

## Case 15-2017:

### A 27 Year Old Woman with Anemia, Thrombocytosis, and Skin Lesions after Travel Abroad

#### PRESENTATION OF CASE

Dr.Alyssa R.Lerourneau:27 歳女性。皮膚病変、貧血、血小板増加症および血中 ALP 上昇のためにこの病院の感染症内科で診察された。

11 か月前、患者は海外に渡航しており、2 か月間モロッコ、そして2 か月間タイに居住していた。その間に韓国にも渡航した。ニューイングランドに帰国後は健康であったが5 か月して痛みを伴う紅斑性の丘疹が出現した。その後1 週間発熱があり、さらに皮疹が増大し、元の皮疹と融合した。同様のより大きな皮疹が前腕にあり、それからは少量の白い分泌物が出ていた。

最初に受診した病院では、患者は筋肉痛と間欠的な喉の痛みを訴えていた。身体所見は体温 36.8℃、血圧 110/60mmHg で、1cm の潰瘍の無い紅斑が左顎にあり、1.5cm の同様の病変が右前腕にあった。セファレキシンが処方された。

3 日後、皮疹は改善せずさらに左前腕にも出現し、最初に受診した病院に再受診した。前腕の皮疹は変化していた。切開したところ少量の血清の排液があったが培養は陰性であった。血液培養も陰性。血中アラニンアミノトランスフェラーゼは正常。その他血液検査 (Table1) 腹部超音波検査で脂肪肝あり。胆嚢は胆石等なく正常で肝外・肝内の胆管拡張もなかった。トリメトプリムスルファメトキサゾールと局所ムピロシンが処方され、血中 ALP 上昇を理由に患者は消化器内科に紹介された。

消化器内科で患者は間欠的な倦怠感を訴えたが、掻痒、腹痛、関節痛は訴えなかった。検査で抗ミトコンドリア抗体、抗核抗体は陰性。MRCP で胆嚢、肝内・肝外胆管、および肝臓の大きさと輪郭は正常であった。血中 ALP 上昇は非アルコール性脂肪肝炎が関連していると考えられた。

患者は皮膚病変に対する 7 日間の薬剤治療終了の経過観察のために最初の病院に再受診した。皮疹は、大きさは減少したが疼痛は持続していた。左前腕の皮疹は消失、左顎のは大きさが消退、平坦になり退色していた。右前腕の皮疹は紅斑を伴う漿液性囊胞になっていた。患者は 皮膚科を受診した。

皮膚科での身体所見は顎の左側に萎縮性の陥凹した皮膚病変があった。右前腕の皮疹は変化しておらず、グラム染色と培養は陰性であった。セファレキシンとクロベタゾールが処方された。

翌週、患者は顎の皮疹が再発したため最初に受診した病院に再受診した。顎には前回と同様の部位に 2 cm の円形の紅斑があり、右前腕の皮疹も 2 cm まで拡大していた。生検では、好中球・好酸球の浸潤があった。最近は検出されなかった。ドキシサイクリンが処方された。

患者は4 週間ヨルダンに滞在した。その間左顎の皮疹は消褪し、右前腕の皮疹は2 倍に拡大、左前腕の皮疹は再発した。また疼痛を伴う外陰部の潰瘍が出現した。ニューイングランドに帰国後、当院感染症内科に紹介となった。

感染症内科で患者は5 か月間の皮疹の経過と2 ヶ月間の外陰潰瘍、間欠的な悪心を訴えた。既往に注意欠陥障害がある。内服は経口避妊薬。家族歴は父が糖尿病、母が高血圧と多発筋炎で、一家はヨーロッパ人の子孫。患者は大学院生でインターンシップのために海外へ頻繁に渡航していた。11 か月前にモロッコでラクダに乗り、タイでは像に触り淡水の滝で泳いだ。農場に行ったり酪農動物との接触はなし。性交渉は、特定のパートナーと数年間コンドームを使用して行っていた。

体温 36.5℃、血圧 90/52mmHg、脈拍 66 回/分、SpO299% (RA)、BMI24.9

左顎には 2cm 大の痂皮を伴う陥凹した紅斑があり、両前腕には潰瘍のない 5cm 大の同様の後半があった。外陰部には 2mm 大の2 つの潰瘍があった。

HB s 抗体陰性、HB c IgM 抗体陰性、HIV 抗体陰性、T-spot 陰性

血液検査異常なし、その他 Table1 に示す。

4 か月前の顎の病理標本を再度検討した。

Dr.Ruth K.Foreman:病理標本からは、マクロファージと巨細胞が存在しており肉下種性の炎症細胞浸潤が見られた。(Figure1A) 好中球と好酸球浸潤も見られた。(1B)

グラム染色、抗酸菌染色、ギムザ染色では細菌は検出されなかった。組織学的には肉下種性皮膚病変との診断になる。好中球浸潤を考えると、非感染性の疾患を考慮する前に、下感染をルールアウトする必要がある。

Dr.Letourneau:更なる検査が施行された。(Table2)

4 週間後、左腕に疲労感と筋力低下、麻痺と疼痛も生じた。手に冷汗なく皮膚色正常で脈は触れるが両腕で血圧測定不能であった。

#### 鑑別診断

Michael K. Mansour: この 27 歳の女性が病院の感染症センターに来院した 11 ヶ月前に、彼女はモロッコで 2 ヶ月、タイで 2 ヶ月、ニューイングランドで短期間、それからヨルダンで過ごした。これらの広範な場所での生活において、皮膚病変が出現し、血中 ALP の上昇、痛みを伴う生殖器潰瘍、両腕の脈拍減弱が認められた。

鑑別診断を進めるにあたって、この患者の経過のいくつかの特徴が重要であった。まず、彼女の病気が数ヶ月にわたって発症し、病気の進行が緩徐であることだ。第二に、彼女は病気や感染の既往がなく、HIV 検査で陰性であったので、彼女の免疫能は正常であると考えられる。最後に、彼女の症状のいくつかは特徴的で、重要な手がかりになる可能性がある。これらには、増悪と消退を繰り返す皮膚病変、ALP 上昇、および両腕の脈拍触知不能が

含まれる。

疾患の病因について考察する際に皮膚生検標本の組織病理学的検査で肉芽腫性病変が存在は重要である。肉芽腫性病変は皮膚に限定されているか、それとも多臓器に存在するのかを考慮する必要がある。ALP上昇は、アミノトランスフェラーゼおよびビリルビン上昇を伴わない場合は、閉塞性肉芽腫疾患の徴候の可能性があり、そして大動脈の肉芽腫性疾患は、脈拍減弱を説明し得る。全身の肉芽腫性疾患は、この患者の身体的、組織病理学的、および血液検査値を統一的に説明することができる。

#### 感染症

この患者の症状の重要な特徴の1つは、肉芽腫性皮膚病変の発生である。皮膚病変の培養は陰性であり、患者は抗菌薬に対して反応を示さなかった。これらの病変の慢性化を伴う特徴は、化膿性皮膚感染（例えば、ブドウ球菌および連鎖球菌）の一般的な原因の可能性を低くする。

モロッコへの旅行とラクダとの接触は、アフリカ北部で風土病である細菌感染症の可能性を高める。ラクダおよびヤギは、この病気の原因となるグラム陰性菌の保菌者であり、これらの動物からとられる低温殺菌されていない乳製品の消費は、一般的な感染経路である。ブルセラ症は、緩徐に進行する病気であり、複数の臓器に影響を及ぼす可能性がある。これらの経過はこの患者の病気に合っている。しかし、患者にはブルセラ症に一般的な関節痛はない。皮膚の病変は稀であるが、黄斑および結節が出現することがある。ブルセラ種は培養においてゆっくりと増殖するので、この場合定期的な細菌培養陰性はこの診断を除外しない。しかし、ブルセラ IgG および IgM 抗体の検査は陰性であり、このことからブルセラ症考えにくい。

タイでの大雨時には、類鼻疽を引き起こすグラム陰性桿菌 *Burkholderia pseudomallei* の感染リスクが高まります。類鼻疽の臨床症状は、しばしばマイコバクテリウム感染症の症状と類似している。菌血症が発生し、皮膚を含む複数の臓器が関与する可能性がある。この患者のいくつかの所見は原因が *B. pseudomallei* である可能性が低いことを示唆する。第1に、大部分の類鼻疽症患者は、重度のアルコール使用、肺疾患または進行した糖尿病などの基礎疾患を有する。第二に、肺炎は類鼻疽症の患者において最も一般的な臨床所見であり、この患者には肺症状はない。また *B. pseudomallei* は培養で陽性を示すことが多く、この患者は陰性であった。

培養での増殖が遅く、特殊な培地が必要となるので、マイコバクテリウム疾患の微生物学的診断を行うことは困難である。この患者は、モロッコとタイを含む結核が風土病である地域を訪問し、象からの感染は一般的に起こり得る。患者は I G R A 陰性であった。さらに結核が患者の症状を呈するためには、播種性のマイコバクテリア感染を引き起こす必要

があり、播種は正常免疫能を持つ患者において非常にまれである。

ニューイングランドで起こりうる細菌感染症も考慮する必要がある。ダニ媒介のグラム陰性の桿菌である *Francisella tularensis* による感染は、節足動物の咬合部位に痂皮を生じる。この患者の皮膚病変は痂皮ではない。さらに、この野兎病は、この患者に見られる緩徐な病気の経過ではなく、しばしば致死性である。バルトネラ種は局所皮膚感染症を引き起こすことがあるが、正常免疫下では播種することは少ない。さらに、*Francisella tularensis* およびバルトネラ種の血清学的検査は陰性であった。

梅毒は、複数の臓器における慢性肉芽腫性の病変によって現れ、進行期の梅毒では、大動脈が冒される可能性がある。患者の性行為歴および他の性感染症がないことから、梅毒の可能性は低いが、トレポネーマによる血清学的検査を実施することで除外することができる。

#### 真菌感染症

肉芽腫性炎症は多くの真菌性疾患において一般的な病理学的特徴であり、この場合いくつかを考慮すべきである。*Cryptococcus gattii* は正常免疫患者に感染する。皮膚病変は、クリプトコッカス症の患者に一般的であり、播種は頻繁である。しかし、クリプトコッカス皮膚病変では、菌体は容易に観察されるが、この患者には見られなかった。さらに、クリプトコッカス抗原は陰性であったため、可能性は低い。

この患者は、タイで風土病である *Penicillium marneffei* およびニューイングランドで起こる *Histoplasma capsulatum* および *Blastomyces dermatitidis* を含むいくつかの真菌への曝露のリスクがある。*P. marneffei* の感染は免疫不全者で主に起こるので、この患者の病気の原因であるとは考えにくい。対照的に、ヒストプラズマおよび *Blastomyces dermatitidis* は正常免疫者に感染することがある。しかしながら、これらの疾患は胞子の吸入後に生じる肺疾患であり、この患者は肺症状を呈していなかった。尿中ヒストプラズマ抗原は陰性であった。

#### ウイルス性感染症

肉芽腫性炎症はウイルス感染の一般的な特徴ではないが、単純ヘルペスウイルスおよび水痘帯状疱疹ウイルスは肉芽腫性炎症を生じ得る。水痘は、大血管の血管炎および肉芽腫の変化を引き起こすことが示されており、この患者の皮膚病変および生殖器潰瘍はヘルペス感染に起因する可能性がある。しかしながら、多臓器病変はウイルスの播種を示唆するが、播種を起こす可能性は低いと考えられる。第1に、患者の免疫能は正常であり、ほとんどの播種性単純ヘルペスウイルスおよび水痘帯状疱疹ウイルス感染は、免疫不全の宿主において起こる。第2に、播種性ヘルペス感染は、しばしば血中アミノトランスフェラーゼ上昇および腎機能障害を引き起こし、これらの特徴はこの患者には存在しなかった。

## 寄生虫感染

リーシュマニアはモロッコに生息するサンドフライ(サンショウバエ)によって媒介される原生動物であり、慢性皮膚病変及び肉下種性変化を引き起こす可能性がある。リーシュマニアの種類によっては肝臓、脾臓及び(最も一般的な)骨髄といった内臓障害を引き起こす。リーシュマニア症を組織病理学的に診断するための鍵はこの患者の皮膚生検標本では見られなかったマクロファージ内の微生物の存在である。さらに、内臓障害を引き起こすリーシュマニア症は通常血管系には関与しないので、腕の脈拍触知不能がこの診断では説明することができないだろう。

タイの淡水で泳いだというこの患者においてもう一つ考慮すべき寄生虫感染は住血吸虫症である。住血吸虫症は淡水中に見出され、軟体動物を中間宿主する吸虫によっておきる。吸虫はヒトの皮膚に侵入し、種類によって他の臓器に寄生する。タイの地域では *Schistosoma japonicum*(日本住血吸虫)および *S. mekongi* が生息する。両種とも肝臓および腸管で肉芽腫性の反応を起こすことが知られている。稀なケースでは大動脈病変も報告されている。しかし、住血吸虫症における皮膚病変は初期では一過性の紅斑性小結節が出現し、数か月で変化しない。したがって、この患者の皮膚病変の横相および経時的変化はこの診断と一致しない。

## 非感染性病因

私が考えている各感染症ではこの患者の病状説明としては不足しているので、非感染性を考慮すべきである。サルコイドーシスは複数の臓器障害を伴う緩慢進行性の病気であり、肉芽腫は特徴的所見であるが、肺及び眼病変が一般的であり、この患者には存在しなかった。この患者にある陰部潰瘍所見からベーチェット病を考えなければならないが、顎と腕の皮膚病変は結節性紅斑に類似しているベーチェット病の針反応としては典型的ではない。大血管を含む非感染性肉芽腫性疾患はこの患者で見られた脈拍触知ができないということを引き起こすだろうか。巨細胞性動脈炎および高安動脈炎はどちらも血管の炎症に関連する炎症性血管炎であり、肉芽腫性変化や複数の臓器障害が緩慢な経過で起こり、各病変の特徴は感染症症状と似ていることがある。巨細胞性動脈炎は50歳以上の成人に発生する傾向があり、27歳の人では珍しいであろう。また、巨細胞性動脈炎は頸動脈およびその主要な分枝血管に起こる傾向にあり、頭痛・顎跛行・頭部圧痛・視覚障害を典型的症状とし、この患者では報告されなかった症状である。対照的に、高安動脈炎は40歳未満の女性が一般的である。高安動脈炎の患者は大動脈およびそれに準じる大血管に病変があり、末梢の脈拍が触知不能となる。さらに皮膚および内臓といった複数の臓器に肉芽腫性反応が起こると言われている。米国リウマチ学会が提唱している診断基準によれば、この患者の年齢、腕のしびれ、うずき及び脈拍触知不能は非常に高安動脈炎を示唆する所見とされている。私は、この症例を診断する検査として血管造影が必要であり、それによって左腕に流入する動脈の狭窄もしくは閉塞が明らかになると考える。

Dr. Eric S. Rosenberg(病理医): Dr. Letourneau、この患者を評価した時のあなたの印象はどうでしたか?

Letouneau 博士: この患者は皮膚リーシュマニア症の疑いがあり紹介されましたが、皮膚所見の経時的変化や増減の変化、疫学的曝露歴からはこの診断にはっきりと適合しなかった。さらに、皮膚リーシュマニア症は貧血、血小板増加症、血中ALP上昇および陰部病変を説明することはできない。私は彼女は全身性肉芽腫疾患を有しているかもしれないと考えた。つまり感染性もしくは非感染性のいずれかであると考えた。感染原因を評価するために検体検査追加し、組織病理学的及び微生物学的検査の為に生検部位を決定するために胸部～骨盤部のCTをオーダーした。

臨床診断: 非感染性全身性肉芽腫病変

Dr. Michael K. Mansour の診断: 高安動脈炎

## DIAGNOSTIC IMAGING STUDIES

Dr. Florian J. Fintelmann: 胸部～骨盤部の造影CTにて左鎖骨下動脈が根元で閉塞していることが明らかになりました。血管壁は肥厚し、周囲は脂肪組織で囲まれており、これらの所見は急性炎症であることを示唆していた。(図2A)その他の異常は指摘されなかった。所見は非感染性大血管血管炎と最も一致しており、この若い女性における大血管血管で一般的なものは高安動脈炎であり、リウマチ的疾患など他の可能性は一般的ではないだろう。1か月後、胸部～骨盤部造影MRAを施行し、疾患の程度および活動性を評価した。MRAで左鎖骨下動脈にあるCTでも見られた所見が確認された(図2B,C,D)新たな血管病変及び動脈瘤は見つからなかった。

## DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr. Zachary S. Wallace: この患者は高安動脈炎の分類において米国リウマチ学会の6つの基準のうち4つを満たした。(表3)これらの基準はこの診断に対して感度91%以上、特異度98%である。本症例での典型的ではない所見は肉芽腫性皮膚炎であるが、高安動脈炎には多種多様な皮膚病変があり、その中に反応性肉芽腫性皮膚病変も含んでいた。この患者では、外陰部の病変はこの診断とは無関係であると考えられ、高安動脈炎の治療開始前に治癒していた。本症例でのALP上昇は高安動脈炎やほかの関連する疾患(例えば巨細胞性動脈炎)で説明することができる。ALPは急性期の反応によるものの可能性がある。高安動脈炎の薬理的治療のための無作為化比較試験の結果は知られていない。グルココルチコイドは治療の主流であるが、再発の頻度が高く、また高用量での長期グルココルチコイド投与に伴う合併症を考慮することが必要である。従来は抗リウマチ薬(例えばメトトレキサート、アザチオプリン、レフルノミド)による治療が行われてきたが、腫瘍壊死因子インヒビター(インフリキシマブなど)やIL-6阻害薬(トシリズマブなど)のほうが有

効であると報告されている。

この患者では 60 mg/day の PSL による治療を開始しました。しかし副作用、患者の年齢を考えると可能な限りグルココルチコイドの使用は避けることが望ましい。IL-6 阻害が高安動脈炎および巨細胞性動脈炎の両方で有効であるというエビデンスが上がってきているため、我々はトシリズマブ皮下注を週 1 回行う治療を開始し、PSL は漸減した。患者は四肢の跛行、皮膚病変、倦怠感および炎症マーカーの急速な改善を示した。トシリズマブ投与中に病勢把握のために炎症マーカーを使用することができないため、患者の症状と検査結果と共に MRA も使用して病状を評価する予定である。

**FINAL DIAGNOSIS** : 高安動脈炎