鹿児島・北海道において、ネズミやブタから分離されるレプトスピラの血清型の種類を調べた報告があるが¹⁸⁾²⁰⁾、東京など大都市

圏のレプトスピラの分布に関する報告はない。本症例を含めて東京都内での感染例は毎年3~4例報告されており¹⁹⁾、レプトスピラ症は海外や国内の農村地帯だけでなく、都心においても遭遇し得る身近な疾患であるといえる。日々の診療において、特徴的な臨床像から積極的に本症を鑑別診断として挙げていくことが、早期診断・治療のために必要なことであると思われる。

謝辞：菌の同定にご協力いただいた国立感染症研究所細

菌第一部 小泉信夫先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 81 回日本感染症学会総会 (2007 年 4 月 10 日, 京都) において発表した。

文 献

- 1) Kawasaki S, Kawakami H : A case of leptospirosis with pulmonary involvement. *J J A Inf D* 2007 ; 81 : 736—40.
- 2) Kawabata H, Dancel LA, Villanueva SYAM, Yanagihara Y, Koizumi N, Watanabe H : flaB-polymerase chain reaction (flaB-PCR) and its restriction fragment length polymorphism (RF-LP) analysis are an efficient tool for detection and identification of *Leptospira* spp. *Microbiol Immunol* 2001 ; 45 : 491—6.
- 3) Kaufmann AF, Weyant RS : Leptospiraceae. In : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of clinical microbiology*. American Society for Microbiology, Washington DC, 1995 ; p. 621—5.
- 4) Koizumi N, Muto M, Yamamoto S, Baba Y, Kudo M, Tamae Y, *et al.* : Investigation of Reservoir Animals of *Leptospira* in the Northern Part of Miyazaki Prefecture. *Jpn J Infect Dis* 2008 ; 61 : 465—8.
- 5) Herrmann JL, Bellenger E, Perolat P, Baranton G, Saint Girons I : Pulsed-field gel electrophoresis of Not I digests of leptospiral DNA : a new rapid method of serovar identification. *J Clin Microbiol* 1992 ; 30 : 1696—702.
- 6) Kobayashi Y, Tamai T, Oyama T, Hasegawa H, Sada E, Kusaba T, *et al.* : Characterization of monoclonal antibodies against etiological agents of Weil's disease. *Microbiol Immunol* 1984 ; 28 : 359—70.
- 7) Farr RW : Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 1—6.
- 8) Levett PN : Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001 ; 14 : 296—326.
- 9) Johnson WD Jr, Silva IC, Rocha H : Serum creatine phosphokinase in leptospirosis. *JAMA* 1975 ; 233 : 981—2.
- 10) Koizumi N, Watanabe H, Umezawa K, Iiduka T, Inokuchi S : A case of leptospirosis diagnosed early by flaB-PCR. *J J A Inf D* 2003 ; 77 : 627—30.
- 11) Emmanouilides CE, Kohn OF, Garibaldi R : Leptospirosis complicated by a Jarisch-Herxheimer reaction and adult respiratory distress syndrome : case report. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 1004—6.
- 12) Arokianathan D, Trower K, Pooboni S, Sosnowski A, Moss P, Thaker H : Leptospirosis : a case report of a patient with pulmonary haemorrhage successfully managed with extra corporeal membrane oxygenation. *J Infect* 2005 ; 50 : 158—62.
- 13) Pappachan MJ, Mathew S, Aravindan KP, Khader A, Bharghavan PV, Kareem MM, *et al.* : Risk factors for mortality in patients with leptospirosis during an epidemic in northern Kerala. *Natl Med J India* 2004 ; 17 : 240—2.
- 14) Yersin C, Bovet P, Mérien F, Wong T, Panowsky J, Perolat P : Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean) : a population-based study. *Am J Trop Med Hyg* 1998 ; 59 : 933—40.
- 15) Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, Losuwanaluk K, Limpaboon R, Chierakul W, *et al.* : An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39 : 1417.
- 16) Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W : Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36 : 1507—13.
- 17) 小林 譲 : レプトスピラ病の臨床と診断, 治療. 化学療法の領域 2001 ; 17 : 2137—45.
- 18) Yanagihara Y, Villanueva SY, Yoshida S, Okamoto Y, Masuzawa T : Current status of leptospirosis in Japan and Philippines. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2007 ; 30 (5-6) : 399—413.
- 19) 国立感染症研究所 感染症情報センター 感染症報告数一覧 (その 1 : 全数把握) (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>).
- 20) Naito M, Sakoda Y, Kamikawa T, Nitta Y, Hirose K, Sakashita M, *et al.* : Serological evidence of leptospiral infection in pig populations in different districts in Japan. *Microbiol Immunol* 2007 ; 51 (6) : 593—9.

A Case of Severe Leptospirosis Infection (Weil's Disease) in Tokyo

Keita MASUDA, Yuki UEHARA, Hiroshi ONO & Keiichi FURUKAWA

Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, St. Luke's International Hospital

We report a case of severe leptospirosis infection (Weil's disease) in Tokyo. A 54-year-old man admitted on September 14, 2006, for a 5-day inability to walk due to severe progressive bilateral leg pain, shoulder pain, and fever exhibited jaundice, conjunctival suffusion, hypoxia, and grasping pain in the bilateral leg muscles. Laboratory findings showed severe liver damage, renal failure, leukocytosis, anemia, thrombocytopenia, elevated CRP, hyponatremia, and hypokalemia. Chest X-ray imaging showed interstitial infiltrates in the bilateral lung fields. After cefepime was initiated, he developed chills, fever, and hypotension due to Jarisch-Herxheimer reaction, necessitating respiratory support. Pulmonary hemorrhaging was also found. On hospital day 2, a urine polymerase chain reaction test for leptospira proved positive for the same base sequence as part of the leptospira gene. A microscopic agglutination test showed elevated antibody titers against *Leptospira interrogans*. Based on a diagnosis of leptospirosis, the man was treated with 2g per day of ceftriaxone for 2 weeks and recovered fully. The leptospira strain was isolated from rodents captured at his home, and we identified the same base sequence as from his urine sample. Reports shows, leptospirosis in Japan have decreased recently, but, as this case can still be seen even in Tokyo, and diagnosticians should maintain an awareness of possible significance in patients with typical findings for this disease.

〔J.J.A. Inf. D. 84 : 59~64, 2010〕