

原著

Yersinia enterocolitica の菌血症を 合併した甲状腺クリーゼの 1 例

星野 顕 宏¹⁾ 土橋 一 重¹⁾ 櫻井 俊 輔¹⁾
森 田 孝 次¹⁾ 板橋 家頭夫¹⁾

要旨 症例は 13 歳女子である。発熱、頻脈、下痢を認め、甲状腺クリーゼの診断基準を満たして入院した。血液培養および便培養から *Yersinia enterocolitica* が検出された。抗菌薬および抗甲状腺薬をはじめとする加療により軽快した。甲状腺クリーゼで血液培養から *Yersinia enterocolitica* が検出された初めての報告である。

はじめに

バセドウ病はびまん性甲状腺腫大、頻脈、眼球突出を 3 徴とする自己免疫疾患で、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 受容体に対する自己抗体が甲状腺を刺激して発症すると考えられている¹⁾。この抗体の産生の原因は明らかでないが、*Yersinia enterocolitica* (YE) に対する抗体が一因となっているという報告もある²⁾。今回、初発のバセドウ病に YE による菌血症を合併し、甲状腺クリーゼとなった女子例を経験した。過去にこのような報告はないため報告する。

I. 症 例

症例：13 歳，女子。

主訴：発熱，腹痛，下痢。

家族歴：2 子中第 1 子。内分泌疾患なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：入院の 1 カ月前から発汗増多，頸部の腫脹，眼球突出に気づいていた。入院 2 日前から

腹痛が出現した。1 日前から 38°C 台の発熱と水様便が出現したため前医を受診し、紹介されて入院した。入院 5 日前にテニス部の合宿で豚肉を食べたが、他の部員や家族には発熱や胃腸炎症状の出現はなかった。

入院時現症：身長 151.0 cm (−0.7 SD)，体重 29.0 kg (−2.2 SD，肥満度−34.1%)，体温 39.3°C，血圧 142/50 mmHg，脈拍数 153 回/分，呼吸数 32 回/分。意識は清明であった。胸部所見に異常はなく、腹部は平坦で軟であった。眼球突出があり、七条法 IV 度の甲状腺腫大を認めた。手指に振戦を認め、下腿に浮腫は認めなかった。

入院時検査所見 (表 1)：血液検査では白血球数 20,300/ μ l と増加し、CRP 6.12 mg/dl と炎症反応を認めた。軽度のトランスアミナーゼ上昇と低 Na 血症、総コレステロールの低下を認めた。尿検査および胸腹部 X 線検査では異常を認めなかった。

入院後経過 (図)：身体所見からバセドウ病を疑い、甲状腺検査を行った。TSH は感度以下に低下し、FT₃と FT₄は上昇していた。後に判明した各

Key words：バセドウ病，甲状腺クリーゼ，*Yersinia enterocolitica*，菌血症

1) 昭和大学医学部小児科学教室

〔〒 142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8〕

連絡先 富山大学医学部小児科〔〒 930-0194 富山市杉谷 2630〕

表 1 入院時検査所見

血算		生化学		内分泌検査	
WBC	20,300/ μ l	TP	7.3 g/dl	TSH	<0.01 (0.35~4.94) μ IU/ml
Stab	2.0%	Alb	3.6 g/dl	FT ₃	>30.00 (1.71~3.71) pg/ml
Seg	81.0%	BUN	17.0 mg/dl	FT ₄	4.85 (0.70~1.48) ng/dl
Lymph	13.0%	Cr	0.28 mg/dl	抗 TSH 受容体抗体	61.4 (<10.0) %
Mono	4.0%	AST	54 IU/l	抗 TSH 刺激性受容体抗体	876 (<180) %
RBC	458 万/ μ l	ALT	103 IU/l	抗サイロペルオキシダーゼ抗体	540 (<16) IU/ml
Hb	12.0 g/dl	CK	25 IU/l	抗サイログロブリン抗体	552 (<28.0) U/ml
Ht	36.1%	TG	55 mg/dl	細菌検査	
Plt	31.6 万/ μ l	T-Chol	116 mg/dl	血液培養	<i>Yersinia enterocolitica</i>
		Na	131.9 mEq/l	便培養	<i>Yersinia enterocolitica</i>
		K	4.3 mEq/l	中間尿培養	陰性
		Cl	101.3 mEq/l	鼻咽頭培養	有意菌なし
		Glu	102 mg/dl		
		CRP	6.12 mg/dl		

() 内は基準値

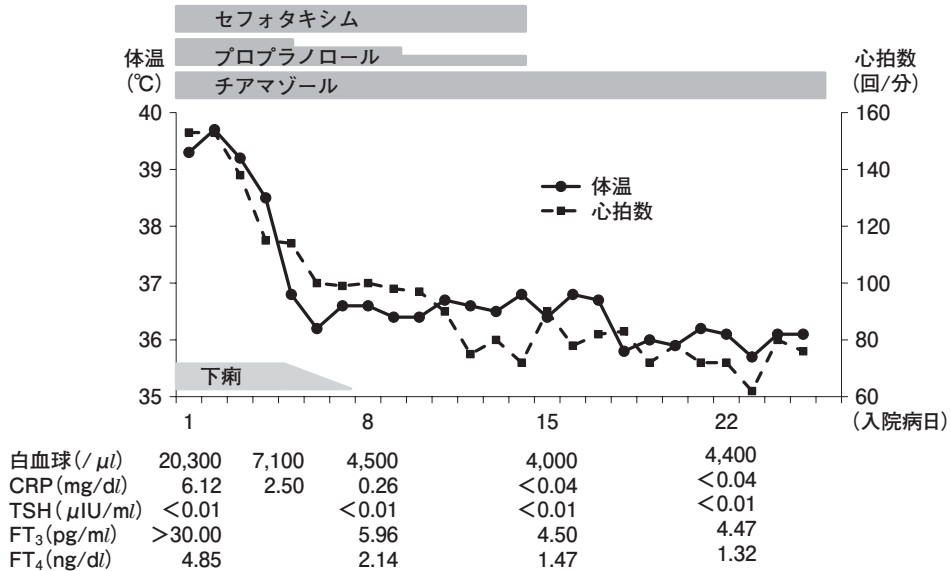


図 臨床経過

種自己抗体は陽性であった。甲状腺超音波検査では、甲状腺は内部不均一でびまん性に腫大しており、豊富な血流を認めた。心臓超音波検査では、左室駆出率の低下は認めなかったが軽度の僧帽弁逆流を認めた。頻脈、発熱、消化器症状を認め、甲状腺クリーゼと診断した。等張晶質液の経静脈輸液をするとともに、チアマゾール 1.0 mg/kg/日、プロプラノロール 0.5 mg/kg/日を投与した。また、systemic inflammatory response syndrome

(SIRS) を呈しており、細菌感染症も考慮してセフトキサシム 140 mg/kg/日も併用した。入院 3 日目に血液培養から YE が検出されたが、入院 3 日目に再度採取した血液培養は陰性であった。また、便培養からも YE が検出された。5 日目に解熱し、入院 6 日目に頻脈は軽快した。抗菌薬は 14 日間投与し、入院 26 日目に退院した。退院後 1 カ月半で TSH は上昇した。現在退院後 1 年が経過し、チアマゾール 0.3 mg/kg/日の内服でバセドウ病

表 2 バセドウ病と YE 抗体に関する過去の報告

著者	報告年	対象 (人)		測定抗体	抗体陽性率		有意差
		バセドウ病群	非バセドウ病群		バセドウ病群	非バセドウ病群	
Effraïmidis, et al ^{*8)}	2011	51**	337**	YOP IgG, IgA	na	na	なし
Wang, et al ²⁾	2010	141	81	YE 抗体	na	na	あり
Brix, et al ³⁾	2008	61	122	YOP IgG, IgA	51%, 49%	35%, 34%	あり
		36	36***	YOP IgG, IgA	56%, 53%	33%, 28%	あり
Hansen, et al ⁴⁾	2006	147	147***	YOP IgG, IgA	49%, 39%	50%, 49%	なし
Wenzel, et al ⁵⁾	2003	58	100	YOP IgG, IgA	76%, 48%	24%, 13%	あり
Strieder, et al ⁶⁾	2003	15	100	YOP IgG, IgA	47%, 27%	24%, 13%	なし
Corapçıoğlu, et al ⁷⁾	2002	65	40	YE 抗体血清型			
				O : 3, O : 5,	54%, 29%,	18%, 8%,	あり
				O : 8, O : 9	45%, 40%	8%, 10%	

*前方視的研究, **バセドウ病患者の近親女性, ***バセドウ病患者の双生児

YOP : *Yersinia enterocolitica* 外膜蛋白質, na : 記載なし

の再燃は認めていない。

II. 考 察

YE 感染症とバセドウ病との関連は 1970 年代以降、複数の報告がある。表 2 に過去 10 年間の報告のまとめを示す。後方視的研究が 6 編^{2~7)}、前方視的研究が 1 編発表されている⁸⁾。いずれもバセドウ病群と非バセドウ病群とで YE 抗体を測定し、その陽性率を比較検討している。結果は 4 編で有意差を認め、3 編で有意差を認めておらず、YE 感染症とバセドウ病との関連については、現在に至るまで明確な結論はでていない。しかし、研究ごとに YE 抗体の測定方法や、対象の遺伝素因や環境素因には大きな違いがあり、これらのことが結果に影響を及ぼした可能性がある³⁾。過去の報告のなかには、バセドウ病の病勢に一致して発症時や再発時に YE 抗体の陽性率が高く、寛解時には陽性率が低いことを示した研究や²⁾、分子生物学的に YE 外膜蛋白質と TSH 受容体のアミノ酸構造の類似性から、抗体の交差反応が生じることを示した研究もあり²⁾、YE 感染症がバセドウ病の一因となっていることが示唆されている。

本症例は、甲状腺クリーゼの状態での血液培養から YE が検出された初めての報告である。甲状腺クリーゼは、未治療もしくはコントロール不良の

バセドウ病に感染、外傷、手術などの誘因を伴って発症することが多い⁹⁾。何らかの誘因の下では、急激な甲状腺ホルモンの放出、甲状腺ホルモン結合蛋白の低下または結合阻害因子の存在、交感神経活性化状態、甲状腺ホルモン標的細胞の感受性亢進または耐用性低下などが関与し、甲状腺クリーゼを発症すると考えられているが、その詳細は不明である⁹⁾。小児においてはバセドウ病全体の 2~3%と少なく¹⁰⁾、小児例における詳細な検討をした報告はない。本症例は未治療のバセドウ病で、臨床症状から診断基準⁹⁾の発熱、頻脈、消化器症状を満たし、中枢神経症状は認めなかったが甲状腺クリーゼの診断となる。また、心不全症状は認めていなかったが、心臓超音波検査で軽度の僧帽弁逆流を認めた。甲状腺クリーゼ発症の誘因として外傷や手術の既往はなく、YE 菌血症そのものが考えられる。それに加えて、YE 抗体出現による甲状腺への刺激が甲状腺クリーゼ発症の誘因となった可能性も否定できない。通常は感染から抗体が産生されるまでには時間を要するが、YE の潜伏期は 1~14 日と比較的長く¹¹⁾、過去に YE に感作されていれば感染後早期に抗体は産生される。バセドウ病患者の YE 抗体保有率は 47~76%と過去に感作されている割合が少なくないことが報告されている^{3~7)}。本症例では YE 抗体価

の測定はできていないが、YE 抗体と抗 TSH 受容体抗体の値が相関しており、バセドウ病の病勢と一致するという報告もあり²⁾、YE 感染症がより重症であったためにバセドウ病が重篤化して甲状腺クリーゼが誘発されたことも考えられる。

なお、本症例では YE 感染症に伴う甲状腺クリーゼであったのか、バセドウ病に YE の敗血症を単に合併したために発熱や頻脈を認めていたのかを厳密に区別することは困難である⁹⁾。ただし血液培養の陰性化から遅れて、抗甲状腺薬の投与とともに発熱、頻脈、消化器症状、僧帽弁逆流はほぼ同時期に軽快しており、臨床的に YE 感染症に伴う甲状腺クリーゼであったと判断した。

YE は細菌性腸炎以外にも結節性紅斑や反応性関節炎など免疫が関与した多彩な症状をきたすことが知られているが、バセドウ病の急性増悪の要因にもなり得ることが示唆された。本症例はバセドウ病以外に基礎疾患のない小児であり、YE による菌血症を発症した理由は明らかでない。しかしバセドウ病の遺伝素因が YE 感染のリスクとなるという報告もあり⁶⁾、バセドウ病患者の発熱時や急性増悪時には YE 感染症も念頭に入れる必要がある。

文 献

- 1) 原田正平：小児バセドウ病の診療。日甲状腺会誌 1：27-30, 2010
- 2) Wang Z, et al：Identification of outer membrane porin f protein of *Yersinia enterocolitica* recognized by antithyrotropin receptor antibodies in Graves' disease and determination of its epitope using mass spectrometry and bioinformatics tools. *J Clin Endocrinol Metab* 95：4012-4020, 2010
- 3) Brix TH, et al：Too early to dismiss *Yersinia enterocolitica* infection in the aetiology of Graves' disease：evidence from a twin case-control study. *Clin Endocrinol* 69：491-496, 2008
- 4) Hansen PS, et al：*Yersinia enterocolitica* infection does not confer an increased risk of thyroid antibodies：evidence from a Danish twin study. *Clin Exp Immunol* 146：32-38, 2006
- 5) Wenzel BE, et al：Chronic infection with *Yersinia enterocolitica* in patients with clinical or latent hyperthyroidism. *Adv Exp Med Biol* 529：463-466, 2003
- 6) Strieder TG, et al：Increased prevalence of antibodies to enteropathogenic *Yersinia enterocolitica* virulence proteins in relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 132：278-282, 2003
- 7) Corapçioğlu D, et al：Relationship between thyroid autoimmunity and *Yersinia enterocolitica* antibodies. *Thyroid* 12：613-617, 2002
- 8) Efferimidis G, et al：No causal relationship between *Yersinia enterocolitica* infection and autoimmune thyroid disease：evidence from a prospective study. *Clin Exp Immunol* 165：38-43, 2011
- 9) 小野 真：内分泌救急処置甲状腺クリーゼ。小児内分泌学（日本小児内分泌学会編）。診断と治療社、東京、2009、95-98
- 10) 長谷川行洋，他：甲状腺クリーゼと副腎クリーゼの概念と治療—輸液のポイントを含めて—。小児内科 38：1048-1052, 2006
- 11) 岡部信彦：エンテロコリチカ菌と偽結核菌感染症。最新感染症ガイド R-Book 2009（米国小児科学会編）。日本小児医事出版社、東京、2011、733-735

A case of thyroid storm with *Yersinia enterocolitica* bacteremia

Akihiro HOSHINO, Kazushige DOBASHI, Syunsuke SAKURAI,
Koji MORITA, Kazuo ITABASHI

Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

A thirteen-year-old girl had symptoms of hyperthyroidism for one month. She had not been diagnosed with Graves' disease before admission. The patient was referred to our hospital with hyperpyrexia, tachycardia and diarrhea. She subsequently was diagnosed with thyroid storm. *Yersinia enterocolitica* was detected from her blood and stool cultures. This young woman responded well to medical treatment for sepsis and thyroid storm. This is a first report of thyroid storm secondary to *Yersinia enterocolitica* bacteremia.

(受付：2011年12月8日，受理：2012年4月27日)

* * *