

Case 14-2017;A-20-Year-Old Man with Pain and Swelling of the Left Calf and a Purpuric Rash

【症例】 20 歳男性

【主訴】 左腓腹部の疼痛、腫脹、紫斑

【現病歴】

3 週間前から咽頭痛、乾性咳嗽、鼻漏、寒気が増悪してきた。両鼻腔に時々出血を伴う痂皮を形成していた。2 週間前、アメリカ北西部に旅行しており、旅行先で左脚の痙攣を自覚した。その二日後疼痛が悪化し、腫脹を認めたため前医受診した。前医にて下肢エコー検査を施行し、異常所見を認めなかったため、疼痛コントロールのためにイブプロフェンと、上気道感染疑いでアジスロマイシンが処方された。しかし、イブプロフェン内服するも左腓腹部の疼痛は悪化し、腫脹が腓腹部から足に及び、紅斑が背足に広がった。1 週間前、他院受診している。

【既往歴】

クローン病

10 歳の時診断されており、長期間ステロイド内服していた。直近の 3 年間、アダリムマブで治療されており、治療効果があり、かなり身長が伸びた。ここ数年、咽頭痛、乾性咳嗽、鼻漏、鼻腔に出血を伴う痂皮があり、時折、イブプロフェンを使用していたが、市販薬や漢方役は使用しなかった。

【生活歴】

飲酒：機会飲酒

喫煙：なし

違法ドラッグ使用なし

【家族歴】 兄弟：クローン病

【接触歴】 兄弟：レンサ球菌性咽頭炎

【身体所見（前医）】

体温 36.2 °C、血圧 118/70 mmHg、心拍数 70 bpm、呼吸数 16 回/分、SpO₂ 97 % (room air)

全身状態不良ではないが、左下腿の疼痛のため苦悶様。鼻腔の痂皮と鼻粘膜腫脹はこの 2 週間で著しく増悪している。鼻中隔は保たれており、鼻ポリープや出血はない。

頸部、心臓、肺、腹部は正常で、左腓腹部から足の背足にかけて触診で圧痛と腫脹を認めたが、紅斑、熱感、浮腫は認めなかった。左の足首には滑膜炎があり、末梢の脈は正常、かすかに脈の触れる圧痛のない紫斑が両側に見られ、中でも左足が著名であった。右内くるぶしの上に径 1 cm の柔らかい結節を触知した。それは以前も一過性にあった。

【検査】

電解質、血糖値、CK、C3、C4 は正常で腎機能、肝機能、血算なども異常なく、抗核抗体、ANCA も陰性。HBs 抗原、HBs 抗体、HCV 抗体、HIV 検査すべて陰性。尿検査正常で、尿糖、血球なども検出されず。血液 C 反応性蛋白は 2 mg/dl (正常値：0-0.9 mg/dl) ASO 400 IU/ml(正常値：0-200 IU/ml)

胸部レントゲンで心陰影正常、合併や胸水なく、CTで静脈造影を統合させた結果、脛骨、腓骨、足に骨折、皮質異常、など認められず正常な骨構造で、足首と背足近位部の軟部組織は嚢胞や深い筋膜肥厚なくびまん性の非特異的な浮腫がみられた。

患者は他の病院を受診し診断を受け、家族に会い、更なる治療をするためにニューイングランドを訪れた。

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

クローン病でアドリムマブで治療されていた20歳男性が紫斑、著明な腫れを伴う単関節炎、結節性皮膚病片、最近の上気道炎に伴う鼻症状があった。これらの所見は若年男性では比較的珍しく、非典型的な特徴があることで鑑別が絞られる。この患者は鼻の病変と以前から結節があるので、まず紫斑と単関節炎で鑑別をあげる。

●紫斑と関節炎

紫斑は血管が障害を受けることによって引き起こされる。触知できない紫斑は、血小板減少症、アミロイドーシスなどの全身疾患、感染、凝固亢進状態、壊血病などの栄養不足、日焼け、シャンパーニュ病などの特発性皮膚疾患による。しかし触知可能な紫斑は、この患者のように体の一部に生じ、微小血管の血管炎が強く考えられる。この患者の炎症性関節炎の出現は紫斑を引き起こす血管炎の示す。

●血管炎

血管炎を評価する時はまずどの太さの血管が障害されているのかを特定する。例えば、大動脈やその枝などの大血管が障害されていたら、この患者のような紫斑は生じない。中血管障害は皮膚潰瘍、結節、分枝状皮斑を生じ、小血管障害では、点状出血や紫斑を引き起こす。このことから小血管が障害されていると考える。

血管の大きさが特定できたら次に他の臓器への広がりを確認する。このことで緊急性や深刻さがわかる。この患者は糸球体腎炎を示唆するようなタンパク尿や血尿がなく、びまん性肺胞出血を示唆するような喀血や実質浸潤もなかった。また血管炎性ニューロパチーを示唆するような神経症状もなく、腸間膜動脈が関わるような腹部所見もなかった。

●微小血管炎

微小血管炎は全身疾患、炎症性関節炎、紫斑、糸球体腎炎、びまん性肺胞出血、血管炎性ニューロパチーなどが考えられる。原疾患の鑑別のために臨床的特徴を table 1 にあげた。

●二次性血管炎

この患者で最も顕著な所見は皮膚病変である。皮膚血管炎は癌、感染や炎症の症状として出ることもある。様々な一次性の血管炎を考える前に、他の経過で血管炎が起こったのではないかと考えることが重要である。先天的な症状、リンパ腺症、精巣腫瘍等のない若い患者では癌は考えにくい。この患者はTNF α 阻害剤を服用していたので感染のリスクは高かった。さらに、最近アメリカの北西にキャンプに行っていたので、ロッキー山紅斑熱のようなダニ媒介熱のリスクも高い。しかし、ロッキー山紅斑熱のような紫斑や点状出血をきたす感染や散在性髄膜炎菌血症は典型的には重症で突然発症するので、この患者の経過には合わない。亜急性の細菌性心内膜炎のような感染では抗原抗体複合体を介した皮膚血管炎を起こし得る

が、緩徐な進行であり、この患者は白血球正常で、先天的な症状もなく、心内膜炎のリスクも特に高くないので考えにくい。コカインのような非合法の薬物を使っていると、血管炎を起こすこともあるが、この患者はコカインの使用歴はなく、レバミゾルによって起こる血管炎は耳に好発するので考えにくい。

血管炎はSLEやシェーグレン症候群のような炎症でも起こりうる。この患者ではそのような状態を示唆する所見はなく、自己抗体も陰性だったため考えにくい。クローン病では胃腸の症状以外の症状があり、稀に血管炎も併発するという報告もあるが、そのような報告の大多数がクローン病に関連した一次性的血管炎である。クローン病に関連した血管炎の可能性も否定はできないが、稀であるので、一次性的血管炎がより考えられる。

●一次性的血管炎

小血管の血管炎はANCA関連血管炎、免疫複合体関連血管炎の二つのカテゴリーにわかれる。ANCA関連血管炎は好酸球性多発血管炎、顕微鏡的血管炎、多発血管炎性肉芽腫症の3つがある。この患者では、末梢の好酸球増加がなく好酸球性多発血管炎は除外出来る。ANCA陰性で腎、肺病変が見られないため顕微鏡的血管炎は否定的だが、多発血管炎性肉芽腫症は関節炎や皮膚血管炎や肉芽腫性病変を鼻、副鼻腔、肺、気道に認めるので考えられる。鼻の痂皮は副鼻腔病変のある多発血管炎性肉芽腫症に特徴的な所見で、ウイルス性や細菌性の副鼻腔炎との鑑別に重要である。多発血管炎性肉芽腫症の患者で腎病変がある患者ではANCA陽性は90%以上であるが、腎病変が無い場合は約60%にとどまる。今回、ANCA陰性では多発血管炎性肉芽腫症は除外できなかったけれども、多発血管炎性肉芽腫症による鼻の痂皮は全身状態が良くなっても続くと思われている。多発血管炎性肉芽腫症の持続性の所見はなく、ANCA陰性であるので多発血管炎性肉芽腫症は否定的。

●免疫複合体媒介血管炎

薬剤反応に関連した血管炎以外で最も一般的な免疫複合体媒介血管炎はクリオグロブリン血管炎とIgA血管炎である。クリオグロブリン血管炎は特異性もありうるが、典型的にはHCVの感染に関連しており、SLE、シェーグレン症候群、HBV感染にはあまり関連しない。クリオグロブリン血管炎は血管壁に免疫複合体の堆積の結果で、それによって補体の古典的経路が活性化される。その結果、大多数の患者でC4が低下する。この患者ではクリオグロブリンは測っていなかったが、HCVの感染が無く、補体が正常であったのでクリオグロブリン血管炎は否定的である。

この患者では、明瞭な紫斑があるのでIgA血管炎を考える。なぜなら、他の血管炎と違ってIgA血管炎はほとんどの場合皮膚以外の病変の直後か前に皮膚病変が起こるからです。IgA血管炎は成人より子供に好発するが、多発血管炎性肉芽腫症よりは成人にも一般的である。この患者はIgA血管炎によくみられる消化器症状も腎症状もないが、IgA血管炎の患者の約3分の1は消化器症状も腎症状も見られない。IgA血管炎の関節病変はどの関節にも起こりうるが、足の大きな関節に好発する。著名な足の腫れはIgA血管炎でも報告されている。つまり、この患者の著名な足の腫れを伴った関節炎と明瞭な紫斑はIgA血管炎の診断に繋がる。

IgA血管炎は血管炎の中でも特殊で、よく感染や薬剤によって誘発され、自製の範囲内であることが多いからです。この患者では、上気道の感染とTNF α 阻害剤の使用がきっかけである。上気道の感染がこの患者の兄が最近感染していたA群連鎖球菌によるものかどうかは分からない。ASOだけがゆるやかに上が

っている場合は既往感染、SLO が上昇している場合は最近の感染を反映している。溶連菌性でも非溶連菌性でも広範囲の感染は IgA 血管炎の進行を示唆している。また、この患者は TNF α 阻害剤を飲んでおり、薬剤服用群は IgA 血管炎の増悪を起し得るとの報告もある。

この患者の症状の特徴はリンパ節病変や鼻の痂皮などの IgA 血管炎には典型的ではない所見があるところである。今回の病気が発症する前にこのような症状が出てきたことはこれらの症状が今回の病気と関連していないということを示唆している。原因はまだよく分からないけれど、この二つの症状はクローン病で説明できる。クローン病の一般的な皮膚病変は壊疽性膿皮症、好中球性皮膚症、結節性紅斑である。この患者の消化器病変は良くコントロールされているように見えるが、リンパ節病変は結節性紅斑によるものかもしれない。稀にはあるが、鼻の痂皮はクローン病の消化管以外の症状として報告されており、その原因は他の病気も考えられるが、活動性のクローン病の可能性が高まった。

つまり、感染や癌の症状や所見が無く、一次性全身性の小血管炎がこの患者で最も考えられる。明瞭な紫斑、腫脹を伴った関節炎や他の血管炎の所見が無いことから、IgA 血管炎が最も考えられる。そこで、確定診断をつけるため皮膚生検を行った。HE 染色で小血管炎に特徴的な白血球破砕性血管炎の像が見られ、IgA 血管炎に特徴的ではなかった。IgA 血管炎と白血球破砕性血管炎の原因とを区別するために、免疫蛍光染色で血管壁に IgA の堆積を見る必要だった。

Dr.Meridale V.Baggett (薬) :この患者を診てどうだった？

Dr.John H.Stone :この患者は他に気になる特徴をいくつか持っていた。クローン病の既往が長く、TNF α 阻害薬を服用しており、最近の旅行歴もあり、家族が病気にかかっていたことなどです。しかし、明瞭な紫斑は小血管炎を意味することを確認した。患者の年齢、先行する上気道の感染症、IgA 血管炎に当てはまる末梢関節の関節炎を考えると、IgA 血管炎が最も考えられる。IgA 血管炎の病態ははっきりわかっていないが、いろんな場所にできる浮腫は関連していることが知られている。この患者の腫れは腓腹筋に限局した激しい血管炎によるものと考えられる。他院で皮膚生検が行われたので、IgA 血管炎の診断のため、組織と病理組織学的所見を見せて頂くように頼んだ。

PATHOLOGICAL DISCUSSION

Andrea P. Moy 博士 :左足首からの病変皮膚の 4mm のパンチ生検標本の顕微鏡評価を行った。HE 染色では、主に好中球で構成された表皮性および中皮性の血管周囲および間質性の炎症性浸潤が認められた。顕著な白血球核破砕、好中球の核の塵、赤血球溢出および血管壁の局所線維性壊死が認められた。(図 3) これらの所見は、白血球核破砕性血管炎の診断と一致していた。

白血球核破砕性血管炎は、皮膚の血管反応パターンを表すもので、特定の診断ではない。IgA 血管炎や蕁麻疹様血管炎または特発性血管炎の症状でもある。根底にある感染、内服薬、炎症性障害、およびがんに起因することもある。病因には、小血管の壁における免疫複合体の沈着および補体系の活性化が関与している。その後の好中球の流入によって、リソソーム酵素が放出され、血管壁を損傷し、フィブリン沈着および赤血球の溢出をきたす。これは、免疫複合体沈着の量の変動を伴う動的プロセスであり、採取後 18 ~24 時間の生検標本において観察される組織病理学的特徴は診断につながる可能性が最も高い。白血球核破砕性血管炎の特徴的な組織病理学的所見では、白血球減少症、血管内皮腫脹、血管壁のフィブリノイド

壊死および赤血球の血管外漏出を伴う、後毛細血管細静脈および毛細血管ループを取り囲んだ好中球に富んだ浸潤が認められる。

白血球破砕性脈管炎の鑑別診断を狭めるために、直接免疫蛍光染色を行うことが有用である。白血球核破砕性血管炎を呈する多くの患者では、IgG、IgM、C3、およびフィブリノーゲンの脈管周囲免疫反応が直接免疫蛍光染色で認められている。今回の症例の場合、左足首からの病変皮膚の2つ目の4mmパンチ生検標本は、IgA、C3、およびフィブリノーゲンに対する顆粒状血管周囲免疫反応性が陽性であることを示しており、IgA関連白血球核破砕性脈管炎と一致する所見を示した(図4)。クリオグロブリン血症やTNF- α 阻害剤を含む特定の薬物の使用による白血球核破砕性血管炎でもIgA沈着が見られることがあるため、IgA関連白血球核破砕性血管炎はIgA脈管炎の特徴的ではないことに注意することが重要である。しかし、今回の症例では、IgA脈管炎の病理学的診断は、患者の臨床症状から考えても、確定に至るものであった。

DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr. Stone : IgA血管炎は小児で最も一般的に起こり、大半の症例は特定の治療法を必要としない治療をなくとも治癒する疾患である。一般的に最も影響を受ける4つの臓器系は、皮膚、関節、腸および腎臓である。これらの臓器のいずれかの臨床症状が重症である場合は、対症療法だけでなく、脈管炎に関連する損傷を予防する処置を考慮する必要がある。この患者では、皮膚のわずかな部分に限定され、皮膚潰瘍に関連しない皮膚疾患は比較的軽度であり、治療を必要としなかった。また受診時に消化器症状を認めなかった。IgA血管炎の胃腸症状は、通常、皮膚の明らかな紫斑の発疹の前にしばしば起こる結腸腹部痛を特徴として、時には急性腹症疑いの探索的手術を行うこともある。またこの患者では、治療に特に抵抗性を示し、最初の症状の出現から数週間～数か月程度で進行することもあるIgA血管炎の合併症である糸球体腎炎の徴候はなかった。しかし、患者の筋骨格系の症状は重篤であった。患者は足首関節炎と腓腹筋の激しい圧痛と腫れのために歩くことができなかった。そのため、我々はグルココルチコイド療法を開始することを選択した。

グルココルチコイドはIgA脈管炎の治療に有効である。クローン病の治療のための患者のグルココルチコイドの長い服用歴があることから、我々は最低有効用量を使用することが重要であると考えた。プレドニゾンの2週間のテーパリングコースを20mg/dayから開始した。

患者の紫斑は速やかに消失し、プレドニゾン治療終了後に再発しなかった。滑膜炎および筋肉の圧痛および腫脹も徐々に症状軽快したため、慢性局所疼痛症候群の可能性も考えられた。幸いにも、これらの症状はさらに数週間にわたって解決し、患者は大学のfall semesterに間に合った。IgA脈管炎の症状は再発しなかった。

解剖学的診断

IgA脈管炎