

導かれた迷宮

34歳の男性が、カナダのバンクーバーにある地域病院を受診した。現病歴は1ヶ月前からの2.7kgの体重減少を伴うびまん性腹痛、倦怠感、食欲不振を訴えたが、発熱や寝汗はなかった。便秘であったが、下痢、メレナ、血便はなかった。病歴および旅行歴は特記すべきことはなかった。

若年男性における亜急性のびまん性腹痛の鑑別診断は広範囲にわたる。炎症性疾患（例えば、クローン病）、悪性腫瘍、閉塞、肝疾患または胆道系疾患、膵炎、セリアック病、副腎不全、急性間欠性ポルフィリン症、感染症（例えば、寄生虫またはヒト免疫不全ウイルス[HIV]関連疾患）、代謝性的原因（例えば、高カルシウム血症または毒性物質の摂取）、および除外診断としての非器質的疾患が含まれる。

患者はインド出身だが、13歳の時からカナダに住んでいた。彼は家族経営の会社で働き、妻と両親と一緒に暮らしていた。彼が服用していた薬は、ギャバペンチン、イブプロフェン、コデインを含むアセトアミノフェンであり、これらはすべて痛みのために最近処方されたものであった。彼はニコチン含有製品の使用、飲酒、違法薬物の使用はしていないと報告していた。

診察の結果、体温 36.7°C、血圧 117/73mmHg、脈拍 99 回/分、SpO₂ 99%、呼吸数 16 回/分であった。結膜蒼白で痩せていた。頸静脈圧は胸骨角 1cm であった。心臓、呼吸器、神経学的検査は正常であった。触知可能なリンパ節腫脹はなかった。腹部検査では左下腹部に軽度の圧痛があり、反跳痛、板状硬、腹水、腫瘍、臓器肥大はなかった。腸音は正常であった。

患者は無熱状態で、明らかな感染の焦点はない。頸静脈圧は容積枯渇を示唆しており、これは腹痛の原因となっている状態（例：副腎機能不全）または痛みの結果（例：経口摂取量の減少）の発現である可能性がある。

Hb は 1dL 当たり 7.7g、Hct は 25%、MCV は 73fl であった。PLT は 1mm³ あたり 344,000、WBC は 1mm³ あたり 11,300 であった。多形核白血球は 90% で好酸球数は正常であった。フェリチン値は 1mm³ 当たり 316 ng（正常範囲、15～300）、鉄値は 1dL 当たり 184 μg（1L 当たり 33 μmol）（正常範囲、1dL 当たり 60～150 μg [11～27 μmol]）、総鉄結合能は 1dL 当たり 290 μg（1L 当たり 52 μmol）（正常範囲、1dL 当たり 250～425 μg [45～76 μmol/L]）、トランスフェリン飽和度 63%（正常範囲 20～55）であった。末梢血塗抹では、時折核化した赤血球、多色症、好塩基球性の貫核、パッペンハイマー小体、涙滴細胞、微小球症を認めた。（図 1）アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値は 1L あたり 100 U（正常範囲、10～38）であった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ値 162 U/L（正常範囲、10～80）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ値 195 U/L（正常範囲、15～80）、アルカリホスファターゼ値 132 U/L（正常範囲、30～135）；ビリルビン値および乳酸脱水素酵素値は正常であった。比較のための最近の血液検査結果はなかった。腎機能検査の結果は国際標準化比において、電解質、甲状腺刺激ホルモン、血清ビタミン B12、CRP、APTT と同様に正常であった。腹部 CT（コンピュータ断層撮影）では、直腸および肝弯曲部付近の S 状結腸の肥厚が認められたが、終末回腸は正常に見え、リンパ節腫脹は認められなかった。

CT異常は内視鏡検査の対象となる。赤血球の核化を伴う微小球性貧血を呈している。フェリチン値が1デシリットル当たり200ng以上、血清鉄値とトランスフェリン飽和度の上昇は鉄欠乏症と矛盾している。CRPが正常であることから、炎症性貧血（すなわち、慢性疾患性貧血）の原因となる可能性は低い、それを排除するものではない。南アジア系の患者では、サラセミアを考慮すべきであるが、腹痛の説明にはならない。血清および尿蛋白電気泳動、直接抗グロブリン検査、Hbの測定、高速液体クロマトグラフィーを用いたヘモグロビン値の測定を行うべきである。HIVおよびA型、B型およびC型肝炎ウイルスの血清学的検査も、特に患者の肝酵素レベルの上昇を考慮して実施すべきである。また、鉛中毒では、好塩基性の滴下や腹痛を伴う微小球性貧血を起こすことがあるので、血液中の鉛濃度を測定しておくといだろう。

患者はさらなる調査のために入院した。上部・下部内視鏡検査では、出血や炎症を伴わない正常な粘膜が観察され、直腸、末期回腸、十二指腸、胃の無作為生検標本が得られた。肝臓の超音波検査ではびまん性の脂肪浸潤が認められた。モルヒネが投与され、疼痛は軽減した。退院時にはパントプラゾールを1日40mg投与していたが、微小球性貧血が認められたため、ヘモグロビン電気泳動の結果は保留していたが、推定診断はサラセミアであった。退院後の胃生検ではヘリコバクター・ピロリ菌感染の証拠が認められたが、ランソプラゾール、アモキシシリン、クラリスロマイシンによる治療にもかかわらず、症状は改善しなかった。他の生検標本の検査では、異常ヘモグロビン症の検査と同様に陰性であった。

その後6週間の間に、患者は腹痛が続いたために3回救急外来を受診した。彼はカプセル内視鏡検査のために胃腸科医に紹介された；結果は正常であった。体重は11kg増加し、右側に2~3時間続く頭痛が新たに発生したため再入院となった。吐き気を伴うが羞明や首のこりはなかった。発熱はなかった。追加検査として、A,B,C型肝炎ウイルスの血清検査、梅毒とHIV感染症の検査、血清蛋白電気泳動、腰椎穿刺、血液培養、尿培養、胸部X線検査、頭部と脊椎の磁気共鳴画像検査(MRI)が行われたが、いずれも異常なしであった。この患者は神経内科医、リウマチ専門医、感染症専門医に診てもらった。最終的には診断がはっきりしないまま（症状はウイルス性疾患に関連していると推測された）自宅に退院し、血液専門医による外来での経過観察が予定されていた。彼は継続的な腹痛に対して必要に応じてヒドロモルフォンを処方された。

この患者は腹痛と進行性の体重減少が続いており、統一的な診断は得られていない。H. pylori感染症に対する4剤併用療法が、彼が受けた3剤併用療法よりもむしろ好ましい。そのような感染症では鉄欠乏が原因ではない貧血の臨床像を説明できないので除菌を確認すべきである。α-サラセミアはまだ検査で除外されていないが、腹痛や頭痛の原因にはならないだろう。超音波検査で認められた脂肪肝が、肝酵素値の上昇を説明しているかもしれない；アルコール使用歴を再評価し、他の代謝危険因子を考慮すべきである。発熱がなく、CRPが正常、培養が陰性、脳脊髄液検査で正常な所見が得られていることは感染性または炎症性の原因を支持するものではない。原因不明の症状の羅列に直面したときには、限られた鑑別診断で客観的な所見に焦点を当てるのが有用である。微小球性貧血はそのような所見の一つである。最も一般的な原因である鉄欠乏は、サラセミアと同様に除外されている。

微小球性貧血を引き起こす可能性のある条件は、炎症、鉄芽球性貧血（先天性または後天性）、および鉛中毒である。鉄芽球性貧血は、骨髓穿刺液中に鉄芽球として現れる赤血球前駆体のミトコンドリアに鉄

い始めていました。患者は入院する前からアヘンを日常的に使用しており、月にカナダドルで約 2,000 ドル（米国ドルで約 1,500 ドル）をアヘンに費やしていた。彼はアヘンを経口的に摂取しており、静脈内での使用はしていませんでした。彼の離脱症状には吐き気、発汗、震えが含まれていました。彼はアヘンの使用を止め、ブプレノルフィン-ナロキソンによるオピオイド-アゴニスト療法を開始することに意欲を持っていた。

臨床の場で薬物使用について質問されても、汚名のために患者が口を割ることができないことが多い。少なくとも、この患者は中等度のオピオイド使用障害の基準を満たしている；ブプレノルフィンまたはメサドンによるオピオイド-アゴニスト療法が必要ならば、心理社会的治療とともに推奨される。この患者は、医療従事者が彼のオピオイド使用障害について知らないまま、彼の腹痛の治療のためにコデインやヒドロモルフォンを含む複数のオピオイドの処方を受けていたことが注目すべき点であった。彼の治療担当医が知らないうちに、これらのオピオイドは彼が抱えていたオピオイドの離脱症状も治療していたはずだが、彼がアヘンの使用を続けていた場合、毒性の影響と過剰摂取の危険性があった。この現象については、特に中東からのいくつかの事例報告に基づいて、アヘンが彼の鉛中毒の原因である可能性が高い。

分析のためにアヘンのサンプルを入手し、誘導結合プラズマ質量分析法により 23ppm の鉛の存在を確認した。地元の毒物取締センターと相談し、精神状態に変化は認められず、メソ 2,3-ジメルカプトコハク酸（サクシマー）を用いて経口キレート剤によるキレーション治療を 18 日間受けていました。

ブプレノルフィン-ナロキソン（それぞれ 4mg と 1mg の用量）を服用するように指示されて退院し、地域の依存症支援サービスに紹介された。患者の腹痛と筋骨格系の痛み、無気力感、食欲不振は急速に緩和され、6 ヶ月後のフォローアップ訪問で、彼の血中鉛濃度は $35.0 \mu\text{g}$ に低下していた。

1dL 当たり $1.7 \mu\text{mol}$) 1 年以上後の追跡調査では、彼はブプレノルフィン-ナロキソンによる治療を継続しながらアヘンとの禁欲状態を維持しており、彼は以前入院中に目撃された全身性発作以来、反復発作を認めていないことを報告した。

鉛中毒は見落とされがちな診断である。腹痛と体重減少の典型的な臨床的特徴は非特異的であるが、小球性貧血の原因が限られていることに着目した結果、最終的に診断に至った。この症例では、血清フェリチン値が 200ng/ml を超えており、鉄欠乏症の可能性が極めて低いにもかかわらず、当初は鉄欠乏性貧血と診断されていた。その結果、この患者は内視鏡検査を繰り返し受け、さらに合併症を併発した。血液中の鉛検査の行いやすさ、正確性、および比較的安価な費用を考えると、この検査は、鉛中毒の症状に適合する患者では速やかに実施されるべきである。高濃度の鉛が確認された後は、継続的な暴露を防ぐために発生源を特定しなければならない。鉛で汚染されたアヘンにより、中東では数千件の鉛中毒の症例が発生しており、ヨーロッパおよびオーストラリアでも数件の症例が発生している。鉛中毒は短期暴露と長期暴露の両方に起因する可能性があり、後者は成人により一般的である。短期的なより多くの摂取によって悪化したかもしれないが、この患者の症状は、おそらく長期にわたる一定の暴露の結果である。鉛は多数の器官系に影響を及ぼす。一般的な症状および兆候には出方にバリエーションがあり、暴露の持

続期間によっても変わるが、胃腸の不快感、便秘および精神症状が含まれる。鉛中毒において身体所見で一般的に見られる特徴は、歯肉線（リードラインと呼ばれる）での青みがかかった色素沈着、長期暴露の患者で見られる高血圧、短期・長期暴露のどちらにも見られる末梢神経障害があるが、これらの徴候はいずれも鉛中毒を見つけるにあたって感度は高くない。貧血は通常、 $50\mu\text{g/dL}$ ($2.4\mu\text{mol/L}$) 以上の血中鉛濃度で発現する。痙攣発作を含む重度の脳症は、非常に高い血中鉛濃度（成人では $100\mu\text{g/dL}$ 以上 [$4.8\mu\text{mol/L}$]) で発生する。この患者では、痙攣発作はわずかに低い血中鉛濃度 ($94.4\mu\text{g/dL}$) で発生したが、それに替わる説明がないため、鉛に起因するものと推定される。血中鉛濃度の軽度で長期的な上昇 ($10\mu\text{g/dL}$ 以上 [$0.5\mu\text{mol/L}$]) は、心血管疾患、腎機能障害、神経認知障害のリスクの増加と関連しており、低レベルの暴露も避ける必要があることを強調している。赤血球の好塩基性の斑点は鉛中毒に特徴的な所見であるが、ヒ素中毒、鉄芽球性貧血、骨髄異形成症候群、サラセミアなどにも関連していることがある。今回のように血中鉛濃度が $80\mu\text{g/dL}$ ($3.9\mu\text{mol/L}$ 以上の患者には、サクシマーまたはカルシウム二ナトリウム EDTA によるキレート療法が適応となる。鉛曝露の期間や症状によっては、血中鉛濃度が低い患者にもキレート療法が適応となる場合がある。判断には、中毒専門医や作業環境医学専門医の関与が有用である。キレート療法を開始した後は、肝障害や腎障害、組織や骨からの鉛の血液中への移動による一過性の症状悪化などの潜在的な副作用がないか、注意深く観察する。症状の軽減度合いは様々である。そのような変化は数週間の間にも起こることもあれば、長い期間（1年以上）にわたって起こることもある。中枢神経系からの鉛の除去はゆっくりとしたプロセスであることを考えると、神経認知障害は緩徐に、不完全に解消される可能性があり、累積的な鉛曝露は加齢に伴う認知機能の低下を加速させる可能性があるという懸念がある。

イランをはじめとする中東諸国では、鉛に汚染されたアヘンによる鉛中毒が多数報告されている。今回検査したアヘン試料から検出された鉛濃度は 23ppm であり、他のアヘン摂取事例で報告されている 1.8~3200ppm の範囲内の濃度である。アヘンに鉛が混入する理由は明らかになっていないが、主な仮説としては、重量を増やして利益を上げるために鉛が添加されているか、あるいは製造過程で鉛が混入しているかの2つが考えられる。世界の違法アヘン供給量 10,500 トンの大部分はアフガニスタンから供給されている。北米の違法薬物供給における鉛に汚染されたアヘンの普及率を特定するためには、さらなる研究が必要である。一度鉛中毒の診断が確定すると、しばしば職業歴、投薬の見直し、または調理器具の鉛入り釉薬の検査から鉛の発生源が明らかになる。診断を行い、患者を中毒サービスにつなげるためには、医師や専門家の意識を高める必要がある。