

Case 25-2007 A 60-Year-Old Man with Fever, Odynophagia, Weight Loss and Rash
(New England Journal of Medicine 2007;357:692-701)

【本症例の特徴】

非特異的な症状が多く、決め手に欠ける印象があるが、進行する疲労・倦怠感・食欲減退・著明な体重減少・発熱は慢性炎症性疾患の存在をうかがわせる。筋肉痛・関節痛・全身リンパ節腫脹が進行していることから、他臓器にまたがる全身疾患が想定され、皮疹や嚥下痛も同一の病態で説明できると考えられる。入院時の所見で注目すべきは汎血球減少・多クローン性 γ グロブリン血症・蛋白尿・尿沈渣である。これらを手がかりにして、他臓器にまたがる消耗性の病態を呈する感染症・悪性腫瘍・免疫炎症性疾患を鑑別として考える。

【鑑別診断】

1. 感染症

a. ウイルス性(HIV/EBV/CMV/HSV/HBV/HCV/parvovirus)

本症例の経過はHIV-1の急性症状と一致する点が多い。いわゆるacute retroviral syndromeは感染後、数日から数週間の潜伏期間を経て出現し、数日から10週間以上続く。多い症状は発熱と倦怠感、筋肉痛・関節痛・体重減少・多形性紅斑・びまん性リンパ節腫脹・消化器症状である。しかしこの患者ではHIV感染リスクはなく、ELISA・PCRでも陰性であるため、可能性はかなり低い。

病歴にてamoxicillinの内服と同時期に皮疹が生じている点からEBV感染症が想起される。EBVおよびCMV感染では単核球症を生じ、倦怠感・発熱・咽頭痛・頸部リンパ腫脹・脾腫・多形紅斑といった全身症状が見られる。EBVでの皮疹は β ラクタム系抗菌薬の服用で増悪することが多い。しかし単核球 $>50\%$ を伴うリンパ球増多・異型リンパ球の出現という2つの主要な血液学的特徴を欠き、血清学的検査でも陰性であったことから、これも否定的である。

b. ダニ媒介性 (borreliosis/babesiosis/ehrlichiosis)

趣味のハンティングでダニに刺されたエピソードはあるが、最終曝露は1年以上前であり、その当時は酒さに対してdoxycyclineを内服していたこと、また血清学的・血液学的検査で陰性だったことからborrelia・ehrlichiaは否定。B.microti抗体価は高値だが、溶血が見られないことから、活動性ではないと思われる。

c. スピロヘータ (2期梅毒)

口腔・外陰部潰瘍・手掌病変・肘リンパ節腫脹・持続する皮疹などが見られないことから、2次梅毒も考えにくい。

2. 悪性腫瘍

悪性腫瘍が全身疾患として表出することがあり、本症例でも non-Hodgkin lymphoma や多発性骨髄腫などが考えられる。年齢および全身症状(リンパ節腫脹・腸管壁の浮腫・血球減少・ESR 上昇)はリンパ腫の特徴と合致するが、皮疹がみられることは稀である(*)。また ESR 上昇を伴う蛋白尿および血尿を、骨髄腫でみられるような M 蛋白血症によると考えることは可能だが、BUN・Cre が基準値であることとは合わない。また血清蛋白電気泳動でも異常所見なく、血中および尿中に遊離した軽鎖を認めないなどリンパ腫では十分に説明できない点も多いが、可能性は捨てきれない。

3. アレルギー・自己免疫疾患

多臓器におよぶ進行性の病態や、多クローン性 γ グロブリン血症、ESR 上昇があり、感染や悪性腫瘍を積極的に示唆する証拠がないことから、免疫・炎症性疾患も考えられる。原因として外的因子(薬物や化学物質への生体反応)・全身性自己免疫疾患(SLE およびその類似疾患)・全身性血管炎が考えられる。

本症例では酒さに対し doxycycline を、高血圧に対し hydrochlorothiazine を内服している。しかし、そ

の副作用・アレルギーによる症状とすると、びまん性リンパ節腫脹・関節痛・体重減少・尿所見が説明できない。また Amoxicillin に対する慢性反応によって、関節痛・筋肉痛・リンパ節腫脹・掻痒性多形紅斑・間質性腎炎といった血清病類似症状がみられることがあるが、本薬が投与されたのは発症してから 5 ヶ月後のことであり、関与は考えにくい。自己免疫性疾患だとしても、浸潤を伴う紫斑・壊死性潰瘍・指尖潰瘍・多発性単神経炎はなく、過敏性血管炎やベーチェットは考えにくい。また喘息・副鼻腔炎・肺結節がないことからアレルギー性肉芽腫・Churg-Strauss 症候群、Wegener 肉芽腫も除外される

Systemic Lupus Erythematosus

この疾患は若年女性に多いが、男性に生じた場合には重症化しやすい。この症例は皮疹・口腔潰瘍・血液障害・腎障害が見られており、アメリカリウマチ学会の SLE 診断基準を満たしている。特に尿沈渣での赤血球・白血球・円柱は糸球体の障害を示唆しており、SLE でよく見られるものである。またリンパ節腫脹は頸部で見られることが多いが、全身性に生じることもあって、約半数の患者で見られる所見である。追加の検査としては抗核抗体・抗 dsDNA 抗体・抗 ENA 抗体・補体価・クリオグロブリンを評価する必要がある。

皮膚科医に診察と皮膚生検を依頼した。診察では境界明瞭な紅斑が鼻柱をまたがり両頬部に広がっており (butterfly rash)、舌下に小潰瘍を複数認めた。圧迫にて軽度褪色する浮腫性紅斑が胸部に V 字型で広がっており、この分布からは光線過敏症が考えられる。また紅斑は腕や背中にも及んでおり、かすかに網状皮斑が認められる。SLE 患者の 80% 以上に何らかの皮膚症状があり、そのうち光線過敏症は 60-100%、口腔内潰瘍は 25-45% で見られる。本症例でみられた皮膚所見をまとめると頬部紅斑・光線過敏症・網状皮斑・舌下潰瘍であり、SLE との診断を支持するものである。

【臨床診断】 全身性エリテマトーデス

【病理学的検討】

生検標本では真皮表皮境界部の液状変性・ムチンの沈着・基底膜の肥厚・血管周囲および真皮戦争から深層に渡るリンパ球浸潤を認めた。蛍光抗体直接法では、乳頭接合部に線状・顆粒状の IgG・IgM の沈着を認め、IgA や C3 の沈着は目立たなかった。

SLE は組織所見から診断するものではないが、SLE 様の皮膚症状を呈する疾患の鑑別には生検が有用である。ただし、皮膚生検を解釈する際には臨床所見との照合が必要である。その理由は Lupus の亜型や他疾患との重複があるからである。本症例で見られた真皮表皮境界部の液状変性は SLE の典型像であるが、薬疹や多形性紅斑などでも生じうる。またムチンの沈着は他の膠原病やムチン沈着症でも生じる。

蛍光抗体直接法は別名 lupus band test と呼ばれ、SLE 患者の 50-70% で IgG・IgM・C3 の線状・顆粒状沈着が見られる。この所見があれば SLE が示唆されるが、現在では感度・特異度共に高い血清学的検査に代わりつつある。本症例での組織所見および免疫染色での所見は SLE の典型例であり、他の疾患を考える余地はほとんどない。

SLE 関連の自己抗体検査も行われ、抗核抗体 (Homogeneous Pattern)・抗 dsDNA 抗体高値が認められた。抗 Smith 抗体・Ro 抗体・La 抗体・RNP 抗体・Scl-70 抗体・lupus anticoagulant は陰性だったが、ELISA にて Jo-1 抗体は陽性であった。抗核抗体と抗 ds-DNA 抗体の著明な高値・低補体血症・2 型 cryoglobulin 血症より活動性 SLE が示唆される。IgG・IgM 型抗カルジオリピン抗体価が高値なので、血管障害のリスクが高いと考えられる。

【その後の経過】

入院 7 日目より経口 prednisone 60mg/日が開始された。翌日には下熱して嚥下痛は軽快し、患者よりやや元気が出てきたとの発言も見られた。ところがその日の午後、タバコを吸いに外来棟へ降りた直後に心臓発作が起し、蘇生にも反応しなかった。家族の同意の基に剖検が行なわれた。

【剖検所見】

外表検査では顔面及び胸部に皮疹を認めた。心臓は拡大しており重さは 548g。両心房・心室の肥大と拡張を認める。冠動脈の硬化は著しく、LMT・LAD・LCX・RCA それぞれ 80-90%閉塞している。Nitroblue tetrezolium 染色では円周性の急性内膜下梗塞と考えられたが、顕微鏡では確認できなかったことから死亡する 12 時間までに生じた病巣と考えられる。左心室では斑状の繊維化と代償性の心筋肥大があり、陳旧性の梗塞と思われた。Libman-Sachs 心内膜炎に特徴的なフィブリン沈着が両心室および僧帽弁の心房側に見られたが、炎症細胞の浸潤はなかった。

右下葉の巣状気管支肺炎・急性肺水腫・少量の両側胸水が認められた。中程度の肺血管では血管炎が認められ、炎症像のない細小血管でも血管壁のヒアリン肥厚があり内腔は狭窄していた。これらの肺動脈損傷が右室肥大につながったものと考えられる

重度のループス腎炎に相当する所見もあった。Acid-Schiff 陽性で均質の好酸性物質が、毛細血管係蹄・Bowman 嚢・尿細管基底膜へ沈着していた。免疫染色では IgG・IgM・IgA が沈着しており、間質や尿細管周囲の毛細血管にも同様の所見があった。電顕では顆粒状の electron dense deposit がメサングウム・内皮細胞下・上皮細胞下に存在し、fingerprinting として知られている曲線状の明暗のパターンが見られた。これらは SLE に特徴的な所見である。

腋窩・縦隔・傍気管・後腹膜リンパ節は著明に腫脹していた。リンパ節腫脹は SLE 患者の 2/3 でみられ、リンパ腫との鑑別が必要となる。顕微鏡では広範囲の壊死を背景にリンパ球・組織球・免疫芽球が混在している像が見られた。リンパ節の壊死像は SLE で見られることが多い。また紫色のヘマトキシリン体はループスリンパ節炎に特徴的である。

【まとめ】

本症例で認められた SLE の主症状は以下の通り。

ループスリンパ節炎・ループス腎炎・肺血管炎・Libman-Sachs 心内膜炎・皮膚症状
また冠動脈硬化が著しく、急性心筋梗塞を認めた。

【解剖学的診断】

皮膚症状・ループス腎炎・ループスリンパ節炎・肺血管炎を伴う SLE
冠動脈硬化による急性心筋梗塞

表1 SLEの分類基準（アメリカリウマチ学会）

| | 基準項目 | 定義 |
|-----|-------|---|
| 1. | 頬部皮疹 | 頬隆起部状の慢性紅斑。鼻唇溝には出ない傾向 |
| 2. | 円板状皮疹 | 隆起した紅斑，角化鱗屑，毛嚢塞栓を伴う。 |
| 3. | 日光過敏 | 日光暴露による異常反応としての皮疹。 |
| 4. | 口腔潰瘍 | 通常は無痛であることが多い。 |
| 5. | 関節炎 | 2領域以上の非破壊性関節炎 |
| 6. | 漿膜炎 | a.胸膜炎, b.心外膜炎 |
| 7. | 腎障害 | a.尿蛋白 >0.5g/day または >3+, b.細胞円柱 |
| 8. | 神経障害 | a.痙攣, b.精神症状(共に他の誘因がないもの) |
| 9. | 血液異常 | a.溶血性貧血, b.白血球<4000/ μ l(2回以上) c.リンパ球<1500/ μ l(2回以上) d.血小板<10万/ μ l(薬剤によらない) |
| 10. | 免疫異常 | a.抗二本鎖DNA抗体, b.抗Sm抗体 c.抗リン脂質抗体:抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラント, 梅毒反応擬陽性 |
| 11. | 抗核抗体 | 蛍光抗体法による。 薬剤性ループスによるものは除外する。 |

* 4項目以上なら SLE と診断する

～SLEの疫学いろいろ～ (厚労省データ+UptoDate)

患者数：日本全国で2-4万人と推定される。2003年度では総数23469人(新規946 男154 女792)

発病率：10万人当たり10-100人

関連因子：地方よりも都市部に多い。

ヨーロッパ系よりもアジア人・アフリカ系アメリカ人・ヒスパニックに多い。

初発が早い、あるいはエストロゲン含有薬を服用している女性では発病頻度が高い。

男女比：小児期 3:1 成人 7-15:1 高齢者 8:1 と発症年齢により差がある。

男性のSLE：腎障害・皮疹・関節痛・CNS症状などの頻度は変わらないが、光線過敏症は少なく、漿膜炎の合併が多い。発症は高齢で、死亡率も高い

担当者のコメント

発熱・倦怠感・全身のリンパ節腫脹・筋肉痛より、まずはウイルス性を筆頭とした感染が疑うが、主要な病原は入院後の検査で否定されている。ただし経過の長い消耗性疾患で乾性咳嗽・肺異常陰影を認めることから、結核は考慮すべきではないのか？不明熱の鑑別としては次に悪性腫瘍が浮かぶ。嚥下困難より咽頭喉頭・食道の悪性腫瘍も考えられるが、皮疹・腎障害を統一的に説明するのは難しく、やはり悪性リンパ腫に軍配が挙がる。NEJMでは「皮疹が稀」と述べているが、菌状息肉症をはじめとする皮膚悪性リンパ腫なら中高年発生の皮疹・消耗性を説明できるのではないかと考えた。またゆっくり進行する筋力低下からは皮膚筋炎も疑われる(ただし腎障害とはあわない。)様々な症状を呈しているが、不明熱の鑑別として考えると分かりやすかったのかもしれない。

自己免疫＝女性という固執的発想から脱却できたか??