

倦怠感、発熱、腹痛、蒼白を示す12歳男児のケース

Dr.Katherine L. Tuttle(小児科) :

12歳の男児は倦怠感、発熱、腹痛、増悪する蒼白を主訴に入院した。

患者は頭痛、腹痛が出現し入院する1カ月前まで元気だった。養護教諭の診察では38.6度の発熱と蒼白な皮膚を示していた。ウイルス性疾患と診断され、小児科医による経過観察が推奨された。患者が4日後に再検査されたとき、体温は正常だった。皮膚は蒼白で、咽頭はわずかに赤斑性であり、腹部には圧痛があった。入院の6日前と10日前に養護教諭で経過観察の際は、患者は持続的な上腹部痛を訴えており、どちらも38.6℃であった。

入院の日、患者は頭痛、悪心、右上腹部痛と左足の痛みを訴えた。体温は37.3℃であり、皮膚はより蒼白になっていた。患者は別の病院の救外に救急搬送され、悪心、時々下痢、腹痛を訴えた。検査では彼は少し病気であった。体温は37.8℃、血圧92/53、心拍数123回、呼吸数18回、SpO₂:98%であった。身長132cm、体重26.8kg(1カ月以内に1kg減少)、BMI15.4。皮膚は蒼白、温かく、乾燥していた。腹部は軟出会痛なく、肝脾腫なし。残りの検査は正常であった。腎機能検査であったように、血中の糖、カルシウム、アラニンアミノ基転移酵素、ALP、T-Bil、D-Bilは正常だった。ほかの検査結果はtable1に記している。生食、アセトアミノフェン、酸素(鼻カニューレ2L)が投与された。頻脈は決定した。患者は救急車でこの病院に搬送された。

緊急検査では、患者はこの1カ月増悪する軽い咳、筋痛、疲労があり、この2週間で時々眩暈が生じている。彼はまた、時々左四半部に放散するへそ周囲の痛みを訴えている。それは絞るような痛みで、10段階の7の痛みであった。彼は毎日緑の軟便をきたし、時々便やトイレットペーパーに血が混じっていた。しかし、歯磨きの際に傷や出血が増えることはなかった。彼は以前は健康であり、季節周期的なインフルエンザワクチンを除いて彼の免疫は通用していた。薬物摂取やアレルギーもなかった。彼はカリブ海で生まれ、4歳前にアメリカへ来た。学生であり、両親と二人の兄弟と暮らしている。入院の3カ月前に地方の村を含むドミニカ共和国を訪れているが、マラリア予防はしていなかった。彼は魚を飼っており、動物や病気との暴露はなかった。鎌状赤血球症やほかの遺伝貧血、炎症性大腸疾患、自己免疫疾患の家族歴はなかった。

検査上、年齢の割に患者は細く、若く見えた。バイタルサインや酸素化は正常であった。結膜や口腔粘膜は蒼白であった。触知可能な末梢リンパ節腫脹はなかった。腹部は膨満し、触診で右上腹部と左下四半部に軽い圧痛があった。むこうずねに出血斑があり、ほかの検査は正常であった。便標本は潜血を示さなかった。腎機能検査であったように、血中の糖、リン、マグネシウム、カルシウム、アラニンアミノ基転移酵素、ALP、T-Bil、D-Bilは正常だった。ほかの検査結果はtable1に記している。

Dr.Katherine Nimkin:

腹部X pは結腸における中等量の糞便の問題があり、拡張された腸ループや、フリーエア、骨格的な問題がないことを示していた。

Dr.Tuttle:

検尿は1+のウロビリノーゲンを示していた。血液や便は培養に出された。血液標本のマリアの特異抗原のスクリーニングは陰性であり、1:16の希釈では寒冷凝集素は反応がなかった。患者はこの病院に入院し、さらに検査が行われた。

鑑別診断

救急治療部の展望

Dr.Kevin R. Schwartz:

全討論者はこの子供のケアを含めており、診断に気づいている。この12歳の少年は間欠的で限局性に乏しい腹痛や、ときどき血便を伴う軟便、間欠的な発熱、1kgの体重減少、貧血をこの1カ月で示している。私の初期鑑別診断は感染性、リウマチ性、胃腸性、腫瘍論理的原因を含めていたが、患者が救外に来たとき、著名な貧血の原因検索に焦点を当てた。

貧血

患者は小球性貧血だった。小球性貧血の原因には鉄欠乏、慢性炎症、サラセミア、鉛中毒がある。患者には鉛中毒の既往はなく、彼の民俗学的背景や高い赤血球分布幅、赤血球数の低値はサラセミアの診断を支持しなかった。なので、鑑別は鉄欠乏か慢性炎症か、その両方に絞られた。

鉄欠乏は貧血のもっとも一般的な原因である。患者は平均赤血球容積の低値、平均ヘモグロビンレベルの低値、高い赤血球分布幅、血色素減少症を呈する。これらはすべてこの患者で示されている。血清フェリチンレベルは最も感受性が高く、鉄欠乏の特定の指標である。しかし、急性炎症の患者では急性反応でもなりうるので、フェリチンレベルの解釈は変わりうる。この患者のフェリチンレベルはCRPや赤沈速度などのほかの感染マーカーと同じように上昇していた。これらは慢性疾患による貧血がもっとも考えられるということを示唆している。

慢性疾患による貧血は感染反応によるどんな状態からも生じうる。しかし、平均赤血球容積70未満と臨床的に重要な血色素減少症はまれに慢性疾患の孤立した貧血と関係しており、これらは患者の病態を説明するほかの基礎疾患を考えさせる。彼が慢性疾患による貧血の証拠を持っていたとしても、彼は消化管出血、小赤血球症、血色素減少症、鉄欠乏性貧血を想起させる所見の既往も持っていた。ほかの炎症状態の可能性があり、必ず除外しないといけませんが、これらが1カ月の経過で腹痛、軟便、体重減少とともに出現しており炎症性大腸疾患が最も考えられる。

Dr.KEVIN R.SCHWARTZ'S の診断

炎症性腸疾患の患者では慢性疾患と鉄欠乏の貧血が混合します。

Pediatric hospital medicine perspective(小児科病院の治療の見通し)

Dr.Chadi M El Saleeby

私がこの患者を最初に診察したとき、およそ4週間にわたる規則性のない発熱に関して、CRPの上昇と、赤沈の亢進に関して考慮しました。これらの炎症マーカーは炎症に際して異なった風に上下します。通常、CRPのレベルは炎症の経過のすぐ後を追跡し、問題が生じはじめると急激に上昇し、問題が解決するとすぐに低下します。赤沈亢進はよりゆっくりと上昇し、炎症が改善してから2,3週間以上かけて正常化します。この患者においては、CRPと赤沈の両方が上昇していることは、亜急性の、進行中の病態であることを示唆します。

我々は患者の腹部症状と、腸出血(下血?)の病歴に関して考慮をしていました。詳細な問診で、患者の母親が、患者の経過中に下痢は1回か2回だけだったと報告しました。便潜血検査が陰性で会ったので直腸出血の報告は説明が難しいものでした。消化管の出血は排便を加速させる緩下剤であり、従って、亜急性の消化管出血、特に報告されたような貧血を起こすのに十分なくらいの出血では、患者の腹部レントゲンにみられる便秘と矛盾しない所見を生む可能性は低いです。

Fever of Unknown Origin(不明熱)

このケースの特徴を念頭に、我々は現在の診断の作業を考え直し、原因不明の発熱の原因を評価することに焦点を当て、患者の最近の旅行と報告された腹部症状の特徴を重要視しました。最初の鑑別診断は不明熱を引き起こす疾患のカテゴリーやを含んでいた、それは感染症、膠原病、腫瘍、そして炎症性腸疾患も含んでいます。

不明熱を引き起こす全ての原因のうち、感染は症例のほぼ50%を占めます。この患者においては、我々はサルモネラ症、結核、心内膜炎、腹腔内膿瘍を考慮しました。彼の最近の旅行のエピソードから、我々は潜伏期の長い感染症、例えばアメーバによる肝膿瘍、ウイルス性肝炎、三日熱マラリア、なども考慮しました。しかしながら、彼は血中の肝酵素の上昇はみられず、迅速マラリア検査も陰性でした。これらの検査の結果はマラリアやウイルス性肝炎の除外に必須のものです。EBウイルスやサイトメガロウイルス、トキソプラズマ、パルボウイルスなどの一般的な感染症や他の寄生虫疾患もまた考慮しました。肝脾の猫ひっかき病は除外されました、なぜなら猫との暴露が全くなかったからです。

リウマチ性の疾患では結節性多発動脈炎の可能性が最も高いと思われました。結節性多発動脈炎は小規模から中規模の動脈の血管炎で、患者は典型的には全身的な症状(発熱や体重減少など)や多臓器を含む症状が出現します。腹痛は早期の症状の一つであり、病気の進行は腸管の虚血や腸出血を引き起こす可能性があります。しかし、この患者は食欲不振や食

後の痛みはなく、これらの症状を欠いているということは腸管壁の血管炎の診断に対して反対の主張をしています。彼はまた、皮膚や腎臓の症状もありませんでした。

主要な胃腸の疾患では、潰瘍性大腸炎が最も可能性が高い診断であると考えました。しかし、便検査では報告された血便を確かめることはできませんでした、また患者は症状が始まってから 4 週間後には比較的腹部症状は小さくなっていました。非常に高値になった赤沈は、炎症性腸疾患の増悪している間としては全く普通の所見ではないでしょう。セリアック病や *H.pylori* 感染は典型的には発熱はしません。

不明熱の症例のうち 6%を占めているだけではありますが、腫瘍は除外する必要があるかもしれません。白血病はこの患者では可能性は高くありません。なぜなら、ほとんどの造血系細胞の系列（すなわち白血球系と血小板）は維持されており、末梢血スミアでは芽球は指摘されず、貧血は 2 次的な事象であると思われるためです。他の可能性としてはリンパ腫や固形腫瘍（神経芽細胞腫など）がありますが、検査では腹腔内の腫瘍やリンパ節腫大は明らかにはなっていませんでした。

この患者に対する最初の評価の後、私は確固たる方針を立てられませんでした。サルモネラ症、心内膜炎、肺外結核、腹腔内膿瘍、結節性多発動脈炎が鑑別診断の主要なものでした。従って、我々は最初に行った腹部超音波を含む幅広い検索を始めました。この検査は臓器の腫大や、隠れた膿瘍、腫瘍、リンパ節腫大などをすぐに調べることができます。

Dr.Nimkin

腹部超音波検査 (Fig. 2A) では後腹膜と腸間膜のリンパ節の腫脹と、中腹部前方の壁肥厚を伴う小腸ループが指摘されました。肝臓には 2cm の低エコー領域があり、右の腎臓だけが軽度の水腎症になっていました。

続いて胸部、腹部、骨盤の CT (Fig. 2B,2C) が経静脈および経口腔的に投与された後に施行されました。傍気管、気管分岐部、右声門部、傍脊椎のリンパ節腫大が明らかになり、肝臓の低吸収領域や広範な後横隔膜脚腔、後腹膜、腸間膜のリンパ節腫大と同様でした。壁肥厚を伴った小腸ループ像は依然として認められました。

腸管壁肥厚に関連したリンパ節腫大の鑑別診断はリンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫を含んでいます。他の胃腸の悪性腫瘍は小児においては、稀です。感染症、特に結核は考慮されます。しかし結核の患者ではリンパ節は通常低吸収であり、リング状の増強効果を示しません。炎症性腸疾患の患者でもこれらの CT 所見がみられる可能性があります。しかし、この症例のように広範なリンパ節腫大は稀です。珍しい症例では、結合組織の疾患やサルコイドーシスでは広範な腹部のリンパ節腫大が見られることがある。しかしこれらの疾患はこの患者の年齢層では一般的ではない。ヘノッホーシェーンライヒ紫斑病やセリアック病では典型的には発熱とこの患者で見られたものより小さいリンパ節腫大がみられる。良性のリンパ増殖性の疾患、例えば Rosai-Dorfman 病や組織球性壊死性リンパ節炎（菊池病）、キャッスルマン病などは珍しいが、この患者においては考慮される。

広い鑑別疾患を得るために、F18 フルオロデオキシグルコース (FDG) とポジトロン断層法と CT を組み合わせたものを次に行いました。これらは FDG の要求性が高いリンパ節腫大を胸部、腹部、骨盤において明らかにしました。(Fig 2D) 壁肥厚を伴う小腸ループに関連した強力な集積は存在し、肝臓の右葉の強力な集積の焦点と同様の集積でした。脾臓には異常集積はみられませんでした。これらの所見は Stage IV のリンパ腫と矛盾しない。

PET-CT は小児においてはリンパ腫のステージングにおいて最初の検査方法です。リンパ節と脾臓の関連はホジキンリンパ腫と関係しています。反対にリンパ節外病変 (このケースで見られたような) は通常非ホジキンリンパ腫と関連します。加えて、ホジキンリンパ腫の患者では、腸の病変は稀であり、肝臓病変はほとんど脾臓病変と関連しています。腸間膜の脈管を囲むリンパ節腫大の集簇は、この症例でみられているようなものですが、腹腔のリンパ腫に一般的な特徴の一つであり、“サンドイッチサイン”と表現されています。

Dr.El Saleeby

画像検査によってこの所見が明らかになってから、リンパ腫は最も可能性が高い診断となりました。私は結核は除外が必要であると考えていました。結核という診断の可能性ははるかに少ないものではありませんでしたが、この症例の診断を確実なものとするために、私は画像下治療 (インターベンショナルラジオロジー) の施設に、CT ガイド下に後腹膜のリンパ節生検が行えないか依頼しました。

Dr.Chadi M El Saleeby の診断

おそらく小腸、腹腔内リンパ節、肝臓に病変のあるリンパ腫で、慢性疾患に伴う貧血と鉄欠乏を合併しています。より可能性がひくいのが腹腔内の結核です。

“sandwich sign”

腫大したリンパ節が一塊となり血管を取り囲む所見。上腸間膜動脈の前後を腫大したリンパ節が取り囲みサンドイッチ様の像を呈する。悪性リンパ腫では、間質が少なく腫瘍細胞が密に配列しているため均一な低エコーとして描出され、逆に腫瘤内の血管像は明瞭となる。“doughnut”appearance とも呼ばれる。

病理学的考察

Dr. Lawrence R. Zukerberg (病理) :

後腹膜リンパ節のコア針生検の標本は小型リンパ球、組織球、好酸球、大型異型細胞などの浸潤がみられた。異型細胞は、大型で顕著に赤い核小体と中等量の青い細胞質をもつ分葉核の細胞をふくむ、ホジキン細胞や Reed-Sternberg 細胞のような特徴を持っていた。免疫組織化学的な染色では、CD30 が強陽性で、CD15、PAX5 が弱陽性、CD20 が陰性であることを表した。EBER-ISH 法(in situ hybridization of EBV-encoded RNA)は巨細胞の存在を強く示した。(Fig.3) これらの所見は古典的ホジキンリンパ腫の診断であり、混合細胞型として矛盾しない。

ホジキンリンパ腫は、ほとんどの症例で B 細胞性のリンパ腫であり、そのほとんどが元来の機能因子である V 遺伝子の再編成の破壊的变化を伴う胚中心 B 細胞より派生する。EBV 感染は古典的ホジキンリンパ腫の 10~70%の患者に起こる。それはサブタイプに依存しており、混合細胞型のサブタイプのホジキンリンパ腫の患者に高確率で見られる。この患者のように小児や高齢者、免疫抑制患者、また素因のない者にも起こる。この患者は、両腸骨棘より採取された骨髓生検標本は正常造血がみられ、リンパ腫の証拠とはならなかった。画像所見上、腸壁(食道、胃、十二指腸、回腸、大腸)の粘膜生検は、この標本がリンパ腫ではないことを示した。十二指腸は通常の絨毛構造を認めたが、局所的に上皮内リンパ球の増加もみられた。これは特異的な所見ではなく、グルテン過敏症、感染症、クローン病、ヘリコバクター・ピロリ胃炎や、他の様々な原因によっても認められる。胃生検標本はリンパ球集合体とごく少数のヘリコバクター・ピロリ菌など十二指腸にみられるような特徴を認め、慢性胃炎の所見を示した。

Figure.3

後腹膜リンパ節生検標本

リンパ節標本の H-E 染色。(Panels A, B)

好酸球、リンパ球、組織球、散在した巨細胞を含んだ混合細胞の浸潤により、組織が置き換わっている (Panel A)。それはより高い倍率でよく見える (Panel B)。巨細胞の免疫染色では CD30 で強く染色され (Panel C)、CD15 で顆粒状に弱く染色される (Panel D)。また、PAX5 でほのかに核が染色されている (Panel E)。EBER-ISH 法では核が強く染色された (Panel F)。顆粒球は CD15 でよく染色され、(Panel D)、B リンパ球は PAX5 で強く染色される (Panel E)。

管理の考察

〈腫瘍学的見解〉

Dr. Alison M. Friedmann :

画像所見と病理学的評価に基づくと、この患者は広範囲にわたる横隔膜上下のリンパ節

腫脹と肝転移をもつ Stage IV のホジキンリンパ腫である。ホジキンリンパ腫が胃腸への広がりを持つかどうかははっきりしないが、腹部の画像での異常所見はよく目立っている。肝臓、脾臓、そして腹腔内のリンパ節腫脹は進行したホジキンリンパ腫でみられるが、胃腸への広がり是非常に稀なものである。医療文学上では分離された症例が報告されている。それらは胃が最も一般的であり、次に小腸、大腸が続き、最後に食道であるとしている。胃腸への広がりの稀さがこの患者の胃腸の出血と PET-CT での明らかな異常という病歴を可能にしている。我々はホジキンリンパ腫に対する治療開始前の胃腸への病変の広がりの評価のために消化器科へのコンサルトをした。他の深刻な胃腸障害があった場合、この患者の治療計画に影響がある可能性があるため、これを見つけることは重要であった。

〈消化器学的見解〉

Dr. Aeri Moon :

小児消化器科は腹痛、吐き気、成長障害、間欠的な直腸出血、鉄欠乏性貧血を認めるこの患者を診るよう依頼された。我々は上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査、カプセル内視鏡検査を施行した。それらは直近の胃腸出血の存在を示さなかった。しかし、この患者の最後の出血のエピソードは入院のおよそ 2 週間前であり、カプセル内視鏡のタイミングは出血源の検索としては最適でなかったかもしれない。顕在性または潜在性の胃腸出血により近いタイミングで施行された内視鏡検査の診断率は非常に高い。

セリアック病 腹腔内病変に対する最初の血清学的検査は陽性であったが、十二指腸生検標本の所見は特異的なものではなく、上皮内リンパ球増加を伴う正常の絨毛構造がみられた。この所見はセリアック病 腹腔内疾患のある患者のおよそ 10~20% に認められる。カプセル内視鏡では腹腔内疾患を支持する所見がみられなかった。それゆえこの患者に腹腔内疾患があるかどうかははっきりしない。

セリアック病 腹腔内疾患のある患者の間で非ホジキンリンパ腫のリスクが腹腔内疾患のない患者に比べて 2~3 倍リスクが高いことは興味深い。そして、そのリスクは 50 歳異常で診断を受けた患者でさらに高くなる。私は腹腔内疾患の血清学的検査が陽性であることは彼の現在の症状には関連しないと考えた。我々は 8 カ月後にその検査をもう一度行い、陰性の結果を得た。しかし陰性の結果は化学療法後の免疫抑制によるものであり、IgA 抗体の総計値は正常であった。次の段階は腹腔内疾患の血清学的検査を繰り返すことであり、それが陽性であるならば遺伝子検査を行う。

最後に、胃生検標本はヘリコバクター・ピロリ胃炎が認められたが、これは成人のリンパ節外の周辺領域のリンパ腫と関連があるが、この患者のホジキンリンパ腫の診断とは関係がないものだと考える。感染は抗生物質やオメプラゾールで治療された。

〈腫瘍学的見解〉

Dr. Friedmann :

我々は St. Jude Children's Research Hospital の小児科のホジキンリンパ腫 (ClinicalTrials.gov number, NCT01920932) の臨床研究への参加を患者に促した。それは OEPA (ビンクリスチン、エトポシド、プレドニゾン、ドキシソルビシン) の後 COPDac (シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、ダカルバジン) を行うというドイツの小児腫瘍学・血液学で発達してきたレジメンの、ビンクリスチンの代用にプレントキシマブベドチンを用いるという研究であった。^{プレントキシマブベドチンは}プレントキシマブベドチンは毒を CD30 に対抗して作用させ、ホジキンリンパ腫を^{積極的に}活動的にさせるモノクローナル抗体である。患者の家族は、この研究には参加しないという選択をした。それゆえ通常の OEPA-COPDac のレジメンを行うことになった。OEPA2 コース後、PET-CT はこの患者が治療にとてもよく反応していることを示した (Fig. 4)。そして彼は COPDac4 コースも終えた。我々は中等度リスクの患者における放射線療法の役割を調査した小児腫瘍グループの研究の結果により、放射線療法は施行しなかった。この研究は、I B 期~IV A 期の患者と治療への急速な反応性の有無を放射線療法を受ける群と受けない群にランダムに割り当てたが、2 群間に転帰の差はなかった。

9 カ月前にこの患者は治療を終えた (診断を受けてから 15 カ月がたっていた)。現在経過は良好で、症状は完全におさまっている。胃腸出血は治療開始後は再発することはなく、貧血は治療期間を通して寛解した。

Dr. Nancy L. Harris (病理学):

古典的ホジキンリンパ腫で脾臓への浸潤がみられないのに肝臓に病変が見つかることは一般的ではない (Kadin らによる laparotomy の研究による)。脾臓の大きさは正常サイズであるにもかかわらずそれでもなお顕微鏡で浸潤が認められることはあるか？

Dr. Nimkin:

顕微鏡で認められた脾臓への浸潤が PET-CT で見つかるはずであるが、脾臓に FDG の集積は見られない。

Dr. Friedmann:

この所見は非典型的であることには同意するが、この症例の多くの非典型的な面の 1 つにすぎない。

Dr. Harris: ^{セリマブ病}

Dr. Moon、^{腹腔内病変}腹腔内病変に対する最初の明確な血清学的検査はこの患者のホジキンリンパ腫の自己免疫成分によるものとして相違ないか？ホジキンリンパ腫の患者は自己免疫性の血球減少をきたす可能性があるが、私は^{腹腔内病変}腹腔内病変に対する明確な血清学的検査の関連については聞いたことがない。^{セリマブ病}

Dr. Moon :

抗トランスグルタミナーゼ IgA 抗体の存在は腹腔内病変に特異的なものではなく、むしろ粘膜領域の病変に一般的な現象である。トランスグルタミナーゼと抗トランスグルタミナーゼ IgA 抗体の産生の両方が粘膜障害と腹腔内病変の結果としてのアポトーシスに関連があるかもしれない。しかし、これは炎症性腸疾患のような他の腸の障害でも見られる。この患者は腸疾患らしくはないが、検査を繰り返すということは道理に合っていると思われる。

外科学的診断

古典的ホジキンリンパ腫の混合細胞型と EB ウイルス感染症