

Case 1-2016:

An 18-Year-Old Man with Fever, Abdominal Pain, and Thrombocytopenia
(N Engl J Med 2016; 374:264-274)

【鑑別診断】

➤ **感染症**

若い男性の発熱で最も考えられる原因である。時系列に関して、また抗菌薬で症状が改善した所も今回の症例は感染症と矛盾しない。感染症を疑って行った検査とその結果は以下の通りである。

- 血液検査：Table.1 の通り。末梢血塗抹標本も作成したが特記事項なし。
- 血液培養・尿培養：陰性
- 各種ウイルス検査（インフルエンザ、RS、アデノ、パラインフルエンザ、EB、CMV）：全て陰性
- 結核・性感染症検査（2ヶ月前）：全て陰性
- 下腹部エコー：腎臓、陰嚢は正常所見。腫脹した外腸骨リンパ節を複数認め(0.8cm, 0.7cm)、不明瞭・不均質な領域を膀胱の左に認めた。
- 腹部・骨盤 CT・MRI：CT では左腸腰筋の前の後腹膜に沿って不明瞭な低吸収域があった。肝脾腫なし。MRI では傍大動脈、左総腸骨、左外腸骨リンパ節の中心部に壊死が認められた。

以上より、患者の腹部症状や画像所見を説明するには腹腔内感染、漿膜炎なども考えられる。だが、各種細菌やウイルス検査で全て陰性を認め、結核でも説明可能な症状が多いが、IFN γ の検査結果が陰性であったので除外される。抗菌薬に対する反応性が良く、症状がすぐに改善してしまったので原因の特定は困難であると考えられる。

➤ **悪性腫瘍**

若年で発熱、リンパ節腫長、血球減少をきたすと考えられるのは悪性リンパ腫である。だが、血沈が亢進していなかったこと、症状がすぐに収まったこと 画像所見（特にリンパ節）などから否定的であると考えられる。これだけで悪性リンパ腫を除外することはできないので、末梢血フローサイトメトリーを行って悪性リンパ腫を **rule out** すべきだと考えられる。

また、陰嚢痛に関しては悪性腫瘍の可能性も考えられるが、画像診断的には陰性であり、

痛みの原因は外傷性のものだと考えられる。

➤ **炎症性疾患**

隠れた自己免疫性疾患あるとすると、発熱や汎血球減少などから Still 病か SLE などが考えられるが、これらの疾患を診断するにはその他の所見が乏しい。また、抗核抗体検査は陰性であったので考えにくい。

✓ ここで一度検査結果の特徴的な項目に注目する！

この患者の L/D に関して注目すべき点は CRP とフェリチンである。

- CRP は高値であったが、血沈は正常であった。この2つはどちらも炎症を反映する所見であるが、その間に解離が認められるのはどのような場合だろう？ ある研究では CRP と血沈の解離の最も頻度の高い原因は消化器・尿路感染症であり、次いで炎症性疾患であると報告している。悪性腫瘍はこれによって否定的になる。
- フェリチンが異常高値である。このレベルで上昇するということはマクロファージ活性が上昇していることを意味し、全身性炎症性疾患を疑う所見である（例えば、Still 病、急性・慢性炎症性疾患、肝・腎不全、溶血性貧血、造血器腫瘍、血球貪食症候群など）。

✓ かなりしぼれてきたので最終診断に移りましょう！

➤ **血球貪食症候群(Hemophagocytic Lymphohistocytosis; HLH)**

【血球貪食症候群とは！！】

- ✓ 進行が急速で致死率の高い疾患である。
- ✓ 骨髄塗抹標本にてマクロファージによる全血球系統の貪食像を認める。
- ✓ 診断のための検査と同時に、原因疾患の検索も進める。

疾患の概要：原因により、原発性血球貪食症候群、ウイルス関連血球貪食症候群、リンパ腫関連血球貪食症候群などに分類される。きわめて重篤な死に至る疾患であり、迅速な診断と適切な治療を要する。全身性の炎症症状を反映し、遷延する発熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、皮疹などの症状が現れ、重篤化すると中枢神経症状、呼吸不全、DICやMOFを生じる。確定診断が困難な場合もあるが進行が早いため、臨床所見から強く疑う場合には診断基準を満たさなくても治療を開始するべきである。また治療中断によって再燃する場合には造血幹細胞移植も考慮する。

診断に役立つ臨床所見：末梢血は汎血球減少を示し、生化学検査ではAST, ALTが上昇する 경우가多く、LDHの上昇、フェリチン、中止脂肪(TG)の上昇が認められる。

血球貪食症候群は Table.2 の 8 つの項目による臨床診断的疾患である。この患者は、発熱、血球減少、TG 上昇、フェリチン上昇を認めた。脾腫は認めなかったが、それは今回急性の経過で発症したからだと考えられる。この症例では発症年齢が 18 歳ということで、後天性血球貪食症候群が考えられ、これは感染（特に EBV）、悪性腫瘍（特に悪性リンパ腫）、自己免疫性疾患などがきっかけで起こるが今回原因は特定されなかった。

確定診断のためには以下の検査は今後必要であると考えられる。

- 血清 CD25 測定、骨髄生検（血球貪食症候群の診断基準）
- 末梢フローサイトメトリー（悪性リンパ腫の rule out）

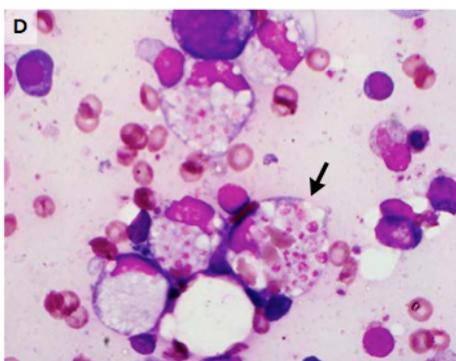
Criterion	Present in This Patient
Fever	Yes
Splenomegaly	No
Cytopenia	Yes
Hypertriglyceridemia, hypofibrinogenemia, or both	Yes
Fasting triglyceride levels >3 mmol/liter	Not measured
Fibrinogen level <1.5 g/liter	No
Ferritin level >500 ng/ml	Yes
Soluble CD25 level >2400 U/ml	Not measured†
Decreased or absent natural killer cell activity	Not measured
Hemophagocytosis in bone marrow, central nervous system, or lymph nodes	Not evaluated†

* At least five of the eight criteria must be present for a diagnosis to be established.⁵

【臨床診断】

血球貪食症候群

【病理所見】



骨髄生検の結果は、患者の年齢相応の細胞密度であり、全血球系統の細胞が認められ、造血器腫瘍を疑う所見は認められなかった。細胞質に空胞を認めるマクロファージが認められ、中には赤血球、血小板、顆粒球を貪食しているものも認められた。血球貪食症候群に一致する所見である。

【治療方針と転機】

抗生物質投与後、患者の状態は劇的に改善し、腹痛・陰嚢痛・熱が消失し肝機能も正常化した。7日間抗生物質の静脈投与を行った後、アモキシリン・クラバン酸を処方して退院し、外来フォローとなった。その後2年間特に再発もなく過ごされた。

【最終診断】

原因不明の血球貪食症候群

本日の学習項目

- ✓ 発熱・腹痛の鑑別診断
- ✓ 血球貪食症候群について

参考文献：

超・入門 臨床血液内科アトラス 南江堂

Up to date: hemophagocytic lymphohistocytosis