

Case 4-2010: A 53-Year-Old Man with Arthralgias, Oral Ulcers, Vision loss, and Vocal-Cord Paralysis  
(N Engl J Med 2010;362:537-46)

プロブレムリストに挙げたとおり、関節痛、舌潰瘍、声帯麻痺、発熱など長い経過で様々な症状が出現した。さらに、この症例での問題点として、彼が18カ月にわたり10人以上の専門医の診察を受け、それにもかかわらず原因が分からないまま対症療法と思われるものを受けていたことがあげられる。免疫抑制薬も投与されており、病歴を考えると経過中の投薬による医原性の変化も考慮に入れる必要がある。

【鑑別診断】

●アミロイドーシス

もっとも緊急性を要する鑑別。尿中 BJP は免疫グロブリン軽鎖のモノクローナルな増殖が検出されたことを意味する。アミロイドーシスはこの軽鎖ポリペプチドの一部が組織に沈着して起こる。さらにアミロイドーシスによる巨舌が今回の舌潰瘍と関連した可能性もあり、他の臨床症状もアミロイドが血管壁への沈着で説明しうる。しかし患者は M タンパク陰性であり CT 上の異常もなく骨髄生検でも 5%の形質細胞しか検出されなかった。

●SLE

ANA 力価の上昇、胸膜心膜炎、血球減少などの臨床所見から SLE が考えられる。ANA は当初陰性であったが、炎症性関節症状から患者は etanercept(TNF- $\alpha$  antagonist)による治療を受けておりこれが彼の自己免疫性の様々な症状を引き起こした可能性がある。すなわち Drug-induced lupus である。さらに、DIL により免疫グロブリン軽鎖が過剰に産生されて BJP が検出されたとも考えられる。しかし DIL は通常皮膚発赤、関節炎、漿膜炎などの軽度な異常所見を呈するので DIL だけですべてを説明することはできないだろう。

<ちなみに>

Procainamide, hydralazine, penicillamine, minocycline, INH, methyldopa, quinidine, chlorpromazine, diltiazem, anti-TNF などで。検査では 95%で抗ヒストン抗体陽性。補体、抗 dsDNA、Sm などは正常が多い。

●RA

Seronegative の関節リウマチの可能性も考えられる。全身関節痛、近位・遠位関節炎は RA に一致する所見である。しかし seronegative RA ではこれほどひどい関節外症状をきたすことはまれである。血管炎などの関節外 RA は破壊性関節炎が出現して何年もたって初めて出現することが多く、また RF も環状シトルリン化ペプチドも陰性の症例では普通起こらない。

●ベーチェット病

ベーチェット病は口腔内潰瘍、外陰部潰瘍を特徴とする。また中心網膜動脈・静脈閉塞などの血栓性エピソードや、ぶどう膜炎など、眼症状も引き起こす。口腔内潰瘍と眼症状の点からベーチェットがありえそうだが、口腔内潰瘍の性質が今回はベーチェットらしくない。すなわち、通常ベーチェット病では浅いアフタ性潰瘍が見られるのだが今回の症例ではより深く大きな潰瘍だったことである。またベーチェット病のアフタ性潰瘍は舌だけでなく口腔粘膜や軟口蓋にも発生するのが通常である。さらに、中心網膜動脈閉塞がベーチェット病のより古典的な症状を伴わずに出現したというのもベーチェットらしくない理由の一つである。

●ウェゲナー肉芽腫症

ウェゲナー肉芽腫症もこの患者で見られたような口腔内潰瘍を引き起こしうる。中心網膜動脈閉塞、声帯病変も起こしうる。しかしより一般的な眼病変は強膜炎と眼窩偽腫瘍で、より古典的な喉頭気道病変は喉頭蓋下狭窄である。このような長い経過中にウェゲナーの腎、肺、副鼻腔症状が出てこず ANCA 陰性であるというのもウェゲナーらしくない。

●巨細胞性動脈炎

大中血管の巨細胞性炎症である巨細胞性動脈炎が最後の鑑別である。頭頸部の血管を巻き込みやすい。年齢的

には 53 歳と若い方だが、彼の筋骨格症状が **polumyalgia rheumatic** リウマチ性多発筋痛症であるならば巨細胞性動脈炎の診断は確からしいといえるだろう。リウマチ性多発筋痛症では通常肩、腰といった近位部を巻き込み巨細胞性動脈炎の約 50%に合併する。この患者の場合、突然発症で、ステロイドに劇的に反応する点、また早朝の症状が強い点がリウマチ性多発筋痛症を示唆する。この患者では近位だけでなく遠位関節にも痛みなどの症状が見られたが、リウマチ性多発筋痛症では初期に遠位症状を発症することも多い。

巨細胞性動脈炎に関連する失明は、後毛様体動脈による虚血性視神経症を原因とすることが最も多い。しかし失明したうち 8%の患者では中心網膜動脈閉塞を原因とする。舌潰瘍も声帯麻痺による嗄声も数は多くないが報告されている。

この患者は感覚性難聴、発熱、側頭上顎関節痛、**Brown** 症候群（上斜筋の腱病変による複視）を合併したがどれも巨細胞性動脈炎と関連のあるものである。このうち側頭上顎関節痛は組織陽性の巨細胞性動脈炎において最も **PPV** が高い症状である。巨細胞性動脈炎では幻覚も起こることが知られているが、この患者の **ophthalmic migraine**（頭痛が起こらないで一過性の無痛の視覚症状が現れる）もそれと関連があるのかもしれない。

### 【その後の経過】

舌潰瘍と側頭動脈組織の生検が行われた。

舌潰瘍からは真菌感染・血管炎・アミロイドの病理所見は見つからなかった。側頭動脈組織（前医で採取済み、ある病理医は「巨細胞性動脈炎の所見はない」、もう一人は「治癒した動脈炎」と解釈した）を再度見たところ、特異的ではないものの内膜肥厚と癒痕形成を認めた(Fig3A)。さらに詳しく見るために免疫組織染色を行ったところ多数の **CD68+**マクロファージが動脈壁内に存在し、外膜には **CD3+**リンパ球も散見された。巨細胞自体は認めなかったもののこの炎症性変化は活動性の巨細胞性動脈炎に一致する所見である。

巨細胞性動脈炎に対する生検診断でコンセンサスの取れている診断基準などは現在存在しない。生検陰性となる巨細胞性動脈炎の例は **Table2** に示されるとおりである。よって、巨細胞性動脈炎の診断において最も重要になるのが **History** である！病歴で巨細胞性動脈炎を疑い生検陰性だった場合は、**CD68+**染色などを行いより詳しく組織を見ていくことが必要かもしれない。

巨細胞性動脈炎の診断がついたため、**prednisone** の減量を 1 6 週間にわたり **10mg** まで行った。さらに一月 **1mg** のペースで減量を続けている。今は一日 **8mg**、さらにアスピリン **325mg** 投与を行っている。

眼科医である彼はまだ診療活動は続けているが、左の視野中心部の視野欠損がいまだ続いているので手術は行っていない。声帯に関しては言語療法を行い処置も受けている。耳鳴や倦怠感は依然あるが無視できる程度となった。

7 ヶ月後に尿所見を再びとったところ、はじめ認めていた **BJP** はなくなっていた。はじめから **Free kappa light chain** も **ANA** 力価は減少傾向にあったので、やはり、薬剤誘発性ループスでおそらく **etanercept** を原因とするだと考えられる。

Reason	Explanation
Inadequate length of biopsy specimen	Experts recommend a minimum of 2 cm in length for temporal-artery-biopsy specimens <sup>35,36</sup> ; in clinical practice, the length of artery obtained is often shorter. <sup>37</sup>
Skip lesions	Skip lesions occur in giant-cell arteritis, increasing the likelihood of sampling error. <sup>38</sup>
No performance of a biopsy on the involved side	Discordance between sides has been estimated to occur in 10 to 20% of patients <sup>39-41</sup> ; the physical examination is normal in up to one third of patients with biopsy specimens that are positive for giant-cell arteritis <sup>42</sup> and is therefore imperfect as a guide to the biopsy site.
Lack of involvement of temporal arteries	The prevalence of temporal-artery involvement among patients with large-vessel giant-cell arteritis has been estimated to be as low as 56%. <sup>43</sup>
Performance of a biopsy of the portion of the vessel with a palpable pulse (i.e., a segment more likely to be normal)	Skill and experience are required to identify potentially abnormal vessels in situ; inexperienced surgeons are more likely to identify and perform a biopsy of a pulsatile artery, which is easier to find and more likely to be normal than a nodular, pulseless vessel.
Incorrect pathological interpretation	Substantial variability of opinion exists among pathologists with respect to the characteristic histopathological features of giant-cell arteritis; pathologists sometimes disregard lymphoplasmacytic infiltrates in the adventitia, which may be the earliest histopathological finding in giant-cell arteritis.
Incomplete pathological evaluation	No consensus exists among pathologists with regard to the processing of temporal-artery-biopsy specimens, and in some cases substantial portions of the artery remain in paraffin blocks.