

Case 40-2014

A 57-Year-Old Man with Inguinal Pain, Lymphadenopathy, and HIV Infection

(N Engl J Med. 2014 Dec 25;371(26):2511-20)

【鑑別診断】

今回は特にリンパ節腫脹に注目する

リンパ節腫脹の鑑別としては以下の特徴が大事

・部位 ・サイズ ・圧痛の有無 ・持続日数 ・性状 (硬い, 弾性, 可動性, 波動, 化膿性など)

特に重要なのは部位¹とサイズ

Inguinal

Benign reactive (especially in shoeless walkers)
Malignancies: Hodgkin disease, non-Hodgkin lymphoma, melanoma, squamous cell carcinoma of the penis and vulva, anal cancer
Infections: cellulitis, venereal diseases

Abdominal

Malignancies: metastatic adenocarcinoma (including gastric), non-Hodgkin lymphoma, transitional cell carcinoma of the urinary collecting system, chronic lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia, Hodgkin disease (rarely mesenteric)
Tuberculosis

サイズに関してはカットオフに関する明らかな基準はないものの、2cm を超える腫脹では悪性の可能性が増大すること²や 1.5cm×1.5cm を超えるリンパ節では肉芽腫性病変や悪性腫瘍が疑われること³が言われている。

また、圧痛があることは感染症や炎症性疾患を示唆し、圧痛のない硬いリンパ節は悪性腫瘍を示唆するとも言われているが、腫瘍性リンパ節内に出血が流れ込んだ場合に痛みを生じることや、痛みの個人差があることから、信頼できる身体所見とはいえない。

もう 1 つ注目すべきなのが CD4 陽性リンパ球数である。CD4 陽性リンパ球数が 200/mm³ を下回ってくると、明らかな免疫不全の症状を呈し、TB, HSV, 帯状疱疹などの過去の感染の再活性化や、mycobacterium、真菌感染、non-Hodgkin リンパ腫などのリスクが上がる。

今回の症例では ART によりコントロールは良好で、現在の CD4 陽性リンパ球数は 250/mm³ であることから、むしろこうした日和見感染や悪性腫瘍の可能性は低くなると言っている。

反応性 (良性) リンパ節腫脹…反応性リンパ節腫脹は、未治療の HIV 感染患者で主に鼠径部に頻発する。しかし、この患者は ART 導入後でコントロール良好であること、リンパ節のサイズが 1.5cm×1.5cm を超えていること、40 歳以上の患者では 40 歳以下の若年に比べて、腫瘍性または肉芽腫性のリンパ節腫脹である確率が 20 倍であることから否定的である。

腫瘍

リンパ腫…HIV 感染のある患者では non-Hodgkin リンパ腫や Hodgkin リンパ腫のリスクが上がる。しかし、リンパ腫の発病率は ART 導入後に低下すること⁴、肝脾腫を含めた諸症状が急速進行性に拡大していること、各血球数が正常範囲に近いことから否定的である。

¹ Thomas M. Mayo Clin Proc. 2000;75:723-732

² Henry M, Kamat D. Clin Pediatr (Phila) 2011;50(8):683-7

³ Pangalis GA. Semin Oncol 1993;20:570-82

⁴ Yanik EL, et al. Clin Infect Dis 2013;57:756-64

Table 2. Differential Diagnosis of Lymphadenopathy in This Patient.

Cancer

- Non-Hodgkin's lymphoma
- Hodgkin's lymphoma
- Kaposi's sarcoma
- Castleman's disease
- Anal cancer
- Metastatic carcinoma
 - Genital cancer
 - Melanoma
 - Neuroendocrine tumor (Merkel-cell carcinoma)

Infection

Bacterial

- Bartonellosis
- Syphilis
- Lymphogranuloma venereum
- Chancroid
- Tularemia
- Yersinia pestis* infection
- Staphylococcus aureus* infection
- Streptococcal infection
- Brucellosis

Mycobacterial

- Mycobacterium tuberculosis* infection
- Nontuberculous mycobacterial infection

Viral

- Herpes simplex virus
- Epstein-Barr virus
- Cytomegalovirus
- Human immunodeficiency virus

Fungal

- Cryptococcosis
- Histoplasmosis
- Blastomycosis
- Coccidioidomycosis
- Sporotrichosis

Protozoal (toxoplasmosis)

Other causes

- Immune reconstitution inflammatory syndrome
- Sarcoidosis
- Drug-related hypersensitivity
- Autoimmune disease (systemic lupus erythematosus)
- Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis)
- Kimura's disease
- Rosai-Dorfman disease (sinus histiocytosis)

カポジ肉腫…HHV8 によって引き起こされる。ART 導入により発病率が減少することやこの患者では内臓病変よりも比較的皮膚病変が顕著であることから否定的である。

肛門癌…肛門過形成の既往歴があることから、肛門癌のリスクは上がり、また肛門の腫瘍が鼠径部のリンパ節へと進展することはある。しかし、この患者は肛門の痛み、出血、しこりなどを訴えておらず否定的である。

感染

蜂窩織炎…脚に感染の証拠はない。また、*Staphylococcus aureus* and streptococcal infections により生じたリンパ節腫脹としては、紅斑、化膿、波動などが生じていない。

Yersinia pestis の感染…ノミ、齧歯類や兎によって引き起こされる腺ペスト、黒死病の類。紅斑や浮腫を生じ、圧痛のあるリンパ節腫脹を生じる。汚染された動物への暴露歴がなく、全身性の症状にも乏しい。

野兎病…マダニ、野兎、齧歯類によって引き起こされる *Francisella tularensis* の感染であり、局所のリンパ節腫脹を生じる。汚染された動物への暴露歴がなく、潰瘍性病変もない。真菌感染…リンパ節腫脹を生じることはあるが、この患者には histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis を示唆するような呼吸器症状がなく、sporotrichosis を示唆するような皮膚病変もない。

ウイルス感染…EBV, CMV の感染は HIV 感染者で生じることはあるが、一般的には全身性のリンパ節腫脹を生じる。

Mycobacterium 感染…結核菌はリンパ節腫脹の主要な原因になり、HIV 感染患者には結核感染は起こりやすい。また、mycobacterium によるリンパ節炎ではリンパ節の壊死を呈する点もこの患者には合致する。しかし、結核菌への暴露歴を示す明らかな証拠はない。*M. avium* などの非結核菌感染ではリンパ節腫脹を生じるが、HIV 感染患者においては、CD4 陽性リンパ球数が 50/mm³ を下回った場合に発症することが多く、この患者には該当しない。

猫ひっかき病…猫に引っかかれたり噛まれたりした後の、*Bartonella henselae* への感染。丘疹や膿疱が数週出現し、引っ掻きや咬傷の数週後に片側の局所リンパ節腫脹を生じる（第 8 回の Case16-2015 参照）。腫脹したリンパ節は圧痛があり、膿が出ることもある。HIV 感染患者では細菌性血管腫や肝紫斑病を起こすが、こうした合併症は CD4 陽性リンパ球数が 100/mm³ を下回った患者で生じることが一般的である。この患者はネコに引っかかれたり噛まれたりした覚えがなく、買っているネコは年長であり、bartonella が一般的には子猫によって媒介されることから好発から外

れる。また、猫ひっかき病で一般的な皮膚症状に乏しく、猫ひっかき病で生じるリンパ節腫脹は鼠径部よりも腋窩や頸部の方が出現しやすいことから猫ひっかき病である可能性は低い。

種々の性病…*Haemophilus ducreyi*により生じる下疳では、有痛性の陰部潰瘍や片側の圧痛を伴うリンパ節腫脹を生じ、これはしばしば化膿して「横痃」という状態になる。この患者はこれらの特徴には当てはまらない。鼠径リンパ肉芽腫は *Chlamydia trachomatis* のうち血清型が L1, L2, L3 のものにより引き起こされる。小さな無痛性の陰部潰瘍あるいは紫斑や、波動を伴う片側のリンパ節腫脹を生じる。感染が大腿のリンパ節に及んだ際には、腫脹した大腿のリンパ節が腫脹した鼠径リンパから視覚的に完全に分離する「groove sign」が特徴的である。しかし、この疾患は MSM (men who have sex with men) で圧倒的に起こりやすく、この患者はヘテロセクシュアルであることから否定的である。

梅毒

梅毒は *Treponema pallidum* 感染によって起こり、各病期で様々な臨床症状を呈する。第1期では硬性下疳や非化膿性の所属リンパ節腫脹を生じ、硬性下疳が治癒してから6~8週間後の第2期では全身性リンパ節腫脹や皮膚の紅斑・丘疹を生じる。その後一旦寛解して無症候期になるが、感染から1年間に特に再燃化しやすく、第3期にはゴム腫、大動脈炎、神経梅毒などを生じる。

梅毒によるリンパ節腫脹はどの病期でも出現する可能性があり、非典型的ではあるものの鼠径部の有痛性硬結として出現することもある。また、肝脾腫は第2期梅毒との関連があり、第2期梅毒患者の25%程度が肝機能障害を指摘されている。

ここまでの鑑別を踏まえて梅毒、猫ひっかき病、リンパ腫を念頭に起き、血清反応およびリンパ節生検、リンパ節組織からの培養を行った。

生検結果は悪性腫瘍や菊池病、サルコイドーシスといった炎症性疾患を否定する結果であった。*Mycobacterium* や真菌の培養は陰性、*C. trachomatis*, *Toxoplasma*, *Brucella* などの血清反応も陰性、*B. henselae* の IgG, IgM 抗体も当初は陰性だった。しかし、1週間後 *B. henselae* の IgG 抗体が 1:128 と境界値になり、リンパ節の組織検体を *Bartonella* に対する PCR assay で分析した。リボソームの 16S の RNA 鎖を標的としたプライマーを用いた PCR assay の結果 *T. pallidum* が検出され、梅毒との診断に至った。

【最終診断】梅毒による壊死性リンパ節炎

当初は猫ひっかき病も念頭に置いたエンピリック治療としてアジスロマイシンとリファンピンを使い、リファンピンとリルピピリンの相互作用を考慮して HIV に対する治療のレジメンを変更していた。治療開始1週間後に ALP の高度上昇、AST の中等度上昇を認め、病原体が *B. henselae* である可能性も高まったことから、ペニシリン G の注射へと治療を変更して、病期不明の梅毒としてペニシリン G の注射を3週間継続したところ、鼠径部の痛も消失し、ALP、AST も正常範囲に戻った。3ヶ月後のフォローアップでも症状は完全に消失していた。この時再度性交渉歴について質問したところ、以前の質問では出てこなかった1、2年前の性交渉を告白してきた。また、2年半前に行った梅毒の血清反応が陰性であったことも判明した。

<梅毒について>

日本における梅毒の年間報告数は2011年頃まで500~900例で推移していた。しかし、2012年から徐々に増加し、2014年には1661例(男性1284、女性377)、2015年には2697例(男性1934、女性763)、2016年には4559例(男性3174、

女性 1385) と爆発的な増加を見せていて、特に 20 歳代女性での増加が著しい。また、多彩な臨床症状を呈するために診断が難しく、一方で罹患期間の大部分を無症候で過ごすために感染に気づかないままの患者が多い。梅毒の患者がいきなり受診してくる場合が考えられるので、これからはどの医者も梅毒を見逃すことなく診断できる必要があると思われ、このケースを選んだ。

また、このケースを読んで感じた疑問について東大病院感染症内科の岡本先生にご質問させていただきました。

① 患者の病期や罹患時期はどのように推定すれば良いのか

本文中にも書いてありますが、リンパ節腫脹はどの病期でも起こえます（1-2 期が多いと思いますが）。病期の推定は、（あれば）以前の梅毒検査の時期・値、性交渉歴、臨床症状、RPR の力価から判断します。ただ、臨床的には、神経梅毒を除けば、罹患 1 年以内かどうかで治療が異なることが現実的に重要です。（Benzathine penicillin G 筋注がある国なら）weekly injection を 1 回するか 3 回するか、というマネジメントの違いがあるわけです。実際的には、1 年以内と確定できなければ本例のように、unknown duration となることが多いですね。

② この患者はヘテロセクシュアルと申告している（これが信用できない可能性もある）が、HIV も梅毒もホモセクシュアルがなりやすいイメージがある。HIV や梅毒についての同性間・異性間での疫学の違いや患者の訴えの信憑性について。

ご指摘通り、性交渉歴は必ずしも信用できません。どの程度信用できるかということについて定量的にお答えするのは難しいですね。ただ、疫学的に HIV/syphilis の合併が多いのはアメリカではよく知られています（<https://www.cdc.gov/std/syphilis/stats.htm>）。日本ではどのくらい HIV との合併なのかは私は知りません。その背景としては、HIV と梅毒自体に相補的な関係があること、MSM は肛門性交を行うことが多く、膣性交より HIV の感染のリスクが高いことが知られています。

また、MSM の場合は、異性の場合に比べ、パートナーを見つけにくいので、コミュニティが小さく、その分 STI が増える余地があると想像されます。

ちなみに日本だと梅毒は異性間と同性間が半々くらいです。

<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000131930.pdf>

Take Home Message

- ・リンパ節腫脹は部位とサイズが特に鑑別に重要である。
- ・鼠径部のリンパ節腫脹は性病を示唆するので、性交渉歴などを詳しく聞く必要がある。
- ・梅毒患者は年々増加しており、HIV との合併は多いことから特に性感染症患者では念頭に置いて鑑別する必要がある。