発熱，肝障害，血小板減少を伴い 急性腎障害をきたしたレプトスピラ症の1例

大田 南欧美¹⁾ 藁田 明希¹⁾ 麻岡 大裕²⁾ 奥嶋 拓樹¹⁾ 岩田 幸真¹⁾ 島田 果林¹⁾
光本 憲祐¹⁾ 飯尾 麗¹⁾ 大場 雄一郎²⁾ 勝二 達也¹⁾ 林 晃正¹⁾

要旨

50歳，男性．発熱，頭痛，関節痛，全身掻痒感及び結膜充血にて来院した．検査の結果，腎障害，肝障害及び血小板減少も来していた．職場が魚等を扱う市場であったことからレプトスピラ症を疑い，診断に先行して治療を開始し，改善を得た．発熱性疾患で急性肝・腎障害が合併する症例では，職業歴等も考慮し，レプトスピラ症を念頭に置く必要がある．

〔日内会誌 107：2147～2153，2018〕

ポイント

- ・レプトスピラ症は，齧歯類等の哺乳類の尿に汚染された場所で感染する．
- ・発熱，黄疸，出血傾向及び急性腎障害を来す．
- ・診断に時間がかかるため，先行的治療が必要である．

Key words

レプトスピラ症，Weil病，齧歯類，急性腎障害，出血傾向，血小板減少

はじめに

レプトスピラ症は，病原性レプトスピラ（[図1](#)）によって引き起こされる人獣共通感染症である．病原性レプトスピラは，齧歯類を中心とした多くの哺乳動物の腎臓尿細管に定着し，尿中へと排泄される¹⁾．ヒトは，この尿との直接的な接触，あるいは尿に汚染された水や土壌と皮膚や粘膜が接触することにより感染する²⁾．約5～14日間の潜伏期の後，発熱，結膜充血，筋肉痛及び頭痛等の症状を呈する．感冒様症状のみの軽症例もあるが，重症型は黄疸・出血・急性腎障害を3主徴とし，Weil病と呼ばれている³⁾．

本症は熱帯・亜熱帯地方を中心に世界中に分布し，特に東南アジアや中南米で多くの患者発生が報告され，輸入感染例も報告されている．本邦では，散発的な発生は全国的にみられ，特に沖縄県では多く報告されている⁴⁾．今回，我々は関西の鮮魚関係の市場に勤務中，レプトスピラ症（Weil病）を発症し，迅速な抗菌薬の投与により軽快した1例を経験したので提示する．

症例

患者：50歳，男性．

主訴：頭痛，発熱，関節痛，下腿の体性痛，

〔第214回近畿地方会（2016/12/3）推薦〕〔受稿2017/9/19，採用2018/6/20〕

¹⁾大阪急性期総合医療センター腎臓・高血圧内科，²⁾同センター総合内科

Case Report：A case of leptospirosis with acute kidney failure accompanied by fever, liver injury and thrombocytopenia.

Naomi Ota¹⁾, Aki Warada¹⁾, Tomohiro Asaoka²⁾, Hiroki Okushima¹⁾, Yukimasa Iwata¹⁾, Karin Shimada¹⁾, Kensuke Mitsumoto¹⁾, Rei Iio¹⁾, Yuichiro Oba²⁾, Tatsuya Shoji¹⁾ and Terumasa Hayashi¹⁾：¹⁾Department of Kidney Disease and Hypertension, Osaka General Medical Center, Japan and

²⁾Department of General Internal Medicine, Osaka General Medical Center, Japan.

全身掻痒感。

現病歴：入院5日前より、40℃の発熱・関節痛を認めており、入院3日前に近医を受診し、アジスロマイシンが処方された。その後、全身掻痒感が出現したため、3日後に別の近医を受診したところ、採血にて肝機能障害、腎機能低下及び血小板減少を認めた。同日に当科に紹介され、精査・加療目的で入院となった。

既往歴：高血圧症、左目黄斑変性症、肝機能異常（健診で指摘され加療なし）。

家族歴：大腸癌（実父）、精巣癌（実兄）。

生活歴：飲酒 焼酎 100 mlを週2日程度、喫

煙歴なし。

職業歴：市場での鮮魚関係（ネズミが多数生息）。

一コマメモ 職場に多数ネズミが生息していた。

内服薬：元々の内服はなし。入院3日前からアジスロマイシン 50 mg/日、レバミピド 300 mg/日、複合感冒薬 3 g/日、ロキソプロフェン 180 mg/日、フェキソフェナジン 120 mg/日。

身体所見：意識レベル 清明。身長 170 cm、体重 60 kg。体温 36.5℃。脈拍 98/分、整。血圧 120/82 mmHg。SpO₂ 98%（室内気）。結膜充血あり、眼球結膜に黄染あり（図2A）。項部硬直あり。心音・呼吸音に異常なし、前胸部・腹部・下腿に掻破痕・出血痕あり。

一コマメモ 結膜に著明な充血、体幹の皮下出血を認めた。

胸部X線撮影・胸部CT（computed tomography）では明らかな異常なし。腹部エコーにて腎腫大（図2B）を認めた。

血液検査所見：赤血球数 403 万/μl、Hb 14.0 g/dl、Ht 32.6%、白血球数 7,500/μl、血小板 1.5 万/μl、PT 94.9%、PT（INR）1.0、APTT 32.0 秒、Fib 753 mg/dl、FDP 3.1 μg/ml、Hpt 298.0 mg/dl、TP 6.0 g/dl、Alb 2.7 g/dl、UA 15.4 mg/dl、BUN 115 mg/dl、Cr 5.59 mg/dl、総ビリルビン 4.7 mg/dl、直接ビリルビン 3.8 mg/dl、AST 116 IU/l、ALT 103 IU/l、LD 449 IU/l、γ-GTP 415 IU/l、AMY 378 IU/l、CK

図1 病原性レプトスピラ（*Leptospira interrogans*）の電子顕微鏡像

図2 身体所見及び腎エコー所見

A：眼瞼結膜充血所見（左）、B：腎エコーにて腎腫大所見（右）。

図3 臨床経過

1,331 IU/l, Na 134 mEq/l, K 3.4 mEq/l, Cl 94 mEq/l, Ca 8.0 mg/dl, P 5.4 mg/dl, eGFR 10 ml/分/1.73 m², CRP 28.73 mg/dl, フェリチン 831.6 ng/ml, CH₅₀ 52.5 U/ml, C3 136.0 mg/dl, C4 37.0 mg/dl, 抗核抗体陰性, ADAMTS13 活性 42.1%, 抗ADAMTS13抗体陰性, PA-IgG 22.5 ng/10⁷ cells, 抗血小板抗体陰性. 尿検査所見: 比重 1.018, 蛋白 1+, 蛋白定量 0.54 g/gCr, 潜血 3+, 赤血球数 1~4 個/1 視野, 尿中NAG 34.4 U/l, FENa 0.44%, FEUN 27.6%.

一〇メモ 血小板低下, 肝障害, 腎障害, 炎症反応高値を認めた.

臨床経過

結膜充血, 体幹・四肢の皮下出血, 腎不全, 黄疸の所見を認めたこと, 職場にネズミが生息していたことから, レプトスピラ症を鑑別の1つに挙げた. その他にも, 特発性血小板減少性紫斑病や血栓性血小板減少性紫斑病, 溶血性尿毒症症候群等も鑑別に挙げられたが, 検査所見

上, 積極的には疑わなかった. 項部硬直を認めており, 髄膜炎の可能性を考えたが, 血小板減少のために髄液検査は施行できなかった. 抗生物質は, 髄液への移行性も考慮し, 入院翌日(発症7日目)からCTR 4 g/日を計8日間投与し, 黄疸, 出血傾向及び急性腎障害は速やかに改善し, 入院10日目で退院となった(図3). 約1カ月後に顕微鏡下凝集試験(microscopic agglutination test: MAT)の結果が判明し, 第6及び22病日のペア血清において, *L. interrogans* serovar Copenhageni 及び *L. interrogans* serovar Icterohaemorrhagiae の2種の抗体価が4倍以上の有意な上昇を認め, レプトスピラ症(Weil病)と診断することができた(表).

考察

レプトスピラ症の臓器障害の機序の詳細は未だ解明されていない. 黄疸発症の機序として, 病原性レプトスピラが血行性に肝臓にたどり着いた後, 細胞間に侵入し, 細胞間結合を破壊し

表 MAT 検査結果

供試菌	抗体価	
	第 6 病日	第 22 病日
<i>Leptospira borgpetersenii</i> serovar Castellonis	<50	<200
<i>L. borgpetersenii</i> serogroup Javanica	<50	<200
<i>L. borgpetersenii</i> serovar Poi	200	200
<i>L. interrogans</i> serovar Australis	<50	<200
<i>L. interrogans</i> serovar Autumnalis	<50	<200
<i>L. interrogans</i> serovar Bataviae	<50	<200
<i>L. interrogans</i> serovar Canicola	<50	<200
<i>L. interrogans</i> serovar Copenhageni	200	3,200
<i>L. interrogans</i> serovar Hebdomadis	50	<200
<i>L. interrogans</i> serovar Icterohaemorrhagiae	100	800
<i>L. interrogans</i> serovar Kremastos	50	<200
<i>L. interrogans</i> serovar Pomona	<50	<200
<i>L. interrogans</i> serovar Pyrogenes	<50	<200
<i>L. interrogans</i> serovar Rachmati	<50	<200
<i>L. interrogans</i> serogroup Grippityphosa	<50	<200

て毛細胆管の構築を破壊し、胆汁排泄障害を引き起こし、黄疸を生じることが想定されている。出血傾向については、レプトスピラの毒素による著しい血管拡張と毛細血管透過性の病的亢進による細静脈部における漏出性出血の可能性、その結果、血小板減少を来す可能性が機序として考えられており、本症例も著明な血小板減少を呈していた。急性腎障害については、病原性レプトスピラが血行性に侵入することで、直接的に尿細管や間質を障害するメカニズムが想定されている。病理学的には、間質の浮腫やリンパ球を主体とした細胞浸潤、尿細管障害がみられるも、糸球体変化はほとんどないことが報告されている⁵⁾。また、発熱・経口摂取減少から脱水となり、腎前性急性腎障害を合併する可能性も考えられ、本症例においても入院時のFENa 0.44%，FEUN 27.6%と低値であり、また、入院後は輸液にて速やかに腎機能が回復していることから、腎前性の要素が関与していたと考えられる。

診断はMATによる血清抗体の検出が最も多い。PCR（polymerase chain reaction）法も可能ではあるが、抗生物質投与前の検体（血液もしくは尿）が必要であり、現実的に難しいことが多い。治療は、軽～中等度の症状の場合はドキシサイクリンが、重度の症状の場合はペニシリンが推奨されている⁶⁾。また、今回使用したセフトリアキソンはペニシリンと同等の治療効果を有するとの報告もある⁷⁾。抗菌薬、特にペニシリン系抗菌薬治療開始後に、体内の細菌が一斉に崩壊して毒素が短時間で血液中に放出され、発熱・低血圧等のショック症状を来すJarisch-Herxheimer反応がみられることがあり⁸⁾、注意深い観察が必要である。予防としてワクチンが製造されているが⁹⁾、効果は血清型特異的であるため、ワクチン含有血清型と国内の流行血清型が合致しない場合には効果がない。レプトスピラ症は、軽症例では自然治癒することもあるが、重症型の死亡率は、発症5日後までに治療を開始した場合10%程度、治療開始

が遅れた場合には20～30%まで上昇すると報告されている¹⁰⁾。そのため、早期に本症例を鑑別に挙げ、治療することが望ましい。確定診断に用いられるMAT法は、結果判明までに長い時間を要するため、職業歴、渡航歴、身体所見及び検査結果等から本症の可能性を考慮し、結果を待たずに速やかに治療を開始すべきである。

最終診断

→ レプトスピラ症 (Weil病)

おわりに

レプトスピラ症を疑うためには、問診による職業歴や渡航歴、動物との接触歴等の聴取が非常に重要であることを再認識した。

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。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Faine S, et al : *Leptospira and Leptospirosis*. 2nd ed. MediSci, Melbourne, 1999.
- 2) 稲田龍吉：ワイル氏病病原体—新種スピロヘタ発見概括報告。東京医事新誌 1908 : 351–360, 1915.
- 3) Farr RW : Leptospirosis. Clin Infect Dis 21 : 1–6, 1995.
- 4) 中村正治, 他：1999年夏季に沖縄県八重山地域で多発したレプトスピラ症。IASR 21 : 165–166, 2000.
- 5) Debrito T, et al : Electron microscopy of the biopsied kidney in human leptospirosis. Am J Trop Med Hyg 14 : 397–403, 1965.
- 6) Plank R, Dean D : Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. Microbes Infect 2 : 1265–1276, 2000.
- 7) Panaphut T, et al : Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. Clin Infect Dis 36 : 1507–1513, 2003.
- 8) Emmanouilides CE, et al : Leptospirosis complicated by a Jarisch-Herxheimer reaction and adult respiratory distress syndrome : case report. Clin Infect Dis 18 : 1004–1006, 1994.
- 9) 小泉信夫, 他：ワイル病秋やみ混合ワクチン, ワクチンの事典. 日本ワクチン学会編, 朝倉書院, 東京, 2004, 183–193.
- 10) 小林 譲：レプトスピラ病の臨床と診断, 治療. 化療の領域 17 : 2137–2145, 2001.

症例掲載施設紹介

大阪急性期・総合医療センター 腎臓・高血圧内科

当科の歴史は、1973（昭和48）年、腎疾患専門診療科の開設に遡ります。当科は全国でも屈指の患者数を誇り、多くの臨床研究や新薬の治験を実施し、その成果を学会で発表・論文化してきました。当科の診療目標は「腎疾患のトータルケア」の実践であり、現在、常勤医5人（専門医3人）、レジデント4人のスタッフで、ありとあらゆる腎疾患に対応しております。

また、当科は、大阪大学腎臓内科の基幹病院として、若手医師育成の場としての重要な役割も担っております。

【診療内容】

腎炎・ネフローゼ症候群・腎機能低下・電解質異常・二次性高血圧症の鑑別診断と治療。

腎代替療法導入・透析合併症治療・腎移植後管理、さらには、集中治療領域での急性血液浄化療法や自己免疫疾患・神経疾患等、腎疾患以外の疾患に対する免疫吸着や血漿交換療法の実施。

【診療実績】

1. 初診・入院患者数

初診患者数（診療情報提供書あり）は年間540～580名、入院患者数は680～700名前後です。

33床を有し、平均在院日数は14日程度です。1日4診の専門外来（金曜日は3診）、月1回の慢性腎臓病対策外来等、外来患者教育の充実を図っています。

2. 腎生検

腎生検数は年間160～200件前後（移植腎生検 約40～70件を含む）実施されており、原則2泊3日に対応しています。

3. 腎代替療法導入

年間血液透析導入100名前後、腹膜透析導入10～15名前後、先行的腎移植5名前後であり、腎代替療法選択外来や腹膜透析準備外来において、十分に時間をかけて各療法について説明しています。また、自科にて年間約100件前後の自己血管内シャント作成術も行っております。

4. 透析合併症対策

高度医療総合病院としての機能を存分に発揮し、透析患者のあらゆる合併症に対応しており、合併症治療科と連携し、年間370～400名程度の維持透析患者の合併症治療入院に対応しています。透析室は14床であり、これら透析合併症に対応するため、2012年5月から2クール制を導入しました。

◆日本腎臓学会認定研修施設, 日本透析医学会認定施設, 日本高血圧学会認定施設であり, 新・内科専門医, 各専門医の資格取得を目標とした研修を行っております。

ホームページ

<http://www.gh.opho.jp/org/kidney/>

文責：大阪急性期・総合医療センター
腎臓・高血圧内科
大田南欧美, 林 晃正