

腰痛の発生

67歳の男性がコネチカット州のかかりつけの医師のもとに、1週間前から、横になると悪化する痙攣のような腰背部痛を訴え受診した。3か月間の意図的な食生活の改善と運動をしており疲労感や10kgの減量が見られた。発熱、悪寒、寝汗、脚の脱力感や感覚異常、鞍部の麻酔、尿失禁や便失禁などはなかった。

成人の腰痛は機械的な原因であることが多い。この患者に気になる神経学的症状はないが、(意図的ではあるが)疲労感とそれに伴う体重減少の大きさから、感染症、炎症性疾患、または癌の心配がある。注射薬の使用やその他の感染リスク、免疫不全状態、患者や家族の癌歴などを評価するため、さらなる評価が必要である。

この患者は1年前に鼠径ヘルニアの手術を受け、10年前に盲腸の手術を受けていた。幼少時から心雑音があり、8ヶ月前の経胸壁心エコー図では正常な弁が確認された。毎日81mgのアスピリンを服用していた。薬物アレルギーは無く、喫煙、飲酒、薬物注射もしていなかった。母親が大腸癌、父方の叔母が骨髄腫だった。50歳から定期的に大腸内視鏡検査を受けており、最近では受診1カ月前に受けていたが異常はみられていなかった。以前は塗料製造業を営んでいて、そこで事務作業を行っていたが現在は退職している。コネチカット州に住んでおり、夏には森の中でハイキングを楽しんでいたが、虫に刺された記憶はなかった。

最近の大腸内視鏡検査が陰性であることから、大腸癌の可能性は低いと考えられる。鼠径ヘルニアは、腰痛として現れることがあるが、治療後再発の可能性は低い。心エコー図が正常であるにもかかわらず心雑音が発生する場合は、血流雑音が考えられる。ライム病、バベシア症、アナプラズマ症は、ニューイングランドで暖かい時期に流行しており、患者のハイキング歴を考慮する必要がある。

診察の結果、患者の体温は36.8°Cで、その他バイタルサインは正常だった。BMIは26.4であった。心尖部に収縮期雑音が聴取されたが、これは過去の検査と同様の所見であった。脊椎の触診で圧痛はなく、両膝の深部腱反射は2+であった。脾臓は吸気時に肋骨縁の下に触知された。頸部、腋窩、鼠径部のリンパ節腫脹は認められなかった。

心尖部での収縮期の雑音は、通常、僧帽弁を示唆している。この患者の場合、雑音の性質が長年にわたって変化していないことと、以前の心エコー図が陰性であったことから、臨床的に重要な弁膜症の存在は否定されている。脾臓の触知は、門脈圧亢進症、浸潤性疾患、溶血性疾患による脾臓肥大を示唆している。脾臓肥大については、血液疾患、リウマチ性疾患、浸潤性疾患、あるいは真性多血症で発症する脾臓梗塞のように脾臓が背とても大きく肥大する場合には背中の痛みを引き起こす可能性がある。

ヘモグロビン値は 10.5g/dl、平均赤血球容積は 94fl、血小板数は 137,000/立方ミリ。白血球数は 4600 個/立方ミリメートルで、鑑別は正常だった。クレアチニン値は 1.33mg/dl (118 μ mol/L)、カルシウム値は 8.1mg/dl (2.0mmol/L)、アルブミン値は 2.9g/dl、総蛋白値は 7.0g/dl (正常値 6.6~8.7)、計算グロブリン値は 4.1g/dl (正常値<3.1) だった。アミノトランスフェラーゼ値、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、d-ダイマー値、フィブリノゲン値は正常だった。血清鉄濃度は 70 μ g/dl (12.5 μ mol/L) (正常値は 60~179 μ g/dl (10.7~32.1 μ mol/L))、総鉄結合能は 206 μ g/dl (36.9 μ mol/L) だった。(正常値は 250~450 μ g/Deciliter (45~81 μ mol/L))、フェリチン値は 929ng/ml (正常値は 20~370) だった。乳酸脱水素酵素は 287U/L (正常値 118~242)、ハプトグロビンは 10mg/dl 以下 (正常値 30~200) だった。網状赤血球生成指数は 0.8。直接クームス試験は陰性だった。末梢血塗抹標本では、球状赤血球やシスト細胞を含まない低色素性赤血球が認められた。

血清鉄分濃度の正常値、総鉄結合能の低下、フェリチン濃度の上昇は炎症性貧血と一致しており、慢性感染症、自己免疫疾患、あるいは癌の可能性もある。乳酸脱水素酵素値の上昇とハプトグロビン値の低下は溶血を示唆している。バベシア症やロッキー山紅斑熱は、溶血、血小板減少、脾臓肥大を引き起こす可能性がある。溶血と血小板減少の組み合わせは、播種性血管内凝固症候群を懸念させるが、凝固検査が正常であることから、この疾患の可能性は低いと考えられる。アルブミン値が低いのは、泌尿器系や消化器系の損失、栄養失調、あるいは全身性疾患によるものと思われる。グロブリンギャップの上昇は、血清アルブミン値を総タンパク値から引いたものであり、多発性骨髄腫が疑われ、それによって貧血、腎障害、症状が説明できる。

血清蛋白質の電気泳動ではガンマグロブリンが 1.87g/dl (正常値は 0.7~1.5) で、ガンマ領域の異常なバンドが 1 本あり 0.7g/dl だった。血清の免疫固定法では、モノクローナルな IgM カップバンドが認められた。24 時間尿の免疫固定法では、モノクローナルな遊離カップ軽鎖といくつかの弱い遊離ラムダ軽鎖が認められた。免疫グロブリンの定量的評価では、IgG が 1700mg/dl(正常値 700~1600)、IgM が 269mg/dl(正常値 40~230)、IgA が 257mg/dl (正常値 70~400) だった。血清遊離軽鎖を測定したところ、カップ値が 9.35mg/dl (正常値 0.33~1.94)、ラムダ値が 5.99mg/dl (正常値 0.57~2.63)、カップ：ラムダ比が 1.56 (正常値 0.26~1.65) だった。バベシア、アナプラズマ、エールリヒアの血液塗抹標本は陰性。骨格検査では、右上腕骨と左大転子に隆起が認められ、溶解性病変の可能性が懸念された。

患者の臨床検査では、血清と尿中にモノクローナル IgM カップ蛋白が認められ、血中の定量的 IgM レベルも上昇していた。血清中のカップ軽鎖とラムダ軽鎖が上昇しているが、カップとラムダの比率は正常であり、尿中のラムダ軽鎖が多数あることから、ポリクローナルガンモパチーであることがわかった。IgM モノクローナルガンモパチーとポリクローナルガンモパチーの組み合わせは、自己免疫疾患、リンパ腫、または C 型肝炎などの慢性感染症から生じる混合クリオグロブリン血症で見られることがある。

来院から2週間後、患者は血液内科医による評価を受け、骨髄生検を受けた。その結果、正常細胞の骨髄に、10~13%の細胞性を構成するポリクローナル・プラズマ細胞が認められたが（正常値は2~3%）、骨髄腫やその他の癌の所見は見られなかった。胸部、腹部、骨盤のCTスキャンでは、脾臓の肥大（14.9cm）が認められたが大きなリンパ節腫脹はなかった。全身の骨格検査と胸椎および腰椎の磁気共鳴画像（MRI）では、溶解性の骨病変は認められなかった。抗核抗体検査は陰性だった。リウマトイド因子は20.9IU/mlだった（正常値は15.9以下）。クリオグロブリン検査は不明確だった。

骨髄生検とパラプロテイン検査により、不明瞭な単クローン性高ガンマグロブリン血症と診断された。リウマトイド因子検査の陽性は、ポリクローナルIgG抗体に特異的なモノクローナルIgMタンパク質の存在を示しており、関節リウマチ、混合型クリオグロブリン血症、またはその他の自己免疫疾患で生じることがある。クリオグロブリン検査は、採血管を37.0°Cに予熱し、検査室に迅速に手渡しする必要があるため、偽陰性になりやすい。この患者のクリオグロブリン標本がどのように取り扱われたかは不明であるため、不明確なクリオグロブリン検査とリウマトイド因子検査の陽性結果の組み合わせは、混合クリオグロブリン血症を示唆する可能性がある。

初診から3週間後、患者の前下肢に直径3~6mmの触知可能な数百の紫斑病変を伴う発疹が発症し、臀部にまで及んだ（Figure 1）。血小板数は74,000/立方ミリメートルまで減少した。ヘモグロビン値は9.5g/dlまで低下した。

成人の触診可能な紫斑は、混合型クリオグロブリン血症と関連して起こることがあり、この疾患は典型的なMeltzerの3つの症状（触診可能な紫斑、疲労、関節痛）を呈する。また、抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性または陰性の小血管性血管炎も原因のひとつである。血小板減少症自体が紫斑病の原因となることもあるが、一般的には血小板数が50,000/立方ミリメートル以下の場合に発症する。貧血と血小板減少の進行は非常に厄介であり、迅速な評価が必要である。

その後数週間にわたり、多数の追加検査が行われた。ヒト免疫不全ウイルス感染症、B型肝炎、C型肝炎の血清学的検査は陰性だった。EBウイルスの血清検査では、ウイルスキャプシド抗原IgGとIgMが陽性で、核抗原IgGは陰性、EBウイルスのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査は陰性だった。サイトメガロウイルスとパルボウイルスの血清学的検査では、IgM抗体が陽性で、PCR検査は陰性だった。肺炎マイコプラズマのIgM検査は陽性だった。C3補体値は55mg/dl（正常値81~145）、C4補体値は21mg/dl（正常値16~39）だった。赤血球沈降速度は毎時66mm（正常値は0~25）、CRP値は118.4mg/L（正常値は0.1~3）だった。ANCAのスクリーニングは陰性でした。右大腿部の皮膚生検では、赤血球の浸出、血管壁のフィブリノイド壊死、および管内微小血栓の可能性を伴う微小血管プロセスが認められた（Figure 2）。

PCR 検査が陰性で IgM 血清検査が複数回陽性であることは、血清検査が偽陽性であることを示唆している。これは、リウマチ因子の活性化、あるいは他の基礎的な自己免疫過程、感染症、または癌に起因する可能性がある。C3 補体値の低下と C4 補体値の正常化は、逆のパターンを示す混合型クリオグロブリン血症の典型的な所見ではなく、遺伝性の補体欠損か、様々な感染症や非定型溶血性尿毒症症候群、C3 系球体症などで起こる代替補体カスケードの活性化を示唆している。皮膚生検の結果は、微小血管障害を示唆しており、基礎疾患である感染症、出血、または血管閉塞性疾患を示唆していると考えられる。

初診から 8 週間後、発熱と労作性呼吸困難が出現し患者は入院した。来院時、体温は 100.3° F (37.9° C)、血圧は 101/54mmHg、心拍数は 100 回/分、呼吸数は 17 回/分、SpO₂ は 94% だった。診察の結果、脛部に広範な紫斑、脚部に浮腫が認められ、さらに、通常の雑音とは異なる Grade3/6 の全収縮期雑音が、現在、心前部から左腋窩にかけて聴取された。

腋窩まで聞こえる全収縮性雑音は僧帽弁閉鎖不全症を示唆しており、新しい症状である。発熱、貧血、血小板減少、脾腫、リウマトイド因子とクリオグロブリン検査の陽性、炎症マーカーの上昇、血管閉塞性皮膚病変の可能性などを総合すると、感染性僧帽弁による感染性心内膜炎の可能性が高い。

12 時間以上の間隔をおいて採取された 2 組の血液培養は、バンコマイシンに耐性のある乳酸菌種に陽性だった (最小発育阻止濃度, 1ml あたり 256 μg 以上)。経胸壁心エコー図では、両僧帽弁尖の肥厚を伴う後僧帽弁尖のフレイルと重度の僧帽弁逆流が認められ、左心室収縮機能は 70%、左心室内収縮末期径は 3.3cm (男性の正常値は 2.5~4.0)、左心室拡張末期径指標 (拡張末期径 (cm) を体表面積 (m²) で割ったもの) は 3.2 (正常値は 2.2~3.0)、右心室収縮期圧は 74mmHg だった。経食道心エコー図では、重度の僧帽弁逆流を伴う粘液腫性僧帽弁、後部僧帽弁尖の過度の脱出、移動性エコーデンシティを含む P3 のフレイルが認められた (Figure 3)。脳の MRI では、複数の急性塞栓性梗塞が認められた。腰椎の MRI では、脊椎粘膜炎やその他の感染性合併症の証拠はなかった。さらに質問したところ、患者はプロバイオティクスを使用していないと答えた。

患者はアンピシリンの静注で治療され、血液培養では 2 日以内に消失した。また、うっ血性心不全の為にフロセミドが投与されたが病態は悪化し、入院から 3 週間後に僧帽弁の生体弁置換術が行われた。本来の僧帽弁には、後尖に大きな植生があり、後尖はほぼ完全に破壊されており、小さな植生とグラム陽性桿菌を含む壁側血栓が見られた (Figure 4)。術後 4 週間は抗生物質の点滴を続けた。退院時には腰痛と貧血は解消していた。

【考察】

今回の症例では、心雑音のある高齢の男性が背中痛みと体重減少を呈し、貧血、血小板減少、グロブリンギャップの上昇、自己抗体検査の陽性、脾臓肥大、骨格画像の透視などの所見を示した。初期の検査では、血液疾患やリウマチ性疾患の可能性が指摘された。その後、紫斑病、発熱、雑音の進行が見られたため、乳酸菌による僧帽弁心内膜炎と診断された。8ヶ月前の経胸壁心エコー図では明らかではなかったが、粘液性弁膜変性が認められたことと、長年の心雑音の特徴と部位から、感染性心内膜炎の既往の危険因子として僧帽弁逸脱の可能性が示唆された。

感染性心内膜炎の診断が遅れると、心不全のほか、歯槽周囲膿瘍、糸球体腎炎、脳卒中を引き起こす敗血症性塞栓などの合併症を引き起こす可能性がある。この患者の場合、血液培養が早期に行われていれば、診断が早く確定し、合併症を回避できたかもしれないが、発熱がなく長年心雑音に明らかな変化が見られなかったことや、数か月前の心エコー図が正常であったことから、診断は遅くまで出来なかった。

感染性心内膜炎は、原因菌、感染した弁、基礎となる弁膜症、心臓機器の有無、宿主の危険因子に基づいて分類される。修正デューク基準は、決定的な感染性心内膜炎に対して80%の感度と特異性を示し、感染性心内膜炎の可能性に対しては100%に近い感度を示す。発熱は基本的な症状だが、特に高齢者、過去に抗生物質を使用した患者、黄色ブドウ球菌やビリダンス連鎖球菌以外の菌による症例では、発熱がないこともある。過去数十年にわたり、感染性心内膜炎の発生率は高齢者に偏っている。これは、寿命の延長、変性弁疾患の発生率と人工弁の使用の増加、リウマチ性心疾患の発生率の減少によるものである。しかし、筋骨格系の症状が加齢やリウマチ性疾患によるものと考えられたり、雑音が既往の弁膜症によるものと考えられたりするため、高齢者の3分の2以上が誤診される。

感染性心内膜炎では、ポリクローナルガンモパチー、クリオグロブリン検査陽性、低補体血症など免疫活性化の非特異的な検査所見がよく見られる。リウマトイド因子、ウイルスIgM抗体、性病の検査で陽性となるのは、循環する免疫複合体が原因である可能性があり、症状が4週間以上続く患者、右心の心内膜炎、または関節痛、脾臓肥大、ロス斑、血小板減少症等の血管外症状がある患者に多く見られる。脊椎やその付近に感染が広がっていない患者の背中痛みは免疫複合体の沈着による微小塞栓症や梗塞が原因である可能性がある。

今回の症例では、心不全で早期心臓手術の適応となった。感染性心内膜炎の患者におけるその他の手術適応としては、大きく可動性のある疣贅や膿瘍の存在、真菌や薬剤耐性の高い菌の感染、血液培養が陰性にならない時、抗生物質治療を受けている間に塞栓症の再発や疣贅の巨大化が見られる時などが挙げられる。抗生物質の選択と治療期間は、特定の病原体、抗菌薬の感受性、人工物の有無によって決定される。標準的な治療は、6週間の静脈内投与である。弁膜症の手術を受け培養が陽性の患者は、手術日から6週間の抗生物質投与が推奨される。摘出された弁のグラム染色で見られる細菌は死滅した微生物であることが多く、

培養が陽性でなくても抗菌治療を延長すべきであるということではない。

Lactobacillus 種は正常な腔、胃腸、および口腔内細菌叢の一部だが、常在菌あるいは病原体としての役割については議論されている。乳酸菌による感染性心内膜炎はまれで、主に僧帽弁を侵し、免疫力の低下、心臓の構造的疾患、歯科治療に関連している可能性がある。まれに大腸内視鏡検査に関連して発症することがあり、プロバイオティクスの使用に関連した症例もいくつか報告されている（ただし、大腸内視鏡検査は一般的に抗菌予防を必要としない）。この症例のように、乳酸菌感染性心内膜炎の患者の約 40%は発熱がなく、3分の1は体重減少がみられる。

この症例は、乳酸菌のような低病原性細菌による感染性心内膜炎の症状がしばしば長期化し、陰性化することを強調するとともに、症状や検査所見が一致する患者ではこの診断を検討する必要があることを示している。