

症例報告

心機能低下を伴う重度の Jarisch-Herxheimer 反応を 認めたレプトスピラ感染症の 13 歳男児

及川裕之^{1,2)} 土橋隆俊¹⁾ 番場正博¹⁾

要旨 Jarisch-Herxheimer 反応 (JHR) により warm shock を呈し、その際に心機能低下を認めたレプトスピラ感染症の 13 歳男児例を経験した。JHR に関連した心機能低下の報告は少ない。JHR は一般的には一過性で症状は軽度の場合が多いが、ときに重症化する場合がある。レプトスピラ感染症の治療初期には JHR が出現することがあり、重度の場合にはショックとなるため治療開始時には特に注意を要する。

はじめに

レプトスピラ感染症は世界中に広く分布する人畜共通感染症である。レプトスピラは主にげっ歯類の腎臓に保菌され尿に排泄され、排泄された細菌によって汚染された土壌や河川などで経皮的もしくは経口的に感染する。症状は発熱、頭痛、筋肉痛、眼球結膜充血、比較的徐脈などがあり、確定診断はコルトフ培地または EMJH 培地を用いた血液培養、PCR、血清抗体価で行う。治療は抗菌薬投与であるが、レプトスピラ感染症では治療開始早期に症状が増悪する Jarisch-Herxheimer 反応 (JHR) が起こることがある。JHR の症状は一過性で軽症であることが多い。今回、治療開始時に重度の JHR によってショックを呈し、その際に心機能低下を認めた症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者: 13 歳男児

主訴: 発熱、頭痛

既往歴: 特記事項なし

現病歴: X-10 日に西表島の河川でカヤックをした。X-2 日に発熱、頭痛、下肢の筋肉痛が出現した。X-1 日に眼球結膜充血が出現した。X 日に発熱が続くため当院を受診した。

入院時現症: 体温 40.2°C、心拍数 90 回/分、血圧 99/54 mmHg、呼吸数 20 回/分、意識清明。項部硬直なし。眼球結膜充血を認めたが、黄染は認めなかった。頸部リンパ節腫脹はなく、肺音や心音に異常はなかった。肝脾腫や皮疹は認めなかった。両腓腹筋の自発痛と把握痛を認めた。末梢冷感なし。

入院時検査 (表 1, 表 2): 好中球優位の白血球数の高値と CRP 値の著明な高値を認めた。また BUN, CRE の高値と Na の低値を認めた。入院時の心臓超音波所見では心収縮は良好で下大静脈 (IVC) の虚脱を認めた。通常の血液培養は陰性であった。入院時の血漿 PCR でレプトスピラ鞭毛遺伝子 *flaB* DNA が陽性だった。血清抗体価 (顕微鏡下凝集試験) のペア血清で *Leptospira kirschneri* 血清型 Grippotyphosa の上昇を認めた。レプトスピラの遺伝子種と血清型は互いにオーバーラップ

Key words: Jarisch-Herxheimer 反応, レプトスピラ感染症, ショック, 心機能低下

1) 川崎市立川崎病院小児科 2) 慶應義塾大学小児科

連絡先: 及川裕之 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学小児科

表1 入院時検査所見

【血算】		【生化学】			
WBC	9820 / μ L	CRP	19.6 mg/dL	IgG	600 mg/dL
Neut	92.3 %	TP	6.9 g/dL	IgA	61 mg/dL
Lym	5.9 %	Alb	4.2 g/dL	IgM	51 mg/dL
Hb	13.4 g/dL	T-bil	0.9 mg/dL	C3	127 mg/dL
Plt	18.3 万/ μ L	AST	29 IU/L	C4	30 mg/dL
【血液ガス (静脈)】		ALT	14 IU/L	CH50	54.6 mg/dL
pH	7.462	CK	239 IU/L	【尿定性】	
pCO ₂	33.3 mmHg	LDH	242 IU/L	比重	1.022
HCO ₃	17.6 mEq/L	BUN	31 mg/dL	pH	6.0
【凝固】		Cre	1.0 mg/dL	蛋白	(+)
PT INR	1.21	Na	128 mEq/L	糖	(-)
APTT	34.5 sec	K	3.8 mEq/L	ケトン体	(-)
D-dimer	2.1 μ g/mL	Cl	91 mEq/L	潜血反応	(-)
Fibrinogen	664 mg/dL	Ca	8.9 mg/dL	亜硝酸塩	(-)
		Glu	133 mg/dL	白血球反応	(-)

表2 細菌学的検査所見

血液培養	陰性
尿培養	陰性
鼻咽頭培養	常在菌のみ
血漿 PCR	レプトスピラ鞭毛遺伝子 <i>flaB</i> 陽性
血清抗体価 (顕微鏡下凝集試験)	
抗 <i>Leptospira</i> 抗体価 (血清型 Grippotyphosa)	
入院 2 日目 (第 4 病日)	50 倍未満
退院後 49 日目 (第 64 病日)	200 倍

が見られるが、日本国内、特に沖縄県で分離される血清型 Grippotyphosa は *L.kirschneri* であるため今回の起炎菌は *L.kirschneri* と確定した。

経過 (図 1, 図 2) : 入院後、セフトリアキソン (CTR_X) 25mg/kg、1 日 2 回静脈内注射投与による抗菌薬治療を開始した。CTR_X 投与開始 1 時間後から悪寒・戦慄が出現し、拡張期圧が 30mmHg 台まで低下した。エコー所見では心収縮は良好で IVC の虚脱を認めたため等張晶質液 20mL/kg の輸液負荷を行い、拡張期血圧は上昇した。CTR_X 投与 4 時間後に心拍数の上昇と拡張期圧の低下を認め、末梢は温かく、エコーで IVC は虚脱し、心収縮は駆出率 (EF) 80% と過収縮を認めた。再度 20mL/kg の輸液負荷を行い、投与後に頰脈、拡張期圧の改善を認めた。投与開始 6 時間後には収縮

期圧、拡張期圧ともに低下した。その時のエコーで心収縮は EF 56.4% と収縮不良を認め、BNP は 173.6 pg/mL と高値であった。フェニレフリン、エフェドリンの投与を開始した。反応は良好で血圧も保たれていたことから徐々に減量し CTR_X 投与 12 時間後に中止した。以降、呼吸循環は問題なく経過し、入院 2 日目には解熱し、頭痛、筋肉痛も消失した。入院 3 日目には眼球結膜充血も消失し、以降再発熱なく経過した。腎機能の増悪、AST の上昇は 3 日目以降改善傾向を認め、正常化した。入院時の血漿 PCR でレプトスピラ DNA が陽性で、レプトスピラ感染症の診断が確定した。入院 9 日目にアモキシシリン (AMPC) 内服へ切り替えた。以降も経過良好であり、入院 12 日目に退院した。なお、心機能に関しては、入院 3 日目で心収縮が改善し、7 日目のエコーで EF 77.0% であった。BNP は入院 7 日目に 5.8 pg/mL と正常化していた。

II. 考 察

レプトスピラ感染症は人獣共通のスピロヘータ感染症である。衛生環境の改善によりレプトスピラ感染症は著しく減少しているが、日本においては沖縄県で散発例や集団発症例がみられ世界的には近年アジアや中南米で多発している。症状は発熱、悪寒、頭痛、比較的徐脈、眼球結膜充血、筋

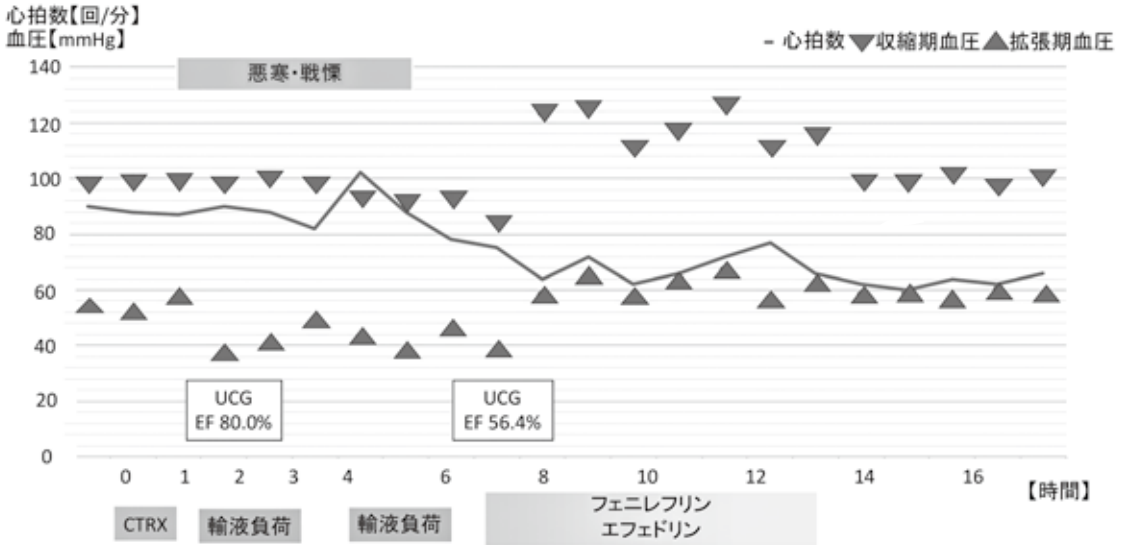


図1 入院後急性期の経過
CTRX：セフトリアキソン

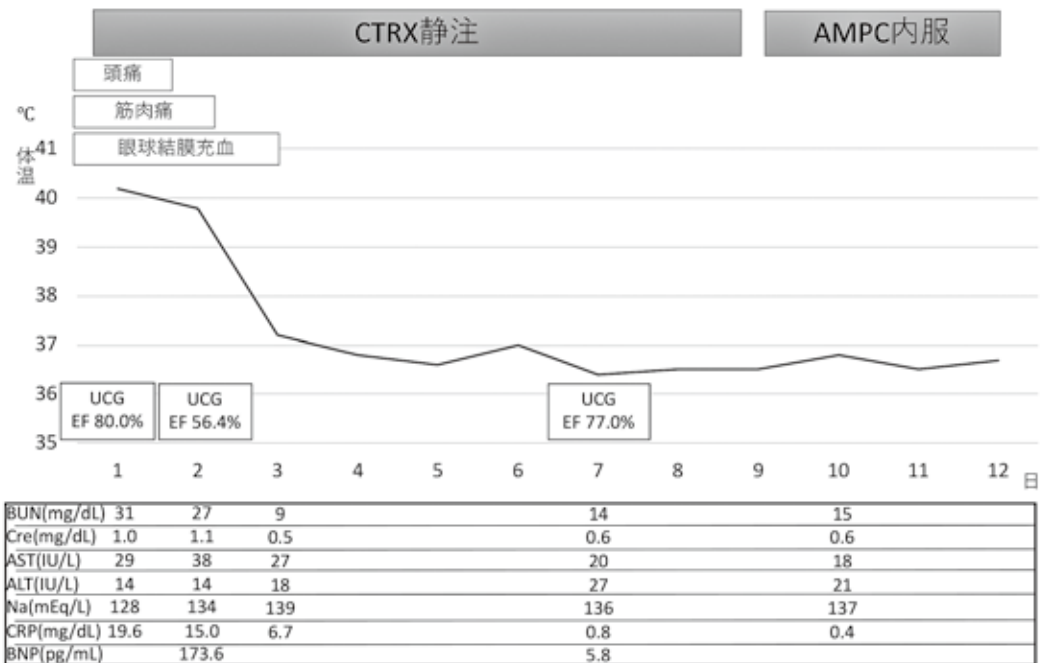


図2 入院中経過

CTRX：セフトリアキソン，AMPC:アモキシシリン，UCG：超音波検査，EF：駆出率

肉痛などであり，重症型のウイルス病では出血や黄疸が出現する．臨床症状とともに流行地域への渡航歴から疑う¹⁾．レプトスピラ感染症では他のス

ピロヘータ感染症と同様に抗菌薬投与直後より症状が一過性に増悪するJHRが出現することがある．本症例では発熱，頭痛，筋肉痛という症状，

比較的徐脈や眼球結膜充血という典型的な身体所見、近年集団感染が報告されている沖縄の河川でのレジャールー活動歴からレプトスピラ感染症の可能性を考え、治療開始後に JHR を認めたことからさらにレプトスピラ感染症の疑いが強まり、後日血漿レプトスピラ PCR が陽性で血清抗体価の上昇を確認し確定診断に至った。

一般的に JHR は一過性であり、症状は軽度であることが多く、具体的には悪寒・戦慄、頻脈、血圧低下、発熱、頭痛といった症状が出現する¹⁾。本症例では、重度の JHR によって warm shock を呈し、その際に心収縮能の低下を認めた。JHR で心機能の低下をきたした報告は我々が検索し得た範囲ではスペインから報告された基礎疾患のない 12 歳女児例のみであった²⁾。JHR に伴う心機能低下の報告がほとんどない理由については心機能低下が JHR の稀な症状の一つである可能性と、JHR の際に心機能について十分に評価されていないため見逃されている可能性の両方があると考えられる。今回、心機能低下を疑うきっかけは JHR によりショックに至り、そこで超音波検査で評価をしたことだった。

JHR のトリガーは不明であるが、スピロヘータに含まれるリポプロテインなどのスピロヘータが有する炎症惹起物質が候補として挙げられている^{3,4)}。JHR の出現時には血清中の TNF- α や IL-6 および IL-8 などの炎症性サイトカインが増加していることが確認されており、これらが血管内皮細胞に作用することで一酸化窒素 (NO) や活性酸素 (ROS) が産生される敗血症に近い病態が想定されている⁵⁾。敗血症との相違点は症状が一過性であることである。TNF- α や IL-1 β などの炎症性サイトカインはそれらサイトカイン自体の作用と、それらの下流にある NO, ROS の作用により心筋障害が起こることが示唆されている⁶⁾。具体的には NO は L 型 Ca²⁺ チャンネルの機能を抑制し、また心筋ミトコンドリアの電子伝達系を阻害しミトコンドリア機能障害を引き起こすことで敗血症性心筋症を引き起こす⁷⁾。今回、重度の JHR で心筋障害が生じたのは上記の機序が関与している可能性がある。

JHR を予防する目的に治療開始前に抗 TNF α 抗体を投与することで症状を軽減できる可能性は示されているが、確固たる方法はない⁸⁾。治療に関し

ても確立されたものはなく、輸液負荷や昇圧薬の投与、ステロイドの投与などが行われている。レプトスピラ感染症では治療開始時に確定診断を行うことは難しいため、予防として抗 TNF α 抗体を投与することは現実的でないと思われる。治療に関しては、今回の抗菌薬投与早期には末梢は温かく、エコーで心収縮は良好であり、IVC の虚脱を認めたことから末梢血管の拡張による相対的な循環血流量減少によるショックと判断し等張晶質液の投与を二度行った。しかし、その後も末梢が温かいままで IVC の虚脱は改善したが心収縮能の低下を認めたため、血管収縮薬と強心薬の投与を行った。JHR が起こった場合は敗血症性ショックの場合と同様に病態に基づいた治療が必要であり、病態の評価にベッドサイドでのエコー検査は有用であった。

JHR はレプトスピラ感染症の数%~90% に発症すると言われている¹⁾。頻度の報告の差は JHR の定義が定まっていなかったためと考えられるが、一過性の症状のため見逃されている可能性もある。JHR は本症例のようにショックを呈する場合もあり、死亡例の報告もある⁹⁾。レプトスピラ感染症を疑っている場合は抗菌薬投与開始時の慎重なバイタルサインの観察と JHR 出現時の病態に応じた迅速な対応が必要である。

症例報告について患者、保護者の同意を得た。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

謝辞

レプトスピラ PCR 検査、レプトスピラ血清抗体価測定をして頂きました当院感染症科 坂本光男先生、国立感染症研究所細菌第一部 小泉信夫先生に心より感謝いたします。

文 献

- 1) 崎原徹裕, 他: 沖縄県の河川でのレジャールー活動で集団発生した小児レプトスピラ症. 日本小児科学会雑誌 121 : 1685-1694, 2017
- 2) García-Soler P, et al : Severe Jarisch-Herxheimer reaction in tick-borne relapsing fever. Enferm Infecc Microbiol Clin 29 : 710-711, 2011

- 3) Butler T : The Jarisch-Herxheimer reaction after antibiotic treatment of spirochetal infections : A review of recent cases and our understanding of pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg* 96 : 46-52, 2017
- 4) Yang CW, et al : Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney Int* 69 : 815-822, 2006
- 5) Negussie Y, et al : Detection of plasma tumor necrosis factor, interleukins 6, and 8 during the Jarisch-Herxheimer reaction of relapsing fever. *J Exp Med* 175 : 1207-1212, 1992
- 6) Rudiger A, et al : Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 35 : 1599-1608, 2007
- 7) Cimolai MC, et al : Mitochondrial mechanisms in septic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci* 16 : 17763-17778, 2015
- 8) Fekade D, et al : Prevention of Jarisch-Herxheimer reactions by treatment with antibodies against tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 335 : 311-315, 1996
- 9) Vaughn C, et al : The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis. *Postgrad Med J* 70 : 118-121, 1994

A 13-year-old boy with the severe Jarisch-Herxheimer reaction accompanied by cardiac dysfunction in the treatment of leptospirosis

Hiroyuki OIKAWA^{1, 2)}, Takatoshi TSUCHIHASHI¹⁾, Masahiro BAMBA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Kawasaki Municipal Hospital*

2) *Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University*

This study reported a 13-year-old boy with warm shock accompanied by cardiac dysfunction. This symptom was caused by severe Jarisch-Herxheimer reaction(JHR) during treatment for leptospirosis. There are few reports of cardiac dysfunction related to the JHR. Although JHR is usually mild, there are some severe cases that could occur within a few hours after antibiotic treatment for leptospirosis, possibly resulting in shock. Close attention is warranted for JHR cases that are starting antibiotic treatment for leptospirosis.

Key words: Jarisch-Herxheimer reaction, leptospirosis, shock, cardiac dysfunction

(受付 : 2018 年 12 月 18 日, 受理 : 2019 年 3 月 20 日)

* * *