

症例：汎血球減少症と急性腎不全で運ばれてきた 83 歳男性

症例提示

(クリスチャン C.メヴァルト医学博士)

【現病歴】

6日前の夕方まで全身状態良好で、5日前まで意識清明でしたが、4日前から全身の脱力感とふらつきがあり歩行器で歩くことができなくなりました。原因精査のため、他院救急科に搬送されました。

【入院時バイタル】

体温 38.1℃、脈拍 103 拍/分、血圧 165/55 mm Hg、呼吸数 18 呼吸/分、酸素飽和度 95 (room air)

【身体所見】

意識清明、見当識障害なし、心臓・肺・腹部に異常なし

【血液検査】

Cr: 3.2 mg /dl (2.4 mg /dlから上昇)、その他検査結果を表 1 に示す

【臨床検査】

胸部 X 線：軽度の肺うっ血

頭部単純 CT：右頭頂葉 VP シヤントあり（2年前の正常圧水頭症の治療として）、両側側脳室は縮小傾向。

重炭酸ナトリウムの注入、セフトリアキソンの単回投与、皮下ヘパリンが投与されました。

【入院2日目の血液検査】

白血球数3800/ μ l、ヘモグロビン12.8 g/l、血小板数75,000/ μ l、

Dダイマー：229,926 ng / ml (正常範囲0~500)、フィブリノーゲン：180 mg /dl (正常範囲200~393)、PT-INR：1.2 (正常範囲0.9~1.1)、PT：13.5秒 (正常範囲10.6~13.4)

皮下ヘパリンを中止した。次の3日間で、汎血球減少症が悪化し、クレアチニンが増加したため、入院5日目にドキシサイクリンが投与され、患者は精査加療目的で当院に転院となりました。

【既往歴】

前立腺肥大、慢性腎臓病、正常圧水頭症、軽度認知症、高血圧、高脂血症、冠動脈疾患（14年前に冠動脈バイパス術を受け、11か月前に薬剤溶出冠動脈ステントを留置）3年前にライム病の治療を受けていた。

【内服薬】

アスピリン、クロピドグレル、アトルバスタチン、エゼチミブ、硝酸イソソルビド、コハク酸メトプロロール、アムロジピン

【アレルギー】

ペニシリンでアナフィラキシー

【社会生活歴】

妻に先立たれ独身。

息子、義理の娘、孫と一緒にニューイングランドの家に住んでいた。

ペットは飼っていない。

以前、家屋調査士として働いていた。退職後は読書や外で活動することも。

患者は歩行器を用いて歩行、日常生活はほぼ自立。

高次遂行機能が必要なときは、家族や在宅医療サービスからの援助を受けていた。

アルコール・タバコ・違法薬物：なし。

【家族歴】

母親：心臓病、父親：認知症

【バイタル】

体温37.3°C、脈拍93回/分、血圧153/68mmHg、呼吸数18回/分、酸素飽和度90%(room air)、

BMI25.7

【身体所見】

見当識障害なし、粘膜乾燥、頸部硬直なし、リンパ節腫脹なし、あざ・発疹なし、

その他異常所見なし

【血液検査】

血液培養施行、Vit.B12・葉酸の血中濃度：正常、その他の検査結果を表1に示す。

(エリックW.チャン博士)

胸部単純CT：対称性肺水腫・両側胸水、縦隔リンパ節腫脹が散在（短軸径は最大1.4 cm）

(Fig. 1A)

腹部～骨盤単純CT：胆嚢周囲の液体・軽度の胆嚢壁肥厚を伴う胆石症あり (Fig.1B,1C)

右季肋部超音波検査：胆嚢炎を伴わない胆石症あり

マーフィー兆候なし

(メヴァルト博士)

ドキシサイクリンと重炭酸ナトリウム含有の点滴は継続し、メトプロロール、アムロジピン、硝酸イソソルビドを投薬した。当院入院2日目に、血液学サービスが受診されました。末梢血塗抹標本では、低色素性赤血球、破碎赤血球（高拡視野あたり3つ）、およびウニ状赤血球がみられた。異形成のない非定型好中球が存在し、幼若芽球はなかった。血小板の数は減少し、凝集していなかった。入院3日目に、急性前骨髄球性白血病（APL）を疑って、ATRAが投与された。入院4日目、追加の診断検査結果が出た。

鑑別診断

(デビッドB.サイクス博士)

この患者の発症は突然で診断がつかず、汎血球減少症などの複数の検査異常があつて、溶血やDICが疑われました。診断がつかない症状に対して、いくつか他科にまたがって診察を受けた場合、鑑別疾患をたくさん挙げるのが有用なことのようには思われますが、異常検査所見を除外診断に用いることの方が有用であることが多いです。今回の症例では、患者の症状や異常な血液検査所見が血液疾患によるものなのか、他の疾患に随伴したものなのかを見極める必要があります。鑑別疾患を挙げる上で、汎血球減少と腎障害に焦点を当ててみましょう。

この患者の検査結果から調節不全凝固と溶血が疑われます。つまりは「見逃せない」血液疾患を挙げていけばいいように思われます。治療しなければ合併症を患ったりや死亡に至る可能性があるという疾患です。記憶に残りやすい英語3文字の略語、つまりTTPやHUSなどは、汎血球減少症や腎不全を引き起こす血液疾患の鑑別として真っ先に挙げるでしょう。

溶血

この患者は溶血しているのでしょうか。彼は、進行性貧血と乳酸脱水素酵素値が上昇していることから、溶血の疑いがありました。また、ハプトグロビン濃度は277mg/dL（正常範囲30～200 mg/dL）とわずかに上昇していました。ハプトグロビンは肝臓によって生成されるタンパク質であり、

遊離血漿ヘモグロビンと複合体を形成します。ハプトグロビン-ヘモグロビン複合体は、細網内皮系のCD163発現マクロファージによって除去されます。それによって血清ハプトグロビン値は低下し、またヘモグロビンの強い酸化作用から臓器は保護されます。

ひどく溶血しているにもかかわらず、血清ハプトグロビンが正常値であることはありえるのでしょうか。ハプトグロビン値が低いかどうかは、肝機能障害、慢性溶血、機械的溶血、最近の輸血の既往や先天性無ハプトグロビン血症などの併存症を考慮して考えなければなりません。ただしこの患者に見られるようなハプトグロビン値の上昇に関しては、結論を決め打ちしてもいいでしょう。1つの検査値によって鑑別診断が劇的に変わることを理解し、測定値を再度確かめることで、間違っただけの血液を検査するなどの、稀だけど起こり得る分析以前のミスを避けなければなりません。正しい患者の血液が検査されたのであれば、ハプトグロビン値が277 mg/dLであればまず溶血していないと言えるでしょう。

乳酸脱水素酵素

この患者の乳酸脱水素酵素値は、2592 U/Lと著増していました。これは、正常範囲の上限の10倍を超えるレベルです。乳酸脱水素酵素値の上昇は溶血に起因することが最も多いが、乳酸脱水素酵素値はすべての組織に存在することを覚えておかなければなりません。乳酸とピルビン酸の間の双方向変換を触媒する乳酸脱水素酵素は、HおよびMサブユニットでできた4量体の酵素です。乳酸脱水素酵素の5つのアイソフォームは、サブユニットの組成から血中で区別できます。アイソフォーム1 (H4) は心筋細胞と赤血球で優勢ですが、アイソフォーム5 (M4) は肝細胞と骨格筋細胞で見られます。この患者のクレアチンキナーゼ(6290U/L)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(195U/L)、およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(583U/L)の上昇を考えると、彼の血液から検出される乳酸脱水素酵素のアイソフォームは肝臓と骨格筋の細胞から放出されたと思われるアイソフォーム5である可能性が高いです。乳酸脱水素酵素のアイソフォームを区別するために特殊な検査を行うことができますが、この症例ではそのような検査が臨床的に必要であるとは思いません。

汎血球減少

他の病院での5日間の入院の過程で、患者のヘマトクリットは37.8%から27.8%、血小板数は121,000から21,000/ μ L、および白血球数は4500から3710/ μ Lに減少しました。当院では、末梢血塗抹標本で赤血球が強拡大1視野に3つしかなかったが、それ以外は明らかにされませんでした。この患者には汎血球減少を悪化させる血液疾患がもともとあったのか、もしくは他の見逃してはな

らない疾患によるものなのか。私はこの患者の貧血には3つの要因があると考えています。それは、赤血球産生の減少、赤血球代謝の亢進、医原性によるもの（すなわち、過度の瀉血に伴う貧血）です。この患者はほぼ間違いなく炎症に伴う貧血です。つまり、ヘプシジン・インターロイキン6・インターフェロン- γ 、および腫瘍壊死因子 α が増加することで赤血球産生を抑制し（網状赤血球数、 $<0.5\%$ ）、また、赤血球寿命は短縮して、細網内皮系における赤血球貪食作用は増加しました。複数の診療科で診断のつかない患者を担当すると、通常検査や血球数測定はもちろんのこと、感染やリウマチなどの精密検査を幅広く行うことはよくあります。この症例では、精密検査はおそらく両方の病院で繰り返されたのでしょう。その結果、この患者の5日間の医原性失血は概算で500 mlを超え、結果として貧血に陥ったと考えられます。重症患者の血小板減少症にはいくつかの原因があります。今回の症例では、免疫性血小板減少性紫斑病の診断はありそうもないし、ヘパリン暴露のタイミングから、ヘパリン誘発性血小板減少症の診断もありそうにありません。

APLとDIC

APLは、DICとの関連があり、病気の初期に急速な代償不全および死亡の可能性があることを考えると、「見逃せない」血液学的診断のリストの上位にあります。分化促進療法（例：ATRA）によるAPLの現在の治療は、腫瘍学のサクセスストーリーです。トレチノインの同定前はAPLの診断は生存率が低く、あたかも死刑判決のようでした。現在、APLは最も治療可能な成人白血病の形態であり、生存率は90%を超えています。急性白血病の診断は通常、白血球数が非常に高く、末梢血塗抹標本の検査で芽球が確認された場合に考慮されます。しかしAPLは異常な形で現れる可能性があり、末梢血中の白血球数が低く、芽球が存在しないため、aleukemic leukemia（白血病性白血病）と呼ばれることもあります。そのようなAPLの場合、骨髓内に正常な前駆細胞を隅に押しやる悪性の前骨髄球がまだ多量に存在する可能性があります（その結果、汎血球減少症を伴います）が、これらの前骨髄球は、末梢血には出てきません。この可能性を念頭に置いて、DICの発症があったのか血液検査を振り返ってみましょう。APTTはかなり延長し（61.8秒）、Dダイマーは著増しており（ $> 10,000$ ng/ml）、これらの値は正常値から逸脱しています。DICは凝固因子を非特異的に消費するため、APTTとPTの延長が不釣り合いになるとは考えられません。Dダイマーの上昇は、広範な感染、癌の転移、または激しい炎症があることを示唆しています。APTTの延長は不可解なままですが、クレアチンクリアランスが非常に低い状況では半減期が長くなってしまいうへパリンの皮下注の残存効果ではないかと思われます。つまりAPLにしては非常に非典型的な症状であり、末梢血中に芽球がないにも関わらず原因不明の筋肉と肝臓の病変があり、凝固検査結果はDICに一致しません。

要約

以上よりこの患者の病歴を注意深く見直すと、いくつかの重要な手がかりを見つけました。患者は外で過ごす時間を楽しんだことで、3年前にライム病の治療を受けていました。これらの特徴は、別のダニ媒介性疾患が骨髄抑制および血液学的異常に加えて、急性疾患、広範囲にわたる炎症および多臓器(筋肉、肝臓および腎臓)の関与を説明するかどうかという疑問を提起します。

アナプラズマファゴサイトフィラム(ニューイングランド地域で風土病であり、ライム病を伝染する同じシカダ二種によって伝染する細胞内細菌の一種)による感染は、他に報告された症例と同様の症状であるこの症例では可能性があると見える。血液学者として、私は末梢血塗抹標本を調べて末梢血中の好中球の桑実胚を特定することにより、アナプラズマ症の診断をします。ただし、末梢血塗抹標本はドキシサイクリンの投与後に準備されたため、感度が低下しており、PCRを用いた方が有用です。また、エーリキア種の感染の除外診断にも有用です。

臨床症状

(Rebecca S. Karp Leaf博士)

患者がこの病院に転院したとき、見た目は良好に見えましたが、汎血球減少症、ALTの上昇、急性腎障害、乳酸デヒドロゲナーゼの上昇、フィブリノーゲンの低下およびDダイマーの異常高値を示していました。彼の臨床症状からはDICを疑いましたが、血清ハプトグロビンは上昇しており、これは重症溶血の臨床所見とは一致しません。他院の退院サマリに手書きで「塗抹陽性」と書かれていた。

私達の最初の鑑別診断は幅広く、ダニ媒介性疾患などの伝染性疾患、毒性暴露、栄養欠乏症、原発性血液がんが挙げられていました。末梢血塗抹標本では前骨髄球もアウエル小体も観察されませんでした。汎血球減少とDICの状況からAPLを鑑別に挙げました。APLは生命を脅かす血液学的緊急疾患であり、患者の25%もの多くが出血によって早期死亡します。したがって診療ガイドラインでは、APLの疑いがある場合は直ちに治療を開始することを推奨しています。APLは、ほとんどの場合、レチノイン酸受容体 α 遺伝子(17番染色体上)と、前骨髄球性白血病遺伝子(15番染色体上)の転座を特徴とし、レチノイン酸によって誘発される骨髄分化を阻止する融合タンパク質を合成する。ATRAは副作用がほとんどなく投与しやすい薬物であり、骨髄分化を誘発し依然としてAPLの治療の土台となっている。患者は、骨髄生検と追加のテストの結果が出る前に、ATRAによるエンピリック療法を開始しました。また、ダニ媒介性疾患の疑いが強いのでドキシサイクリンは継続されました。

臨床診断：急性前骨髄球性白血病またはダニ媒介性疾患

デイビット医師の診断：アナプラズマ・ファゴサイトフィラム感染

病理学的考察

(サラ E.ターベット博士)

診断結果はアナプラズマ・ファゴサイトフィルムの全血核酸検査で陽性でした。リケッチア属の chaffeensis、ewingii、canis および muris などの微生物はPCRでは陰性で、赤血球内寄生虫も血液塗抹標本検査の結果、陰性でした。ライム病はIgMとIgGの免疫測定法は陽性で、IgGのウエスタンブロット法も陽性で、IgGバンドは5つしか存在しませんでした。

ヒト顆粒球性アナプラズマ症の診断は末梢血塗抹標本の検査、血清学的検査または全血PCRによって行われることがよくあります。培養は最も正確な方法であるが、専門知識と特定の培養要件が必要であるため、多くの場合、実施できる研究機関が限定されます。末梢血塗抹標本の検査もヒト顆粒球性アナプラズマ症の診断に役立つが、感度が20~80%の範囲に限定されます。さらに、この方法は労働集約的で高度な専門知識を必要とするため、臨床の現場では用いにくいです。血清学的検査では、感染症の急性期と回復期の間ウイルスカ価が4倍に上昇したことの記録は診断確定に必要であり、抗体反応は感染後数ヶ月または数年続く場合があります。利用可能な診断法の中で、PCRが最も広く使用されており、病気の最初の1週間以内に高感度です。

ライム病の診断は最も一般的には血清学的検査への2段階のアプローチで行われ、最初の免疫測定法に続いてウエスタンブロット検査または2番目に承認された免疫測定法が行われ、疾病予防管理センターで推奨されているものである。この症例では、ライム病の患者の初期および確認用の血清学的検査結果が陽性の基準を満たし、5つのIgGバンドが存在しました。これは晩期感染で最も一般的に見られるパターンです。患者は治療済みのライム病の既往歴があり、IgMとIgGの両方が感染症治療成功後も数年間持続する可能性があります。しかしボレリア・ブルグドルフェリに関しては、過去の感染と最近の感染を区別することができる診断法は現在ありません。

治療済みのライム病の既往と症状の経時変化を考慮すると、ライム病の血清学的検査結果はライム病の既感染によるもののように思われます。しかしボレリア・ブルグドルフェリとの積極的な同時感染は完全に排除できませんでした。

(ヴァレンティーナナルディ博士)

骨髓生検標本と骨髓穿刺液では、骨髓が患者の年齢にくらべて細胞数が多く、成熟した三系統造血であり、癌の証拠は見られませんでした(図2A、図2B)。末梢血塗抹標本には成熟好中球がみられました。末梢血および骨髓穿刺液中の好中球にはごくわずか(約500分の1)、アナプラズマ・ファゴサイトフィルムの桑実胚を示唆する好塩基性細胞質内封入体がありました(図2B、図2D)。これらの所見は血液PCR検査陽性と併せてアナプラズマ・ファゴサイトフィルム感染症と一致しています。

考察

(ターベット博士)

人間の顆粒球性アナプラズマ症は1990年にウィスコンシンで最初に報告されました。症例の大部分は、米国の中西部および北東部の上部で発生し、発生率は2000年以降著実に増加しています。感染したダニですが、母子感染、輸血による感染、感染した動物の屠殺による感染も報告されています。一般的な症状には発熱、倦怠感、頭痛、筋肉痛などがあります。発疹が見られることは稀です。検査値の異常には白血球減少症、貧血、血小板減少症、ALT値の上昇が含まれます。実際、白血球と血小板の異常は非常に頻発であるため、正常値と比較することは感度の高い検査です。

ドキシサイクリンは成人と小児両方のアナプラズマ・ファゴサイトフィルム感染の第一選択療法と考えられています。この推奨事項は試験管内(in vitro)データと臨床的有効性を示す公開レポートに基づいています。ヒト顆粒球性アナプラズマ症の妊婦の治療に関する現在のガイドラインはありませんが、小規模ではドキシサイクリンの使用による治療が成功していることが示されています。ドキシサイクリンにはリファンピシンが含まれ、これはこの生物に対してin vitro活性がありますが、全体的な臨床データはありません。リファンピシン療法の期間は正式には確立されていません。ただし臨床試験に基づいて、7~10日のコースをお勧めします。4~7日の短期コースは毒性作用を軽減するため小児に使用できます。適切な治療により、発熱は24~48時間以内に解熱する傾向があり、ほとんどの患者は2ヶ月以内に寛解する。

経過

(Karp Leaf博士)

骨髄評価の結果はAPLの診断と一致せず、ATRAによる治療は中止されました。ドキシサイクリンの投与を継続し、治療開始後3日以内に汎血球減少と凝固障害は改善した。残念ながら、腎機能は実質的に改善せず、血液透析を受け続けています。患者は家族と自宅で暮らし、屋外で過ごす時間を楽しんでます。

最終診断

アナプラズマ・ファゴサイトフィルム感染