

錯乱状態と典型例による拘束 臨床的推論に関する考察

このシリーズでは、順次提示される臨床情報(太字)に対して、臨床医が診断アプローチ(通常のテキスト)を即興で論じる。診断推論の工程についての追加の解説(イタリック体)がこの議論の中に挟み込まれている。

85 歳男性が救急外来に錯乱状態の評価のために彼の娘の付き添いで運ばれてきた。娘は、3 か月前から男性に電話するたびに少し被害妄想がみられ、先週彼が迫害されているような発言、例えば「私は荷造りを全て終えた。彼らが私を捕まえにやってくる。」などを言い始めた」と指摘した。

発症日に、娘は電話で患者と連絡をとれなかったため家に行くと、患者はリビングにひっくり返った家具に囲まれて座っており、「私はどこにいるか分からない」と発言した。

この症例は高齢男性の 3 か月前から進行する被害妄想、見当識障害、錯乱状態を表している。

初期鑑別診断としては、薬の副作用、薬物中毒、摂食、神経梅毒などの無痛性の中枢神経系感染症、そして稀な自己免疫性疾患、傍腫瘍性脳炎、プリオン病などの急速進行性の認知症など多岐にわたる。

85 歳の患者において、原発性の精神障害やけいれん発作を新規に診断するのはかなり考えにくい。

彼の状態や最近起こった何らかへの曝露、摂食、薬剤変更について知るために、彼の娘、他の医師、薬剤師から追加の情報を聴取し、詳細な既往歴を集めることが重要と考える。

より詳しく身体診察をすることで彼の意識状態、注意、遂行機能の不足状態を捉えることや、巣症状を見つけることは鑑別診断を絞る助けになるだろう。

この議論は患者の症状の中で顕著なものについて述べた一文のまとめ、典型的には誰が患者であるか、症状の時間的進行性、症例の中でカギとなる臨床所見を述べた問題提起の提示から始まる。適切には、議論は病歴を医学的に分類した修飾語(semantic qualifier)として "progressive" を症状の進行を表すのに使う。semantic qualifier、鑑別診断のために患者症例の情報を集めるのに役立つ記述的かつ抽象的な用語は、専門的な診断家たちからより頻繁に使われている。臨床情報を問題表現として構成し、この症例提示のために分類用語を使うことで、臨床診断過程の大切な段階の準備ができる。既知の教科書的な疾患像と患者の症状を比較し、対比して考えるという段階である。

疾患像は病気や診断のための既往歴や検査結果の体系や心的表現である。

患者の既往歴は1年前にステントを入れた冠動脈疾患、ワーファリンで加療中の心房細動、甲状腺機能低下、クレアチニン 1.9mg/dL の慢性腎臓病があった。彼は大腸内視鏡検査を受けたことは無い。家族歴は、彼の母に妄想症状が特徴的な統合失調症があった。彼はアトロバスタチン、アスピリン、カルベジロール (α, β 遮断薬)、フロセミド、レボチロキシン、チアミン、そしてワーファリンを服用している。

患者は二人の娘がいるが一人暮らしであり、発症の2週間前まではまだ運転をし、お金を支払い、商店に行き、自炊をしていた。煙草や、他薬物の服用はない。彼は過去に大量の飲酒がみられたが、もう何年も飲酒していないと記載されている。

追加の病歴により、2週間前までは機能的に自立生活していた患者の急な変化であると分かった。彼の急な症状変化は新規の病気または過去に発見されていなかった疾患の急速な悪化を示唆する。私はまた彼の腎臓、心臓病と、AF と、CHADS₂ VASc スコアが少なくとも 3 (age > 75 2 点, Vascular disease 1 点か?) であるという脳梗塞のリスクファクターを認識した。彼は抗凝固剤を服用しているが、小さい脳塞栓の頻発による血管性認知症は可能性として残っている。より稀な脳炎については、傍腫瘍性脳炎は小細胞肺癌において最も頻度が高いが、非喫煙者は年間小細胞肺癌罹患者のたった 2.5% しかおらず、この診断は否定的である。

アルコール依存症の病歴は、彼の臨床症状を説明するような、酩酊症状や離脱症状をとともなう依存症の再発の可能性や、ウェルニッケコルサコフ脳症の疑いを示唆した。しかしながら、ウェルニッケコルサコフ症は典型的には発症はより緩徐であり、短期記憶障害を示し、妄想症状や行動変化よりも、作話症状を示す。

彼の服薬歴には抗コリン薬や、抗ヒスタミン薬などの高齢者の意識障害を良く引き起こす原因がない。定期的でないレボチロキシン使用は意識障害や倦怠感を伴う甲状腺機能低下症状をにつながる可能性があるが、この新規の妄想症状についての説明にはならない。

彼の母親の妄想症状の特徴的な統合失調症は興味深く、妄想性統合失調症や精神病的特徴を伴ううつ病の可能性が、私の鑑別診断の中において、もし彼の年を考えないとすれば、高くなる。45 歳を過ぎた新規の統合失調症の発症は稀である。妄想症状、行動変化、焦燥感といった精神症状は、80 代を過ぎた人は、他のものが原因ではないと分かるまでは、非心因性のものとしてみなされるべきだ。

上記から、私の鑑別としてアルコールまたはその他の物質の中毒または離脱症状、コルサコフ症候群、無痛性の中枢神経感染症、けいれん発作、急速進行性認知症特に非典型的な血管性認知症が残った。

ここで、この議論は追加の病歴情報を考察する。彼の最初の問題提起をもとにして、彼は診断的疾患像を比較し、対比して考える。これらの疾患像は経験を拡大し、統計学、病気の特徴、身体診察、生化学的検査や診断のための検査結果などを含んだ、診断についての関連する臨床的知見についての文章説明である。診断過程の中で、医師は最も考えられる臨床仮説に合うかどうか考えるために、患者の臨床症状を、これらの疾患像に合わせていくだろう。この症例では、心血管病の病歴は血管性認知症の疾患像の一部であるため、この診断は、患者の病歴を考えるとより可能性が高い。対照的に、患者は煙草の習慣がないため、急性脳症を伴う悪性腫瘍の検査前確率は非常に低くなる。

患者の体温は 36.1°C、血圧 106/75 mmHg、心拍数は 115 回/分、呼吸数は 15 回/分である。心血管系の診察では、頻脈で不定期に不整な脈であった。彼の肺及び腹部診察は正常であった。皮膚は暖かく乾いており、皮疹を認めなかった。神経診察では、彼は意識があり人や場所の見当識はあったが、時間は分からなかった。彼は質問に適切に答え、従命でき、幻覚や明白な妄想症状はなかった。彼はモントリオール認知評価 MoCA で 30 点中 19 点であり、空間視覚機能、注意機能、遅延再生機能の欠陥が見られた。脳神経機能の障害はなく、すべての筋肉群で強さがあり、小脳の検査も正常であった。

全体として、彼のバイタルサインは安定的であるが、115 回/分の不定期不整な脈拍を考えると心房細動が特徴的である。その他の、巣症状の神経診察で正常であったため、過去 3 か月で進行する血管性認知症の可能性は少なくなった。

彼の娘の心配事である、妄想症状や偏執的な妄想を診察で認めることが出来なかったということは、彼の症状が一時的であることを示唆する。一時的な症状を認めうる鑑別診断は、薬物中毒、薬物離脱症そしててんかん発作である。対して、ウェルニッケコルサコフ症の認知機能障害は患者にみられた急な変化よりむしろ典型的には緩徐な変化である。同じように、無痛性の中枢神経感染症や急速進行性の認知症は一時的なものではなにくいが、患者の認知機能障害は知力や行動について、日によって変動があり、そのことにより臨床評価が難しくなっている。

基本的な血液検査、(PT)INR、梅毒検査、尿薬物検査、脳の MRI 画像、脳波検査をふくむすべての検査が望まれる。これらの検査が不明瞭であった場合、中枢神経感染症を除外するための腰椎穿刺が必要かもしれない。

議論では、彼の臨床仮説に照らし合わせて、身体所見からその情報を解釈する。特に、この患者で正常な神経所見が得られたことは典型的な血管性認知症の疾患像に一致しない。血管性認知症の検査後確率は減少し、鑑別の上で可能性は低くなった。患者の症状について"一時的な"という追加の情報は中毒症状や離脱症状といった間欠的な症状を含む疾患像の診断の可能性を高めた。大切なことは、この議論はこの患者の症状に完全に一致する疾患像を見つけたわけではないということだ。このことで、彼はこの患者の症状が病気の非典型的症状であるかもしれないということを警戒しなくてはならない。彼は主な疾患像に一致していない臨床所見に対して注意をするべきである。

白血球 8300 個/mm³, 顆粒球 86%, Hb 11.8g/dL, MCV 102.8 fl 絶対網赤血球数は 50,000/mm³ 血小板 79000 /mm³ Na142mmol/L, K 4.5 mmol/L, Cl 114 mmol/L HCO₃-18mmol/L BUN 76 mg/dL Cr 2.4 mg/dL, Glu 95 mg/dL, 肝機能と肝酵素の検査でアルブミン 2.8 g/dL, 総蛋白 5.2 g/dL, 総 Bil 7.0 mg/dL 直接 Bil 3.9 mg/dL AST 41 U/L, ALT 96 U/L, ALP 68 U/L, PR INR 3.3 補正 Ca は 9.0 mg/dL TSH 2.87 mIU/L 血清トロポニン は 0.01ng/mL 未満。尿検査では以上なく、血清エタノール値、尿薬物検査も陰性であった。頭部 CT では急速進行性の変化はなかったが体積の減少、慢性的な微細血管の虚血性病変が見られた。

検査結果で顕著なのは、大球性貧血、血小板減少、高ビリルビン血症、低アルブミン血症、腎機能障害であり、適切な陰性所見としては白血球の増加がないこと、甲状腺機能が正常であることが認められる。高ビリルビン血症、低アルブミン血症、血小板減少があることから、肝疾患の基礎疾患があることが懸念される。INR が 3.3 というのは、ワーファリンを定期的に服用していると仮定した場合、解釈が難しい。しかし、検査では慢性肝疾患の徴候は見られず、肝性脳症としては非典型的である。甲状腺機能が正常であったことから、処方通りに薬を服用していることがさらに裏付けられた。溶血からも高ビリルビン血症を説明できる。巨赤芽球症は、代償性網状赤血球増加症もしくは、ビタミン B12 および/または葉酸の欠乏によるものである可能性がある。肝疾患やネフローゼ症候群の既往のない低アルブミン血症は、栄養失調を示唆しており、ひいてはビタミン欠乏症の懸念がさらに高まる。尿毒症性脳症は錯乱を引き起こすことがあるが、単発性である可能性は低い。

したがって、梅毒検査、脳の MRI、脳波の検査に加え、ハプトグロビン値、乳酸脱水素酵素値 (LDH) 、および末梢血塗抹標本の検査を依頼することになる。腰椎穿刺が必要な場合もある。検査結果では、最初に挙げた最も可能性の高い鑑別疾患とは合致しない所見が得られた。高ビリルビン血症、低アルブミン血症、血小板減少症など、新たな懸念事項をプロブレムリストへ追加した。これらのデータと既存の疾患シナリオと比較したところ、溶血性

貧血や肝疾患の評価が必要と考えられた。患者の意識障害への全体的なアプローチは変わらないが、議論者は追加で新しい知見を評価するためのさらなるステップを追加した。

この患者は入院することとなった。さらなる検査では、アンモニア 21 ug/dL、鉄 33 ug/dL、総鉄結合能(TIBC) 228 ug/dL、鉄飽和度 14%、フェリチン 205 ng/mL、葉酸 23 ng/mL、B12 1500 pg/mL 以上、ハプトグロビン 29 mg/dL (範囲 36-196 mg/dL)、LDH 414 IU/L (正常値 < 171 IU/L) という結果が得られた。末梢血塗抹標本では、血小板の減少と高倍率視野あたり 3-7 個の破碎赤血球がみられた。

破碎赤血球、LDH の上昇、ハプトグロビンの減少はいずれも溶血を示唆しており、溶血、腎障害、神経症状からは血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) が懸念される。後天性 TTP は、特に薬物や毒素に関連する場合に、数週間から数カ月にわたる緩やかな経過をたどることがある。TTP による神経学的影響は非常に多様で、頭痛、錯乱、失語、複視、局所的な脱力、発作、脳卒中および昏迷または昏睡などがある。TTP 患者の 3 分の 1 は、神経学的症状がなく、それ単独で TTP を確定及び除外することはできない。この患者の症状は認知や精神症状が主体であることから、非典型的な症状であるといえる。また、TTP では一般的に 3 万/mm³未満の血小板減少を引き起こす。その他の血栓性微小血管症(TMA)として、TTP と同時に考慮すべきものとしては、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、非定型 HUS (a-HUS)、がん関連 TMA などがある。

ここで、あるパターンがあることが分かる。患者の貧血について検討する際に、貧血を腎機能障害と意識障害に結びつけ、新たな診断の可能性を導き出すのである。この症例は、TTP の古典的な病像と比較されることにより、TTP の非典型的な症例であることが正しく認識される。しかし、それでも十分に考えられる臨床像の範囲内である。

TTP の推定診断が下され、緊急に血漿交換が開始された。数回の交換により、LDH と血小板の数値が改善されたものの、患者の精神状態は悪化した。家族との話し合いにより、積極的な治療介入は患者本人の意に沿わないと判断され、交換療法は中止された。剖検は行われなかった。ADAMTS13 活性値は 0% (基準値 68%以上)、ADAMTS13 インヒビターは 19% (基準値 30%未満) であり、これは TTP の診断と一致した。

考察

この症例は、ADAMTS13 が低値であったこと、血漿交換に生化学的な反応があったことから TTP が最良の最終診断であると思われた。古典的には、多くの臨床家が TTP の診断は、発熱、血小板減少、微小血管障害性溶血性貧血 (MAHA)、急性腎障害、神経学的変化の 5 つの症状、徴候から連想している。この症例は、精神症状が主であること、発熱がないこと、そしてわずかな中等度の血小板減少症がみられたことから非典型的な症例であった。重要なのは、すべての TTP に典型的な 5 つの症状が同時に現れることはまれで、登録研究では 10%未満と推定されていることである。このことは重要であり、これらの臨床症状の 1 つまたは複数を欠くからといって、TTP を除外することはできない。

この症例は、「典型による拘束」または「プロトタイピングエラー」として知られている臨床推論の課題、すなわち疾患の非典型的な症例を認識するという問題を浮き彫りにするものである。診断をつけたいがために、臨床医は古典的あるいは原型的な疾患例を好み、それが原因で非典型的な症状を見逃してしまう。非典型的な症例は臨床医が知っている疾患シナリオと一致しないため、正しい診断が下されても、患者の個々の要素には別の病因が見出され、却下されることがある。この患者の精神状態の変化は、古典的な TTP に伴う覚醒度の急性変化や局所的な神経学的障害と一致せず、アルコールや以前に認知されていなかった認知症などの他の診断で説明することができる。併発した症状や治療がパターン認識や疾患シナリオの障害になることもあります。TTP では凝固因子が正常であるというヒューリスティックを誤って適用し、TTP を早々に除外してしまった可能性があるが、実際には治療的抗凝固療法により INR が適切に上昇していた。

多くの診断ミスは認知バイアスと関連しているが、実際の臨床推論では認知バイアスの影響を軽減することは困難である。Norman らによる最近の研究では診断の正確性を向上させるために利用可能なエビデンスが調査された。この研究ではヒューリスティックに基づくエラー削減戦略の検討により、臨床医が教育的介入により認知的バイアスを識別する能力が向上することが実証された。しかし、「脱バイアス」教育が診断推論に与える影響を調べた研究では、エラー率の改善は見られなかった。注目すべきは、これらの研究はいずれも、特に典型例による拘束に関する知識が診断推論を向上させるかどうかという問題を解決するためにデザインされたものではないということだ。このレビューで確認された診断精度の向上を示す戦略の 1 つは、臨床シナリオの中で不一致のデータを認識し、その後これらのデータに照らして作業仮説を再検討し調整することを必要とする、熟考である。この手法は、医学的な知識と経験に大きく依存する。この症例では、TTP の最も一般的な症状に関する知識と、矛盾する特徴が発見されたときに有力な診断仮説を再検討すること、例えば、検査で貧血と血小板減少が見つかったときに、この患者の意識障害の鑑別診断を再検討することが、緩和策となり得るだろう。

clinical teaching point

TTP は、主要な TMA の一つであり、血液学的な緊急事態とされている。TTP では、切断酵素である ADAMTS13 の欠損により、血清中に Von-Willebrand 因子が蓄積し、血小板の癒着や小血管の血栓症が引き起こされる。TTP は自己免疫によって発症することがほとんどだが、少数ながら ADAMTS13 の変異に関連する遺伝性 TTP もある。ADAMTS13 活性が 10%未満の TMA と定義された TTP 患者 772 人のあるコホート研究では、76%に抗 ADAMTS13 抗体が確認された。抗体陽性患者のうち 59%は特発性で、14%は他の全身性自己免疫疾患と関連しており、全身性エリテマトーデス(SLE)と抗リン脂質症候群(APLS)が最も頻繁に同定された。抗体陰性の患者では、20%が特発性であり、27%が悪性腫瘍と、19%が感染症または敗血症と関連していた。悪性腫瘍に関連した TMA168 例の別の研究

では、胃癌または乳癌が最も頻度の高い悪性腫瘍であり、神経学的合併症が主な「TTP 様」とされたのは 11 例のみであった。

上述のように、TTP の古典的な 5 徴候はまれである。TTP 患者 78 人を対象としたある研究では、47%の患者に神経学的異常がないか軽度で、47%の患者に AKI がなく、発熱を伴う患者は 10%にすぎなかった。最も一般的な症状は血小板減少症と MAHA で、ほぼ 100%の患者に認められ、現在の TTP の診断基準には、これらの血液学的異常に加えて、微小血管血栓症の証拠と ADAMTS13 レベルの低下が含まれる。重要なことは、TTP の凝固検査は正常であり、播種性血管内凝固症候群などの他の凝固異常症と区別されることである。その他の予想される臨床検査値異常には、ビリルビン、LDH、トランスアミナーゼ値の上昇がある。溶血が進行し網状赤血球数が増加しているにもかかわらず、TTP の貧血は一般的に大球性ではなく正球性である。

ADAMTS13 検査へのアクセスが限られており、検査に要する時間も長いため、ADAMTS13 欠損の検査前確率を決定するための Plasmic スコアなどの臨床計算機の開発が進められている。TTP の第一選択治療は血漿交換 (PLEX) であり、これにより 70~90%であった TTP の死亡率は 10%未満になった。重要なことは、a-HUS のような TMAs には独自の標的治療があり、PLEX で改善しない場合があることである。したがって、代替診断を検討しながら緊急に PLEX を開始するのが一般的である。未治療の TTP が高い死亡率をほこることから、臨床医は非典型的な症状であっても、この疾患を強く疑う必要がある。