

ケース 19-2019：腹痛と発熱のある 38 歳の女性

エリカ・J・パリシ博士（医学）：クローン病の病歴を有する 38 歳の女性は、腹痛と発熱のためにこの病院に入院しました。

患者は、現在の入院の 3 年前までは通常健康状態にあり、吐き気、嘔吐、下痢、右上腹部痛が現れました。彼女は別の病院の救急科で評価されました。右上腹部は触診で柔らかく、残りの身体検査は正常でした。腹部と骨盤のコンピューター断層撮影（CT）は、遠位小腸の軽度の拡張と糞便を明らかにした。小腸閉塞の診断が疑われ、患者は腸の休息と静脈内輸液の投与のために病院に入院した。病院の 2 日目に、すべての症状が解消され、患者はウイルス性胃腸炎と推定される診断で退院しました。

1 か月後、患者は 2 番目の病院に所属する消化器クリニックで評価されました。彼女は、進行中の膨満感、右側の断続的な腹痛、および血液または粘液のない緩い便で 1 日あたり 2 または 3 回の排便を報告した。彼女には体重減少や発熱はありませんでした。身体検査は正常でした。小腸の造影 CT では、近位上行結腸および回腸遠位の軽度の周壁肥厚、および右下腹部の顕著なリンパ節が明らかになった。大腸内視鏡検査は、近位上行結腸および盲腸の紅斑性、顆粒性、出血性、潰瘍性粘膜が顕著でした。回腸および上行結腸の生検標本は正常な粘膜を示した。盲腸の生検標本は、クローン病と一致する活動的な慢性大腸炎の証拠を示しました。

現在の入院の 7 か月前に、患者はこの病院と提携している消化器クリニックで評価されました。彼女は、食後の膨満感および上腹部痛、蠕動およびそれに関連する緊張を伴う 1 日あたり 2 回または 3 回の排便を報告した。身体検査は正常でした。便中のカルプロテクチンレベルはグラムあたり 243 μg でした（参照範囲 < 50）。結核菌のインターフェロン- γ 放出アッセイは陰性でした。肝機能検査の結果と同様に、血中リパーゼ濃度は正常でした。その他の臨床検査結果を表 1 に示します。食道胃十二指腸鏡検査の結果は正常でしたが、胃生検標本はヘリコバクターピロリ胃炎の証拠を示しました。大腸内視鏡検査（[図 1](#)）盲腸および上行結腸の一部に浅い潰瘍、浮腫、およびもろさを明らかにした。盲腸の生検標本の検査結果は、重度の活動性大腸炎と一致していると解釈され、顕著な潰瘍形成を伴うが、異形成または肉芽腫は認められなかった。サイトメガロウイルスの免疫組織化学染色は陰性でした。H.ピロリ胃炎は、膨満感や上腹部痛の近く分解能で、ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシンとで処理しました。現在の入院の 5 ヶ月前に、クローン病の治療のためにメサラミンが中止され、アダリムマブが開始されました。

現在の入院の 3 か月前に、鼓腸と上腹部痛が再発しました。便には血液と粘液が含まれており、排便回数は 1 日に 3~4 回に増加しました。現在の入院の 2 か月前に、患者はこの病院に関連する胃腸病クリニックで再び評価されました。身体検査は正常でした。糞中のカルプロテクチンレベルは 2144 $\mu\text{g/g}$ でした。アダリムマブのレベルと抗アダリムマブの抗体価は低いと解釈されました。追加のイメージング研究が得られました。

アイリーン・オシーア博士：腹部および骨盤の MRI が (図 2) 静脈造影剤の投与後に行われ、上行結腸、盲腸、および回腸末端の肥厚および浮腫を明らかにし、周囲の変化は炎症と一致したそして顕著なコントラストの強化。腸閉塞の証拠はありませんでした。

パリン博士：アダリムマブ注射の頻度が増加し、プレドニゾン療法が開始されました。しかし、現在の入院の 7 週間前に、吐き気と嘔吐が起こり、腹痛が悪化し、患者はこの病院に入院しました。身体検査は、心窩部の触診の痛みと、静脈内輸液の投与で解消した頻脈が顕著でした。肝機能検査の結果と同様に、血中リパーゼ濃度は正常でした。その他の臨床検査結果は表 1 に示されています。便中のカルプロテクチンレベルは、グラムあたり 3000 μ g 以上でした。食道胃十二指腸鏡検査の結果は正常であり、生検標本は以前の胃炎の解消を示した。大腸内視鏡検査では、結腸の右側に深部潰瘍を伴う重度の炎症が認められ、回盲弁の 1cm 近位の領域から肝臓の屈曲部まで広がっていた。結腸の右側から得られた生検標本の検査結果は、重度の活動性大腸炎と一致すると解釈されました。サイトメガロウイルスの免疫組織化学染色は陰性でした。グルココルチコイドの静脈内投与が開始され、血便が解消されました。アダリムマブは中止され、インフリキシマブが開始されました。常食を開始すると心窩部痛が減少し、入院 7 日目、患者は、経験的なシプロフロキサシンとメトロニダゾールの 14 日間のコースと経口プレドニゾンの 6 週間の漸減コースを完了する計画で退院しました。

プレドニゾン治療の最後の週に、発熱と発汗が起こり、腹痛が悪化しました。患者は評価のためにこの病院の救急部に出向きました。彼女は、6 日間の膨満感の増加と、右側の 1 日間の激しい腹痛を報告した。彼女は、痛みを 0 から 10 のスケールで 9 と評価しました。10 は最も激しい痛みを示しています。彼女は、彼女の便には血液または粘液が含まれておらず、一貫性が変化しておらず、排便の頻度も変化していないと報告した。関節痛、発疹、目の発赤、痛みはありませんでした。その他の病歴にはクロストリジウム・ディフィシルが含まれます大腸炎 (発症 29 ヶ月前に経口バンコマイシンで治療されていた)、多嚢胞性卵巣症候群、月経困難症、不妊症 (体外受精につながった)、および梨状筋症候群。手術歴には、発症 20 年前の虫垂切除、発症 2 年前の右鼠径ヘルニア修復術、および発症 3 カ月前の右膝関節鏡下軟骨形成術が含まれた。既知の薬物アレルギーはありませんでした。薬物には、インフリキシマブ、パントプラゾール、プレドニゾン、プレガバリン、およびスクラルファートが含まれていました。家族歴には、母親の冠動脈疾患と父親の糖尿病と高血圧が含まれていました。患者はタバコを吸わず、アルコールを飲みませんし、違法薬物も使用しませんでした。彼女は発表の 13 年前にインドから米国に移住し、夫と息子とニューイングランドに住んでいました。

身体検査では、温度は 38.5°C、脈拍は毎分 118 回、血圧は 125/78 mm Hg、呼吸数は毎分 16 回、酸素飽和度は 99% であり、周囲の空気を呼吸していました。重量は 57.5 kg、高さ 157 cm、体格指数 (キログラム単位の重量をメートル単位の高さの 2 乗で割った値) 23.2

でした。腹部は膨張せず、通常の腸音がありました。反跳痛・筋性防御はなしで、右下、右上、左上腹部の触診に圧痛がありました。肛門は正常に見えた。2つの出血しない外痔核がありました。患者には、関節の腫れ、発疹、または口腔病変はありませんでした。身体検査の残りは正常でした。肝機能検査および尿検査の結果と同様に、血中乳酸レベルは正常でした。糞中のカルプロテクチンレベルは、グラムあたり 1372 μ g でした。その他の臨床検査結果は表 1。血液培養が得られました。*C. difficile* 毒素の便検体の検査は陰性でした。オシーア博士：胸部レントゲン写真では地固めや肺水腫は認められませんでした。静脈造影剤の投与後に行われた腹部および骨盤の CT (図 2) は、上行結腸、盲腸、および回腸終末のびまん性肥厚および増強を明らかにし、周囲の変化は炎症、最小限の遊離腹水、および多発性と一致した右下腹部の肥大した腸間膜リンパ節 (9mm 以下の測定値)。

パリシ博士：静脈内輸液が投与され、頻脈が解消され、患者はこの病院に入院しました。タコバクタムと組み合わせたグルココルチコイドおよびピペラシリンを静脈内投与しました。膨満感と腹痛は最小限に抑えられました。入院 5 日目に、右半結腸切除術が行われ、診断が行われました。

鑑別診断

ハメド・カリリ博士：この 38 歳の女性は、数年の断続的な鼓腸、腹痛、下痢を患っていました。最初の内視鏡検査により、クローン病と一致する所見が明らかになりました。しかし、適切な治療にもかかわらず、彼女は臨床症状の進行性悪化を経験し、その後の内視鏡検査では進行性の粘膜炎症が明らかになりました。鑑別診断を開発する際の最初の質問は、クローン病がこの患者の症状の原因であるかどうかを判断することです。

クローン病

クローン病は、紅斑と潰瘍を特徴とする粘膜炎症を引き起こす慢性炎症性腸疾患です。腸粘膜の生検標本は、この患者で見られた慢性の特徴を示しており、非症例肉芽腫も示している場合があります。クローン病の発生率は 20~29 歳の人で最も高いですが、クローン病はすべての年齢層の人に影響を与える可能性があります、この患者の診断の可能性があります。しかし、患者の症状のいくつかの側面は、クローン病の異型です。第一に、内視鏡検査は主に盲腸での炎症を明らかにしたが、回腸末端、回盲弁、および結腸の右側 (盲腸および上行結腸の両方) の炎症はクローン病の特徴である。さらに、アダリムマブとインフリキシマブによる抗腫瘍壊死因子 (TNF) 療法を受けている間、症状は悪化するよう見えました。クローン病は医学的治療に抵抗性がある場合がありますが、標準治療に対する反応がないことはまれであるため、この患者の症状を説明するために他の潜在的な診断を検討します。

その他の免疫介在性疾患

サルコイドーシスとベーチェット病は、クローン病に似た胃腸症状を伴う免疫介在性疾患であり、この患者で考慮すべき重要な診断です。サルコイドーシスは肉芽腫性疾患で、通

常 20～40 歳の女性に影響を及ぼします。胃腸の関与はまれであり、観察される場合、主に胃が関与しています。²診断には、非炎症性肉芽腫の同定が必要であり、通常は活動性炎症の証拠はありません。この患者は、現在の入院の7ヶ月前に食道胃十二指腸鏡検査で正常な結果が得られ、以前の粘膜生検標本は肉芽腫のない活動性炎症の証拠を示していました。これらの所見により、サルコイドーシスは、この場合にはありそうもない診断になります。ベーチェット病は、若年成人に一般的に発症する別の肉芽腫性疾患です。³胃腸の関与が一般的に観察され、内視鏡の特徴はクローン病の特徴と類似しています。回腸末端は最も一般的な病変部位です。しかし、ベーチェット病の胃腸症状は、多くの場合、長年にわたる皮膚粘膜潰瘍が先行しています。この患者には粘膜皮膚潰瘍の病歴がなかったため、ベーチェット病の可能性は低いです。

感染

いくつかの胃腸感染症は、クローン病に似た症状に関連しています。アメーバ性大腸炎の患者は、下痢、腹痛、血便などの慢性症状を起こすことがあります。炎症は、一般的には結腸の右側起こります。ただし、この患者は最後に13年前にインドに滞在し、最近、アメーバ性大腸炎が流行している地域（アジア、アフリカ、または南アメリカ）に旅行していませんでした。さらに、彼女は結腸粘膜に特徴的なフラスコ形はありませんでした。サルモネラ、エルシニア、およびカンピロバクター感染症の患者は、慢性胃腸症状を呈することもあります。この場合に見られた結腸の右側と回腸の末端を含む炎症は、これらの感染症と一致している可能性があります。ただし、粘膜生検標本の慢性の特徴は通常存在しませんでした。

腸結核

腸結核は、クローン病に類似し、診断が困難なこともあります。腸結核は、結腸の右側、特に盲腸に最もよくみられます。症状の現れ方はさまざま、腹痛、便秘、下痢、および小腸の部分閉塞が含まれます。粘膜生検標本の組織学的評価により、症例の50～80%で肉芽腫が明らかになります。塗抹標本または培養液中の抗酸菌の同定は、腸結核を診断する最も信頼できる方法です。抗酸性染色および培養液の感度は低い。

クローン病の有病率が高い発展途上国では、クローン病の発生率が上昇しているため、クローン病と腸結核を区別する能力が注目を集めています。⁸これら2つの病気を区別するためのアルゴリズムが開発されました。クローン病の診断を支持する特徴は、腸管外症状、抗サッカロミセスセレビシエ抗体の検査陽性、肛門周囲または結腸の左側の病変です。腸結核を示唆する特徴には、結核の陽性インターフェロン- γ 放出アッセイ、回盲弁、盲腸病変、肺疾患、肉芽腫の存在が含まれます。

この患者は、結核に対するインターフェロン- γ 放出アッセイが陰性でした。このアッセイの特異性は非常に高い (> 95%) が、感度は約 80%に過ぎない。インドの患者では、陰性検査で潜在性結核または活動性結核が除外されることはありません。11 糞便のカルプロテクチン濃度の上昇は、クローン病と腸結核の区別に役立ちますか？この患者に見られるように、腸粘膜の炎症により、活性化された好中球がカルプロテクチンを腸管腔に放出し、糞中のカルプロテクチンレベルが上昇します。糞便のカルプロテクチンレベルは、クローン病の患者の治療反応を監視するために使用できますが、糞便のカルプロテクチンレベルは感染性下痢の患者でも上昇する可能性があるため、腸結核とクローン病の区別には役立ちません。

この場合の臨床検査の結果は、クローン病と腸結核を区別するのに役立ちませんが、内視鏡検査の結果は正しい診断に向けられる可能性があります。現在の入院の7ヵ月前に得られた下部消化管内視鏡所見は、正常な外観の回腸および盲腸に局限した粘膜炎症を伴う無痛性回盲弁を含み、腸結核の診断に有用である。内視鏡所見は腸結核を強く示唆しています。

この患者の抗 TNF 療法による治療は、胃腸管の結核の再活性化を引き起こしたのでしょうか？抗 TNF 療法に関連する結核の再活性化は、文献で広く報告されています。具体的には、リウマチ性疾患の抗 TNF 療法を受けている患者で胃腸管での結核の再活性化が報告されています。しかし、炎症性腸疾患の抗 TNF 療法を受けている患者で結核の再活性化が発生した場合、全体として、この患者の抗 TNF 療法開始前の内視鏡所見と、抗 TNF 療法を受けている間に病気が悪化したという事実は、腸結核の根本的な診断を示唆しています。彼女は、難治性のクローン病と推定され回腸結腸切除術を受けました。腸結核を評価するための診断検査は、結核の切除標本の抗酸染色および培養または核酸検査であったと思われます。

ハメド・カリリ博士の診断
腸内結核菌感染。

Lawrence R. Zukerberg 博士：現在の入院の3年、7か月、7週間前に得られた腸粘膜の生検標本をレビューし、リンパ球と形質細胞の浸潤、斑状好中球性陰窩炎を含む大腸炎の証拠を示しました、および肉芽組織による表面びらんおよび潰瘍形成。右の結腸切除標本は、肥厚した線維壁と線状の粘膜潰瘍を伴う 10cm の領域を示した (図 3A)。組織学的検査では、炎症性浸潤物が粘膜下層と固有筋層に浸潤し、結腸周囲脂肪組織に広がっていました (図 3B)。浸潤物は、肉芽腫と一致する巨細胞を含む組織球の凝集体を取り囲むリンパ球で構成されていました (図 3C)。肉芽腫のほとんどは壊死性ではありませんでしたが、いくつかは中心壊死を示しました。結腸周囲リンパ節も肉芽腫性病変がみられた。顕著な結腸肉芽腫

性浸潤の鑑別診断には、クローン病および結核、エルシニア感染症、さまざまな真菌感染症などの感染症が含まれます。サルコイドーシス、腫瘍随伴反応、薬物反応、または異物への反応によって引き起こされるような他の肉芽腫は、通常、それほど密集していません。結腸壁およびリンパ節の抗酸性染色により、多数の抗酸性菌が明らかになりました(図 3D)。部分的な熱ショックタンパク質 (hsp65) 遺伝子の増幅を伴うプローブは、結核菌複合体に対して陽性でした。

グレゴリー・K・ロビンズ博士：病理検査で肉芽腫と抗酸性菌が明らかになった後、感染症サービスに相談しました。クローン病の治療に使用されるいくつかの生物学的薬剤は、マイコバクテリア感染のリスクを増加させます。さらに、この後の時点で得られた病歴は、患者が結核に2回暴露した可能性があることを示唆しました。これらの暴露と彼女のインドからの移民の経歴から、私たちは肺外結核を心配していました。インフリキシマブを中止し、プレドニゾンを先細にすることを推奨しました。

結核および非結核性抗酸性菌感染症の両方の経験的治療を開始するのではなく、最初に確定診断を下し、一般的な抗マイコバクテリア剤に対する薬剤耐性を除外しようと試みながら、治療を差し控えました。マイコバクテリアの結腸組織のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) テストを要求しました。結核の PCR テストは、パラフィン固定サンプルを使用しているにもかかわらず陽性であったため、テストの感度が低下しました。結核菌の核酸検査を依頼しました。

オシーア博士：胸部造影 CT では、右尖部に線状の癒痕が認められました(図 4A)。直径 3 mm までの小さな肺結節が右上葉に確認されました(図 4B)。サブセンチメートルの非拡大縦隔リンパ節も見られました(図 4C)。注目すべきことに、患者には空洞性結節がありませんでした。

ロビンズ博士：気管支鏡検査、気管支肺胞洗浄、経気管支針吸引による気管支内超音波検査、および結腸生検を行った。抗酸性菌の塗抹標本の検査は陰性でしたが、傍気管リンパ節の培養で結核菌が増殖しました。

結核の診断が確認されると、リファンピン、イソニアジド、ピラジナミド、およびエタンブトールによる 4 剤療法が開始されました。発疹が発生し、モキシフロキサシンがリファンピンの代わりに短期間使用されましたが、患者は発疹が再発することなくリファンピンを再開することができました。Centers for Disease Control and Prevention で実施されたテストで、イソニアジドまたはリファンピンに対する耐性の証拠が示されず、微生物の分離株の標準的な感受性試験で耐性が示されなかった後、エタンブトールは中止されまし

た。患者の夫も潜在性結核の検査で陽性であり、現在治療を受けています。彼女の息子は潜在性結核の検査で陰性であり、再検査される予定です。

この患者に抗 TNF 療法を投与すると、結核の再活性化のリスクが増加したと思われます。抗 TNF 療法は細胞内インターフェロン- γ レベルを低下させ、マイコバクテリアがエンドソームをリサイクルすることにより増殖および拡散することを可能にします。結核の再活性化のリスクは、エタネルセプトよりもインフリキシマブとアダリムマブの方が大きいようです。リスクの違いは、細胞内薬物レベル、インターフェロン- γ のダウンレギュレーションの程度、および結合親和性に関連している可能性があります¹⁶。この患者は、抗 TNF 療法を開始する前にインターフェロン- γ 放出アッセイが陰性でした。偽陰性検査には多くの理由があり、潜在的または活動性の結核を完全に除外できる検査はないことに留意することが重要です。¹⁷ 新しいガイドラインでは、インターフェロン- γ 放出アッセイとツベルクリン皮膚検査の両方を行うことを推奨しています。インターフェロン- γ 放出アッセイが陰性または不確定の患者で、最初のインターフェロン- γ 放出アッセイに続いてツベルクリン皮膚試験を実施し、偽陰性テストのリスクを減らします。インターフェロン- γ 放出アッセイが陽性の患者、またはツベルクリン皮膚試験の結果が 5mm を超える患者は、潜在性結核の治療を開始する前に活動性結核について評価する必要があります。

医師：この患者はずっと腸結核にかかっていたと思いますか、またはクローン病は腸結核によって複雑になったと思いますか？

ロビンズ博士：患者に結核だけがあつた可能性があります。抗酸染色または以前の生検標本の培養の結果がなければ、確定することは困難です。彼女が結核の治療後にクローン病を再発している場合、結核だけではないことがわかります。

解剖学的診断

腸結核