

入院の10ヶ月前に、肩関節痛を発症した。2ヶ月の不快感の後、患者は別の病院のリウマチ専門医を受診した。肩のMRIは正常でした。ピロキシカムが処方され、肩にグルココルチコイド注射を受けた。次の4ヶ月間に、関節痛が指と膝に発生しました。線維筋痛症の診断はリウマチ専門医によって行われました。ナプロキセンは頓用で1日に2~3回、250~500 mgの用量で処方され、追加のグルココルチコイド注射が肩に施された。

入院の6週間前に、拒食症、嚥下痛、および上腹部痛が発症した。2週間後、患者は偶発的な前胸膜疼痛を発症し始めました。彼はまた断続的な呼吸困難と喀痰を伴わない咳をしました。彼はベッドから起き上がれないほどの疲労感を感じていました。入院の1週間前に、発熱と呼吸困難の増加が起きました。

入院前日に、患者さんの姉は患者さんの体調が悪くて病気だと思って、彼を第二の病院の救急科に連れて行きました。血液検査では、白血球数2000（正常範囲、4500~110000）および21%のHt値21%（正常範囲、41~53）であった。イメージング研究が得られた。

Andrew S. Fox 博士：胸部X線写真では、CTR拡大し、両側胸水が小さいこと、および間質性肺水腫が軽度であった（図1A）。造影CTでは、腹膜増強を伴う小容量の腹水症（図1B）、中程度の心嚢液、および少量の両側胸水液が明らかになった（図1B）（1C）。

シェーンフェルト博士：患者はさらなる評価と治療のためにこの病院の救急科に搬送されました。システムのレビューは、疲労、軽度の両側性関節痛、胸膜疼痛、間欠的な呼吸困難、食欲不振、嚥下障害、意図せぬ18 kgの体重減少、多尿症、および腕にかゆみを伴う発疹が顕著であった。彼は、寝汗、悪寒、メレナ、血友病、下痢、光線過敏症、ドライアイまたはドライマウス、レイノー現象、尿路症状、陰茎の病変、オルソプニー、または浮腫はなかった。

患者の病歴で特記すべきものとしては、マラリアとうつ病があった。ブプロピオンとナプロキセンを頓用していた。ジフェンヒドรามミンは、口腔および顔面の腫れとそう痒を引き起こしました。患者はサハラ以南のアフリカで生まれ育ち、18年前にニューイングランドに移民した。彼は15年間で米国外へ旅行したことはありませんでした。彼は現在失業中だった。彼は離婚しており、女性と性的に活動的であったが、最近の発表の7か月前までに発表された。彼は姉と2人の子供と一緒に住んでいました。息子のうち一人は2週間前に上気道感染症の症状を示した。患者は、彼が7年間ビールを大量に飲んでいましたが、ほぼ20年間禁酒していたと報告した。彼は1年間1パックのタバコを12年間喫煙していましたが、15年前に禁煙しました。違法薬物使用の歴史はありませんでした。心臓病、ヒト免疫不全

ウイルス (HIV) 感染、結核、自己免疫疾患、または癌の家族歴はありませんでした。

検査時には、温度は 37.7°C、心拍数は毎分 100 拍、血圧は 93/57 mm Hg (逆脈、12 mm Hg)、呼吸数は毎分 18 呼吸、酸素飽和度は 96% でした。身長は 173 cm、体重は 54.3 kg、肥満度指数 (体重はキログラムで、身長²で割ったもの) 18.1。患者は悪液質および二重側頭消耗を含む慢性疾患の徴候を示した。頸静脈圧は 14 cm 水であった。彼は舌に黄色いコーティングをしていましたが、口の中に病変はありませんでした。彼は腕と胸に鱗屑と乾燥肌がありましたが、明白な発疹はありませんでした。より大きな両側腋窩リンパ節と同様に、頸部鎖のびまん性サブセンチメートルリンパ節は触診可能であった。心臓のリズムは頻脈で遠く、肺は澄んでいました。リバウンドやガードなしで、軽度の心窩部圧痛がありました。肩の外転は左右 90 度に制限されており、外転時に痛みがありました。膝は温かく、適度な滲出液があり、膝の屈曲に痛みがありました。患者は滑膜炎および手首および近位指節間関節の圧痛を有した。試験の残りは正常でした。

リン、マグネシウム、ビリルビン、アミラーゼ、リパーゼ、およびチロトロピンの血液検査の結果は正常でした。追加の血液検査を表 1 に示す。尿検査は、黄色やや混濁で、1 + ウロビリノーゲン (正常値、陰性)、2 + タンパク質 (正常値、陰性)、高倍率視野あたり 0 ~ 2 赤血球であった。 (正常範囲、0 ~ 2)、および高倍率視野あたり 3 ~ 5 白血球 (正常範囲、<10)。心電図は、毎分 96 拍の速度での洞調律、微妙な PR セグメントの低下、および境界の低い下肢誘導電圧を示した。胸部レントゲン写真は拡大された心臓シルエットおよび小さい両側胸水を示した。心エコー検査を行った。

Dr. Varsha K. Tanguturi : 心エコー検査により、左室の大きさは正常で心拍出量も正常であった。びまん性フィブリン沈着を伴う中程度の大きさの心膜滲出液があった。心臓内ドップラー流速に実質的な呼吸相変動 (すなわち呼気から吸気までの変動) なしに短い右心室拡張期反転があった。下大静脈の拡張はなかった。

Schoenfeld 博士 : 生理食塩水とエソメプラゾールを静脈内投与し、この病院の循環器科に入院しました。

2 日目に、患者の体温は 39.1°C に達しました。血液培養、痰培養を提出した。鼻咽頭サンプルの検査は、インフルエンザ A 型および B 型に対して陰性であった。HIV 1 型および 2 型ならびに HIV p24 抗原、ライム病に対する抗体、および異好性抗体に対するスクリーニング検査は陰性であった。サイトメガロウイルスに対する IgG 抗体の血清学的検査は陽性であった。精製したタンパク質誘導体を結核菌抗原に対する応答について評価するために植えた。収縮期血圧は 90 ~ 100 mmHg の範囲内にとどまり、心拍数は毎分 100 ~ 110 拍の

範囲でした。非持続性心室頻拍が連続して発生し、最長の 28 拍動でした。静脈内マグネシウムとアミオダロンを投与した。

3 日目に、患者の体温は 39.7°C に達しました。収縮期血圧は 90~100 mm Hg の範囲内にとどまり、非持続性心室頻拍は持続した。プロトロンビン時間は 14.5 秒（正常範囲、11.0 から 14.0）、部分トロンボプラスチン時間は 36.4 秒（正常範囲、22.0 から 35.0）、およびプロトロンビン時間国際標準化比 1.1（正常範囲、0.9 から 1.1）であった。追加の画像研究が得られた。

Fox 博士：胸部造影 CT で、両側胸水が増加し、胸水が右側に局在していた（図 2）。1 D）。拡大した両側腋窩リンパ節があった（図 1 E）。

シェーンフェルド博士：4 日目の患者の体温は 38.8°C でした。心拍数は毎分 120 拍に増加し、収縮期血圧は 80~90 mm Hg でした。

Tanguturi 博士：再度心エコーを行ったが心機能は正常であった。多量の心膜液滲出液があった（3 cm）。心膜液滲出は 3 日前に得られた心エコー図よりも多く、右心室の自由壁と右心房の拡張期の逆転を引き起こしていました（図 2）。右室拡張期の逆転の存在は、心内膜圧の上昇と心拍出量の 20% の減少を示唆し、心周期の 3 分の 1 以上の間の右心房圧迫の存在はほぼ 100% 敏感でタンポナーデに特異的である。内臓心膜に沿ったフィブリン沈着、慢性を示唆する所見。僧帽弁を横切るドップラー流速には 40% の呼吸相変化があった。僧帽弁を横切るドップラー流速の少なくとも 30% の呼吸相変化は、吸気中の右心室の充満の増加およびそれに続く右心室自由壁の減少した充満によって引き起こされる心臓タンポナーデを示唆すると考えられる。吸気中に圧迫を受けずに下大静脈が新たに拡張し、心臓の右側に圧力が上昇していることが示唆されました。

心房圧、24 mmHg の右心室拡張終期圧、および 20 mmHg の肺毛細血管楔入圧で、拡張期圧の上昇および均等化を明らかにした。これらの所見は心臓タンポナーデと一致している。心膜穿刺では 570 ml の血液を排液し、心内圧が 18 mmHg から 3 mmHg に低下した。

Schoenfeld 博士：心嚢液のグラム染色では、豊富な好中球が見られ、単核球はほとんど見られませんでした。細菌は見られませんでした。グルコース濃度は 1 リットル当たり 77 mg（1 リットル当たり 4.3 mmol）、1 リットル当たり乳酸デヒドロゲナーゼレベルは 1487 U、および 1 リットル当たり 4.0 g の総タンパク質レベルであった。赤血球数は 1 立方ミリメートル当たり 18,000 であり、有核細胞数は 1 立方ミリメートル当たり

9439 であり、その 93% が好中球であった。心膜液の微生物培養も行った。結核に対するインターフェロンの放出アッセイおよびリウマチ因子に対する抗体、抗 B 型肝炎ウイルスに対する抗体、およびパルボウイルスに対する IgM 抗体を含む追加の血液検査と同様に、悪性細胞に対する心膜液の細胞学的検査は陰性であった。

診断テストの結果を受け取り、追加の診断テストを実施しました。

Sheila L. Arvikar 博士：この患者の症状の多くは非特異的だが、タンポナーデを引き起こした病気の過程は、最も考慮すべきものであり、診断の手がかりになる。心膜炎と心外膜滲出液の鑑別診断は、地域によって異なります。米国では、心膜炎の症例の約 80% が特発性であり、5~10% が癌によるものであり、2~7% が自己免疫性または心膜損傷症候群によるものであり、4% が結核によるものであり、そして 1% 未満が purulent bacterial infection である。しかし、発展途上国では、心膜疾患の疫学はかなり異なっているため、70% の症例が結核に起因しています。この患者の心膜液の性質は診断の手がかりになるか？心膜液は、線維性、滲出性、および好中球性でしたが、これらの機能は原因の識別には役立ちません。タンポナーデは、しかし、他の原因よりも感染症や癌と関連している可能性があります。血性滲出液の存在も結核や癌を示唆している可能性があります。この患者は、心膜炎の発症を説明するような薬物曝露、異常な腎機能、最近の外傷、または侵襲的手技を受けていなかった。したがって、この場合の主な診断上の考慮事項として、感染症、癌、および炎症性疾患が残されています。

感染

患者はもともとサハラ以南のアフリカ出身であったため、その地域で流行している感染症には特別な配慮が必要です。彼は、結核の可能性を示唆する、発熱や体重減少を含む臨床的に重要な体質的症状を示しました。しかし、彼には家族歴や結核を示唆するその他の所見はありませんでした。彼のインターフェロンの放出アッセイは陰性でしたが、活発な結核患者におけるこの検査の感度は、感染部位や患者の免疫状態によって異なります。彼の病気の持続期間は、ウイルス感染にしてはかなり長い。嚥下痛の存在は食道カンジダ症を示唆する可能性があり、それは HIV 感染患者に起こりうるが、HIV 検査は陰性であった。嚥下障害はまた、大きな心膜滲出液による食道圧迫に起因する可能性があります。さらに、患者は白血球減少症を患っていたが、免疫不全であることは知られていなかった。彼は最近、真菌感染症や寄生虫感染症が流行している地域にはいませんでした。グラム陰性の心膜液染色は心強いものであり、典型的な細菌感染症とは一致しません。

癌

血液学的異常に加えて、発熱、体重減少、およびリンパ節腫脹が癌を示唆しています。リ

ンパ腫、転移性疾患、および中皮腫は悪性心膜液の原因と考えられます。しかしながら、この患者の画像検査は癌の主な原因を示唆しておらず、心膜液の細胞診では陰性でした。彼は以前タバコを吸っていたが、アスベストへの曝露はなかった。アスベスト曝露がないと中皮腫の可能性が減少します。CT上の両側の腋窩リンパ節の腫大がある可能性があり、さらに調査する必要があります。

●リウマチ性疾患

患者はリウマチ性疾患を患っていたらどうか。発症時の関節症状、貧血、リンパ球減少、そしてフェリチンと炎症反応の上昇はリウマチ性疾患を示唆しており、心膜病変を伴う最も一般的なリウマチ性疾患には、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、成人型スティル病、全身性皮膚硬化症がある。ここからレイノー現象がなく、限局性の皮膚強直のみの場合、全身性皮膚硬化症は考えにくく、他には肺門リンパ節の腫大および肺浸潤がないためにサルコイドーシスも起こりにくいと考えられる。そして、炎症による筋力低下、また、シェーグレン症候群を示唆する乾燥症状も示さなく、ベーチェット病に典型的な口腔および生殖器の潰瘍や炎症性腸疾患を示唆する腸の症状の病歴もなく、他には血管炎を示唆する発疹、ニューロパチー、および血尿がないことは、血管炎の可能性が低いことを示唆していた。

関節リウマチ、成人型スティル病、および全身性エリテマトーデスは、すべて関節症状、心膜炎、発熱、貧血、およびリンパ節症を説明することができ、白血球減少症は他の症状よりも全身性エリテマトーデスの方が典型的であるが、それはある種の関節性リウマチや成人型スティル病で発生する可能性もあるために一概には言えないだろう。

関節リウマチ

関節リウマチは通常、手や足の小さな関節に対称性の多発性関節炎を呈するが、この患者は大きな関節に症状があり、また、心膜炎は関節リウマチで発生する可能性はあるが、腹膜炎はまれで関節リウマチにとって典型的ではないいくつかの特徴を有していた。このとき、リウマチ因子の検査は陰性であり、抗シトルリン化タンパク質抗体の検査はまだ提供されていなかった。関節リウマチ、脾腫、好中球減少症の3つの症状を特徴とする Felty 症候群 4 は、関節リウマチの抗体であるリウマチ因子に対して陽性反応が出やすく、通常、関節リウマチで関節リウマチ因子が陽性の場合に起こる。しかしながら、この患者は好中球減少症よりもむしろリンパ球減少症を持っており、臨床検査または腹部画像診断で脾腫を持っていなかった。

成人型 Still 病

関節炎、漿膜炎、および発熱、また、血清フェリチンの上昇および肝機能検査での異常は成人型 Still 病を示唆していることがあるが、患者は成人型 Still 病に典型的である弛張熱

とそれに伴うサーモンピンク様皮疹を患っていない、また白血球減少症は成人型 Still 病の典型的な特徴ではなく、むしろ白血球増加症が主要な診断項目の 1 つであるためにこの疾患の可能性は低いと考えられた。しかし、白血球減少症は、可能性として成人型 Still 病に合併する血球貪食症候群によって起きる可能性はある。しかしこの症候群を発症した患者は一般に赤血球沈降速度が通常から低レベルであるのに対し、この患者では速度が著しく上昇しており（時速 105 mm）、さらに、血球貪食症候群の患者では、血球減少症は通常 3 系統すべてを含み、特にリンパ球減少症ではなく好中球減少症が診断上の特徴である。

全身性エリテマトーデス

この疾患の罹患患者の 90%が女性であることを考えると、この場合、全身性エリテマトーデスの可能性は低いと考えるかもしれない。しかし、この診断は、関節炎、心膜炎、その他の種類の漿膜炎、発熱、リンパ節症、リンパ球減少症、貧血、腎臓障害など、この患者の症状の特徴をすべて説明でき、またループス形成の発生率と罹患率は、アフリカ系の人種で最も高く 7、ヨーロッパ系よりもアフリカ系の人種の方が重症であり 8,9、漿膜炎がより一般的である 10。そして、血液学的異常および漿膜炎は女性よりも男性の方が一般的である 11。

ループス形成はあらゆる臓器に影響を与える可能性があり、臨床的に不均一な疾患であり、全身性の症状、発疹、関節炎、および漿膜炎は一般的な症状となっていて、他の特徴は抗核抗体（ANA）の上昇などの免疫異常である。心膜炎はループス形成の最も一般的な心臓症状で、無症候性心膜炎が主ではあるが 12、症候性心膜炎の患者の 25%に発症していることがあり、しばしば胸膜炎を伴うこともある。しかし、全身性エリテマトーデス自体の心タンポナーデはまれで、1-2.5%のループス形成患者にしか発症しないとされている 13,14。またこの疾患の心タンポナーデは溶血性貧血、腎疾患、低補体血症と関連していて、心膜液は通常、好中球の炎症性滲出液であると言われている。

全身性エリテマトーデスの診断は臨床的および検査の特徴に基づいて診断され、正式な診断基準はない。しかし、アメリカリウマチ学会（ACR）の基準 16 や全身性ループス国際共同クリニック（SLICC）の基準 17 などの分類基準は、診断を考慮するのに役立つ、この患者は少なくとも 3 つの臨床基準を満たしていた（表 2）。抗核抗体（ANA）や抗二本鎖 DNA（dsDNA）抗体などの追加の免疫学的研究の結果に応じて、より多くの基準を満たすことになっていたかもしれない。この患者が慢性炎症性疾患の貧血に加えて他の溶血の要素を持っていたかどうかは不明であるが、軽度の凝固異常があった。しかし、他の抗体因子である抗リン脂質抗体に関する検査結果は不明であった。タンパク尿は尿検査で注目されたが、注目される程度であるだけだった。最後に、円板状発疹は円板状エリテマトーデスを示唆するかもしれないが、湿疹や白癬などの偶発的な症状である可能性もあり一概には言えなかった。

要約すると、この患者の臨床症状は全身性エリテマトーデスの診断と最も一致していた。この診断を確定するには、抗核抗体 (ANA)、抗 dsDNA 抗体、および補体レベルの検査など、追加の検査が必要で、尿中タンパク質濃度の測定と尿中沈降物の検査は、腎臓病変があるかどうかを判断するためにも行わないといけない。他に考えられる検査としては、直接クームス試験や抗リン脂質抗体など、溶血の他の要因を探す検査が挙げられるだろう。免疫学的検査の結果にかかわらず、結核や癌などを除外することも必要である。そのためには、抗酸菌およびリンパ節生検のための心膜液の検査を実施することが推奨される。

Dr. Lena D. Stuart: このときの抗核抗体 (ANA) と抗 dsDNA 抗体はどちらも陽性であり、抗核抗体 (ANA) 試験では有糸分裂中の染色体領域に強い均一な核染色を示し、そして最高希釈度 (1 : 5 1 2 0) までも陽性であった。均一な抗核抗体 (ANA) パターンは、全身性エリテマトーデス患者のほとんどに見られるが、このパターンは、抗 dsDNA 抗体、ヒストン-DNA 複合体、およびその他のヒストンによって生成される 18 ために、関節リウマチ、全身性硬化症、シェーグレン症候群、および他の自己免疫疾患の患者にも見られることがある。しかしこの患者の抗 dsDNA 抗体は 1:80 の希釈までもが陽性だった。抗 dsDNA 抗体の陽性は全身性エリテマトーデスに特異的であり、全身性エリテマトーデスで抗 dsDNA 抗体が陰性の時はほとんどの場合、薬物誘発性狼瘡と区別されている。

続いて腋窩リンパ節の生検が行われ、ほとんどに明らかな異常はなくても、散在性リンパ濾胞、副皮質過形成の領域、および空胞化を伴う中程度に拡大したリンパ節が存在していた (図 3A)。アポトーシスの破片および多くの組織球を伴う壊死の病巣があり、その中には空胞化細胞質も含まれていた (図 3B)。また壊死巣には顆粒球は存在せず、肉芽腫もウイルス性封入体も見られなく、他には形質細胞様の樹状細胞が存在していた。フローサイトメトリーでは、クローン性 B 細胞集団または異常な T 細胞集団は存在していなく、また免疫染色は B 細胞と T 細胞の正規分布を示した。卵胞および副鼻腔に沿って多くの CD20 + B 細胞があり、さらに多くの濾胞間 CD3 + T 細胞があり、それらは CD8 + T 細胞よりも多くの CD4 + T 細胞から適切に構成されていた (図 3C および 3D)。カップおよびラムダ免疫グロブリン軽鎖についての免疫組織化学染色は、多数の散在性多型形質細胞を示しており、CD123 の染色は形質細胞様樹状細胞を示していた。

これらをまとめると、これらの所見は壊死の病巣を伴う反応性リンパ球過形成と一致し、癌の所見ではなく、この病理組織学的所見だけでは本質的に見分けがつかないものである菊池病またはループスリンパ節炎と一致していた。血管の基底膜上のヘマトキシリンまたはアゾパルディ現象の存在は、ループスリンパ節炎と関連しているが 19、これらの所見はこのときには存在しなかった。しかし、著しく上昇した抗核抗体 (ANA) および抗 dsDNA 抗体を有する患者において病理組織学的所見は全身性エリテマトーデスの診断として矛盾はなかった。

Schoenfeld 博士：この患者は、全身性エリテマトーデスに関する 1997 年の ACR 分類基準と 2012 年の SLICC 分類基準の両方を満たしており、抗凝固薬使用歴、心膜液の細菌およびマイコバクテリア培養物は陰性であった。

全身性エリテマトーデスと診断されたこの患者は、疾患の程度と重症度を判断することが重要で、抗 dsDNA 抗体の存在と糸球体腎炎との関連性を考えると、ループス腎炎の既往がないので、腎障害を確認するために ACR ガイドラインでは尿検査および尿タンパク質、クレアチニンのモニタリングが推奨されている。比率、抗 dsDNA 抗体、および 6 ヶ月ごとの血清クレアチニン、C3 および C4、持続性タンパク尿の存在（24 時間あたりの尿タンパク排出量 > 0.5 g）、活性尿沈殿物 (> 5)、感染がない場合の高倍率視野あたりの赤血球数および白血球数が 5 個を超える場合、または尿検査での赤血球数または白血球数の存在などの所見はループス腎炎が示唆される。この患者では、最初の尿検査はタンパク 2+ を示していたが、反復尿検査はタンパク質に対して陰性であり、尿試料中の総タンパク質・クレアチニン比は 0.26 で、クレアチニンは入院中ずっと安定していた。これらの所見に基づいて、このとき患者がループス腎炎を患っているとは考えられていなかった。しかしループス腎炎を考慮し経過でこれらの措置を注意深く観察することにした。

皮膚や関節の病変など、軽度の狼瘡を呈する患者は、ヒドロキシクロロキンと低用量のプレドニゾンまたは非ステロイド系抗炎症薬で治療することができるとされている。皮膚、関節、血液学的または致命的ではない漿膜炎などの臨床症状を呈する患者は、ヒドロキシクロロキンおよび中用量のプレドニゾンで治療され、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなどの他の免疫抑制薬でも治療されることが多い。このタンポナーデを患っているような患者は、重症の臓器障害を起こす危険性があり、高用量のグルココルチコイドと、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルなどのグルココルチコイド薬やまたはアザチオプリンで治療されることが多い。禁忌がなければ、全身性エリテマトーデスの患者は全員、ヒドロキシクロロキンで治療される。生存率の増加、疾患の重症度の予防、および発赤の減少、腎機能の改善、血栓性合併症の減少、そして症状には出ていないが潜在的な異常の改善などが期待され、また血糖状態と脂質状態の観察も必要となる。24~33

この患者が全身性エリテマトーデスと診断を確立された後、静脈内メチルプレドニゾン（1日当たり 60 mg）による治療が開始された。患者は 24 時間以内に彼の状態が臨床的に有意に改善した。我々はアザチオプリンの添加を検討したが、彼はアザチオプリンを代謝する酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼが不足しており、重度の血球減少症のリスクを考えると、アザチオプリンの投与は避けられた。また、臨床的に重要な関節炎を考えると、メトトレキサートが推奨されるが、患者はこの治療を拒否し、またミコフェノール酸モフェチルによる治療も拒否した。彼はプレドニゾンとヒドロキシクロロキン

をメインに服用し退院となった。

患者はリウマチクリニックで診察を受けたが、往々にして診察をスキップした。彼は、最初はリウマチの指導の下で治療を行っていたが、その後自分で、1・5年かけてプレドニゾンの用量を減らし、そしてヒドロキシクロロキンを自分で中止するも彼は、腎炎の証拠もなく、うまくいっていたが胸膜炎による胸痛と関節痛を伴って救急科に来院することになり、胸部 CT では胸水を認め、白血球減少症と貧血を繰り返していた。プレドニゾンによる適切な治療は彼の状態を改善し、そしてヒドロキシクロロキンによる治療は再開された。しかしその後、患者は 1 回の追跡調査に参加したが、それ以来リウマチクリニックには戻ってこなかった。

最終診断

全身性エリテマトーデス