

症例は 62 歳男性。既往に転移性非小細胞肺癌(NSCLC)のある方で、3 日間の進行する全身倦怠感、食欲不振、非血行性下痢を主訴に救外を受診した。発熱、悪寒、嘔気、嘔吐、咳、息切れ、腹痛はなかった。Sick contact もなし。

新たな症状を呈するがん患者に対する診断アプローチの 1 つは、がんに関連する診断とがんに関連しない診断の両方を検討することである。がんに関連した診断には、腫瘍自体に関連した合併症（腫瘍効果など）、腫瘍随伴現象、または治療に関連した合併症（免疫抑制や化学療法の毒性による感染症など）の幅広いカテゴリーが含まれる。

転移性 NSCLC のこの患者では、腹膜転移（NSCLC のまれな合併症）で発がん性下痢を伴う場合を除き、脱力感、食欲不振および下痢は、腫瘍の影響に関連しているとは考えにくい。

高カルシウム血症または SIADH による低ナトリウム血症などの腫瘍随伴現象は、NSCLC では一般的であり、脱力感および食欲不振につながる可能性がある。NSCLC（またはその治療）の血液学的影響には、貧血、血栓症、および血栓性微小血管症(TMA)が含まれるが、腹痛や血栓症がなければ、下痢は予期せぬことであろう。脱力感、食欲不振および下痢は、化学療法の毒性または免疫抑制による感染症の症状であることもある。患者がどのような治療を受けてきたかを知ることが重要である。化学療法は一般的に好中球減少を引き起こし、急速に進行する感染症を引き起こしやすいが、免疫療法には他の毒性がある。下痢は、転移性 NSCLC の治療に頻繁に使用されるチェックポイント阻害薬や ALK 阻害薬の一般的な毒性である。チェックポイント阻害薬はまた、大腸炎を含む幅広い自己免疫現象を引き起こすことが知られている。

最後に、患者の症状ががんとは無関係かもしれない。脱力感、食欲不振、および非血行性下痢は、特に頻りに医療機関を受診することや抗菌薬の使用による、ウイルス性または細菌性の胃腸炎や CD 腸炎の徴候の可能性がある。

2 日前、彼は急性期病院で非重症の CD 腸炎と診断された。彼はメトロニダゾールの経口投与を開始したが、翌日から下痢が悪化し、脱力感と食欲不振を伴っていた。過去の既往歴には未治療の C 型肝炎感染症、慢性腎臓病ステージ 3、発作性障害、左肺 NSCLC(腺癌)などがあった。肺癌は 8 ヶ月前に咯血と 3 ヶ月間症状が進行を呈した時に診断された。当時の画像診断では、対側の肺と局所リンパ節、椎体、肋骨、骨盤への転移が認められ、腹部への転移は認められなかった。腹部への転移はなかった。最初にカルボプラチンとパクリタキセルによる治療を受けた。最初の化学療法に部分的に反応がみられた後、末梢神経障害を発症し、12 週前にゲムシタピンに切り替えられた。ゲムシタピンは 10 週間かけて 5 サイクル投与された。最後にゲムシタピンを投与されたのは 2 週間前であった。追加の化学療法や薬物療法は受けていない。喫煙歴は 40 年であったが、癌と診断されて禁煙した。アルコールは飲まなかった。最近の旅行や病気で接触はなかった。薬を服用していなかった。彼はホームレスであったが、地域の家族の元に滞在していた。追加の ROS では直近の出血、発汗、咯血、メレナ、血便、血尿は陰性であった。

ゲムシタピンによる最近の治療は、いくつかの点でこの症状に寄与している可能性がある。第一に、ゲムシタピンは骨髄抑制と好中球減少症との関連性があり、感染性腸炎を引き起こす可能性がある。第二に、ゲムシタピンは貧血、食欲不振、下痢、疲労を引き起こすことが知られている。第三に、ゲムシタピンはまた、貧血を悪化させる原因となる腎障害を引き起こす可能性があり、慢性腎臓病の既往があるため、貧血および腎毒性のリスクが高くなる可能性がある。最後に、ゲムシタピンは、まれに、微小血管症性溶血性貧血、軽度の血小板減少症、および重度の急性腎障害 (AKI) を伴う溶血性尿毒症症候群に似た特徴を有する TMA を引き起こす可

能性がある。加えて、感染性腸炎の悪化は確かに彼の症状を説明することができる。現時点では、転移性疾患であるにもかかわらず、局所的な腫瘍の影響は考えにくい。最後に、免疫抑制がん患者では、複数の問題が同時に発生している可能性があることに注意すべきである。臨床検査では、高カルシウム血症、SIADH、血液学的指標、および腎機能を評価すべきである。初期の臨床検査評価で明らかにならない場合は、癌腫症や大腸炎、チフス、膿瘍、穿孔などの合併症を評価するために腹部画像検査が必要となる。

身体検査では、疲労感が強く、体温 36.8°C、血圧 158/72mmHg、脈拍 88 回/分、呼吸数 16 回/分、酸素飽和度 96%であった。強膜黄疸も結膜充血もなかったが、軽度の結膜蒼白を呈していた。心血管、肺の検査は正常であった。腹部検査では圧痛や臓器肥大を伴わない正常な腸音を示した。鎖骨上、腋窩、鼠径部リンパ節腫脹はなかった。意識と指向性は良好であった。脳神経 II~XII は正常であった。四肢の筋量は低下していたが、局所的な筋力低下はみられなかった。歩行と反射は検査しなかった。

初期の臨床検査では白血球数は 5.5K/mm³、ヘモグロビン 5g/dL (1ヶ月前のヘモグロビンは 10.1g/dL)、血小板数 20K/mm³ (1ヶ月前の血小板数は 246K/mm³) であった。Cr は 3.9mg/dL (ベースラインは 1.8mg/dL)、BUN は 39mg/dL であった。Na 137mEq/L、K 4.2mEq/L、Cl 105mEq/L、炭酸水素 22mEq/L、TSH 0.9mU/L であった。

TP 4.9g/dL、Alb 2.1g/dL、ALP 60IU/L、ALT 17IU/L、AST 60IU/L、D-Bil 0.2mg/dL、T-Bil 0.5mg/dL であった。胸部 X 線検査では浸潤影は認められなかった。

患者の臨床検査では、重度の急性増悪した慢性貧血、急性血小板減少症、AKI を含むいくつかの重要な新知見が明らかになったが、急性失血の臨床的証拠はなかった。これらの変化は、同時期の一部である可能性もあれば、複数の独立した障害である可能性もある。最も緊急の優先事項は、TMA の評価であり、その多くは診断と迅速な治療を行わなければ致命的なものである。これには、TTP、DIC、atypical HUS が含まれる。末梢血塗抹のマニュアルレビューは、断片化された赤血球(分裂細胞)を評価するために再度必要とされる。その後、血管内溶血を確認するための補助的な検査として、遊離血漿 Hb と LDH の測定がある。さらに、血管内溶血では、ハプトグロビンが枯渇しており、尿検査では赤血球を伴わないヘム陽性尿を示すはずである。この場合、患者の Bil 値が正常であることは溶血に反する。しかし、Bil の上昇は、Bil を結合して排泄する肝臓の能力、赤血球のターンオーバーの相対的な程度、および溶血の種類に応じて、溶血性貧血に多様に存在する。血管内溶血の患者では、Hb が網内系に到達すると、管内で抱合を受けた非常に少ない Hb が尿中に直接失われる。この結果、Bil 値が正常となる。血管内溶血のより特異的な指標は、目視検査でのピンク色の血漿(一般的に溶血性輸血反応の評価の一環として血液バンクで行われる)や、血漿遊離 Hb の測定、尿中 Hb の検出などが挙げられる。

微小血管症性溶血性貧血 (MAHA) が除外される場合は、これらの検査値異常の他の原因を考慮すべきである。出血は貧血の最も一般的な原因であり、血小板減少症は患者が出血しやすい。しかし、この患者には出血の証拠がなく、このような急激な急性貧血は出血だけでは起こりにくい。貧血と血小板減少の併発は、化学療法や腫瘍浸潤による骨髄毒性の証拠である可能性がある。骨髄浸潤があった場合、環状赤血球と初期の骨髄腫の形態を伴う白血球様の特徴が末梢スミアで典型的には見られる。ITP と AIHA、または EVANS 症候群の併発も考慮すべきである。AIHA は、末梢塗抹上の球状細胞、LDH の上昇、直接抗体検査(DAT)の陽性により示唆される。

AKI については、下痢をしており、腎前性高尿素窒素症や急性尿細管壊死を起こす可能性がある。正式な尿検査を行うことで、前腎性および腎実質性疾患の有無を評価することができる。TMA は良性の尿沈渣で腎実質障害を引き起こす可能性がある。BUN/Cre は上昇していないが、栄養失調の患者では、腎前性高尿素窒素症を示さないことがある。潜在性 TMA を他の原因から鑑別するためには、血液塗抹検査、凝固検査、溶血の評価(遊

離ヘムの尿検査や腎実質性疾患の証拠を含む)が必要である。

尿検査では、琥珀色の希薄な尿を示し、白血球、赤血球、蛋白、円柱は認められなかった。潜血陽性、ビリルビンとヘモジデリンは陰性であった。LDHは1,382 IU/Lで、ハプトグロビンは測定不能の低値であった。フェリチンは2,267 ng/mL、血清鉄は57 mcg/dL、TIBCは241 mcg/dL、トランスフェリンは162 mcg/dLであった。網赤血球は6%(網赤血球指数0.86)であった。ビタミンB12値は正常であった。DATは陰性、PT-INRとaPTTは正常であった。フィブリノーゲンは287mg/dL、Dダイマーは5,095ng/mLであった。

尿検査では、血管炎や糸球体腎炎を示唆する活動性のある沈渣は認められない。腎障害は遊離ヘモグロビンによる腎毒性か、微小血管血栓症によるTMAの一部である可能性がある。尿が希薄であるため、腎前性高尿素窒素症の可能性は低い。ヘモグロビン尿、LDHが非常に高く、血清ハプトグロビンが検出されないことから、明らかに急性の血管内溶血が起こっていることが示唆される。慢性的な血管内溶血では尿中ヘモジデリンが腎尿細管に沈着して陽性となるため、溶血は急性と考えられる。自己免疫性溶血性貧血は、DAT陰性のため、可能性は非常に低い除外することはできない。

この症候群は、急性貧血から、非免疫性血管内溶血、急性血小板減少症、およびヘモグロビン尿と淡泊な尿沈渣を伴うAKIを合併した急性貧血へとさらに洗練される。この時点で、血管内溶血と腎障害は同一的な診断の一部となりうる。しかし、これでは患者の血小板減少を説明することはできず、TMAが一連の所見を説明する最良の方法であることに変わりはない。MAHAの証拠があれば、ADAMTS13の活性検査で確認される、後天性TTPの推定診断に基づいて血漿交換を緊急に行うことになるため、末梢血塗抹標本の再検討が緊急に必要である。ほとんどのTMAは支持療法のみで治療されている。しかし、TTPとatypical HUSには、血漿交換と抗補体療法といった病気の流れを止めてしまう様な治療介入が必要である。致命的な自然経過と血漿交換による介入の両方を考慮すると、TMA患者はADAMTS13欠乏が確認されるか否定されるまで、緊急に血漿交換による治療を受けるべきである。この時点で除外できるTMAの一つにDICがある。急性および慢性型のDICは、ほぼ普遍的にMAHA、血小板減少症、低フィブリノーゲン血症を含む消費性凝固障害を引き起こす。

MAHAを除外した場合は、血管内溶血の他の原因を、並行して発生している可能性のある血栓性血小板減少症の原因とともに考慮すべきである。血管内溶血は、主に赤血球に関連した病因か、あるいは赤血球が全身疾患の中で関係がないかどうかによって、さらに鑑別することができる。RBC障害には、遺伝性球状赤血球症やRBC酵素異常症(G6PD欠損症)のようなRBCの脆弱性に影響を与える症候群が含まれるが、これらは血小板減少症の原因とはならない。例外の1つは、後天的な膜欠損疾患である、PNHであり、この場合、赤血球および他の血球細胞は、補体を介した溶血に影響を受けやすくなる。血球細胞膜に分裂細胞が欠落している場合は、末梢血フローサイトメトリーによるPNHの検査を検討すべきである。

血管内溶血を引き起こす全身疾患には、重度の火傷(赤血球への熱損傷)、"march hemoglobinuriaや機械的心臓弁による赤血球外傷、

Rh免疫グロブリン投与や寒冷凝集素症、ABO不適合輸血などの免疫(抗体介在性)溶血、そして、マラリア、バルトネラ症、バベシオシスなどの赤血球内寄生を含む感染症や、リーシュマニア症、*Clostridium perfringens*、*Haemophilus influenzae B*などの赤血球の脆弱性を誘導する感染症などがある。

追加の病歴を検討したところ、この患者は血液製剤の投与を受けたことはなかった。過去の入院中にヘパリンの投与を受けたことはあったが、血栓症の既往歴はなかった。ダニへの曝露の既往歴はなかった。末梢血塗抹が採取され、血液病理学者による検討が行われた。その結果、分裂細胞や球状細胞は認められなかったが、耐熱奇形赤血球症が証明された。

血液塗抹は鑑別をさらに狭めるのに役立つ。分裂細胞がないため、TMAの可能性ははるかに低く、血漿交換は緊急には必要ない。鑑別には薬物誘発性TMA(ゲムシタピンはTMAの原因としてよく知られている)も含まれており、がん関連TMAはまだこれらの所見を引き起こす可能性があるが、血漿交換を行っても予後の改善にはつながらない。後天性(免疫性)TTPは、患者が支持療法で改善しなかったり、神経症状を発症したりしない限り、非常に考えにくい。同様に、非定型(補体駆動型)HUSは、腎不全が支持療法で改善しなかった場合にのみ考慮される。

血液塗抹では、耐熱奇形赤血球症の驚くべき所見が見られる。耐熱奇形赤血球症とは、典型的には熱損傷やまれな赤血球膜の構造的欠陥で見られる赤血球の形状の変化のことを指す。遺伝性耐熱奇形赤血球症は非常にまれな疾患であり、慢性的な過増殖性、代償性貧血、および時折起こる溶血性の危機が特徴である。これらの危機は、脾臓肥大、網状赤血球症、および黄疸を伴うビリルビン上昇を伴う。患者に同様のエピソードの既往歴がないため、血液塗抹の変化は遺伝的な原因によるものではなく、また、明らかに熱傷(すなわち、重度の火傷)によるものでもない。薬物誘発性TMAや重度の細菌血流感染症(最も一般的なのはグラム陰性桿菌)で、耐熱奇形赤血球症はまれに報告されている。この患者はゲムシタピン(薬剤誘発性TMAの原因として知られている)を投与されており、最近感染症(*C. difficile colitis*)と診断されたが、いずれもこのまれな血液塗抹所見と関連している可能性がある。これらの症候群はいずれも支持療法と今後のゲムシタピン投与の回避によって治療される。

充填赤血球の輸血は、重篤な貧血と疲労の症状を考慮して指示されている。心内膜炎の疑いがある場合には、寒冷凝集素やPNHの検査、心エコー検査を行うべきである。彼が重篤な病気、無尿、または脳症になった場合、TMAとヘモグロビン介在性AKIの治療のために血漿交換は考慮すべきである。耐熱奇形赤血球症は、薬剤誘発性のTMA、重度の

C. difficile colitis、または潜伏感染の結果と考えるべきである。

この患者には充填赤血球が輸血された。TTPのような急性TMAが懸念されたため、血液病理学者と血液内科・腫瘍内科チームの両方が末梢血の形態を緊急に再検討した。積極的な体液蘇生が行われ、3Lの乳酸リンゲル液を静脈内投与された。心エコー検査では弁膜症異常は認められなかった。重度の血小板減少のため腎生検は禁忌であった。

最近確認された*C. difficile*腸炎と末梢塗抹標本上での耐熱奇形赤血球症の所見から、全身性*C. difficile*感染による毒素介在性血管内溶血が主要な診断となった。*C. difficile colitis*は経口メトロニダゾールによる治療が不十分であったため、メトロニダゾールの静脈内投与に加え、バンコマイシンの経口投与による積極的な*C. difficile*治療が開始された。メトロニダゾールの静脈内投与は、Creの上昇、画像上の重症の腸炎の存在、*C. difficile*や毒素の血流へのtranslocationのリスクを考慮して行われた。

その後3日間で、患者の血小板数は正常化し、Hb、Cre、疲労感が改善した。血液培養は陰性のままであった。抗生物質による患者の急速な改善は、全身性*C. difficile*感染による毒素介在性溶血との最終診断を裏付けた。退院後のフォローアップ検査では、Hbは以前のベースラインに戻り、溶血の再発は起こらなかった。ゲムシタピンは溶血性貧血の原因の可能性があると考えられ、NSCLCの更なる治療を継続しなかった。

Commentary

疲労を呈するがん患者を評価する際には、医師は潜在的な原因を広範に考慮すべきである。鑑別には、悪性腫瘍に直接関連した病因、腫瘍随伴現象、治療に関連した合併症、およびがんとは無関係の疾患を含めるべきである。さらに、がんで使用される薬剤の数が増加しているため、医師は詳細な薬剤歴を聴取し、主な副作用に

注意しなければならない。これらの情報をもとに、疲労の原因を探りながら、的を絞った診断を行うことができる。

臨床検査で重篤な貧血が明らかになった場合、医師は緊急の管理が必要となる可能性のある疾患を考慮しなければならない。貧血は赤血球産生量の減少によって引き起こされることがあり、明らかな出血がない場合の急性貧血は溶血を示唆している。さらに、LDH 上昇と低ハプトグロビンの組み合わせは、溶血性貧血にかなり特異的なものである。溶血性貧血と考えると、DIC および TMA 症候群(TTP のような)を考慮する必要がある。溶血性貧血と AKI の組み合わせは、医療緊急事態を示す可能性があり、医師は鑑別を狭めるのに役立つ緊急の末梢血塗抹を取得すべきである。

血液塗抹標本に分裂細胞がないことは、TTP や HUS を除外するものではないが、これらの診断に反することを強く指し示している。注意すべきは、末梢血塗抹の適切かつタイムリーな評価を確実にするために、血液病理科および血液内科専門医との相談は行われるべきである。

本症例では、血液塗抹により、非常にまれな耐熱性奇形赤血球症が認められた。予期せぬ結果は、特に患者の広範な症状や臨床検査値の異常に関連しているため、病歴の広範な見直しを促すべきである。後天性耐熱奇形赤血球症は、高熱傷害(熱傷患者に見られる)、薬剤誘発性 TMA、細菌性血流感染症(主にグラム陰性毒素と *Clostridioides* 感染症)にのみ関連することが知られている、非常に特異的な所見である。

ゲムシタピン誘発性 TMA は、短期または長期の薬物使用に伴って発症することがあり、TTP との鑑別は困難である。TTP とゲムシタピン誘発性 TMA のいずれも、血小板減少、溶血性貧血、血液塗抹標本上の分裂細胞を引き起こす可能性があるが、後者の方が TTP よりも急性腎障害を引き起こす頻度が高い。また、ゲムシタピン誘発 TMA では、ADAMTS13 活性の重度の低下がみられないことがある。腎生検で薬物誘発性 TMA を確認することができたが、この症例では血栓症のため禁忌とされた。この副作用が疑われる場合は、ゲムシタピンの投与を再開すべきではない。

C. difficile 感染症の罹患率が継続的に上昇していることを考えると、医師は、*C. difficile* 感染症が腸外疾患を引き起こす可能性があることを認識しておく必要がある。稀ではあるが、これらの腸外合併症は死亡リスクが高く、腸の損傷や炎症の既往歴があり、血流感染症を併発している人に多く見られる。本症例では、*C. difficile* が溶血に関与している可能性を考慮すると、この患者の低血球数と溶血は、*C. difficile* 感染症のより積極的な治療と同時に改善された。この患者の血液培養は陰性であったが、*C. difficile* は培養が難しいことで知られている。これまでの症例報告で、*C. difficile* は血管内溶血と関連しており、不運にも非常にまれなこの疾患を患っていた可能性が示唆される。

この症例は、患者の診断の道りを根本的に変えるような新しい情報が診断のポイントとなった優れた例である。本症例では、末梢塗抹上に耐熱奇形赤血球が検出されたことで、鑑別診断を変更することになった。このようなピボットは、問題の表現が根本的に変化したために、ケアチームが鑑別診断を中断して再考する原因となる「驚き」であることが多い。この患者の予期せぬ熱烈な発見は、彼の効果的な治療と回復につながったピボットポイントを提供した。

Key teaching points

- ・症状のあるがん患者を評価する際には、腫瘍の後遺症、腫瘍随伴現象、治療上の合併症などを考慮しなければならない。
- ・溶血性貧血は、特に AKI を伴う場合には、生命を脅かす緊急事態を表す可能性があり、緊急に末梢血塗抹評価を必要とする。
- ・後天性の耐熱赤血球症は、熱傷害、薬物誘発性 TMA、および細菌毒素媒介性溶血にのみ関連することが知られている特異的な所見である。