

## Last Resort ~最後の手段~

22 歳の男性が、2~3 週間の腹痛と初期の満腹感に伴う膨満感を訴えてカナダの地域病院の救急外来を受診しました。彼はまた、前の数ヶ月間に 20 ポンドの体重減少、足の腫れと胴回りの増加を伴う腹部膨隆、1 日に 1-2 回の緩くて血の混じっていない便を指摘していた。

早期の満腹感と膨満感は、胃食道逆流症、消化性潰瘍性疾患、消化管閉塞、または gastroparesis に起因する非特異的な症状である。若年者の体重減少、特に体重の 5%を超える場合は、重篤な基礎疾患があることが懸念されます。これは、食欲不振、嚥下痛、嚥下障害による摂取量の減少、または感染症やリウマチ性疾患などの炎症状態によるエネルギー消費の増加を反映している可能性がある。膨隆の病因を解明する必要があります。それは、以下のようなことが考えられます。心不全、静脈またはリンパ管閉塞のような静水圧の増加や肝疾患、ネフローゼ症候群、重度のネフローゼ症候群、栄養失調（非血性緩い便）に起因する膠質浸透圧の低下、そして蛋白漏出性胃腸症がある。

この患者はより専門的な診察を受けるために三次医療センターに転院した。症状は 3 週間で強度が増大する全身性腹痛や両側の下肢、陰囊、腹壁、仙骨の浮腫、そして労作時の軽度呼吸困難であった。初期の満腹感は嚥下障害、嚥下痛、嘔気、嘔吐を伴わなかった。発熱、悪寒、寝汗、嘔気、嘔吐、黄疸、易打撲、起立呼吸、発作性夜間呼吸困難（PND）、胸痛を否定した。既往歴は喘息で、フルチカゾン/サルメテロールとアルブテロールで治療されていた。彼は東アジア系のカナダ人で、配管工として働いていました。

彼は 1 日 3~4 本のタバコを 6 年間吸っていましたが、最近 1 ヶ月前から禁煙していました。お酒は週に 1 回のペースで飲まれていて 毎週マリファナを吸っていた。類似症状や悪性腫瘍の家族歴はない。

体重減少と全身浮腫の鑑別診断は幅広く、悪性腫瘍、感染症、リウマチ性または炎症性疾患、吸収不良、および進行性の心臓、腎臓、または肝臓の疾患を含む。病歴は典型的ではなかった。労作時の軽度呼吸困難は心疾患によるものかもしれませんが 起立性呼吸困難と PND がないので心疾患の可能性は低い。呼

吸困難は、腹水が存在する場合は腹圧の上昇、基礎疾患の喘息、または貧血などの別の病因によるものである可能性がある。発熱、悪寒、寝汗は感染症や一部の悪性腫瘍では予想されるが、それらが無いからといって感染症や悪性腫瘍を鑑別診断から除外するものではない。身体検査では、リンパ節腫脹に特に注意を払うべきである。臍帯結節（シスター・メアリー・ヨセフ徴候）の存在は悪性腫瘍を示唆している可能性がある。身体検査では体温 38.1℃、心拍数 138/分、血圧 123/86mmHg、呼吸数 20 回/分、酸素飽和度(room air)97%であった。症状は不快感と発汗であった。強膜黄疸や黄疸は認められなかった。頸部リンパ節、腋窩リンパ節、鼠径部リンパ節は触知されなかった。心臓検査では頻脈がみられ、雑音、擦過音、ギャロップ音、頸静脈怒張はなかった。腹部検査では腹部膨満、深部触診でびまん性圧痛、バルジング・フランク、波動陽性を認めた。腹部膨満のため肝臓と脾臓は触診も打診もできなかった。陰嚢にまで及ぶ圧痕性の両側性下腿浮腫を認めた。神経学的検査と肺の検査で目立ったものはなかった。

診察では微熱、頻脈、発汗が認められる。これが原疾患の進行を示すものなのか、それとも急性の重篤な感染症を発症しているのかは現時点では不明である。全身浮腫は顕著であるが、頸静脈怒張、クラックル、S3 ギャロップ音は認められない。肺水腫や中心静脈圧の上昇が身体検査で認められない場合は、肝硬変、低アルブミン血症、閉塞（リンパ系または静脈）の可能性が高くなり、また、肺水腫や中心静脈圧の上昇が認められない場合は、肝硬変や低アルブミン血症、閉塞（リンパ系または静脈）の可能性が高くなり、肺水腫や中心静脈圧の上昇が認められない場合は、末梢性浮腫や腹水の原因が心不全である可能性は低くなる。消化器症状があるにも関わらず、黄疸も慢性肝硬変の痕跡もない。ネフローゼ症候群でみられる眼窩周囲水腫も消失している。触知可能な末梢リンパ節腫脹はないが、悪性腫瘍は懸念される。

検査には蛋白尿の尿検査と肝臓の合成機能を評価するための凝固検査を含めるべきである。腹水の確認には腹部超音波検査が必要である。腹水が存在する場合は、特発性細菌性腹膜炎を除外し、腹水の成因が門脈圧亢進、低アルブミン血症、腹膜疾患のどれであるかを判断するために診断的穿刺が施行されるべきである。トランスアミナーゼが上昇していたり、腹水が悪性腫瘍の可能性のある場合は、腹部および骨盤腔の CT 検査が必要になります。悪性腫瘍（胃がんやリ

ンパ腫)、リウマチ性疾患(全身性エリテマトーデス[SLE])、または浸潤性疾患(アミロイド)による蛋白漏出性胃腸症の可能性もあります。他の研究でも明らかになっていないが、便は $\alpha$ -1 アンチトリプシンに送られるべきである。

臨床検査では、ヘモグロビン 7.8 g/dL、血小板 53 k/mm<sup>3</sup>、白血球数(WBC) 10.6 k/mm<sup>3</sup>、アルカリホスファターゼ(ALP) 217 U/L、アルブミン 2.7 g/dL、網状球数 3 k/mm<sup>3</sup>(参考範囲、30~110 k/mm<sup>3</sup>)、フェリチン 1,310 ng/mL(参考範囲、20~400 ng/L)が検出された。血清アミノトランスフェラーゼ値、ビリルビン、凝固系、電解質、クレアチニンは正常であった。尿検査では血液、白血球、蛋白質は陰性であった。診断的穿刺で血清腹水アルブミン勾配(SAAG)は2であり、クロファージ優勢(WBC 250 U/L)であった。腹水細胞診や培養は陰性であった。血液培養、ヒト免疫不全ウイルス(HIV) -1 および 2、サイトメガロウイルス(CMV)、エプスタインバーウイルス(EBV)の血清学的検査は陰性であった。A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎のウイルス血清学的検査は陰性であった。抗核抗体(ANA)、抗dsDNA、抗好中球体抗体(ANCA)、血清アンジオテンシン変換酵素(ACE)、定量免疫グロブリンはすべて正常範囲内であった。胸部、腹部、骨盤の造影CTでは、大容量の腹部および骨盤腹水、びまん性皮下浮腫(図1)、中等度の肝脾腫、少量の両側性胸水、縦隔、腋窩、腸間膜、大動脈周囲、脾臓周囲、および後腹膜リンパ節腫脹(図2)は認められた。

鑑別では悪性腫瘍が最も可能性が高い。原発性腫瘍の証拠がない場合は、リンパ腫が最も可能性が高い診断である。多中心性キャッスルマン病(MCD)は、リンパ腫と似たような臨床像をもつまれなリンパ増殖性疾患であり、考慮すべきである。HIV、B型・C型肝炎、EBV、CMVの血清検査が陰性であるため、全身性リンパ腫や汎血球減少のより一般的なウイルス性病因の一部は可能性が低い。SAAGが低いと予想されるが、結核は症状の潜行的な性質に一致しており、鑑別には残ります。リウマチ学的には、病歴や身体所見に特徴的な所見がなく、ANAと抗dsDNAが陰性であることから、SLEの可能性は低いと考えられます。未治療のサルコイド患者の大多数ではACE値が上昇していますが、ACE値が正常であってもSLEの診断を除外するには十分ではありません。IgG、IgA、IgMは、消化管蛋白質の消失が著しい場合には低値となり、MCDでは高値となります。炎症や悪性腫瘍で上昇する急性期反応物質であるフェリチンの著名な

上昇は(特徴的な関節痛や皮疹はないが)成人 Still 病や血球貪食性リンパ球組織球症(HLH)の疑いが募った。SAAG が 1.1 を超える場合は、門脈圧亢進症の存在を示す。門脈圧亢進症は、この患者には明らかな臨床所見はないが肝硬変に起因することが最も多い。非肝硬変性門脈圧亢進症は肝前性、肝内性、肝後性に分類される。臨床的にも放射線学的にも門脈または脾静脈血栓症(肝前性)または心不全(肝後性)の所見はなかった。考えられる肝内病因には、悪性腫瘍およびサルコイドが含まれる。

まれではあるが、悪性腫瘍に関連した腹水を有する患者では、肝硬変を併存していなくても SAAG が高い場合がある。これは肝臓への広範な転移や門脈系への浸潤による門脈圧亢進がある場合に起こる。

腹水の細胞診は陰性である。しかし腹膜癌腫症がない場合の細胞診の感度は 80%以下である。この時点で最も可能性の高い診断はリンパ腫です。骨髄生検は血小板減少症や増殖性貧血をさらに評価するために必要とされ、悪性腫瘍の診断になるかもしれない。リンパ節の病理学的検査は行われるべきである。リンパ増殖性疾患への懸念から組織構造を保存するためには切除生検が好ましい。

リンパ節腫脹、貧血、血小板減少を評価するために血液内科を受診し、骨髄生検とリンパ節生検が施行された。骨髄生検では、赤血球造血と網目状線維化の減少を伴う三葉系の多細胞性(図 3A)を示した(図 3B)。フローサイトメトリーを用いた腋窩リンパ節生検では、リンパ増殖性疾患や悪性腫瘍の診断はつかなかった。いずれの生検も確定診断には至らない。骨髄内の多細胞性(70%以上の細胞性)および網状線維化は非特異的であり、悪性または反応性疾患過程からのものである可能性がある。リンパ腫が最も疑われた。フローサイトメトリー用の末梢血、乳酸脱水素酵素(LDH)、尿酸が必要である。別のリンパ節の切除生検を繰り返すべきである。消化器内科を受診し、下痢、全身浮腫、肝腫大を評価し、食道胃十二指腸内視鏡検査、小腸内視鏡検査、生検を伴う大腸内視鏡検査を実施した。胃生検では軽度の胃症を認めた。十二指腸生検、空腸生検、左右結腸生検はいずれも正常であった。肝生検を実施し、肝動脈周囲の炎症を認めた。リウマチ科や感染症の診察では、リウマチや感染症を疑うことはなかった。

適切な検査を行っても確定診断が得られなければ、患者の全身状態が安定しているかどうか、また、新たな症状や変化した症状（症状の悪化、持続的な発熱）がないかどうかを再評価することが重要である。複数回生検が陰性でもリンパ腫は鑑別診断の対象となるが、リンパ腫に類似し、多臓器疾患を引き起こす他のあまり一般的ではない疾患についても調査すべきである。病理医および血液内科医と一緒にリンパ節生検および組織生検を再検討し、成人スティル病（傍皮質免疫芽球性過形成）、MCD（血管濾胞性リンパ節過形成の病理組織学的検査）およびヒトヘルペスウイルス8（HHV-8）感染、HLH（血球貪食症）の特徴に焦点を当てることとなった。PET 検査では、悪性腫瘍と他のフルオロデオキシグルコースを消費する炎症過程とを区別できない場合があるが、どのリンパ節を生検するべきかを決定するためには、PET 検査が推奨される。リンパ腫と暫定診断し、1日プレドニゾン 50mg を 10 日間投与する試験が開始された。四肢の浮腫と腹水の減少、解熱などの症状改善がみられた。ステロイド投与終了から 7 日後に退院し、経過観察を行った。退院後 5 日後、全身浮腫の悪化、大量の腹水、急性腎障害を主訴に再入院した。入院時の臨床検査では、クレアチニン 1.66 mg/dL、ヘモグロビン 11.5 g/dL、血小板 9.4 万/ $\mu$ l が検出された。また、フェリチン値は 1,907 ng/L（参考範囲：20~400 ng/L）、赤沈は 50 mm/h（参考範囲：0~20 mm/h）、CRP は 12.1 mg/dL（参考範囲：0~0.5 mg/dL）であった。

ステロイドは様々な疾患の治療に使用されているが、その中にはリンパ腫、MCD、成人スティル病、HLH など、この患者で鑑別にあがっている疾患も含まれる。フェリチン、ESR、CRP が上昇しており、炎症が顕著に進行していることを反映していたため、ステロイドを中止した後、症状は急速に再発した。可溶性 IL-2 受容体の血清学的検査は、MCD や HLH でしばしば上昇しているため、実施すべきであった。また、リンパ節生検も早急に実施すべきであった。

急性腎障害は治まったが、断続的な発熱、貧血、血小板減少、リンパ節腫脹、肝脾腫が続いていた。血液内科の症例検討会では、可溶性 IL-2 受容体 (CD25)、可溶性 CD163、ナチュラルキラー細胞脱顆粒アッセイなどの HLH 検査が推奨されたが、いずれも陰性であった。右鼠径リンパ節生検では反応性リンパ組織が認められ、HHV-8 は陰性であった。他の診断（特にリンパ腫）がないこと、

複数のリンパ節腫脹、貧血、発熱、臓器肥大、体重減少、リンパ節生検での反応性リンパ組織、CRP と ESR の上昇を認めたことから、MCD の診断が下された。

HHV-8 の陰性は特発性 MCD (iMCD) と一致していたが、iMCD と一致しない特徴として、ポリクローナル高ガンマグロブリン血症の欠如、著名な全身性浮腫と血小板減少症の存在があった。そのため、患者の特徴的な症状と所見を用いてインターネット検索を行った。その結果、最近発表された数例の iMCD のまれな変異型である TAFRO 症候群の症例報告が明らかになった。TAFRO 症候群は、血小板減少、全身性浮腫、発熱、網状皮線維症、および、腎不全、肝腫大を特徴とし、この患者の症状を十分に説明することができた。そのため、プレドニン、リツキシマブ (抗 CD20 抗体)、フロセミドの投与を開始した。1 ヶ月後には血球減少、リンパ節腫脹、肝腫大、全身浮腫、腹水が完全に消失した。治療は約 3 ヶ月間継続し、現在は無症状を維持している。

#### COMMENTARY

キャッスルマン病 (CD) は、単発性 (孤発性リンパ節腫大) と多発性 (多巣性リンパ節腫大) に分類される稀なリンパ増殖性疾患である。MCD は、一般的に全身の炎症、良性リンパ球の反応性増殖、多巣性リンパ節腫脹、炎症マーカーの上昇、貧血、低アルブミン血症、多クローン性ガンマグロブリン血症を呈する。高レベルの IL-6 活性を介して、HHV-8 が MCD の全身性炎症を促進しているという仮説が立てられている。TAFRO 症候群は、高熱、全身性浮腫、肝脾腫、リンパ節腫脹、重度の血小板減少、網状皮線維症を示す 3 名の日本人患者を対象に、2010 年に初めて報告された。2015 年には、全日本 TAFRO 症候群研究会が TAFRO 症候群を iMCD の一種であると認定し、診断基準と重症度分類体系を作成した。

大基準は、CT で確認される胸水・腹水を含む全身浮腫、血小板減少症 (10 万/ $\mu$ l 未満)、全身性の炎症 (37.5°C 以上、CRP : 2mg/dl 以上) であり、4 つの小基準のうち 2 つを満たさなければならないが、これには、(1)CD と一致するリンパ節組織像、(2)骨髄における網状筋線維症・巨核球数の増加、(3)肝巨大症、脾巨大症、CT で 1.5cm を超えないリンパ節腫脹などの軽度の臓器腫大、

(4)進行性腎不全(クレアチニン:男性では 1.2mg/dL 以上、女性では 1.0mg/dL 以上)が含まれる。

さらに、TAFRO 症候群のいくつかの症例では、ALP の上昇、LDH の低正常化、血管内皮増殖因子の上昇、IL-6 の上昇、小球性貧血、およびわずかな多クローン性ガンマグロブリン血症を示している。リンパ腫や骨髄腫などの悪性腫瘍、SLE や ANCA 関連血管炎などの自己免疫疾患、マイコバクテリアなどの感染症、POEMS (多発神経障害、臓器肥大、内分泌疾患、M タンパク質、皮膚病変) 症候群を除外して TAFRO 症候群と診断する必要がある。TAFRO 症候群の病態生理は不明であり、この症候群が本当に iMCD の一種であるのか、それとも別個の実体であるのかは不明である。IL-6 は一般的に TAFRO 症候群では軽度の上昇しか認められず、MCD に見られる血小板症や多クローン性高ガンマグロブリン血症は認められず、IL-6 の高値と関連している。TAFRO 症候群の複数の HHV-8 非感染の機序が提案されていますが、その中には、(1)全身性炎症、自己免疫/自己炎症機序、(2)悪性腫瘍細胞または良性腫瘍細胞による腫瘍性、異所性サイトカイン分泌、および (3)HHV-8 ウイルス非感染が含まれている。

2015 年の TAFRO 研究会の勧告に基づき、TAFRO 症候群の治療は免疫抑制が中心となっている。グルココルチコイドが第一選択療法とされている。グルココルチコイドに抵抗性のある方にはシクロスポリン A が推奨されている。シクロスポリン A が禁忌の患者には、トシリズマブ (日本では iMCD の治療薬として承認されている) やシルツキシマブ (北米・欧州では iMCD の治療薬として承認されている) などの抗 IL-6 受容体抗体や抗 CD20 抗体のリツキシマブが処方される。難治性 TAFRO 症候群に対する追加治療として、IVIG や血漿交換、化学療法 (シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン)、サリドマイドなどがある。

TAFRO 症候群の疫学的特徴についてはほとんど知られていないが、米国、アジアおよびヨーロッパでは 40 例未満の TAFRO 症候群の症例が報告されている。TAFRO 症候群の死亡率は 11~12%と推定されている。数年前より、北米およびヨーロッパの CD 患者登録、および自然史研究である ACCELERATE が開始されている。

また、国際的なキャスルマン病共同ネットワーク、日本の多施設共同レトロスペクティブ研究、日本全国の CD 研究チームが設立された。CD の ICD-10 が追加されたことで、CD とその変異体の有病率、特徴、死亡率、治療法についての研究が容易になった。診断が見つからないまま長期入院と広範囲の検査を行った結果、今回の患者の臨床像はリンパ増殖性疾患である iMCD と最も一致していた。しかし、iMCD は多クローン性ガンマグロブリン血症、血小板増多症、および軽度の全身性浮腫が顕著である。この患者は正常なガンマグロブリン、著しい血小板減少症、重篤で治療困難な全身性浮腫と腹水を有していた。この患者の呈示が既知の臨床症候群にすっきりと収まらないことを認識し、彼の臨床的特徴をもとにインターネット検索を行った。その結果、TAFRO 症候群が判明したが、当時はまだ症例報告が少ない新記載の臨床症候群であった。最後の手段としてのインターネット検索でしたが、最終的には診断と治療に成功しました。

#### TEACHING POINTS

- ・タフフロ症候群の主な臨床的および病理学的特徴：血小板減少症、全身性浮腫、発熱、網目状線維症、腎不全、および臓器肥大症。
- ・TAFRO 症候群は、最新の見解であるために認知されておらず、CD の ICD コードを持たない。
- ・TAFRO 症候群に対しては、第一選択薬としてグルココルチコイドを含む免疫抑制薬が推奨される。
- ・インターネット検索は、教科書にまだ載っておらず学会誌にもわずかに掲載されているのみの、稀で非特異的な診断困難な症例に対しては、診断の助けになるかもしれない。