

Case 34-2019: A 16-Year-Old Boy with Jaundice

(N Engl J Med 2019; 381:1763-1772.)

(1) Differential Diagnosis

★毒素により引き起こされた疾患 (Toxin-mediated disease)

急性肝炎および直接ビリルビン高値を呈する青年期の患者では、毒素媒介疾患を考慮する必要がある。
アセトアミノフェンの長期投与はグルタチオン貯蔵量の減少を介して肝炎を引き起こす可能性があるため、アセトアミノフェンの血中濃度が正常だからと言って薬物関連の毒性作用の可能性が除外されとは限らない。しかし、アセトアミノフェンは血算の変化を引き起こさないため、本症例では否定的だ。

まれに、レクリエーションドラッグ「エクスタシー」(3,4-メチレンジオキシメタンフェタミン)の使用により、重度の急性肝炎が引き起こされる場合がある。さらに、患者がニューイングランドの森林地帯に住んでいることを考えると、野生のキノコ *Amanita pantherina* の摂取が原因である可能性があるものの、上記の何れも血球減少を説明できない。

★遺伝性疾患

この症例で重要な点の1つは肝疾患の家族歴であり、これは、遺伝性疾患がこの患者の病気の一因である可能性を示唆している。

2つの家族性疾患 Dubin-Johnson 症候群および Rotor 症候群は、間欠性一過性の直接優位高ビリルビン血症をきたしうる。これらは典型的には特に治療の必要がないほど大人しく、定期的な高ビリルビン血症として現れるが、血球減少や肝酵素逸脱を伴うことは無く、掻痒症も稀である。

Wilson 病は、直接優位の高ビリルビン血症および肝脾腫を引き起こす可能性のある遺伝性疾患だ。しかし、Wilson 病の患者では、肝炎は通常 (患者の母親のように) 自然に消散することなく、またこの患者の祖父で診断された非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) と混同されることもほとんど無い。さらに、骨髄は Wilson 病の患者では影響を受けないため、合理的に除外できる。血中セルロプラスミン濃度は正常であった。

α 1-アンチトリプシン欠損症の MZ 表現型：COPD 歴なしから否定的。

*タンパク質分解酵素を阻害する作用をもつ血中の α 1-アンチトリプシン (AAT) が欠乏することによって、若年性に肺気腫 (肺胞の破壊) を生じ、COPD を発症する疾患。気管支拡張症、肝臓の障害、蜂窩織炎などを発症する場合もある。

★感染

A、B、C 型肝炎ウイルスは血清学的検査で除外された。ただし、EBV、サイトメガロウイルス、パル

ボウウイルス、E型肝炎ウイルス、エンテロウイルス、アデノウイルスなど、いくつかの他のウイルスが急性肝炎を引き起こす可能性がある。急性EBV感染を示唆する抗体は陰性だったが、これらの抗体の検査はしばしば病気の初期段階で陰性である。

肝炎と脾腫を引き起こすことに加えて、EBVは、多くの場合、血球貪食性リンパ組織球症（HLH）の発生を介して、骨髄抑制と関連している。明確な単一の検査がないため、患者が8つの臨床基準のうち5つを満たす場合、HLHの診断となる。この患者は、HLHの2つの基準（脾腫と2系統の血球減少）を満たしたのみであった。また、発熱、咽頭炎、リンパ節腫脹は本症例では認められなかったが、HLHの患者にはほとんどの場合発熱がある。フェリチンが500 mg/L未満の場合、HLHの診断から遠ざかるだろう。HLHの臨床症状には大きなばらつきがあり、迅速な診断により患者の予後が改善されるため、臨床的に疑われる場合は早期検査が必要だ。*HLH=HPS。小児の場合には通例HLHと呼ばれる。

この患者はニューイングランドの樹木が茂った地域に住んでおり、ダニ媒介性疾患の可能性もある。B.ブルグドルフェリの抗体検査が実施されたが、この患者の症状は、発疹、顔面神経麻痺、髄膜炎、またはその後の関節炎を特徴とするライム病とは一致しなかった。偽陽性の結果もよく起こるため、誤解を避けるためにも、ライム病の検査はこのような場合には推奨されない。本症例でも未だ除外されていない急性EBV感染症がある場合、偽陽性の結果が特によく見られることが知られている。

*Anaplasma phagocytophilum*によって引き起こされるヒト顆粒球アナプラズマ症：割愛

★自己免疫性肝炎

本症例では、再生不良性貧血と関連している可能性のある自己免疫性肝炎の可能性を考慮すべきであろう。肝炎関連再生不良性貧血は、小児再生不良性貧血の症例の約2~5%の原因だ。急性肝炎、直接優位の高ビリルビン血症、血球減少が特徴的で、この患者の自己免疫疾患の遠隔家族歴と彼の無熱性症状は、肝炎関連の再生不良性貧血とも一致するだろう。通常、自己免疫性肝炎があれば自己抗体が検出されるが、肝炎関連再生不良性貧血の患者では陰性の可能性がある。したがって、血中グロブリンレベルが正常であっても、除外することはできない。

ところが、本症例では肝炎関連再生不良性貧血の診断の可能性が低いと言える2つの特徴がある。まず脾腫に関して、超音波検査で正常な腹部脈管構造を持っていることを考えると、肝腫大のためとは言えないだろう（→つまり、脾腫は門脈圧亢進とは独立して発生しており、これはAAとしておかしい!）。第二に、血中ヘモグロビン濃度は、この患者に肝炎関連の再生不良性貧血があった場合、期待されるほど急速に低下していない。

★腫瘍

肝脾T細胞リンパ腫の患者は、リンパ節腫脹の欠如、肝異常および血球減少の存在を含む、この患者に見られるものと同様の所見を示す場合がある。しかし、この状態はまれであり、免疫正常な患者よりも免疫抑制された患者でより一般的に発生する。

同様の症状で腫瘍を疑う場合、最も可能性の高い診断は、急性白血病である。肝不全のない急性肝炎はまれではあるが、急性小児白血病のよく知られた症状だ。患者は、肝脾腫を呈し、リンパ節腫脹を呈しない場合がある。黄疸を呈する患者では直接優位高ビリルビン血症および肝酵素逸脱が起こり、通常複数系統の血球減少をきたす。芽球は、末梢血塗抹標本ではわずかであるか、存在しない場合もある。前医で検査した末梢血に見られた異型リンパ球は、実際には誤認された芽球であった可能性がある。

この患者の急性白血病の診断を確立するには、骨髄穿刺と生検が勧められる。

【Clinical Diagnosis】 Acute leukemia.

(2) Pathological Discussion

骨髄穿刺と吸引を行ったところ、スメア標本では細胞密度が高く、正常な造血が減少していた。骨髄細胞の95%が芽球であり、フローサイトメトリーにて循環芽球と免疫表現型が同じBリンパ芽球が示された。

(3) Discussion of Management (要約)

年齢からして、B細胞ALLとして高リスクであると考えられた。プレドニゾン、ビンクリスチン、ダウノルビシン、およびポリエチレングリコールアスパラギナーゼの4つの薬物が含まれる標準治療は、肝炎・胆汁うっ滞により適応が難しく、プレドニゾンのみにて治療を開始し、肝機能検査を毎日施行した。直接ビリルビンが治療に反応して低下したため、次々に薬剤を追加し、患者は13日目に退院した。血球数は回復し、導入化学療法は外来ベースで継続された。導入療法29日目にはCRを達成し、その後維持療法も行い、重大な合併症無く診断後39ヶ月で治療を終えた。現在、診断後3年10ヶ月で、患者は元気で完全寛解を維持している。

【Anatomical Diagnosis】 B-cell acute lymphoblastic leukemia.

★一年間お疲れ様でした！特に、発表やコメントで貢献してくださった皆様、先生方に心より御礼申し上げます。

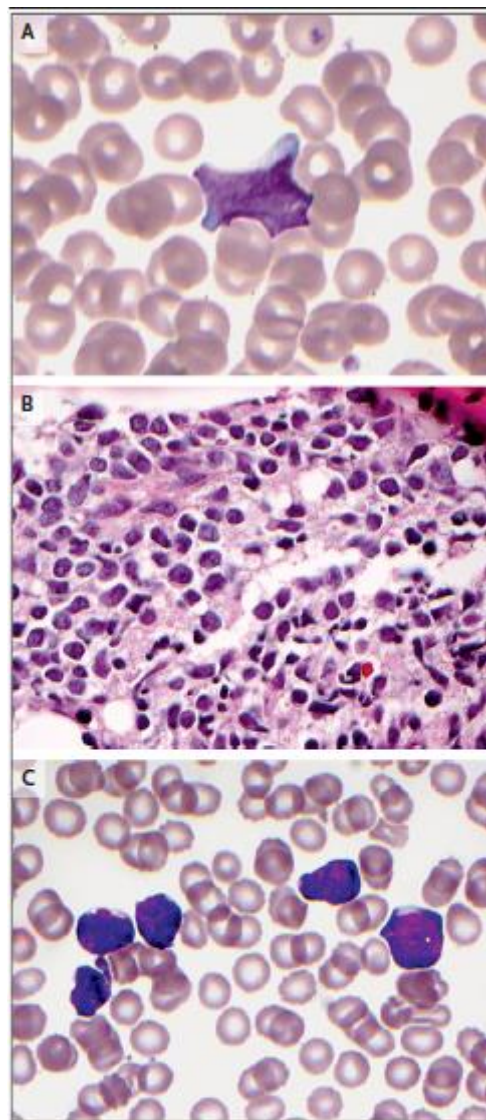


Figure 2. Specimens of Peripheral Blood and Bone Marrow.

Wright-Giemsa staining of a peripheral-blood smear (Panel A) shows evidence of pancytopenia, with a small population of enlarged cells with irregular nuclei, dispersed chromatin, and scant cytoplasm, findings that are morphologically consistent with blasts. On hematoxylin and eosin staining of a core biopsy specimen of the bone marrow (Panel B), the specimen is hypercellular for the patient's age, with a near absence of normal hematopoietic precursors. Most of the cells seen in the core biopsy specimen and on Wright-Giemsa staining in the aspirate smear (Panel C) are medium in size, with round-to-irregular nuclei, dispersed chromatin, scant cytoplasm, and small nucleoli, findings that are consistent with blasts.