



— Zoonosis 各論 —

II . 不明熱を呈する Zoonosis
各論 6. レプトスピラ病

上田 章 小野伸之 菊池都夫 宮崎県立宮崎病院 内科

はじめに

レプトスピラ病はレプトスピラによる Zoonosis で、感冒様症状のみで軽快する軽症型から、黄疸、出血症状、腎不全を呈する重症型（Weil 病）まで多彩な症状を呈する¹⁻⁴⁾。本邦ではレプトスピラ病を経験する機会は非常に少なくなっているが、台風や洪水による災害の多い昨今、診断に至っていないものも数多く存在するものと思われる。不明の発熱を呈した自験例 2 例を提示し、レプトスピラ病について概説する。

症例

1) 症例 1⁵⁾ 68 歳、男性、農業

主訴 発熱、筋肉痛、意識障害

病歴 20XX 年 9 月 6 日、台風で自宅が浸水したために、避難所で避難生活を送っていた。9 月 15 日、自宅の後片付けの際に釘を踏み治療を受けた。9 月 18 日より 38.5℃ の発熱と全身の筋肉痛が出現したために近医を受診し治療を受けていたが、9 月 25 日に自宅前で倒れているところを発見され、当院に救急搬送された。

生活歴 田畑では裸足で作業をすることが多く、飲酒は 3 合/日、喫煙は 40 本/日

既往歴 痛風のみ

入院時診察所見 意識障害あり（JCS II-10）。身長 170 cm、体重 60 kg、血圧 137/68 mmHg、体温

35.4℃（処置後 39.1℃）。眼球結膜に黄疸と充血を認める。心雑音なし。右下背部に coarse crackle を聴取した。心窩部に圧痛を認めるが、筋性防御およびブルンベルグ徴候なし。肝脾触知せず。四肢に浮腫なし。上下肢の筋肉に把握痛あり。下肢に多数の擦過傷を認めた。

検査成績（表 1）末梢血では白血球数の増加と血小板減少、生化学検査では黄疸を伴う肝機能障害、血清アミラーゼの上昇、腎機能障害、低アルブミン血症を、血清学では CRP 上昇を認めた。動脈血は pH 7.178, PCO₂ 20.4mmHg, PO₂ 119.9mmHg, HCO₃⁻ 7.4mmol/L, BE -18.7mmol/L とアシドーシスを示した。胸部および腹部の単純写真には異常なし。腹部 CT 検査で肝脾腎に異常なく、膀胱の軽度腫大を認め（急性膀胱炎 Grade I）、頭部 CT 検査では異常を認めなかった。

経過 入院時、黄疸および肝臓障害、腎臓障害および急性膀胱炎の所見を認めたので、膀胱毒素阻害剤および抗生剤（イミペネム / シラスタチン 1g/日）等で治療を開始したが、間代性けいれん、腎不全および呼吸不全が進行したため、集中治療室（ICU）において人工呼吸器および持続的血液濾過透析法等の集中治療管理により改善し、10 月 5 日 ICU を退室となった。

レプトスピラ病の診断および血清学的検査（表 2）

発熱、黄疸、眼球結膜充血、急性腎不全、筋肉痛、けいれんに加えて、10 月 7 日に顕微鏡下凝集試験（MAT）結果を得たためレプトスピラ病と確定診

表 1 検査成績

	症例 1	症例 2
WBC (/μL)	22,400	5,500
好中球 (%)	n.d.	94.6
Hb (g/dL)	16.7	13.2
Plt (/μL)	6.2	11.7
総ビリルビン (mg/dL)	9.49	0.93
直接型ビリルビン (mg/dL)	8.71	0.37
ALT (IU/L)	74	156
AST (IU/L)	84	177
LDH (IU/L)	397	328
ALP (IU/L)	767	339
CK (IU/L)	82	19
血清アミラーゼ (IU/L)	1,440	26
GLU (mg/dL)	141	167
Na (mEq/L)	126	134
K (mEq/L)	4.55	3.54
Cl (mEq/L)	79	100
BUN (mg/dL)	138	9.2
Cr (mg/dL)	7.85	0.9
総蛋白 (g/dL)	6.4	6.2
アルブミン (g/dL)	2.4	3.4
CRP (mg/dL)	25.66	20.46
プロカルシトニン (ng/mL)	n.d.	0.5 ≤

(n.d. : not done)

表 2 顕微鏡下凝集試験結果 (国立感染症研究所による)

供試菌	採血日 (病日)	症例 1		症例 2	
		9/25(3)	10/3(12)	9/12(3)	9/21(12)
<i>Leptospira borgpetersenii</i> serovar Castellonis		<20	<40	<40	<40
<i>L. borgpetersenii</i> serovar Javanica		<20	<40	<40	<40
<i>L. borgpetersenii</i> serovar Poi		<20	40	<10	160
<i>L. interrogans</i> serovar Australis		<20	<40	<40	<40
<i>L. interrogans</i> serovar Autumnalis		20	80	<10	160
<i>L. interrogans</i> serovar Bataviae		<20	<40	<40	<40
<i>L. interrogans</i> serovar Canicola		<20	<40	<40	<40
<i>L. interrogans</i> serovar Copenhageni		<20	80	<40	<40
<i>L. interrogans</i> serovar Hebdomadis		40	320	<10	80
<i>L. interrogans</i> serovar Icterohaemorrhagiae		<20	40	<40	<40
<i>L. interrogans</i> serovar Kremastos		40	320	10	160
<i>L. interrogans</i> serovar Pomona		40	160	<40	<40
<i>L. interrogans</i> serovar Pyrogenes		<20	<40	<40	<40
<i>L. interrogans</i> serovar Rachmati		<20	160	<10	160
<i>L. kirshaneri</i> serovar Grippotyphosa		<20	<40	<40	<40

断し、ペニシリン G による追加治療を行い、軽快退院した。いわゆる秋季レプトスピラ B 病 (*Leptospira interrogans* serovar Hebdomadis) と考えられた。

2) 症例 2 25 歳、男性

主訴 発熱、頭痛、筋肉痛

病歴 201X 年 8 月 24 日、バイク事故で顎や顔面等を受傷した。9 月 8 日、仕事でどぶ川の水質検査を行った翌日の深夜から悪寒を自覚し、9 月 10 日、朝 39℃ を超える発熱を認め、さらに頭痛、全身筋肉痛、皮膚過敏が出現したので 9 月 12 日近医を受診し、原因不明の発熱・髄膜炎を疑われ当院へ紹介となった。

入院時診察所見 軽度の意識混濁を認めた。体温 38.7℃、脈拍 123/分、血圧 127/66 mmHg、SPO₂ 96%。眼球結膜に充血を認めるが黄疸なし。項部硬直なく、呼吸音および心音に異常を認めない。肝脾触知せず。皮膚に異常なし。筋力は正常だが、腓腹筋に把握痛を認めた。

検査成績 (表 1) 尿蛋白 2 (+)、尿潜血 (-)、好中球増多、黄疸を伴わない肝機能異常、CRP および

プロカルシトニンの上昇を認めた。髄液検査 (無色透明で細胞数 2/3、単核球のみ)、頭部 CT 検査および頭部 MRI 検査に異常を認めなかった。

経過 発症前に受傷し川に入ったことがあること、眼球結膜の充血、筋肉痛、肝機能障害を認めたことから、レプトスピラ病を含むなんらかの感染症と考え、イミベネム/シラスタチンとミノサイクリンの併用で治療を行い治癒した。血清学的検査結果は表 2 に示すように、レプトスピラ病と確定診断でき、多くの血清型に対して上昇を認めた。

レプトスピラ病について

1) 歴史

1886 年の Adolf Weil (ドイツ) による肝臓と脾臓の腫大および蛋白尿を伴った 4 症例の報告をはじめ、欧米や日本の各地においてもこれに類似した急性熱病が報告されていた。1914 年 (大正 3)、九州帝国大学医科大学内科学第一講座の稲田龍吉および井戸泰によって、Weil 病患者の血液からレプトスピ



ラが発見され、1915年、感染源であるレプトスピラの性状、感染経路、病理、臨床、診断、予防、治療に至るまでの詳細な報告がなされた^{6~11)}。

2) 疫学

レプトスピラは160種以上の哺乳動物に感染し、世界中に分布している。げっ歯類、特にラットや野ねずみが保有し、その尿中に排泄される。自験例で示したように、洪水時の水への曝露によりもたらされることがある。

大正時代や戦前には一般的によくみられる感染症であったが、その後は減少し、頻度に関して明らかなデータはない。

2003年に4類感染症に指定され、全例届け出が義務化されている。感染症発生動向調査週報（厚生労働省）によれば、2003年以降の年間届け出報告数は年平均およそ25例（16～42例）であり、2012年7月までの8年8カ月間に213例の報告がなされている。調べた範囲では、沖縄県からの報告が72例と最も多く、次いで、宮崎県29例、東京都28例、鹿児島県10例、新潟県6例の順に多い。ほかに、長崎県、高知県、群馬県、千葉県、愛媛県、静岡県、徳島県、熊本県、鳥根県、大阪府、三重県、秋田県、埼玉県、和歌山県、宮城県、神奈川県計21都府県から報告されている（不明32例）。また、輸入感染症として、マレーシア、タイ、ミャンマー、パラオ、ベトナム、フィリピン、インドネシア、フィジーにおける国外での感染例12例の報告がある。実際には診断に至らない症例が多く、実数は報告数をはるかに上回るものと考えられる。

発病時期は1年を通じて報告されているが、特に9月から11月上旬に多い。

3) 病原体

レプトスピラは、スピロヘータ目レプトスピラ科レプトスピラ属に属するらせん状細菌で、現在17種のゲノム種の病原性レプトスピラが認められている。臨床的には血清学的分類がよく用いられ、現在250以上の血清型、26の血清群が知られている。日

本に多い血清型は表2に示したとおりである。

レプトスピラは皮膚の擦過傷や正常の粘膜面から侵入し（経皮・経口感染）、血中に入り、全臓器へと拡がる。レプトスピラは第4～10病日に血液や脳脊髄液から分離される。肝臓、腎臓、筋肉を含めていかなる臓器へも感染し、小血管に障害を与える。抗体が産生されるとレプトスピラは眼、近位尿管および脳を除いて排除される。免疫応答はレプトスピラの排除に有効であるが、逆に症候性炎症性反応をもたらすこともある（髄膜炎）。

4) 症状

潜伏期は2～20日である。感染者の多くは無症候性であり、一部の者に症状が現れる。症状を呈する者のうちの90%以上が黄疸を呈しない軽症型である。発熱、悪寒、激しい頭痛、悪心、嘔吐、筋肉痛（特にふくらはぎの疼痛は特徴的とされる）などを伴うインフルエンザ様症状を示す。診察所見としては筋肉の把握痛、眼球結膜の充血が重要である。ほとんどの患者は1週間以内に症状が消失する（第1期、血症期）。

その1～3日後に症状の再発をみる 경우가多く、抗体産生期に一致し（第2期、免疫期）、無菌性髄膜炎を呈することが知られている。その後、一部の症例では後期合併症として虹彩炎などの眼症状を呈することがある。

重症型（Weil病・黄疸出血性レプトスピラ病）は症状を示す者のうち5～10%であり、黄疸、腎機能障害、出血傾向、特に肺出血が認められ、死亡率5～15%とされている。血清型 Icterohaemorrhagiae / Copenhageni に多いとされる。初発症状は軽症型と変わらず、黄疸を呈するが肝不全に陥ることはまれである。発症2週目に腎不全に陥ることがあり、肺への伸展による肺出血が重要である。横紋筋融解、急性呼吸促進症候群、壊死性膀胱炎および多臓器不全などの報告がある。

5) 検査所見

尿検査で蛋白尿から沈渣異常、腎機能障害、炎症

反応 (CRP 上昇、血沈亢進)、白血球増多、血小板減少、肝酵素および CPK の上昇と黄疸などがみられ、特異的な所見はないが、CPK 上昇に留意する必要がある。黄疸の程度に比べて、血清 AST・ALT 上昇の程度は比較的軽度であることが多い。

6) 診断

病原体の分離あるいは抗体価の上昇に基づいて行われる。

- ①**病原体の分離**：抗菌薬投与前の血液、尿あるいは髄液が用いられる。
- ②**顕微鏡下凝集試験 (MAT)**：自験例で示したように急性期と回復期のペア血清で 4 倍以上の上昇が検出されなければならない。
- ③**その他**：迅速診断検査として ELISA 法による抗体検査や PCR 法による DNA 診断法が開発されているが、研究所レベルの普及にとどまっている。

7) 鑑別診断

頭痛、筋肉痛、黄疸、尿所見異常を呈する発熱性疾患、すなわち、敗血症、心内膜炎、リケッチア症、流行性あるいはウイルス性髄膜炎、粟粒結核、腸チフス、インフルエンザ、マラリア、デング熱、レジオネラ肺炎、ウイルス性肝炎、胆嚢炎、黄熱、マラリア、急性溶血性貧血、腎症候性出血熱、血管炎をはじめとする膠原病、悪性リンパ腫などの鑑別が重要である。

8) 治療

小林らは、ストレプトマイシンの殺菌作用が強く、早期治療の重要性を報告している。海外では、軽症の場合にはドキシサイクリン (1 回 100 mg、1 日 2 回)、アンピシリン (1 回 500 ~ 750 mg、1 日 4 回) もしくはアモキシシリン (1 回 500 mg、1 日 4 回) の経口投与、重症の場合にはペニシリン G (1 回 150 万単位、1 日 4 回)、アンピシリンやアモキシシリン (1 回 1 g、1 日 4 回)、セフトリアキソン (1 回 1 g、1 日 1 回) やセフォタキシム (1 回 1 g、1 日 4 回)、エリスロシン (1 回 500 mg、1 日 4 回) の静注

が推奨されている。治療期間はすべて 7 日間である。

9) 予防

レプトスピラに汚染された水に触れたり飲んだりすることが発病原因となる。持続的に明らかにレプトスピラに曝露された場合には、ドキシサイクリン (1 回 200 mg、週に 1 回、経口) の予防投与が勧められる。現行の不活化全菌体ワクチンは一部の血清型に有効であるに過ぎず、多くの血清型に有効な新たなワクチンの開発が進められている。

最後に

保菌動物で汚染された水との接触を有する急性熱性疾患で、特に眼球結膜の充血や筋肉痛 (特に腓腹筋)、さらには蛋白尿や腎臓障害、黄疸、出血症状を認める場合には、レプトスピラ病を念頭に置くことが重要である。

本論文をまとめるにあたり、ご助言およびご校閲をいただきました草場公宏博士 (元九州大学第一内科講師・船員保険福岡健康管理センター顧問) に深謝いたします。

文献

- 1) Kobayashi Y. Human leptospirosis: Management and prognosis. *J Postgrad Med*; 51: 201-204. 2005
- 2) 小泉信夫、渡辺治雄: レプトスピラ、*日本臨床*; 68 (S6): 227-231. 2010
- 3) Peter Spleelman, Rudy Hartskeerl: レプトスピラ症、福井次夫、黒川 清監修、*ハリソン内科学*、第 3 版 (原著第 17 版)、メディカルサイエンスインターナショナル; 1099-1102. 2009
- 4) 小林 讓: レプトスピラ病—臨床的事項を中心として—、*日本医事新報*; 2219: 26-32. 1966
- 5) 長嶺育弘、菅原美和、金丸勝弘、上園繁弘、菊池郁夫、上田 章: 台風被災後に発症したレプトスピラ症の 1 例、*感染症学会誌*; 81: 328-329. 2007
- 6) 稲田龍吉、井戸 泰: ワイル氏病病原体—新種スピロヘータ発見概括報告、*東京医事新誌*; 1908: 351-360. 1915
- 7) 稲田龍吉、井戸 泰、金子廉次郎ほか: 日本黄疸出血性スピロヘータ病 (所謂ワイル氏病、熱性黄疸、黄疸疫等) 論、*日新医学*; 5: 1-277. 1915
- 8) Inada R, Ido Y, Hoki R, et al.: The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease (Spirochaetosis icterohaemorrhagica). *J Exp Med*; 23: 377-402. 1916
- 9) 操 坦道: レプトスピラ病の研究の思い出、*松山赤十字病院医学雑誌*; 7: 125-129. 1982
- 10) 小林 讓: 稲田龍吉と黄疸出血性レプトスピラ病—ワイル病—、特集: 内科—100 年のあゆみ (感染症)、*日本内科学会雑誌*; 91: 2895-2898. 2002
- 11) 小林 讓: 黄疸出血性レプトスピラ病 (ワイル病) の病原体発見—歴史的考察、*九州大学医学部第一内科同門会報*; 34: 68-75. 2005