第27回東海支部教育セミナーまとめ（企画：専門医部会）

診断に苦慮した症例

司 会	吉 富 淳（静岡市立清水病院呼吸器内科）
	春 田 純一（名古屋第一赤十字病院消化器内科）
演 者 症例1・2	北 川 順一（岐阜大学医学部附属病院輸血部）
症例3・4	榛 葉 誠（新城市市民病院総合診療科）
	中 村 一平（新城市市民病院総合診療科）
ディスカッサント	中 村 真潮（陽だまりの丘なかむら内科）
	鈴 木 大介（浜松医科大学内科学第三講座）
	森 田 浩之（岐阜大学総合病態内科学）

〔日内会誌 108：805～810，2019〕

Key words 溶血性貧血，心臓弁膜症，非典型溶血性尿毒症症候群，不明熱，血管内大細胞型B細胞リンパ腫，TAFRO症候群，低 γ グロブリン血症

本セミナーの目的

本セミナーでは、「診断に苦慮した症例」を演者が提示のうえ，会場の参加者と討論を行った。診断困難な症例に対して，担当医が問診，身体所見ならびに臨床経過からどのような鑑別疾患を挙げ，検査を進め，最終診断に至ったかを読者が追体験できれば幸いである。

【症例1】

問題点

溶血性貧血の原因は何か。

患者：71歳，女性。

主訴：倦怠感。

既往歴：67歳 リウマチ性多発筋痛症，脳梗塞，68歳 脳梗塞再発，急性心筋梗塞，僧帽弁閉鎖不全症，感染性心内膜炎〔A病院にて大動脈弁，僧帽弁置換術（生体弁）施行〕，洞不全症候群（ペースメーカー植込み術施行）。

家族歴：特記すべき事項はなし。

現病歴：B総合病院循環器内科に大動脈弁，僧帽弁置換術後にて通院中であった。X年5月上旬より倦怠感を自覚し，家人より皮膚の黄染を指摘されるようになった。その数日後に受診し，血液検査においてHb 6.0 g/dlの貧血及び総ビリルビン2.3 mg/dl，AST 89 U/l，LD 1,684 U/lと異常所見を認め，同日に精査加療目的でB総合病院循環器内科に入院となった。

（2018年9月30日（日）：名古屋国際会議場）

Report from the 27th Tokai Chapter Educational Seminar : Difficult-to-diagnose cases in internal medicine.

Atsushi Yoshitomi¹⁾, Junichi Haruta²⁾, Junichi Kitagawa³⁾, Makoto Shimba⁴⁾, Ippei Nakamura⁵⁾, Mashio Nakamura⁵⁾, Daisuke Suzuki⁶⁾ and Hiroyuki Morita⁷⁾ : ¹⁾Department of Respiratory Medicine, Shizuoka Municipal Shimizu Hospital, Japan, ²⁾Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Japan, ³⁾Department of Transfusion Medicine, Gifu University School of Medicine, Japan, ⁴⁾Department of General Practice, Shinshiro Municipal Hospital, Japan, ⁵⁾Hidamarinooka Nakamura Medical Clinic, Japan, ⁶⁾Third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, Japan and ⁷⁾Department of General Internal Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, Japan.

入院時身体所見：意識清明．体温36.0℃．脈拍66/分，整．血圧118/58 mmHg．SpO₂ 98% (room air)．眼瞼結膜軽度貧血あり，眼球結膜に黄染を認める．前胸部手術痕あり，左前胸部ペースメーカー植込み後．胸部聴診では心音・呼吸音に異常なし．腹部は平坦，腸蠕動正常で，軟で圧痛なく，肝脾触知せず．下腿浮腫なし．全身皮膚の黄染を認める．

検査所見：心エコー検査（B総合病院）：軽度の僧帽弁逆流のみ．経食道心エコー検査でも僧帽弁位生体弁に溶血を来たような異常を認めず．血液検査（当院転院時）：赤血球292万/ μ l，Hb 8.9 g/dl，Ht 24.9%，RET 5.82%，破碎赤血球を認める，白血球9,160/ μ l，血小板11.5万/ μ l，フェリチン1,796.0 ng/ml，ハプトグロビン $\leq$ 10 mg/dl．BUN 43.1 mg/dl，Cr 1.51 mg/dl，総ビリルビン5.4 mg/dl，直接ビリルビン0.2 mg/dl，AST 126 U/l，LD 4,178 U/l．直接・間接Coombs陰性，ADAMTS13活性正常，ADAMTS13インヒビター陰性．

プロブレムリスト

- #1 溶血性貧血
- #2 赤血球破碎
- #3 血小板減少
- #4 腎機能障害
- #5 弁置換術後

鑑別診断・経過

軽度腎機能低下と軽度血小板低下を認める重度のCoombs陰性溶血性貧血であり，生体弁破壊による溶血は否定的とのことで，X年6月初旬に当院血液内科へ紹介となった．破碎赤血球を認めたことから，血栓性微小血管障害症（thrombotic microangiopathy：TMA）を疑われての紹介であった．TMAのうち，血栓性血小板減少性紫斑病（thrombotic thrombocytopenic purpura：TTP），溶血性尿毒症症候群（hemolytic uremic syndrome：HUS），二次性TMA（自己免疫疾患・

悪性高血圧・感染症・薬剤性・造血幹細胞移植後）は，症状や所見，経過から否定でき，非典型溶血性尿毒症症候群（atypical HUS：aHUS）が鑑別として残った．その診断基準（日本腎臓学会，一部抜粋）は，①微小血管症性溶血性貧血（Hb 10 g/dl未満），②血小板減少（血小板15万/ μ l未満），③急性腎障害（acute kidney injury：AKI）（成人例ではAKIの診断基準を用いる）の3主徴がそろい，志賀毒素に関連するものでないこと，TTPでないこととされる．さらに，付則事項には，明確な他の原因によるTMAの除外診断（播種性血管内凝固症候群，強皮症腎，悪性高血圧，抗リン脂質抗体症候群等TMAの病態を生じることが明らかな疾患）が挙げられている．本症例では，3主徴を満たしたことから，aHUSが鑑別に挙げられた．

しかし，結果的には，当院で再度施行した心エコー検査にて，僧帽弁位生体弁の破壊が明らかとなり，機械的な溶血と診断した．その後，A病院でX年6月下旬に僧帽弁再置換術を施行され，溶血は終息した．

最終診断

→ 生体弁破壊による溶血性貧血

考察

本症例は，弁破壊による溶血の診断に至るまでに時間を要した．当初から，B総合病院が弁破壊を疑っていたが，心エコー検査所見で弁破壊が否定された．その際，鑑別診断として残ったのがTMAのなかで最近提唱されたaHUSであり，その診断基準を満たしていたことから，当院血液内科へ転院となった．破碎赤血球が目立っていたことがaHUSの印象をより強くしていた．転院後，改めて除外診断を行うべく，再検査したところで，弁破壊が顕在化していたために診断に至った．3主徴を満たしたとき，aHUSとして治療に踏み切るまでの除外診断の難しさ，確定できない場合に最も疑わしい病態を再

検討する重要さを実感した症例であった。

ディスカッション

吉富 循環器内科で僧帽弁位生体弁に異常はないと言われると、生体弁破壊による溶血性貧血は除外して考えてしまうものです。専門家の意見は尊重しつつも、エキスパートエラーに陥ることなく、必要な検査を経時的に再検する姿勢が診断につながった教訓的な症例です。

【症例2】

問題点

1年後に再発した不明熱の原因は何か。

患者：73歳，男性。

主訴：発熱。

既往歴：特記すべき事項はなし。

家族歴：父 肺気腫，母 胃癌。

現病歴：X-1年12月初旬に発熱，倦怠感が出現。A医院処方 of 抗菌薬で解熱せず，12月中旬に当院に紹介された。38℃台の発熱が持続したため，X年1月初旬に当科に入院して精査を行ったが，発熱の原因を特定できず，解熱したため，経過観察となった。X年11月初旬より，再度38℃台の発熱が持続したため，11月中旬に当科に入院となった。

入院時身体所見：意識清明。体温38.8℃。脈拍120/分，整。血圧120/60 mmHg。SpO₂ 97% (room air)。胸部聴診では心音・呼吸音に異常なし。腹部は平坦，軟で圧痛なく，肝脾触知せず。下腿浮腫なし。全身に皮疹認めず。

検査所見：血液検査：Hb 11.1 g/dl，白血球 7,280/μl (Neu 76.5%，Lym 13.5%)，血小板 21.7万/μl，TP 6.0 g/dl，Alb 2.7 g/dl，フェリチン 1,316.5 ng/ml。BUN 17.9 mg/dl，Cr 0.82 mg/dl，総ビリルビン 0.6 mg/dl，AST 41 U/l，ALT 84 U/l，LD 354 U/l，ALP 775 U/l，γ-GTP 185 U/l，CRP 13.78 mg/dl，腹部単純CT：軽度脾腫を

認める。

プロブレムリスト

#1 発熱

#2 フェリチン高値

#3 軽度脾腫

鑑別診断・経過

1年前に発熱が続いたときに，sIL-2R (soluble interleukin-2 receptor) が3,680 U/mlと高値であったため，血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (intravascular large B-cell lymphoma：IVLBCL) を疑い，皮膚生検と骨髓生検を施行したが，異常所見を認めなかった。解熱と共にsIL-2Rが1,020 U/mlと低下したため，経過観察とした。その後，1年足らずで再度発熱を認め，前回と同様，発熱と軽度の倦怠感以外の自覚症状を認めなかった。今回はsIL-2Rが5,330 U/mlと前回以上に高値であったため，改めて皮膚，骨髓ならびに肝臓を生検したところ，全ての組織においてIVLBCLの診断を得た。診断後，R-CHOP (リツキシマブ＋シクロホスファミド＋ドキシソルビン＋ビンクリスチン＋プレドニゾロン) 療法6コースと，中枢神経再発予防のためにメトトレキサート大量療法を2コース施行した。治療効果はR-CHOP療法1コースで得られ，完全寛解となり，現在まで寛解を維持している。

最終診断

→ 血管内大細胞型B細胞リンパ腫

考察

IVLBCLは，不明熱の鑑別として必ず挙げられる疾患である。IVLBCLのなかでも血球貪食症候群を伴うAsian variant¹⁾がよく知られているが，本症例のように，緩やかに進行する型もみられる。一度は診断に至らず自然寛解し，約1年経過して再燃したときに診断がついた。自然寛解が1年弱続いたという経過が本症例では特徴的

であった。IVLBCLは、ランダム皮膚生検や骨髄生検等で診断するが、正診率が必ずしも高くなく、一度否定されても、他に原因が同定されない場合は、繰り返し組織診を行う必要がある。また、本症例を通じ、IVLBCLは経過が多様であり、不明熱の鑑別においては常に念頭に置く必要があると考えた。

ディスカッション

フロア IVLBCLを疑った場合のランダム皮膚生検はどのように行われるのでしょうか。

北川 上肢・下肢・腹部の3カ所で、血管が採取できるように深めに皮膚生検を行います。皮膚科にIVLBCLを疑っている旨を伝えて皮膚生検を依頼するとよいと思います。

【症例3】

問題点

発熱、ALP上昇、上腹部リンパ節腫脹の原因は何か。

患者：83歳、女性。

主訴：倦怠感、食欲不振。

既往歴：慢性胃炎、低血圧症、骨粗鬆症。

常用薬剤：アレンドロン酸35 mg（週1回）。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし。

現病歴：X年1月より浮腫が出現し、体重が3 kg増加した。同月下旬より、咳、痰ならびに倦怠感が出現した。2月に入ってから倦怠感が増悪し、食欲もなくなったため、2月初旬にかかりつけ医を受診した。血液検査を行ったところ、肝胆道系酵素の上昇を認めたため、2月上旬に当院に紹介となった。

入院時身体所見：体温37.4℃。脈拍101回/分。血圧149/97 mmHg。SpO₂ 97%。腹部が軽度膨隆しており、四肢の浮腫を認める。

検査所見：血液検査：Hb 10.0 g/dl、白血球7,400/μl、血小板8.8万/μl、TP 6.6 g/dl、Alb

2.3 g/dl、フェリチン198 ng/ml、BUN 19 mg/dl、Cr 1.07 mg/dl、総ビリルビン1.5 mg/dl、AST 28 U/l、ALT 11 U/l、LD 201 U/l、ALP 1,221 U/l、γ-GTP 242 U/l、CRP 10.1 mg/dl。尿検査：蛋白（2+）、潜血（-）、亜硝酸塩（+）、白血球（1+）。胸部X線撮影：両側胸水を認める。腹部単純CT：胸腹水を認め、軽度肝腫大あり。総胆管壁が軽度肥厚。肝胃間膜・門脈周囲、傍大動脈領域のリンパ節腫脹（<1 cm）を認める。磁気共鳴胆管膵管撮影（magnetic resonance cholangiopancreatography：MRCP）：肝グリソン鞘が軽度肥厚。

鑑別診断・経過

腹痛を認めず、胆嚢の腫大・壁肥厚もみられなかったが、胆道系酵素上昇と炎症反応上昇より、胆嚢炎・胆管炎を第一に考えた。全身浮腫がみられることから、心不全によるうっ血肝が鑑別に挙げられた。また、血球減少及びCRP（C-reactive protein）上昇から、血球貪食症候群の除外は必要と考えた。

入院後、自覚症状に乏しい38℃台の発熱がみられた。SBT/CPZ（sulbactam/cefoperazone）の投与を開始したが、無効であった。クオンティフェロン、血液培養は陰性で、心エコー検査、Gaシンチを行うも発熱の原因を特定できず。骨髓検査を行うも血球貪食症候群は否定的であった。浮腫が増悪し、胸腹水も増加し、酸素吸入が必要となった。

問題点は多かったが、リンパ節腫脹と発熱を来す疾患を鑑別した。2カ月の経過から、一般的な細菌感染症、ウイルス感染症の可能性は低いと考え、結核、悪性リンパ腫も否定的であった。Castleman病を疑い、ALP（alkaline phosphatase）上昇、血小板減少、腎障害を説明できるかを検討したことが診断のきっかけとなった。

わずかに触れる頸部リンパ節を生検したところ、マントル層が同心円状（onion skin）に配列し、形質細胞が増加しており、これはCastleman

病に矛盾しない所見で、TAFRO (T: thrombocytopenia (血小板減少), A: anasarca (全身性浮腫), F: fever (発熱), R: renal dysfunction (腎機能障害)/reticulin fibrosis (骨髄線維化), O: organomegaly (臓器腫大)) 症候群と考えられた。

最終診断

→ TAFRO症候群

考察

TAFRO症候群は、明らかな原因なく、急性あるいは亜急性に、血小板減少 (thrombocytopenia), 全身浮腫・胸腹水 (anasarca), 発熱 (fever), 腎機能障害 (renal insufficiency)/骨髄線維化 (reticulin fibrosis), 臓器腫大 (organomegaly) を呈する疾患で、2010年に高井らによって提唱された。多中心性Castleman病 (multicentric Castleman's disease: MCD) の一亜型か、独立した疾患なのか、議論されている。

高度な血小板減少のため、リンパ節生検が困難となる症例がみられる。また、リンパ節腫脹が軽度 (1.5 cm未満) にとどまることが多く、生検の判断が遅れる原因となる。患者数150～200人程度と想定される稀な疾患であり、早期診断のためには、この疾患の諸症状について理解を深めておくよりは、発熱、リンパ節腫脹でCastleman病を鑑別に挙げるのが重要と考える。

ディスカッション

フロア 胸水の性状はいかがでしたか。

榎葉 漏出性でリンパ球優位でした。

鈴木 血小板数の最低値はどの程度でしたか。

榎葉 6万/ μ l程度で、出血傾向は認めませんでした。

森田 TAFRO症候群の自験例では、血小板減少のため腎生検を行えない、リンパ節腫脹が認められない、血液や胸腹水のVEGF (vascular endothelial growth factor) が上昇していない等で診断に苦慮した経験があります。

鈴木 自験例では、血小板が1万/ μ l前後であったため、急性期の生検ができませんでした。本症例では、小さなリンパ節でも生検を行い、診断に有用であったと思います。

【症例4】

問題点

下痢、低蛋白血症の原因は何か。

患者：77歳、男性。

主訴：倦怠感、下痢。

既往歴：73歳 脳梗塞。74歳 脳梗塞再発、側頭葉てんかん。75歳 慢性下痢、十二指腸潰瘍。以来、月に1回程度の発熱あり。

常用薬剤：アスピリン、ラベプラゾール、カルバマゼピン、ゾルピデム。

生活歴：喫煙歴30本/日、16～25歳。飲酒歴なし。

現病歴：X年2月下旬より軟便となり、2月末にA医院を受診し、桂枝加芍薬大黃湯、大建中湯を処方された。その後、75歳時に経験したのと同様の水様性下痢となった。腹痛、悪心を伴うようになり、3月に入ると食事を摂れなくなり、3月初旬にA医院を再受診した。腹部超音波検査で上行結腸～S状結腸の浮腫を認め、同日に当院へ紹介となった。

入院時身体所見：意識清明。体温36.4℃。脈拍86回/分、整。血圧84/64 mmHg。SpO₂ 97%。結膜の貧血なし、黄疸なし。胸部聴診でラ音なく、心雑音なし。腹部は平坦、軟で圧痛なし。四肢の浮腫は認めない。

検査所見：血液検査：Hb 12.1 g/dl、白血球 4,400/ μ l、血小板 11.6万/ μ l、TP 4.4 g/dl、Alb 3.0 g/dl、BUN 11 mg/dl、Cr 1.0 mg/dl、AST 44 U/l、ALT 29 U/l、LD 284 U/l、Na 134 mmol/l、K 3.7 mmol/l、Cl 102 mmol/l、CRP 6.5 mg/dl。腹部造影CT：上行結腸～直腸まで高度の浮腫を認める。

鑑別診断・経過

発症後数日の急性の経過であり、当初は感染性腸炎と考えた。腹部造影CTで高度の腸管浮腫を伴うわりに腹部症状に乏しい印象であった。月に1回発熱するというエピソードは、家族性地中海熱が鑑別に挙がるが、腹部症状は今回で2回目である。

漢方薬、ラベプラゾール、アスピリンの処方を中止し、補液で経過をみる方針とした。入院後、38℃台の発熱が続いた。血液培養、便培養は陰性であった。第2病日に大腸内視鏡検査を施行したところ、大腸全体にびらん・浮腫を認めた。経口摂取は困難と判断し、内服薬は全て中止し、IVH (intravenous hyperalimentation) 管理とした。生検結果は非特異的大腸炎であり、細菌培養では黄色ブドウ球菌が分離された。第5病日からCFPM (cefepime) を開始したところ解熱傾向となるも、強い疲労感は持続した。腸炎発症前からのエピソードもあり、黄色ブドウ球菌腸炎以外に鑑別疾患がないか再度検討が必要と考えられた。

検査結果を検討してみると、総蛋白が低値のわりにアルブミン値が保たれており、A/G比高値であることに気付いた。低 γ グロブリン血症を疑い、免疫グロブリンを検査してみると、IgG 50 mg/dl, IgA 16 mg/dl, IgM 5 mg/dlといずれも著明に減少していた。低 γ グロブリン血症の原因として薬剤性を考え、使用薬剤のなかでは、カルバマゼピンが原因として最も疑われた。薬剤の処方には既に中止していたため、 γ グロブリンを補充しながら経過観察をしたところ、徐々に γ グ

ロブリンが上昇し、自覚症状の改善が得られた。

最終診断

→ カルバマゼピンによる低 γ グロブリン血症

考察

薬剤性の低 γ グロブリン血症については、リツキシマブ、カルバマゼピン、ラモトリギン、レベチラセタムによるものが報告されており、繰り返す気道感染症、尿路感染症から気づかれることが多い。本症例はカルバマゼピンを内服しており、低 γ グロブリン血症による感染性腸炎を来していた。

一般臨床でA/G比高値を意識することは少なく、また、A/G比高値が実際に診断に結び付くことも少ないため、報告した。また、薬剤の副作用を疑う際は、直近の開始・変更だけでなく、全ての薬剤を疑う必要がある。

ディスカッション

吉富 本症例ではA/G比高値が重要なポイントですね。

榛葉 アルブミン値が保たれていると気付いたことが診断への突破口となりました。

吉富 A/G比低値には注意しますが、私は本症例のA/G比高値は気に留めませんでした。A/G比高値から薬剤性低 γ グロブリン血症の診断に至った貴重な症例でした。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Murase T, et al : An Asian variant of intravascular large B-cell lymphoma : clinical, pathological and cytogenetic approaches to diffuse large B-cell lymphoma associated with haemophagocytic syndrome. Br J Haematol 111 : 826-834, 2000.