

## Case-1 2016—発熱・腹痛・血小板減少症をきたした 18 歳男性

### Presentation of Case

Dr. Emily R. Lynch(小児科):

18歳男性が発熱、下腹部・鼠径部・陰嚢痛のため当院に入院となった。

この患者は入院4日前に倦怠感、微熱、悪寒が生じるまでは健康であった。その翌日には、頭痛と非胆汁性・非血液性嘔吐と下痢、食欲減退、背下部痛、排尿障害を来し、入院前日には嘔吐のため水を1杯程度しか摂取できなかった。母親が当院救急外来を受診させた。口腔内乾燥と発熱時の眼痛を認め、意識は朦朧としていた。運動誘発性喘息の既往があり、幼児期に下痢のため入院したことがあった。内服薬はなく、薬剤アレルギーもなかった。現行のワクチン接種は済んでいた。彼は母、継父、兄弟とともにニューイングランドの都市エリアに居住しており、高校に通っていた。出生地は中米で、15歳のときにアメリカへ移住しており、それ以外の海外渡航歴はなかった。家庭には頻繁に中米からの訪問があった。

患者は2か月前に行われた結核のINF- $\gamma$ 遊離試験で陰性であった。1名の女性パートナーと性行為を持っていたが、避妊具を使用していた。2か月前に、HIV、梅毒、淋病、クラミジアの検査も受けていたが陰性であった。1日1本の喫煙歴と週3回のマリファナ使用歴があり、ときどき飲酒していた。兎を飼っているが他の動物との接触はなく、最近蚊に刺されたこともなく、病人との接触歴もなかった。腎結石や自己免疫疾患の家歴はなかった。

診察では、彼は疲れている印象だった。体温39.4°C、血圧125/67mmHg、脈拍121bpm、呼吸数36回、SpO<sub>2</sub>100%(RA)。背下部の傍脊柱筋は軟らかかった。他の身体所見は正常だった。検査の結果は腎機能、赤沈、赤血球指標、血中AMY、リパーゼ、Alb、Glb、ALP、T-Bil、D-Bil正常で、その他の検査結果はTable1に示す通りであった。尿検査では、試験紙法でAlb2+、ケトン体1+、強拡大視野で扁平上皮細胞、移行上皮細胞はほとんど見られなかったが、無定形結晶とムチンは認められた。血液・尿培養は陰性で、インフルエンザウイルス、呼吸器系発疹ウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザウイルス1・2・3型もすべて陰性、淋菌とクラミジアの尿中核酸検査も陰性であった。アセトアミノフェン、オンダンセトロン、イブプロフェンの経静脈投与が開始された。その後4時間、発熱、頻脈、疼痛は改善し、嘔吐なく飲水ができるようになった。彼は安静と水分摂取、アセトアミノフェン、イブプロフェン、オンダンセトロンの内服を継続すること、2日以内にかかりつけ医を受診することを指導されて帰宅した。

翌朝、患者は左腹部・鼠径部・陰嚢の激痛で覚醒し、意識朦朧状態、下痢、嘔気が持続して、飲食のたびに嘔吐した。彼は再度救急外来を受診し、NRS8/10の疼痛を訴えた。彼は、3週間前に自

転車の曲乗りで辜丸に外傷を負ったが、疼痛はその後およそ 30 分でおさまったことを話した。診察の際にはストレッチャーの上で横になり、気分が悪そうだった。体温 37.5°C、血圧 127/61mmHg、脈拍 110bpm、呼吸数 18 回、SpO2 98%(RA)。左肋骨脊柱角、腹部左下象限、左鼠径部、左辜丸上面に圧痛を認めたが、陰嚢に腫瘍・浮腫・変色はなかった。その他の身体所見は正常だった。血沈は正常で、CRP162.7mg/l(参考値<8.0)だった。前立腺マッサージ前後の尿検査では両方で潜血陽性であったが、他の所見は正常だった。陰嚢・腎臓・膀胱の超音波検査では左精巣上体頭側に 8mm の嚢胞を認めたが、急性の異常所見は指摘されなかった。ケトロラクが開始されたが疼痛は持続し、体温 38.9°Cまで上昇した。アセトアミノフェンが開始となり、入院となった。

入院時、左陰嚢痛と頭痛を訴えていたが下痢は改善していた。体温 39.2°C、血圧 116/63mmHg、脈拍 104bpm、呼吸数 18 回、SpO2 98%(RA)。左大腿部の前面・後面に軽度圧痛を認めたが、他の身体所見は救急外来で診察した際とおおむね変わりなかった。経静脈的な補液、ケトロラク、アセトアミノフェン、オンダンセトロンを開始。患者の尿を毎回観察したが、結石を認めなかった。

入院 2 日目に嘔吐は改善したが発熱は持続、腹痛・陰嚢痛は増悪した。モルヒネが開始された。

*Dr. Chandana Kurra:*

入院後に行われた腹部骨盤部造影 CT(Figure 1A)では、左後腹膜に前方から左腰筋、大動脈に沿って骨盤腔へ至り、膀胱を右へ圧排する境界不明瞭な低濃度腫瘍を認めた。同様の低濃度腫瘍は左傍結腸腸澗にも認められた。放射線学的鑑別診断は、骨盤・足・尿生殖器から発生した感染や炎症、尿生殖器を起源とする膀胱もしくは尿管の外傷性損傷などである。肝腫大や脾腫はなく、その他視認できる腹腔・骨盤・胸部下部の構造物は正常だった。

*Dr. Lynch:*

入院 3 日目、患者は疼痛に対してモルヒネ、発熱に対してアセトアミノフェンの使用を継続していた。腹部超音波検査では左外腸骨リンパ節の腫大(短軸径 0.8×0.7cm)があり、膀胱の左側に位置する混合性のエコー輝度で境界不明瞭な異物を認めた。この所見は被包化された水分貯留または蜂窩織炎を示唆する。胸部 X 線は正常であった。末梢血塗抹標本では正色素性正球性の赤血球と、時に左右対称で滑らかな輪郭を持つ紡錘赤血球を認め、ブル細胞や涙滴赤血球はほとんどなく、リンパ球と単球、血小板・巨核球は正常であった。腎機能、ヘモグロビン電気泳動、赤血球指標、血清 AMY、リパーゼ、Alb、Glb、ALP、T-Bil、D-Bil は正常だった。*Ehrlichia chaffeensis*、*Anaplasma phagocytophilum*、*Rickettsia rickettsii* の異好性抗体と IgM・IgG は陰性で、*Anaplasma phagocytophilum* の DNA に対するポリメラーゼ連鎖反応試験も陰性だった。EBV と CMV の抗体検査では既往感染が示唆された。APC/SBT とゲンタマイシンが開始となった。

入院 4 日目、疼痛は改善し、解熱も得られた。診断学的検討が行われた。

### 画像所見からの考察

腹部骨盤の造影 MRI では、傍大動脈領域、左総腸骨、外腸骨動脈領域に中心部に壊死を伴ったリンパ節を認めた (Figure1B)。その他は正常な所見であった。中心部に壊死と思われる低信号域を伴うリンパ節の鑑別診断として、非典型的ではあるが細菌感染などの感染症、サルコイドーシスなどの肉芽腫性病変、若年性関節リウマチ、マイコプラズマ感染症、可能性は低いが悪性腫瘍が挙げられる。

### 鑑別診断

患者は生来健康な 18 歳の若い男性で、腹部画像所見の異常を伴う、突然の発熱、腹痛、血小板減少を認めた。熱と腹痛は 4 日後に改善した。そこから私はこれは自然軽快する疾患だと考えた。疾患が突然発症したこと、腹腔内にリンパ節腫脹を認めたこと、高フェリチン血症及び赤沈は正常であるが、CRP は上昇していたことなどの検査上の所見から鑑別診断を絞り込んでいった。突然の発熱、腹痛、血小板減少を来す患者のほとんどは感染症、悪性腫瘍、全身炎症性の疾患のいずれかを来していることが多い。

### 感染症

感染症は生来健康な若い患者の突然の病気の発症の原因として最も一般的な原因である。患者の突然の発症と、速やかに軽快していった経過はウイルス感染症と矛盾しない。患者の発熱は抗生剤投与後に速やかに改善したことから、ウイルス感染症と細菌性感染症の両方の可能性がある。腹部の画像所見に対する説明は、極めて非特異的で、腹部感染症、炎症の波及、漿膜炎などによって引き起こされる。

この患者に考えられる感染症はどのようなものが挙げられるだろうか。可能性の高い EBV、CMV、一般的な市中呼吸器ウイルス感染症などは検査によって除外することが出来る。これらのウイルス抗原テストは陰性であったが、私は未確認のウイルス感染症の可能性も考えた。また、患者は腹水貯留、中心部に壊死を伴う腹腔内リンパ節腫脹を来す細菌感染の可能性もある。しかし血液培養は陰性で、性感染症やマダニ媒介疾患の検査も不明である。結核感染は患者の症状の幾つの特徴を説明しうるが、IGRA の検査結果により否定的である。患者中米出身であることを考慮すると、ヒストプラズマ症やコクシジオイデス症のリスクはあるが、これらの疾患に特異的な治療を行うことなく熱やその他の症状が軽快した事を考慮すると、否定的であると考えられる。以上より感染症と考えるとウイルス感染症の可能性があると考えた。

### 悪性腫瘍

リンパ節腫脹、発熱、血小板減少を来す若年者の悪性腫瘍で可能性が高いものはリンパ腫である。幾つかの理由からリンパ腫はこの患者においては考えにくい。それは赤沈が亢進していないこと、リンパ節腫脹の像が悪性腫瘍には非典型的であること、4 日間で症状が改善したことである。しかし、リンパ腫の可能性は否定はできず、そのためには末梢血のフローサイトメトリーによるクローナルなリンパ球の存在を確認する必要がある。いずれにせよ、悪性腫瘍の可能性は極めて低いと考える。

### 炎症性疾患

自己免疫疾患の可能性はどうだろうか。可能性の高い膠原病としてはスティール病、SLE などが挙げられ

るが、これらの疾患の可能性を示唆する皮疹や関節炎といった所見は認められておらず、抗核抗体も陰性である。関節痛、関節炎、皮膚所見を認めないことから自己免疫疾患の可能性は低いと考える。

#### **検査所見の異常**

CRP やフェリチンの著明な上昇を含む、幾つかの検査上の所見は、炎症性の疾患を示唆する。本症例においてこれらの異常所見は重要な手がかりとなり得る。この患者では CRP の著明な上昇は認められたが、赤沈は正常であった。この検査所見の不一致は一般的には不可解なもので、この不一致は非特異的な炎症性を示唆する。ある研究によるとこの不一致は腸管や泌尿器の感染症の可能性が高く、その次に炎症性によるものが多いという。またこの所見は悪性腫瘍の可能性を下げるが、感染症によるものか、炎症によるものかを区別を試みなければならない。

またこの患者における最も注目すべき検査所見はフェリチンの上昇かもしれない。このレベルのフェリチンの上昇はマクロファージの活性化を示し、若年性関節リウマチ（スティール病）、急性 or 慢性の炎症性疾患、腎 or 肝不全、溶血性貧血、血液腫瘍、血球貪食症候群といった全身性炎症疾患と関連している。

#### **血球貪食性リンパ組織球症**

この症例において、患者のフェリチンの上昇がしていることに気づいた医師は、この若年男性は血球貪食症候群を持っていると考えた。血球貪食性リンパ組織球症は Tcell とナチュラルキラー細胞の細胞溶解活性の機能不全により引き起こされ、コントロールされていない Tcell の活性、サイトカインの分泌、マクロファージの活性を引き起こす。マクロファージの急増と活性は、網内系での造血成分の貪食と関連している。またマクロファージの活性はフェリチンを分泌させ、高フェリチン血症を引き起こす。血球貪食性リンパ組織球症の他にもマクロファージの活性を引き起こす状態がある。例えば、溶血性貧血ではマクロファージによるオプソニン化された赤血球の貪食を亢進し、高フェリチン血症を引き起こす。

血球貪食性リンパ組織球症は家族性と後天性の両方がある。家族性の血球貪食性リンパ組織球症はほとんどが生後間もなく発症するが、それ以降でも発症する可能性はある。可能性は低いながら 18 歳の男性が家族性の血球貪食性リンパ組織球症を発症する可能性は否定できない。若い男性に発症する血球貪食性リンパ組織球症形態で、X 染色体リンパ増殖性症候群がある。それは致死的になり得、また急性 EBV 感染を伴うこともある。この患者の場合は速やかに改善したこと、EBV の血清学的な検査が過去の感染を示すものであったことから速やかに否定できる。この症例においては家族性のものより、後天性の血球貪食性リンパ組織球症の方が可能性は高いが、その機序は解明されていない。

HLHの確定診断に高フェリチン血症はどのくらい有用でしょうか？3歳以下の小児において血漿のフェリチンが1000ng/mlであることはHLHの感度特異度ともに95%以上である。18歳の患者においては感度・特異度は不明である。成人ではフェリチンの正常値は小児より高く、高フェリチン血症は確定診断には有用ではなく、HLHと溶血性貧血・鎌状赤血球・劇症肝炎などの他の疾患と見分けることはできない。この患者ではこれらの疾患の所見はなく、成人における高フェリチン血症の鑑別における有用性を考慮に入れても私は代わりの鑑別疾患を上げることができなかった。

HLHは8つの基準を元にした臨床的な診断される。この基準は小児のHLHの診断のために作られたものであり、成人にはあまり有効ではないかもしれない。例えば、NKcellの活性は成人における診断には役立ちにくく、ほぼ測定されない。

基準の中でこの患者は発熱、血球減少、TGの上昇、高フェリチン血症を認めたが、脾腫は認めなかった。また可溶性IL-2レセプターは測定されておらず不明であり、血球貪食像の評価のための骨髄穿刺・生検は行っていない。HLHの患者は脾腫があると予測していた。しかしながら成人におけるHLHの評価をしたのは発症から数ヶ月経ってからであった。この患者では急性の発症であったために脾腫がまだ出ていなかったのかもしれない。HLHのレビューの一つでは成人におけるHLHの50%でしか認めなかったと報告されている。成人における後天的なHLHは感染、悪性腫瘍（主にリンパ腫）、自己免疫疾患が誘因となる。感染症、特にEBV感染はか悪性腫瘍や家族性のHLHにおいても、ほとんどのHLHの誘因となっている。この症例ではEBV感染の検索はされ、既感染であった。

私はこの患者はHLHではないかと考え、どちらも院制となると考えつつも可溶性IL2レセプターを測定するために血液を送り、リンパ腫を鑑別するためフローサイトメトリーを行った。血球貪食の評価のために骨髄の生検・穿刺は行うべきであり、これらの評価で診断がつかなければリンパ節生検を提案するが、リンパ節は壊死性であることがわかったため診断的価値があったかは疑問が残る。この症例において診断の決め手となったのは骨髄での血球貪食像であった。

#### CLINICAL IMPRESSION

*Dr. H. Shaw Warren* : この患者を診察したとき私は腫瘍、感染症、自己免疫性疾患によって彼の病態は引き起こされているようだと考えた。私は胃腸炎、エンテロウイルス、EBV感染を含めたウイルス感染と同じようにサルモネラや赤痢、エルシニアのような細菌感染も考慮した。血小板減少も認めることに困惑し、ロッキー山紅斑熱、エーリキア症、アナプラズマ症などのマダニ媒介性の感染症も考慮した。しかし後にフェリチンが異常高値であったことでHLHに診断される方向になった。

## CLINICAL DIAGNOSIS

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH)

DR. NANCY BERLINER'S DIAGNOSIS

何らかの感染によって引き起こされた急性の HLH

## PATHOLOGICAL DISCUSSION

*Dr. David Chou* : 診断の決め手は骨髓像であった。末梢血ではまばらな成熟白血球を伴った汎血球減少を認めた。また赤血球は軽度の大小不同を認めた。骨髓の HE 染色では年齢相当の細胞の充実性であり、三系統のなかでは赤血球系の細胞が目立った。巨核球は正常の携帯をしており、異常なリンパ球の集積は認めなかった。

強拡大では泡沫状の細胞質に赤血球の断片を含むマクロファージ、そのままの赤血球、有核の白血球を認めた。CD163 の免疫染色でこれらのマクロファージが豊富であることが分かった。骨髓液のスメアでも豊富なマクロファージが確認された。白血球の左方偏移を認めたが芽球の増加はなく、赤血球系では軽度の細胞異型を認めた。骨髓のプロウサイトメトリーでは Bcell のモノクローナリティや異常 Tcell などは認めなかった。細胞遺伝学的な分析では核型に異常はなかった。微生物が染色される所見もなかった。

総括すると骨髓検査で突起すべきは細胞質に血球の断片を持つ血球貪食性のマクロファージの著明な増加が観察されたことだった。この所見の感度は報告では HLH 患者の 25—100 % である。HLH に特異的な所見ではなく輸血後や手術後、敗血症のような全身性の炎症において認めることがある。

それでも血球貪食像に加え、発熱、血球減少、高 TG 血症、高フェリチン血症によって HLH の診断基準を満たす。また血液腫瘍がないことは、白血病や骨髓に浸潤するリンパ腫による HLH でないことを示し重要である。

## DISCUSSION OF MANAGEMENT

*Dr. Warren* : アンピシリンスルバクタムとゲンタマイシンの投与後、患者はすぐに陰嚢痛の改善、解熱、肝機能障害の改善をみとめ、回復を見せた。HLH に特徴的な治療が考慮されたが、劇的な回復のために見送られた。7 日間の静脈内投与の後、アモキシシリンの経口投与となった。経口投与になってから 18 日後の外來でのフォローでも元気であった。フェリチンは 133ng/ml まで低下し、他の血液検査の結果も問題なく、EBV-DNA は陰性であった。繰り返し行われた結核のインターフェロン $\gamma$ 遊離試験は陰性であった。抗菌薬が合計 6 週間投与され、2 年間フォローされた。

*Dr. Berliner* : 遺伝学的な以上は見つからなかった。18 歳で急性の感染症から HLH を発症することは珍しく、家族性の HLH に見られる変異やアレルの検索は意味のないものであったかもしれない。遺伝子の異常を認めなかったことは再発は起こりそうもないことを示唆するかもしれない。

*Dr. Warren* : この患者で再発するとすればどのようなことが起こり、どのように対応するべきでしょうか？

*Dr. Berliner:* EBV や CMV のような HLH と関連する感染症にかかったことのある患者の一部には HLH になりやすい傾向があるかもしれない。また免疫抑制状態によって HLH になりやすい傾向があるかもしれない。例えば炎症性腸疾患でメルカプトプリンを内服している患者は内服していない患者に比べ EBV や CMV 感染で HLH になりやすい。彼は 2 年間再発がなかったため今後も再発しないのではないかと考えている。

#### **FINAL DIAGNOSIS**

誘因不明の血球貪食性リンパ組織球症