

A Man with Fever, Cough, Rash

ヘアリーセル白血病の 67 歳の男性が 3 日間の発熱、夜間の発汗、関節痛、紅斑及び小水疱を伴う背中での発疹で来院した。病人との接触はなく、20 年以上のアメリカ国外への渡航歴もなく、家でペットも飼っていない。頭痛、呼吸困難、咳嗽、鼻漏、出血、嘔気・嘔吐、下痢も見られていない

感染の合併はヘアリーセル白血病患者のコモンな合併症であり、私をはじめに疑う原因です。皮疹の特徴を考慮すると、ヘルペスや水痘の様な播種性のウイルス性の経過を疑います。コクサッキーウイルスやエンテロウイルスの様な他のウイルスも同じ様な発疹を引き起こしえます。薬剤性の皮疹、初期のステイアブンジョンソン症候群、接触性皮膚炎、自己免疫性の水疱症も同じ様に現れます。

現在の症状が出現する 17 年前にヘアリーセル白血病と診断された。当時、彼はクラドリピンによる化学療法に反応性を示した。10 年前に再発し、その時もクラドリピンが投与され、心筋症の合併症もみられたそれも解決し、治療に再び反応性を示した。5 ヶ月前に再発による汎血球減少で 8 コースのリツキシブを投与を受けたが、血球数に改善は見られなかった。

彼の重要な既往歴としては、前立腺癌があり、12 年前に根治的前立腺切除術とシンバスタチンによる治療を受けている。最近も内服薬に変化はなくよるのシンバスタチン 10mg と毎日 81mg のアスピリンを服用している。また、彼はビタミン剤を複数服用している。彼はアメリカ合衆国生まれで、テレビ産業に従事していたが今は引退している。既婚で二人の子供がいる。飲酒、喫煙はせず、違法薬物の使用歴もない。

身体診察では、彼は一見すると健康的で、緊急性はない状態に見える。体温 38.3°C、心拍 82、血圧 136/80、呼吸数 16、SpO2 99%RA。粘膜乾燥はなく、胸部診察上も、心音整で雑音なく、異常は見つからなかった。皮膚所見は背部に中心に小水疱の様な病変を伴った浮腫女の丘疹を認めた(**figure 1**)。血球数は最近の評価に変化はなかった。白血球数は 1600 (好中球 70%、リンパ球 28%、好酸球 2%、好中球数 1120)、Hgb 12.9、Plt 11.1 万、胸部レントゲンは正常。胸部、腹部、骨盤部の CT ではパッチ状のすりガラス影と小葉中心性の小結節 (**tree in bud**) を左の上肺葉を中心にみられた (**Figure 2**)。リンパ節主張はな

し。患者は入院となり、ウイルス感染を考慮しバラシクロビル、肺炎の可能性も考え、セフェピムの投与を開始した。スパイク様の発熱は続き、発疹は上下肢にまで進展し、乾性咳嗽を認める様になった。

抗ウイルス薬による治療にも関わらず皮疹は増悪し、また胸部 CT の異常所見は非ウイルス感染を示唆する。CT 所見は極めて非特異的で、細気管支炎、早期の気管支肺炎、または誤嚥に矛盾しない。本症例は、関節痛、発疹を認めることよりロッキー山紅斑熱やライム病の様なダニ媒介感染症を考慮しなければならないが、発疹はこれらの疾患にしては非典型的である。アスペルギルス、フウサリウム、ムコールの様な真菌感染症も皮膚に斑状に浸潤し、また発熱を来す。更に緩徐な進行性ではあるが、マイコバクテリア感染症も同じ様な皮膚所見と咳嗽を来す。自己免疫的な原因や薬剤性も考慮しなければならない。

血液培養、尿培養、皮膚の小水疱からの培養からは何も培養されなかった。尿検査も正常であった。水痘帯状疱疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルスの鏡検と PCR は陰性で、水痘帯状疱疹ウイルスと単純ヘルペスウイルスは抗体検査も陰性であった。HIV の酵素結合免疫吸着測定法は陰性で、HIV、EB ウイルス、サイトメガロウイルスのウイルス定量も陰性であった。エーリキア、バベシアの PCR は陰性、ライム病の抗体検査は陰性、コクシジオイデス、クリプトコッカス、ヒストプラズマの抗原検査は陰性。トキソプラズマ、アデノウイルス、 $\beta$ -D グルカン、ガラクトマンナンの PCR は陰性、結核の IGRA は陰性。CRP は 10.2 まで上昇した。結核の喀痰培養、ツベルクリン反応は陰性であった。

感染症の否定のワークアップでは感染症を完全には否定できない。易感染状態にある患者では尚更であるが、これらの結果は感染症の可能性を低下させる。IGRA もツベルクリン反応も活動性の結核感染症には有用ではないため、この結果の解釈には注意が必要である。しかし、ワークアップの範囲が広範囲に渡っていることを考慮すると、非感染性以外の可能性を考えたい。ヘアリーセル白血病の典型像ではないが、浮腫状の紅斑は皮膚白血病でも起こりうる。急性骨髄性白血病においてよく見られるものだが、どの血液腫瘍でも見られうる好中球性皮膚症の可能性も考えたい。皮膚生検によって証明される。

皮膚生検が施行され、中等度の乳頭浮腫と、組織間隙に密集した好中球が目立つ瀰漫性皮膚炎が明らかになった (Fig.3)。皮膚白血病の徴候はなかった。Gram 染色、ジアスターゼ消化を伴う酸シッフ染色の反復、抗酸菌染色が行われたが、微生物は認められなかった。細菌・真菌培養は陰性。微生物培養は分析に送られた。

組織培養が陰性であった皮膚生検の標本を分析したところ、最も考えられるのは、急性好中球性皮膚症 (Sweet 症候群) だ。皮膚への好中球浸潤からは薬剤過敏反応も考えられるが、明らかな薬剤はなかった。Sweet 症候群は発疹、発熱、関節痛など全身性の症状や、胸部 CT で結節パターンの浸潤影を呈することがある。Sweet 症候群は、潜在性の炎症や感染、悪性新生物などに対する過敏性が原因の可能性がある。このケースの皮膚への好中球浸潤は、この白血病にしては珍しいことだが、ヘアリー細胞白血病の結果であるかもしれない。

この患者は Sweet 症候群に対して全身グルココルチコイド投与を開始し、発熱は 12 時間以内におさまった。その後はプレドニゾン 80mg/日を処方されて自宅退院し、抗生物質は中止となったが、2 日後に再び発熱した。Sweet 症候群が治療に反応するためには数週間かかるため、患者はグルココルチコイドの内服を外来で継続した。最初の入院から 3 週間後、彼は 40.6℃の発熱と皮疹の悪化、乾性咳嗽、夜間の発汗のため、救急外来を受診した。彼が言うには、この 1 ヶ月で体重が 9kg 減少していた。

身体診察では、患者の印象は悪液質で発汗しており、全身倦怠感のある状態だった。体温は 39.1℃、心拍数 110bpm、血圧 102/56mmHg、呼吸数 16 回、RA でサチュレーション 95%だった。リンパ節腫脹は触知しなかった。胸部の診察は正常で、心音整で雑音は聴取しなかった。腹部は軟で張りはなく、臓器腫大も認めなかった。皮疹は小水疱というよりも硬化していた (Fig.4)。検査の結果はほとんど変化しておらず、白血球は 1190/mm<sup>2</sup>まで低下し、好中球は 86%であった。胸部 CT では気管分岐部下、傍気管支、肺門部リンパ節の腫脹を認めた。浸潤影や透過性低下、肺の結節影は見られず、また以前に左上葉に見られた樹状の透過性低下は大きく改善していた。前回入院時に施行されたと同様の感染症ワークアップが繰り返し行われたが、明らかな感染はなかった。

新たなリンパ節腫脹は白血病の過程を示唆する。しかし、ヘアリー細胞白血病ではたいていリンパ節腫脹を起こさず、高熱も典型的ではない。感染または続発性リンパ組織増殖性疾患の可能性がある。リンパ節生検の施行を提案する。

感染の可能性を考慮し、グルココルチコイドは漸減、中止された。PET によると鎖骨上と縦隔にリンパ節腫脹があり、とくに鎖骨上には最も強い集積が認められた (Fig.5)。胸部外科医により気管支肺胞洗浄、縦隔鏡検査、リンパ節生検が施行された。気管支肺胞洗浄液

は細菌、真菌、抗酸菌に対する染色を施行され、いずれも陰性だった。生検標本の病理組織診では壊死組織が認められたが、数珠状につらなる糸状構造の微生物が多数併存しており、グラム不定で抗酸菌染色陽性であった (Fig.6)。PCR 解析で結核複合 DNA が明らかになった。患者はイソニアジド (ピリドキシン併用)、リファブチン、エタンブトール、ピラジナミドを開始された。その後すみやかに解熱し、気分不良も改善し、退院となった。数週後、二度目の入院時の血液と痰の培養の結果、汎感受性結核菌が検出された。皮膚生検標本の培養では、微生物は検出されなかった。

ヘアリー細胞白血病では非典型的な微生物の感染が知られているが、結核は珍しい。この患者は明らかな呼吸器症状を欠く播種性結核であった。振り返ると、Sweet 症候群による彼の最初の症状は、ヘアリー細胞白血病というよりもむしろ、根底にあった播種性結核感染に対する反応のあらわれであったのかも知れない。結核そのものが皮膚病変を引き起こすことはあるが、この患者の皮疹と皮膚生検の所見は、皮膚結核の徴候というよりも、Sweet 症候群によるものである。

退院 3 週間後、患者は低血圧と、心室頻拍を伴う心房細動、発熱のために再入院した。バイタルサインは心拍数 170bpm、血圧 85/55mmHg、体温 38.2°C だった。患者の状態は安定し、広域抗菌薬が開始された。感染症ワークアップを反復したが陰性で、コルチコステロイド刺激検査の結果は正常だった。患者は抗菌薬では改善せず、胸部 CT スキャンを反復したところ、リンパ節腫脹の増悪が認められた。彼は免疫再構築炎症反応症候群 (IRIS) と診断され、経口グルココルチコイドで数日間治療されたところ、速やかに状態改善した。患者はプレドニゾンと抗結核治療を継続するよう指導され、退院した。ヘアリー細胞白血病の治療はこれ以上必要なかった。

IRIS は HIV 感染症の治療中に最もよく見られるが、結核など他の感染症の治療中にも起こりうる。グルココルチコイドによる臨床症状の改善も、IRIS の診断に寄与する。

## Commentary

免疫不全状態の患者を診る際、患者が治療で期待した反応がない場合にはいくつかの病態が同時に起きる可能性があることに留意して、臨床医は絶えず鑑別診断を再評価しなければならない。この患者では最初に基礎疾患としてある hairy-cell leukemia の結果として sweet 症候群と最初は診断をされている。しかし、グルココルチコイドによる治療で患者の状態が改善しなかったという事実で再評価され、播種性結核症という確定診断に至っている。

Sweet 症候群は急性で、発熱をきたす、好中球性の皮膚匠であり、薬剤、感染、炎症性腸疾患、妊娠、悪性腫瘍、など様々な原因で生じる。この症候群の特徴は痛みを伴う炎症性の小結節・丘疹であり、たいがい倦怠感・関節痛・筋肉痛・頭痛を伴う。皮膚の浮腫によってこの患者に見られたような偽多孔性のパターンを認めることがある。Sweet 症候群の病因は解明されていないが、感染や悪性腫瘍や他の疾患が G-CSF（顆粒球コロニー刺激因子）を含んだサイトカインの産生を亢進させ、体の免疫が過剰な反応をすることによるのかもかもしれない。これにより好中球は活性化され皮膚組織への遊走を促進する。

一般的に用いられている sweet 症候群の鑑別のアルゴリズムでは 2 つの大基準と 4 つ中 2 つの小基準を満たさなければならない。大基準は痛みがある柔らかい紅斑や小結節の突然の出現、血球破壊性の血管炎ではない皮膚への強い好中球浸潤を認める病理像の二つである。小基準は倦怠感と 38 度以上の発熱、基礎疾患として悪性腫瘍、炎症性疾患、妊娠、ワクチン接種、非特異的な感染がある事、グルココルチコイドあるいは 2 nd-line の薬剤投与でしっかり効果がある事、以下の 3 つの検査異常があることの 4 つである。（赤沈で 20mm/h 以上、CRP 上昇、白血球が 8000 以上に増加、血液塗抹で好中球が 70% 以上）この患者では大基準両方と小基準 3 つを満たしていた。

Sweet 症候群はしばしば血液腫瘍と関連するが、hairy-cell leukemia との合併はほとんど報告されていない。稀であることを受けて、治療する医師が患者の状態の原因を考察することは必須であった。徹底的な血液検査で感染によるものではないと考えられたが、免疫不全状態の患者では感染は鑑別の上位に考えておかなければならない。特にこの患者は免疫不全傾向となるようないくつかの要素を持っていた。悪性腫瘍、クラドリピンによる T 細胞除去療法、縦隔リンパ節腫脹を見つけるまでに行ったグルココルチコイド投与、リツキシマブの投与がそれにあたる。PET は熱源不明の発熱の原因を直接的に示唆するわけではないが、この検査は複雑なケースには有用である。皮膚生検や細菌・真菌培養はすべての患者に対して行われるべきである。

皮膚生検の標本をつくることに加え、医師たちはツベルクリン試験とインタフェロン $\gamma$ 遊離試験を行い共に陰性だった。しかし二つの試験は潜在性の結核に対しての評価には有効であるが、活動性の結核に対しては共に有用ではない。そのため微生物学的な診断が必要となる。hairy-cell leukemia は B 細胞の異常であるが、T 細胞も障害される。ツベルクリン試験もインタフェロン $\gamma$ 遊離試験も共に機能的な T 細胞の存在が必要であり、患者のこれらの試験に対する T 細胞の反応性は陽性となるには不十分であったと考えられる。Sweet 病に対する治療として投与されたグルココルチコイドによる T 細胞の欠陥は、もしかしたらリンパ節生検で認めた異常な桿

菌の量を説明するかもしれない。また、結核の特徴であるしっかりとした成り立ちの肉芽腫ではなく、巨細胞を認めなかったことが細胞性免疫が弱いことを反映しており、この欠陥によって説明ができる。

hairy-cell leukemia の患者におけるマイコバクテリアの播種性の感染はいくつか報告されている。最も頻度が高いのは *M. kansasii* によるものである。hairy-cell leukemia の患者における結核の感染の報告はまれである。マイコバクテリアや他の細胞内寄生する病原体による感染に hairy-cell leukemia の患者はなりやすいことに関するメカニズムはインターフェロンの産生不足によるかもしれない。この患者において肉芽腫の形成が不十分であったことはインターフェロンの欠乏で説明がつく。なぜならマクロファージはカギとなる活性化のシグナルを失うからだ。

結核感染に対する治療は最初は成果が出ていた。しかし、3 週間のうちに患者は発熱と進行性のリンパ節腫脹が再発し、これは結核に合併して起こる IRIS の特徴的な徴候である。IRIS は HIV 感染の患者が治療を開始した時に起こるのが一般に知られているが、結核感染においても起こることがある。IRIS が起こるのには二つのメカニズムがある。日和見感染の顕在化。そして適切な治療にもかかわらずサイトカインの放出により既知の感染が増悪する。おそらく、結核に対する治療が開始されたことで出てきた結核由来の蛋白に対して高められた免疫反応が今回のケースの原因である。

この症例では免疫不全状態の患者においては様々な検査において陰性であっても、常に感染があるかもしれないと留意しておかなければならないことを示唆している。最初は発熱と皮疹の原因が分からなかった、症状からは hairy-cell leukemia による sweet 病と推定された。しかし、グルココルチコイドによる治療にも関わらず症状は増悪し、よりリンパ節生検も含めた詳細な評価により播種性の結核ということがわかった。治療により sweet 病と結核は治癒した。

IRIS (immune reconstitution inflammation syndrome) 免疫再構築症候群

HIV 感染症に対し抗 HIV 療法を開始したのちに、日和見感染をはじめとする様々な疾患が顕在化する病態に対し提唱されるようになった概念。最近では広義でステロイドや免疫抑制剤中止後に見られる日和見感染や薬剤過敏性症候群に対してなどに対しても用いられる。

少し具体的に HIV でいうと治療開始によって HIV 感染症の進行に伴い機能不全に陥っていた単球・マクロファージ・NK 細胞などが機能を回復したり、CD4+細胞が増加することにより免疫機能が再構築された結果体内の病原微生物に対する免疫応答が誘導され生じる炎症反応が病態。免疫再構築症候群として報告されている疾患としては、結核症・非結核性抗酸菌症、サイトメガロ感染、帯状疱疹、クリプトコッカス症、ニューモシスチス肺炎、進行性多巣性白質脳症、自己免疫性疾患、新生物などが報告されている。

発症様式で unmasking IRIS と paradoxical IRIS のふたつに分けられる。前者は治療開始時に認識されていなかった疾患が顕在化する病態であり、後者は治療開始時に認識されていた疾患が再発ないし悪化する病態をいう。

Table. Reports of the Development of IRIS Following the Discontinuation of Anti-TNF Therapy in the Previous Literature and the Current Case

TNF antagonist	Case	Gender	Age	Underlying disease	Clinical manifestations of TB at diagnosis	Time to IRIS	Clinical manifestation of IRIS	Specific treatment for IRIS	outcome	Reference
adalimumab	1	F	17	SAPHO syndrome	Disseminated (miliary TB, pleural and pericardial effusion, brain tuberculomas, and meningitis)	4 weeks	Worsening meningitis and brain tuberculomas	Corticosteroids, ventriculo-peritoneal shunt	alive	1
	2	M	32	Proriasis	Disseminated (miliary TB and lymph node disease)	8 weeks	New-onset lymphadenopathies at several sites	None	alive	6
	3	F	29	RA	Pulmonary TB	13 days	Worsening lung infiltrate	Corticosteroids (PSL 2.0 mg/kg), readministration of adalimumab	alive	9
	4	F	68	Inflammatory bowel disease	Disseminated (Multiple nodules in the liver and spleen)	4 weeks	New-onset lymphadenopathies at several sites and a cavity in the lung	None	alive	10
	5	F	64	RA	Disseminated (Miliary TB, lymph node disease, and multiple nodules in the kidney and spleen)	3 weeks	New-onset meningitis and brain tuberculomas, and recurrent lymphadenopathies at several sites	Corticosteroids (PSL 30mg/day)	alive	Our patient
infliximab	6	F	56	Ankylosing spondylitis	Disseminated (miliary TB, lymph node disease, and brain and splenic nodules)	12 weeks	Recurrent lymphadenopathies at several sites	Corticosteroids (PSL 1.0mg/kg/day), tinzaparin	alive	2
	7	M	24	Crohn disease	Pulmonary TB	2 weeks	New-onset lymphadenopathies at several sites and miliary TB	None (continuation of PSL and AZA)	alive	3
	8	M	44	Ankylosing spondylitis	not described	4 weeks	Not described	Corticosteroids (PSL 1.0mg/kg/day)	alive	11
	9	M	20	Juvenile idiopathic arthritis	Disseminated (miliary TB)	24 weeks	New-onset meningitis and brain tuberculomas	Corticosteroids (PSL 75 mg/day), MTX, readministration of infliximab	alive	12
	10	F	49	RA	Disseminated (miliary TB and lymph node disease)	5 weeks	Worsening supraclavicular lymphadenopathy	Surgical excision of the lymph node disease	alive	13
	11	F	48	RA	Disseminated (miliary TB and lymph node disease)	8 weeks	New-onset lymphadenopathies at several sites	Surgical excision of the lymph node disease	alive	13
	12	M	56	Ankylosing spondylitis	Pulmonary and pleural TB	8 weeks	Worsening infiltrates and pleural effusion	Corticosteroids (PSL 1.0mg/kg/day)	alive	13
	13	M	21	Crohn disease	Asal TB	16 weeks	New-onset inguinal lymphadenopathy	NSAIDs	alive	13
	14	M	38	Crohn disease	Disseminated (miliary TB and multiple nodules in the spleen)	12 weeks	New-onset lymphadenopathies at several sites	Surgical excision of lymph node disease	alive	14
	15	F	73	RA	Pulmonary and pleural TB	12 weeks	Worsening lung infiltrates	None	alive	15
	16	M	70	RA	Disseminated (Pleural effusion and ascites)	4 days	Reaccumulation of pleural effusion	Corticosteroids (PSL 60mg/day)	alive	16

TNF: tumor necrosis factor, TB: tuberculosis, IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome, M: male, F: female, SAPHO: (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis), RA: rheumatoid arthritis, PSL: prednisolone, MTX: methotrexate, AZA: azathioprine, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs