

Just Beneath the Surface

55歳の男性が、5ヶ月のパキスタン滞在から帰国後、診療所を訪れた。彼は、3ヶ月の間断続的な発熱、倦怠感があった。その間夜間盗汗、体重減少、頭痛、咳、下痢、発疹、排尿障害、関節痛はなく、バイタルサインと身体検査に異常を認めなかった。

発熱と倦怠感の鑑別は多岐にわたる。海外旅行後の新たな発熱は、感染による可能性をまず考える。パキスタンにおける風土病であり、遷延する不明熱の原因となりうる感染症には、結核、リーシュマニア症、ブルセラ症、および回帰熱が含まれる。感染症以外の鑑別診断には、自己免疫疾患および自己炎症性疾患、腫瘍および薬物によるものが含まれる。

患者はパキスタンで生まれ育ち、30歳代で米国の大西洋中部に移住した。既往歴には、冠動脈疾患、脳卒中、高血圧、高脂血症、および胃食道逆流症があり、ロサルタン、アスピリン、クロピドグレル、メトプロロール、プラバスタチンの内服および舌下ニトログリセリンの頓用をしていた。腫瘍や自己免疫疾患の家族歴はない。彼は元レストランのオーナーで、60箱/年の喫煙歴があったが、12年前に禁煙した。妻以外と関係をもっておらず、重度のアルコール摂取または薬物乱用はなかった。

症状の持続時間を考えれば、ライム病、バベシア症、エールリヒア症などの大西洋中部でよくみられる感染症が原因となることはまずない。移住してくるより前にかかった潜在的結核が数十年後に再び活動したという可能性がある。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の危険因子はなく、内服している医薬品は一般に薬剤熱を起こしやすい物ではない。腫瘍に関しては、特に喫煙歴を考慮すると、発熱の原因とも考えられる。

アジスロマイシン、レボフラキサシン、アモキシシリンなどの抗生剤が外来でそれぞれ処方されたが、解熱は得られなかった。

望まぬ副作用が生じたり、半端な治療となったり、診断的検査の精度を下げる原因となる可能性があるため、Focusが不明な発熱を伴う状態の安定した患者では抗生物質の処方应避免すべきである。彼が受けた薬剤を用いた単剤療法の短期コースは、発熱が長引いている可能性が最も高い感染症を根絶することは期待できない。

5か月後、発熱・疲労の継続、夜間盗汗、乾性咳嗽、筋肉痛を主訴に診療所を再診した。体温は38.4°C、脈拍数116/bpm、血圧124/88 mmHg、酸素飽和度97%(RA)で呼吸数16回であった。患者は救急部に紹介され、その際に不快感があった。心臓、蘇生、腹部、神経、皮膚、および筋骨格の検査は正常であった。

血清電解質、腎機能および尿検査は正常であった。AST 119U/L（正常範囲、0~37）、ALT 48U/L（正常範囲、0~40）であった。ALP および Bil は正常であった。WBC は 3410 /mm³（NE 56%、Lym18%、Mono25%、Eos1%未満）であった。Hb は 13.1g/dL、MCV は 86.0fl、Plt は 127,000/mm³であった。赤血球沈降速度は 37mm /hr（正常範囲、1~20）であり、CRP 2.9mg /dL（正常値、<0.5）であった。胸部レントゲンは正常だった。

血球減少がある場合、骨髄破壊または骨髄浸潤によるものを考え、後者は結核、播種性真菌症、転移性腫瘍、または血液腫瘍が原因となっている可能性がある。宿主の因子および暴露状況に応じて特定の感染症を考慮する。ブルセラ症は、数ヶ月～1年以上続く長期の経過を呈し、発熱、疲労、夜間盗汗、関節痛または肝脾腫がみられる場合がある。また感染した動物との接触歴や低温殺菌されていない乳製品を摂取していないかについて尋ねる必要があり、*Coxiella burnetii* が原因となる Q 熱では、感染した家畜への暴露がない人でも発熱が持続する疾患となりうる。

発熱および汎血球減少症の原因となり得る他の疾患として、血球貪食症候群があり、これは感染症またはリンパ増殖性障害、および全身性エリテマトーデスに合併する可能性がある。ANCA 関連血管炎は、特に上気道および下気道に好発し、発熱に加えて咳、呼吸困難および喀血を呈することがある。当患者に呼吸困難および喀血がないことは ANCA 関連血管炎の否定にはならないが、胸部 X 線検査及び尿検査の異常がなければ可能性が下がる。

患者は入院し、血液培養および気管支吸引培養が行われた。アンピシリン - スルバクタムおよびバンコマイシンが開始された。血清リン濃度は 3.9mg / dL (1.25mmol / L;正常範囲、2.7～4.5mg / L)、尿酸値は 5.7mg / dL (340 μ mol / L;正常範囲、3.5～7.2mg / dL[210～430 μ mol / リットル])。ハプトグロビンレベルは 55mg/dL (正常範囲、36～195) であり、フェリチンレベルは 508ng/mL (正常範囲、30～400) であった。血清 Cr は 92U / L (正常範囲、24～195) であり、LDH は 1942U/L (正常範囲、118～273) であった。血液、痰、および便の細菌培養は陰性であった。インフルエンザ A 型および B 型のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 試験は陰性であった。HIV、C 型肝炎の抗体、B 型肝炎の表面抗原およびコア抗体検査は陰性であった。抗酸菌の染色および喀痰検体の結核菌の PCR 検査、IFN-γ は陰性であった。末梢血塗抹標本では異型リンパ球や活動性リンパ球、血小板減少が認められた。血清タンパク質電気泳動および遊離軽鎖は正常であった。

IFN-γ および抗酸菌染色が陰性であっても、活動性結核は除外できない。行われた検査のうち、PCR は最も高い感度と特異性を有する。しかし、基本的には培養結果により診断する。

非特異的所見ではあるが、発熱および血球減少による LDH レベルの上昇はリンパ腫でみられることがある。画像検査は、リンパ節腫脹または感染源を探すのに有用である。固形腫瘍は発熱をあまり起こさない。白血病の大部分は血液内に悪性腫瘍が見られるが、塗抹標本にそれらが存在していなくてもそれ以上の評価はできない。骨髄吸引と生検はより適切な診断検査であり、採取された試料はマイコバクテリアや真菌の病原体に対する培養、染色を行うべきである。症状が長引いていることも考慮すると、培養陰性の亜急性心内膜炎 (*C.burnetii* やブルセラ種など) も鑑別にあげる必要がある。

胸部、腹部、骨盤造影 CT では、実質臓器の異常、リンパ節腫脹、膿瘍は見られなかった。経胸壁心エコー検査では、前僧帽弁尖の肥厚と三尖弁に腫瘤と思われるものが認められた。その後の経食道心エコー検査では、ベジテーションおよび塊は明らかにならなかった。

β-D グルカン は正常であった。サイトメガロウイルス、パルボウイルスおよびトロペリマ・ホイップリーの血清 PCR 検査は陰性であった。ブルセラ、リーシュマニア、レジオネラ・ニューモフィラ IgM、*Entamoeba histolytica* および *Francisella tularensis* に対する抗体は陰性であった。コクシエラ IgG フェーズ II 抗体力価は 1:16 に上昇していた。

抗核抗体、リウマチ因子、抗二本鎖 DNA、抗ミトコンドリア、抗平滑筋、核周囲および細胞質 ANCA、および直接 Coombs 検査はすべて陰性であった。48 時間血液培養が陰性であることを確認した後、抗生物質を終了した。解熱は認められなかったが、外来フォローとし退院した。

海外渡航歴があったことより、発熱の原因は感染症が最も考えられたが、複数の感染性病原体の検査でははっきりしたものは出なかった。コクシエラ感染の診断は、PCR の結果により行うが、より確定的なのは抗体応答の 2 つの抗原相（1 : 800 以上の第 I 相 IgG 力価または 1 : 128 以上の第 II 相 IgG 力価、または第 II 相 IgG 力価の 4 倍増加）のいずれかにおける抗体力価に基づいて行われるものである。血清検査の再検査は約 3 週間で行うのがよいとされている。血液培養およびエコー心電図検査の結果が陰性であることは、危険因子および身体検査で異常が見つからないことと合わせることで、心内膜炎を除外できる

リウマチ疾患は、臨床的特徴の欠如および血清学的検査が陰性であることを考慮すると、可能性は下がる。50 歳以上の成人では、巨細胞性動脈炎が鑑別として上がり、発熱、咳、疲労といった症状がでることがある。成人発症スティル病は、原因不明の発熱の原因としてよく知られているが、通常、2-40 年で成人に発症し、この患者には出現していない発疹、関節痛、および白血球増加症がみられる事が多い。

2 カ月後、患者はフォローアップのため受診し、持続する発熱、疲労、悪寒、盗汗、食欲低下、および乾性咳嗽があると報告された。血液・痰の培養の結果、6 週間の時点でマイコバクテリウム属は陰性であった。白血球数は 2800 / μ l、Hb は 11.3g/dl、血小板数 13.8 万/ μ l、フェリチンは 700ng/ml、Fe は正常であった。コクシエラについての血清学的検査を繰り返した結果、I 相菌 IgG 抗体価が 1:16 であり、II 相菌抗体価が陰性であった。患者の症状は、14 日間のドキシサイクリン経過後には消失しなかった。側頭動脈生検では血管炎の所見は認められなかった。

血清学的検査の結果、Q 熱は否定的である。患者の進行性汎血球減少を考慮すると、骨髄吸引および生検は、臨床所見や X 線撮影で異常所見のない血球減少および発熱を伴いうる白血病またはリンパ腫などの浸潤過程を評価するために示される。

骨髄穿刺と生検では三血球系造血が認められた。腫瘍、赤血球貪食症または肉芽腫はなかった。フローサイトメトリーは表現型的に異常な細胞では陰性であり、クローン性の証拠は明らかにされなかった。全身陽電子放射断層撮影 (PET) -CT スキャンは、リンパ節および 18 F-FDG- 病変陰性であった。

4 カ月後（発熱開始から 14 カ月）に、患者に腹痛、早期満腹感、吐き気、および腹部膨満がみられた。彼は発熱の持続、夜汗、疲労、咳嗽を続けた。彼はほとんど寝たきりであった。彼の家族は間欠的健忘に気づき、彼は病院に再入院した。入院時、39.3°C、100bpm

、115 / 69mmHg、呼吸数 18 回/分、92% (RA) であった。sick appearance で腹部は膨満していた。反跳痛や筋性防御はなく、脾臓は触診できなかった。彼は自身の病歴を細かく覚えておらず、簡単な仕事をこなすにもたくさんのヒントが必要だった。詳細な神経学的検査は行われなかった。彼は発疹はなかった。

白血球数は、1900/ μ l（70%好中球、12%リンパ球、10%単球、6%好中球桿状核球、2%後骨髄球、および 0%好酸球）であった。Hb : 9.8g/dl、血小板 : 4.4 万/ μ l、LDH : 2475U /l であった。ALP:97U /L、AST:89U /L、ALT:30U /L、Bil : 0.5mg /l (86 μ mol/l) であった。網状赤血

球数は 1.7%（正常範囲、0.5~1.8）であった。胸部、腹部、および骨盤の造影 CT では、軽度の脾腫を認めたが、リンパ節腫脹は認めなかった（図 1）。

患者の以前の評価から、説明のつかない脾腫および昏迷が、汎血球減少の悪化、肝酵素の持続的な軽度の上昇、および顕著に高い LDH と共に進行している。感染性およびリウマチ性の原因に関する広範な評価は明らかにされていない。癌、特にリンパ腫は、依然として重視されている。リンパ腫による多系統の関与は、肝臓、脾臓、および中枢神経系に浸潤し、肝酵素レベルの上昇、脾腫、および昏迷を引き起こす可能性がある。中枢神経系、皮膚、または血管内のリンパ腫は分からないが、PET-CT で大部分のリンパ腫を指摘することができるだろう。皮膚リンパ腫を示唆する発疹はない。神経学的検査が必要である。また可能性のある血管内リンパ腫を探すための皮膚生検は次にすべき検査である。

左上腕、腹部、および左大腿部から 3 つの皮膚生検試料が得られた。病理検査では、すべての標本において血管内 B 細胞リンパ腫が明らかになった（図 2）。患者は腫瘍センターに移され、リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチンおよびプレドニゾン（R-CHOP）の投与を開始した。彼は 6 サイクルの治療を完了し、完全寛解した。彼の体力と食欲は元に戻った。治療終了後に得られた反復皮膚生検では、血管内リンパ腫陰性であった。診断から 1 年後、彼は発熱、疲労、咳嗽、昏迷、健忘、また腹部症状を呈さなかった。

<コメント>

海外旅行から帰国した発熱患者は、感染症を最も一般的に罹患している。パキスタンへの旅行後に発熱を呈したこの患者では、感染症や他の診断を特定せずに広範な検査が行われた。B 症状悪化（体重減少、寝汗および発熱）および汎血球減少、脾腫、および LDH 高値を含む多系統症状の進行はリンパ球増殖性癌を強く示唆した。明らかにされていない末梢血塗抹標本、骨髄および画像検査、皮膚生検が行われ、血管内リンパ腫と診断された。

血管内リンパ腫は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の稀な外節性亜型である。米国での発生率は 1000 万人あたり 1 例未満であるが、増加しつつある。おそらく 2007 年に血管内リンパ腫として独立したカテゴリーがつけられて認識が高まったためであろう。この癌の診断時患者年齢の中央値は 67 歳であり、男性と女性の間で同様の割合で血管内リンパ腫が発生する。リスク因子は分かっていない。

血管内リンパ腫は治療可能である。リツキシマブを含む化学療法（R-CHOP）レジメンで治療された患者のうち 106 例の患者を対象とした後ろ向き研究では、無増悪生存率が 56%、2 年間で 66%の全生存率を示した。ランダム化や制御された試験ではなかった。未診断のままだと致命的である。

血管内リンパ腫は、発熱、激しい疲労、食欲減退、機能低下などの特徴を示す。約 200 人の患者を含むアジア諸国および欧米諸国からの報告から表現型の地理的違いが明らかになった。血球貪食とより急速な経過はアジアのセンターでは一般的に報告されているのに対し、西洋のセンターでは、脳や肺の関与が一般的である。多くの臓器が関与しうる。中枢神経系の浸潤は、患者の 25~76%で起こり、昏迷、歩行運動失調、発作性障害、または記憶障害を引き起こす可能性がある。肺内浸潤では、呼吸困難、咳嗽、および低酸素血症を生じる。罹患した患者の

1/4 は、様々な色調や性状、部位、および数のプラークや結節といった目に見える異質な皮膚病変を有する。

貧血と血小板減少は、血管内リンパ腫の患者の半数以上に認められ、白血球減少は 1/4 に発生する。肝酵素上昇は肝臓の関与で認められ、患者の約 1/5 で認められ、低アルブミン血症は患者のおよそ半分に起こる。血清 LDH 濃度の上昇は事実上すべての患者に認められる。したがって、原因不明の発熱を呈する者の神経症状、汎血球減少、LDH 値の上昇は血管内リンパ腫の診断上の有用な手がかりになる。リンパ節腫脹はめったに同定されていない。2 つの小規模な症例シリーズ（29 人および 13 人の患者を含む）では、腹部造影で脾腫が患者のそれぞれ 45% および 100% で認められた。

診断には、関与する臓器の組織生検が必要であり、繰り返し生検を必要とする可能性がある。組織病理学的検査では、悪性リンパ様細胞を関与臓器の小血管、毛細血管、および洞様血管に認める。ヘマトキシリンおよびエオシン染色だけでは診断には不十分である。典型的には腫瘍細胞は B 細胞性で CD20 強陽性、時に CD5 陽性であり、CD10 はめったに陽性にならない。したがって、CD20 免疫組織化学的染色が、診断のために典型的に必要とされる。接着分子やホーミング受容体の表現異常がこれらの小血管内に局在すると仮説が立てられた。T 細胞とナチュラルキラー細胞マーカーを持つ血管内リンパ腫のまれな症例がある。しかし、これらは別々に分類され、異なる疾患としてカテゴリー化されている。

太もも、腕または腹部から得られた正常皮膚のサンプルを含むランダム皮膚生検は、貴重で比較的非侵襲的な診断ツールである。骨髓検査に基づいて診断を受けた 11 人を含む研究では 10 人の患者（91%）が無作為の皮膚生検で陽性であった。他の小規模な症例（24 人および 32 人の患者を含む）もまた、ランダム皮膚生検が血管内リンパ腫の疑いがある場合に原因不明の発熱と LDH 値上昇を認める患者の診断の手助けとなることを示唆している。疾患の希少性、急速に進行する経過、および非特異的な症状のためしばしば診断が遅れてしまい、剖検時に同定される症例もある。

今回の症例では熱源不明の疾患として血管内リンパ腫を取り上げた。持続する発熱と汎血球減少の精査のため何ヶ月もかけて網羅的な検査行なった。最終的に簡易的な皮膚生検によって表面化に潜んでいる障害を特定することができた。