

第22回未病・エニグマ症例検討会

ささいな徴候から特異的疾患を探り当てる 4題のエニグマ症例を提示

総合診療医の腕を磨く道場でもある未病・エニグマ症例検討会。第22回同検討会(6月13日、座長=栗原クリニック東京・日本橋院長・栗原毅氏、国立国際医療研究センター国府台病院内科・濱崎秀崇氏)では、4症例が提示され、謎を解き明かして特異的疾患を探り当てるために討論が繰り広げられた。なお、エニグマ(enigma)とは謎という意味である。

主訴 腹痛，多発関節痛 漢方薬の意外な落とし穴

安全と思ひ込み、常用していたサプリメントや漢方薬が予想外の結果を招くケースもある。地域医療機能推進機構(JCHO)埼玉メディカルセンター(さいたま市)内科の西村幸治氏は、40年以上にわたる漢方薬の服用が消化管の組織や血管に不可逆的なダメージを与えていた事例を報告した。

内視鏡検査後に腹痛が出現

症例は69歳女性で、20歳代から多発関節痛の増悪と寛解を繰り返していた。近医の検査では、抗核抗体が80倍と高く、診断が付かないままC反応性蛋白(CRP)1~2 mg/dLで推移していた。

30歳代時に大学病院で精査を受けたものの、やはり原因は不明。以後、疼痛時には非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)を頓用しながら生活していた。2010年3月、健康診断で便潜血陽性を指摘され、4月26日に同科で下部消化管内視鏡検査を受けている。下部消化器の内視鏡所見では、回盲部から横行結腸にかけてびらん潰瘍の多発が認められ、炎症性腸疾患や虚血性腸炎、腸管パーचेット病、細菌性腸炎、消化管アミロイドーシスなどの可能性が考えられたが、診断の確定には至らなかった。

内視鏡検査後に腹痛が増悪し、1カ月後に入院。身長149cm、体重51kg、体温36.6℃、採血検査では炎症反応や軽度の肝機能障害以外に異常は見られず、抗核抗体も陰性であった。

腹部CTで、主に上行結腸から横行結腸にかけての壁肥厚と腸間膜静

脈の石灰化(線香花火状)が検出されたことから腸間膜静脈硬化症と診断(写真)、病理所見でも同様の診断が導かれた。絶食安静によって腹痛は改善し、退院となったが、これまでの多発関節痛はこの疾患に伴う慢性虚血性腸炎に続発した反応性関節炎であったと考えられた。

2013年10月2日に健康診断でバリウムを内服、同日夜から再び腹痛が出現、9日後に入院となった。退院を間近に控えたころ、症例が大量のサプリメント類を服用する現場が目撃され、問診では20歳代から婦人科的な不定愁訴(月経困難症)や便秘の治療のために近医で処方された加味逍遙散を服用し続けていることが判明した。

そこで、服用中止を指示した上、バリウム検査など大腸を刺激する医療行為を禁じ、退院とした。以降は腹痛を訴えることなく経過している。

腸間膜静脈硬化症は、腸間膜静脈の線維性肥厚に起因した灌流異常による虚血性大腸炎であり、1991年以来、日本人をはじめアジア人で百数十例が確認された。山梔子(クちなシの果実)を含む漢方薬を服用したケースが多くを占めることから、山梔子の主成分であるゲニポシドが腸内細菌の分泌する酵素の代謝を受け、生成されたゲニピンが腸間膜静脈の線維化・石灰化を引き起こすものとみられた。

山梔子を含む漢方製剤は加味逍遙散、黄連解毒湯、辛夷清肺湯、茵陳蒿湯、荊芥連翹湯、竜胆瀉肝湯、柴胡清肝湯など多種。また、チクナイン(辛夷清肺湯)、ポーコレン(五淋散)、ナイシトール(防風通聖散)、ダスマック(清肺湯)のような市販薬もある。

西村氏は「これらの薬剤を5年以上、漫然と連用中に下痢や便秘などの消化器症状が繰り返し現れる、ないし便潜血がある場合は腸間膜静脈硬化症も鑑別に加えた方がよい」と注意を促した。



主訴 筋力トレーニング時の筋肉の付きづらさ 本人のみが自覚する身体症状に留意

筋力トレーニングに精力を傾けている割に筋肉の付きが悪い、立っているとすぐ疲れる、あざがしやすい。横浜市立大学病院内科の新井正法氏は、ささいとも思える訴えを基に、原因疾患を洗い出した経緯について解説した。

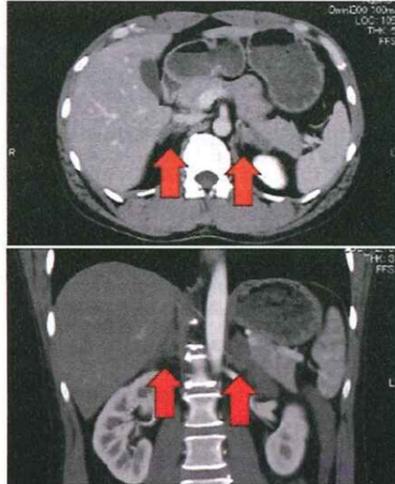
受診の発端は軽度の検査値異常

症例は39歳男性で、1年前から同じように筋力トレーニングに取り組んでも、人に比べて特に腓腹筋の成長が遅いと感じていた。同じ時期、たびたび腕にあざができることを自覚、また立位での仕事の際に、易疲労感が顕著に現れるようになった。2カ月前、毎年受けている健診で初めて軽度の肝機能障害を指摘され、近医を受診。腹部エコーで脂肪肝が認められ、翌月に施行した腹部造影CTで異常を指摘されたため、精査と加療を目的に同科に入院となった。

入院時は身長161.4cm、体重58.8kg、BMI 22.5で、既往歴は33歳時の突発性難聴と不安神経症(クロチアゼパムを内服中)を除き、特記事項はなかった。バイタルサイン、身体所見、血算、生化学的所見に異常はなく、筋力低下や脳神経、運動神経、深部腱反射の異常も認められなかった。

ただし、内分泌学的検査所見は下垂体ホルモン(ACTH)の基礎値が1.4pg/mLと、正常値(7.2~63.3pg/mL)に比べ明らかな低下を示した。一方、副腎皮質関連ホルモン中、血

〈写真1〉 両側副腎の腫大結節を示すCT画像



未病医・総合診療医として
スキルアップを図る
(財)博慈会老人病研究所所長・
福生吉裕氏のコメント

第22回未病・エニグマ症例検討会では、今回も未病医として知っておきたい知識として4つのエニグマ事例が登録された。健康人の身体に潜む病の徴候を確実に読み取って、謎を解き明かすことで疾患を探り当て、適切な対応へとつなげるスキルを磨くことが、総合診療医を目指す若い医師たちに求められている。

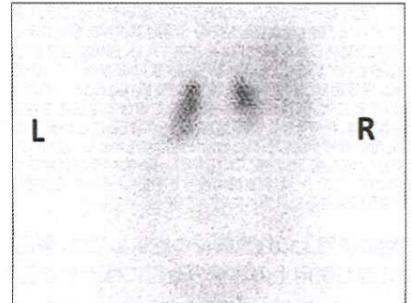
中コルチゾル(F)値は94.5µg/mLと正常範囲であったことから、相対的なFの過剰分泌が考えられた。さらに、腹部造影CTで両側副腎の腫大を検出(写真1)、¹³¹I-Adosterolシンチグラフィ(写真2)では左側優位に両側の副腎で集積亢進が認められた。これらから、ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成(AIMAH)によるサブクリニカルクッシング症候群(SCS)を疑い、1 mgおよび8 mgデキサメタゾン抑制試験を施行、いずれの量でもFの日内変動の消失が見られ、診断の確定に至った。

AIMAHは両側副腎の多発大結節を特徴とし、クッシング症候群やサブクリニカルクッシング症候群を起こす。近年、各種ホルモンの異所性受容体発現が病因の1つとなっていることが明らかになってきている。サブクリニカルクッシング症候群は満月様顔貌や中心性肥満、皮膚線条などのクッシング症候を伴わないものを指し、多くは孤発性だが、時に家族性のもも見られる。

患者が訴えた筋肉の付きにくさやあざのできやすさ、以前からの気分の落ち込み(不安神経症)は、F過剰分泌の影響であった可能性を否定できない。また、立位時の易疲労感も、立位に伴うホルモン分泌の増大が原因となっている可能性もあるという。

新井氏は「健康診断で発見されたよくある検査値の異常と軽微な主訴をきっかけに精査し、まれな疾患が明らかになった。本人の自覚症状としてのみ現れる身体所見がある場合、内分泌疾患も疑った方がよい」と強調した。

〈写真2〉 副腎の¹³¹I-Adosterolシンチグラフィ像



〈写真〉 腹部CT所見



主に上行~横行結腸の壁肥厚と腸間膜静脈の石灰化が認められる

腸間膜静脈硬化症と診断。病理所見も同疾患と診断
絶食安静にて腹痛は改善し退院

これまでの多関節痛は、本疾患に伴う慢性虚血性腸炎に続発した反応性関節炎だったと考えられた(HLAは未検)

(西村幸治氏提供)

(写真1, 2とも新井正法氏提供)

主訴 呼吸困難

学習障害を合併する呼吸器疾患

抗菌薬開発の進歩に伴い、かつては予後不良とされた疾患を持つ乳児が成人し、年齢を重ねるケースが増えている。江東病院(東京都)内科の阿部祐美氏は、患者の身体所見や学習障害に着目、呼吸器系の先天性疾患にたどり着いた。

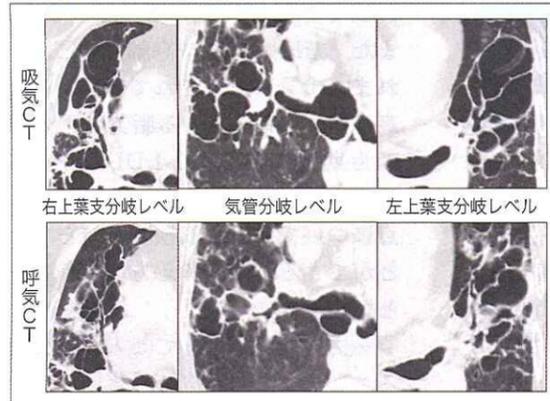
乳幼児期からの咳、痰、呼吸困難を見たら遺伝性疾患を疑う

症例は77歳女性。乳児期以来、頻回に咳・喘鳴を経験したが、継続的な治療は施されず、学校も休みがちであった。20歳過ぎから徐々に呼吸困難が軽減、上京した。小学生の時期から文字の読み書きの不自由さを自覚していた。親族の会社に身を寄せたが、同僚からはいつも咳や肩呼吸を指摘されていた。

結婚・出産・配偶者の死を経て30歳で鉄工所に溶接工として就職、定年まで勤務していた。その間、塵肺の疑いで経過観察されていた。また、妊娠時に高血圧が見られ、出産の2年後から降圧薬の服用を開始している。75歳を過ぎたころ、再び労作性の呼吸困難が増悪、1年前に大動脈弁狭窄症との診断で近医が在宅酸素療法を導入(酸素2L)した。咳・痰が増悪、胸部X線写真で両側輪状影が認められ、精査と加療目的に入院となった。

入院時は身長144cm、体重48kg、体温37.7℃、血圧137/80mmHg、SpO₂ 78%(室内気)。血液検査では白血球とCRPが上昇し、NTproBNP

〈写真〉吸気CT所見



(阿部祐美氏提供)

やIgA、IgGは軽度上昇、動脈血ガスではII型呼吸不全を呈していた。

また、認知症テストにより知的能力や理解力に異常がない半面、文字の読み書きに困難を伴う学習障害の一種、ディスレクシア(識字障害)である可能性が示唆された。

胸部CT所見では亜区域支を中心とした嚢胞性気管支拡張症がびまん性に認められ、生来の呼吸困難、30歳代からの高血圧の発症や身体的な特徴(樽状の胸、ばち状指)からWilliams-Campbell症候群である可能性が考えられた。鑑別のため吸気CTを撮影、気管支の吸気時の拡張と呼気時の虚脱を確認、この特徴的な所見からWilliams-Campbell症候群と診断された(写真)。なお、識字障害、特有な顔貌(大きめの顔、低い鼻根、厚い唇)は原疾患と関連した所見と考えられた。

この症例では気道感染の急性増悪を想定、スルバクタム/アンピシリンで治療を開始、緑膿菌の分離後はピペラシン/タゾバクタムに変更した。解熱とCRP陰性化、SpO₂の改善(96%)に伴い、クラリスロマイシン400mg/日の長期投与に切り替え、退院から1カ月半後には、多少咳は残っているが、痰は消失し、酸素2Lで毎日、1人で買い物に行けるまで改善した。

Williams-Campbell症候群は気管支軟骨のびまん性の量的欠乏から派生する先天性の気管支軟化症で、生後1年以内に繰り返す気道感染で発見され、多くは小児期のうちに呼吸不全で死亡する。医療環境の向上から最近では40歳以降に発見されるケースも増えている。阿部氏は「乳幼児期からの咳、痰、呼吸困難が見られたらWilliams-Campbell症候群、線毛運動不全症、嚢胞性線維症、原発性免疫不全症などの遺伝性疾患をルールアウトする必要がある」と締めくくった。

主訴 胸部の異常陰影

免疫疾患と遺伝子病がオーバーラップ

健診で撮影した胸部X線写真がまれな疾患のスクリーニングにつながるケースもある。神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科の松尾規和氏は、精査と経過観察の過程で徐々に深刻な異常があぶり出された症例について報告した。

症候が一元論的に立証できない珍しいケースに注意

症例は48歳の女性。幼少期から発汗の量の少なさを自覚、2009年に眼のかすみが出現したが、自然に改善した。2012年3月に健診で両肺の浸潤影を指摘され、同科を受診した。下部消化管出血の既往があり、身長160cm、体重48kg、BMI 23、SpO₂ 98%(室内気)。血液検査所見に特に異常はなく、自己抗体検査も陰性であった。同年7月に気管支鏡検査を施行、リンパ球主体の炎症細胞の浸潤所見が認められたものの、細菌類は検出されなかった。スクリーニングの心電図でV3~V6にST低下と陰性T波を、心エコーで心尖部に全周性の肥厚を検出、肥大型心筋症と判断、循環器内科でフォローアップを開始した(写真)。

2カ月後にはCTガイド下生検を施行し、類上皮細胞肉芽腫と多核巨細胞が散見されたことから、真菌感染ないし抗酸菌感染が疑われた。

さらに2013年4月、右側半盲が出現、脳梗塞の可能性を考え、神経科専門病院に精査を依頼したが、異常は見いだせなかった。眼科の視野検査、角膜の検査、眼底検査でも異常所見は確認されなかった。

同年9月、前年のCTガイド下生検で採取したサンプルを再点検、肉芽腫性血管炎が見られ、消化管出血の既往や肺病変の合併、眼症状が付随することから、多発血管炎性肉芽腫(Glomerulomatosis with polyangiitis; GPA)の可能性が疑われた。

同月下旬から自覚するようになった両側下半分の視野欠損も、GPAの中核症状の可能性が高いと考えられた。

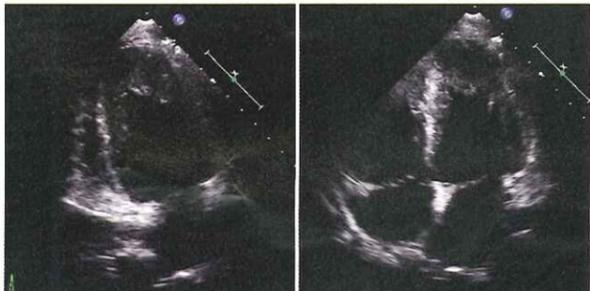
このため、10月に他院の膠原病内科を受診、中枢症状を伴うGPAとの判断でシクロホスファミド間欠的大量点滴療法(IVCY)とプレドニゾロン(PSL)内服を開始した。

一方、肥大型心筋症の発症、汗が出にくい、中枢病変があるといった諸点から国立成育医療研究センター・ライソゾーム病センターに血液サンプルを送付、8.17pmol/punch/時というGLA酵素活性の低さ(カットオフ値11.27)、中間代謝産物である血漿Lyso-Gb3の存在(1.5nM)を根拠に、翌11月にはFabry病と確定診断された。なお、GLA遺伝子に関しては追加検査中だが、変異がある可能性が高いという。

Fabry病はX染色体上の遺伝子が関与する先天性疾患で、心肥大の原因の1つとして最近、注目を集めている。日本人の有病率は7,000人に1人と欧米人に比べて高く、女性では無症状から男性と同等の重症例まで多様な病態が見られる。

患者は2014年4月からアガルシダーゼベータによる治療を開始している。松尾氏は「オッカムの剃刀に例えられるように、若年患者では各症候が一元論的に証明できることが多いといわれている。しかし、同症例のように2つの希少疾患が合併し、症候が一元論的に立証できない珍しい症例もあるため、注意が必要である」と警告した。

〈写真〉肥大型心筋症を示すエコー所見



(松尾規和氏提供)