

Clinical Problem Solving Collections —科学的分析力を磨くために—

内科 森井 和彦、山本 岳玄、岸田 裕志、奥新 浩晃
上坂 好一
臨床研修部 青山 祐樹、岩橋 美佳、織田 崇志、河田恵美子
木村 友香、佐々木陽子、菅野 百加、中田 有紀
西坂 美咲、藤原 悠紀

はじめに

アメリカ海軍のリーダーは問題が発生した場合、科学的にアプローチして対応することを非常に重要視します¹⁾。まず何が問題かを特定し、次に問題の構造を解明して、その上で最後に解答を導き出す、この分析力を重要視するのです。「私は地球を救うために1時間の時間を与えられたとしたら、59分を問題の定義に使い、1分を解決策の策定に使うだろう。」これはアインシュタインの言葉です。問題解決に最も重要なものがその性質や構造を把握することであり、それができれば解決策はおのずと見つかる、と言っています。一般に日本人は問題が提示されると、問題の設定自体は疑わないで、解決策を求めて行動に移す傾向があるといわれます。これには日本の教育制度も影響していると考えられます。

内科が難しいといわれるのは、まだ診断が確定していない、問題点が整理、定義されていない患者を担当するからです。今の時代、診断さえ確定すれば、究極のところ治療方法は検索して見つけ出すことが可能です。しかしはっきりしない症状や所見から何が重要なのかを探し出し、その正体を整理して提示するのは難しい。内科領域は範囲が広く、実際に経験できる症例数には限りがあります。そうした状況のもとで安易に経験則に頼ると、大きな失敗につながります。しかし非常時であればなおさら、正しい判断を自ら下さなければならぬことも現実な

のです。緊急時には医師は大勢の意見を聞いている時間はありません。そのためにも日ごろから科学的分析力を磨くことが重要です。

論理的考察力を養う方法として、質の高い文献を読んで先人の経験から学ぶことはとても有用です。内科研修で毎週読んでいるNew England Journal of MedicineのCase Records of the Massachusetts General HospitalとClinical Problem-Solvingの中から、今回10症例を掲載します。非常に興味深い症例報告ですので、内容に忠実に省略しないで、日本語に翻訳しました。多くの方に読んで頂けると幸いです。

Case-01. 必須元素²⁾

21歳の女子大生が10日間続く、進行性の疲労、衰弱、目まい、労作性呼吸困難と濃い色をした尿、そしてその後に意識消失の発作（外傷はない）を訴えた。嘔吐あるいは下痢はなく、経口摂取量は保たれていた。

心肺の障害や貧血が、呼吸困難、疲労、衰弱、失神の症状を説明し得る。濃い色をした尿は循環血液量の減少による濃縮尿や、血管内溶血によるヘモグロビン尿、横紋筋融解症によるミオグロビン尿、ビリルビン尿の可能性を示す。

患者は月経過多はないが、月経周期は不規則だった。経口避妊薬が唯一の内服薬だった。タバコ、アルコール、ハーブのサプリメント

ト、不法な薬物、あるいは静脈麻薬は使用していない。患者は性的に活発ではなかった。最近は旅行をしていない。特別な病気の家族歴はない。理学的検査では、体温38.1°C、心拍数105/分、整であった。呼吸数18/分、血圧127/59mmHg、酸素飽和度99%（室内気）。結膜に黄疸があった。心拍は規則的な頻脈だが、聴診では過剰心音はなかった。意識レベルは整で正常な見当識があり、筋力、知覚、歩行と共調運動も正常であった。残りの診察所見も異常はなかった。血液検査では白血球数47,300/mm³、多核球67%、桿状白血球7%であった。Hb3.9g/dL、MCV136fl、血小板数24.9万/mm³であった。網状赤血球が36%。血清Cr2.1mg/dL、Alb2.6g/dL、AST50U/L（正常範囲、19–45）、ALT9U/L（正常範囲、8–37）、ALP8U/L、T.Bil6.8mg/dL、D.Bil2.7mg/dL。INR1.6、PTT38.0秒（正常範囲、22.0–32.0）。検尿は潜血3+、蛋白2+、沈渣は赤血球が4–10個/hpf。赤血球が3単位輸血され、Hbは7.8g/dLに増加した。輸血後の末梢血液塗抹標本で未熟な顆粒球と有核赤血球、赤血球の顕著な大小不同と多数の球状赤血球と有棘球状赤血球が観察された（図1）。

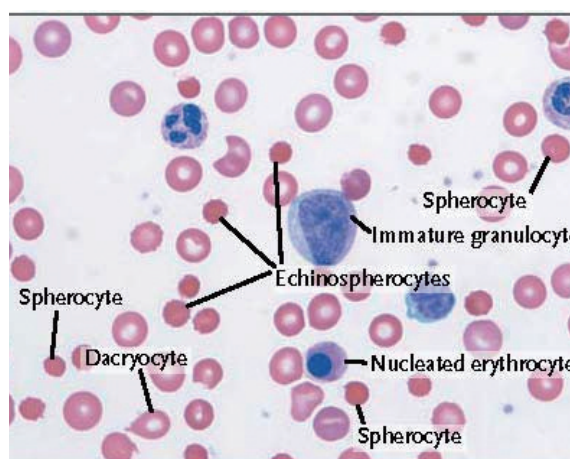


図1. 入院時の末梢血液塗抹標本
赤血球輸血後のこの塗抹標本には、未熟顆粒球と有核赤血球、顕著な大小不動の異型赤血球、多数の球状赤血球、そして有棘球状赤血球が認められた。

現在の症状は重度の貧血で説明できる。間接ビリルビンの上昇と網状赤血球増加は溶血を示

唆しており（ただ直接ビリルビンの上昇は想定外だが）、ALTに比べて不釣り合いなASTの上昇もその診断を支持する。溶血性貧血は免疫性や微小血管障害性、感染症による後天性の原因や、赤血球の膜や酵素、ヘモグロビンの異常による先天的な原因による。球状赤血球は免疫性溶血や遺伝性球状赤血球症で見られる。球状赤血球、不規則に収縮した赤血球、bite cellは重症熱傷やG6PD欠損症に関連した酸化障害による溶血の場合に現われる。赤血球は貯蔵されている間に形が変わり、輸血の後に棘球状赤血球が見られる。

発熱、白血球増加、凝固障害を考えると、敗血症が引き金となったDICの可能性を考えなければならない。ビリルビンや肝酵素の上昇、凝固障害、低アルブミン血症は慢性肝障害でも認められる。この患者の肝障害の唯一のリスク因子は経口避妊薬であり、胆汁うっ滞を起こす。まだ報告されていない肝毒性のある薬物への暴露の可能性も忘れてはいけない。

白血球増加は溶血や固形癌、感染症の際に認められる類白血病反応かもしれない。網状赤血球の著明な増加は骨髄の強い反応を示しており、MCV増加をもたらす。末梢血塗抹標本では急性白血病を示唆する芽球は認められない。腎障害は血管内溶血による色素性腎症の可能性がある。

血清鉄は111μg/dL、TIBC190μg/dL、トランスフェリン飽和度58%。ビタミンB₁₂1790pg/mL、葉酸12.7ng/mL、LDH735U/L（正常範囲、120–420）、血清ハプトグロビンは8mg/dL未満（正常範囲、2–39）であった。直接抗グロブリン試験は陰性。尿中β-hCGは検出されなかった。心電図と胸部レントゲン写真は異常なし。腹部超音波検査では胆嚢壁の肥厚を認めたが、肝臓、脾臓と腎臓は正常であった。

LDH上昇とハプトグロビン低値は溶血の診断を支持する。尿中、血中の遊離ヘモグロビン

を測定すると血管内溶血と血管外溶血をより特異的に区別できる。直接抗グロブリン試験（直接クームステスト）の結果が陰性であったことは自己免疫性溶血性貧血を除外する助けとなる。ただし自己免疫性溶血性貧血の症例の10%は直接抗グロブリン試験が陰性である。この患者は成人で急激な発症経過をとっており、脾腫もないことから、遺伝性球形赤血球症は否定的である。胆嚢壁の肥厚は急性胆嚢炎の可能性を示す。このことと肝機能検査の異常を考えると、CTや胆道シンチグラフィーを施行しても良い。

患者のHbは4.8g/dLに急速に低下した。骨髓生検と骨髓穿刺吸引では細胞成分が70%であり、異型性あるいは腫瘍細胞は認められず、3系統の造血細胞の成熟が見られた。血液培養と尿培養は陰性であった。自己免疫性溶血性貧血と暫定的に診断し、第2病日からメチルプレドニゾロン1mg/kgの点滴が連日始まった。しかし貧血は不応性で、多数の赤血球輸血が続けて必要であった。G6PDは正常、血液塗抹標本では寄生虫は認められず、マイコプラズマ抗体検査陰性、HIV ELISA陰性、血色素電気泳動法は正常、発作性夜間ヘモグロビン尿症の検査のフローサイトメトリーは正常、核型分析は正常、そして直接抗グロブリンテストは繰り返し行ったが陰性。血清Crは第4病日に2.7mg/dLと最高値になったが、その後正常化した。

感染の可能性と2回行った直接抗グロブリンテストの結果が陰性であることを考えると、グルココルチコイド療法は中止する方が妥当だった。骨髓検査では白血球増加症を説明する血液系腫瘍の証拠がなく、骨髓疾患が貧血の原因でないことは確かである。溶血している時にG6PDの値が正常であっても、G6PD欠損症は除外できない。若い生き残った赤血球はG6PDが豊富である。発症してから数週間の間に、全ての赤血球が存在している条件で、検査を繰り返す事が望ましい。隠れた肝障害について検討

すると、症状を総合的に説明する一つの診断に到達するかもしれない。若い患者が血管内溶血、肝障害、低いALP値を呈する場合、Wilson病が考えられる。

血小板数は第5病日に14.1万/mm³の最低値まで減少した。血清Fibg、パルボウイルスの抗体検査とPCRは陰性、ADAMTS13活性は正常であった。

D-dimerの定性試験は陽性で、Fibrin split products (=FDP)は上昇していた。治療抵抗性の溶血性貧血が疑われ、第7病日にリツキシマブが投与された(375mg/m²)。Hbは8.4g/dLで安定し、第9病日にメチルプレドニゾロンからプレドニゾンに変更し、以降は漸減した。患者は第10病日に退院した。その後、追加のリツキシマブを1/週で3回受け、症状は消失した。

退院4週後の検査結果は、Hb12.1g/dL、血小板23万/mm³、LDH244U/L、ハプトグロビン8mg/dL未満、AST59U/L、ALT79U/L、T.Bil2.2mg/dL。

フィブリノーゲンが正常なので、DICは否定的に見える。DダイマーとFDPの上昇は入院患者ではよく見られる非特異的な所見である。後天的TTPではADAMTS13活性は低いのが特徴だが、この患者ではADAMTS13は正常である。

リツキシマブはグルココルチコイド療法に反応しない、または不十分な自己免疫性溶血性貧血の患者に対する第2選択の治療である。治療効果が現れるのは平均して初回注射から1週間後である。この患者はリツキシマブ注入後に速やかに回復していて非典型的であるが、自己免疫反応が関与している可能性はある（隠れたリンパ増殖性疾患に伴う反応であれ、別の反応であれ）。リツキシマブに部分的に反応したことからリンパ腫の可能性も挙げられるが、基本的な画像所見や骨髓検査の結果からは血液系腫瘍が隠れているとは考えにくい。

幾つかの検査結果は溶血で矛盾ないように思

われるが、ALT>ASTというトランスアミナーゼの上昇パターンとBilの上昇、および凝固系異常は、肝疾患の存在を示唆する。血中セルロプラスミンと尿中銅、Kayser-Fleischer輪の眼科的検索により、Wilson病のスクリーニングを行うべきである。自己免疫性肝炎の可能性があるが、強力な免疫抑制剤の使用にも関わらずトランスアミナーゼは改善しなかった。

入院の3カ月後に、患者は尿の色が濃く結膜が黄染していることに気付いた。倦怠感が強く、やがて黄疸が出現した。白血球数20,100/mm³、Hb10.1g/dL、血小板18.9万/mm³、網状赤血球5.3%。Cr0.4mg/dL、Alb2.6g/dL、ALP57U/L、T.Bil28.3mg/dL、D.Bil18.7mg/dL、INR2.2、PTT39.6秒。

白血球増加、貧血、網状赤血球増加は最初の所見に比べるとあまり目立たないが、依然として類白血病反応と血管内溶血と考えて矛盾はない。末梢血の塗抹標本を繰り返し検査するべきである。凝固障害はAcute on chronic型の肝障害で説明できる。免疫抑制を考えると、胆管炎のような急性細菌感染の検査を優先するべきである。感染が除外されるなら、重症肝障害と溶血症状のある若い女性ではWilson病が最も疑われる。リンパ増殖性疾患と自己免疫性疾患が不十分な治療のため再発したという可能性は低い（ともにグルココルチコイドとリツキシマブの治療によって安定すると考えられる）。

腹部超音波検査が繰り返し行われ、無数の高エコー性肝結節、やや結節状の肝臓の形態、12.7cmの脾臓（ボーダーライン）、肝血管・血流は異常がないことが判った（図2）。最初の超音波記録を再評価すると、肝実質が微妙に不均一だった。腹部・骨盤腔の造影CTでは、中程度の腹水と肝臓の微小結節形成が見られた（図3）。血清フェリチンは4304ng/mL。EBウイルス、B型肝炎とC型肝炎ウイルス、抗平滑

筋抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗肝腎ミクロソーム抗体、抗核抗体はいずれも陰性。血清セルロプラスミンは4mg/dL未満であった（正常範囲、18-42）。

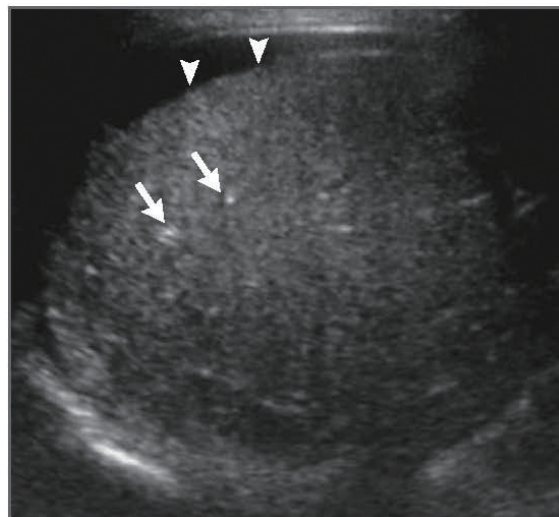


図2. 肝臓の超音波

超音波検査では多数の高エコー性結節（矢印）、肝表面が僅かに微小結節性で（矢頭）、肝実質が不均一である様子が認められた。

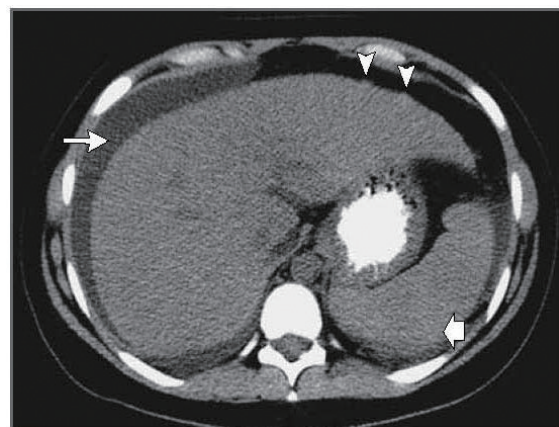


図3. 腹部から骨盤腔のCT

中程度の腹水（細い矢印）、ボーダーラインの脾腫（太い矢印）と、肝実質の僅かな微小結節形成（矢頭）が認められた。

血中セルロプラスミンが低値なのはWilson病を示唆するが、確定診断にはならない。Kayser-Fleischer輪の検索、血中銅の低値、尿中銅の高値を合わせると診断に到達する。もしWilson病が確定すると、常染色体劣性遺伝であるので、1親等の親族の臨床的、生化学的スクリーニングが勧められる。

尿中の銅は4703 $\mu\text{g}/24$ 時間（正常値、 <55 ）、細隙灯検査でKayser-Fleischer輪が認められた。酢酸亜鉛とtrientineが投与された。しかし進行性の腎不全、肝機能障害、血小板減少と凝固障害を発症した。患者は血漿交換と血液透析を受けた。第6病日に肝移植が行われた。摘出した肝臓の病理学的検討で肝硬変と診断された。銅染色で肝細胞索の辺縁に銅の沈着が認められた（図4）。肝組織中の銅濃度は526 $\mu\text{g}/$ 乾燥肝組織1gであった（正常範囲、10–35）。

1年後患者は無症状で、腎機能と肝機能は正常だった。遺伝子検査では、ATP7B遺伝子のエキソン2におけるヘテロ接合性の既知の病原性stop mutation (c.331C→T)、そしてイントロン4における新規の変異 (IVS4–34G→A) が判明した。

患者には18歳の妹がおり、検査ではトランスアミナーゼが上昇し、血清セルロプラスミンと銅は低く、同じATP7Bの突然変異が確認された。妹は酢酸亜鉛療法を受け、肝機能検査値はほぼ正常化した。

解説

Wilson病は約4万人に1人発症する、常染色体劣性遺伝の疾患である。肝における銅代謝異常が特徴であり、銅を輸送するATPaseをコードしているATP7B遺伝子の不活化変異によって生じる。このタンパクが不足すると胆汁への銅排泄が低下し、血中の主要な銅輸送タンパクであるセルロプラスミン前駆体と銅の結合が阻害される。銅は肝細胞に蓄積して血漿中に放出され、他の臓器、特に脳、眼、腎、皮膚などに沈着する。Wilson病の治療は尿中銅排泄を促すキレート剤（トリエンチン、ペニシラミンなど）や銅吸収を抑える薬剤（酢酸亜鉛）などである。ペニシラミンは精神症状のある患者では50%でその症状を悪化させ、しばしば不可逆性であるので、避けるべきである。亜鉛は維持療法において認可されており、無症状の患者やトランスアミナーゼ上昇のみの患者によく用いられる。軽度～中等度の肝障害患者では銅キレート剤単独か亜鉛との併用が、早期の銅の減少に効果的である。両薬剤ともWilson病患者の病状や死亡率を減少させるが、銅の再蓄積を防ぐため服用を継続する必要がある。tetrathiomolybdate (TM) は銅とアルブミンの結合を安定させ、銅の吸収と蓄積を減らす実験的な薬である。もし重症な肝障害が見られたら、薬物療法は効果がなく、この患者のように肝移

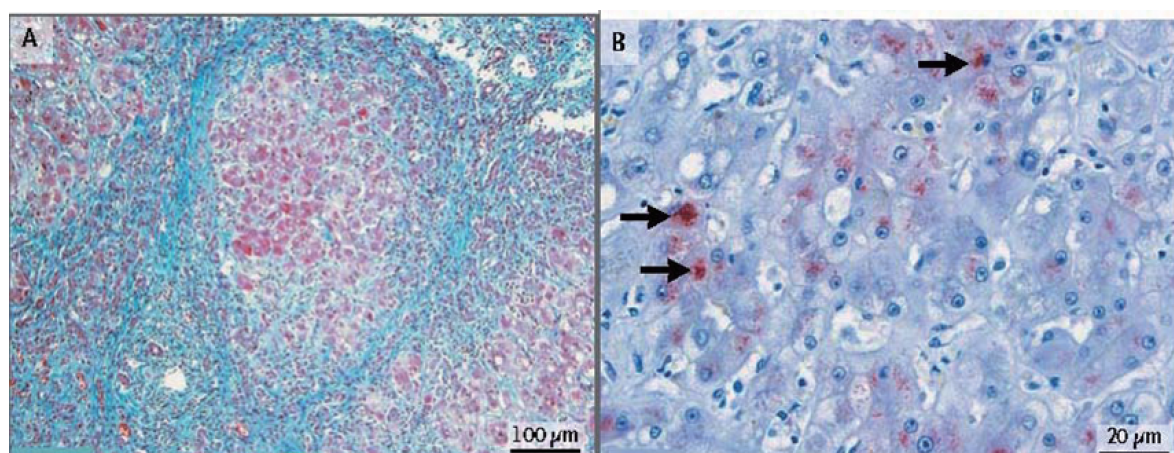


図4. 摘出した肝臓の病理組織学的検討

A（トリクロム染色）では肝硬変に相当する線維形成が見られる。B（ロダニン染色）では線維性隔壁のそばの肝細胞に少量の銅が、赤一茶色の細胞質顆粒として見える（矢印）。

植が必要になる。

Wilson病は治療しなければ致死的であるが、症状の発現の幅は大きく、診断が困難である。Wilson病患者は総合診療医、消化器内科医、リウマチ専門医、神経内科医、精神科医、眼科医、血液内科医のいずれも受診する可能性がある。半数以上の患者に肝機能異常があり、肝酵素上昇、肝腫大、慢性肝炎、肝硬変、急性不全を呈することがある。約3分の1の患者で神経学的所見、運動障害（例えばジストニア、振戦、失調）、構音障害、嚥下困難、記憶障害が見られる。精神障害は約10%の患者に見られ、行動障害、抑うつ、精神病などがある。眼に銅が蓄積すると、Kayser-Fleischer輪（角強膜の境界に見られる金～茶色の輪）やサンフラワー白内障（放射状の様々な色のした中心性混濁）が認められる。これらの眼の所見は視力低下を起こさない。神経学的所見のない患者より、ある患者に多い。Kayser-Fleischer輪は細隙灯で検査すべきであるが、進行した症例では裸眼でも確認できる。

銅の酸化障害による実質障害のため、肝細胞障害とトランスアミナーゼの上昇が起こる。フリーラジカルによる酸化障害や酵素活性部位を競合阻害するために、ALPは正常もしくは低値になると考えられる。急性肝障害を呈する患者において、 $ALP/T.Bil < 4$ かつ $AST/ALT > 2.2$ の組み合わせは、Wilson病の鑑別診断において感度・特異度ともに100%であるとされるが、小さな患者集団における事後の研究であり、検証が必要である。

説明できない血管内溶血と肝障害の組み合わせはWilson病を考慮すべきである。血管外溶血性貧血の患者は5-10%の症例で直接抗グロブリン試験が陰性だが、血管内溶血の患者で直接抗グロブリン試験が陰性の場合には、溶血の別の原因を検討する必要がある。Wilson病の診断が確定する前、この患者は直接抗グロブリン試験陰性の血管内溶血性貧血を呈したが、それはWilson病患者の7-12%にしか報告されて

いない。肝組織の壊死により多量の銅が放出され、それが赤血球酵素を阻害して、赤血球膜の酸化障害を引き起こす。その結果、変性したヘモグロビンは細胞内封入体を形成して、末梢血塗抹標本で特徴的なHeintz小体となる。酸化障害による溶血の所見としては他に、球状赤血球、不規則に収縮した赤血球、bite cellも認める。白血球数の上昇はWilson病診断の最新のガイドラインにはないが、急性肝障害を呈したWilson病の小児における独立した死亡予測因子であると報告されている。類白血病反応は重症の溶血性貧血で認められる。この患者での溶血発作は肝壊死による血中銅の上昇によるものであり、溶血の改善はリツキシマブによるものというよりは偶然に起こったものだと考えられる。リツキシマブには酸化障害を和らげる効果はない。後から考えれば、若い患者における血管内溶血と肝障害の組み合わせはWilson病を明示すると思われる。しかし今回の症例をリアルタイムで解決するのは困難であろう。今回の溶血は、まれな疾患の、しかもまれな初発症状であり、溶血による生化学所見が肝障害の所見にオーバーラップしていた。だから二つの症状について精査してもなかなか原因が判明せず、(Wilson病以外の疾患のように)免疫抑制剤の効果があつたように見えた。最終的には肝障害と溶血性貧血が悪化して、他の検査結果と併せた結果、過剰な銅こそがこの症例の多臓器障害を統合する本質的な要素であると判明した。

※表題のThe Essential Elementは銅という必須元素が、この症例の複雑な臨床像を統合する要素であつた、という意味に架けてある。

Clinical Pearls

若年患者にクームス陰性の溶血性貧血、 $AST > ALT$ かつ低ALPの肝障害を認めたら、Wilson病を疑う。

Case-02. 被刺激性亢進、過眠、多彩な身体症状を呈した12歳女児³⁾

症例

12歳の女児が強い被刺激性亢進（イライラ）、過眠、多彩な身体症状のため、当院の精神科外来を受診した。

患者はセリアック病と診断されていたが、そのほかは健康であった。8か月前くらいから、次第にイライラが強くなり、毎日腹痛、腕と足の刺すような痛み、めまい、食思不振、そして強い疲労感が現れた。徐々に眠気が強くなり、一晩に13時間寝るほどの過眠になった。母親や妹に向かって頻繁に怒りをぶつけ、時には暴力を振ることがあった。学校では次第に孤立して、物事に興味を示さなくなった。学業の成績は落ち、特に数学は落第した。4.5か月前、血液検査でCBCと甲状腺機能には異常なく、異好抗体は陰性で、他の検査値はTable 1を参照。患者は当院外来の消化器科、神経科、精神科に紹介された。

患者は、母親が39歳時に子癩のために、帝王切開で誕生し、小児期の発達は正常だった。8歳の時に、腹痛と便秘があり、抗トランスグルタミナーゼ抗体上昇、抗筋内膜抗体上昇、および十二指腸生検所見からセリアック病と診断された。彼女はグルテン除去食を守り、経過は良好であった。彼女には不安とうつ病の既往があり、セルトラリン（SSRI）は効果がなかったが、エシタロプラム（SSRI、2年前から処方）と行動療法（7ヶ月前から開始）の両方は効果があった。16か月前に輸液を必要とする程の強い嘔吐があり、6か月前と4か月前にも同じ症状が再発した。その症状の前には発熱とウイルス感染症状が先行したが、頭痛はなく、脳波は正常で神経学的異常も見られなかった。

母親によると、患者は長年白昼夢にふけることがあった。月経はまだ始まっていない。頭部外傷、意識障害、尿路症状、入院歴、或いは手術歴はいずれもない。内服薬はエシタロプラム10mgのみで、アレルギー歴はない。両親と

妹と住んでいる。母親には甲状腺疾患がある。母方と父方の伯母、父方の伯父と祖母にセリアック病がある。父方の伯父に双極性障害、他の親戚に不安、うつ病、注意欠陥多動性障害（ADHD）がある。嚢胞性線維症（-）、炎症性腸疾患（-）、肝疾患（-）、腓炎（-）、糖尿病（-）。

現症では、体格はやせて消耗していたが、重症感が目立たない。BP 83/ 52 mmHg、HR 102 bpm。頭位53.2cm、体重35.4 kg、身長149.9 cm、BMI 15.8。そばかすと多数の暗黒色母斑、腋窩にわずかに色素増強が見られた。脳神経や眼底検査には異常なし、筋力テスト異常なし、腱反射異常なし、Babinski徴候陰性、足クローヌス（+）（2-3ビートで非持続的）。継ぎ足歩行（tandem gait）では一瞬止まったが、その後で跳んだり跳ねたりは問題なくできた。感覚試験とRomberg試験に異常はなし。精神科医との面談では、疼痛と倦怠感をまず訴えた。内気で意欲が低下して見え、発語は少なく緩徐で低く、アイコンタクトと自発的な行動に乏しかった。患者の3つの希望は、学校に迎えに来る母親を待っていてイライラしたときに連絡するので携帯電話が欲しいこと、別の友達が欲しいこと、そして学校を変わりたいことであった。妄想的な考えや、自殺願望、幻覚はなかった。待合室で彼女は眠ってしまい、声をかけても起きないので、揺さぶって起こす必要があった。頭部MRI検査では異常はなかった。大うつ病性障害、全般性不安障害と診断された。

1週間単位の治療が開始となった。まず最初の3週間は、エシタロプラムの服用を就寝時に変更した。ププロピオン（DNRI）の投与を開始して、次第に75mg /日まで増量した。しかしめまいは増悪して、頭がふらふらし、頭痛・腹痛・身体の痛みも悪くなった。学校では非血性・非胆汁性の嘔吐が2回あり、経口摂取は低下した。

精神科に通院し始めて6ヶ月後、患者は元気がなく、青白かった。体重は34 kg。その5日後

Table 1. Laboratory Data.*				
Variable	Reference Range, Other Hospital†	4.5 Mo before Evaluation, Pediatrician's Office	6 Wk after Evaluation, Pediatrician's Office	On Admission, Other Hospital
Blood				
Hematocrit (%)	32.1–38.7	35.3 (ref 35.0–45.0)	40.9 (ref 34–40)	40.3
Hemoglobin (g/dl)	11.3–13.4	11.9 (ref 11.5–15.5)	13.7 (ref 11.0–16.0)	13.8
White-cell count (per mm ³)	5520–9290	3600 (ref 4500–13,500)	5260 (ref 4000–10,800)	5070
Differential count (%)				
Neutrophils	46–76	39.1	45.0 (ref 30.0–85.0)	39
Lymphocytes	8–39	45.9	44.7 (ref 15.0–55.0)	45
Monocytes	4–7	9.9	6.7 (ref 0–10.0)	7
Eosinophils	1–3	4.5	3.4 (ref 0–5.0)	6
Basophils	0–1	0.6	0.2 (ref 0–2.0)	1
Atypical lymphocytes	0–4			2
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	0–20	3	7	8
Heterophile	Negative	Negative	Negative	
Free thyroxine (ng/dl)	0.80–1.90	0.9 (ref 0.9–1.4)		1.25
Thyrotropin (μU/ml)	0.700–5.700	3.43	9.64	6.820
Sodium (mmol/liter)	135–148		133 (ref 137–145)	126
Potassium (mmol/liter)	3.20–4.50		5.2 (ref 3.5–5.1)	5.55
Chloride (mmol/liter)	99–111		93 (ref 98–107)	94
Carbon dioxide (mmol/liter)	22–30		26.0 (ref 22.0–30.0)	23
Urea nitrogen (mg/dl)	5–18		22 (ref 7–17)	18
Creatinine (mg/dl)	0.3–1.0		0.6 (ref 0.5–1.0)	0.5
Calcium (mg/dl)			10.6 (ref 8.3–10.3)	
Alkaline phosphatase (U/liter)	60–335		235 (ref 38–126)	209
Aspartate aminotransferase (U/liter)	2–40		63 (ref 15–46)	58 (hemolyzed specimen)
Creatine kinase (U/liter)	4–150			476
Urine				
Sodium (mmol/liter)				119
Creatinine (mg/dl)				67.4

に身体的疾患の精査のために小児科に紹介された。体重32.9 kg。血液検査で血小板数、血清蛋白およびアルブミン、ビリルビン、ALT、CRPは正常で、他の検査値はTable 1を参照。ブプロピオンは中止され、患者は別の救急外来に紹介された。

その救急外来では、座位でBP 87/45 mmHg、HR 92 bpm、立位でHR 124 bpm、BT 36.4 °C、体重 33.5 kg。ECGは洞調律で、HR 100 bpm、軸は正常、QT延長があり、Ⅲ誘導でT波陰転化、V₃誘導で2相性T波を認めた。患者は入院が必要と判断され、診断確定のための検査が施行された。

鑑別診断

この12歳の少女はグルテン除去食を守っていた。患者は多くの身体症状と過眠傾向を呈していたが、重篤感はなかった。小児科、消化器科、神経科では器質的疾患は明らかにならなかった。患者はイライラし、自宅では怒りを爆発させ、

学校の授業に付いて行くのが困難であった。患者は小児精神科に紹介された。器質的な身体疾患の中には所見が明らかになるまでに時間のかかるものがある。従って日常生活の支障となる身体症状があるのにその原因が判らないこの患者の場合、多職種が協力して診断、治療にあたるチーム医療が必要である。

* 身体症状

気分障害が身体機能に影響を与えている可能性がある。これは過敏性腸症候群における、腸-脳相関でよく研究されている。精神-身体相関は腸管運動に影響して、内臓過敏を引き起こすことがある。腸管運動や内臓過敏が逆に、不安や抑うつを悪化させることもある。脳と身体の間では“会話”が続いている。私はこの精神-身体相関について家族に説明するときに、そのために“首”があるのだと話している。感情的な痛みと身体的な痛みを区別するのが困難な小児もいる。小児にわかるのは心地よくないということであり、それが心のなかで翻訳されて、

身体の調子が悪いと感じるのである。精神的ストレスが身体症状として現れるのは、新しい型の“放散痛”、つまり脳から身体に放散する痛みなのである。

このような身体症状化を呈する小児は、精神病理的症状や家族問題、また学業不振や不登校になっていることが多い。腹痛があるにもかかわらず精密検査で異常なしと言われることがトラウマとなり、それが不安症の背景になっている場合がある。そんな小児の母親は高確率で不安や抑うつ、様々な身体疾患を抱えている。

この患者の3つの希望が、身体症状がよくなることでないことは注目に値する。別の友達が欲しいこと、学校を変わりたいことは、こういったことが彼女のストレスや痛みの原因であることを示している。

*イライラ

この患者は頻繁に母親や姉妹とけんかをし、友達のことを気にしており、それがイライラの原因となっていた。不安のある人は不眠や落ち着きのなさが現れるが、過眠や精神発達遅滞は生じない。この症状は不安だけでは説明出来ない。また、学業の苦闘によって自尊心と心のエネルギーは枯渇し、成績は低下して数学は落第し、学校への興味も失っていった。この患者は注意欠陥障害・不注意型と考えられる。これは組織に適應するのがより困難になる、中学生時に診断されることが多い。この疾患では社会技能、組織的に行動する能力や、学業、特に数学が苦手なことが多い。貧血、甲状腺機能低下症、単核細胞症、カルシウム代謝疾患が抑うつ症状をもたらしている可能性があるが、この症例では説明がつかない。吸収不良を伴うセリアック病ではビタミンB₁₂と葉酸が欠乏し、それが気分障害の原因になる。イライラは薬物の影響のことがあり、この患者の症状は薬物の乱用でも説明できるが、エシタロプラムしか処方されていないので否定的である。

*抑うつ

この患者は大うつ病エピソードの基準を全て

満たす（2週間以上持続する抑うつ感情を持ち、5日以上続く自律神経症状つまりエネルギー低下、食思不振、過眠、日々の活動への興味低下、精神活動低下、集中力低下があった）。患者には悲哀感、自分が無価値であるという感情、自殺願望は見られなかった。失感情言語症（自分の気持ちを表現できない疾患）も抑うつを呈し得る。思春期前のうつ病患者はよく身体症状、イライラ、内向性を呈しやすい（思春期の若者は過眠あるいは精神活動低下を来すことが多い）。この患者はこれらすべての症状を有している。この患者には症状を説明できる喪失体験や心理的トラウマは最近なかった。患者は小児双極性障害の抑うつ相であった可能性もある。若年でうつ病が出現し、過眠を伴った非典型的な抑うつがあり、気分障害の家族歴が多々あることは双極性障害のリスクファクターである。しかしエシタロプラムの副作用（例えば興奮状態）が無いのは双極性障害の診断に合わない。

この患者には大うつ病性障害のリスクがある（うつ病の家族歴、うつ病よりも前に他の非感情的精神疾患[不安障害]を発症したこと、女性であること（思春期を過ぎた）、そして多彩なストレス[身体症状、家族内葛藤、学業不振]）。より多くのリスクファクターを持っていればいるほど抑うつは大きくなる。

この患者を治療抵抗性の大うつ病性障害と暫定的に診断した。更に情報や検査結果を集めると、注意欠陥障害・不注意型の診断の可能性が明らかになるかもしれない。

*小児のうつ病管理

小児のうつ病には薬物療法と精神療法の両方が用いられる。多くの異なった精神療法（例：精神力学療法、家族療法、対人精神療法、認知行動療法）が小児のうつ病に効果的と考えられている。認知行動療法と休息は慢性疼痛の治療に有効である。FDAは2種類のSSRIを認可している。8歳以上の小児にはフルオキセチン、12歳以上の小児にはエシタロプラムを用い

る。2004年にFDAは小児、青年、若年成人が抗うつ薬を飲むと自殺願望や自殺企図のリスクが増加すると警告している。あるメタ解析では自殺願望のリスク増加率は1-3%とされている。一方他のメタ解析ではうつ病の小児に抗うつ薬を用いることはリスクよりも利益の方が大きいと結論している。治療歴のない患者では認知行動療法とフルオキセチンを併用することが最も安全で早い臨床反応を得られるというエビデンスがある。この患者のうつ病は精神療法や2種類のSSRIを用いても治まらなかった。ベンラファキシン(SNRI)は治療抵抗性うつ病の青年に対する代替抗うつ薬とされているが、SSRIよりも自殺の副作用が多い。

成人における治療抵抗性うつ病の研究が、小児の治療抵抗性うつ病の薬物療法において参考となる。ブスピロン(抗不安薬)やブプロピオン徐放剤(DNRI)は寛解率が30%上昇するので、この患者には理にかなった治療法である。ブプロピオンはノルアドレナリンとドーパミンを介して作用し、SSRIとは異なる神経伝達物質に影響する。もしブプロピオンが開始されたら、不安を治療するためにエシタロプラムを続けることができる。ブプロピオンは注意障害にも使用することができ、白昼夢の減少に役立つ。

この治療抵抗性の小児における大うつ病性障害と多彩な身体症状への臨床的アプローチは様々な手段を用いる必要がある。気分障害を引き起こす器質的疾患を検索するための検査を進めるべきである。毎週の認知行動療法(問題に対処し、認知の偏りを修正する)とリラクゼーション(慢性的な疼痛を緩和する)を推奨した。そして友人や家族、学校に対して小児が抱く感情を理解し話し合う精神力学的なアプローチも勧めた。エシタロプラムとブプロピオンが開始された。注意欠陥障害の可能性を検討し、学習障害を発見するための神経心理学的試験を勧めた。

しかし、これらのアプローチを行っても、患

者の身体症状は悪化し、体重が減少し調子が悪そうに見えた。再び患者は小児科に紹介された。

Dr.Benderの診断

大うつ病性障害、同時に器質的疾患の合併が強く疑われる

病理学的検討

患者は8歳の時に、内視鏡的に十二指腸粘膜の生検を受けた。十二指腸下降脚粘膜に、やや丸い扇型の縁を持つ粘膜細胞をびまん性に認めた。生検標本のほぼ全体に、絨毛の萎縮と陰窩過形成があった(図1A)。上皮内のリンパ球数は著増し、40個以上の上皮内リンパ球/100個の腸細胞であった。腸細胞は随伴する障害を受けていた。これらの所見と抗体検査は、セリアック病に矛盾しない。この組織所見はMarsh-OberhuberタイプⅢbに相当する(ほぼ全体の絨毛の萎縮、陰窩過形成、100個の腸細胞あたり40個以上の上皮内リンパ球)。

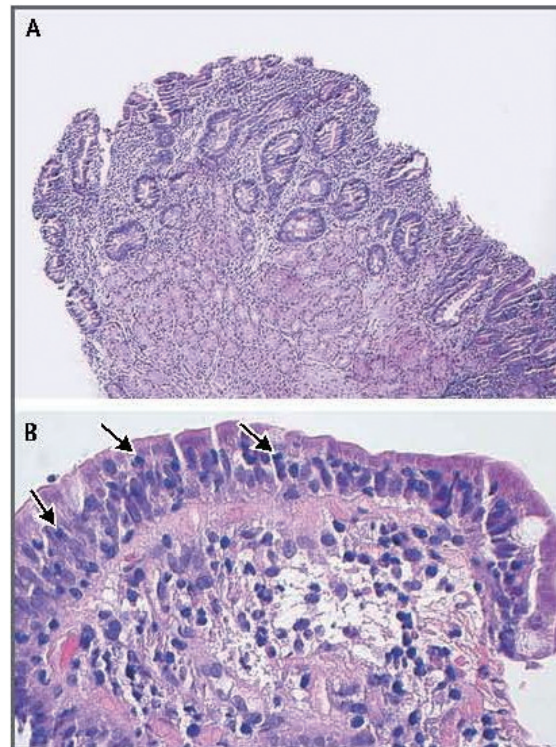


図1. 十二指腸生検標本(HE染色)。

A: 十二指腸粘膜は小絨毛の萎縮および陰窩の過形成を呈している。B: 上皮内リンパ球数が顕著に増加している(矢印)。

診断を確定する検査

診断確定のために、血清コルチゾール試験が行われた。それは基準となる3回の採血と、その後のcosyntropin刺激試験である。そのすべての検査で血清グルココルチコイド濃度は0.3 μ g/dL以下(8.3 nmol/L、基準範囲：5.0-25.0 μ g/dL、138.0-689.8 nmol/L)であった。血漿ACTH濃度は2069 pg/mL(456 pmol/L、基準範囲：46 pg/mL以下)、抗21水酸化酵素抗体濃度684.2 U/mL(基準範囲：1.0以下)、血漿レニン活性5633 ng/dL/時間(基準範囲：50-330)であった。これらの結果は副腎不全の合併を示唆した。

セリアック病と副腎疾患が合併した患者における病理所見の知見は限られている。従って、小腸生検所見から、セリアック病患者がAddison病を発症するリスクが高いかを推測するのは難しい。しかしAddison病患者の調査から、その中にセリアック病を合併する患者がいることが分かった(まだ診断されていない例を含めて)。セリアック病とAddison病を合併する患者のほとんどには破壊的な十二指腸粘膜の損傷が見られたが(Marsh-Oberhuberタイプ3)、中には組織学的に正常な粘膜の患者もいた。これらのデータは生検結果とAddison病発症のリスクとの間に信頼できる相関は無いことを示唆している。

診断と治療法の検討

検出不能なほど低い血漿コルチゾール濃度、血漿ACTH濃度、血漿レニン活性、抗21-水酸化酵素抗体値上昇が自己免疫性原発性副腎不全の診断に役立つ。自己反応性T細胞によって副腎皮質が攻撃されるため、副腎グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、アンドロゲンが欠損する。視床下部と下垂体のコルチゾールのネガティブフィードバックが欠損した結果、ACTHレベルは劇的に上昇し、TSHレベルもゆるやかに上昇しうる。水分電解質バランスに対するミネラルコルチコイドの影響が無くなるため、腎灌流圧が低下して、レニン産生が刺激さ

れる。

内分泌的に見ると、この患者の徴候と症状は副腎不全の教科書的な所見に一致し、大うつ病性障害の教科書的な記述にも一致する。特にこの患者は慢性的な虚弱、疲労、食思不振、嘔気、嘔吐、腹痛、めまい、筋関節痛があった。また体重減少、過度の色素沈着、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症、貧血、好酸球増加があった。そして驚くことに、患者は最近1年半の間に、ウイルス感染に伴って症状がひどく悪化する副腎クリーゼを起こして、3回の入院を要した。

Addison病の診断はこの症例の様に、時に見過ごされる。研究によると、症例の47%のみが最初の1年以内に診断され、20%以上は発症から5年以上たってから診断されている。30%の患者がAddison病の診断を下されるまでに5人の内科医の診察を受けている。80%以上の患者は以前に間違った診断を下されており、そのうち50%は精神疾患、31%は胃腸病と診断されていた。

この症例では既往歴にセリアック病、家族歴にセリアック病と自己免疫性甲状腺疾患が見られたことが、診断の重大な鍵であった。これは多腺性自己免疫症候群2型を強く示唆する。この患者は他の自己免疫性副腎不全、甲状腺疾患、セリアック病を含め、自己免疫性疾患のハイリスク者であるということに注目するべきである。

Addison病の診断がついた後、この患者はヒドロコルチゾン(2日間で9 mg/m²)とフルドコルチゾン(0.1mg/day)で治療された。身体症状は改善したが、精神症状は依然として続いた。副腎不全の患者は治療レジメンを忠実に守っても、健常人と比較して全身状態が悪く疲労感が増してQOLが損なわれることがある。多腺性自己免疫症候群の患者では副腎不全単独の患者と比べて健康評価の数値が低い。副腎アンドロゲンの投与はQOLを改善しうる。いくつかの短期研究が、DHEAを導入すると精神的

健康が改善すると示しているが、結果は様々であり、長期研究における効果はまだ判っていない。

この患者は他の病院でエシタロプラムを処方され、グルココルチコイド補充とミネラルコルチコイド補充療法を受けて退院した。嘔気、嘔吐、疼痛、虚弱は速やかに軽減し、食欲も改善した。母親は患者が病院から家に帰る途中でキャンディを2本食べたと報告した。疲労は続いたが改善した。患者の症状はすべて副腎不全によるもので、徐々にエシタロプラムも中止できるかもしれない、と期待した。しかしグルココルチコイド補充療法を約3か月継続したが、この患者は社会的に内向的で不安が続き、1日に12-14時間寝ていた。そして注意欠陥と学業成績の不振があった。神経精神的試験が行われ、ADHDが示唆された。注意力の評価は抑うつ気分と不安のために難しかった。プロピオンが再開され、数週後、内向性、不安、活力、そして注意力は改善した。学校の最終学年で彼女はサイエンスフェアで優勝した。

現在の治療研究の焦点は精神症状を改善するためのより良いホルモン補充の方法を発見することであるが、この患者の症状は従来のホルモン補充と精神薬物学的アプローチでうまく治療された。この患者は疲れているように見えたが身体的には健康で、精密検査で異常なかった。同様の症状を呈する多くの患者は精神療法で改善する。症状が時間と共に出てくるにつれて診断が明らかになるものもある。

Addison病の色素沈着はメラノサイト刺激ホルモンの増加によるものである。腋窩が典型的な場所である。Addison病は他の皮膚所見があることがある。たとえば、Addison病では露光部にもっと広い色素沈着があるが、神経線維腫症ではカフェオレ斑がある。この患者では他の皮膚所見が無く、Addison病と神経線維腫症の区別が腋窩の色素沈着のみではつかなかった。

最終診断

多腺性自己免疫症候群2型（Addison病、セリアック病）、大うつ病性障害、ADHD

Clinical Pearls

疫学的数値から推測すると、一般内科医も実はほぼ毎日内分泌疾患を診ているはずである。内分泌疾患は実はありふれている⁴⁾。

Case-03. 厚みが問題⁵⁾

52歳男性が発作性の動悸、胸部圧迫感を訴えた。2日前から胸やけ、疲労、脱力、嘔吐が出現した。消化器症状は制酸薬で多少改善した。発熱、悪寒の先行はなく、他の局在症状もなかった。心拍数200/分、心電図は脈不整、やや幅の広いQRS波の増高を認め、頻拍性心房細動の所見と考えられた。左室肥大、心室内伝導の遅延あり。メトプロロール(βブロッカー)を静注したが効果はなく、除細動によって洞調律に復帰した。アスピリン、メトプロロール、ヘパリンの静脈内投与の後、さらに治療するため3次医療機関に搬送された。

心房細動の患者で重要な点は、不整脈の持続が長いほど血栓塞栓症のリスクが高まることである。患者の症状がこの日突然変化したのなら、心房細動はその時発症したと考えることもできる。しかし心房細動は最初是非特異的な症状にとどまり、心室拍動の増加により急性の心臓症状が出て来る可能性もある。胸部圧迫感は虚血の可能性を示唆し、心房細動、脈拍の増加によって起こったと考えられる。どちらにしても心拍数を減少させることが優先される。患者の状態が安定したら、心房細動の原因を考える必要がある。

患者の既往歴では、高血圧、尿閉を伴う良性前立腺肥大、慢性腎不全（原因不明、1年前に親族から生体腎移植を受けるまで透析を受けていた）、副甲状腺機能亢進症、両側白内障手術

があった。

高血圧の既往は注目すべきものである。高血圧は心房細動のリスクファクターとして知られている。さらに高血圧のコントロールが長期間不良であれば心電図の左室肥大所見が説明できるし、腎機能不全の背景かもしれない。高血圧について更なる情報と腎機能不全の評価が有用である。心房細動のリスクになるものを精査すべきであり、甲状腺機能亢進症、心不全、心臓弁膜症、虚血性心疾患、糖尿病などがあげられる。閉塞性睡眠時無呼吸症候群と心房細動の関連性が指摘されているので、日中の眠気などの特徴的な症状を問診すべきである。

ミコフェノール酸、タクロリムス、アスピリン、メトプロロール、フロセミド、オメプラゾール、タムスロシンが処方されていたが、服薬アドヒアランスに問題はなかった。腎移植を施行される4年前の診療記録を診ると、リジノプリル20mg/日、ヒドロクロロチアジド12.5mg/日、酒石酸メトプロロール25mg×2/日の内服により、血圧は良好にコントロールされていた。彼はアゾレス諸島（大西洋北部のポルトガル領）の生まれであり、10歳でアメリカに移住した。障害手当がもらえるまでは用務員として働いていた。昔は飲酒していたが、タバコや違法薬物の使用経験はない。家族は妻、息子、娘で全員健康状態は良好。父親は69歳で肺癌により亡くなった。母親は70歳で冠動脈バイパス術を受けた。3人の兄弟（男1人、女2人）は健康である。

より以前の診療記録がないので限界はあるが、腎移植前の数年間の血圧のコントロールが良好だったことから、高血圧が続いて腎機能低下や心室肥大を来したとは考えにくい。肥大型心筋症を含む心室肥大の原因として他に、心筋への浸潤性疾患（アミロイドーシスなど）、蓄積性疾患が考えられる。アミロイドーシスは左

室壁の肥厚を引き起こすが、QRS波高は低下するのが典型的である。ただ、QRS波が正常ないし増高していてもアミロイドーシスを否定はできない。蓄積性疾患のアミロイドーシスやFabry病は腎機能低下を起こすから、特に注目される。

理学的所見では、全身状態は悪くなく、発熱なし、心拍数53/分、血圧128/90mm Hg、甲状腺は正常。心音は整、I音正常、II音亢進、IV音聴取、雑音なし。心尖拍動は左外側に偏位し、広く触れる。頸静脈の怒張なし。肺音は両方とも清。腹部は正常、肝脾腫なし。腎移植部に圧痛なし。四肢は温かく、末梢の脈はよく触れ、浮腫なし。皮膚には発疹や結節なし。

心尖拍動が左外側に偏位し広く触れてIV音を聴取することから、左室肥大と考えて矛盾しない。末期腎不全、臨床的に有意な左室肥大を来す高血圧患者には、高血圧性網膜症もあるだろうから、眼科検査を受けていたら有用だったと思われる。細隙灯検査ではさらに情報が得られ、角膜の渦巻き状混濁^{※a}はFabry病の男性患者の大多数にみられる所見である。

電解質は正常、Cr1.5mg/dL、トロポニンT1.04ng/mL（正常値0～0.09）、肝機能検査は異常なし。白血球6100/mm³、好中球72%、ヘマトクリット37.9%、血小板14.8万/mm³。TSH正常。血中タクロリムス濃度8.2ng/mL（目標値3～7）。尿蛋白2+。

感染症や甲状腺疾患の所見はない。タンパク尿は移植腎の機能不全の可能性を示唆しており、急性の変化かどうかの判断には以前のデータとの比較が役に立つ。心臓バイオマーカーの上昇は単独では説明するのが難しい。心室肥大がはっきりとある患者では、頻脈でもトロポニン

^{※a} corneal verticillate

Tの逸脱をきたしうる。心拍数のコントロールが良好となったら、虚血の所見を逃さないように、心筋バイオマーカーを連続して測定し、心電図を入念に監視するべきである。

電氣的除細動を施行後、心電図は洞調律に復帰したが、上室性期外収縮が多発していた。異常所見としては、デルタ波を伴うPR間隔の短縮、心室内伝導の遅延、ST-T異常、前胸部誘導のQRS波の増高が認められた(図1)。無線心電図モニターでは頻回の心房の異所性脱分極、短時間の不規則な上室性頻拍があり、心拍が150/分になったが、無症候性であった。再発予防にメトプロロールを増量して対応した。

心電図所見は左室肥大の標準的な診断基準(V1のS波+V5、V6のR波 $\geq 35\text{mm}$ 、aVLのR波 $\geq 11\text{mm}$)を満たしていないが、V3、V4のR波の著明な増高は左室肥大を強く示唆する。心室肥大の診断や他の異常を見つけるため、心臓超音波検査が必要である。ST異常、T波異常はおそらく再分極の影響だろうが、以前の心電図所見から変化していないかどうか、確認するべきである。

いくつかの心筋症では副伝導路が存在するから、PR間隔の短縮には注目すべきである。デルタ波を伴うPR間隔の短縮は房室間に副伝導

路が存在することを示している。もっとも一般的なのがHis-Purkinjeシステムであり、この伝導路が正常の房室結節を通らないで心室筋に終わる経路であることをデルタ波は意味する。他の伝導路として、心房-結節路(遠位房室結節に接続する)や、心房-His束路(His-Purkinjeシステムに接続する)、結節-His束路、そしてHis束-心室路などが挙げられる。結節やHis束に終わる伝導路はデルタ波を生じないが、房室伝導路やHis束-心室路はデルタ波を生じ得る。肥大型心筋症やFabry病の患者では、稀ではあるがHis束-心室路の報告がある。

経胸壁心臓超音波では収縮能は正常だが、重度の両室の求心性肥大、中等度~重度の両心房拡大、少量の心嚢液貯留を認めた。心室中隔の組織ドップラーでは拡張が障害され、早期拡張速度が5cm/分未満であることがわかった(図2)。

この患者は重度の両室肥大があり、その原因として、肥大型心筋症、ミトコンドリア異常、心筋浸潤性疾患、代謝異常が考えられる。心筋浸潤性疾患による心筋症は典型的にはQRS波の減高と関連するが、この症例は増高していた。重度の両室肥大を引き起こす代謝異常としては、 $\gamma 2$ サブユニット活性型プロテインキナーゼ欠

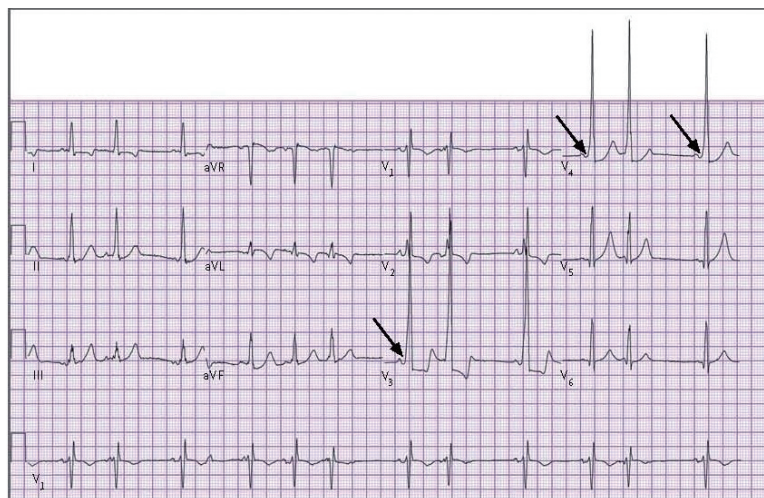


図1. 電氣的除細動後の心電図

基本は洞調律であるが、早期心房脱分極が頻繁に見られる。PR間隔は短縮(108ミリ秒)。QRS幅拡張、胸部誘導において非常に増高したR波、STおよびT波の異常から、左心室肥大が示唆される。デルタ波を矢印で示す。

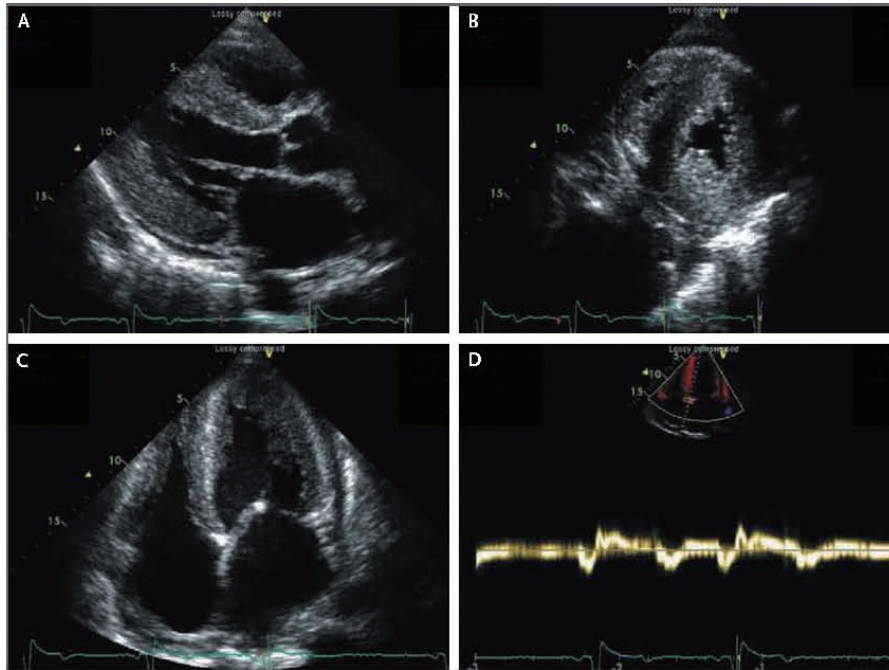


図2. 心エコーおよび組織ドプラーイメージング

A、B、およびCにおける心エコー画像は、両心室肥大および左心房拡大を示し、Dのドップラー画像は、心筋の弛緩の障害を示す。

損 (PRKAG2 損症)、 α ガラクトシダーゼ欠損 (Fabry 病)、ライソゾームの膜にある LAMP-2 の欠損 (Danon 病) がある。Danon 病に典型的な症候には治療抵抗性の心不全、突然死があり、いずれも25歳以前に見られ、しばしば近位筋の脱力、認知機能障害を合併する。この患者の症状は Danon 病には合わない。Fabry 病と PRKAG2 損症は大人になってから心肥大、心筋早期興奮が現れる。PRKAG2 欠損症は心臓病変のみで発病するが、Fabry 病は様々な異常を併発するのが特徴である。腎機能異常は Fabry 病にしばしば合併するが、肥大型心筋症や他の代謝異常では腎機能異常は見られない。腎移植前の腎生検標本があるなら再度調べてみる必要がある。標本がないなら末梢血の白血球で α ガラクトシダーゼ活性を調べるべきである。

移植前に腎生検は施行されておらず、血清タンパク電気泳動ではフリーライトチェーンの κ/λ 比に異常はなかった。白血球 α ガラクトシダーゼ活性は明らかに低値 (0.4 nmol/H/mg、正常値23.1以上) であり、この所見は Fabry 病

に合致する。遺伝子検査では GLA の第 2 エキソンにナンセンス変異があり、この遺伝子は α ガラクトシダーゼをコードしている。患者に聞いたが、末端の感覚異常や発汗減少、難聴、被角血管腫[#]の既往は見られなかった。 α ガラクトシダーゼの組換え型であるアガルシダーゼ β を2週間に1回、投与することになった。電気生理学的検査では His 束-心室路の存在による、房室電動速度の亢進と早期興奮を伴う多源性心房頻拍が認められた。患者は短期間アミオダロンで治療され、不整脈や他の症状に対して十分な効果が得られた。その後は抗不整脈治療を行わずに軽快した。親族のスクリーニングでは、娘と女兄弟の一人に GLA 変異が認められた。腎移植のドナーには変異は認めなかった。

解説

心肥大は一般的に血行力学的な負荷の増大に反応して起こり、それがサルコメアの増加、心筋細胞のサイズ増大、左室体積の増大をもたら

#b angiokeratoma

す。肥大型心筋症で見られるように、心筋細胞の肥大は負荷とは無関係にも起こり得る。一方で、細胞外腔に浸潤蓄積するような疾患（例：アミロイドーシス）では、筋細胞の肥大がなくとも心筋の容積が増加することがある。臨床現場では、心肥大は特徴的な心電図変化、身体検査所見、画像診断所見から疑われる。高血圧性心疾患は心肥大の最も一般的な原因であるが、その場合の心肥大は緩やかで左室に限局するのが典型である。今回の患者は高血圧歴を有しており、観察された心肥大も直接説明はつくが、両心室の肥大と異常早期興奮の存在など、いくつかの症状は高血圧性心肥大の所見とは一致しない。

両心室肥大と異常早期興奮の組み合わせは肥大型心筋症やミトコンドリア症候群でも生じるが、代謝性・蓄積性疾患の存在も示唆する。3つの蓄積性疾患、PRKAG2欠損症、Fabry病、Danon病は、それぞれ蓄積するものは異なるが、いずれも心肥大と異常早期興奮の原因となり得る。これらの疾患の臨床所見は全く異なる。Danon病は小児期において多臓器異常の原因となりうる。PRKAG2欠損症とFabry病は診断が付かないで数十年間経過することがあり、特にPRKAG2欠損症の場合は心血管系のみならず症状が現れることがある。

これら3つの疾患の中で、Fabry病だけが腎機能に影響が現れる。Fabry病はライソゾーム加水分解酵素である α ガラクトシダーゼ機能の欠損が原因であり、それによってライソゾーム内にあるグリコスフィンゴリピッド、主にグロボトリアオシルセラミドが蓄積する。心内膜心筋の生検標本を電子顕微鏡で観察し、心筋細胞中にこの沈着物による層状物質を伴った空胞化が確認できたら、Fabry病と診断される。Fabry病は心肥大の原因として徐々に認知されており、以前は診断が付かなかった左室肥大の症例の0.5–5%がFabry病によるものと推測されている。Fabry病の罹患率は世界で100,000人当たり0.02–80人とかなり幅が見られる。この違いは

恐らく確認バイアスを反映している。Fabry病で変異しているGLA遺伝子はX染色体上にある。それゆえ、罹患した男性は変異を半接合体で有しており、より大きな影響を受ける。女性は普通GLA遺伝子変異はヘテロ接合体で、対立遺伝子が機能しているが、それでも70%より晚期により緩やかにFabry病が発症する。男性でも女性でも、症状の出現時期とFabry病診断の間にはかなりの開きがある。

Fabry病患者の多数は少なくとも一つ以上の心血管系症状を認める。たとえば心室肥大、伝導障害、不整脈、卒中、あるいはもっと少ないが左室駆出率低下や弁機能不全が起こることがある。高齢、男性、 α ガラクトシダーゼ活性の低下は左室肥大が顕著になる主要な予測因子である。Fabry病の成人の80%以上にある程度の左室肥大は認められ、普通は求心性肥大である。右室肥大はこの患者に認められたが、成人のFabry病の25%に認められる。

この患者のように、心房性不整脈と伝導異常はよく見られる。デルタ波(±)のPQ間隔短縮、QRSの延長、ペースメーカー植え込みを要する房室ブロックなど、様々な伝導障害が観察されている。PR間隔の短縮はいくつかの心筋蓄積性疾患に特徴的であり、房室結節近隣の異常伝導あるいは房室結節内の伝導加速を起こすことがある。典型的なWPW症候群と異なり、心房細動の信号が副伝導路を通して伝導が加速される現象はFabry病にはあまり合併しない。アミオダロンはFabry病患者の不整脈を止めるかもしれないが、理論上ライソゾームの異常を誘導する可能性がある。これは α ガラクトシダーゼ欠損細胞中の異常を悪化させ、Fabry病患者で見られる渦巻き状角膜症に非常によく似た角膜症の原因になる。そのためアミオダロンは出来るだけ避けるべきである。

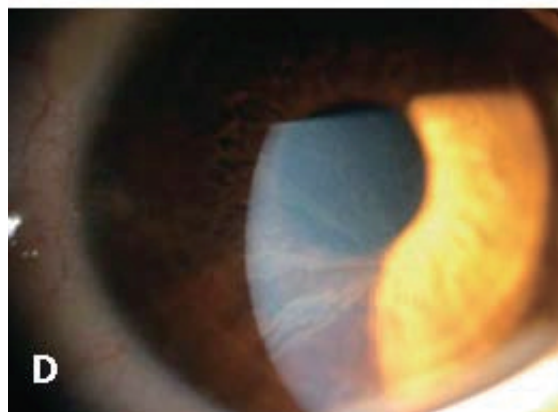
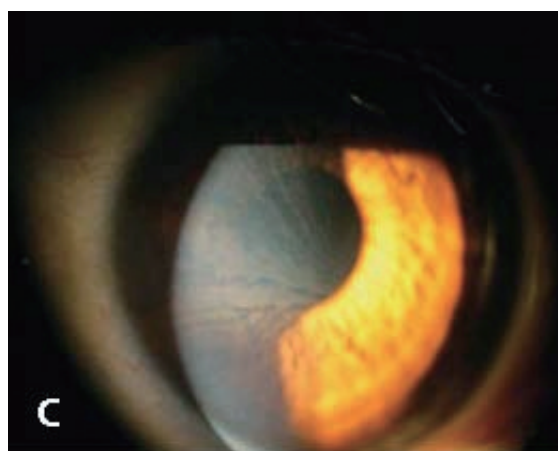
典型的な男性Fabry病患者ではグリコスフィンゴリピッドは皮膚（被角血管腫と発汗減少）、目、腎臓、心臓、神経系（神経痛、脳血管障害、難聴）等あらゆる所に蓄積する。脳血管障害は

Fabry病患者で特に重要であり、30歳以前に起こり得る。しかしながら、症状の発現は患者によって大きく相違する。今回の患者は皮膚症状、明らかな神経症状のいずれも無かった。腎機能障害は大多数の患者に起きる。そして男性の終末期腎障害患者の約0.3%はFabry病であると考えられる。Fabry病の腎障害ではしばしば蛋白尿が見られ、高血圧性腎症の原因となることがある。Fabry病に於ける腎移植の成績は、他の原因による末期腎臓病の腎移植と同じである。そしてFabry病は移植腎にはほとんど再発しない。

Fabry病遺伝子がX染色体に属することを考慮すると、患者とX染色体を共有する親族の正確な評価が、早期あるいは潜伏期のFabry病患者を見いだすのに必要不可欠である。時宜にかなった診断は特に重要である。なぜならこの疾患は2週ごとの遺伝子組み換え α ガラクトシダーゼによる酵素補充療法で治療できるからである。Fabry病患者を含む無作為比較試験において、酵素補充療法は腎、心、脳血管系イベントのエンドポイントや死亡までの時間を遅らせることが示された。治療開始時の腎機能が良好であった患者では、腎機能低下の予防効果がより著明であった。酵素補充療法は神経痛を減らし、脳血流異常を改善させると示されており、また左室体積の減少と、健康に関連した生活の質の改善ももたらす。特徴的な心・腎・神経系の症状に気づくことが、Fabry病の早期診断と治療に必要不可欠である。心肥大を有する患者を注意深く観察して、代謝性・蓄積性疾患が示す非典型的な兆候に気づくことの重要性を、この症例は強調している。

※ *In the Thick of It*、心筋の“厚さ”が問題となった症例であるが、*In the Thick of It*は“その真っ最中に”という意味で使用される慣用句である。Fabry病がまだくすぶっている、まさにその真っ最中に診断してこそ、脳血管障害、腎機能障害、心機能障害を予防できる、という意味が込められている。最後に被角血

管腫と角膜の渦巻き状混濁の写真を引用するので参照されたい^{6,7)}。



Case-04. 管理不良の糖尿病と倦怠感の56歳女性⁸⁾

症例

【主訴】 高血糖と胸痛

【現病歴】 入院の前年まで：経口薬によりコントロールされていた。

入院6ヶ月前：迷走神経症状（悪心、金属味、頭痛、咽頭痛、胸部不快感、消化不良）が出現したが、オメプラゾール、ランソプラゾール、制酸剤によって部分的に改善。

入院3週間前：近医受診。BW 74.4 kg、口唇乾燥。バイタル、他の身体所見は正常。血糖値 314 mg/dL、他の所見は table 1。糖尿病専門医の受診を勧められた。

入院3日前：BP 128/76 mmHg、P 100/分、BW 73.8 kg、身長174 cm、BMI 24.4、呼吸音清、下腿に圧痕性浮腫あり、両足背動脈触知（2+）。腹部エコー：中等度の脂肪肝、脾萎縮、右腎嚢胞。腸運動低下のためにメトクロプラミドが処方された。

入院当日：食後の腹部膨満と嘔気、仰臥位で増強する咽頭・胸部・心窩部の不快感のために救急受診。1週間前からの倦怠感・金属味もあった。

陰性所見→労作時胸痛、呼吸困難、発汗、軽度の頭痛、動悸、嘔吐、下痢、メレナ、血便。

入院4年前の胸部X線：右上肺に小さい結節影。

入院3.5年前の造影CT：右上肺に境界明瞭な石

Table 1. Laboratory Data.*

Variable	Reference Range, Adults†	3 Wk before Admission, Outpatient	On Admission	3 Mo after Admission	5 Mo after Admission
Hematocrit (%)	36.0–46.0	38.3	34.0	38.6	39.2
Hemoglobin (g/dl)	12.0–16.0	13.0	11.8	13.0	13.0
White-cell count (per mm ³)	4500–11,000	9100	7000	13,600	12,000
Differential count (%)					
Neutrophils	40–70		85		83
Lymphocytes	22–44		10		11
Monocytes	4–11		4		5
Basophils	0–3		1		1
Sodium (mmol/liter)	135–145	137	133	134	139
Potassium (mmol/liter)	3.4–4.8	3.0	3.0	4.6	4.4
Chloride (mmol/liter)	100–108	91	90	98	97
Carbon dioxide (mmol/liter)	23.0–31.9	27.4	23.0	22.2	28.9
Plasma anion gap	3–15	19	20	14	13
Glucose (mg/dl)	70–110	282	435	175	310
Glycated hemoglobin (%)	3.80–6.40	12.30	13.70	6.60	
Urea nitrogen (mg/dl)	8–25	27	23	34	41
Creatinine (mg/dl)	0.60–1.50	1.15	1.23	1.19	1.03
Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²)	≥60 (if black, multiply result by 1.21)	52	48	50	55
Protein (g/dl)					
Total	6.0–8.3		6.8	5.7	6.1
Albumin	3.3–5.0		3.9	3.7	4.1
Globulin	2.3–4.1		2.9	2.0	2.0
Phosphorus (mg/dl)	2.6–4.5	2.6	2.9		
Magnesium (mmol/liter)	0.7–1.0	0.6	0.5		
Calcium (mg/dl)	8.5–10.5	10.2	9.2		
Alkaline phosphatase (U/liter)	30–100		88	99	220
Aspartate aminotransferase (U/liter)	9–32		21	21	23
Alanine aminotransferase (U/liter)	7–30		22	35	28
Iron (μg/dl)	30–160		16		
Total iron-binding capacity (μg/dl)	230–404		204		
Ferritin (ng/ml)	10–200		582		
Thyrotropin (μU/ml)	0.40–5.00				0.89
γ-Glutamyl transferase (U/liter)	5–36				88
5′Nucleotidase (U/liter)	0–15				23

灰化のない8×10 mmの結節。縦隔リンパ節腫脹なし。

【既往歴】腎結石（碎石術施行）。6年前に卵巣嚢胞性奇形種（類皮嚢腫）（両側卵管卵巣摘出術）。ヘルニア術後。

【内服】メトホルミン、グリメピリド、クエン酸ナトリウム、酸化マグネシウム、ナプロキセン。

【アレルギー】なし。【生活歴】一人暮らし、保健所に勤務。酒（-）、喫煙（-）、ドラッグ（-）。

【家族歴】母：狭心症。父：心疾患、微小変化型ネフローゼ症候群、境界型糖尿病、大腸癌。父方の親戚：大腸癌。

【糖尿病歴】

入院3.5年前2型糖尿病と診断。メトホルミン内服開始。

入院4ヶ月前入院1年前にHbA1c 7.4%だったのが10.4%まで上昇しており、グリメピリドが追加された。

【入院時所見】

BP 153/80 mmHg、P 120/分、呼吸20/分、SpO₂ 96%、体温37.4℃だったが38.2℃まで上昇。他の検査所見は正常。血液検査：血小板、T.Bil、D.Bil、リパーゼ、CK、トロポニンTは正常。

トロポニンIは陰性。尿検査：黄色透明、pH 5.5、尿糖（3+）、ビリルビン（1+）、ケトン体（2+）、細菌と扁平上皮をわずかに認めた。胸部X線：肺基部に斑状陰影（肺炎として矛盾しない）。右上肺野に結節影（4年前に比べて増大している）。ECG：左房肥大。

【入院後経過】

インスリングルルギン（持効型）、レボフロキサシン、アジスロマイシン、セフトリアキソン、ダルテパリン、リシノプリル、塩化カリウム、アルブテロール吸入薬、酸化マグネシウム、メトクロプラミド、制酸剤、生理食塩水点滴、チアミン、葉酸、アセトアミノフェンが投与された。最初の3日間、呼吸困難と乾性咳嗽が生じ、体温も39.1℃まで上昇、SpO₂ 82%（室内気）まで減少。酸素投与された。血培、尿培陰性。イ

ンフルエンザA抗原陽性。

肺塞栓を疑ってCT施行されたが、右上肺野に増大傾向の11×13 mmの結節影、両側性の多発肺炎、少量の胸水が認められた。抗生剤はバンコマイシン、セフェピム、レボフロキサシン、メトロニダゾール、オセタミビルに変更になり、改善を認めた。上部消化管内視鏡施行され、正常な腸運動、裂孔ヘルニア、中等度から重症の胃食道逆流症が指摘された。

モキシフロキサシン、インスリングルルギン、リシノプリル、マグネシウム、スピロラクソン、塩化カリウム、オメプラゾール、マレイン酸プロクロルペラジン、アスピリン、マルチビタミン、ピリミドン、ロアゼパムの処方により、12日目に退院した。

退院11日後にICAが陽性、抗ICA512抗体（抗IA-2抗体）が陰性と分かった。

退院後3ヶ月の間に、患者は振戦、不安のために救急外来を受診し、救急精神科棟に入院した。

退院3ヶ月後：近医受診。血圧低値、体重64.9 kg、リシノプリル、ピリミドン、塩化カリウムは中止、スピロラクソンは減量した。1ヶ月後、重度の倦怠感、血糖値の上昇を認めた。TSHは正常だった。

退院5ヶ月後：持続する倦怠感と細くなる髪の毛、浮腫の増悪に伴う足の疲労感を訴えて近医受診。振戦に対してアテノロールを処方。2週間後、造影CTで右上肺野に11×13 mmの石灰化の伴わない結節影（前回所見と変化なし）、舌区、右上肺野、両下肺野に亜区域性無気肺、1 cm未満の散在した縦隔リンパ節、両側腎嚢胞、両側浸潤影と胸水が認められた。副腎はびまん性に腫大していた。

退院6ヶ月後、増悪する下腿浮腫、顔面と腹部の腫脹、下肢筋力低下、起立困難、2週間で7 kgの体重増加（食生活の変化なし）のために病院をwalk inで受診した。

鑑別診断

56歳女性が進行性の糖尿病コントロール不良、

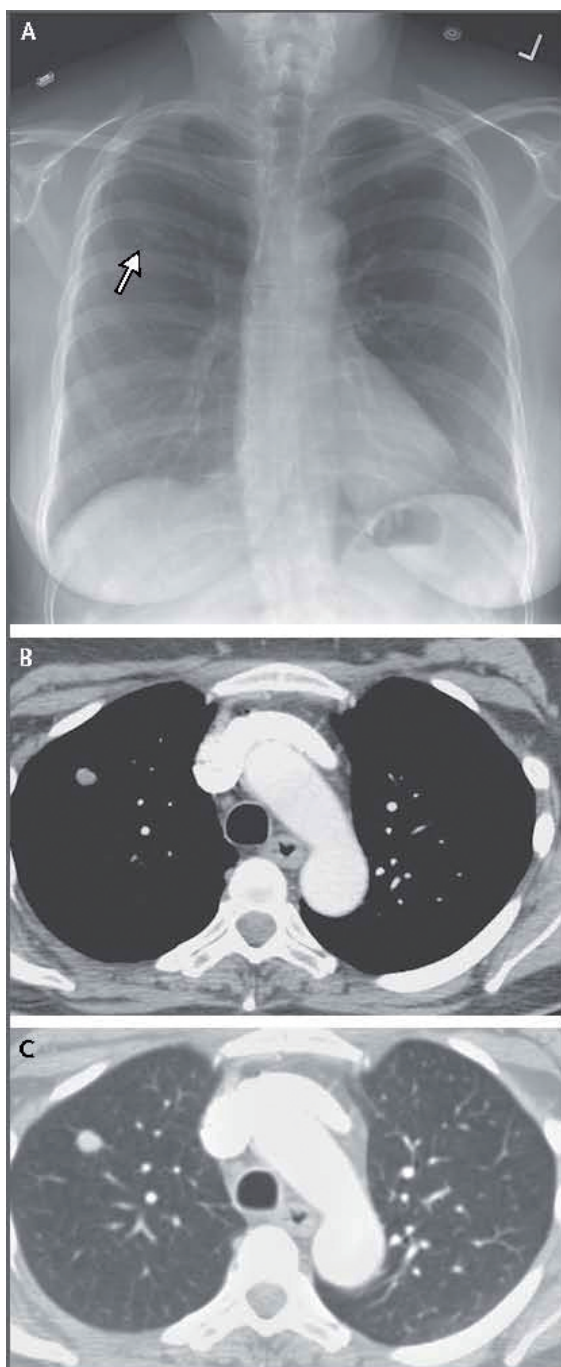


図1. 最初の胸部画像

入院の4年前の胸部X線写真は、偶然に右上葉の小さな肺結節が指摘された (A、矢印)。入院の3.5年前の胸部CT画像では、右上葉の結節は境界明瞭で石灰化のない、造影されない8x10 mmの大きさであった (Bは軟部組織、Cは肺組織のウィンドウ)。

増大傾向の孤立性肺結節、低K血症、易感染性、嘔気・腹部不快感、急速な体重増加、顔面の浮腫、新たに倦怠感と近位筋優位の筋力低下を起こしている。一見関連のなさそうな症状を結びつけるために、主症状にまず着目した。

コントロール不良の糖尿病

糖尿病の管理が悪い原因として、治療が不十分な場合、糖尿病の型の誤診、体重増加や β 細胞の破壊による急速な経過、合併症 (肺炎、膵癌、ヘモクロマトーシス、嚢胞性繊維症、脾腫、脂肪異栄養症、服薬、内因性もしくは外因性グルココルチコイドの上昇) などが考えられる。この患者は長年HbA1cが安定していて、治療が不十分だとは考えにくい。急にコントロールが不良となった。糖尿病の型の誤診は不適切な治療につながりやすい。遺伝的糖尿病 (新生児糖尿病や若年発症の糖尿病など) は1型糖尿病や2型糖尿病としばしば誤診されて、それぞれインスリン治療やメトホルミン治療が開始されることがある。しかし、遺伝的糖尿病はSU薬が著効する。潜在的な自己免疫が関与する成人の糖尿病は、1型糖尿病のように抗GAD抗体やICA抗体が陽性である。しかし典型的には30代以上で発症し、病気はあまり進行性ではなく、非ケトン性発症で、インスリン治療が必要となるのは1型糖尿病より数ヶ月遅い。この患者は診断時に肥満がないので、ラ氏島に対する自己免疫による発症の可能性が高く、メトホルミンとSU剤の経口療法の増加にも関わらず血糖コントロールが不良になった。しかし、血糖コントロールはインスリン治療の開始により回復し、潜在性の自己免疫による糖尿病と診断された。インスリン治療によって一時的に改善したが、臨床像の変化を伴ってまた血糖値が悪化した。肺結節の僅かな増大とともに様々な症状が急速に進行した。

孤立性の肺結節

偶発的に見つかった孤立性肺結節には良性と悪性が存在する。良性なら非特異的な肉芽腫、過誤腫、真菌やマイコバクテリウムやディロフィラリア症による感染性肉芽腫、悪性ならカルチノイド、原発もしくは転移性の腫瘍が挙げられる。

良性結節は通常5 mm以下、境界明瞭、密で

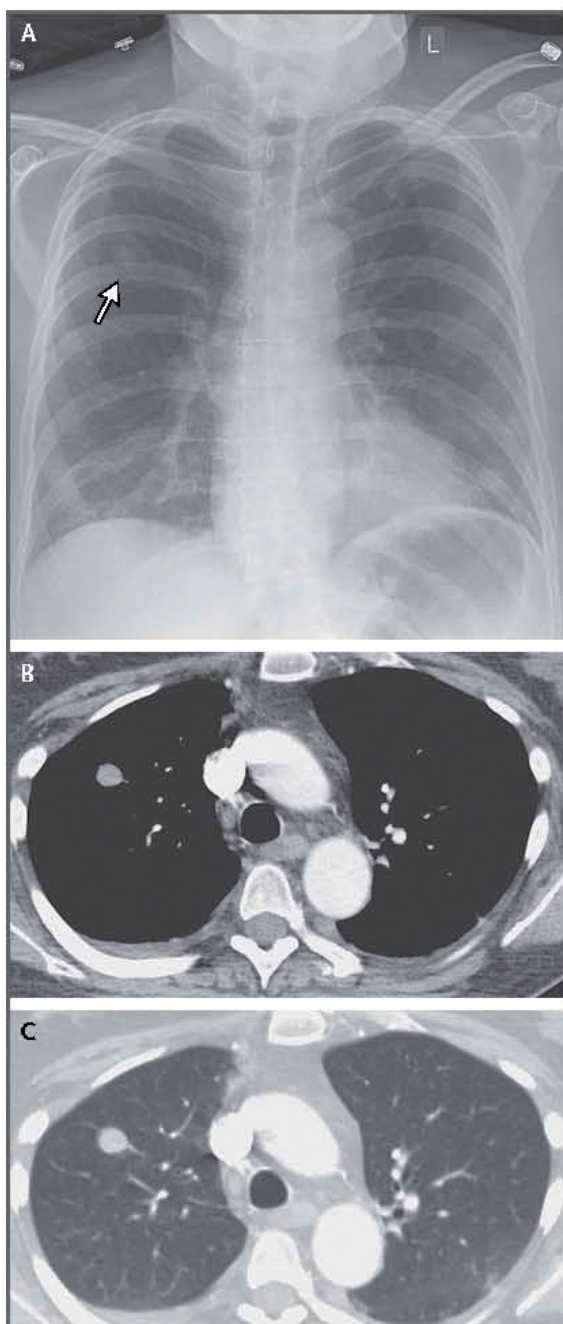


図2. 入院時の胸部画像

入院時に撮影した胸部X線写真は、4年前と比較して、右上葉の結節のサイズが増大している（A、矢印）。肺底部には新たに肺炎の所見が見られる。胸部CT画像では、右上葉の結節は以前のCTよりサイズが増大して、13×11 mmである（B：軟部組織ウィンドウ、C：肺組織ウィンドウ）。肺炎と少量の両側胸水が認められた（画像なし）。

充実性であり、同心円状や中心性ないし均一なパターンの石灰化を見る。増大スピードは1ヶ月で2倍になる経過の早いものや、1年以上かけて2倍になる経過の遅いものがある。癌などの悪性結節の特徴は10 mm以上で境界は不規則

で尖っていたりする。非充実性のスリガラス様であり、石灰化は認めないか、変な形態の石灰化をきたす。増大スピードは1ヶ月から1年の間で2倍になる。他に喫煙歴と癌の既往も重要な臨床因子である。この患者の場合、最初の所見は悪性を示唆するものではなく、それで定期的にフォローされていた。しかしサイズは増大傾向であり、その変化は患者の経過中の異常所見の出現と関係していた。故に、全ての症状を結びつける疾患を探することで確定的診断ができると私は考えた。

パターン認識で診断を一つにする

診断に至る一つの方法は、関係する症状について徹底的に鑑別診断を行い、ある一つの疾患へと結びつけることだ。個人や他人の経験に基づく臨床的直感によるパターン認識がその補足になる。様々な症状や身体所見はある症候群のパーツだと考え、診断を確実にする陽性所見や陰性所見に着目して次の検査を計画する。この症例では、十分な治療にも関わらず進行した糖尿病、中心性肥満、繰り返すウイルスの複合感染、低K血症、新たな浮腫、顔面浮腫、高血圧、髪の毛の細さ、倦怠感、近位筋優位の筋力低下、様々な精神症状を認めたが、全て高コルチコイド症を示している（Cushing症候群）。Cushing症候群の臨床症状の多くはありふれた非特異的な症状だが（肥満、高血圧、高血糖、浮腫、低K血症、倦怠感、精神障害、不眠など）、他の症状は特異的であり（皮下溢血、紫色皮膚線条、多血症様顔貌、近位筋優位の筋力低下など）、診断の助けになる。病気ではない高コルチコイド症の状態も同様の症状を示すので（妊娠、抑うつ、過度の飲酒、病的肥満など）、評価する時には検査所見の異常の原因を考慮しないといけない。

Cushing症候群の評価

臨床像と身体所見から高コルチコイド症を考えたが、診断は生化学的検査による。最初のス

トップはグルココルチコイド内服の除外だが、
この患者はステロイドの内服歴はないために否

定的である。
次のステップは内因性高コルチコイド症の証

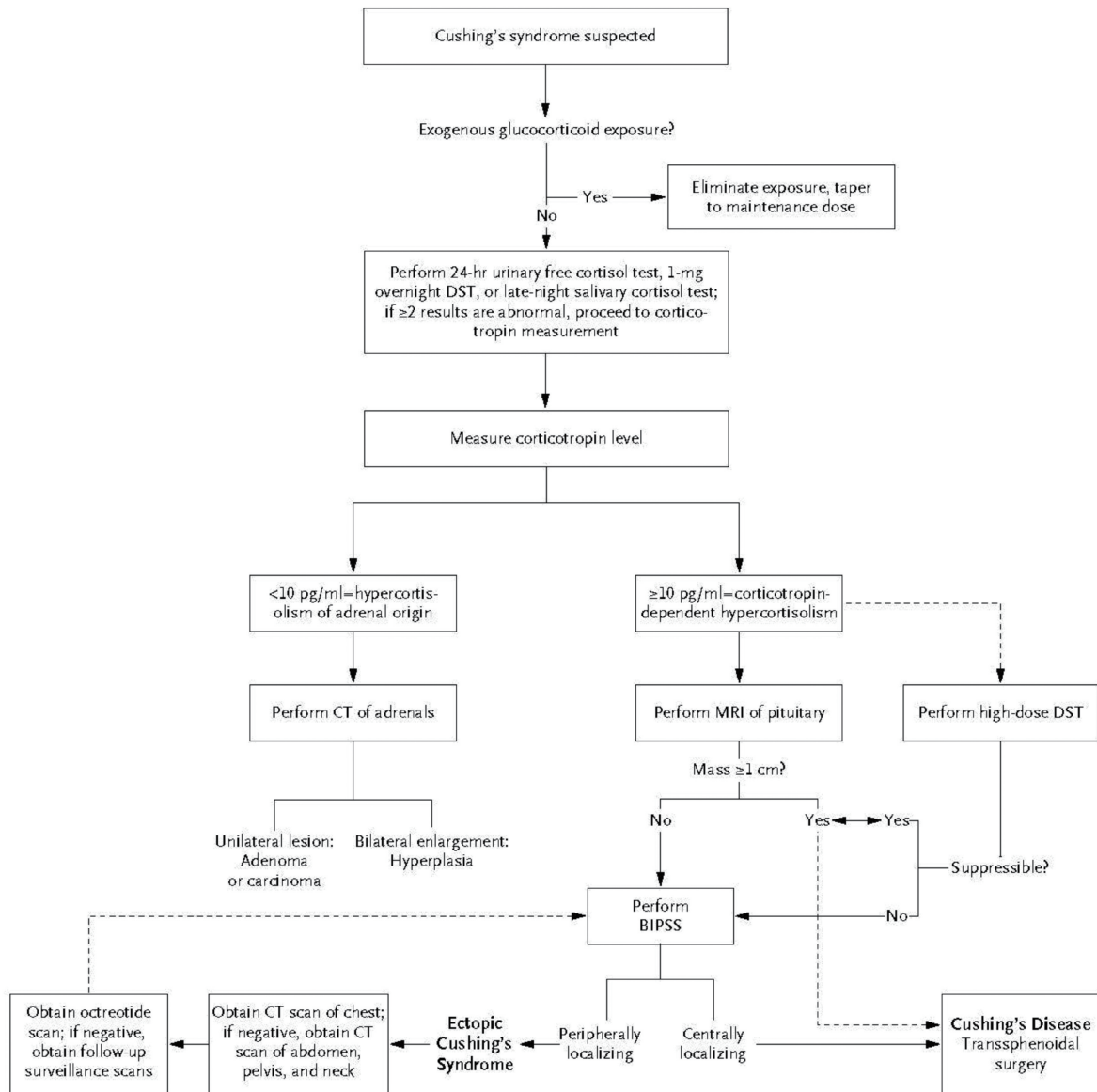


図3. クッシング症候群の評価のためのアルゴリズム

下垂体腫瘍が偶発的に発見される率は小さくない。外科的切除するか更に検査を追加するかを、下垂体腫瘍の大きさで示す一致した基準はない。当院では大きな腺腫であれば（直径1 cm以上）、クッシング病の有無にかかわらず十分に切除適応であると考えて、脳神経外科に紹介する。海綿静脈洞または視交叉などの主要な隣接構造に経時的に圧迫を引き起こす可能性があるからである。クッシング病の確定または除外診断は病理検査で得られる。腫瘍がない、或いはサイズが1 cm未満の場合は、生化学検査を追加して確認する必要がある。これは両側の下垂体静脈洞から採血すればわかる。副腎皮質刺激ホルモン分泌ホルモンまたはアルギニンバソプレシンによる刺激下や刺激なしで採血する。この方法で病変の左右の局在も推定できる。MRIやIVR専門医がいないなら、一晩か2日の高用量デキサメタゾン抑制試験が異所性クッシング症候群と下垂体クッシング病の鑑別に役立つ。下垂体静脈洞採血の結果、中枢性/末梢性副腎皮質刺激ホルモン比が1.5~1.0の境界域の場合、また高用量デキサメタゾン投与後に抑制が欠如している場合、異所性の副腎皮質刺激ホルモン産生が示唆される。胸部CT、そしてそれが陰性の場合には腹部、骨盤、頸部CTを施行するべきである。専用の撮影で妥当性のある病変が見つからない場合には、全身オクトレオチドシンチグラフィーを検討するとよい。全ての画像検索でも不明な場合、定期的な観察を続けるか、または中枢性病変が見逃されている可能性を想定して左右の下垂体静脈洞採血を反復することを選択する。このアルゴリズムは、Nieman, Porterfield, Boscaro, Arnaldiらのアルゴリズムの変法である。BIPSS:bilateral sampling from the inferior petrosal sinuses (両側下垂体静脈洞採血)、DST:dexamethasone suppression test (デキサメタゾン抑制試験)

明である。幾つかの方法があるが、私は24時間蓄尿によるコルチゾール濃度の測定を行った。濃度が高ければ、唾液中コルチゾールテストによって、診断を確実にする。

生化学的に高コルチコイド症が分かれば、ACTH依存性か非依存性かを考える。ACTH濃度が正常よりも低ければ (<10 pg/ml)、副腎由来の高コルチコイド症であり、ネガティブフィードバックにより下垂体のACTHは抑制される。患者には増大傾向の肺結節と副腎肥大があり、孤立性の腺腫はなかったため、ACTH高値によるコルチゾール高値だと考えられた。ACTH依存性の高コルチコイド症にはCushing病もしくは異所性Cushing症候群が考えられる。

次のステップは通常下垂体のMRI撮影だが、肺結節があり画像所見で増大傾向であったため、MRIはしないで、デキサメタゾン抑制試験や両側下垂体静脈洞サンプリングによる異所性ACTH産生の所見を得た。異所性Cushing症候群が分かると、診断的治療目的に肺結節の切除を勧めた。標本所見はカルチノイドで、ACTH免疫染色によってACTH産生細胞が証明された。まれにCRH産生腫瘍の場合もあるため、もし標本がACTH免疫染色で染まらなければ、CRH免疫染色を施行する。

Dr. Hasan Bazari：この患者を診察したときに最初の印象を教えてください。

Dr. Singh：血糖コントロールの悪化、近位筋優位の筋力低下、顔面浮腫があったので、高コルチコイド症を考えた。24時間蓄尿によるコルチゾール検査を行い、顕著に上昇していた (303 μ g/24hr、通常17-47 μ g/24hr)。デキサメタゾン抑制試験で朝のコルチゾールが32.8 μ g/dlと上昇しており高コルチコイド症と診断した。血中コルチゾール濃度は188 pg/ml (通常6-76 pg/ml)と上昇しており、高濃度デキサメタゾン抑制試験でも抑制されなかった。こうしてACTH産生性の異所性Cushing症候群と診断した。その後患者は右上肺野の肺結節の楔状

切除を施行された。

臨床診断

Cushing症候群：おそらくACTH分泌性肺結節

Dr. Jose C. Florez's Diagnosis

自己免疫性糖尿病 (成人遅発性自己免疫性糖尿病)

異所性Cushing症候群：おそらく肺カルチノイド

病理学的検討

右上肺野の楔状切除術のために患者は再入院した。切除標本から肺小葉間隔壁に隣接して増大傾向のある単形性腫瘍を認めた。強拡大では、腫瘍はN/C比の低い規則的に配列された両染色性の細胞から成っていた。核は神経内分泌系に分化した細胞に特徴的な点状クロマチン構造をしていた。有糸分裂と壊死が見られないのは、切除後の予後が良い典型的な低悪性度カルチノイドである事を示している。この症例の場合、Cushing症候群の病歴を考慮してCRHの免疫染色がなされ、ACTH産生カルチノイドとして矛盾しない強い抗原反応が認められた。

経過観察

Dr. Singh：肺結節の切除後、コルチゾール5.2 μ g/dl、ACTH 13 pg/mlまで減少した。中間型と急速型インスリンの少量投与により、血糖値は顕著に改善し体重は安定した。直近のHbA1cは5.6%だった。高血圧、振戦、腹部膨満は完全に解決した。しかし、下肢筋力低下は持続し、理学療法が続けられた。

Dr. Bazari：糖尿病と肺結節のある患者では、悪性疾患の除外のために結節のホルモン活性を評価すべきか？

Dr. Florez：糖尿病や肺結節というのはありふれた所見であり、異常所見がない限り、治療法は変更すべきでない。糖尿病患者の孤立性肺結節は肺結節のルールに従って扱うべきである。

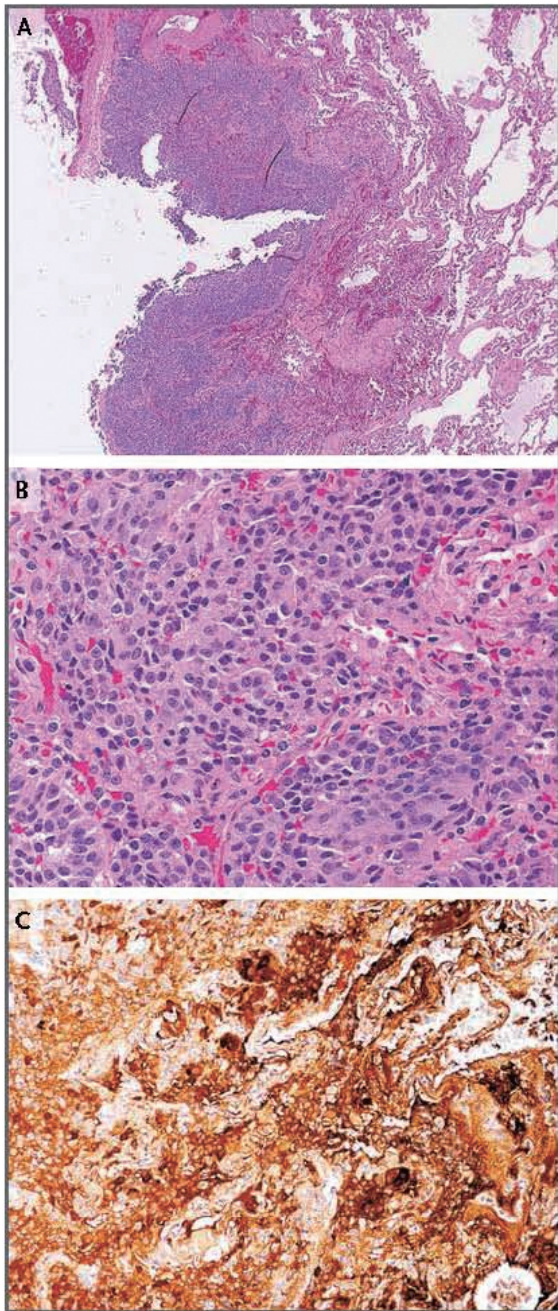


図4. 肺結節の病理学診断

低倍率像では、腫瘍は葉間中隔に隣接している (A、HE染色)。高倍率像では、点状のクロマチンを有する単一の形態の両染色性の腫瘍細胞が見られる (B、HE染色)。これらの細胞に壊死や分裂像は見られない。これらの所見は、典型的なカルチノイド腫瘍の診断である。副腎皮質刺激ホルモンCRHの免疫染色では、腫瘍細胞は強陽性であった (C)。

この症例では、急速に進行した症状が肺結節の増大と関連したように見えたため、さらなる検査が必要だった。

Dr. Thomas R. Spitzer：なぜ肺小細胞癌よりカルチノイドを疑ったのか？

Dr. Florez：喫煙歴がないこと、リンパ節転移の所見がなく約3.5年間結節が安定していたことの2つの特徴がカルチノイドであることを示していた。

Dr. Cavid A. Sallman：Cushing症候群の症状がある糖尿病患者に対して、いつ次の検査を考慮すれば良いか？

Dr. Florez：糖尿病はありふれた病気だが、Cushing症候群は比較的まれである。2型糖尿病患者の約0.6%がCushing症候群だと推定される。肥満や高血圧という糖尿病の多くの所見は鑑別に役に立たない。Cushing症候群に特徴的な所見に気づかない限り（近位筋優位の筋力低下、紫色の皮膚線条、顔面の多血症など）、コントロール不良の患者にのみ次の検査を施行すればよい。

Dr. Llod Axelrod：この患者は低Mg血症があり、Gitelman症候群の鑑別が考慮された。Cushing症候群から低Mg血症が起こるのか？

Dr. Florez：尿中へのK喪失に関連して、Mgも喪失される傾向にある。Gitelman症候群も考慮したが、幸いな事にCushing症候群と低K血症が判明した。Cushing症候群の治療後も低Mg血症が持続しない限りは、さらなる鑑別を考慮しなくても良いと思う。

Dr. Llod Axelrod：あなたはCushing症候群のスクリーニングテストを列挙しているが、全例に3つ全ての検査を施行するのは難しい。どの検査をすれば良いか？

Dr. Florez：24時間蓄尿によるコルチゾール濃度の測定が最も感度が高い。私は臨床的にCushing症候群の可能性が高い時にこの検査を行う。しかし、尿量が適正である事、ステロイド服用がない事、クレアチニン濃度が正常である事などを確認する必要がある。尿中コルチゾール濃度が正常上限の3倍以上なら診断できる。濃度が高くても、それ以下なら再検査が考慮される。1mgデキサメタゾン抑制試験では、テスト前日PM 11時から深夜の間に1mgのデキサメタゾンを服用しなければいけない。血中

コルチゾール濃度は正確にAM 8時に測らないといけない。5 μ g/dl以上だとCushing症候群の可能性はある。感度を上げるためにカットオフ値を1.8 μ g/dlに下げる人もいる。1mgデキサメタゾン抑制試験は除外診断に役立ち、1.8 μ g/dl以下だとCushing症候群を除外できる。この検査は外来患者でも出来るので、少し疑い程度の患者に用いる方法である。唾液中のコルチゾール濃度を測定する新しい方法もある。この検査では、患者はコットン綿をかみ、バイアル中に唾液を採取し検査する。唾液はPM 11時と深夜の間に採取するため、患者は家で検査しないといけない。

解剖学的診断

異所性ACTH産生性肺カルチノイド

Case-05. 反対の足もやがて…⁹⁾

65歳の高齢男性が発熱と進行性の衰弱を主訴にやってきた。患者は4か月前までは元気に過ごしていたが、それ以降は毎日発熱、発汗、疲労、集中力の低下、衰弱を認めていた。数週間にわたって徐々に体力が落ち、定期的に行っていたハイキングもできなくなってしまった。咀嚼に疲労を感じ、シャツにボタンをかけるのが難しくなった。そして、右足首を固定するために固い足装具を装着するようになった。また、足とふくらはぎの痛みが強かったので気が散ってしまい、もはや読書を楽しむこともできなくなっていたという。顎の痛み、頭痛、関節腫脹、皮疹、体重減少は認めなかった。

以前は健康であった患者に発熱が継続する原因として、感染症、悪性疾患、自己免疫または炎症性の疾患、薬剤によるものが考えられる。症状が慢性化していることから急性の感染症が原因とは考えにくい。患者の病歴で目立った特徴は、亜急性に症状が進行していき、四肢の筋力低下と疼痛を訴えたことであるが、本当の筋力低下なのか痛みによる運動制限なのか、明ら

かでない。症状は四肢の遠位部により強く認められた。考えられる可能性は筋原性、神経原性の疾患であるが、これらを区別するのに身体所見が役に立つ。

患者に発熱はなかった。心拍数は76回/分、血圧140/88 mmHg、BMI 27.1であった。病状は安定しているように見えた。リンパ節腫脹はなく、側頭動脈の圧痛はなかった。心臓聴診ではIV音が明らかだったが、心雑音や摩擦音は認めなかった。胸骨切開痕は完全に治癒していて、骨の不安定さはなかった。呼吸音は両側とも清であった。腹部は軟で緊張はなく、肝腫大は認めなかった。上腕のMMTは正常であったが、両手首で5段階のうち4、指は左手で2、右手で4、右臀部で屈筋が4、右脚では背屈筋で0、つま先は両方とも正常であった。左手の骨間筋の委縮を認め、右の腓腹筋外周は左より短かった。腕の深部腱反射は左右同様であったが、膝蓋腱と足首の反射は誘発できなかった。線維束性攣縮は認められなかった。感覚は、手では主に右手の尺側の神経と左手の正中神経の範囲が鈍麻していた。足の振動覚と痛覚が鈍麻していた。支えなしで歩くときは右足の重度の下垂がはっきりわかった。

診察で末梢神経系、主に遠位の神経分布範囲の非対称性の運動神経と感覚神経の障害が示唆された。患者にはglove and stocking型の神経障害があると言いたいところだが、手の障害（右手の中央と左手の外側）や非対称性の感覚消失は、このパターンに合わない。長期にわたり複数の部位で症状が進み、典型例では複数の限局性で不連続な神経症状の分布を呈する、多発性単神経炎（障害）に合致する症状である。それよりずっと可能性は低いが、感覚と運動を侵す多発橈骨神経障害も考えられ、ライム病やリンパ腫浸潤で見られる。多発性単神経障害で運動性と感覚性が混在する場合の鑑別診断には、遺伝性の神経障害、圧迫性麻痺、糖尿病性神経障

害、全身性または局所性の血管炎、サルコイドーシス、感染症（例えば、ハンセン病、ライム病、梅毒、サイトメガロウイルス感染、HIV感染）、アミロイドーシス、腫瘍浸潤（最も一般的なのはリンパ腫）が挙げられる。発熱を伴い、比較的症候が早く進行したことや痛みがひどいことから、感染性や炎症性の神経障害を考えるのが最も妥当に思える。患者の病歴や社会歴からさらに鑑別診断を絞ることができるかもしれない。

患者は15か月前に冠動脈バイパス術を受け、上腹壁ヘルニアを外科用メッシュで修復していた。またHBV感染症、痛風、脂質異常症、高血圧、胃食道逆流、甲状腺機能低下症の既往がある。来院時の内服薬は、アスピリン、HMG-CoA還元酵素阻害薬、 β ブロッカー、ACE阻害薬、イブプロフェン、レボチロキシン、プロトンポンプ阻害薬である。

薬剤熱は発熱患者では常に考慮すべきであるが、この患者の内服薬は一般的に発熱を引き起こすと考えられているものではない。HMG-CoA還元酵素阻害薬は筋炎を引き起こす可能性があるが、末梢神経障害は説明できないだろう。比較的最近の手術歴があれば、遅発性の化膿性合併症を考慮するが（メッシュ修復部の感染や胸骨骨髓炎など）、限局した化膿性変化では患者の症状に合わない。2つの病歴が特に注目に値する。一つは甲状腺機能低下症である。神経障害は甲状腺機能低下症（組織浮腫による二次性の神経絞扼）や甲状腺機能亢進症（発熱と関連する可能性がある）に合併する可能性がある。他に関係しそうなのはHBV感染症で、これは結節性多発動脈炎に代表される有痛性の血管神経障害に関与する。さらに、慢性肝炎は肝細胞癌を起こす可能性があり、肝細胞癌は非感染性の潜在的な発熱や、腫瘍随伴神経症候群を起こすことがある。しかもHBVが陽性なら、他の血液感染性のウイルスで神経を侵す可能性

がある、HIVやHCV（クリオグロブリン血症から神経障害に至る）も検討する必要がある。

患者はヘルニア手術の際にアミノトランスフェラーゼ値が正常上限の6倍に上昇し、HBV感染症の診断を受けた。そのとき、つまり発熱の4か月前、IgM HBc抗体、HBs抗原が陽性であった。アルブミン値は正常であった。手術に伴う出血性合併症はなかった。患者は約2年前まで定期的に献血しており、献血を断られたことはないと言っていた。患者は今回の診断の際には無症候であり、（HBVの）治療を受けていなかった。アミノトランスフェラーゼ値は数か月後の再検では正常化していた。

腹部手術後のアミノトランスフェラーゼ値の上昇やIgM HBc抗体陽性には驚いた。血清学的な状態は時と共に変化するが、何度も献血していることから、HBVの血清検査は繰り返し陰性だったことが分かる。性的接触やドラッグの使用、手術の際に汚染された血液製剤や薬剤を通じて、もっと最近に感染した可能性もある。結節性多発動脈炎を合併した亜急性期のHBV感染症なら、発熱、疲労感、進行性の有痛性神経障害を説明できる。病歴から最近の感染が示唆されたため、HBV感染の晩期合併症は見られないだろう。HIV、HCV、もしくは両方の重感染でも臨床像を説明できる。

患者は米国南西部に住んでいる元エンジニアであったが、家族に会うために何度も北東部に旅行していた。一番最近の海外旅行は10年以上前になる。30年前にベトナムで働いており、性的接触の機会があった。性器ヘルペスの既往がある。今回の発症時、彼は結婚しており、妻がいたが何年も性的接触はなかった。来院3ヶ月前まで毎晩グラス2杯のワインを飲んでいて、また喫煙はせず、違法ドラッグに手を出したこともない。ペットは飼っておらず、たまにガレージで捕まえたネズミを処理する以外は、動

物との濃厚な接触機会はなかった。彼は殺菌していない乳製品は避けていた。

地域的にダニが媒介する疾患のリスクがあり、その中でライム病は神経障害を引き起こす可能性がある。地域に特有の真菌感染症^{#c}では神経障害はめったに現れない。ベトナムに住んでいた過去に結核に感染したリスクがあり、めったにないが何年もの潜伏期を経て再活性化し末梢神経障害を起こすことがある。かなり昔に感染した別の感染症の症状である可能性があり、第3期梅毒やHIV感染の晩期合併症は中枢神経や末梢神経（またはその両方）の障害を引き起こしうるので、四肢の痛みや脆弱化に矛盾しない。ただ、発熱については説明できない。クリオグロブリン血症はHCVと強い関連性があり考慮すべきだが、これはHBVとの重複感染症も引き起こしうる。最後に齧歯類は回帰熱、ネズミ咬創による発熱を媒介し、発熱や関節痛として現れる。しかし典型的には急性疾患であ

#c コクシジオイデス症のことであろう

り、神経障害はそれらに特徴的ではない。飲酒、ビタミンB₁₂欠乏、重金属暴露などは典型的には単神経障害よりも対称性の多神経障害を引き起こす。

代謝疾患関連の検査結果は正常であった。ALT 44 U/L、ALP 110 U/L（基準値:20～145）であった。CKは正常値であった。Ht 42.8 %、WBC 8000/ μ L（好中球86%、単球3%、好酸球3%、リンパ球8%）、Plt $15.1 \times 10^4 / \mu$ Lであった。甲状腺刺激ホルモンは正常であった。CRP 3.1 mg/L（基準値は0.8未満 [注:mg/dLではない]）、赤血球沈降反応18 mm/h（基準値0～20）であった。血清HIV、血清HCV、血清トレポネーマ抗体は陰性であった。HBV 2.5×10^9 Copies/mL（約9.4 LogC/mL）であった。D型肝炎ウイルス抗原は陰性だった。血清蛋白電気泳動ではM蛋白はないが γ グロブリン値がやや高かった。抗核抗体は陰性であった。ANCA陽性（1:20）、PR3 ANCA陽性、MPO ANCA陰性であった。神経伝達検査で非対称性の感覚・運動多神経障

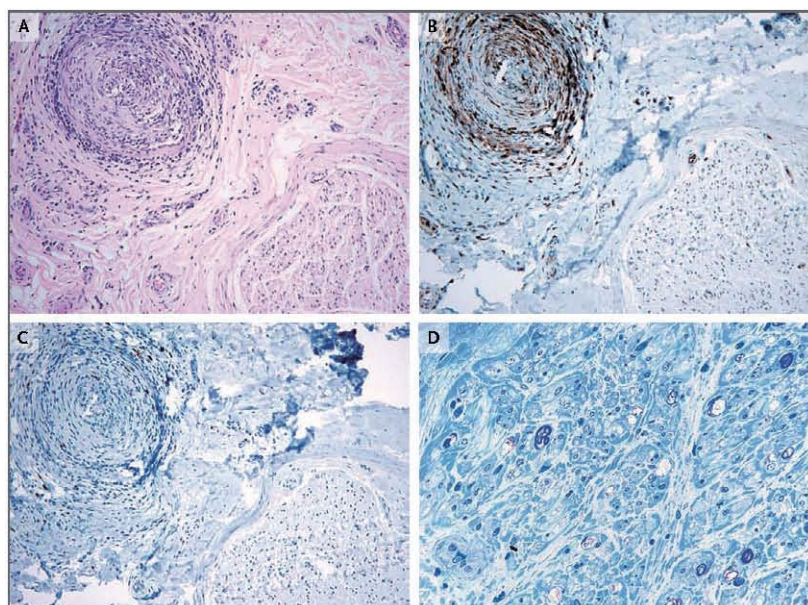


図1. 神経生検標本

神経生検組織像では血管炎及び神経線維の消失が確認された。神経上膜の中型の動脈壁に強い炎症細胞浸潤がある（A、HE染色）。浸潤細胞は主にCD3陽性T細胞であり（B、CD3の免疫組織化学染色）、少数のCD20陽性B細胞も認めた（C、同じくCD20染色）。半薄切片では神経内膜の神経線維の破壊と、ミエリンの急性および慢性の破壊が認められた（D、トルイジンブルー染色）。

害が主に脚に認められ、左手にも見られた。右表在末梢神経の生検では、虚血性神経傷害や急性の軸索変性を伴う活発な血管炎が見られた(図1)。同時に行った短腓腹筋生検でも、血管炎や二次性の神経原性萎縮に加えて、筋繊維の破壊や再生を伴う急性炎症性ミオパチーを呈していた。

神経伝達検査によって多発単神経障害の重複が確定し、神経や筋の生検組織は血管炎に矛盾なかった。B型肝炎ウイルス血症のある患者なら、HBV関連の結節性多発動脈炎に矛盾しない像である。ANCA陽性であれば一般的には顕微鏡的多発血管炎が考えられるが、HBVに感染している場合はこの診断を下すべきではない。患者は早急にHBV感染症と結節性多発動脈炎の治療を受けるべきである。

患者は最初にエンテカビル、テノフォビルで治療され、血漿交換を受けた。HBVウイルスは速やかに減少し、解熱し、徐々に神経症状が改善した。数週間の抗ウイルス療法の後で、糖質コルチコイドが治療レジメンに加えられ、症状はさらに改善した。血漿交換は終了し、糖質コルチコイドは1年かけて漸減した。足の疼痛と筋力低下は何か月もかけてゆっくりと改善したが、機能の完全な回復には至らなかった。抗ウイルス療法の2年後、HBeAg、HBsAgのセロコンバージョンが認められた(HBeAg/HBeAb-/+, HBsAg/HBsAb-/+)。HBVウイルス量は検出限界値を下回っていた。

解説

この症例は比較的非特異的な症状(疼痛、発熱、衰弱)で発症したが、身体診察では多発単神経炎を示唆する特徴的な所見があり、鑑別診断の焦点を絞れた。神経障害の鑑別診断は、症状の進行速度、分布(局所性、びまん性、対称性)、病型(感覚、運動、両方)を評価してアプローチする。この患者は症状の進行が急で、

痛みを伴う多巣性の神経障害であり、そして炎症症状が同時に見られており、血管炎が原因として示唆された。全身性の血管炎患者の55%は末梢神経障害で発症する。

全身性血管炎の疾患分類は首尾一貫しておらず、予後予測や治療決定に混乱を与える。古典的には、結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa: PN)は、中型～小型の動脈を侵す壊死性血管炎であり、50-70%の患者では末梢神経系に病状が及んだ。PNの発症は年間100万人中5-77人と推定されており、そのうち1/3がB型肝炎ウイルス(HBV)に起因する。ただし、この比率はその地域のHBV陽性率によって変わる。PNの臨床的な特徴は、細動脈、細静脈、毛細血管を標的とする顕微鏡的多発血管炎(Microscopic polyangiitis: MPA)とオーバーラップする。MPAはPNよりも、ANCA陽性が一貫している。しかしこの患者ではANCAの力価が低く(1:20)、非典型的なp-ANCA、つまりPR3のパターンを呈したことがMPAには合わなかった。さらに、MPA診断のアルゴリズムでは、活動性HBV感染は除外することになっている。また、血管炎が存在することを確定するためには神経生検と筋生検が重要であり、その組織標本は専門施設で専門家が処理すべきである。この症例では、神経生検の組織診断から、HBV感染に関連した小動脈と中動脈の血管炎が確定し、PNの診断が支持された。

HBVは、経皮的、性行為、もしくは母子感染によって感染する、DNAウイルスである。院内感染もしばしば報告されており、心臓バイパス手術の時期とHBV感染診断が近いことを考えると、この患者も院内感染の可能性はある。しかし、HBVウイルス感染は長期間見つからずに潜伏感染が持続することがあり、感染時期を特定することは難しい。検査でHBVの急性感染と慢性感染の急性増悪を区別するのも不完全である。IgM HBc抗体は古典的には急性感染の指標と考えられているが、HBV再活性化や慢性感染の急性増悪においても陽性化するこ

とがある。有症状の肝炎患者が、高力価のIgM HBc抗体（例えば1:10000超）に加えて、HBV DNA量が比較的低い場合（0.5 pg/mLまたは 10^5 copies/mL未満）、急性感染が示唆される。だが以前の血清学的検査が不明な無症状の患者では、これらの測定結果が信頼できるかどうか不明である。急性肝炎は壊死炎症反応の程度が強く（それはアミノトランスフェラーゼの上昇に現れる）、プロトロンビン時間といった蛋白合成能は保たれている。臨床的な肝炎の発症より前にウイルス血症のピークがある。この患者では、HBV感染を診断した時点でアルブミン値は正常であり、凝固異常を示唆する術中の出血傾向はなかった。しかし、神経障害を発症した時点のウイルス量は高かったことから、HBV慢性感染が考えられる。このように、入手可能な所見からは急性肝炎なのか慢性肝炎なのか区別できない。

急性HBV感染は自然経過でウイルスが排除されることが多く、劇症化したり肝不全になることはまれである。慢性HBV感染は通常治療が必要であり、それはHBV DNA量、HBe抗原の状態、持続的なALTの上昇、生検組織での壊死炎症反応の程度から、疾患活動性を検討して決定される。PNのようなHBV感染の肝外病変は迅速な治療が必要である。

HBV感染によるPNでは、病勢を左右するのはウイルス複製と免疫複合体の形成・沈着であるから、免疫抑制療法と抗ウイルス療法の両方が必要である。臨床研究のデータは少ないが、抗ウイルス治療と免疫抑制療法を組み合わせ治療した患者の観察研究では、免疫抑制療法のみで治療されたヒストリカルコントロール群と比較して、イベントフリー生存率が高かった。HBV肝炎に合併したPNの治療は難しい。血管の炎症による組織傷害を止めるためには免疫抑制が必要だが、ウイルス増殖が制御できなくなって劇症肝炎を誘発する危険がある。このバランスをとるために、免疫抑制、抗ウイルス療法、免疫複合体除去の血漿交換を、同時に行

う治療戦略が一般的である。ウイルスのコントロールが確立するまで免疫抑制療法を開始しない医師もあり、この患者の治療戦略もそうであった。しかし、免疫抑制療法と抗ウイルス療法を同時に開始すると良好なアウトカムをもたらすという報告もある。抗ウイルス療法を続ける期間はセロコンバージョン（抗原陰性、抗体陽性となること）等から決める。治療の終了後も、HBV DNAが検出感度以下に保たれていることをモニターする必要がある。神経症状の回復は治療に遅れることがしばしばであり、多くの症例では臨床的に目立った改善には月ないし年単位かかる。また多くは運動障害の改善の方が感覚障害の改善より大きい。

この症例では、「衰弱」というぼんやりとした訴えを、注意深い身体診察によって、多発性単神経炎という特異的な所見に変換することができた。この診察のおかげで鑑別診断をすばやく絞り込め、その中からHBV感染が重要なことに気づくことができた。その結果、遅れることなくPNの診断とその治療を行うことができた（もっとも治療に対する反応はそれなりのものだったが）。

※ Waiting for the Other Foot to Drop というタイトルは “wait for the other shoe to drop” という慣用句を引用している。これは「避けられない何か、たいていはあまり良くないことが続けて起きるのを待つ」という意味である。

Case-06. 失神をきたした患者¹⁰⁾

35歳の男性がサッカーをしている最中に失神をきたし、救急外来を受診した。意識消失は数秒で、短時間のめまいが先行した。意識が戻ったとき、嘔気・発汗・胸痛・呼吸困難など何もなかった。目撃者によると、強直間代様の動きはなかったようである。またこの患者に失神やめまいの既往はない。

失神の評価には病歴が重要で、意識消失の前

に起こった症状や失神前後のできごと、その結果（外傷・発作後意識障害）に注意を払う必要がある。神経系の薬剤や迷走神経によるものならば、典型的には吐き気、発汗、視野狭窄といった前駆症状がみられる。前駆症状のない場合には心原性失神の可能性がより高くなる（あったとしても否定はできないが）。心原性失神は一般的には心拍出量が不十分になるため、それは流出路の閉塞、頻脈、除脈などに起因する。失神に伴う外傷もまた特異的ではないが心原性失神を示唆する。しかし、外傷がないからといって心原性失神を否定できない。

迷走神経性失神はしばしばその場の状況により起こり、咳嗽や排尿といった特定の行為や痛みに関連し、立位で起こるのが一般的である。座位や臥位で起こるのは迷走神経性失神としては非典型的であり、運動中ならなおさらである。このことは、この患者では心原性失神を支持するものとなる。意識の回復時に精神状態が正常であることと、尿失禁・便失禁がないことは、てんかん発作とは異なっている。患者に強直間代様の動きはなかったが、これが存在したからといって必ずしも基礎にてんかんがあるとはいえない。心疾患や突然死の家族歴も含め、心疾患のリスクファクターを特定するために、さらに病歴聴取が必要である。

患者は薬の服用やタバコ、違法薬物の使用はなく、アルコールは機会飲酒であった。彼はメキシコで生まれ、10代にアメリカへ移住し、妻と西マサチューセッツ州に住み、酪農をしていた。幼少時にした病気は思い出せなかった。母方の祖母と母方の伯父は先行する心血管疾患なしに65歳で突然死した。5人の同胞と3人の子どもがいるが、全員健康であった。

この患者は薬物を何も摂取していない。薬物の中でも特にβブロッカー、カルシウムチャネル拮抗薬、高血圧治療薬、QT延長をきたす薬物は、失神を起こしうる。冠動脈疾患のリスク

ファクターがないので心筋虚血は否定的であり、幼少時おそらく健康であったということから、まだ判っていない先天性心疾患が隠れている確率は下がる。2人の血縁者が突然死しているが、双方とも若くして死亡したわけではない。

初回来院時、バイタルサインは正常で身体所見に特記すべき事柄はなかった。心電図は正常、心エコーでは正常な心臓の構造をしていた。患者はイベントモニターを装着され、2週間後、サッカーをしている最中に、単形性でQRS幅の広い300 bpm以上の頻脈発作があった。そのとき、患者は軽度の呼吸困難と頸部不快感を自覚したが、胸痛、動悸やめまいはなかった。さらなる精査と処置のために受診した。

単形性でQRS幅の広い頻脈には、異常伝導を伴う上室性頻拍、異常早期興奮を伴う上室性頻拍、心室頻拍が含まれる。心室頻拍はQRS幅の広い頻脈の最も多い原因であるが、若年で生来健康な患者では、上室性頻拍が明らかに可能性として高い。しかし他の不整脈であると証明されるまでは、一般的に心室頻拍とみなして対処すべきである。冠動脈疾患の既往が心室頻拍の可能性を高くする。心臓の構造異常も異常早期興奮や心室頻拍の可能性を高める。それゆえに、QRS幅の広い頻脈の患者において虚血性疾患と構造的異常の検索をするのは妥当である。

血行動態的に安定している、QRS幅の広い頻脈が持続する患者において、房室解離を示唆する身体所見があると診断に役立つ。しかし多くの例では、心電図や侵襲的な検査に基づいて診断がなされる。心電図での房室解離所見は診断に役立つ。QRSの軸や幅、形態的特徴といったその他の特徴は有用だが決定的ではない。残念なことに、外来でのモニタリング記録で診断に結びつく情報が得られることはほとんどない。このような症例では、プログラムされた刺激により頻脈を誘発して（電気生理学的検査）、確

定診断や適切な治療に役立てる。

この患者は臨床経過から見て、心原性失神の可能性があり、外来でモニタリングするにはリスクがある。失神の初期評価では、臨床的なリスクに基づいてクラス分けして対応する。運動に関連した失神を起こす患者では、初期評価の一部として運動負荷試験が必要である。この患者では、整備された環境での負荷試験によっておそらく不整脈が再現されるだろう。

冠動脈造影の結果は正常であった。電気生理学的検査では、左室の心内膜下外側を焦点として心室頻拍が発生することが分かった。心内膜の電圧マップでは明らかな心筋の癒痕はなかった。高周波による心内膜アブレーションの後、心室頻拍が誘発されることはなくなった。

単形性の心室頻拍を評価するとき最初に考えることは、構造的な心疾患の有無である。若年で健康なこの患者は心エコーで心臓が構造的に正常だったので、最も考えられる診断は特発性心室頻拍である。これは運動や感情的ストレスでよく起こり、自動焦点により説明される。Purkinje線維を巻き込んだリエントリー回路もまた特発性心室頻拍を起こしうる。特発性心室頻拍は、発作的で自然に消失する傾向があり、しばしば同じ自動焦点からの心室早期興奮を原因とする。失神は特発性心室頻拍に典型的ではないが関係する可能性はある。最も一般的な不整脈の起源は右室流出路であり、下向きの軸をもつ左脚ブロックを伴うが、下外側の特発性心室頻拍も観察される。異なった回路を巻き込んだ多形性心室頻拍や（サルコイドーシスを示唆する）、明らかな心筋癒痕を示すような電気解剖学的マッピング（電位の減弱でわかる）、付随する伝導異常の所見はなかった。

患者は幼少時をメキシコで過ごしたことから、Chagas病が重要な鑑別に入る。Chagas病では、伝導異常（右脚ブロックや左脚前肢ブロック、高度房室ブロック、洞機能不全、これらの伝導

異常の複合）が他の異常に先行する。伝導異常がない場合、特発性心室頻拍が最も考えられる診断であるが、除外診断によって検討すべきである。心臓MRIは心エコーよりもわずかな異常の検出に対して感度が高い。心臓の構造異常を除外するためには施行すべきである。虚血は単形性の心室性不整脈よりもむしろ多形性心室頻拍や心室細動を起こすが、心室性不整脈の患者ではまず、有病率が高く治療の可能な虚血を除外しておくのがよい。QRS幅の広い頻脈の患者に対してはこの症例のように、冠動脈の閉塞や奇形を除外する目的で、心臓カテーテル検査がよく行われる。

心臓MRIでは、高周波アブレーションによる変化以外に異常所見はなかった。フォローの運動負荷試験では、17.8 METsを達成した。心室頻拍と同様の形態的特徴をもった心室性期外収縮が散発していたが、持続する不整脈はなかった。期外収縮が持続して臨床的に不整脈を起こし、不整脈の血行動態学的な影響が大きい場合、植え込み型除細動器（ICD）を取り付けるという結論に至った。

ICDは心臓の器質的疾患に関連したイベントの二次的予防としては明確に適応がある一方で、特発性心室頻拍に適応されることはまれである。というのも、これらの不整脈は一般的には致死的でなく、ほとんどの場合にはカテーテルアブレーションで除去することが可能だからである。しかしながら、初回アブレーション後に不整脈の再発が予想されるようであれば、代替の治療案を考えなければならない。選択肢としては、期外収縮の負荷がかかったり薬物治療が長期になる場合、2回目のアブレーションも考慮される。心室性不整脈の抑制を目的とした薬物治療の選択は、心室頻拍の機序による。βブロッカーはリエントリーの抑制、自動性の減少、心筋酸素需要の減少を通して、運動誘発性の心室頻拍を抑制するかもしれない。特発性左

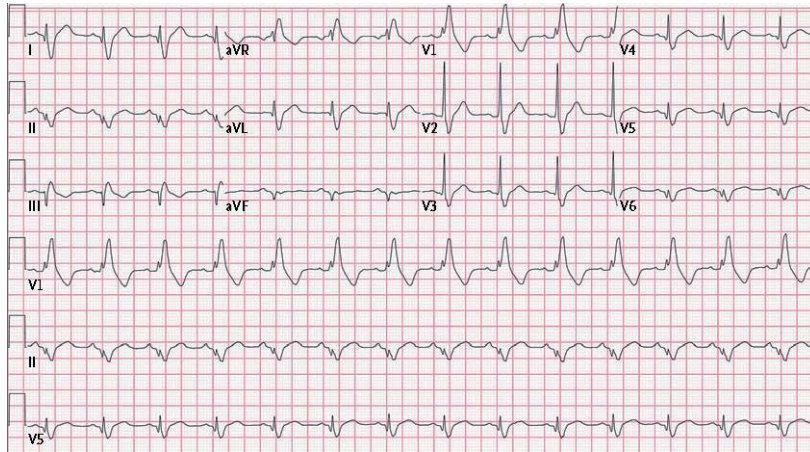


図1. 入院時心電図。右脚ブロックと右軸偏位。

室頻拍の中には、ベラパミルに鋭敏に反応するものがある。このベラパミル感受性心室頻拍は、運動により誘発されるのが典型的で、古典的なものでは上向きの軸をもつ右脚ブロックパターンが特徴である。抗不整脈薬（アミオダロンやソタロール）も考慮されることがあるが、これは両者とも不整脈の負担を減らし心拍数を減少させるからである。中には長期の薬物治療に躊躇する患者もいる。治療の選択肢を考えると、薬物治療、ICD植え込みの双方のリスクについて議論する必要がある。ICDのリスクとしては、不適切な除細動や処置後のストレスによる障害がある。

約1年後、性行為の最中に、患者は単形性心室頻拍を起こし、ICDによる1回のショックでおさまった。

心室性不整脈の再発があったため、もう一度カテーテルアブレーションが強く推奨される。抗不整脈治療が検討されるが、患者が若年であることを考えると、次の治療介入としてはカテーテルアブレーションが望ましい。心エコーにより心臓の構造的異常の再評価を繰り返し行うべきである。不整脈の再発は、最初の特発性心室頻拍という診断が誤っていたか（かなり可能性は低い）、最初の不整脈と関連しない不整脈が出現したのではないかという疑問を抱かせる。残念なことに、ICDがあるのでMRIの再

検はできないが、電気生理学的検査による電位マッピングは有用である。

入院時、患者には熱がなく、脈拍は92回/分、血圧は125/66 mmHg、SpO₂は室内で99%であった。特記すべき身体所見は、正常な位置における心尖拍動と、雑音や奔馬調律を伴わないII音の幅広い分裂だった。心電図では新たに右脚ブロックを認めた（図1）。心エコーでは、左室の大きさと壁の厚さは正常で、収縮

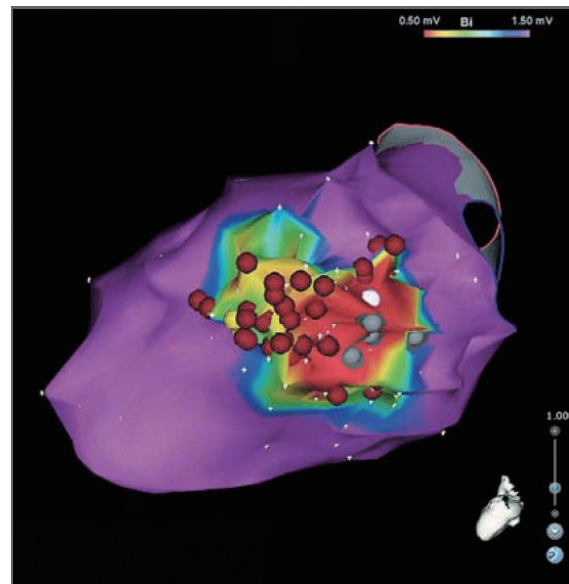


図2. 電気解剖学的マップ。患者心臓の心内膜表面を表示。

右下隅の心臓図が表示方向を示す。心内膜マップ上で、ピンク色は正常電圧を示している。青色から緑色、赤に色が変わるほど、電圧異常が大きい。マップでは、左心室の側壁で大きな瘢痕が明らかである。赤球と白球はアブレーション部位を示し、灰球はペーシングで心組織を検出できなかった密な瘢痕を示す。

能がわずかに低下していたが (EF 50~55%)、
その他は正常であった。電気生理学的検査では、
左室側壁の心内膜・心外膜に癒痕が広範にあり、
心筋の線維化に矛盾のない所見であった(図2)。
癒痕に沿った心内膜・心外膜のアブレーション
の後、心室頻拍が誘発されることはなかった。

臨床的に特徴的な構造異常が新たに見られた
場合、進行性の心筋症を考える。VTは一時的
に広範囲の収縮力低下を引き起こすが、電気解
剖学的マッピング上で見られる異常は、不整脈
や早期アブレーションに起因するものではな
い。冠動脈疾患がない場合、これらの症状は心
サルコイドーシス、巨細胞性心筋炎、心筋症、
Chagas病などの特定の心筋症を連想させる。

Chagas病の原因は、寄生虫である*Trypanosoma
cruzi*であり、この寄生虫は中南米に特有である。
これらの地域から移住してきた患者や、メキシ
コ生まれの患者は、トリパノソーマに感染して
いないか疑うべきである。急性感染はしばしば
不顕性であるが、急性感染の患者の30%は慢性
疾患に進行する。慢性疾患の特徴は、心筋症で
ある。この患者で見られるような右脚ブロック
などの伝導障害はChagas病に特徴的で、左室
後側壁の障害が高頻度で起こる。

心サルコイドーシスもまた伝導障害や心室不
整脈の原因となるが、単独の広い領域が線維化
を来す場合はChagas病の方が疑わしい。しか

し、原因不明の繰り返す心室性不整脈の患者で
は、サルコイドーシスを考慮しなければいけな
い。サルコイドーシスが疑われる場合は、心臓
MRI (この患者では植え込み型除細動器がある
ため禁忌) またはPET-CTを施行するべきであ
る。他に重症心障害や繰り返す心室不整脈の原
因となる疾患として、可能性は低いが巨細胞性
心筋炎や自己免疫疾患がある。この疾患は今回
の患者やLMNA/デスモソーム遺伝子変異が原
因の一般の心筋症と比較して、進行が早いこ
とが特徴である。

FDG-PET CTではFDG親和性は示さなかつ
たが、基部から側壁中隔に拡がる全層性灌流障
害が明らかで、動脈瘤の形成が示唆された(図
3)。 *Trypanosoma* の免疫蛍光検査とELISA 検
査は陽性であった。この患者は感染症専門医に
紹介され、抗寄生虫薬による治療が開始され
た。ベンズニダゾールが60日間投与された。9か
月後のフォローで、症状はなくなっていた。

解説

世界でおおよそ1000万人の人が*Trypanosoma
cruzi*に感染している。これはChagas病の原因
となる寄生虫であり、ラテンアメリカの田舎に
特有の疾患である。以前はChagas病は先進国
ではあまりみられない疾患であったが、アメリ
カ合衆国やその他の先進国でも増えてきている。

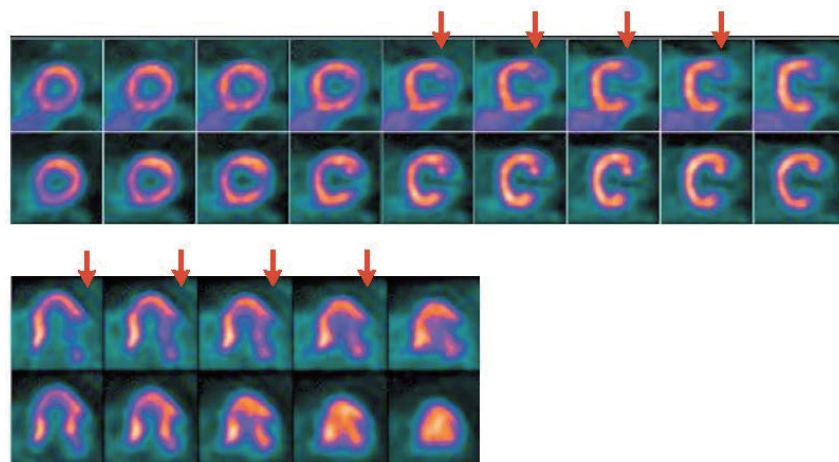


図3. ¹⁸F-FDG-PET CT画像。貫壁性の灌流欠損が見られる。
矢印は、左心筋壁の基底から中部側壁における血流欠損を指す。

これはChagas病の流行地域から移住する人が増えているためであろう。Chagas病は、心筋炎、巨大食道、巨大結腸を特徴とし、*T.cruzi*感染者の10から30%で見られ、潜伏期は10から30年である。心筋炎症状は、南アメリカの南部に限局して見られる。消化器症状は頻度が低い。Chagas病において心筋が障害される機序は明らかではない。刺激因子が心筋内での*T.cruzi*の感染を継続させるか、感染により自己免疫が誘発されるからかもしれない。原因が何であれ、感染が継続すれば進行性に心筋障害がおこる。

Chagas病において、心不全を起こす心筋障害、心尖部動脈瘤、進行性の両心室性収縮異常より前に、不整脈や伝導異常（特に右脚ブロック、左脚前枝ブロック、心室頻拍）が生じるのが典型的である。進行期の死因は心不全である一方、早期の死因は突然の不整脈である。このような構造的な心機能障害を引き起こす心臓伝導障害や不整脈のパターンはChagas病特有のものではなく、虚血性、炎症性、遺伝性疾患でも見られる。Chagas病の診断は臨床所見と*T.cruzi*に対するIgG抗体の検査により行う。現在可能な検査（ELISA、免疫蛍光分析、血球凝集検査）のなかで診断に適した感度・特異度を示す検査はない。診断するためには、2種類の異なった抗原、異なった方法を用いて検査を行う必要がある。2つの結果が一致しなかった場合、さらに検査を行わなければいけない。臨床症状よりChagas病ではなく他の原因が疑わしい場合は、付加検査を行い除外しなければならない（例えばサルコイドーシスの除外目的でFDG-PET CTが有用である）。

慢性Chagas病の心障害に対する最良の治療方法は明らかではない。Chagas病の心筋炎に対する最も有用な治療ガイドラインは、虚血性・非虚血性拡張型心筋症のデータより推定される。Chagas病が見られる地域が物資・資源が乏しい環境であったため、後ろ向き研究の初期のデータは限られている。心室頻拍が持続する場合、植え込み型除細動器の適応で

あるが、Chagas病患者で植え込み型除細動器を入れた患者の致死率は高く、アミオダロン（Chagas病の心筋症患者に対して優れた抗不整脈薬）と比較して植え込み型除細動器が有効かどうかは不確かである。持続する心室頻拍があるChagas病の患者において、失神が見られることは予後不良とは関連しないが、中等度～重度の収縮力低下は予後不良と関係する。この患者ではEFが比較的保たれており、安心できる要素である。心臓移植は少数のChagas病患者に対して行われ、成功している。

トリパノソーマに対する薬が、Chagas病の治療として現在用いられている。研究資料によると、薬は消化器症状は改善していないが、心筋症に対する効果はどれだけ進行した段階かによる。ベンズニダゾールとニフルチモックスはトリパノソーマに対する有用性が示されている。どちらの薬もアメリカで広く使われてはいない。ベンズニダゾールはニフルチモックスより副作用が少ないとされ、第一選択薬である。50歳以下の急性/慢性感染の患者で、終末期の心障害がなければ、一般に抗トリパノソーマ薬が用いられる。現在進行中のベンズニダゾールの前向き盲目無作為試験（NCT00123916）により、抗トリパノソーマ薬が慢性Chagas病の患者の心障害に効果があるのか、より明らかになるだろう。腔内血栓がない場合、血液凝固障害は適応ではない。

この患者では、特発性VTが最も可能性の高い初期診断であったが、繰り返す不整脈や患者の出身地がわかると鑑別は複雑になった。そのような場合、構造的な心障害を再度評価することはきわめて重要である。再評価と患者の出身地特有の疾患を考慮することの重要性をこの症例は示している。

Case-07. 移動する多関節痛¹¹⁾

患者は28歳の女性、特記すべき既往歴はない。疲労感と関節痛を訴え救急を受診した。最初は右足とくるぶしの痛みと腫脹に気づき、歩行に支障が生じた。これらの症状は数日続いた後、軽快した。しかしその後、膝と股関節の痛みが出現し、右肘の疼痛と腫脹も出現した。最近の咳や咽頭痛は無かったが、間欠的に発熱があった。

関節痛と倦怠感を生じる可能性のある原因は多いが、この患者では多発関節炎と移動性の関節痛が鑑別をしばるのに役立つ。鑑別診断には、ウイルス感染疾患、感染後もしくは反応性の関節炎、関節痛を起こす淋菌感染、ライム病、全身性リウマチ疾患（例えば全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチなど）が挙げられる。結晶性関節症も多発関節痛を生じるが、患者の年齢と全身性の症状（倦怠感）からは結晶性疾患は考えにくい。

身体所見で特記すべきことは、体温38.5℃、触診にてびまん性に関節痛があることだ。しかし腫脹や紅斑は伴っていなかった。また可動域も正常だった。心血管系の所見では頻脈が目立ったが、心雑音はなかった。胸部X-Ｐでは明らかな浸潤影は認めなかった。インフルエンザ迅速試験は陰性だった。白血球数は14500/mm³、好中球84.4%、リンパ球11.5%、単球3.1%、好酸球0.7%、好塩基球0.3%、ヘマトクリット30.7%、血小板35.2 x10⁴/mm³だった。ウイルス感染症と診断され、非ステロイド性抗炎症剤の処方退院となった。

関節についてさらに詳しく検査すべきだった。どの関節を検査したのか明らかでない。発熱と白血球上昇では、感染性と炎症性の区別にはならない。

5日後、患者は進行性の息切れを訴えて再び

救急外来を受診した、息切れは仰向けで横になっているときに増悪した。関節痛は著明に軽減していたが、右膝の疼痛と張りは継続していた。身体所見は、体温37.5℃、心拍106 bpm、血圧126/63 mmHg、呼吸数22回、SpO₂ 96% (O₂ 3L/m吸入下)。咽頭部は正常だった。頸部は軟で明らかな腫瘍やリンパ節腫脹は無かった。頸静脈圧は上昇しており、12 cmH₂Oだった。肺野では、両側肺底部に水泡音が聴取された。心臓所見では頻脈を認め、心尖部から腋窩へ放散する全収縮期雑音を伴っていた。第5肋間鎖骨中線にて最強となる拍動を触知した。腹部に特記すべき所見はなかった。上下肢は温かく末梢循環良好で、浮腫は認めなかった。左膝は触診にて温かく、明らかな関節液の貯留や紅斑は認めなかった、可動域は制限されており、屈曲にて疼痛が強かった。神経学的所見に特記すべき事は無かった。

患者の症状や検査結果は、うっ血性心不全の症状と一致している。さらに、身体所見で注目すべきなのは僧帽弁逆流を示唆する心雑音と、左膝局所の炎症である。僧帽弁逆流の所見は新たに判明したものであるが、心雑音とギャロップは頻脈の患者では聴取が困難であり、心雑音は当初から存在したが頻脈のために聴取できなかった可能性が高い。新たに判明した逆流性の心雑音と最近の発熱は、感染性心内膜炎を示唆する。前者はDuke分類の大基準に、後者は小基準に当てはまる。血液培養が重要である。なぜなら菌血症（Duke分類大基準）は確定診断になるからだ。確定診断は、大基準2つ、ないし大基準1つと小基準3つ、あるいは小基準5つにより下す。報告されている身体所見には、感染性心内膜炎の徴候は含まれていない。点状出血や結膜出血が一般的な所見である。Roth斑やOsler結節（どちらもDuke分類小基準）は一般的な所見ではないが、心内膜炎に特徴的な免疫学的な所見である。

僧帽弁逸脱が最も一般的な僧帽弁逆流症の原

因であり心不全を来し得るが、このような激烈な経過を示す事はない。拡張型心筋症でも、僧帽弁が不完全に閉鎖する場合には僧帽弁逆流をきたす。上気道感染を示唆する患者の症状からは、ウイルス性の心筋炎を考える必要がある。心筋虚血でも急性の僧帽弁逆流が現れる。虚血の間の一過性の僧帽弁逆流や梗塞後の乳頭筋断裂などがあるが、患者の若年齢や胸痛が無いことから心筋虚血の可能性は低い。最後に先進国においてはまれであるが、急性リウマチ熱も検討する必要がある。

患者の既往歴・社会歴の聴取が必要である。患者が感染性心内膜炎のリスク（静脈麻薬の使用歴など）を持っていないかは特に重要である。

患者はブラジルで生まれ、10年前に北アメリカに移民してきた。彼女は保育園の先生をしていた。これまで活発な性交渉はなく、アルコールや静脈麻薬の使用歴もない。服薬歴や薬剤アレルギーもなく、特記すべき既往歴もない。

患者には感染性心内膜炎のリスク要因はないが、ブラジルで生まれたという事はリウマチ性心疾患のリスクを考える必要がある。これは、感染性心内膜炎や再発性の急性リウマチ熱のリスク要因でもある。大部分の感染性心内膜炎の患者には器質的心疾患があり、またリウマチ性心疾患などの素因が認められる（Duke分類の大基準と小基準）。さらに、急性のリウマチ熱の既往のある患者はA群溶連菌感染のリスクが高い。

残念なことに、患者には特徴的な既往歴はなかった。ただし無症候性の急性リウマチ熱というのがあり、晩期のリウマチ性心疾患の患者の多くは、それまで急性リウマチ熱と診断されていない。そういった患者の一部は、幼少期に運動耐性が低かったことを思い出す。この患者にも同様の症状がなかったか、聞く必要がある。患者の訴えにあった関節痛（移動性の関節炎が典型的）は、急性リウマチ熱の症状である可能

性がある。

詳しく聞くと、患者はブラジルで生まれ育った小児時に、息切れがしやすく他の子供と遊ぶのがつらかった事を思い出した。

患者の幼少期の呼吸困難は、リウマチ性心疾患によるものである。発熱・僧帽弁逆流・移動性関節炎は、急性リウマチ熱の診断となる。急性リウマチ熱は通常、A群溶連菌感染の後に起こる。この症例はのどの痛みを認めていないが、このことで急性リウマチ熱の可能性は下がらない。急性リウマチ熱は、A群溶連菌感染の証拠とJones基準により診断される。Jonesの大基準は、移動性関節炎・心筋炎・舞蹈病・輪状紅斑・皮下結節であり、小基準は、関節痛・発熱・炎症反応の上昇・PR時間の延長である。確定診断のためには大基準2つ、または大基準1つと少なくとも2つ以上の小基準をみることが必要となる。

この症例は、2つの大基準（移動性の関節炎・心筋炎）と1つの小基準（救急外来受診時の発熱）を満たしている。最近のA群溶連菌感染の根拠も確定診断のために必要となる。咽頭痛は診断感度が低い。なぜならリウマチ熱の症状は感染後2-3週より現れ、この頃には多くの患者で咽頭痛は消失している。抗ストレプトリジンや抗DNaseなどの測定といった溶連菌の血清学的測定は有用であり、両方を測定している場合は特に感染に対しての感度が高い。これらのマーカーはA群溶連菌感染に特徴的であるが、最近の感染かどうかはわからない。

さらにA群溶連菌感染を確認するために、経食道的心エコーで器質的心疾患を確認し、僧帽弁の慢性的異常を確認すべきだ。感染性心内膜炎の診断は確定しているので、経食道心エコーで弁の疣贅を否定し、当初の血液を7日間培養しなければならない。胸部Xpは肺塞栓症や他の急性疾患の除外の為に行うべきだ。急性リウマチ熱も感染性心内膜炎も、心ブロックが

起こるので、PR時間測定のために長時間心電図を行わなければならない。さらに心不全の治療が必要である。感染性心内膜炎に対するエンピリックな抗生剤治療は、この時点では理にかなっている。ただ血液培養の結果が出るまでは行うべきではない。

血液培養を施行し、感染性心内膜炎対策としてバンコマイシンを投与した。胸部レントゲンでは心陰影は正常であったが、両肺の浸潤は肺水腫の像であった。利尿剤投与により息切れは改善した。経食道エコーにより、重篤な僧房弁逆流と軽い大動脈弁閉鎖不全があり、心収縮能は正常であった。僧房弁は肥厚し、慢性的な弁硬化がみられ、後尖の運動制限により、閉鎖不全が生じていた。疣贅は見られなかった。血液培養は陰性であった。抗ストレプトリジン抗体、抗DNaseB抗体は高値で、それぞれ1600 IU/ml (正常値<200)、763 U/ml (正常値<120)であった。

ほとんどの症例では、僧房弁の硬化症はリウマチ性の疾患により引き起こされる。この患者

では心エコーで僧房弁逆流と硬化症が見つかったが、慢性リウマチ熱と関係する。抗ストレプトリジン抗体、抗DNaseB抗体が高値であったことは、A群連鎖球菌に感染していたことを示唆する。臨床所見と合わせて、急性リウマチ熱と診断した。

治療として、ペニシリンVを10日間投与し、その後予防的にペニシリンGを毎月投与した。関節痛は改善し、人工弁による僧房弁置換術を行った。術後10ヶ月にはかなり動けるようになった。その後関節痛は生じていない。

解説

急性リウマチ熱は、A群連鎖球菌による咽頭炎発症から2-3週後に生じる、非化膿性の合併症である。2/3の患者は咽頭痛があったことを覚えておらず、75%の患者は症状があってもA群溶連菌の培養結果は陰性となる。抗ストレプトリジン抗体、抗DNaseB抗体は感度が高いが、数ヶ月間は上昇しているため、急性期の診断には適当でない。抗体価の上昇が軽度ならば、検査を繰り返すのが有効である。抗体価は

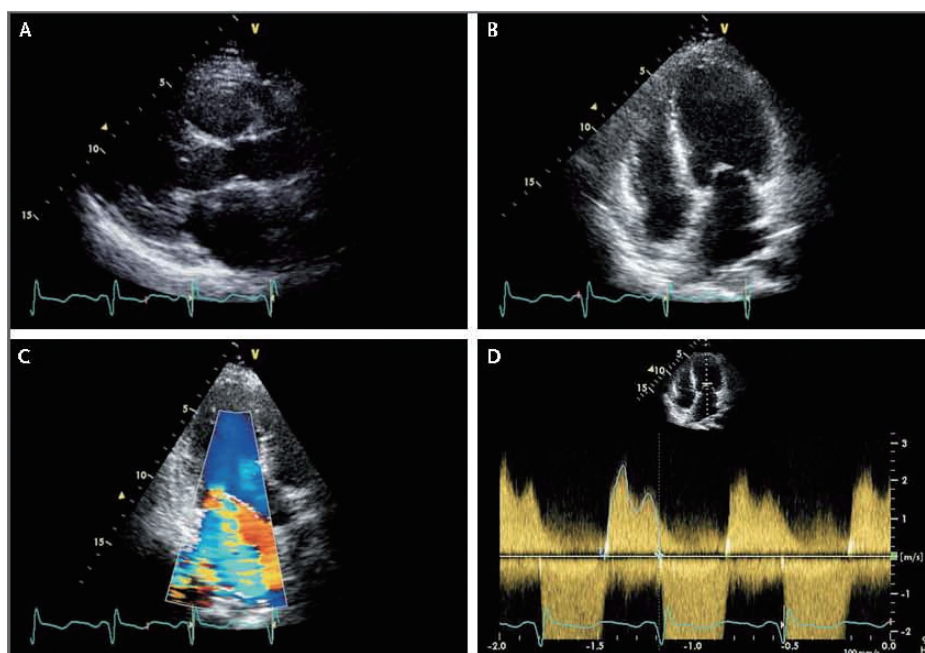


図1. 経胸壁心エコー画像

胸骨傍長軸像 (A) 及び心尖四腔像 (B) では、心室腔と壁厚は正常、僧帽弁弁尖の肥厚と後尖の運動制限が指摘された。カラードップラーエコー (C) で僧帽弁逆流、連続波ドップラー流量測定 (D) では僧帽弁狭窄症勾配が示されている。

4-5週間かけて最高値に上昇するため、徐々に上がっているようなら急性感染の診断に有用である。

リウマチ熱における宿主細胞へのダメージは分子相同性によるものといわれている。連鎖球菌のM蛋白は抗貪食作用を持つ表面蛋白であるが、ヒトの関節組織、心臓のミオシンや弁の成分であるラミニンに似ているので、交差反応により自身の細胞が攻撃される。

急性リウマチ熱の患者は、そのときに咽頭炎の所見がなくても、A群溶連菌に対する抗菌薬の投与が必要である。ペニシリンが有効であるため、10日間内服するか、ペニシリンGを1回筋肉注射する。アスピリンや抗炎症薬は発熱や関節痛などのリウマチ熱の症状が落ち着くまで続けるべきであるが、ステロイドは一般には適応ではない。アスピリンに比べてステロイドは心疾患のリスクを低減しないと考えられる。

初回の急性リウマチ熱の後には、A群連鎖球菌に暴露されるたびにリウマチ熱が再発するリスクがある。急性リウマチ熱と確定診断された患者すべてに二次予防としてペニシリンGの筋注を1ヶ月間行うか、あるいはペニシリン内服を数年間行うべきであるが、投与期間について判断の根拠になるデータない。コンセンサスガイドラインでは年齢、心疾患の合併の有無、A群連鎖球菌への暴露リスク、リウマチ熱の発症回数により投与期間が決まる。心筋炎、弁異常が残った患者では、10年間か40歳になるまでのどちらか長い方の期間、二次的予防を続ける。

僧房弁閉鎖不全が強い患者では、僧房弁置換術を要する場合が多い。僧房弁修復術が可能なら、人工弁に置換して抗凝固療法を生涯継続する状況を避けられる。弁機能不全から生体弁に再置換するようなことも免れる。緊急の場合以外は、弁手術はリウマチ性心筋炎が治まるまで待つべきである。手術時にリウマチ性心筋炎が存在すると、弁の機能不全や再手術のリスクが高くなる。

過去50年間に米国では、急性リウマチ熱は劇

的に減少した。急性リウマチ熱に対する認識が高まり、報告が必要になったことを考慮しても、世界的にみてやはり急性リウマチ熱は減少している。それはA群連鎖球菌による咽頭炎に対する認識が改善したためと考えられる。扁桃炎に対するランダム化比較試験の結果から見ると、抗生剤の投与によって急性リウマチ熱のリスクは70~88%低下する。しかしそのような試験の多くには、検査上の問題点も見受けられる。衛生状態や居住環境が改善したことも急性リウマチ熱の減少につながっている。他に、流行している溶連菌の血清型が時間とともに変化した要因も考えられる。特定のM蛋白血清型の溶連菌が急性リウマチ熱の流行に関係している。米国では急性リウマチ熱を惹起する溶連菌が減少すると同時に、逆に急性リウマチ熱を起こしにくいA群溶連菌が流行し始めた。しかし急性リウマチ熱惹起性の溶連菌が1/2~1/5になったとしても、過去40年間で急性リウマチ熱が1/20に減少したことは説明が付かない。

今回の患者は発熱と僧帽弁閉鎖不全で発症したので、感染性心内膜炎が最初に疑われた。米国では急性リウマチ熱は珍しいが、罹患数の多い地域からの移民や、以前に急性リウマチ熱の症状が出たことのある患者では、鑑別にあげるべきである。

Case-08. 下肢の筋力低下¹²⁾

61歳の婦人が4週間の進行性両側性の下肢筋力低下、下肢痛、歩行困難のためかかりつけ医を訪れた。脱力是对称性で、増悪因子や軽快因子はなく、日内変動もなかった。患者は数か月前から抑うつ、不安、記憶障害、間欠的な頭痛も訴えていた。口渇があったが、嚥下困難はなかった。以前は非常に活発であったが、下肢筋力低下のために数か月来ずっと家にこもりきりとなった。

主な症状は筋力低下であり、中枢神経系（脳または脊髄）、末梢神経系（前角細胞、神経、

神経筋接合部または筋肉)のいずれかの機能不全の結果と考えられる。両側対称性の下肢筋力低下もまた、中枢神経、末梢神経のどちらかの問題で起きる。ポイントは上肢に症状が及んでいるかどうかである。上肢に症状がない場合は胸髄が最も原因として疑わしい。神経、筋肉、神経筋接合部を支配する末梢神経に障害が起こると、下肢の筋力低下を引き起こす可能性がある。しかしながら、一連の経過で筋力低下が起こったり、神経筋接合部の障害が手に及ぶことはまれである。頭痛、不安、うつ、記憶障害は脳が障害されていることを示唆している。大脳の病変が両側下肢の神経に影響するのは、正中領域のきわめて希な病変の場合なので、今回の所見は多発性の病変が原因であると考えの方が妥当だ。口渇は特異的ではないが、様々な場合に下肢の脱力に結び付く。例えば、ミエロパチーは Sjogren 症候群や Lambert-Eaton 筋無力症候群の自律神経機能障害に随伴する。

患者は20年前に乳癌と診断された既往がある。治療は腫瘍摘出術と放射線治療であり、再発の証拠はなかった。また、胃食道逆流症、高血圧症、過敏性腸症候群もあった。内服薬はアスピリン、リシノプリル (ACE 阻害薬)、ラニチジン、パロキセチンであった。患者は毎日1箱の煙草を45年間吸っていた。患者の父親は慢性閉塞性肺疾患、母親は視神経脊髄炎、兄弟のうち1人は強皮症、もう1人は頭頸部癌であった。

乳癌の再発の有無を検討する必要がある。脳や脊髄の実質への転移、または癌性髄膜炎である。喫煙歴や頭頸部癌の家族歴からは、喫煙に関連した別の癌のリスクもある。傍腫瘍症候群や、原発または転移性の癌が中枢および末梢神経系に存在する可能性がある。傍腫瘍性抗体は典型的には小細胞性肺癌で認められる。ニューロンの細胞表面抗原やシナプス抗原、細胞内抗原を標的にして、神経障害を引き起こすことが

ある。特に乳癌と肺癌は傍腫瘍性神経症候群を起こす。視神経脊髄炎や強皮症の家族歴は SLE や Sjogren 症候群などの自己免疫疾患のリスクを示唆し、これらの疾患は下肢筋力低下を呈しうる。

患者に熱はなかった。心拍数は84回/分、血圧は160/74 mmHg、呼吸数12回/分、SpO₂: 97% (室内気)。股関節屈曲、両膝の屈曲・伸展が徐々に難しくなっていった。足、くるぶし、手、腕の筋力は正常であった。膝と足関節の反射は正常で、足底反射は両側屈曲 (正常) であった。全身にわたって左側の触覚と振動覚は正常であった。歩き方は正常であったが、tandem gait やつま先立ち、かかと立ちができなかった。脳神経の機能は正常であった。

反射や感覚の異常を伴わない対照性の近位部筋力低下はおそらく、筋肉または神経筋接合部レベルで問題が起きているのだろう。筋肉の炎症性疾患には、多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎などがある。しかし、自律神経障害 (口渇など) や神経精神症状は典型的ではない。ほとんどの筋障害は筋破壊を伴うため、血清クレアチンキナーゼ値を測ることは有益である。重症筋無力症は神経筋接合部障害の中で最も有名であるが、この患者の場合は眼症状を認めていないため可能性は低い。近位筋の筋力低下、自律神経障害、眼症状の欠如は Lambert-Eaton 筋無力症候群に合致する。Lambert-Eaton 症候群の患者の90%以上において、発症から3か月以内に自律神経障害が進行することが多い。鑑別診断を進めるために、症状の変動や経時的な筋力の変化について調べるべきだ。これらは筋障害と神経筋接合部障害を識別するカギとなる。罹患筋において10-30秒間以上の持久力を調べたり、運動後の四肢の筋力変化を調べる。重症筋無力症の患者は倦怠感とともに症状に日内変動を示す一方で、Lambert-Eaton 筋無力症候群の患者では筋力がわずかに増加する。筋電図と

神経伝導検査は、筋と神経筋接合部のどちらに障害があるかを特定し、原因解明の手がかりとなる。神経伝導検査の反復刺激によって、Lambert-Eaton筋無力症候群のような振幅漸増反応が認められるシナプス前神経筋接合部の障害と、重症筋無力症のような振幅漸減反応が認められるシナプス後障害に分類できる。

血算や生化学検査の結果は正常であった。クレアチンキナーゼと甲状腺刺激ホルモンは正常であった。頭部CTと腰仙骨部MRIで異常はなかった。従来の神経伝導検査や針筋電図も正常であった。しかし左正中神経、尺骨神経、腓骨神経の反復刺激では、CMAP（複合筋活動電位）^{#d}が10%以上低下していた。

この結果で、神経筋接合部の広い範囲で障害が起こっており、両側性に四肢の障害が出ていることが分かった。振幅漸減反応はシナプス後の障害である。重症筋無力症の原因は、アセチルコリン受容体自己抗体である。しかし、この患者の症状や徴候は重症筋無力症に典型的なものではない。というのも、全身の筋力低下があるにも関わらず、眼や口腔咽頭の症状が出現していないからだ。口渇の既往に加えて、こうした症状はLambert-Eaton筋無力症候群に矛盾ないものだ。低頻度反復刺激における振幅漸減反応や高頻度反復刺激だけに起こる振幅漸増反応も認められる。

臨床的に重症筋無力症と診断され、ピリドスチグミン（60mg、3回/day）投与が始まったが、患者の症状は改善しなかった。胸部CT撮影では中等度の小葉中心性肺気腫を認めたが、胸腺組織の遺残、腫瘍性病変、リンパ節腫脹はなかった。抗アセチルコリン受容体抗体の検査結果は陰性であった。2ヶ月の間に患者の症状は進行し、歩く際に歩行器が必要になった。腕

の筋力低下のため介助なしでは食事できなくなり、記憶障害も進行した。患者はさらなる評価のために大学病院へ紹介された。

ピリドスチグミンに反応がないこと、抗アセチルコリン受容体抗体が陰性だったことから、もう一度診断を考え直してみる。重症筋無力症の成人患者は抗アセチルコリン受容体抗体が陰性のこともあるが、典型的には抗コリンエステラーゼ薬に反応し、有名な眼症状も生じる。この患者の発症と経過はLambert-Eaton筋無力症候群に最も合致する。抗体の脳に対する自己免疫反応によって引き起こされる辺縁系脳炎の可能性が最も高い。さらにこれはLambert-Eaton筋無力症候群に随伴して起こることがある。次の段階へのカギは電気的な診断検査を繰り返すことである。

神経学的検査によって、外眼球運動は正常で、顔面の感覚は正常かつ対照的であると明らかになった。下肢近位部の筋力低下に加えて、中等度の腕の外転障害や肘の屈伸運動障害が出現した。腕と足の反射は正常であった。MMSEスコア^{#e}は30点中25点で、失点したのは日付、場所、一度覚えた3つの言葉を時間において再度思い出すことであった。電気診断検査は左正中神経で繰り返された。運動神経の振幅は正常を下回っていた。感覚神経の伝導速度は正常であった。神経反復刺激では異常を示し、CMAP振幅は38%減衰していた。運動1分後のCMAP振幅は最大94%まで上昇していた。また2分後は37%まで減少していた。

運動後の反復神経刺激におけるCMAP振幅の増加は、シナプス前神経筋接合部伝導の特徴で、Lambert-Eaton筋無力症候群の診断が下せる。大多数の場合、電位依存性のカルシウムチャンネル抗体が検出され、特に癌に関係していること

^{#d} CMAP : compound muscle action potential

^{#e} Mini-Mental State Examination score

が有名である。Lambert-Eaton筋無力症候群の患者の約半数が癌と診断されているが、癌の発覚以前に発症するため、初期にはわからない可能性がある。最初の胸部CT撮影では肺と縦隔には明らかな病変は認めなかった。全身PET撮影は、胸腔以外に癌がないかを見るのに有用だろう。患者の持続する認知症状は、Lambert-Eaton筋無力症候群では珍しいが、これは辺縁系脳炎による症状だろう。脳の画像診断によって他の障害を除外し、転移巣が存在するかどうか判断できる。

頭部MRIのT2強調像で、両側海馬に沿って造影されない異常な高輝度を認め、右側がより目立ち、海馬傍回に沿って広がっていた(図1)。腫瘍随伴神経症候群の自己抗体セット検査では、抗ニューロン核抗体1型(抗Hu抗体)が陽性(力価1920倍、240倍未満が陰性)、P/Q型カルシウムチャンネル抗体も陽性(力価0.45 nmol/L、正常値<0.02)と判明した。

この状況でP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体が陽性であれば、Lambert-Eaton筋無力症候群の診断は確定する。頭部MRIから大脳辺縁系に炎症があることは明らかであり、抗体の攻撃によって脳症が起きていることを示している。多くの自己抗体が傍腫瘍性辺縁系脳炎を起こしうるが、なかでも抗Hu抗体による場合が多く、小細胞性肺癌に合併する頻度が高い。それゆえに、原因となっている悪性腫瘍のスクリーニングは重要である。

全身PET-CTでは、直径1.9 cm大の右気管支前リンパ節(最大 SUV 7.7、正常<2.5)、直径1 cm大の右肺門リンパ節(最大 SUV 2.6)への集積亢進が認められた(図.2)。脳の左側頭葉の内側に直径1.5 cmの高集積巣がみられ、脳MRIの異常部位と一致する。他には異常集積巣は見られなかった。胸部CTでは、右肺下葉に直径7 mm大の小結節を認めたが、PET画

像ではこの部位に高集積は見られなかった。

これらの結果から肺癌が最も疑われ、小細胞癌の可能性が高い。確定診断のためには、高集積のリンパ節を1つ生検するべきである。

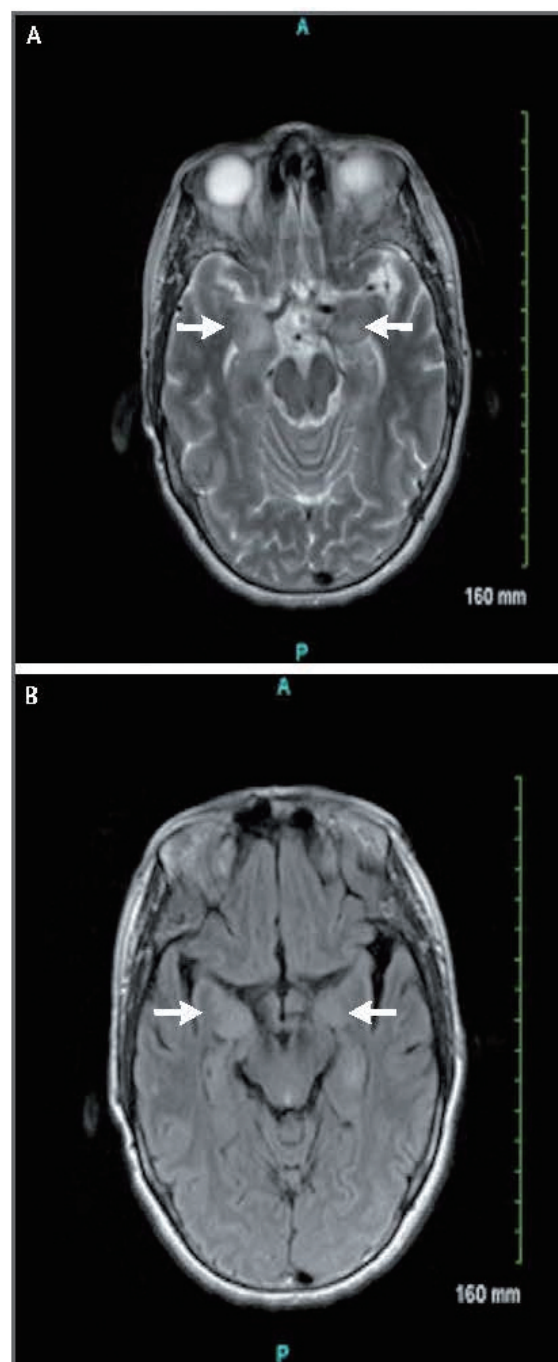


図1. 頭部MRI水平断。
左側頭葉の内側に異常信号が見られる(矢印)。
パネルAはT₂強調像、パネルBはT₂FLAIR像。

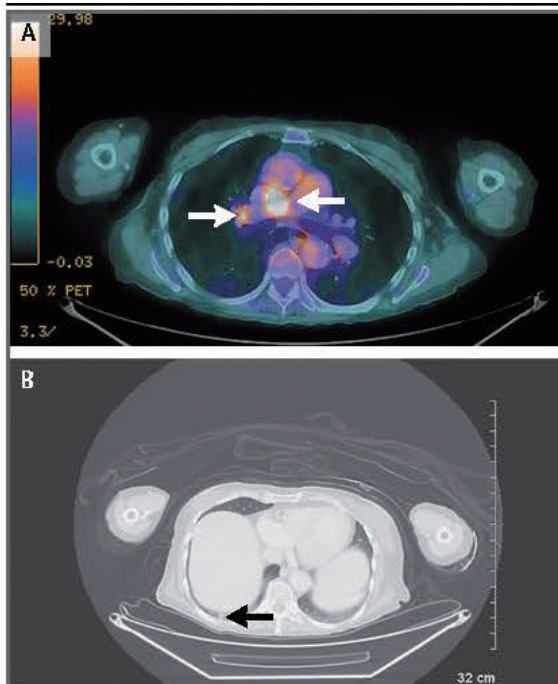


図2. CTとPET-CT

AのPET-CT画像では、右傍気管支および肺門リンパ節に取込亢進が見られた(矢印)。Bの胸部CT画像では、右肺の下葉に直径7mmの結節が指摘された(矢印)。 ^{18}F -FDG-PETスキャンには対応する吸収亢進像は指摘されなかった。

右傍気管支リンパ節の経気管支吸引針生検が施行された。組織学的検査にて、細胞質に乏しい鋳型核を伴う小～中程度の大きさの細胞がみられた。免疫組織染色では、CD56、クロモグラニン、甲状腺転写因子の表出が示された(図.3)。CD45、サイトケラチン8、サイトケラチン34bE12は陰性であった。

肺小細胞癌とLambert-Eaton筋無力症、抗Hu抗体に関連する傍腫瘍性辺縁系脳炎と診断された。患者は、カルボプラチン、エトポシドの投与、さらに縦隔への放射線治療が開始された。6か月後のフォローアップ時に、下肢筋力低下は著明に改善しており、もはや車いすは必要なかった。しかしながら、近時記憶の障害は続いていた。脳MRIでは辺縁系脳炎に合致する異常はみられたが、脳転移は認めなかった。胸部CTでは、気管周囲と右肺門リンパ節は縮小していた。記憶障害が持続するため、予防的脳照射は行われなかった。

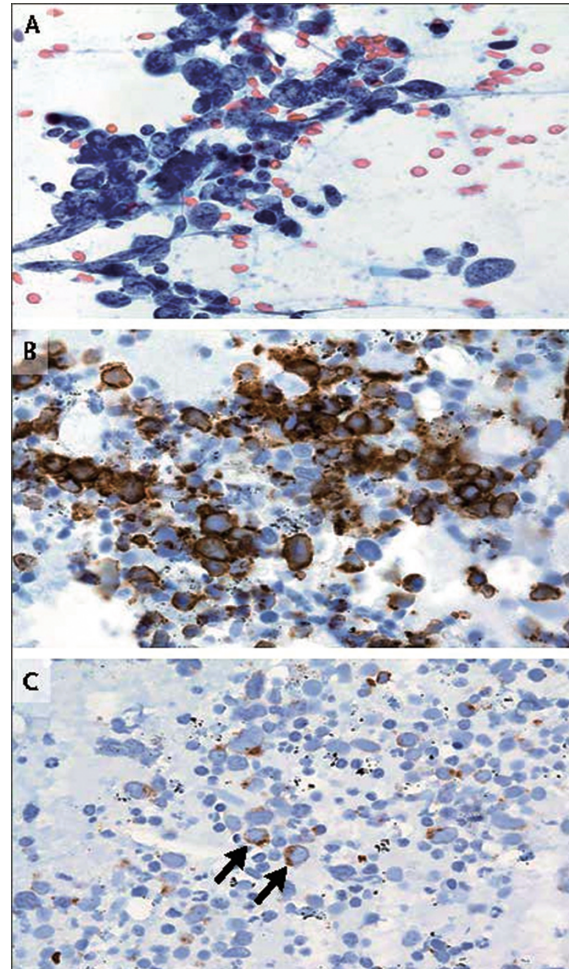


図3. 経気管支細針吸引生検の標本

パネルAには細胞質がわずかな、小～中間サイズの細胞がゆるく集合した像が見られた(パパニコロウ染色)。核は円形から卵円形で、粉末状のクロマチン構造を持つ特徴的な核構造が見られ、軽度のつぶれた変形を呈していた。細胞はCD56(パネルB)およびクロモグラニン(パネルC、矢印)の免疫組織学的染色で陽性(茶色)であった。

解説

Lambert-Eaton筋無力症はまれな疾患で、有病率は100万人中3.4人である。重症筋無力症や特発性炎症性ミオパチー(多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎)のような近位筋優位の筋力低下を来す他の疾患の方がもっと有病率が高く、100万人中、それぞれ150人、100～200人ほどである。Lambert-Eaton筋無力症の診断は難しい。21%の症例では、初診時に重症筋無力症と誤診されている。それではdiscussantはどうして、正しい診断に簡単にたどり着いた様に見えるのだろうか。入手した情報の中から、特定の

診断を示唆し、他の疾患を除外できる所見を注意深く探し出すことが大切なのだ。例えば、感覚障害や反射の異常を伴わない近位筋の筋力低下は、筋肉そのものか神経筋接合部の病変を示唆する。しかしながらこの症例では、眼筋や球部筋の筋力低下のような重症筋無力症に特徴的な所見は見られず、一方で口渇、頭痛、認知障害のような非特異的な症状が目立った。このため、discussantは自律神経や大脳を侵す疾患を考え、最も似ている疾患としてLambert-Eaton筋無力症を疑い始めた。そして全身PET-CTなどで悪性腫瘍を検索し、神経伝導反復刺激試験も行われた。

Lambert-Eaton筋無力症は、神経筋接合部のシナプス前膜上にあるP/Q型電位依存性Caチャンネルに対する自己抗体が原因である。一方で重症筋無力症は、シナプス後膜のAch受容体に対する自己抗体が原因である。神経筋接合部の障害がシナプス前か後かは、高頻度刺激または運動負荷後の刺激による電気生理学的検査で鑑別できる。筋電図検査が正確に施行され解析されるためには、検査者の技術が重要であり、この症例で初回と後の検査結果に差が出たのはそのためだろう。

Lambert-Eaton筋無力症の50~60%の患者で悪性腫瘍の合併が見られる。小細胞性肺癌が最多であり、前立腺癌、胸腺腫、リンパ増殖性疾患を伴うこともある。欧州連合神経学会は、最初にCTによるスクリーニング検査を施行し、CTが陰性であればPETやPET-CTを行い、少なくとも2年間は追跡することを推奨している。これは、Lambert-Eaton筋無力症の患者において、肺癌に対する胸部CTの感度が高いというデータに基づいている（胸部X線は感度が低かった）。Lambert-Eaton筋無力症の患者では、悪性腫瘍は初回の胸部CTで発見されることが多く、そのうち96%は初めの1年以内に発見されている。ただし、これらの患者における悪性腫瘍スクリーニング検査の費用対効果に関する無作為試験はない。

この患者のように、悪性腫瘍に併発したLambert-Eaton筋無力症の神経症状は、悪性腫瘍を治療することで明らかに改善することが多い。筋力低下が改善しない例では、効果が明らかに示されていないが、ピリドスチグミンや免疫グロブリンや3,4-ジアミノピリジンのような補助療法が考慮される。

筋力低下のような非特異的な症状からでは、どんなに優秀な臨床医であっても確定診断は困難である。原因疾患が珍しい疾患である場合はなおさらである。非典型的な臨床的特徴が見られる場合や標準治療が効かない場合は、最初の診断をもう一度考え直すべきである。

Case-09.興味深い胸痛の症例¹³⁾

67歳の男性が胸痛を主訴に救急外来を受診した。10日前に嘔気、非血性嘔吐、膨満感、上腹部痛が出現。他院で造影CT検査を受けたが異常なし。血液検査は血小板の増加($49.1 \times 10^4/\text{mL}$)以外に異常はなかった。食道胃逆流症が疑われオメプラゾールが処方されたが、症状は改善しなかった。救急外来を受診して数時間後に、労作時胸部不快感、多汗や呼吸困難を伴う胸痛が出現した。痛みは胸骨下にあって放散せず、体位や食事摂取により変化しなかった。この患者は痛みを8/10と申告した。

胸痛の鑑別診断は幅広いが、67歳男性の胸部圧迫感ではまず虚血性心疾患を疑うべきである。痛みの質、発症の仕方、労作時に発汗と呼吸困難を伴う不快感があったことは、虚血性心疾患に合致している。患者が初期に感じた心窩部不快感は下壁梗塞の結果起こる迷走神経の反応や、狭心症に相当するもの、もしくは血管内圧上昇による腹部のうっ血、浮腫、肝被膜の膨満によって生じたのかもしれない。急性大動脈解離と肺塞栓症の可能性は低いが両者とも考慮すべき疾患である。

この患者は発熱、咳嗽、他の上気道症状は訴

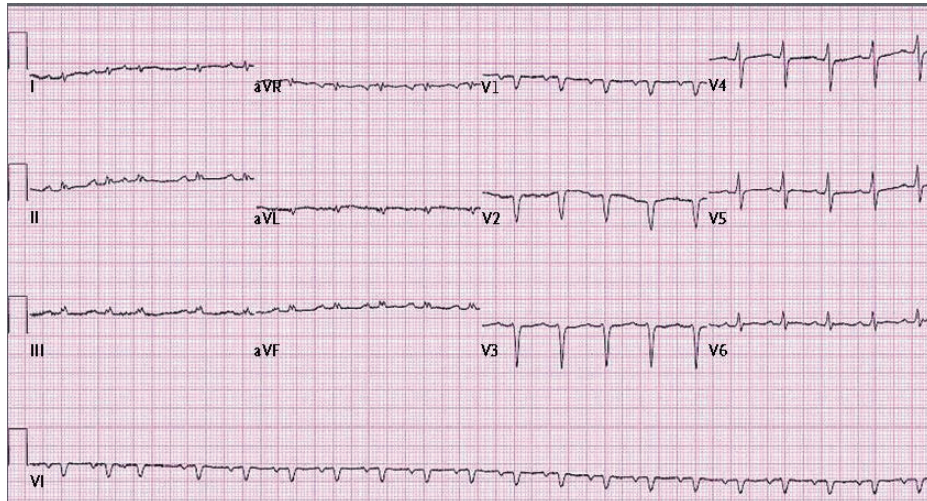


図1. 心電図
洞性頻脈、低電位、左心房の拡大、中隔Q波、R波増高不良、およびT波の平坦化が注目される。

えていなかった。また、浮腫、発赤、下肢の疼痛、体重変化、下痢、黄疸、関節痛もなかった。既往歴は中等度の気管支喘息、異形成性ポリープに対する結腸半切除術と術後の腹部ヘルニア併発。服薬はオメプラゾール、糖質コルチコイドと気管支拡張薬の吸入、モンテルカスト、ゾルピデム。喫煙は20年、飲酒は週に4本以下であり、禁止薬物の使用はなかった。この患者の職業は添乗員であり独居であった。彼は病人との接触歴がなく、最近旅行には出かけていない。家族とは疎遠であるため、家族歴は不明である。

感染の進行を示唆する発熱は認めていない。下肢症状、最近の旅行歴、長期臥床歴がないことから肺塞栓症の可能性は低い。

来院時に発熱は認めなかった。バイタルサインは脈拍125 bpm、血圧84/62 mmHg、呼吸数22 /分、SPO₂ 94% (O₂カニューレ6 L)、BMI 30だった。彼は苦しそうで、蒼白、発汗があり、努力呼吸をしていた。頸静脈圧は18 cmH₂Oであった。心臓検査ではリズム整の頻脈、心尖部に2/6度の全収縮期雑音を聴取したが、はっきりした奔馬調律、拍動、振戦はなかった。肺検査では、左肺底部にラ音を聴取し

た。腹部は軟、圧痛なし、肝頸静脈逆流は認めなかった。肝縁は肋骨下縁から4 cm触知し、圧痛はなかった。腕と脚は冷湿で浮腫なし。末梢動脈拍動は減弱していた。発疹は認めなかった。

右心系と左心系の充満圧上昇（頸静脈圧上昇とラ音）と灌流障害（上下肢の冷え、脈圧低下）の存在から、患者は急性心不全を発症したと考えられる。心筋虚血に加え、新たな心筋梗塞、急性の弁逆流、急性大動脈症候群（大動脈解離、壁内血栓、穿孔性潰瘍）、急性心筋炎によってもたらされた機械的合併症が急性両心不全の原因になる。心雑音からは限られた情報しか得られない。いつから心雑音があったか不明確であり、また頻脈の患者では心雑音を聴取するのは困難である。呼吸性変動のない真の全収縮期雑音は僧帽弁逆流に最も合致するが、この雑音は弁を含めた本当の病的状態よりも、収縮や拡張の不全によって生じる機能的な逆流のため聞こえることもある。嘔気、嘔吐とともに出現した肝腫大は、心不全に関連した肝うっ血と胃腸の浮腫を反映している。最初の腹部不快感の出現時に頸静脈圧を注意深く評価していれば、初期の心不全が明らかになったかもしれない。

血液検査ではHt 39.4%、血小板 $46.5 \times 10^4 /$

mL、白血球12730 /mL (Nt 83%、Lym 9%、Mo 8%)、血沈40 mm/hr、Na 130 mmol/L、K 4.6 mmol/L、Cl 97 mmol/L、 HCO_3^- 17 mmol/L、Crと尿検査は異常なかった。肝機能検査は特記事項なし。乳酸は2.8 mmol/L (0.5–2.2)、CK 182 U/L (39–308)、CK – MB 17.4 ng/mL (0–6.6)、トロポニンT 3.03 ng/mL (正常値0)、NT – proBNP 40,843 pg/mL (0–899)、CRP 64.5 mg/L (0–3.0)。

乳酸値上昇を考慮すると、代謝性アシドーシスはおそらく組織灌流低下によるものであろう。心筋逸脱酵素上昇は活動性の虚血もしくは非代償性の心不全があることを示している。肝うっ血や壊死を示唆する血清学的所見はなかった。白血球増加は単に病気の患者における急性ストレス反応を反映しているだけであろう。

心電図では心房性不整脈を伴う洞性頻脈、四肢誘導で低電位、左房拡大、垂直軸、中隔のQ波、R波の増高不良、びまん性T波平坦化(図1)を認めた。胸部X線では軽度心拡大、少量の両側胸水、軽度～中等度の肺水腫を認めた(図2)。

ST変化がないからと言って急性虚血は除外できず、電氣的異常を示さない虚血の可能性もある。脂肪、液体、空気といった心筋の外側の要因、もしくは心臓の内側で生じる心筋浸潤性病変や心筋浮腫が、心筋から表面電極へ伝わる電気刺激の計測を鈍らせて、低電位が生じる。患者には病的肥満はなく重症の閉塞性肺疾患の既往もないので、心筋周囲の浸出液貯留か浸潤性病変を考えなければならない。比較のために症状が進行する前に心電図を記録しておくといよい。放射線画像で肺うっ血の所見がある場合、急性の左心系充満圧上昇か急性肺損傷のことが多いが、心拡大があることは数週間から数ヶ月心筋がそういった状態にあったことを表している。ただちに経胸壁心臓超音波検査を行うべき

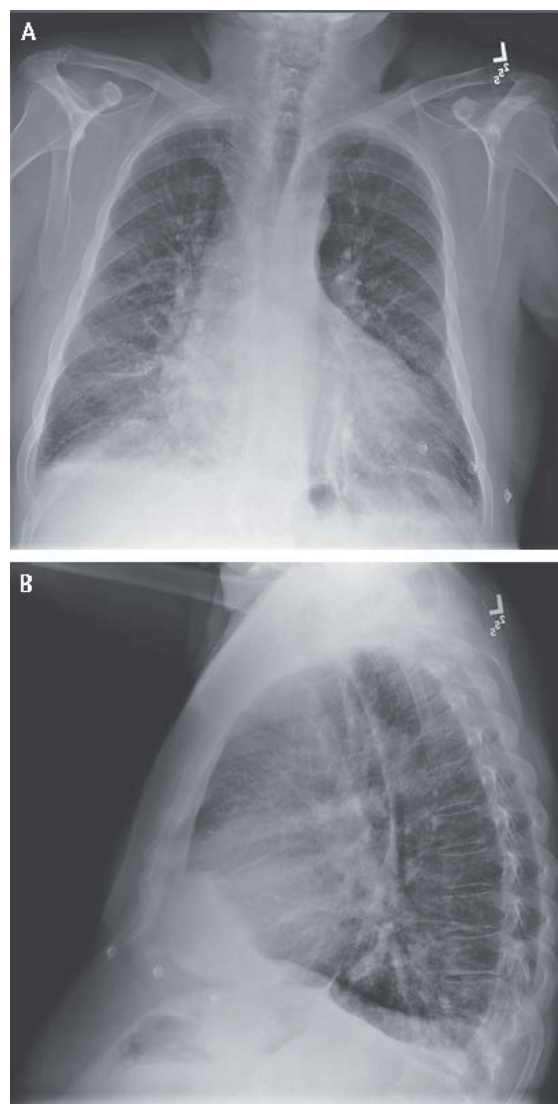


図2. 胸部X線写真

Aの前後像では心拡大、両肺の少量の胸水、および軽度～中等度の肺水腫の所見が見られる。Bの側面像では少量の胸水が見られる。

である。

経胸壁心臓超音波検査では、軽度の求心性心筋肥大を伴う軽度の左室拡張と、重度の全体的な収縮機能低下を認めた(EFは約25%)。収縮能は部位による差がいくらかあり、前側壁の障害は高度であった。右室は中等度に拡張し、収縮能は中等度に低下していた。中等度の僧房弁逆流と、軽度から中等度の三尖弁逆流を認めた。心嚢液の貯留はなかった。

両室の収縮不全が見られるので、非代償性心

不全の原因は初期の心筋症である可能性が高い。まだ新しい心筋梗塞の後に起こるような心室中隔穿孔、仮性動脈瘤、乳頭筋断裂などの機械的合併症の証拠はなく、低電位を説明できる心嚢液貯留もない。虚血は鑑別診断に残るが、急性心筋症を起こす病態を考えなければならない。それは感染性、薬剤性、中毒性、浸潤性、自己免疫性、代謝性、そして特発性の心筋症である。冠動脈の解剖的状态を知ることで虚血の可能性を完全に除外し、血行動態を調べ、また将来的に必要な可能性のある心筋収縮能増強ないし機械的循環補助を行うために、緊急カテーテル検査を施行するのが望ましい。

患者は非ST上昇型急性心筋梗塞の疑いにて緊急冠動脈造影検査を受けた。検査によって前下行枝の近位部に微細な点状の病変が確認された。同部位は動脈断面の狭窄率が20%であった。他の異常は認められなかった。右室カテーテル検査では充満圧が上昇していた（右房圧15 mmHg、肺毛細血管楔入圧38 mmHg）。そしてドーパミンを投与しているにも関わらず心拍出量は減少していた（心係数 2.0）。カテーテル処置の間にも低血圧が進行し、大動脈内バルーンパンピングが必要になった。低酸素血症に対して挿管が施行された。

カテーテル検査によって冠動脈閉塞疾患は除外され、非代償性心不全の診断が確定した。しかし、閉塞性冠動脈疾患がなくても、心内膜下虚血の可能性は除外できない。心内膜下虚血は心臓表面の冠動脈が正常であっても、心筋血流と需要のミスマッチが存在すると生じる病態である。急性うっ血性心筋症の患者では頰脈、拡張末期容量の増加、前駆出期の延長により血液の需要が増え、左室拡張期圧上昇と心内膜血管の拡張不全による酸素供給低下で供給が減るため、両者の間にミスマッチが生じやすくなる。患者の臨床症状からは血行力学的な破綻を伴う急性心筋炎が強く疑われ、この病態はリンパ球

性心筋炎、巨細胞性心筋炎、壊死性好酸球性心筋炎で生じる。急性発症、劇症性の経過を取っており、肉芽腫性心筋炎（心サルコイドーシス）や非劇症型リンパ球性心筋症は考えにくい。広範囲の心筋機能不全がありST-T波形異常がないことからストレス性心筋症（タコツボ心筋症）の診断は考えにくい。

著者なら心筋炎の確定診断、治療方針や予後の予測が可能な心内膜生検を強く勧めるだろう。生検は多くの情報を得られるうえ、急性不応性心不全の診断確定率が高く、また偽陽性率は低い。慢性疾患よりも急性不応性心不全の診断に有用である。巨細胞性心筋炎は免疫抑制療法に反応することが特徴であるが、重症患者では免疫抑制に伴うリスクがあるため生検結果が出るまで治療は遅らせることが一般的である。

心筋収縮薬の投与、バルーンパンピング処置にも関わらず患者の血行動態は悪化しているので、更に機械的補助が必要である。追加策として経皮的心室補助装置（PVAD）、体外膜酸素化（ECMO）、補助循環装置の永続的使用がある。本症例では左室負荷を直ちに軽減し、全身の灌流を増大させられると思われるPVADが好ましい。静脈-動脈のECMOは施行が容易だが心室負荷の軽減は不十分であり、左室拍出量を減少させるかもしれない。心筋症の原因と心筋の早期回復の可能性がまだ明らかでないため、補助循環装置の永続的使用を考慮するのは時期尚早と考えられる。

患者は心内膜心筋生検を受け、低灌流と進行する低血圧に対応するため経中隔定常流PVADを設置した。PVAD補助により充満圧と心拍出量は著しく改善した。追加の血液検査で鉄の減少（ $30 \mu\text{g/dL}$ 、 $37-158$ ）、TIBCの減少（ $204 \mu\text{g/dL}$ 、 $220-460$ ）が認められた。フェリチンは $6500 \mu\text{g/L}$ （ $20-400$ ）と上昇、甲状腺刺激ホルモン、尿酸、カルニチン、ビタミンB₁₂、葉酸は正常であった。抗核抗体は陰性。血漿と尿中の毒物検査、HIV、ライム病ボレリ

アの血清検査は陰性だった。得られた生検標本検査で巨細胞性心筋炎と判明した (図3)。

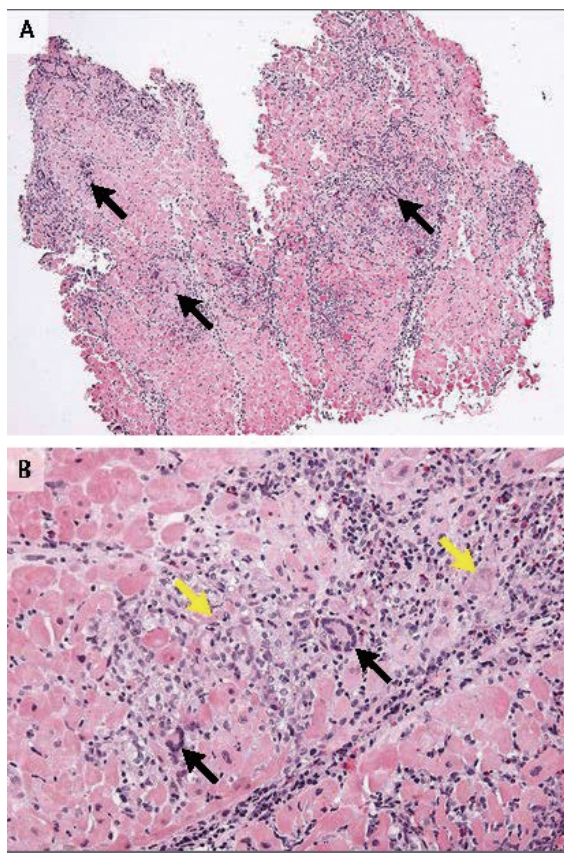


図3. 心内膜心筋生検標本

低倍率写真には、心筋細胞の破壊と、斑状、密な炎症性浸潤が示されている (A、HE 染色)。得られた4つの生検標本のすべてに、この所見が見られた。低倍率でも、浸潤巣の中に所々、巨細胞が同定できる (矢印)。高倍率写真には、リンパ球、マクロファージ、好酸球、および特徴的な多核巨細胞 (黒矢印) の混合からなる浸潤像が見られる (B、HE 染色)。浸潤と関連して筋細胞壊死が継続している (黄色矢印)。

速やかに免疫抑制療法を行うべきであり、推奨されるレジメンは高用量グルココルチコイドとカルシニューリン阻害薬の静脈内投与やT細胞を標的とした治療である。早期に積極的に免疫抑制療法を開始しても、巨細胞性心筋炎患者の平均生存期間は1年未満である。巨細胞性心筋炎で血行動態が悪化している患者にとっては、循環補助装置が唯一の選択となる。左心不全単独であれば左室補助装置の留置のみで十分であるが、重症右心不全や、コントロールが不良の心室性不整脈が血行動態を悪化させる場合には、両心室補助装置もしくは心臓移植までの橋渡し

として全人工心肺が必要になる。

メチルプレドニゾロンとシクロスポリン静注による免疫抑制療法が開始され、心臓移植や循環補助装置の適応についての評価を受けた。PVADからの離脱は不成功に終わった。入院5日目に発熱し白血球が増加した。胸部X線で新たに肺野の浸潤影が認められた。循環補助装置の導入手術はリスクが高いとみなされた。患者は肺炎で死亡した。

解説

巨細胞性心筋炎が最初に発見された100年以上前は、この疾患は極めて稀で特発性、死に至る疾患であった。これまでに約300例の報告があり、剖検に基づくデータによると発症率は0.007%から0.051%と推定される。過去30年間に診断、治療が進歩するまでは、巨細胞性心筋炎の診断は剖検でのみ可能だった。

新たな心不全で発症した本例は典型的な巨細胞性心筋炎である一方、その他の所見は非典型的であった。巨細胞性心筋炎患者はほとんどが30-50歳代であるが、本症例は67歳であった。心室性頻脈と心ブロックは巨細胞性心筋炎でよく見られる。自己免疫的な異常は巨細胞性心筋炎の典型例ではそれほど頻繁に見られないが、1/4の患者に合併し、それがあるとは巨細胞性心筋炎の確率が上がる。典型的な特徴がなくても、通常の薬物療法に不応性である心室拡張を伴う、もしくは伴わない急性収縮不全症候群では巨細胞性心筋炎を考慮すべきである。

本症例のような劇症心筋炎の経験から、新たに心不全とショックを発症した患者は迅速な診断的評価が必要であることが強調される。まず急性冠症候群を除外しなければならない。心臓超音波検査は心室機能不全、心タンポナーデ、急性弁逆流症、梗塞後の機械的合併症 (心室中隔穿孔など)、近位の大動脈解離をすぐ診断できる。心室内腔の拡張があれば、少なくとも数週間以上の長い病的経過が予測される。超音波

検査で右室負荷所見がなくても、肺塞栓症が疑わしければCT血管造影検査を施行すべきである。患者の病歴、血清学的検査ではコカインや化学療法剤といった心毒性のマーカーを検査すべきである。ウイルス、感染性、またはリウマチ性疾患に関する血清学的検査から急性心不全患者について得られる情報は少ない。心臓MRIを施行できれば、浸潤性、炎症性、虚血性、もしくは弁の原因が推定できるだろう。

冠動脈性、弁膜性、肺血管性、心外膜疾患を除外できれば、次は心内膜生検を行うべき根拠になる。本症例のように経皮的機械補助装置が必要な場合には、その時に生検できるチャンスも多く、カテーテル検査でなくても組織は採取可能である。このことは重症患者にとって重要な点である。ガイドラインでは、発症2週間以内の血行動態の悪化を伴う急性心不全患者と、2週間から3ヶ月間以内の心室拡大と不整脈を伴う薬物治療不応性の急性心不全患者について、生検を推奨している。

劇症型心筋症は劇症リンパ球性心筋炎によるものが多いが、稀には巨細胞性心筋炎または壊死性好酸球性心筋炎によることもあり、心内膜生検はこれらを鑑別する上で極めて重要である。病理学的には急性巨細胞性心筋炎はリンパ球、マクロファージ、好酸球、多核巨細胞の混合性炎症細胞浸潤を特徴としており、びまん性実質壊死を呈する。これに対してリンパ球性心筋炎は筋細胞壊死を伴うリンパ球浸潤を特徴としており、好酸球性心筋炎は好酸球が非常に豊富である。好酸球性心筋炎は全身疾患や関係する薬剤の使用歴を認めることが多い。外科的生検と比較すると巨細胞性心筋炎の診断における心内膜生検の感度は80-85%であり、びまん性に浸潤する特徴的な性質のために、他の稀な原因の心筋炎よりも診断感度が高い。

巨細胞性心筋炎は心不全に対する適切な治療をしても急速な悪化をたどる。これも他の疾患との鑑別に有用である。時宜を得た診断が適切な治療に結びつく。多くの心筋炎と違い、巨細

胞性心筋炎は免疫抑制療法に反応する。免疫抑制療法は左室機能を改善する訳ではないが、心室への炎症細胞の浸潤を抑制することにより、無移植生存率が高いことが、多施設症例登録調査により判明した。巨細胞性心筋炎における平均無移植生存期間は免疫抑制療法なしでは3ヶ月、シクロスポリンやその他の免疫抑制療法例では12ヶ月である。およそ30%は発症から数週間で死亡する。左室または両室補助装置などの機械補助循環を早い段階で検討すべきであり、しばしば移植への橋渡しに必要である。巨細胞性心筋炎は移植心に再発しうるが、定期的な生検結果と強化免疫抑制療法への反応性から、すぐに再発する例の多くは判る。

巨細胞性心筋炎は非虚血性心筋症のなかでも極めて稀なものであるが、本症例のように通常の治療に不応性の急性心不全患者では鑑別すべき疾患である。巨細胞性心筋炎は臨床所見だけでは診断できないが、劇症型の心不全では直ちに診断のために生検を検討すべきである。重篤な病態を早期に把握し、生検の必要性を認識できれば、適切な患者に適切な免疫抑制療法あるいは移植までの支持療法を提供することが出来る。本症例は早期診断と適切な治療を行ったが死に至った。これは巨細胞性心筋炎の死亡率が高いことを物語っている。しかし早期診断なしには死は避けられないのである。

Case-10. 発熱、筋肉痛、関節炎と皮膚発疹を呈した30歳の男性¹⁴⁾

症例

経静脈の麻薬使用の病歴のある30歳の男性が、発熱、筋肉痛、関節炎と皮膚発疹のため入院した。

入院の14日前にアルコール泥酔のため専門クリニックに入・退院した。

12日前はいつもの健康状態にあった。ヘロインを自分で静注した。

10日前、発熱、悪寒、咳、筋肉痛、食思不振と不快感が起こった。そして徐々に関節の腫れ

と痛みが発現し、紅斑とかゆくない発疹、厳しい発汗があった。関節の症状は最初は足首に起きた。

3日前、関節症状は膝、手と肘関節を冒し、腕と脚の脱力も伴った。

2日前、別の病院の救急治療部を受診した。体温38.3℃。白血球数正常、ALT 110 U/L、AST 73 U/L、全血算と電解質・代謝は正常であった。胸部レントゲン写真、心電図と経食道心エコーは正常。血液培養が行なわれた。ウイルス性症候群と診断され、帰宅した。熱は下がったが、痛みは増悪して、脚より腕に激しく、痛みの程度を患者は10/10と表現した。関節症状のため歩行は小さい歩幅で用心深く、腕を頭上に挙げることやコーヒークップを握ることができなかった。眼の発赤と頸部痛があったが、頭痛、咽頭炎、鼻漏、副鼻腔炎、耳鳴り、体重減少、感覚の障害（嗅覚、視覚、聴覚、味覚）、排便・排尿機能異常はいずれも認めなかった。10年間の静脈麻薬歴があり、断続的に注射針交換プログラムに参加した。断酒プログラムには15回参加した。症状発現の3日後に、メタドン治療（ヘロインの解毒維持療法）が始められた。HIV検査は6カ月前は陰性。彼は性的にアクティブで、相手は単独のガールフレンドであ

り、避妊具は使っていない。タバコを吸う。父親は虚血性心疾患があり、30代で最初の心筋梗塞を起こした。母親、姉妹と母方の親戚多数が糖尿病に罹患。姉妹の1人が全身性エリトマトーデス、もう1人は湿疹があった。甥が川崎病になった。

体温37.2℃、血圧138/88 mmHg、脈拍106/分、呼吸数20/分、酸素飽和度96%。結膜は充血し、歯の衛生状態は不良。呼吸音は粗く、軽い喘鳴あり。肝臓先端部が肋骨弓下2 cm触知され、圧痛あり。四肢と体幹前面に、微細で紅斑性の、青白い、網状、斑状の発疹が見られた。手関節、肘関節、膝と踝関節はびまん性に腫れて、熱感があった。手首関節、MP関節と膝関節に滲出液が認められた。大きい関節は自発運動で激しく痛んだ。受動的な関節可動域は、頸椎を含めて、正常であった。四肢にびまん性の筋肉の圧痛（特に四頭筋とふくらはぎ）と浮腫1+があり、腕と手の伸展と屈曲の筋力減少（4/5）と、上腕橈骨筋と膝蓋腱の深部腱反射は3+であった。小さい歩幅と広いスタンスで歩行した。他の理学的所見は正常。Ht、Hb、赤血球係数、電解質、Ca、Pi、Mg、CK、ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、ALP、腎機能検査の結果は正常。他の検査結果はTable 1。リウマトイド因子、抗CCP抗体、ds-DNA抗体は陰性。HIV-1とHIV-2抗体は陰性、HIV-1 RNAは検出されなかった。クリオグロブリンテストも陰性。梅毒検査、RPRとも陰性。検尿は微量のウロビリノーゲン以外は正常。以前に施行した血液培養は陰性。胸部レントゲン写真は正常。アセトアミノフェンとオキシコドンが投与された。診断を確定する検査が行なわれた。

鑑別診断 by DR. JOHNNH STONE

鑑別診断に重要な2つの情報がある。最初に、患者は注射麻薬の使用者であり、この行為がもたらす全ての危険を考慮しなくてはならない。2番目に、この患者には多発関節炎があるが、それは関節痛とは明らかに異なることであ

Table 1. Laboratory Data.

Variable	Reference Range, Adults*	On Admission
White-cell count (per mm ³)	4500–11,000	8400
Differential count (%)		
Neutrophils	40–70	75
Lymphocytes	22–44	17
Monocytes	4–11	5
Eosinophils	0–8	2
Basophils	0–3	1
Platelet count (per mm ³)	150,000–350,000	386,000
Erythrocyte sedimentation rate (mm/hr)	0–17	22
Glucose (mg/dl) †	70–110	125
Aspartate aminotransferase (U/liter)	10–40	133
Alanine aminotransferase (U/liter)	10–55	190
Antinuclear antibody	Negative at 1:40 and 1:160 dilutions	Positive at 1:40 and 1:160 dilutions, speckled pattern
Complement (mg/dl)		
C3	86–184	119
C4	20–58	28

る。

注射麻薬の使用はこの患者の多くの症状の原因となり得る。

1. ヘロイン自体の作用

街頭で売られる麻薬を水増しするために使われる不純物の影響、或いは針の共有を通して感染する病原体や、注射の前に皮膚を十分消毒しなかったことによる感染が考えられる。

1 a. ヘロイン：ヘロインは横紋筋融解症を起こす。それは薬の直接作用でもあり、昏睡に陥って身体の一部に持続的な重荷がかかることも関係する。しかし横紋筋融解症のためにトランスアミナーゼが上昇したと考えるには、この患者の横紋筋融解症の程度は顕著ではない。さらにALT > ASTであり、これは肝臓由来を示す。同じく血清CPKは正常であり、従って横紋筋融解症はありそうにない。また、横紋筋融解症ではこの患者の重要な2つの症状、つまり炎症性関節炎と皮疹が説明つかない。「脱力感」は真の筋力低下より、むしろ痛む関節や筋肉を動かしたためであろう。

1 b. 不純物：街頭で売られる麻薬には売り手の利益を増やすために、不純物が加えられる。1970年代に、「茶色のヘロイン」に含まれていた正体不明の不純物のため、ひどい筋骨格症状のミニ流行が見られた。それは通常の白いヘロインとは対照的な色彩である。発熱、脊柱の筋肉痛、多発性関節痛、靭帯付着部などの関節周囲に局限した顕著な圧痛が出現するが、ドラッグを中止すると数日のうちに消失した。関節症状は関節周囲炎が最も合致はまった。私の知る範囲では、「茶色のヘロイン」の不純物は今は使われていない。この患者は関節周囲炎よりむしろ多発関節炎を訴え、茶色のヘロインを注射したとは思えない。現在はレバミゾールがコカインの最も普通の不純物である。レバミゾールは獣医が使う駆虫薬であるが、かつて関節リウマチ、大腸癌、ネフローゼ症候群の治療に使われた。路上で売られるコカインのサンプルのレバミゾールの含有量は70%にもなると推定され

る。レバミゾールは劇的な大血管障害と、小さい中血管の血管炎を起こすことがある。レバミゾール誘発性の血管障害・組織損傷は血栓症、白血球破砕性ないし壊死性血管炎が特徴である。この症候群は、ANCA、抗リン脂質抗体、抗ds-DNA抗体などの一連の自己抗体が陽性となるため、診断を混乱させる。レバミゾール誘発性の皮膚血管症は脂肪組織に起きやすく、しばしば胸部や腿と脚に、ワルファリン誘発壊死に似た、大きい潰瘍性・壊死性の障害が見られる。耳朶の壊死はレバミゾール誘発性の血管症・血管炎によくある、特有用所見である。この患者の微細な紅斑ないし青白い、網状、斑状湿疹は、レバミゾールによる症状とは似ていない。

他の問題は、薬物、特にコカインによる正中線破壊性障害である。この障害は注射よりむしろ喫煙か吸入で起こり、一般に上気道と顔の組織に限定し、広汎な血管炎は起こさない。高力価のANCAはヒトの好中球エラスターゼ抗原に特異性がある。残念なことに、コカインによる正中線破壊性障害の患者は同時にP3 ANCAも陽性のことが多く、肉芽腫性多発血管炎（Wegener肉芽腫症）との区別が困難となる。我々はこの患者のANCAの結果について知らないが、彼の症状は薬物性ANCA関連血管炎症候群を示唆しない。

2. 感染症：注射麻薬の使用は、皮膚、軟部組織、血行性感染、心臓弁の細菌感染をしばしば起こす。この患者の関節の炎症症状は、亜急性ないし急性感染性心内膜炎に特に合致するとはいえないし、むしろ無治療の関節リウマチや血清病を思わせる。さらにこの患者の皮疹は、オスラー結節、ジェーンウェー病変や爪下線状出血斑のような汎発性細菌感染の皮膚症状とも思えない。注射麻薬の使用から発症した細菌感染の可能性は少ないと考えられる。最後に、注射麻薬の使用や針の共有を通してウイルス性病原体が感染した可能性を考えないといけない。C型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルスと、HIVが含まれる。これらのウイルスは潜伏期が長いので

で、患者が症状を訴えた入院12日前よりも更に前に感染した可能性が高い。C型肝炎ウイルス感染症はいろいろな筋骨格症状を起し得るが、それでも関節リウマチに似た多発関節炎はめったに見られない。C型肝炎ウイルス感染は、混合性クリオグロブリンによってリウマトイド因子が陽性となると、関節リウマチと間違え関節症状を見ることがある。この患者の皮疹の性質は、C型肝炎ウイルス関連のクリオグロブリン血症性血管炎の特徴とは一致しない。クリオグロブリン性血管炎の皮疹は一般に重力に添った、特に脚に多い紫斑が特徴である。C型肝炎ウイルスが原因である可能性は低い。

HIV-1、そしてHIV-2抗体は陰性であったが、急性HIV-1感染は検討する必要がある。けれどもHIV-1 RNA陰性により除外される。さらに関節痛より関節炎が存在することはHIV初感染と整合しない。少数の患者は急性B型肝炎ウイルス感染症から血清病に似た症候群を起こす。この血清病症候群の前駆期の症状として、多発関節炎と蕁麻疹が、ほとんど常に黄疸期の数日から数週間前に現れる。これらの症状は通常突然発現する。多発関節炎は左右対称で手などの小関節と膝に多い。そして朝のこわばりを伴い、1箇所にも何度も出たり、あるいは移動して現われる。全例で皮疹と関節炎がおおよそ同時に発生する。皮疹は蕁麻疹が多いが、紅斑や丘疹、点状出血も同じように報告されている。血清病症候群は通常数日間から数週間、平均20日間続く。患者は病気の間、しばしば倦怠と全身の脱力も訴える。関節と皮膚の症状は、肝炎の黄疸期の前あるいは開始時には完全に消失するのが普通である。血清病症候群を起こした患者の約40%が最終的に黄疸を発症する。多発関節炎、皮疹、疲労の症状と肝機能異常を基に、私はこの患者は注射針の共用から来る急性B型肝炎ウイルス感染症にかかったと考える。B型肝炎ウイルスの血清学的検査、HBVDNAとHBsAgの検出により診断できる思う。

DR. JOHNH STONEの診断

急性B型肝炎ウイルス感染に関連した血清病。

病理学的検討

我々は2つの疑問に答えなくてはならない。最初に臨床検査は急性B型肝炎ウイルス感染症の診断を支持するか？第二に血清病に似た症候群は急性B型肝炎ウイルス感染症によって説明できるか？急性B型肝炎ウイルス感染の診断は通常、高いトランスアミナーゼで疑う。この患者では入院時点でトランスアミナーゼは少しだけ高かった。しかし次の2週間に、トランスアミナーゼはALT 2566 U/L、AST 2022 U/Lと劇的に上昇した。B型肝炎ウイルスの急性感染に特有の検査データはHBV DNA、HBs Ag、IgM HBc抗体の検出である。この症例では入院後最初の数日以内にこれらすべての検査が陽性と判明した。血清病の古典的徴候をこの患者は持っていた。これは抗原過剰状態における抗原・抗体反応或いは免疫複合体による症状である。生物学的活性のある免疫複合体が血清病の炎症の原因になる。一般にそういった免疫複合体は小さい可溶性の抗原・抗体複合体であり、肝臓と脾臓の貪食細胞によって取り除かれない。その結果免疫複合体は循環して、血管や細胞組織における炎症を起こす。多様な抗原はHBs Ag、HBc、そしてウイルスDNAなどの抗原決定基で構成される。これらの抗原と特異的な抗体が結合して免疫複合体になる。貪食細胞上における免疫複合体と補体蛋白の相互作用と、引き続くFcγレセプタや補体受容体の賦活化が、血清病の発症に必要である。血清病によって補体値は典型例では低下する。この患者の入院時にはC₃とC₄は正常であったが、B型肝炎ウイルス感染の免疫複合体による血清病を否定できない。この症例ではC₃・C₄値とCH₅₀を連続して測定しなかったため、ダイナミックな補体活性化は捕えられなかった。C_{1q}とC_{3b}を含んだ免疫複合体を連続して測定すれば、血清病の発症と回復を立証する上で役立つだろう。まとめるとこ

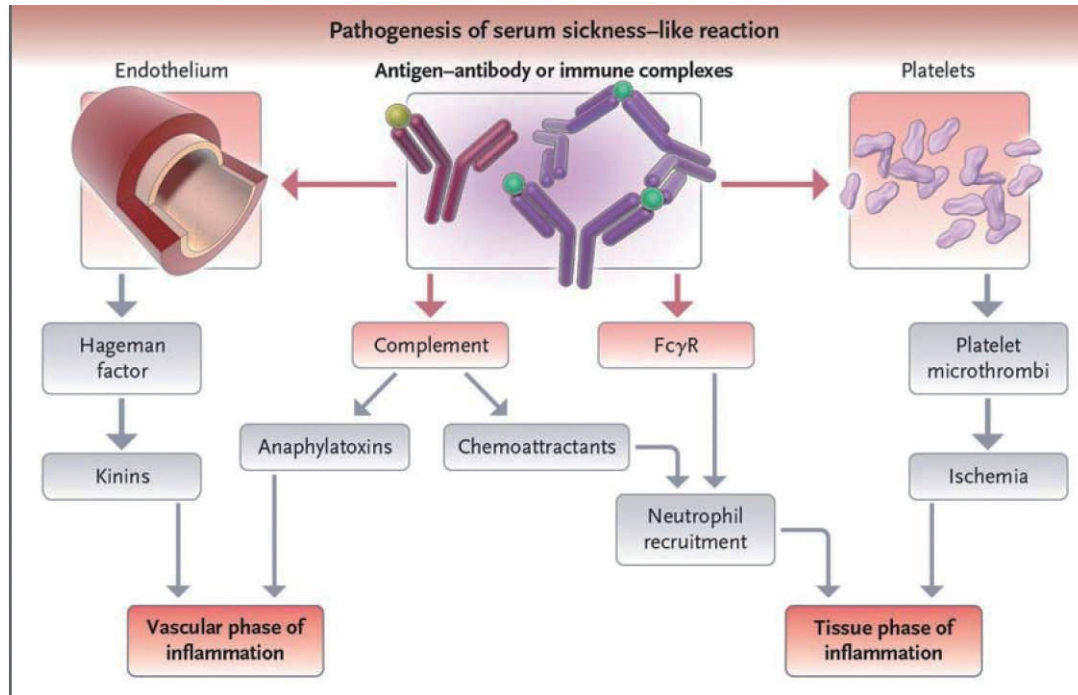


図1. 血清病に至る経路

抗原-抗体または免疫複合体によって血清病における血管や細胞の炎症経路が開始する。免疫複合体は血管内皮細胞と相互作用してキニンを産生する。そして補体蛋白質とともにアナフィラトキシンを生成する。キニンとアナフィラトキシンにより血管作動性アミンが誘導され、血管炎症の滲出相に移行する。補体由来の化学誘引物質によって好中球が血管部位に動員され、続いて免疫複合体が好中球のFcγ受容体 (FcγR) に結合して活性化し、炎症性産物を放出して組織に炎症をもたらす。免疫複合体により血小板が活性化すると微小循環の虚血が起こり、組織損傷を増大させる。

の症例の診断は、免疫複合体による血清病に似た症候群を合併した急性B型肝炎ウイルス感染症である。

病理学的診断

急性B型肝炎ウイルス感染に関連した血清病。

治療経過：ウイルス量が多かったので、entecavirで治療した。30日までに、トランスアミナーゼは正常化した。病状の改善につれて、HBs抗体、抗HBe抗体、HBc IgG抗体が陽性化した。

65日までに、HBV DNAは60 IU未満、すなわちこのアッセイの検出限界値を下回った。HBs抗体とHBe抗体は陽性のままであった。HBs AgとHBe Agはもう検出されなかった。患者は無症状で、肝臓酵素値は正常であった。

最終診断

B型肝炎ウイルスの急性感染症。

ある医師：血清病はなぜB型肝炎ウイルスで起きて、他の病気では起きないのか？

Dr.Murali：血清病の発生には、長期に免疫複合体が循環することが必要である。抗原が存続するための必要条件は、B型肝炎ウイルスのような慢性でしばしば不顕性のウイルス感染が最も当てはまる。そしてそれより劣るが、サイトメガロウイルスとエンテロウイルスも含む。持続的な抗原血症（例えば亜急性心内膜炎、シャントや皮下トンネルカテーテルの感染）、そして比較的まれであるがペニシリンGやスルホンアミド系抗菌薬の投与が、血清病と似た症状を引き起こす。

Clinical Pearls

B型急性肝炎の患者の10~30%に血清病様

の前駆症状が認められる。

おわりに

珍しい疾患や、Common diseaseだが稀な初発症状を呈した症例など、10症例を紹介しました。実際はこの5倍の分量、年間50症例を抄読しています。実に大量であり、研修医の努力には敬意を表します。また資料の整理を一手に引き受けて下さった、南かおり医療秘書に深謝します。

Case-01：Wilson病

Case-02：多腺性自己免疫症候群2型（Addison病、セリアック病）

Case-03：Fabry病

Case-04：異所性ACTH産生肺カルチノイドによるCushing症候群

Case-05：HBV関連の結節性多発動脈炎

Case-06：心臓Chagas病

Case-07：急性リウマチ熱

Case-08：小細胞性肺癌、Lambert-Eaton筋無力症、傍腫瘍性辺縁系脳炎

Case-09：巨細胞性心筋炎

Case-10：急性HBV感染に関連した血清病

- 8) Florez JC et al:A 56-year-old woman with poorly controlled diabetes mellitus and fatigue. N Engl J Med 368: 2126 – 2136, 2013
- 9) Scully EP et al:Waiting for the other foot to drop. N Engl J Med 368: 2220 – 2225, 2013
- 10) Fox MC et al:A patient with syncope. N Engl J Med 369: 966 – 972, 2013
- 11) Casey JD et al:A patient with migrating polyarthralgias. N Engl J Med 369: 75 – 80, 2013
- 12) Conwell WD et al:Weak in the knees. N Engl J Med 369: 459 – 464, 2013
- 13) Liao JM et al:A Curious Case of Chest Pain. N Engl J Med 369: 1844 – 1850, 2013
- 14) Stone JH et al:A 30-year-old man with fever, myalgias, arthritis, and rash. N Engl J Med 368:1239 – 1245, 2013

-
- 1) 高野研一：健全な懐疑主義の必要性. 問題の構造把握. 日本経済新聞社, 東京, 2013.
 - 2) Houchens N, et al:The essential element. N Engl J Med 368: 1345 – 1351, 2013
 - 3) Bender SL et al:A 12-year-old girl with irritability, hypersomnia, and somatic symptoms. N Engl J Med 368: 2015-2024, 2013
 - 4) 伊藤光泰他:内科医としての内分泌疾患へのアプローチ-内分泌疾患を見落とさないために. 日内誌101:1035-1056, 2012
 - 5) Rao DA et al:In the thick of it. N Engl J Med 368: 1732 – 1738, 2013
 - 6) 衛藤義勝. Fabry病の臨床:最近の治療. 日内誌98: 875 – 882, 2009
 - 7) Zarate YA et al:Lysosomal Storage Disease 3: Fabry's disease. Lancet 372: 1427 – 1435, 2008