

The Devil Is in the Details 重要な情報は気づきにくい

75歳の女性が4ヵ月続く体重減少（8 kg）と寝汗のため、入院した。発熱、関節痛、咳、腹痛、下痢は認めなかった。

この患者は、非特異的ながらも警戒すべき症状を呈している。鑑別診断の範囲は広い。体重減少や夜間の発汗はリンパ腫などの悪性疾患、血管炎などの炎症性疾患、感染症の可能性もある。

患者はモロッコ生まれの引退した料理人で、一人暮らしであった。彼女は4年前に糖尿病と診断され、微量アルブミン尿を認めていた。血糖値はメトホルミンで管理できていた。患者は喫煙、飲酒、違法薬物の使用歴はないと申告した。病人との接触や、動物暴露はなかった。患者は6年前にモロッコに旅行したが、それ以降は旅行していない。

身体診察で、全身状態は良好。体温36.6°C、血圧150/74 mm Hg、心拍数88回/分、呼吸数16回/分であった。室内気でSPO₂ 98%。眼底検査で網膜症の徴候はなかった。甲状腺腫はなかった。心音は心尖部の収縮期雑音（グレード2/6）以外は正常。呼吸音は清であった。腹部は柔らかく、臓器腫大はなかった。リンパ節腫脹はなかった。

患者はもともとモロッコ出身で、6年前にモロッコを訪れたことがあるので、呼吸器症状がなくても結核を考える必要がある。発熱は見られなかったが、心雑音は感染性心内膜炎の可能性を示唆する。悪性疾患や血管炎の可能性も考えておくべきである。

Ht 27.8%， MCV 85 fl， RDW 13.5%， WBC 5,700/mm³， 分画は桿状核球79%， 単球6%， リンパ球11%， 好酸球4%， 血小板数18万/mm³。血液塗抹標本は正常。血中UN 27 mg/dL， Cr 1.45 mg/dL。4ヶ月前は血中UN 19.6 mg/dL， Cr 0.82 mg/dL。血糖値 160 mg/dL， Na 134 mmol/L， K 4.9 mmol/L， Ca 9 mg/dL， Alb 3.7 g/dL， 総タンパク8.3 g/dL。AST， ALT， γGT， ALP， ビリルビンはすべて正常。HbA1c 6.9%。ESR 60 mm/hr。血清鉄， トランスフェリン， フェリチン， 葉酸， ビタミンB₁₂の値は正常範囲内であった。尿テープ検査は潜血1+， タンパク3+。尿沈渣は、赤血球が少数認められたが、円柱は認めなかった。尿中タンパク質/Cr比は 6,682 mg/1gCr（正常， <200）， 尿中Alb/Cr比は 2652 mg/1gCr（正常， 0~30）であった。血液培養は2セットとも陰性であった。胸部X線写真は正常であった。腹部超音波検査では、腎臓は正常大で、水腎症は見られなかった。肝臓と脾臓の腫大はなかった。

この患者は正球性貧血、腎機能の悪化、およびネフローゼ域のタンパク尿を示している。高齢者におけるタンパク尿の多い原因は糖尿病性腎症であるが、管理良好な糖尿病の患者が比較的急に高度のタンパク尿、腎不全、全身症状を発症したので、別の糸球体疾患が示唆される。成人におけるネフローゼ域のタンパク尿の一次、二次的原因では、膜性腎症、微小変化病、限局性分節性糸球体硬化症、その他の糸球体腎炎が考えられる。この患者は体重減少と寝汗を認めたので、腫瘍随伴症候群としての糸球体疾患の可能性もある。例えば、高齢者におけるネフローゼ症候群の原因として多い膜性腎症は固形腫瘍に随伴する場合があります。微小変化型ネフローゼ症候群はホジキンリンパ腫に随伴する可能性がある。がんの検索のためには、胸部、腹部、骨盤部のCT撮影が望まれる。尿中タンパク質・Cr比とアルブミン・

Cr 比に大きな解離があるが、異常タンパク血症や多発性骨髄腫のような単クローン性免疫グロブリン血症に随伴する腎疾患の可能性がある。尿細管性タンパク尿も考えるべきだが、タンパク尿がネフローゼ域に達することはあまりない。尿沈渣中の赤血球は腎炎を示唆する場合があるが非特異的であり、また円柱も認めていない。ANCA や SLE に関連した血管炎などの結合組織病も考える必要がある。胸部レントゲン写真が正常なので結核は疑いにくく、発熱がなく血液培養が陰性なので心内膜炎は考えにくい、血培陰性心内膜炎の否定はできない。

胸部、腹部、骨盤の単純CTでは、腫瘤性病変、リンパ節腫脹、臓器肥大は認めなかった。抗核抗体は200倍陽性 (homogenous)、抗dsDNA、抗Ro、抗La、抗Smith、抗RNP、ANCAはいずれも陰性であった。C3とC4は正常。クリオグロブリン、リウマチ因子、B型およびC型肝炎ウイルス検査は陰性。IgG 2,453 mg/dL (650~1600)、IgM 101 mg/dL (50~300)、IgA 419 mg/dL (70~400) であった。血清および尿の免疫電気泳動 (固定法) は多クローン性パターンを示した。Free κ:λ 比は正常。

CTでは腫瘍性病変や限局性感染病巣は認めなかった。しかし造影CTではなかったため、検出感度は落ちる。抗核抗体は低力価陽性だが、補体値正常、抗dsDNA抗体陰性からSLEは考えにくく、ANCA陰性はANCA関連血管炎を支持しない。多クローン性免疫グロブリン血症は多発性骨髄腫に矛盾するが、リンパ増殖性疾患と感染性病態の可能性は否定できない。

腎生検が行われ、退院後に腎臓専門医に紹介された。生検組織では糸球体は3個確認された。メサンギウム細胞の増殖が認められたが、血管内皮細管の増殖、半月体、フィブリノイド壊死の所見は認めなかった。リンパ球、形質細胞、少数の好酸球が、間質に浸潤していた。免疫蛍光法では、

メサンギウムにIgG (+2)、IgM (+2)、C3 (+1)、λ 軽鎖、少しのκ軽鎖が陽性であった。免疫染色ではIgAやC1qは陰性。電子顕微鏡では、メサンギウム領域の拡大と、メサンギウム、傍メサンギウム、内皮下に高電子密度の沈着物が見られた (図1)。足細胞突起の形態は保持されていた。コンゴールレッド染色でアミロイドは陰性。

図1.腎生検標本

電子顕微鏡像は、内皮下の高密度沈着物を示す (星印)。足細胞突起の形態は保持されている (矢印)。

診断には一般に、少なくとも8~10個の糸球体が採取されていることが望まれる。3個だけの糸球体では、腎生検組織診断には限界がある。

IgM、IgG、C3のメサンギウム沈着は免疫複合体の関与を示唆する。IgMおよび補体の免疫沈着とメサンギウム細胞の増殖は、IgM腎症の可能性を高めるが、この疾患では内皮下に高電子密度の沈着物は見られない。λ free light chain 優位の沈着は単クローン性免疫グロブリン血症関連腎疾患を示唆する場合があるが、血液や尿で単クローン性免疫グロブリン血症は検出されなかった。電子顕微鏡検査によるメサンギウムおよび内皮下の高密度の沈着物の所見は、膜性増殖性糸球体腎炎に矛盾しないが、診断の確定にはならない。膜性増殖性糸球体腎炎には免疫複合体が関与する場合があるが (慢性感染症、単クローン性免疫グロブリン血症、自己免疫疾患)、希に補体が関与する (C3糸球体症など)。膜性増殖性糸球体腎炎に特徴的な光学顕微鏡所見である細胞増殖や糸球体基底膜の「分裂」や「tram track」などの所見は認められないが、生検標本が不十分なために見逃された可能性も残る。

退院1ヵ月後の外来におけるフォローアップ検査で、UN 50 mg/dL、Cr 2.2 mg/dLに悪化していた。24時間蓄尿検査で7g/日のタンパク尿を認めた。Ht 27.8%、WBC 5300/mm³、分葉核球

74.5%, 単球7%, リンパ球15%であった。プレドニゾンの投与が開始された（1日60mg）。

2週間後、患者は発熱、悪寒、および排尿障害を来して入院した。UN 67 mg/dL, Cr 2.1 mg/dLであった。尿と血液の培養から*Salmonella enteritidis*が検出された。患者は1週間前に2回の下痢を認めた。改めて聞くと、彼女は自宅近くの農家から直接、卵を購入して、よく加熱しないで食べたと話した。CTXが点滴投与され、速やかに症状は改善した。プレドニゾンの投与量は減らされた。解熱し、繰り返し施行した尿と血液の培養検査も陰性であった。単純CTでは、左腎周囲の脂肪織の軽度の線状影、大動脈弓と下行大動脈のアテローム硬化性変化を認めた。CTXを2週間投与した後、4週間のAMPCの内服を指示して、退院になった。

加熱調理が不十分な卵を摂取するとサルモネラ感染症を起こす場合があり、高用量のグルココルチコイド投与中だと侵襲性感染の危険性が高くなる可能性がある。菌の侵入経路として消化管が最も疑われる。尿路症状の存在、*S. enteritidis*の尿培養陽性、および左腎臓の腎周囲脂肪織の線状影は、上行性の尿路感染症を示唆するが、この経路による*S. enteritidis*の感染はまれである。高齢患者における非チフス性サルモネラ菌血症では、血管内感染症を除外するために、さらに画像検査を行うべきである。非造影CTでは感度が低い。

退院の2週間後、患者は外来診察を受けた。患者は、2週間前から痒みのある湿疹が出現したと報告した。びまん性の紅斑性ないし紫色の発疹が小さな斑、痂皮、落屑を伴って、主に背中、腕、および足に認められた（図2）。好酸球増加はなかった。

図2.発疹の写真

紅斑性ないし紫色の発疹が小さな斑、痂皮、落屑を伴って、主に背中、腕、および足に認められた。

ベータラクタム系抗生物質は湿疹を起こすことがあるが、通常は斑点状丘疹性の発疹である。斑、痂皮、落屑は、典型的な薬疹ではない。寝汗と体重減少を考えると、血管炎と皮膚T細胞リンパ腫が主な鑑別診断である。血管炎は腎機能障害を起こす可能性が高い。

皮膚生検を行った。組織検査では真皮上層に、リンパ球の集団を伴った血管周囲への単核球の軽度の浸潤が認められた（図3）。T細胞受容体遺伝子の再構成をPCRで分析すると、皮膚T細胞リンパ腫を示唆する単クローン性のT細胞が認められた。末梢血塗抹標本は正常であった。骨髓生検では過形成性の骨髓であった（細胞密度40～50%）。線維染色では限局性の柵状様の線維組織の凝集体が見られた。異型細胞や異常細胞は見られなかった。免疫組織化学染色では皮膚T細胞リンパ腫の所見は得られなかった。免疫組織化学染色で軽鎖は多クローン性であった。CD138（ユニバーサル形質細胞マーカー）陽性細胞の割合は5%であった。コンゴレッド染色はアミロイド陰性であった。患者は血液内科に紹介された。

図3. 皮膚生検標本

HE染色では、基底細胞に所々の空胞化を伴う、表皮の肥厚と角質増殖、また真皮上層の血管周囲にリンパ球のエキソサイトーシスを伴う軽度の単核浸潤を散在性に認めた。高倍率では、リンパ球の集塊が見られた（矢印）。

臨床的、病理学的特徴の多くが非特異的であるため、皮膚T細胞リンパ腫と診断するのは困難である。真皮上層の血管周囲に所々認めたリンパ球の浸潤と（リンパ球の集塊も）、モノクローナルなT細胞は、菌状息肉症の可能性を示唆する。しかし、単クローン性のT細胞受容体遺伝子の再構成は、健康な高齢者や良性皮膚疾患の患者でも観察されることがある。末梢血塗抹標本や骨髓生検標本に異常細胞は認められなかった。

過形成性の骨髓、正球性貧血、相対的な白血球

減少は骨髄異形成症候群の可能性を示唆する一方で、末梢血塗抹標本において赤血球と白血球に異型性がなく、骨髄生検で芽球の増加、環状鉄芽球、細胞異型が認められないのは、骨髄異形成症候群に合わない。さらに、骨髄異形成症候群は腎機能障害や発疹の原因にならない。形質細胞の割合が低く、軽鎖が多クローン性だった点は、骨髄腫に矛盾する。コンゴレッド染色の結果は、アミロイドーシスを示唆しない。

血液内科の予約前に、患者は再び発熱と悪寒を来して、再入院した。入院時の尿培養と血液培養で*S. enteritidis*が検出された。患者は、アモキシシリンを指示どおりに内服せず、また近隣の農家から卵を購入して食べ続けたことを報告した。経食道心エコーでは弁の疣贅は指摘されなかった。PETスキャンでは血管内感染や他の感染症の徴候は確認されなかった。腹部超音波検査では胆石は認められなかった。

サルモネラ感染症の再発は、患者が抗生物質の服薬指示を守らなかったこと、汚染の可能性のある卵を繰り返し摂取したこと、胆嚢に保菌していること、または血管内感染を来していること、などを示唆する。高齢と長期のグルココルチコイド投与が関係した可能性もある。画像診断では、胆石症や血管内感染症の所見は認められなかった。再発性の非チフス性サルモネラ菌血症は後天性免疫不全症候群（AIDS）を定義する症状であり、特に原因不明の腎臓病や皮膚T細胞リンパ腫を思わせる湿疹を考えると、HIV感染を検査する必要がある。

白血球数 6,000/mm³、リンパ球数 900/mm³ (1,200~3,400)。CD4リンパ球 110/mm³であった。HIV-1抗体陽性、HIV RNA 156,000/mm³であった。HTLV-1および-2型抗体は陰性であった。アバカビル、ラミブジン、ドルテグラビルによる抗レトロウイルス療法（ART）が開始された。退院後にHIVクリニックにおいて、性交歴やHIVの危険因

子を確認した。患者の夫は10年前に突然死したが、夫の病歴について関して、患者は詳しくは知らなかった。患者は夫の他にセックスパートナーはなく、血液製剤の輸血歴もないと申告した。ART開始後6ヶ月で、ウイルスは未検出になり、患者の病状は改善し、発疹は消えて、腎機能はUN 25 mg/dL、Cr 1.6 mg/dLに改善した。

低CD4数、再発性サルモネラ感染症、HIV感染は、エイズの診断に合致する。患者のCD4数は低く、通常はHIV感染経過の晩期に出現する合併症が見られたことを考慮すると、おそらく最初の入院の数年前から、HIV抗体は陽性であったろう。

解説

体重減少、寝汗、および貧血を呈したこの75歳の女性において、まずは悪性疾患を疑い、検査もそこに焦点を当てていた。これは、パターン認識に基づく認知バイアスを表している。AIDSは全ての症状をうまく説明できたのだが、おそらく高齢のため、その可能性を最後まで考えるに至らなかった。

振り返ると、HIV感染を診断する手がかりは沢山あった。まず相対的なリンパ球数減少が認められたが、この所見はグルココルチコイド治療でも現れる。腎症も次の手がかりであった。ネフローゼ域のタンパク尿を認めるHIV関連腎症は通常、HIV感染の晩期の症状である。その典型的な組織学的所見はcollapsing glomerulopathy（糸球体虚脱症）と呼ばれる、尿細管間質性障害を伴う特殊型の巣状分節性糸球体硬化症である。HIV関連免疫複合性腎症の報告例も増えている。本症例の腎生検でサンプリングできた糸球体の数は、腎不全やタンパク尿の原因を特定するには不足していた。

さらに、掻痒のある発疹はHIV患者によく見られる。矛盾するようだが、CD4陽性腫瘍である皮膚T細胞リンパ腫はHIV関連腫瘍として報告されている。非典型的な皮膚リンパ増殖性疾患（多くは皮

膚T細胞リンパ腫に似た反応性の炎症性疾患)も HIV感染患者に見られるが、悪性リンパ腫に進行することはめったにない。この2つの病態を区別するのは難しい場合がある。グルココルチコイドの投与とARTの開始から数週間後に、皮膚所見は消失した。これは非典型的皮膚リンパ増殖性疾患の診断を支持する。この患者に見られた骨髄の過形成と細網線維症は、非特異的であるがHIV感染者でよく報告されている。最後に、非チフス性サルモネラ感染症の再発は、抗生剤の服用指示を守らなかったのと、感染源への暴露の繰り返しで説明はできるが、エイズを定義する症状でもあり、本症例ではこれが正しい診断に結びついた。

この患者では、経過の後半になってようやくエイズに気付いた。この診断の遅れは、個々の臨床問題を別々の医者が治療し、全体を統括する医師がいなかったことが、理由の一つである。確定診断が付くまで、治療医が性交歴やHIVの危険因子について聴取しなかったことに、注目すべきである。高齢者に性交歴をあまり聴取しないが、米国において高齢者3005人を確率サンプリングした調査で、65～74歳の半数以上および75～85歳の26%が性行為を行っていると回答している。しかし50歳以降に性行為について医師と話したことがあるのは、男性の38%、女性の22%しかなかった。尤も、通常の病歴聴取で性交歴は抜け落ちることがある。高齢者を含む患者の多くは、HIVの危険因子があることを話すのは躊躇するし、何が危険因子になるのか知らない人もいる。米国予防サービス特別委員会は現在、15歳から65歳までの人には毎年、ルーチンのHIVスクリーニングを行うことを推奨している。

2016年、米国で新たにHIV感染の診断を受けた39,782人の患者の約5%が60歳以上であった。本症例は、患者の年齢にかかわらず、常にHIV感染の可能性を考える必要性を強調している。