

不可解な悪液質

直腸癌に対して人工肛門形成術を施行された既往のある 57 歳男性が、6 か月以上の期間の 22.6kg の体重減少と倦怠感で救急科を受診した。この間、BMI(体重 kg 数を身長²で除したもの)は 23.9 から 16.6 まで落ちた。進行する衰弱が生じ、完璧な ADL 遂行能力が制限された。彼は腹部膨満と下肢痛の自覚があった。嘔気、嘔吐、食欲不振、関節痛、発熱、咳嗽はなかった。軟らかく、茶色で、形のある人工肛門の排泄物を自覚しており、血便、粘性便、脂肪便ではなかった。

中年男性の意図しない体重減少は悪性腫瘍の可能性について考えさせられる。この患者の直腸癌の治療と監視を見直すことは必要不可欠だ。鑑別にはこの年代によく見られる前立腺癌、肺癌も含めるべきだ。あるいは、成長障害は心不全、肝硬変、副腎不全、糖尿病、栄養不良により生じうる。ヒト免疫不全ウイルス(HIV)や結核のような感染症は狡猾に現れる。詳細な社会歴を得るべきだ。さらに、セリアック病や炎症性腸疾患のような吸収不良症候群は、人工肛門患者では不明瞭かもしれない変化した排便習慣に関連がある。

6 年前、血便に対し人工肛門形成術を受けた後、大腸癌 stage III B(TNM 分類, T3N1aM0)と診断された。治療は術前補助化学療法、外部放射線照射療法、腹会陰切断術、最終的には人工肛門形成術からなっていた。定期観察の直腸鏡(直近では現症の 3 年前)、CT 画像(9 ヶ月前)、癌胎児性抗原(CEA)の値(6 ヶ月前)では再発は否定的であった。その患者は生来喫煙歴がなく、アルコール摂取や違法薬物の使用歴もなかった。ホームレス歴、投獄歴、明らかな結核曝露歴もなかった。食習慣の変化はなく、バランスのいい食事をしていた。

その患者は一人暮らしで、修理士として働き、2 年間以上性交渉がなかった。家族歴としては母に胃癌がある。彼はプエルトリコ生まれでヨーロッパ人の家系であった；19 歳の時にコネティカット州に移り、現症の 8 ヶ月前に最後にプエルトリコを訪れていた。彼の唯一の内服薬は腰痛のため週に数回使用していたイブプロフェンで、その腰痛は数年間散発的に生じていた。腰痛は悪性腫瘍と診断されて以降徐々に増悪していたが、理学療法によって改善した。

最新の悪性腫瘍の観察後にその患者の症状が生じたため、CEA の繰り返しの計測を行うべきだ。全身画像検査が限局的あるいは再発直腸癌の転移性病変を特定するかもしれないし、心不全を疑う胸水を含む胸部病変のスクリーニングにも使用されうる。プエルトリコでの結核の発症率はアメリカ大陸よりは低い；しかし、結核は鑑別の 1 つには残り、HIV も同様である。プエルトリコの風土病であるため、ヒストプラズマ症も考えるべきであり、コ

ネディカットでも報告されており、意図しない体重減少を生じうる。

体温 37℃、心拍数 110/min、血圧は 94/60mmHg。その患者は頻呼吸であり、浅呼吸を伴った。悪液質を生じており、上肢、下肢、側頭筋の消耗を伴っていた。水平眼振を認めた。頬粘膜は正常で、口角症や色素沈着はなかった。子宮頸、腋窩、鼠径のリンパ節腫脹は認めなかった。彼の腹部は膨隆していて硬くなく、濁音界の移動があった；左下腹部の人工肛門バッグはピンク色で特許のあるものであり、茶色で形のある便を伴っていた。視し末端に色素沈着があり、低色素斑を伴い、浮腫はなかった(図 1)；他に色素沈着は認めなかった。運動強度は腰と肩で 4/5 であり、上腕二頭筋と膝で 5/5 であった。

体重減少と側頭筋の消耗は悪性腫瘍、慢性感染症、炎症、栄養不良、セリアック病のような吸収不良による異化作用を支持する。腹部診察は腹水を示唆し、肝硬変の可能性が高まる。頻脈と低血圧は血管内脱水を示唆する。近位筋の筋力低下は、倦怠感、近位筋の筋障害、腫瘍随伴症候群により説明できる。脛の色素沈着は血管虚血、内分泌障害、吸収不良症候群により生じうる。Addison 病の可能性はあり、全身症状を呈するが、特に皮膚のしわや口腔内粘膜を含むびまん性の色素沈着に関連がある；ビタミン B12 欠乏はまれに手や足の色素沈着を生じることがある。水平眼振は中枢神経障害の可能性について考える必要がある。

白血球数は 7900/mm³ で 94%が好中球、2.5%がリンパ球であった。ヘモグロビンは 9.0g/dL で平均赤血球容積は 82.6fl、赤血球粒度分布幅は 19.9%、そして網状赤血球は 1%であった。血小板数は 164,000/mm³ であった。末梢血のスミアでは低色素性、正球性の赤血球が見られた。鉄は 19µg/dL(3.4µmol/L；基準値 60-179µg/dL[10.7-32.1µmol/L])、フェリチンは 322ng/mL(基準値 18-370)、ビタミン B12 は 621pg/mL(458pmol；基準値 180-914pg/mL[133-674pmol/L])、葉酸は 20.5ng/mL(46.5nmol/L；基準値 >5.9ng/mL[>13.4nmol/L])。血中尿素窒素、クレアチニン、総蛋白は正常であった。ALT は 84U/L(基準値 0-34)、AST は 82U/L(基準値 0-34)、そして ALP は 157U/L(基準値 30-130)。血清アルブミンは 1.6g/dL(基準値 3.5-5.0)、そして総蛋白は 6.4g/dL(基準値 6.0-8.3)。プレアルブミンは 7.6mg/dL(基準値 18-35)。CEA 値は 1.0ng/mL(基準値 <3.0)。朝のコルチゾール、甲状腺刺激ホルモン、グリコヘモグロビンの値は正常であった。抗組織トランスグルタミナーゼ IgA 抗体(セリアック病の有無を特定するためのもの)、HIV、HAV、HBV、HCV の血清学的検査は陰性であった。ヒストプラズマ抗原の尿検査は陰性であった。CRP は 86.9mg/L(基準値 0.1-3.0)であった。尿検査では微量蛋白がみられた；スポット尿の蛋白-クレアチニン比は 0.9mg 蛋白/mg ク

レアチニン(基準値<0.1)。胸部、腹部、骨盤のCTでは大量の腹水と後腹膜リンパ節腫脹が見られ、肺、肝臓、脾臓、腸管、腎臓に異常は認めなかった(図2)。

正常値のCEAから直腸癌の再発の可能性は減るが、CTの腹水とリンパ節腫脹の所見は異なる精査に値する。鉄低値、フェリチン正常、CRP上昇をともなう産生低下による貧血は、慢性疾患による貧血を示唆する。低アルブミン血症、高トランスアミナーゼ血症、腹水を総合して考えると肝硬変の可能性は考える必要があるが、肝辺縁は正常であることからこの鑑別は考えにくい。穿刺によって腹水を門脈圧亢進によるものと、悪性腫瘍、結核、心不全のような他の原因と区別することができる。重度の低アルブミン血症とプレアルブミン低値であるのは食欲不振、吸収不良、蛋白漏出性の消化器疾患や腎疾患によるものかもしれない。脂肪便と便中 α -アンチトリプシンの計測をするべきであり、また尿スポットでの蛋白/クレアチニン比の上昇は24時間尿検査にてさらなる定量化を行うに値する。血清総蛋白とアルブミンの差(グロブリンギャップやガンマギャップとして知られる)は4.8g/dLで基準値<4g/dLを超えており、急性期反応物質や免疫グロブリンのような非アルブミンの蛋白の増加を示唆している。モノクローナルの免疫グロブリン異常化かポリクローナルのものかを区別するため、免疫グロブリンと自由軽鎖の免疫固定と定量試験とともに、血清と尿の蛋白電気泳動が行われるべきである。

穿刺試験では血清-腹水のアルブミン勾配は0.6g/dL、白血球数47/mm³(赤血球補正後)であった;好中球数は12/mm³、リンパ球数は10/mm³であった。腹水サンプル中の総蛋白値は4.5g/dLであり、ADAは24.4U/L(基準値<7.6)であった。細胞診では悪性細胞はなかった。24時間尿検査では蛋白は410mgであった。便中 α 1-アンチトリプシンは1.13mg/g(基準値<0.50)を超えていた。免疫固定による血清と尿の蛋白電気泳動ではモノクローナルな免疫グロブリン異常は認めなかった;血清軽鎖比(κ 軽鎖と λ 軽鎖の比)は正常であった。免疫グロブリンの定量ではIgGが2080mg/dL(基準値768-1632)、IgMが30mg/dL(基準値35-263)、IgAが1360mg/dL(基準値68-408)であった。IgGサブクラス解析ではIgG1が1224mg/dL(基準値382-929)であり、IgG4が194.2mg/dL(基準値3.9-86.4)であった。

血清-腹水アルブミン比が1デシリットル当たり1.1g未満であれば、門脈圧亢進症は除外される。総蛋白(1デシリットル当たり2.5g以上)およびアデノシンデアミナーゼの腹水レベルの上昇は、腹膜結核患者に見られるが(ただし、アデノシンデアミナーゼレベルはこの患者で観察された値よりも一般的に高い)、肝細胞がんおよび特発性細菌性腹膜炎を含む他の疾患でも起こる。補正した腹水好中球数が1立方ミリ当たり250個未満であること

から、特発性細菌性腹膜炎の診断がつく可能性は低い。結核の検査には、好酸球塗抹、マイコバクテリア培養、核酸増幅を含む腹水の追加分析が必要である。蓄尿の蛋白値はネフローゼ症候群と矛盾する。便中の α 1-アンチトリプシン値の上昇は、タンパク漏出性腸症を示唆している。パラプロテインの研究は、血漿細胞異形成を否定するものである。著しいIgA値の上昇は、炎症または腸管の慢性感染を反映している可能性がある。後腹膜リンパ節腫脹を伴うIgG4値の上昇は、IgG4関連疾患の可能性を懸念させる；後腹膜リンパ節生検を実施すべきである。

腹水の抗酸菌染色および結核PCR検査は陰性であった；腹水のサンプルはマイコバクテリア培養のために提出された。CTガイド下の後腹膜リンパ節生検では、非乾酪性肉芽腫と多形性リンパ球の集簇が認められた。グラム染色および抗酸菌染色は細菌学的に陰性であった；病理学的検査では、悪性細胞の証拠は認められず、IgG4陽性の血漿細胞の増加も認められなかった。グルコット染色およびPAS染色は真菌およびその他の生物に対して陰性であった。

非乾酪性肉芽腫の鑑別診断には、自己免疫疾患および感染症が含まれる。結核の腹水検査が陰性であれば、腸管結核の可能性は低いが、除外はできない。腸管結核の症例の大部分は十二指腸を除いて回腸に浸潤しているため、生検を伴う大腸内視鏡検査が有用である。上部内視鏡検査では、セリアック病（血清学的検査が陰性であるため、その可能性は低い）、熱帯性下痢、ウィップル病を除外することができる。

生検による大腸内視鏡検査では、肉芽腫、クリプト膿瘍、異形成を伴わない軽度で活動性の大腸炎が認められた。生検による食道胃十二指腸内視鏡検査では、びまん性の活動性十二指腸炎が認められ、上皮内リンパ球の増加は認められず、腸絨毛の扁平化も認められなかった。結核菌の染色およびPCR検査は陰性であった。十二指腸の粘膜固有層の広範囲から得られた局所的な泡沫状組織球の検体は、PAS染色上の拡散性の取り込みを示した(図3)。

腸内生検サンプル中の泡沫状組織球は、Whipple病と同様に、組織球障害や黄色腫症のような反応性疾患で発生することがある。後者の症状は、*Trochocyba whipplei*感染によるもので、一般的に十二指腸に発症し、古典的な症状としては、体重減少、下痢、腹痛、関節痛などがある。この患者さんは、これらの特徴のいくつかに加えて、蛋白質漏出性腸症、リンパ節腫脹、黒色皮疹など、Whipple病で見られる症状を呈していた。

十二指腸生検標本のPCRでは、*T. whipplei*が陽性であった。PAS染色した標本の拡大図

を見ると、Whipple 病に特徴的な棒状構造が認められた (図 3D)。これは、眼筋性ミオリズム (目の収束運動に伴う顔面と顎の急激なリズムカルな収縮) と一致し、中枢神経系 (CNS) の関与を示唆する所見であった。中枢神経系 (CNS) 感染を確認するための腰椎穿刺は失敗に終わった。この患者は CNS をカバーするために ceftriaxone の延長コース (1 日 2g、4 週間) で治療を受けた。セフトリアキソン治療開始 2 日後に発熱、バンドミア、呼吸不全、低血圧が発現し、Jarisch-Herxheimer 反応と考えられ、気管挿管と圧迫が必要となった。4 日後、この患者は人工呼吸器からの離脱に成功したが、さらに 2 週間は BIPAP による断続的な治療が必要であった。

セフトリアキソン投与 1 ヶ月後、可動性は改善し、腰痛は軽減し、BMI は 17.9 に上昇し、眼振は消失した。アルブミン値は 2.3g/dl まで上昇し、肝酵素値は正常化していたが、腹水は持続し、貧血が続いていた。経口コトリモキサゾールによる抑制療法に移行し、治療期間は 1 年間の予定であった。入院リハビリ終了後、患者はプエルトリコに転居し、当院でのフォローアップは行われなかった。

COMMENTARY

本症例は、プエルトリコ出身の患者で、直腸癌が寛解期にあり、重度の体重減少と脱力感を呈した症例である。評価の結果、低アルブミン血症による腹水と蛋白質漏出性腸症、後腹膜リンパ節腫脹が認められ、癌または結核の可能性が示唆された。内視鏡的生検の結果、最終的には眼球筋腫性の不整脈を伴う Whipple 病と診断され、中枢神経系の病変の可能性が懸念された。数週間の ceftriaxone 投与により臨床的には改善したが、患者の病態は Jarisch-Herxheimer 反応により複雑になっていた。

T. whipplei はコピキタスな環境生物である。この細菌は、無症状の人の最大 20% の糞便サンプルで確認されているが、感染症の臨床症状が現れるのは年間 100 万人あたり 1 例のみである。免疫学的変化は活動性疾患への感受性に影響を及ぼす可能性がある。この感染症は男性に多く見られ、一般的にはヨーロッパ系の血統を持つ人に感染する。

ウィップル病では、一般的に関節痛、腹痛、下痢を伴うが、大規模な症例シリーズでは、関節痛と下痢は 70~80% の患者にみられ、腹痛は約 55% の患者にみられることが示唆されている。この疾患の他の特徴としては、体重減少 (患者の 92%)、低アルブミン血症 (91%)、貧血 (85%)、リンパ節腫脹 (60%) などが挙げられる。これらの特徴の多くは、診断前に 6~8 年の期間をかけて発症する。この患者にも認められた、あまり一般的でない所見とし

ては、結核性筋不整脈（患者の 20%）、日光に曝露された部位のメラノーマ（40%）、リンパ節の非壊死性肉芽腫（9%）、腹水（8%）などがある。患者の 50%までが中枢神経系疾患を有する。脊椎炎による腰痛はまれに観察され、典型的には腰椎に影響を及ぼす。

ウィップル病の診断には、PAS 陽性マクロファージの組織学的検査、*T. whipplei*（具体的には 16S リボソーム RNA）の PCR 検査、*T. whipplei* 特異的抗体の免疫組織化学的結合などがあり、ウィップル病の診断には、これら 3 つの検査のうち少なくとも 2 つが陽性である必要がある。PAS 陽性の泡沫状組織球は非特異的な所見であり、組織球性障害や反応性障害、その他の感染症（*Mycobacterium avium* やヒストプラスマ感染症を含む）に見られる。積極的な感染がない場合、細菌のコロニー化により誤診が起こることがある。

ウィップル病の診断は、その希少性と非特異的な症状や徴候が多いため、診断が遅れることが多い。この病気は治療を行わずに放置すると致命的である。血液脳関門に浸透する抗生物質の長期投与でほとんどの患者は治癒する。標準的な治療法は、セフトリアキソンの 14 日間のコース（中枢神経系が侵されている場合はそれ以上のコース）と、トリメトプリム-スルファメトキサゾールの 1 年間のコースである。ある小規模臨床試験では、この治療法を用いて中央値 89 ヶ月で 95%の寛解率を示した（寛解とは、臨床症状の消失、罹患組織の PCR 検査での陰性結果、および十二指腸生検標本におけるマクロファージの正常化と定義される）。101 人の患者は、セフトリアキソンとトリメトプリムスルファメトキサゾールによる治療を受けて 3 年後に再発したが、別の治療レジメン（メロペネム、その後トリメトプリムスルファメトキサゾールを 1 年間投与）を投与した後に寛解が達成された。

トリメトプリム-スルファメトキサゾールの 1 年コースと 3 ヶ月コース（全患者にセフトリアキソンを 14 日間投与した後）を比較した後の試験では、治癒率や再発率に有意な差は認められなかった。中枢神経系疾患に対してトリメトプリムスルファメトキサゾールを用いたドキシサイクリン+ヒドロキシクロロキンの 12 ヶ月間の代替レジメンは、小規模なレトロスペクティブ研究と、セフトリアキソン+トリメトプリムスルファメトキサゾールで効果が得られなかった患者を対象とした小規模な臨床試験で高い治癒率が示されている。しかし、これらのレジメンを直接比較した研究ではデータが不足している。

速やかで顕著な臨床的改善（症状の消失と炎症マーカーの正常化）が見られる患者や、抗生物質治療が有害な影響を及ぼす患者では、より短い治療レジメンが検討される可能性がある。中枢神経系疾患に対するトリメトプリムスルファメトキサゾールを用いたドキシサイクリン+ヒドロキシクロロキンの 12 ヶ月間の代替レジメンは、小規模なレトロスペクテ

イブ研究と、セフトリアキソン+トリメトプリムスルファメトキサゾールで効果が得られなかった患者を対象とした小規模な臨床試験において、高い治癒率との関連が認められている。

この患者で発生した Jarisch–Herxheimer 反応は稀であり、抗生物質治療を開始した後に報告されている。この反応は発熱、低血圧、精神症状、呼吸不全を特徴とし、細菌死時に放出されるエンドトキシンに対する炎症反応に起因している。

ウィップル病の標準的なサーベイランスガイドラインはないが、専門家は治療後 6 カ月と 12 カ月に十二指腸生検を行い、組織学的分析と PCR 検査を行うことを推奨している。サーベイランス生検で PAS 陽性のマクロファージが検出された場合や PCR 検査で *T. whipplei* が陽性であった場合は、代替療法を検討すべきである。生涯にわたる再発率は 30%と以前に報告されていたが、現在の標準的な治療法では、生涯にわたる臨床サーベイランスは依然として慎重であるが、大幅に低いようである。致死的な脳炎に至る神経学的再発がまれに報告されている。再発した患者は、以前に使用されていたものとは異なる抗生物質レジメンで治療すべきである。

今回の症例では、Whipple 病と診断し、適切な抗生物質治療を速やかに開始した結果、1 ヶ月以内に臨床的に顕著な改善がみられたが、その後、患者は経過観察から外れてしまった。ウィップル病の治療を受けたすべての患者は、再発のリスクと、再発が治療されなかった場合には致命的な結果になる可能性があることを認識しておくべきである。また、臨床医と協力して再発に注意を払うことが奨励されるべきである。