

2017/11/21 抄読会

28 歳 男性

【主訴】

腹痛、嘔気、嘔吐

【病歴】

6 週間前より右上腹部および右下腹部に間欠的な痛みを自覚していた。痛みは通常食後に増悪し、制酸薬を服用すると 1~2 時間以内に治まっていた。受診時痛みは重度で、8 時間持続していた。食物摂取は痛みを悪化させ、続いて胆汁性や出血性ではない嘔吐が見られた。発熱や寒気は認めなかった。

食事後の右側腹部に局限した疼痛発作を繰り返すことは、胆道疝痛および消化性潰瘍の特徴である。疼痛の増悪や持続痛への変化は、急性胆嚢炎または潰瘍穿孔への進行を示唆する。右側腹部痛の鑑別としては、虫垂炎、肝炎、大腸炎、腎結石および腎梗塞が挙げられるが、痛みの性質等から可能性は低そうである。

【既往】

Gilbert 症候群 (2 年前間接ビリルビン上昇があり、かかりつけにて診断)

肥満 (BMI33)

非アルコール性脂肪肝疾患 (NASH?)

【生活歴】

喫煙 never

飲酒 ほぼ飲まない

違法薬物歴なし

【身体所見】

体温 37.1°C、心拍 84bpm、血圧 145/90 mmHg、呼吸数 18/min、酸素飽和度 100%R.A.

印象：腹痛のために不快

強膜黄疸あり

胸部所見異常なし

右側腹部圧痛軽度、反跳痛や筋性防御なし。慢性肝疾患を示唆する徴候なし

成人における間接ビリルビン上昇の最も一般的な原因は、ギルバート症候群および溶血である。非アルコール性脂肪肝疾患は右上腹部の鈍い不快感に関連するが、重度の痛みは引き起こさない。肥満および溶血により、患者は胆石（それぞれコレステロール石および色素胆石）を形成する可能性が高い。黄疸および右側腹部圧痛は、肝炎、肝浸潤、肝鬱血、胆嚢、胆管結石症などの肝胆道疾患を示唆している。

【検査所見】

・血液検査

WBC: 19,800/ μ l (好中球 86%、リンパ球 5%、単球 8%)、Hb: 16.0g/dl、PLT: 196,000/ μ l、電解質、BUN、Cr、Glu: 正常、T-Bil: 6.7mg/dL、D-Bil: 2.6mg/dL、AST: 185U/L、ALT: 157U/L、ALP: 101U/L、Alb: 4.7g/dL、INR: 1.1、リパーゼ: 正常

・腹部 CT

肝腫大なし、軽度の脂肪肝および脾腫 (矢状径 16cm) あり。
胆石、胆管拡張または胆嚢炎の所見なし。虫垂指摘できず。

患者は入院し、メロペネムの静脈内投与が開始された。

間接ビリルビン優位のビリルビン上昇は、ギルバート症候群または急性疾患に伴う溶血の可能性を示唆している。しかし、右側腹部痛、白血球増加、肝酵素上昇などに比例した直接ビリルビン上昇は、胆嚢炎または胆石症を考えさせる。CT 所見はいずれも合致しないが、胆嚢内の胆石の検出には超音波検査がより鋭敏であり、MRCP は胆嚢結石症をより確実に検出または除外する。生理的ストレスと脱水は白血球増加症に寄与するが、胆管炎の除外は必要である。

溶血は、間接ビリルビン上昇に加えて、AST の上昇を引き起こすことがある。Hb 正常は溶血の診断を支持しないが、濃縮または代償された溶血はあり得る。末梢血塗抹標本および網状赤血球数を得るべきである。

第 2 病日、腹痛は軽減し、白血球は 14,200/ μ l に減少したが、肝生化学検査値は増加した。
T-Bil: 19.5mg/L、D-Bil: 11.2mg/L、AST: 519U/L、ALT: 188U/L、ALP: 171U/L
HBs 抗体: 陽性、HBs 抗原陰性、A 型肝炎 (IgM) 陰性、C 型肝炎陰性、HBc 抗体陰性、
セルロプラスミン: 正常、抗核抗体および抗ミトコンドリア抗体陰性

腹部超音波検査

胆嚢壁肥厚あり、胆嚢周囲の液体貯留あり、胆泥多量、急性胆嚢炎と一致する所見が得られた。(figure 1) 肝内胆管または総胆管拡張や胆管結石はなし。

磁気共鳴胆管造影検査 (MRCP)

同様の所見 (図 1B)。

脂肪肝および脾腫はどちらの検査でも認められた。門脈および肝静脈は開存しており、逆流なし。

直接ビリルビンの著増は、慢性肝疾患 (すなわち、非アルコール性脂肪肝疾患) に急性胆嚢炎や一時的な胆管閉塞が合併したと説明できる。超音波検査および MRCP の所見は、急性胆嚢炎と一致し、それは総胆管閉塞がなくても軽度の黄疸を起こしうる。胆管結石の合併によりさらに黄疸が悪化することはあるが、直接ビリルビン値は通常 10mg/dl 未満である。第 2 病日に画像検査が実施される前に、胆泥または胆石が総胆管を一時的に閉塞した可能

性がある。痛みの軽減はその仮説を支持する。

間接ビリルビンは高値であるが、溶血またはギルバート症候群により間接ビリルビンが5mg/dlを超えることはまれである。若年者の肝疾患と溶血の組み合わせは、ウィルソン病を思わせる。しかし、本症例はウィルソン病に典型的なAST優位の肝酵素著増は見られず、セルロプラスミンも正常であった。

肝酵素上昇を考慮すると、ウイルス性、中毒、血管性、および自己免疫性肝炎を鑑別することが重要である。ウイルス性肝炎は陰性であったが、偽陰性はあり得る。HCVなどのウイルス感染の疑いが高い場合はPCRにより検査を補強することができる。CMV、EBV、HSVなど肝臓に時々感染するウイルスの検査も考慮する必要がある。アセトアミノフェン、その他の市販薬、肝毒性の原因となる栄養補助食品の使用について患者に尋ねるとよい。先行する低血圧やエコー上肝静脈閉塞は認められなかったため、血管障害による肝障害は考えにくい。

脾腫は、Alb や INR、PLT 正常を考慮すると門脈圧亢進症に起因するとは考えにくい。脾腫は感染または癌による浸潤や、溶血による異常赤血球の蓄積から生じ得る。

第3病日、腹痛が解消されたが、不快感は残存していた。T-Bil: 5.7mg/dL、D-Bil: 2.5mg/dL、ALT: 292U/L、AST: 89U/L、ALP: 174U/L。メロペネム中止。患者は自宅退院し、選択的胆嚢摘出術の手術を翌日に総合病院で予定した。

臨床像は、急性胆嚢炎に一過性の胆道閉塞（胆泥、胆石）合併と考えられる。速やかな腹痛の消失もウイルス性や中毒性肝炎より胆泥や胆石の通過に典型的である。

診療所で、患者に会ったことのない医師が2年前の検査結果を振り返った。

Bil: 1.9mg/dL、LDH: 320U/L、ハプトグロビン: 8mg/dl未満、AST、ALT、ALP正常、Hb: 15.0g/dL、MCV: 83.6fl、MCHC: 37g/dL（正常範囲32~36）、RDW: 15.7%（正常範囲11.5~14.5）

腹部超音波

脂肪肝による肝腫大および脾腫（矢状径で16cm）あり。胆石なし。

間接ビリルビン高値の持続、LDH上昇、ハプトグロビン低下、脾腫およびHb正常は代償された溶血を示唆する。溶血性貧血の鑑別は、自己免疫性、微小血管障害性、感染性、遺伝性球状赤血球症、G-6-PD欠乏症、鎌状赤血球症およびサラセミアなどが挙げられる。平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）上昇は、特に遺伝性球状赤血球症の特徴である。

退院後の血液検査

Ret: 3.2%（正常範囲0.5~2.2）、Ret数: 172,100/ μ L（正常範囲31,500~108,800）

末梢血塗抹標本（入院時、退院後外来）

有棘赤血球、破碎赤血球または球状赤血球なし、Pappenheimer 体（鉄含有顆粒、溶血性貧血や鉄芽球性貧血で増加）あり。

その外来時、患者の母親は、患者の父親が 27 歳の時に胆石のための胆嚢摘出術を受けたことを思い出した。

本症例での持続性 Ret 上昇は、溶血に対する代償応答である。父親の若年性胆石の家族歴は、色素性胆石を伴う遺伝性の溶血性貧血を示唆する。鎌状赤血球症、サラセミアおよび遺伝性球状赤血球症は早期胆石症を生じるが、末梢血塗抹標本では認められなかった。さらに、サラセミアは小球性貧血を特徴とするし、症候性のサラセミアおよび鎌状赤血球症は小児期の貧血が典型的である。

患者はおそらく、慢性の遺伝的溶血状態から生じる胆泥または胆石により一時的に胆道閉塞し肝障害を来したと考えられる。典型的でない点としては、複数の画像検査で総胆管の拡張が見られなかったこと、および著しい高ビリルビン血症を認めた点であるが、後者は多因子によるものと思われる。家族歴、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 上昇、および胆石形成の素因を有する慢性的に代償された溶血は、遺伝性球状赤血球症を示唆する。球状赤血球は遺伝性球状赤血球症でよく見られるが、変形赤血球の数が少ない軽症例では末梢血塗抹標本には見られないこともある。

4 週間後、患者は腹腔鏡下胆嚢摘出術を受け、最大 1.0cm×0.6cm×0.6cm の複数の色素性胆石が明らかになった。周術期の末梢血塗抹標本では、時折球状赤血球を認めた。胆嚢摘出術 1 か月後診察で、肝酵素正常化と、T-bil : 3.3mg/dL、D-bil : 0.9mg/dl に回復した。浸透圧抵抗試験により赤血球の脆弱性を認め、フローサイトメトリー測定でエオシン-5-マレイミド (EMA) 結合能低下があったため、遺伝性球状赤血球症の診断が確定した。直接抗体試験は実施されなかった。7 ヶ月後の末梢血塗抹標本は、複数の球状赤血球を示した (図 2)。

合併するギルバート症候群を評価するために、ウリジンジホスホグルクロネート - グルクロン酸転移酵素 1A1 (UGT1A1) のジェノタイピングを行った。結果は、TA7 多型のヘテロ接合性を示した。ヘテロ接合状態ではビリルビンはわずかに増加し得るが、ギルバート症候群を確定診断するためには、典型的にはホモ接合性が必要である。本症例で観察された慢性間接ビリルビン上昇は遺伝性球状赤血球症に起因していた。7 ヶ月後、経過良好で腹痛の再発はなかった。

【解説】

ビリルビン上昇と肝酵素上昇を伴う間欠的な右側腹部痛の急性増悪は、胆泥または胆石による一時的な胆道閉塞を伴う急性胆嚢炎などのありふれた病態を示唆する。しかし溶血所見、MCHC 上昇、脾腫などは遺伝性球状赤血球症というまれな病態を示唆している。

遺伝性球状赤血球症は、赤血球膜タンパク欠損によって生じる最も一般的な溶血性貧血であり、北欧家系では2000人あたり1例の発生率を有する。家族性の遺伝子変異による膜または細胞骨格タンパク質の欠損により細胞骨格の形成不全が生じる。(図3) これにより赤血球が脾索を通過する際に、小胞形成や進行性の膜喪失をきたし溶血する。得られた球形の赤血球は、変形能の低下が見られるため静脈洞の狭窄部を通過することが困難であり、脾臓内のマクロファージによって破壊される。

遺伝性球状赤血球症の患者は、典型的には、黄疸、脾腫、MCHC上昇、および球状赤血球症を伴う溶血性貧血を呈する。本症例のような軽度の遺伝性球状赤血球症は、貧血の程度(Hb: 11~15g/dl)、Ret率(3~6%)、Bil: 1~2mg/dL、球状赤血球数(2~3/HPF)にて中等症や重症と区別される。従来、浸透圧抵抗性試験は、非特異的な血液検査所見の患者の診断に用いられてきた。しかし、遺伝性球状赤血球症の患者の10~20%で正常(偽陰性)であり、自己免疫性溶血性貧血などの他の原因の患者でも陽性となる可能性がある。EMA結合試験は、フローサイトメトリーにてEMAと結合タンパク質との結合能を見る検査で、このタンパク質の欠損は、遺伝性球状赤血球症の中心的な病態生理学的特徴である。90%の感度と95%の特異性を有するEMA結合試験は、不確かな場合に好ましい診断試験である3。

脾臓摘出術は症候性の中等度または重度の遺伝性球状赤血球症の治療である。脾摘は赤血球の細胞骨格異常を変化させないが、溶血の主要な場所を排除する。軽度の遺伝性球状赤血球症の患者では、脾臓切除術による免疫低下のリスクが、溶血による合併症のリスクを上回るため、手術は勧められていない。中等症および重症の症例では色素性胆石の発生を実質的に減少させるため、このリスク・ベネフィット比は逆転される。

遺伝性球状赤血球症の小児および若年成人における胆石症の発生率は約40%である。胆嚢摘出術は、一般的に症候性胆石関連疾患があれば行われる。後方視的研究では、軽度の遺伝性球状赤血球症を患っている胆嚢摘出術を受けた小児では、その後の脾臓切除術はあまり行われていなかった。これらの知見は、胆嚢摘出術時の脾摘術は必要ないことを示唆する。様々な障壁や機を逃したことにより、本症例では遺伝性球状赤血球症の診断が遅れた。初診時はおそらく、LDH上昇とハプトグロビン低下により溶血を考慮した。しかし、正常なヘモグロビンは偽りの安心感を与え、ギルバート症候群(この診断では脾腫は説明できませんでしたが)の診断につながる可能性があった。胆石も肥満で説明がつくため、珍しい診断は求められなかった。最後に、退院後の再検査で溶血が認められたときも、根底にある球状赤血球は最初認めなかった。軽度の遺伝性球状赤血球症の患者の2~3%で球状赤血球が見えないという高度な専門知識がなければ、この診断を追求することを正当化することは難しかったであろう。

2年前に軽度の遺伝性球状赤血球症の診断をしていたとしても、脾摘除術、胆嚢摘出術、薬物療法、または胆石症のスクリーニングは保証されていなかったかも知れない。しかし、遺伝性球状赤血球症とその関連する胆石症のリスクを知っていれば、彼は6週間も腹痛に

悩まず早い段階で受診したかもしれない。外来での超音波検査と迅速な胆嚢摘出術は、急性胆嚢炎および一過性の胆管閉塞などの合併症や費用を避けることができ、入院期間、放射線被ばく、相当な不快感の削減につながった可能性がある。

振り返ってみると、MCHC 上昇の精査や家族歴に関する早期の質問があれば遺伝性球状赤血球症明らかにしたかもしれない。しかし、貧血を伴わない溶血を認識し、球状赤血球のない遺伝性球状赤血球症を認識するという課題は残っていたであろう。すべての臨床医は、初診時に診断パターンを識別することが望まれるが、時には正しい診断をするために振り返る必要がある。