

A Deficient Diagnosis/不完全な診断

生来健康な2歳半の男児が、6週間の経過で進行する、右足で体重を支えることができない症状を示した。母親によると、ここ最近の外傷歴がないこと、及び病歴としては唯一言語の遅れがあることだけであった。男児は接種することが推奨されているワクチン接種はすべて行い、服薬歴はなかった。わずかに咳嗽を認めており、体に触れた時体温は高かったが、その他全身に目立った所見は認めていなかった。偏食はあったが、食事や飲み物の摂取に変化は認めていなかった。

この患児の明らかな耐荷重不全は、鑑別診断をする上で気にかかる症状である。外傷歴はないが、偶発的あるいは故意の外傷の可能性は考慮しなければならない。外傷以外での歩行障害を起こす原因は、炎症、感染、悪性腫瘍、神経筋疾患などが含まれる。一過性の滑膜炎は若年者の臀部痛及び跛行の原因としては最も多く、感染や外傷に続発して起こっているのかもしれない。他の炎症性疾患としては若年性特発性関節炎、筋炎、反応性関節炎がある。化膿性関節炎や軟部組織・腹腔内膿瘍、長管骨や骨盤、脊椎の骨髓炎のような感染が原因の場合は急性の症状を呈し、緊急の精査が必要となるかもしれない。6週間の経過で徐々に進行し、患児には視診上ぐったりした様子がないことから、細菌感染の可能性は低い。抗酸菌、真菌、ウイルス、リケッチア、ダニ媒介の感染ではより潜行性の発症となるかもしれない。白血病やリンパ腫、骨格筋転移、原発性の骨腫瘍や後腹膜腫瘍は跛行の原因とはなるが、今回よりも長い経過で出現してくるだろう。筋力低下により体重が支えられないのか、痛みにより体重を支えるのを嫌がっているのかを判断することは、鑑別疾患を狭めていくことに役立つが、歩き始めの子どもにおいて、この違いを区別することは難しい。

患児は当初、右足を気かけながら足を引きずるようになってから1週間後、小児科医に診察された。画像検査では右足の腓骨骨折の疑いがあった。整形外科医は状態が落ち着いた後に再度画像検査を実施することを勧めた。患児の跛行は継続し、右足に症状が出始めて4週間後に、左足に痛みを訴えた。歩行のかわりに四つん這いになり、左足を触られると泣き叫んだ。精査のため市中の病院を受診した。その2日前、母親は患児の歯肉が広範囲に腫れているのに気づいた。前歯の歯間の歯肉に黒い斑点を認めていた。母親が斑点を擦ろうとすると、歯肉から出血が起こった。

腫脹及び、歯肉粘膜の易出血性は歯肉血腫や歯肉浸潤の過程と関連している可能性がある。血小板減少や凝固異常でも歯肉出血を呈することもある。患児の痛みを伴った跛行や画像での腓骨骨折を考慮すると、歯肉腫脹は急性白血病や、ランゲルハンス組織球症あるいはその他の白血病、リンパ腫のような浸潤性の疾患が原因ではないかと考えられる。患児の年齢を考えると、

固形腫瘍、特に神経芽腫の骨格筋転移が跛行の原因と考えられるが歯肉変化の原因とはならな
いだろう。

市中病院の救急科に到着後、発熱はなく、血圧は 128/51mmHg、心拍数は 164bpm だ
った。診察では、下肢の自発的な動きはなく、動揺性の跛行を認めた。両下肢とも触診
上、広範な圧痛を認め、関節腫脹や紫斑は伴っていなかった。故意の外傷を考慮し、子
供保護サービスに届け出をし、画像検査を追加した。頭部 CT では目立った所見はなか
った。骨格を検査したところ左の近位内側の脛骨がわずかに屈曲しており、所見として、
骨折ではなく正常の骨の発達に一致しており、両足の CT でも骨折の所見は認めなか
った。両膝の僅の浸出液は生理的なものだと考えられた。

生化学検査は正常であったが、リンが 3.4mg/dl、Hb9.5g/dl と低下しており、白血球
数は 10700 と正常で、血小板は 30400 で、MCV64.1fl と低下していた。フェリチンは
71.5ng/ml と正常範囲で、トランスフェリン飽和度は 3% と低下していた。aPTT27 秒
と正常高値で、PT14 秒と延長しており、PT-INR:1.4 [0.9-1.1] であった。末梢血ス
メアでは小球性低色素性の赤血球像であった。

小球性低色素性貧血の鑑別診断として、鉄欠乏性貧血、亜鉛中毒、慢性疾患が挙げられる。南
アジア、地中海沿岸域の患者やアフリカ系の人種では、サラセミアを考慮すべきである。歩き
始めの子供では、鉄欠乏性貧血は牛乳の過剰摂取・鉄含有食品の制限が原因となることが一般
的である。軽度の PT-INR の上昇は第八因子欠乏を示しているが、出血をきたす疾患の家族歴
は見られなかった。ビタミン K の摂取不足や殺鼠剤、ワルファリンのようなビタミン K 拮抗剤
の摂取は考慮すべきである。貧血と下肢の筋力低下を同時に満たす可能性がある診断としては、
脊椎血腫やがんの骨髄浸潤による貧血、脊椎圧迫が含まれる。また、炎症性脊髄炎や感染性脊
髄炎も筋力低下や麻痺及び慢性炎症に関連した貧血の原因となりうる。これらの疾患において
は追加の画像検査が評価に役立つであろう。

頭部の造影 MRI では解剖学的な異常は認めず、頸部、胸腰椎にも目立った所見は認めな
かった。

正常 MRI では、脊髄や神経根圧迫や脊髄断裂、馬尾症候群を含む脊髄疾患が除外される。3 歳
未満の子どもでは稀であり、PT 時間と PT-INR の軽度上昇の説明がつかないが、ギランバレー
症候群も考えられる。若年者において、ギランバレー症候群では、筋力低下が出現する前に、
限局性とは言い難い疼痛が初発症状になることがある。患児の下肢の所見は急性灰白髄炎に一
致しているが、ワクチン接種されている子供では、極端に稀な疾患である。

ギランバレー症候群による上行性麻痺が疑われ、腰椎穿刺が行われた。

髄液所見：

WBC 3/mm³ (基準値 0-7)

Glu 53mg/dL 【2.9mmol/L】 (基準値 40-80mg/dL 【2.2-4.4mmol/L】)

蛋白 26mg/dL(基準値 5-40)

その後、びまん性に点状出血斑がみられ、患者は精査のため大学病院の小児科に転院となった。

髄液所見で蛋白濃度は基準範囲内であり、ギランバレー症候群も急性灰白髄炎（ポリオ）も考えにくい。MRI、腰椎穿刺所見より、筋炎、ボツリヌス中毒、ダニ麻痺など鑑別疾患があがる。また、筋骨格系の痛み、凝固障害、点状出血などからリケッチアも鑑別にあがる。

転院後の身体所見：

顔面蒼白だが表情は良い、診察中啼泣

【バイタル】 口腔温 37.4度、血圧 112/62mmHg、脈拍 174bpm、呼吸数 34bpm、SpO2 99%(room air)

【頭頸部】 顔面蒼白、歯肉肥厚（歯間粘膜は紫色に変色）

【胸部】 心：胸骨上部左縁に収縮期雑音(Levine 2/6)

肺：所見なし

【腹部】 所見なし

【四肢】 frog-leegged position、

両下肢びまん性に圧痛(+)、非圧痕性浮腫(+)、明らかな関節腫脹 (-)

両上下肢の筋緊張低下

足趾の小刻みなふるえあり

下肢は自発的に動かすことはなく、痛み刺激に対する逃避もなし

【神経】 上腕二頭筋反射→、腕橈骨筋反射→、アキレス腱反射↑、足クローヌス(-)、バビンスキー反射(+)

下腿に見られる反射亢進は脊髄障害に起因するが、今回画像検査にて脊髄に有意な所見はみられなかった。反射の亢進がなく、強い疼痛がある場合、末梢性神経障害を考える。急性炎症性脱髄性多発ニューロパチーなどが考えられるが、患者の症状からは診断に有意な統合的神経所見はみられない。SLE や血管炎、栄養障害といったリウマチ性疾患の評価のための血清学的検査が有用かもしれない。

赤沈、CRP、CK、LDH、アルドラーゼ、TSH、freeT4、VitD、VitB12 は基準範囲内
抗核抗体(-)、リウマトイド因子(-)、直接クームス(-)

葉酸 2.4ng/mL(基準値 ≥ 3)

VitA,B1,B2,B3,B6,C,E は外注

重金属 (ヒ素、鉛、水銀、カドミウム) 陰性

HIV 検査(-)

【figure1】

A (左大腿骨 X 線正面像) : 骨幹端透亮像と骨皮質の非薄化

B (大腿骨 CT 矢状断) : X 線に一致する骨幹端透亮像

炎症反応はなく血清学的検査陰性であり、結合織疾患は考えにくい。骨幹端透亮像は成長期の小児にはみられうることだが、白血病、代謝性疾患、くる病や壊血病などの栄養障害の可能性も考えられる。

骨髄生検で白血病やその他の悪性所見は見られず、フローサイトメトリーも陰性であった。神経伝導検査、筋生検でも有意な所見はみられなかった。

【figure2】 遠位大腿骨 MRI (T2-weighted fat-saturated MRI)

遠位大腿骨の骨膜増殖、骨膜下に血腫とみられる不均一な信号

MRI で見られる骨膜増殖の所見は非特異的である。骨髄炎がよく考えられるが、両側性という点で矛盾する。そのほか栄養障害や血液疾患による骨膜増殖もありうる。この患者は、症状出現以前は言語発達遅延以外は健常であった。また、かなりの偏食があった。VitC 不足の食事は、壊血病を起こしうる。VitC の不足によりコラーゲン産生が障害され、その結果血管が脆弱になる。歯肉出血がよくみられ、また、骨膜下血腫が起これると激しい骨痛により麻痺のような症状が十分起こりうる。壊血病は貧血に加え被刺激性、発達障害、筋緊張低下といった神経学的異常を起こすこともある。画像検査でみられた骨幹端透亮像、骨端辺縁の石灰化、骨膜増殖は壊血病患者でよくみられる所見である。

食事歴を聴取すると、この患者は1日あたり約 1.4L のチョコレートミルクと 2-4 枚のグラハムクラッカーを摂取しており、それが主食となっていたことが分かった。これらの食事では VitC が不足することも明らかであった。1日3回のアスコルビン酸 100mg 内服が開始された。治療初期の患者の VitC 濃度は、0.1mg/dL(基準値 0.6-2.0)以下であった。治療開始して数日後患者は足を動かすようになり、1週間後には歯肉肥厚も改善傾向がみられた。診断がなされた後患者の皮膚所見を再度観察したところ、毛包周囲の出血を伴う毛包中心性の角化がみられ、これは壊血病の皮膚所見に特徴的なものであった。これらの皮疹も治

療開始後 1 週間で改善した。壊血病に特徴的な Corkscrew hair は見られていなかった。言語発達遅延と極端な食習慣はともに自閉症スペクトラム障害に関連しておこったと考えられ、患者は精神科専門医に紹介されることとなった。VitC サプリメントは 1 ヶ月間続けられ、マルチビタミンと栄養ドリンクの摂取も同時に行われた。母親によると退院後 10 日で歩行もみられたということである。

4 ヶ月後のフォローアップで患者の Hb14.6mg/dL と改善がみられていた。また、行動発達における評価はまだ実施されていないが、言語療法によって改善が見られた。

総評

患者ははじめ右脚に体重を掛けたがらなかった。小児の中で跛行の鑑別は幅広く、限局的な原因もあれば全身性の原因も考えられる。患者を診てきて、出血、角化症、血液学的異常や過敏症のような随伴所見は壊血病の特徴であると感している。しかしながら、壊血病は先進国では滅多に見ることはないため診断が遅れてしまうことがある。この症例の特徴は、臨床医が一連の症候から診断を絞るのに徹底的な検査が必要とされることにある。

ビタミン C の欠乏は 14～16 世紀、航海が長引き乗組員が果物や野菜がない状態で過ごさなければならぬような状況で危機的な疾患としてみられていた。1747 年、スコットランドの外科医、James Lind はこの疾患に対してまずどのように治療すべきか考え、柑橘系の果物が効果的であると判断した。しかし、長い航海に出る乗組員にレモン果汁を予防的に投与するということは 18 世紀後半になるまで行われることはなかった。それ以後は、海上において壊血病がみられることはなくなったが、ホットミルクや加工食品が乳児の栄養となっていた 19 世紀に小児の間で再び出現した。

他の動物と異なり人類は外からアスコルビン酸を摂取しなければ、ホルモン、神経伝達や膠原線維の合成のような生合成や水酸化ができない。壊血病の一般的な症状としては、疲労、筋痛や関節痛、虚弱、食欲不振、体重減少、過敏症などである。皮膚科学的治療方針には、ねじれて脆い毛髪 (corkscrew hairs) を取り囲む毛包周囲の出血や斑状出血、傷の治りにくさや下肢の腫脹のような症状がみられる毛孔性角化症が含まれている。歯の生えていない子供では、歯肉腫脹や出血を起こすこともある。また、軟部組織や骨膜下の出血は一般的に下肢に起こり、その痛みはとても強いために歩きたがらないのかもしれない。壊血病は治療せずに放置すると、心肺不全を起こし死に至る。その詳細なメカニズムは完全には分かっていない。

壊血病患者の 75% に貧血を生じるが、貧血は普段病院で見られる異常にすぎない。貧血の多くの要因の中には、組織中への出血、消化管からの失血、血管内容血、葉酸と鉄の欠乏などがある。本症例の患者は、鉄欠乏による小球性低色素性貧血であった。小児における鉄欠乏性貧血では積極的に食事内容を尋ねる必要がある。牛乳は鉄が少なく、また多量摂取によって満腹になり鉄が豊富な食事の量が減っていることがある。この患者の牛乳摂取量は 1 日最大で 2 回であり、ビタミン C の欠乏は逆に鉄の吸収に影響していた。凝固異常はビタミ

ン C 欠乏によって起こるものではない。患者に食事制限をさせて、プロトン
ピン時間の延長があったとしたらビタミン K 欠乏が同時に起こっている。

壊血病の診断には病歴、身体診察、アスコルビン酸を投与した後の臨床的な
経過が大切であるが、血清学的検査や放射線もまた大いに助けになる。しかし
ながら、血漿中のビタミン C 低値は壊血病を診断するのに特異的である。血漿
中のビタミン C はアスコルビン酸摂取によってすぐさま正常化し、組織レ
ベルでの量を反映しない。ヒトでは白血球はアスコルビン酸の貯蔵の役割を担っ
ている。白血球中のアスコルビン酸濃度の測定が考えられたが、実際にその方
法は難しく、食事内容にも影響される可能性がある。単純 X 線写真では硬化部
に隣接した半透明に横断する骨幹端の帯、骨幹端の突起、非特異的なびまん性
の骨減少、骨皮質の肥厚が観察された。MRI では骨髄の異常な信号や、骨膜の肥
厚、血液を含む異成分からなる骨膜下の液体成分がみられるかもしれない。

臨床医は高齢者や精神科患者、偏食者もしくは飲酒習慣者を含むリスク因子
のある人々をみたら、壊血病を含めて疑ってかからなければならない。壊血病
は小児の間では稀であるが、自閉症や食思不振、発達途上の地域において報告
されてきた。しかし、自閉症患者の習慣や症状に対する報告が行われてきたが、
摂食困難と栄養失調に関しては未だとても多くの内科医の認識不足が認められ
る。

患者は言語の遅れがあり、母親は病歴の早い段階から限られた食事パターン
があったことを述べていた。不幸なことに、食事内容のレビューは徹底的な問
診が行われた後からのものしかなかった。医療者がこの稀な、しかし容易に治
療できる疾患に出会った時に、このように遠回りした診断手順になってしまう
ことがある。壊血病に臨床的に慣れ親しんでいて、その疾患の疫学を知ってい
る医療者ならば、ビタミン C 欠乏の診断がつけられやすく、そのため見落とし
を防ぐことができるのである。