

Case 14-2020 : 関節痛と眼の充血のある 37 歳男性

Dr. John H. Stone : 37 歳の男性が関節痛と発疹のために当院のリウマチ科クリニックを受診した。

患者は 2 年前まで健康であったが、手の関節に断続的な関節痛が発症した。4 ヶ月前から手の痛みが強くなり、手首、膝、足首、肩に新たな関節痛が出現した。関節のこわばりが時折あり、午前中が最も多かった。かかりつけ医を受診した。血液中の電解質は正常で、腎機能検査、全血球数、赤血球沈降率も正常であった。ライム病のスクリーニング検査は陰性であった。非ステロイド性抗炎症薬を使用したにもかかわらず関節痛は改善せず、精査のため当院のリウマチ科に紹介された。

リウマチ科では、手足に発疹が新たに出現し、長時間の立ち仕事で悪化するふくらはぎの痛みも現れたとのことであった。発熱、悪寒、寝汗、脱力感、胸痛、息切れはなかった。診察では、手と足に数個の点状変化が認められ、手と左下肢にわずかに盛り上がった紅斑が 4 個認められた。手首、中手指節関節、足首、中足趾節関節に圧痛があり、臀部と膝に動きに伴う疼痛があった。触診ではふくらはぎの筋肉は硬く圧痛があった。その他の身体所見には異常はなかった。全血球数と白血球分画は正常であった。血液検査ではリウトマイド因子と抗環状シトルリン化ペプチド抗体は陰性であった。赤血球沈降速度は 77mm/時 (参考範囲、0~11)、C 反応性蛋白は 58mg/L (参考値、8 未満) であった。血液検査では、抗核抗体が 1:40 と 1:160 の力価で陽性であり、斑状パターンであった。ヒドロキシクロロキンとプレドニンが処方された。しかし、翌週にふくらはぎの痛みが悪化して歩行困難となり、当院の救急科を受診した。

救急部では、口渇と 2 ヶ月間で 9kg の体重減少を訴えていたが、これは食生活や運動量の変化によるものであった。診察の 2 日前には両眼の充血と軽度の疼痛を認めたが、視界のぼやけはなかった。5 日前に自宅で測定した体温は 37.9℃であった。既往歴は過敏性腸症候群、肥満、胃食道逆流症であり、狭窄のため食道遠位部のバルーン拡張を必要とされていた。22 ヶ月前には、定期的な血液検査でアラニンアミノトランスフェラーゼとアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの軽度の上昇が検出されたが、非アルコール性脂肪性肝炎が原因であることが判明した。過去に複数回のマダニ咬傷を受けており、過去にはドキシサイクリンによる経験的治療を受けていたが、最も最近は 14 ヶ月前であった。薬はヒドロキシクロロキン、プレドニゾン、オメプラゾール、エルゴカルシフェロール、アルプラザラム、マルチビタミン剤、グルコサミンであった。タバコを吸ったり、違法薬物を使用したりしておらず、アルコールは時々飲んでいて、患者は結婚していて、2 人の子供がおり、ボストン郊外に住んでいた。彼は地元の会社の役員として働いていた。関節リウマチや全身性エリテマトーデスを含む自己免疫疾患の家族歴はなかった。

診察時、体温 36.3℃、血圧 146/88mmHg、脈拍 89 回/分、酸素飽和度は大気下で 99%であった。両眼ともに結膜上皮血管に影響を及ぼすびまん性結膜圧入が認められ、強膜の下層

に紫の色調を呈していた (図 1A)。患者は手を使わずに座位から立つことができたが、ふくらはぎに痛みがあり、歩行は困難であった。ふくらはぎは腫れていて、発赤も熱感もなく、触診では硬くて圧痛があった。右外反母趾の屈曲伸展時に疼痛があり、関節に発赤、熱感、腫脹はなかった。左手首、左肘頭 (図 1B)、右肘頭に紅斑性丘疹を認めた。左下肢と右足 (図 1C および 1D)、手に紅斑を認めたが、これらの紅斑は盛り上がりおらず、圧迫しても白化しなかった。その他の身体検査は正常であった。電解質の血中濃度は正常であり、腎機能検査の結果も正常であった。尿検査では、潜血 2+ (基準値、陰性)、蛋白 1+ (基準値、陰性)、赤血球 50~100 個/HPF (基準範囲、0~2)、白血球 5~10 個/HPF (基準範囲、0~2) が認められた。尿沈渣では、数えきれないほどの異形赤血球および赤血球円柱が認められた。抗二本鎖 DNA 抗体、抗 Ro 抗体、抗 La 抗体の血液検査は陰性であった。他の血液検査の結果は表 1 に示す。左足の画像検査が得られた。

Dr. Ambrose J. Huang : ガドリニウム造影剤を静脈内投与する前後に行われた左下腿の MRI (図 2) では、非特異的なびまん性の筋浮腫が認められ、それはふくらはぎの後区画で最も顕著で、軽度の造影増強を伴っていた。筋萎縮、筋壊死、骨浸潤、排液性の液体貯留は認められなかった。

Dr. Stone : 患者は入院して診断のため検査を行った。

鑑別診断

Dr. Lucia Sorbin : この 37 歳男性は両眼発赤と発疹、関節痛、腓腹筋の腫脹と疼痛、血尿、蛋白尿、尿中の赤血球円柱に至る全身症状を有していた。患者の眼を含めた所見に基づいて鑑別診断を立てることができるだろうか。

両眼の発赤

患者は両眼の発赤、中等度疼痛を自覚していたが、霧視は認めなかった。両眼の発赤のある患者の評価の第 1 段階は眼球のどの層に炎症が生じているかを定めることである。結膜炎は感染、アレルギーあるいはドライアイによる眼の発赤のよくある原因である。両眼の発赤は強膜の浅層、深層の血管網(それぞれ上強膜炎、強膜炎)、角膜(角膜炎)、ぶどう膜(ぶどう膜炎)の炎症によっても生じうる。

この患者の眼球のどの層が影響を受けているのだろうか。この疼痛の程度は結膜炎、上強膜炎に最も合致する。強膜炎、角膜炎、ぶどう膜炎の患者は典型的にはもっと激しい疼痛を有する。しかし、上強膜炎も結膜炎も通常は全身症状と関連がなく、またそれ故、両鑑別が今回の症例の特徴の全てを説明するとは考えにくい。

身体診察が眼球のどの層に炎症が起きているか決めるのに重要である。初めに通常光で患者を診察することが大切で、それはこの方法で微妙な色調の変化を観察することができるからである。上結膜炎、角膜炎、ぶどう膜炎の患者では眼球は通常赤い。強膜炎の患者では紫色の色調も呈しうることがあり、それは強膜の浮腫によるものである。強膜への線

り返す刺激により強膜が薄く透き通るようになり、強膜下に黒いぶどう膜が見え、灰色がかった青い色合いになる。

もう 2 つの身体診察の所見が上強膜炎と強膜炎を鑑別するのに役立つ。上強膜炎の患者では血管の走行が放射線状であり、一方で強膜炎では十字架状がより特徴的である。上強膜炎の患者では、フェニレフリン点眼により上強膜の表面の血管の完全な収縮を引き起こし、結果眼球に白い部分が生じる。強膜炎の患者では、上強膜の深層の血管は完全には収縮せず、フェニレフリン点眼後も血管の走行と発赤は保たれる。これらの所見が上強膜炎と強膜炎の鑑別に役立つとしても、上強膜と強膜を細隙灯顕微鏡検査を用いて直接観察することが最も鑑別に有用である。

細隙灯顕微鏡検査からは強膜の浮腫の有無を決める決定的な情報はないものの、一般的な診察での強膜の紫色の色調からは、強膜炎が患者の両眼の発赤の最もらしい原因である。強膜炎は独立した所見として、あるいは眼症状に伴って生じうる。細隙灯顕微鏡あるいは眼底検査は角膜所見あるいは角膜炎とぶどう膜炎の併発を示す眼内炎症の証拠がないかどうかを決めるのに必要とされるだろう。

強膜炎は診察時の臨床所見に基づいて分類される。私はこの患者の状態をびまん性の後部強膜炎に分類し、それは強膜に紫色の色調とびまん性の結膜充血を伴った。結節がないことにより結節性後部強膜炎は考えにくい。同様に、壊死性強膜炎を示唆する強膜の薄化の所見も見られなかった。

強膜炎の根本的な原因は時に不明であるか、あるいはその状態は全身の免疫疾患、局所あるいは全身の感染、薬剤に関連している。この患者は薬剤、例えば強膜炎の典型的な原因となりうるビスホスホネートのようなものを全く内服していないが、関連性のある潜在的全身疾患を示すいくつかの症状や徴候がある。強膜炎の患者の半数に、関連性のある同定可能な局所あるいは全身疾患を有しており、そのうち強膜炎患者の約 40%は非感染性の全身疾患を有し、5-10%は感染性の原因を有している。時に強膜炎は背景にある全身疾患の最初の症状となり、故に強膜炎患者の関連するよくある全身疾患を除外することが常に重要である。

感染性強膜炎

外因性の感染性強膜炎

感染性強膜炎は外因性と内因性に分けることができる。外因性の感染性結膜炎は通常は角膜潰瘍の拡大あるいは外傷や手術に関連する病原菌に引き起こされることが原因である。この患者は局所に生じた感染を示唆する既往がなく、感染性強膜炎の外因性の要因は彼の症状からは説明できなさそうである。

内因性の感染性強膜炎

いくつかの全身性、内因性の感染が強膜炎に関連性がある。帯状疱疹ヘルペスが強膜炎関

連の最も典型的な全身性感染症の 1 つであり、皮膚症状が解消した後に数ヶ月もの間生じうる。しかしこの患者には帯状疱疹の症状や徴候の存在や既往がない。梅毒は強膜炎と広範囲の全身症状を生じうる；しかし、この患者の発疹は胴体、手掌、足底に典型的に生じる赤茶色の丘疹には似ておらず、また腎障害は梅毒には非典型的である。患者は結核が風土病である地域の出身ではなく、故に結核は彼の症状の原因とは考えにくい。彼にダニへの暴露歴があり、ダニ媒介疾患が風土病である地域に住んでおり、ライム病に合致しうる関節痛があるとしても、発疹のパターンとライム病のスクリーニングの陰性判定によりこの鑑別は考えにくい。

非感染性、免疫性強膜炎

関節リウマチ

関節リウマチは強膜炎や関節痛によく関連する；しかし、腎機能異常は通常この疾患には見られない。加えて、リウマトイド因子と抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗 CCP 抗体)が陰性であるため関節リウマチによる関節痛は考えにくい。

全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデスは強膜炎、関節痛、腎障害、皮膚や筋の血管炎に関連し、この患者の腓腹筋の腫脹や CK の上昇に現れている。

患者の血液検査では抗核抗体と抗 ds-DNA 抗体の欠如が注目すべき点で、後者が全身性エリテマトーデスと特にループス腎炎により特異的である。補体値の検査に関する情報が与えられていないが、それは他の糸球体疾患の原因と全身性エリテマトーデスとの鑑別に有用である(なぜなら C3 と C4 はループス腎炎、免疫複合体疾患では典型的には低いからである)。しかし、患者が男性であるという事実によりループスの診断は考えにくく、また強膜炎はループスには特に特徴的ではないため、私はこの症例ではループスは考えにくいと思う。

その他全身性の免疫疾患

患者は炎症性腸疾患を示唆する消化器症状も有していなければ、再発性多発軟骨炎を示唆する軟骨を含む組織(例えば耳や鼻)の炎症も有していない。彼の関節痛は強直性脊椎炎では非典型的であり、腎障害はこのような疾患では稀である。

抗好中球細胞質抗体関連血管炎

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎は、強膜炎にしばしば関連する免疫性疾患のグループに話が及ぶ。この患者の血尿、蛋白尿、赤血球円柱に見られるように、糸球体腎炎は ANCA 関連血管炎に典型的な特徴である。この患者の皮膚所見は血管炎に合致しており、それは ANCA 関連血管炎によく見られるものである。関節痛もまたこの疾患のグループに典型的

な症状である。下腿の MRI 所見は骨格筋の血管炎に合致し、ANCA 関連血管炎には典型的ではないが報告はある。ANCA 関連血管炎の患者に最もよく見られる障害部位は上気道及び下気道である。この患者には呼吸器の障害を示す呼吸器症状の訴えはなかったが、鑑別から除外するものではない。この患者の強膜炎、皮膚や筋の血管炎、糸球体腎炎、そして関節痛の所見を総合すると、今回の症例は ANCA 関連血管炎が最も考えられる鑑別疾患であり、またそれ故、ANCA の血液検体を手に入れることでこの鑑別が確立されたのではないかと私は考える。

Dr.Meridale V. Baggett (Medicine): Dr.Stone, この患者を評価するにあたりあなたの印象はどうだろう。

Dr.Stone: 我々はこの患者の既往や身体初見から 3 つの要素に注目した: 移動性の関節炎; 手足の紫斑性皮疹; そして肘部背側の結節性病変である。結節性病変は”Churg-Strauss 肉芽腫症”に合致しており、それは皮膚の血管外壊死性肉芽腫症としても知られるが、最近では PNGD(Palisaded Neutrophilic and granulomatous dermatitis)と呼ばれている。これらの所見に基づいて、急性炎症反応の上昇、尿沈渣、強膜炎の存在を合わせて考えると、ANCA 関連血管炎 -または特に、PR3-ANCA を伴う多発血管炎性肉芽腫症- が今回の症例では最も考えられる。鑑別疾患を確定させるために、左肘の発疹部位から皮膚生検を施行し、またもう 1 つ左腕に皮膚生検を施行した。ANCA の血液検体も採取した。

臨床診断

プロテアーゼ 3 に対する抗好中球細胞質抗体を伴う多発性血管炎性肉芽腫症

ルシアソプリン博士の診断

抗好中球細胞質抗体関連血管炎

病理学的見解

ロザリン M. ナザリアン博士:

左肘の丘疹の 4mm パンチ生検標本の組織病理学的検査 (図 3) で真皮性柵状肉芽腫が認められた。これはリンパ球に囲まれた組織球から構成され、表皮表面に隣接する中心部のコラーゲン変性が穿孔の領域を示すものである。混合多核巨細胞や白血球破碎 (好中球核変性) を伴う好中球は、炎症性浸潤物および壊死性コラーゲン内に存在しており、病理所見は柵状好中球性肉芽腫性皮膚炎と一致していた。

臨床的に、柵状好中球性肉芽腫性皮膚炎は、全身性エリテマトーデスや関節リウマチ、全身性血管炎を含む全身性疾患において、肘と指に対称的に生じる複数の離散性紅斑性丘疹または結節を特徴とすることが最も多い。古典的な組織病理学的特徴は、好塩基性コラ

ーゲン壊死症を伴う柵状肉芽腫と、白血球破碎を伴う好中球が点在していることである。組織学的鑑別診断には虫刺され、薬疹、感染症に対する反応が含まれる。柵状好中球性肉芽腫性皮膚炎は、リウマチ結節や脂肪類壊死症、環状肉芽腫を含む疾患スペクトルの一部であると考えられている。またこれらの疾患はすべて ANCA 関連血管炎や糖尿病などの基礎となる全身性疾患に個々に関連している。

加えて、左背側の丘疹の 4 mm パンチ生検標本では、赤血球の血管外漏出と白血球破碎を伴う壊死性小血管血管炎が認められ、白血球破碎性血管炎と一致した所見 (図 4) があつたが、中型の皮膚血管ではなかつた。白血球破碎性血管炎は通常下肢に好発し、palpable purpura (浸潤を触れる点状紫斑) によって現れ、白血球破碎の 3 主徴を伴う好中球浸潤や血管壁のフィブリノイド壊死、赤血球の血管外漏出によって組織学的に特徴付けられる。白血球破碎性血管炎は特発性か、または感染症や薬物、癌、あるいは他の全身性疾患を含む広範な原因に関連している可能性がある。2012 年に改訂された国際チャペルヒルコンセンサス会議ガイドラインでは小血管性白血球破碎性血管炎を、ANCA 関連血管炎および多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症などを含む小血管性血管炎として分類し、また、所見が皮膚に限定される場合は単一臓器血管炎として分類している。

要約すると、この患者の左肘の皮膚生検標本では柵状好中球性肉芽腫性皮膚炎が、左背側の皮膚生検標本では白血球破碎性血管炎が明らかとなつた。柵状好中球性肉芽腫性皮膚炎は肉芽腫状態へと進展し、その後回復の段階で線維症と進行して白血球破碎性血管炎として発生することが以前報告されていることを考えると、一見異なるこれらの異常は関連している可能性がある。まとめると、2つの皮膚生検の所見は全身性疾患関連の柵状好中球性肉芽腫性皮膚炎の病期と一致している。

ジョン L. ナイルズ博士：

この患者の場合の診断検査は ANCA の血液検査であり、2 種類の ANCA (PR3-ANCA とミエロペルオキシダーゼに対する ANCA) が診断的価値がある。これらはそれぞれ細胞質 ANCA および核周囲 ANCA の免疫蛍光のパターンと相関している。

この患者の PR3-ANCA 力価は 31,744 ユニット (参照値、 <20) であつた。参照標準とされている生検と比較して、ANCA 関連血管炎を診断するための ANCA 検査は感度 98%、特異性 85% と推定されている。ANCA 検査の感度はより広範囲または重度の疾患を持つ患者で高く、力価が高いほど疾患特異性が高くなる。

ANCA 関連血管炎のカテゴリーにはさまざまな症候群がある。そのスペクトルに含まれるのは多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、腎限定異型、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、原発性肺線維症、および声門下気管狭窄症である。臨床サブタイプは臨床的特徴によって定義され、この患者の場合、多発血管炎性肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎の両方が考えられる。肘の皮膚生検標本の肉芽腫の特徴は顕微鏡的多発血管炎よりも多発血管炎性肉芽腫症に一致しており、PR3-ANCA は多発血管炎性肉芽腫症で陽性率が高い。この患者の診断は ANCA 関連血管炎あるいはサブタイプ PR3-ANCA 関連血管炎であり、これは多発血

管炎性肉芽腫症と一致している。

担当医の見解

ストーン博士：

私たちは治療開始時に、病巣がどこまで広がっているかを特定しようとした。肺に多発血管炎性肉芽腫症が広がっていると考え、胸部のコンピューター断層撮影 (CT) を行った。患者に肺症状はなく呼吸も良好だったが、CT 画像から中枢側の気管支周囲領域にすりガラス影が存在し、肺泡出血と一致する所見が認められた。多発血管炎を伴う患者の多臓器性肉芽腫症-肺腎症候群 (肺毛細血管炎および糸球体腎炎が推定される)、移動性関節炎、皮膚血管炎、および強膜炎を特徴とする一は集中的治療を必要とした。彼は高用量の静脈内グルココルチコイドを3日間投与され、続いて経口グルココルチコイドが投与された。また、入院中にリツキシマブの静脈内投与を受け、その後外来で2回目の投与を受けた。彼の関節炎、血管炎、ふくらはぎの痛み、強膜炎は数日のうちに回復し、尿沈渣は数週間以内に消えた。胸部画像検査は繰り返されなかったが、肺症状はみられなかった。ANCA の血清学的検査が治療開始から8日後に繰り返されたとき、力価はすでに31,744 ユニットから13,312 ユニットに低下していた。その後22か月間でANCA力価は徐々に陰性化した。経口グルココルチコイドは6か月にわたって用量を漸減後、最終的に中止された。しかし2年11ヶ月後、患者は再び体調を崩し始めた。診療所の検査で右耳の耳介軟骨炎と右眼の再発性びまん性前部強膜炎が明らかとなった。彼のANCA力価はわずか数カ月で陰性から12,000単位以上上昇していた。この値は最初の診断時のANCA力価よりは低かったが、依然として強陽性を示している。彼は、リツキシマブを2回静脈内投与するで寛解導入を受け、最初の寛解導入時よりも低用量のグルココルチコイドを経口投与した。急速に寛解に至ったため経口グルココルチコイドの投与量は漸減し、3ヶ月以内に中止した。その後、寛解を維持するために患者はリツキシマブの静脈内注入をさらに広い間隔で受けました(最初は6か月毎、次に9か月毎、その後は毎年、現在は18か月毎)。彼は5年以上プレドニゾンを投与されておらず、多発血管炎性肉芽腫症の治療のためにシクロホスファミドを投与されたことはなかった。

最終診断

多発性血管炎を伴う肉芽腫症と一致するプロテインアーゼ3抗好中球細胞質抗体関連血管炎