

2019年3月19日 研修医抄読会

「発疹、腹痛、リンパ節腫脹を主訴に来院した36歳男性の一例」

Dr.Katherine H. Schiavoni：腹痛、発疹、およびリンパ節腫脹のため、36歳男性が当院に入院した。入院4年前、頸部右側に腫脹が生じた際には、患者の全身状態は良好であった。1年後、患者は当院を受診し、頸部腫脹は持続していたがサイズ変動なし、発熱、盗汗、また体重減少もなかったと言った。検査時に、右側に拡大した後頸部リンパ節（直径2cm）を認めた。リンパ節は可動性あり・軟で、ゴムのような質感でやや不規則な形をしていた。肝機能検査の結果は正常であり、鉄、フェリチン、および全鉄結合能のいずれも異常なかった。異好抗体（異染性抗体）についての試験ならびにヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）および2型（HIV-2）抗体ならびにHIV-1 p24抗原についての第4世代コンビネーションアッセイは陰性であった。他の臨床検査結果を表1に示す。胸部X線撮影では、心拡大や肺野透過性低下は認めなかった。リンパ節生検が推奨されたが、患者は手術を受けないことを選択した。入院の2年前に、びまん性、無痛性、紅斑性、丘疹状の発疹が体幹に発生し、その後上肢、下肢、頭皮、顔面に範囲が拡大した。丘疹は散在性に現れ、そして1~2ヶ月の期間にわたって少量の化膿性物質が各丘疹から排膿され、その後病変は高色素性結節に変化した。発疹が持続し、6ヵ月後、患者は他院を受診した。左上肢の皮膚生検を行い、そして生検標本の病理組織学的検査は急性濾胞炎と一致する所見を明らかにした。ドキシサイクリンによる治療は開始されたが、発疹は8ヶ月間、ワックス状の衰弱パターンで持続したためドキシサイクリンは中止となった。その後の局所クロベタゾールによる治療は、発疹WOほんのわずか減少させるに留まった。

入院の6週間前に、右大腿部の皮膚生検が行われた。生検標本の病理組織学的検査では、真皮中部に濾胞性破裂を伴う急性好中球性濾胞炎およびそれに伴う急性および慢性的の炎症が明らかになった。表皮に細菌と酵母が存在していたが、真皮には細菌や真菌の有機体はなかった。経口クリンダマイシンおよびリファンピンによる治療が開始され、患者はクロルヘキシジンで1日2回洗浄し、開創丘疹にムピロシンを塗布した。

入院1日前、患者は右季肋部痛を自覚した。痛みは鋭痛、持続性で体動と深呼吸で悪化し、そして食事性変化はなかった。嘔気、嘔吐、または下痢は認めなかった。その後24時間で痛みは次第に増強し、患者は精査目的に当院救急科に来院した。

救急部で、患者は持続的な腹痛、ならびにジムでの定期的な運動の増加により過去1年で4.5kgの体重減少があることを伝えた。入院の4週間前、患者は運動による疲労増加のためにジム運動を中止した。患者は、発熱はなかったが発汗のために夜間に時々自身のパジャマを変えていたと救急部に伝えた。患者は、 $\beta$ サラセミアマイナーに起因していた小球性貧血を持っていた。唯一の薬物療法はクリンダマイシンとリファンピンであり、そして薬物アレルギーはなかった。

患者はモロッコで生まれ、入院の10年前に米国に移住した。患者は数年ごとにモロッコの

実家に帰省し、最後の訪問は 5 ヶ月前であった。患者は喫煙歴や飲酒歴はなく違法ドラッグ常用歴もなかった。また、低温殺菌されていない乳製品の飲食歴もなかった。患者の父親は肺気腫の合併症で亡くなっていた。

検査では体温 37.6°C、心拍数 66 回/分、血圧は 132 / 82 mmHg、呼吸数 16 回/分、SpO<sub>2</sub> は 97% (RA) であった。体重は 76.2 kg であった。4 年前の体重は 81.8 kg だった。患者は病気ではないように見えたが、腹痛があり軽度苦悶様であった。紅斑性濾胞性丘疹および色素沈着の多い結節は、中心性びらんや潰瘍を伴い、体幹、上肢、下肢、顔面、頭皮に分布していた (図 1)。心肺検査は正常であった。腸蠕動音は良好で、腹部は軟、右季肋部触診で圧痛があったが、腹部膨満はなかった。右腋窩リンパ節腫脹はあったが、顎下リンパ節、頸部、鎖骨上頸部、鼠径部リンパ節腫脹はなかった。腎機能検査および肝機能検査の結果と同様に、電解質、グルコース、および LDH の血中濃度は正常であった。他検査結果を表 1 に示す。B 型肝炎ウイルス (HBV) 表面抗原に対する抗体および HBV コア抗原に対する抗体についての試験は陽性であった。HIV - 1 および HIV - 2 抗体ならびに HIV - 1 p24 抗原についての第 4 世代コンビネーションアッセイと同様に、HBV 表面抗原、C 型肝炎ウイルス抗体、およびトレポネマパリダム抗体についての試験は陰性であった。尿検査は正常、血液培養は陰性だった。胸腹部 CT を施行した。図 2

Alexis M. Cahalane 博士：腹部超音波検査で、肝右葉に不明瞭な腫瘤 (9.0 cm x 5.6 cm) が認められ、肝内胆管の拡張は認めなかった。造影剤投与後に行われた胸部のコンピュータ断層撮影 (CT) (図 2A および 2B) にて、主に右側に複数の顕著な心横隔膜角リンパ節 (最大短軸径で 1cm 以下) を認めた。腫大した右腋窩リンパ節 (最大短軸径で ≤3.4 cm) が複数あり、中枢性壊死を伴うものもあった。腹部および骨盤 CT (図 2C) は、全体を通して複数の不明瞭な LDA を認めた。腹部および骨盤 CT (図 2C) では、右葉全体および S4 に多数の不明瞭な LDA を明らかにし、最大の測定値は 2.7 cm x 2.0 cm であった。微量の肝周囲腹水および軽度の脾腫大が認められ、脾臓の長径は 13.5 cm であった。造影剤静注後に実施された肝臓の磁気共鳴画像法 (MRI) (図 2D、2E、および 2F) では、CT 上に見られる病変に対応する様に右葉で複数の異常領域が認められ、最大径 3.1 cm x 6.3 cm x 3.5 cm であった。病変は、T2 強調画像では抹消が軽度高信号を示し、拡散強調画像も高信号であった。門脈相では、病変は中枢性に低信号、末梢性に高信号を認めていた。造影剤投与の 4 分後に撮影した画像では、病巣は「ブドウの塊」の外観を有していた。また、軽度の脾腫も認めた。

Schiavoni 博士：患者は入院し、右腋窩リンパ節の穿刺吸引と針生検が行われた。

Dr. Ruth K. Foreman：吸引物および生検標本の検査（図3）からは、正常構造や壊死性炎症性破片を伴う良性のリンパ節組織を認めた。癌の組織学的証拠は指摘できなかった。微生物の抗酸性、ゴモリの過ヨウ素酸メテナミン銀（PAM）染色、過ヨウ素酸シッフ（PAS）染色、ブラウン-ホップス（グラム）染色、シュタイナー染色は、スピロヘータの免疫組織化学染色と同様に陰性であった。生検組織を培養のために微生物学研究室に送った。

Schiavoni 博士：追加の診断テストが行われ、診断された。

#### （鑑別診断）

スティーブン・チェン博士：この36歳の男性患者は、全身性リンパ節症とびまん性発疹を特徴とする無痛性の病気の経過をたどり、最終的に右季肋部に急性疼痛が遷延した。画像では、小さな化膿性膿瘍を示唆する肝病変ではないかと考えられた。

リンパ節腫脹は入院の4年前に頸部で最初に認められた。入院時まで、横隔膜周囲、前縦隔、および腋窩領域でも認められ、いくつかの結節は直径4cmを超え、中心壊死を呈した。2年前に発症した顔面、上肢、下肢、および体幹部発疹は濾胞炎と診断され、エンピリックに複数コースの抗生物質で治療されていた。臨床写真（図1）を調べると、病変は有毛髪部では明らかではなかった。これは、濾胞炎の診断に疑問が残る所見である。しかし、これらの写真は、発疹が濾胞性かどうかの評価を可能にするのに十分な高解像度では撮影されていない。背側正中部の病変は、自己搔爬性の痒疹に矛盾している。発疹は、潰瘍を伴う紅斑性および過色素性結節および丘疹からなると記載されており、写真は、病変が肉芽腫性突起と最も一致する褐色および褐色の外観を有することを示している。硝子圧迫検査の結果は報告されていないが、この試験での「アップルゼリー」結節の発見は、肉芽腫性疾患の徴候としての病変の特徴付けに寄与しただろう。

全身性リンパ節症、肝膿瘍、および肉芽腫性皮膚疹はすべて画一的に説明できると仮定して、私は鑑別診断を3つのカテゴリーの原因に絞り込んだ。可能性順にリストに挙げたそのカテゴリーは自己免疫疾患（特にサルコイドーシス）、リンパ球増殖性疾患、および感染症である。

#### サルコイドーシス

自己免疫疾患の中には本例のような緩徐進行性の疾患が複数存在しているが、肉芽腫性皮膚病変および肝病変を有している本患者では、特にサルコイドーシスを考慮する必要がある。同時に、他の自己免疫疾患としては非典型的な経過ともいえる。サルコイドーシスでは末梢リンパ節の腫脹・壊死を生じるため、画像検査で見られた腋窩リンパ節腫大も説明がつく。しかしサルコイドーシスのリンパ節腫脹は肺門部周囲が典型的であるのに対し、本患者は前縦隔だった。またサルコイドーシス患者の95%が肺病変を生じる一方、本患者

に咳・呼吸苦などの呼吸器症状および胸痛はなく CT で網状陰影も認めないため、サルコイドーシスの可能性は下がる。またサルコイドーシスは除外診断のため、リンパ増殖性疾患や感染症などの除外が必要となる。

#### リンパ増殖性疾患

本患者の緩徐な病状進行からは、ホジキンリンパ腫や濾胞性リンパ腫、多中心性キャッスルマン病、免疫増殖性小腸疾患などの疾患が考えられ、急性経過を辿るリンパ増殖性疾患（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫やバーキットリンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫など）の可能性は低くなる。ホジキンリンパ腫は十分な検討に値する疾患だろう。米国におけるホジキンリンパ腫の平均発症年齢は 39 才とされ、本患者は 36 才ではじめて頸部リンパ節腫脹を自覚し、その後他の部位へ広がっている。またホジキンリンパ腫では腫瘍随伴性皮膚病変や皮膚浸潤の結果として、多彩な皮膚所見を取ることが知られている。濾胞性リンパ腫も末梢リンパ節腫大で発症し、やがて前縦隔リンパ節腫大へと進展しうる疾患で、疾患進行には数年を要する。しかし典型的には高齢者の疾患であり、本患者の年代では稀である。多中心性キャッスルマン病は全身のリンパ節腫脹で発症し緩徐進行するリンパ増殖性疾患の一つだが、皮膚病変はほとんど見られない。発熱を呈する患者が多いとされるが、本患者で発熱症状は見られていない。

免疫増殖性小腸疾患は中東・北アフリカ地域の若年男性に好発する疾患で、米国での報告は少ない。しかし本患者はモロッコ出身であり一考の価値がある。慢性感染症を背景に B 細胞が活性化・増殖し、腹痛や吸収不良症候群による慢性下痢、腹部腫瘤を生じる。本患者でも入院時に腹痛が見られたものの、急性発症だった。下痢はなく、体重減少も想定される程度より軽微で、画像検査でも腸管壁肥厚や腹部腫瘤を認めなかったことから、免疫増殖性小腸疾患の可能性は低いと考える。

本患者でリンパ増殖性疾患を鑑別疾患に挙げるのは合理的だが、一方で、肝臓の画像所見はむしろ何らかの感染性疾患を疑わせる。血中 LDH 値が正常であること、生検組織の病理画像でリンパ増殖性疾患を疑う所見に乏しいことを考慮すると、完全な除外はできないにしても可能性は下がるだろう。

#### 感染症

モロッコおよびニューイングランド州に居住歴のある生来健康な若年男性に、全身のリンパ節腫脹・肉芽腫性皮膚病変・肝膿瘍を生じうる感染症とは一体何であろうか？ 細菌感染の中ではブルセラ症が鑑別に挙がるが、発熱や暴露歴はなく可能性は低い。梅毒は TP 定性検査で陰性のため除外される。クリプトコッカス症、あるいはヒストプラズマ症などの地域流行型真菌症であれば、本患者で見られるような臨床所見・画像所見を呈しうるが、正常な免疫能を有する者がこれほど長期の罹病期間になるとは考えづらい。リーシュマニア症はモロッコの風土病だが、皮膚病変の肉眼所見が一致しないこと、内臓リーシュ

マニア症であれば発熱・汎血球減少・激しい体重減少・脾腫などより深刻な症状が予想されることから積極的には疑わない。加えて、肝臓の画像所見もリーシュマニア症では非典型的である。

抗酸菌感染症もぜひ考慮すべき疾患である。抗酸菌による皮膚病変と聞くと、我々はよく *M.leprae* を想定するが、モロッコでのハンセン病の発生件数は少なく、本患者の皮膚病変の肉眼所見はハンセン病のそれとは一致しない。 *M.fortuitum* のような珍しい菌であれば本患者のような皮膚病変を呈するかもしれないが、正常な免疫能を持つ人では網内系が冒されることは少ない。 *M.bovis* 感染症なら本患者の症状を説明しうるが、殺菌処理されていない牛乳の暴露歴がなく可能性は低くなる。モロッコは結核の流行地域であるため、最も疑うべきは *M.tuberculosis* 感染症であろう。

### 結核

*M.tuberculosis* 感染症で皮膚病変は一般的ではない。皮膚結核は多彩な肉眼所見をとるため、病原菌の皮膚への浸潤経路に基づいて分類されている。抗酸菌が外因性に直接皮膚を冒した場合、宿主は結核性下疳や皮膚疣状結核を生じる。これらの病変は局所的だが、本患者で見られた発疹はびまん性だった。体内の抗酸菌感染が皮膚へ波及した場合、皮膚腺病と呼ばれる化膿性結節を生じる。感染リンパ節上の皮膚を覆うように病変が広がり、瘻孔を形成して排膿し、やがて索状瘢痕を残す。本患者ではリンパ節病変は見られたものの、皮膚病変の範囲は、皮膚腺病としては些か広すぎるように思われた。

抗酸菌が血行性に皮膚へ浸潤した場合、粟粒結核を来し、全身性に単一形の皮疹・膿疱・結節性病変を生じる。典型的には発熱や盗汗、体重減少を伴うことが多く、本患者の症状は粟粒結核としては軽すぎる。さらに粟粒結核は胸部 CT で特徴的な画像所見を示すが、本患者は胸部 CT で何の異常も指摘されなかった。

尋常性狼瘡は、慢性の経過で瘢痕や皮膚変性を生じる疾患である。 *M.tuberculosis* の感染巣から直接浸潤する例と、血行性・リンパ行性浸潤の例がある。尋常性狼瘡の発疹は顔面中央部に好発し、長期間かけて進行するとされる。

皮膚結核の他のカテゴリーとして結核疹がある。体内の *M.tuberculosis* 感染に対して反応性に生じる発疹のことで、結核感染自体は不顕性のことも多い。結核疹には大きく3つの種類があり、それぞれバザン硬結性紅斑、結核腺病性苔癬、壊疽性丘疹状結核疹と呼ばれる。バザン硬結性紅斑は、下腿背側の局所に赤～紫色の結節および局面（盛り上がりや浸潤を伴う病変の皮膚科学的呼称）を形成する疾患で、本患者に見られたびまん性発疹とは対照的である。結核腺病性苔癬では2-4mmの単一形で扁平隆起した丘疹が体幹を中心として散在性に見られる。壊疽性丘疹状結核疹はふつう左右対称性で、2-8mmの固い炎症性皮疹が次々と出現して膿疱を生じ、時間経過で壊死・瘢痕化する。無治療の場合は何年も継続する疾患である。本患者の慢性の経過、発疹の見た目は皮膚結核の中でも壊疽性丘疹状結核疹によく合致しており、本例では最も妥当な診断と考えられた。

しかし壊疽性丘疹状結核疹の診断確定は難しい。本患者でも実施された IFN- $\gamma$  遊離試験 (IGRA) は、たとえ結果が陽性であっても、それが潜在性結核なのか現在発症している結核なのかは判別できない。結核疹は一般に結核菌への過剰な免疫応答がもたらす発疹と捉えられており、(実際には検出されることもあるが、) 多くの場合、病変部の皮膚生検組織を抗酸染色で評価しても抗酸菌感染の証明は期待できない。皮膚生検組織の抗酸菌培養も同様で、結核疹が抗酸菌の血行性拡散の結果生じているにもかかわらず、検出される例はまれである。

本患者の場合、感染リンパ節や肝膿瘍など体内の *M.tuberculosis* 感染巣から検体が採取できれば、抗酸染色・抗酸菌培養には診断的意義があると考えられる。*M.tuberculosis* は培地に生えるまで数週間かかるものの、もし分離できれば抗菌薬の感受性試験が実施でき、抗生剤選択の有用な情報となる。

Dr. Steven T. Chen の診断

壊疽性丘疹状結核疹 (皮膚結核)

#### 組織学的検討

Dr. Foreman: 右前腕の皮膚パンチ生検が実施された (Fig. 4)。検体の病理画像から、皮膚浅層〜深層に渡って壊死性・肉芽腫性の炎症浸潤があった。壊死組織は露出した毛幹を取り囲んでおり、毛包中心性の炎症反応の可能性が示唆された。抗酸染色、Fite 染色、Gomori-メセナミン銀染色、ジアスターゼ処理後 PAS 染色、グラム染色 (Brown-Hopps 法) を実施したが全て陰性だった。スピロヘータの免疫組織化学検査も陰性だった。検体の一部は、抗酸菌培養のため細菌学検査へ回された。

#### 病状管理・フォローアップの検討

Dr. Meridale V. Baggett: その後の経過を教えてください、

Dr. Edward T. Ryan: *M.tuberculosis* に対する細胞性免疫応答を評価する酵素免疫スポット IGRA を実施し、強陽性であった。この時点で我々は患者の完全な臨床像——疫学的リスク因子を持っていること、慢性の病状経過であること、皮膚の肉眼所見、壊死性変化を伴う腋窩リンパ節の存在、肝病変の存在、IGRA 強陽性、体重減少、盗汗、皮膚生検組織中の壊死性肉芽腫の存在——を得て、結核性リンパ節炎および肝病変に伴った壊疽性丘疹状結核疹の診断を確定した。患者は診断以前からクリンダマイシン・リファンピシンの経口内服を開始しており、このうちリファンピシンが部分的に抗結核作用を発揮していたと考えられる。腋窩リンパ節および皮膚生検組織の抗酸菌培養結果はまだであるが、我々は培養検査の精度向上や抗菌薬感受性試験とその後の治療薬選択を見据えて、計 3 回分の誘発喀痰検体と尿検体を採取している。また検体採取後すみやかに、リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、エタンブトールの内服治療 (RIPE 療法) とビタミン B6 の補充を開始した。

結核菌に対する経験的治療を開始した後、患者の病状は改善し、新規の皮膚病変は出現しなくなった。約4週間後、腋窩リンパ節の組織検体から *M.tuberculosis* が検出された。続く感受性試験で、分離株は *in vitro* で第一選択の抗結核薬レジメンに感受性を示していた。RIPE療法を8週間実施後、ピラジナミド・エタンブトールは終了し、イソニアジド・ピラジナミドのみ継続とした。治療開始から約3ヶ月後、患者の日常活動能力はほぼ正常に復し、身体診察で腋窩リンパ節はサイズの縮小が見られ、フォローアップの腹部画像検査でも肝病変は消失していた。今後は6-12ヶ月程度の抗結核薬の内服継続が予定されている。

#### 最終診断

壊疽性丘疹状結核疹（皮膚結核）