

【鑑別疾患を考える前に】

精神症状の原因

精神症状 (altered mental status) といっても、意識障害を含む広い概念です。

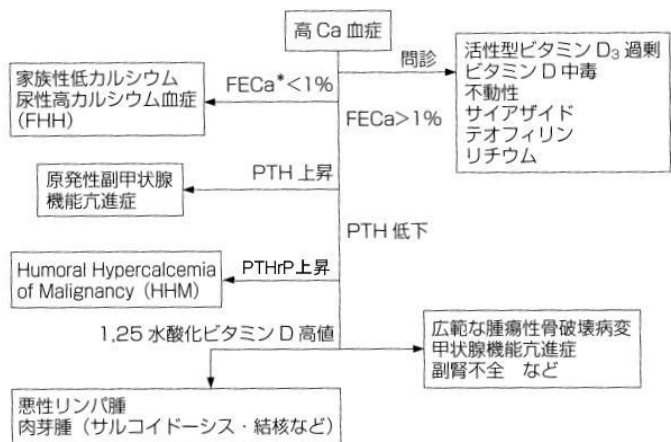
電解質・血液の異常	低/高血糖、低/高 Na 血症、低/高 Ca 血症、低酸素状態、高 CO ₂ 血症、高アンモニア血症 (高度な便秘など?)、肝性脳症、高尿素血症、一酸化炭素中毒
脳外科的疾患	脳血管障害 (脳梗塞、TIA)、くも膜下出血、頭部外傷 (硬膜外、硬膜下血腫)、脳腫瘍、脳浮腫
感染症	脳膿瘍、脳炎
循環障害	大出血、敗血症、心筋梗塞、うっ血性心不全、心室性不整脈 (VF など)
神経精神病	うつ、認知症、てんかん、せん妄、双極性障害、急性精神病
内分泌疾患	甲状腺機能低下症、副腎不全、下垂体不全
薬剤	アルコール離脱/中毒、その他の薬物 (ヘロインなど)
その他	脱水、低体温

この中で、身体所見、検査所見と合致するのは 高 Ca 血症、高アンモニア血症、脳浮腫。

高 Ca 血症の原因

高濃度の Ca は神経と筋を阻害し、意識低下やうつ状態、近位筋優勢の筋力低下を起こす。また、心臓では QT 短縮を起こす。その他、消化管ではガストリン分泌を促進して潰瘍が生じ、消化管の Cajal 介在細胞の活動が低下するため、悪心・嘔吐や便秘を引き起こす。腎臓では、尿濃縮能を低下させ、多尿、脱水を引き起こす。

PTH の作用過剰	原発性副甲状腺機能亢進症 (腺腫、Li などの薬剤も含む)、PTHrP 産生腫瘍
骨吸収の亢進	悪性腫瘍の骨転移、長期臥床、甲状腺機能亢進症、ビタミン A 中毒
活性型ビタミン D ₃ 作用過剰	Vit D 過剰摂取、肉芽腫性病変 (サルコイドーシス、結核)
Ca の再吸収亢進	サイアザイド系利尿薬、家族性低 Ca 尿性高 Ca 血症 (FHH)



*FE Ca (%) = uCa/uCr × sCr/sCa × 100

高カルシウム血症の鑑別診断

本症例では、急性に発症した高 Ca 血症なので、FHH は否定的。PTH ↓だが、血液検査で PTHrP ↑となっていて、腫瘍が関係している可能性がある。1, 25-OH vit D は計られていないが、肺門リンパ節が腫れているためサルコイドーシスも鑑別にはあがる。しかし、全身のリンパ節腫脹があること、結節性紅斑など他にサルコイドーシスを示唆する特異的な所見はない。

・実は、悪性腫瘍の 20% 程度に高 Ca 血症が発症すると言われていて、悪性腫瘍を示唆することもある。

リンパ節腫脹

主な原因としては、以下のものが挙げられる：

- 炎症性腫脹** 局所性 細菌感染症、結核、梅毒、野兔病、真菌症、猫ひっかき病。サルコイドーシス
 全身性 伝染性単核症、麻疹、風疹、流行性耳下腺炎
- 腫瘍** 悪性リンパ腫 Hodgkin、非 Hodgkin リンパ腫 (MALT、濾胞性、diffuse large B-cell など)
 リンパ腫/白血病 Burkitt リンパ腫、成人 T 細胞白血病
 その他、白血病と固形腫瘍のリンパ節転移・浸潤
- アレルギー・膠原病** 薬物アレルギー、関節リウマチ、SLE。

本症例では、頸部～単径のリンパ節が全般的に腫れていて、局所的な感染である可能性は低い。また、vital も全身性の感染症は示唆しない。炎症の sign が無いにもかかわらず白血球が増加しているため、血液腫瘍を疑う必要が出てくる。

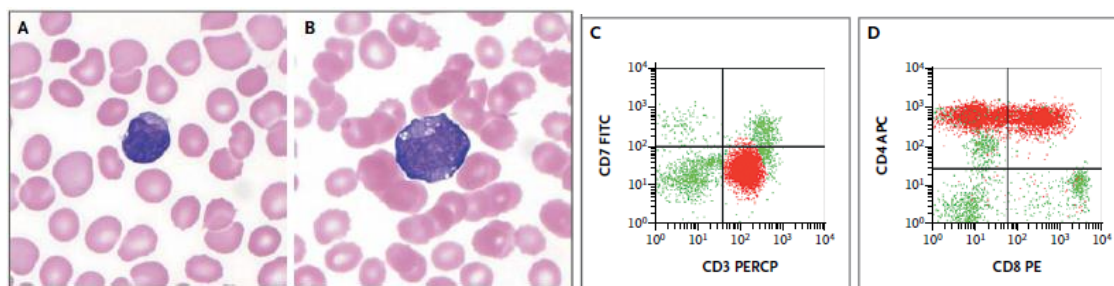
【診断的手技】

①末梢血標本の観察 ②末梢血の flow cytometry ③骨髓生検

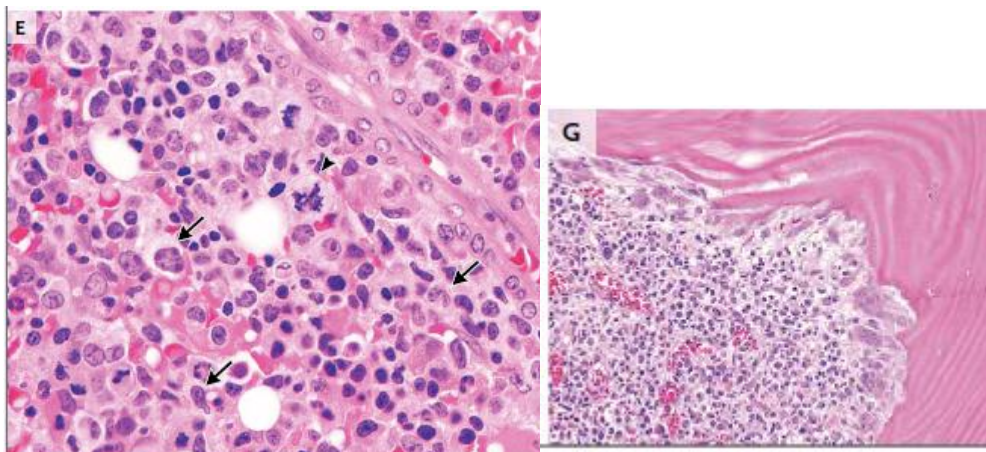
因みに、他院の“特殊な検査”も flow cytometry で、“免疫学的な異常を示す T 細胞が確認”されていた。

【Pathological Discussion】

患者の末梢血塗沫標本では、核の形が不整で、核小体が明確な異型リンパ細胞が認められた (図 A、B)。末梢血の flow cytometry を行ったところ、CD 2(+), CD 3(+), CD 5(-), CD 7(-), CD 8(±)の細胞集団が認められ (図 C、D)、白血病の要素を持つ T 細胞系腫瘍と矛盾しない所見だった。



骨髓生検では cellularity が 95%と高く、末梢血の異常細胞に形態的、免疫的に細胞が認められた (図 E)。更なる免疫学的検査で、CD34(-)、TdT(-)、CD1a(-)、CD25(+)であり、ATL、又は hairy cell leukemia と矛盾しない結果であった。また、骨髓内の破骨細胞の増多も認めた (図 G)。その後、Immunoassay で、HTLV-I に特異的な HTLV 抗原との反応パターンを確認した。



【確定診断】

成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL、又は adult T-cell leukemia- lymphoma:ATLL)

レトロウイルスである HTLV-I (human T-cell lymphotropic virus type 1)が CD4 陽性 T 細胞に感染して、単クローン性に増殖した腫瘍である。

HTLV-I は日本の南西部で感染率が高いことが (国試的に) 知られているが、カリブ海、南アメリカの北西海岸部 (コロンビア、エクアドル、ペルー)、西アフリカ、イラン北東部で流行していて、その他アボリジニとイヌイットの間でも高い感染率が見られる。主に母乳を介して感染が起こるが、性行為、輸血、薬物使用でも感染が起こる可能性がある。世界中で 2000 万人が HTLV-I に感染しているが、そのうち 4~5% の人が 30~50 歳の時に ATL を発症する。

Acute	Chronic	Smoldering	Lymphomatous
Approximately 60% of cases	Approximately 15% of cases	Approximately 5% of cases	Approximately 20% of cases
Circulating malignant cells, lymphocytosis	Stable, moderate lymphocytosis	No lymphocytosis	Absence of circulating malignant T cells
Tumor lysis	Minimal lymphadenopathy	Skin lesions	Hepatosplenomegaly
Hepatosplenomegaly	Skin lesions	Possible leukemic transformation	Hypercalcemia
Lymphadenopathy	Normal calcium level		Organ and skin involvement
Hypercalcemia			Constitutional symptoms
Possible central nervous system involvement			
Immunosuppression (opportunistic infections)			
Skin lesions			

ATL には急性型 (acute/leukemic)、リンパ腫型 (lymphomatous)、慢性型 (chronic)、くすぶり型 (smoldering) の 4 つの分類があり、症状が異なる (Table 2 参照)。くすぶり型と慢性型は生存期間がそれぞれ 5 年以上、2~3 年であるが、リンパ腫型と急性型は 5~9 ヶ月と予後不良である。

白血球が増え、CD4 (+)、CD25 (+) の“花弁状の”分葉を持つ異常 T 細胞 (flower cell) が末梢血に現れることが特徴的である (骨髄には少ない)。また、白血病の中では珍しく高 Ca 血症をおこしやすい (80%) が、これは異常 T 細胞が PTHrP と IL-1 α を分泌することや、RANKL を持っているため、破骨細胞を活性化するからだと言われている。

他の所見としては：

- ・腫瘍崩壊症候群 (腫瘍細胞が壊れることで \uparrow LDH、 \uparrow 尿酸、 \uparrow P、 \uparrow K、)
- ・皮膚や肝臓、脾臓の腫脹 (異常リンパ球が浸潤するため)

一般的には、PCR や Southern blot により HTLV-I プロウイルス DNA を証明することが確定診断となる。

【Discussion of Management】

くすぶり型と慢性型は、経過観察。症状が進行するか、急性型またはリンパ腫型に移行したら、治療を行う。

随伴症状への対処

- ・高 Ca 血症に対し大量輸液と furosemide、calcitonin、bisphosphonate など。
- ・腫瘍崩壊症候群に対しては、allopurinol などで対処する。
- ・骨破壊、高 Ca 血症、急激に進行する脾腫による痛みに対しては、NSAIDs やオピオイドで対処する。

化学療法

Cyclophosphamide、doxorubicin、vincristine、prednisone (CHOP 療法) が一般的。日本では、これに ranimustine、vindesine、carboplatin を加えた LSG 15 療法も行われている。更に etoposide を加えた治療計画 (VCAP-AMP-VECP 療法) が日本で 2007 年に発表されたが、完全寛解を得られる率が上がったものの、生存期間は伸びていない。

治療抵抗性の T 細胞系腫瘍には pralatrexate (抗葉酸)、romidepsin (histone deacetylase 阻害)、denileukin difitox (ジフテリア毒素+IL-2)、alemtuzumab (抗 CD52 抗体)、zidovudine/ヒ素+interferon といった治療法が開発されている、又は開発の途中である。

骨髄造血幹細胞移植

部分寛解が得られている若年者に対しては、造血幹細胞移植が行われる。移植前の化学療法+放射線 (放射線の ATL への効果はまだ証明されていない)、移植後の GVHD 的効果で異常リンパ球の排除が期待できる。

【本症例の治療経過】

診断確定後、CHOP 療法を 6 サイクル施行し、同時に高用量 methotrexate を CNS に予防的に投与した。1 サイクル後、精神症状、高 Ca 血症、腹痛は消失した。レジメン終了後、骨髄生検で残像病変が 2% 以下になっていて、CT 上リンパ節腫脹と脾腫は消失していた。更に ifosfamide, carboplatin, etoposide による化学療法を 2 サイクル施行した。

その後、部分寛解が得られたため骨髄移植の準備を始めたが、化学療法終了 3 週間後に Ca が 16g/dl と高値になり、移植をあきらめた。Etoposide、methylprednisolone、cytarabine、cisplatin (ESHAP) によるサルベージ療法を試みたが、10 日後に再燃。他の治療法も試したが治療終了後の再燃が続き、入院から 9 ヶ月後に亡くなった。