

あなたも名医!

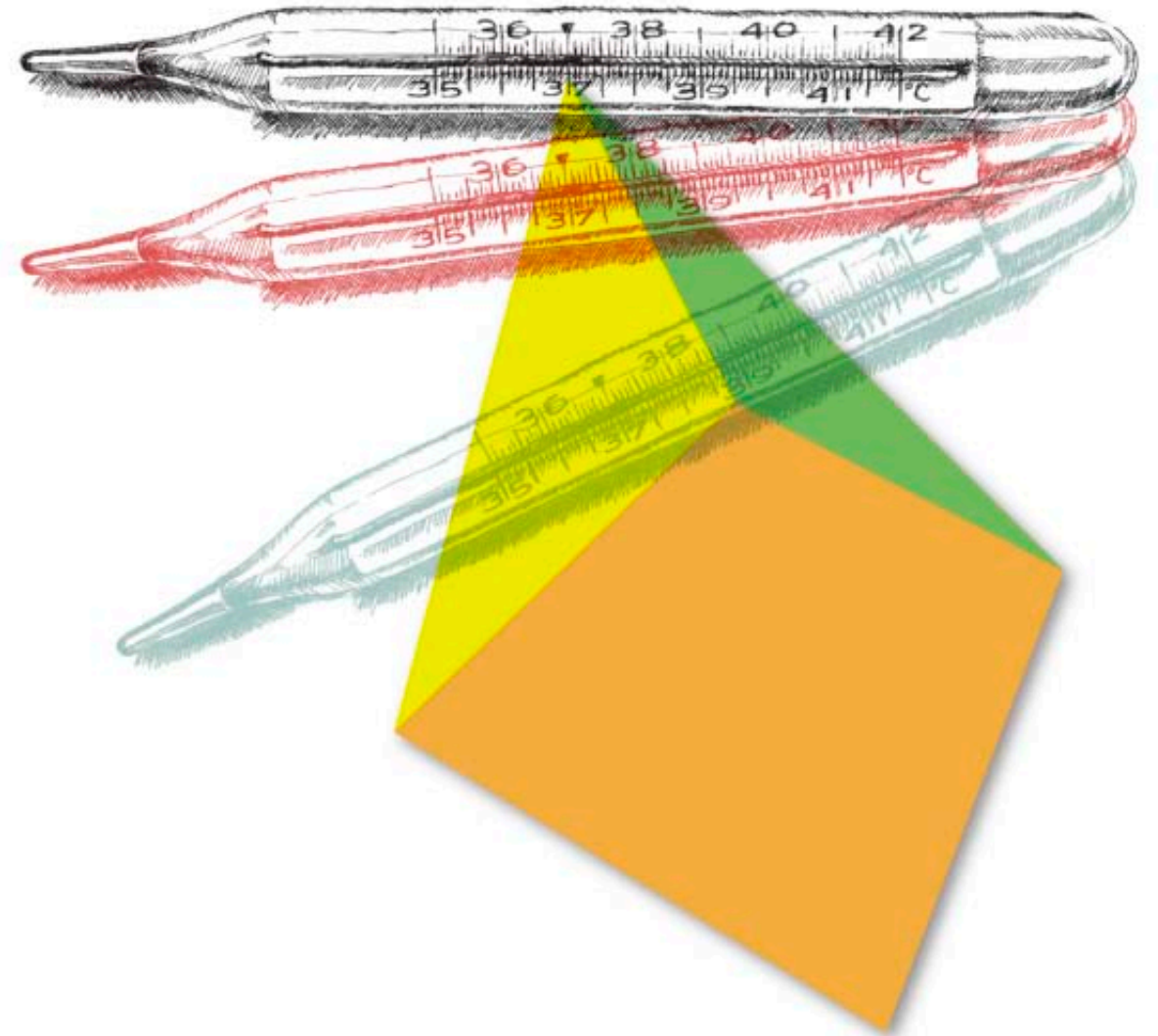
ジエイメド
jmed 37

不明熱、攻略!

“不明熱”を減らすための考え方をマスターしよう!

名古屋第二赤十字病院副院長/総合内科部長

野口善令 [編著]



Japan Medical Journal
日本医事新報社

E×4 手がかりに乏しいのも+α 血管炎症候群

吉見祐輔

1 症例をみてみよう！

症例 1 60代後半，男性

主訴：発熱，倦怠感，筋肉痛

現病歴：1カ月ほど前より，両側の肩から手先にかけて筋肉痛のような痛みが出現した。2週間ほど前に薬剤性の筋痛を疑われ，ロスバスタチン(クレストール®)が中止されたが改善せず。その後は発熱，倦怠感を自覚するようになった。改善がみられないため精査目的に当院外来を受診。咳・痰などの呼吸器症状，腹痛・下痢などの消化器症状は認めない。寝汗もなく，体重減少は不明。

既往歴：11年前に虚血性心疾患にて経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention; PCI)。10年前に食道癌にて食道切除。4年前に食道癌の縦隔・左肺門リンパ節再発にて抗悪性腫瘍薬治療を行い治癒。そのほか脂質異常症あり。

服薬歴：クレストール®(中止済み)，クロピドグレル(プラビックス®)，エソメプラゾール(ネキシウム®)。

バイタルサイン：体温38.1℃，血圧130/75mmHg，心拍数83回/分，呼吸数16回/分，SpO₂97%，意識清明。

身体所見：頭頸部に異常所見なし。心音整，肺音清，雑音なし。腹部平坦・軟で圧痛はないが正中に手術痕を認める。

検査所見：血液検査，生化学検査，尿検査の結果を表1～3に示す。

● 随伴症状の+α

- 発熱，筋肉痛，倦怠感のみであり，非特異的な症状しかない。そのため鑑別疾患を挙げることは難しいが，通常であればウイルス感染症が第一に考えられる。
- しかし，発症から1カ月経過しており，3週間ルール(表1章2表3)からself-limited diseaseの可能性は下がり，その他の疾患を考える必要がある。
- 筋痛があることから，炎症性筋疾患，リウマチ性多発筋痛症(polymyalgia rheumatica; PMR)などが鑑別に挙がる。

表1 ▶ 血球算定検査結果

血算	
WBC(／μL)	10,600 (4,500～8,500)
RBC(×10 ⁴ /μL)	408 (380～480)
Hb(g/dL)	10.9 (12.0～16.0)
Plt(×10 ⁴ /μL)	48.3 (13.0～40.0)
血液像	
リンパ球(%)	9.5 (26.0～46.6)
単球(%)	4.3 (2.3～7.7)
好中球(%)	83.2 (40.0～71.0)
好酸球(%)	2.8 (0.2～6.8)
好塩基球(%)	0.2 (0.0～1.0)

()内の数値は基準値。
基準値より低い値は青文字，高い値は赤文字で表示。

表3 ▶ 尿検査結果

尿定性		尿沈渣	
潜血反応	(-)	RBC	1～4/HPF
蛋白定性	(-)	WBC	1～4/HPF

表2 ▶ 生化学検査結果

血清TP(g/dL)	6.86
血清アルブミン(g/dL)	2.78 (3.20～4.40)
CK(IU/L)	58
AST(IU/L)	14
ALT(IU/L)	18
LDH(IU/L)	181
ALP(IU/L)	303
Cr(mg/dL)	0.84
BUN(mg/dL)	17.3
Glu(mg/dL)	178
Na(mEq/L)	136
K(mEq/L)	3.8
Cl(mEq/L)	103
T-Bil(mg/dL)	0.39
CRP(mg/dL)	17.49 (～0.50)
p-ANCA(U/mL)	1.2
c-ANCA(U/mL)	1.0

()の数値は基準値。
基準値より低い値は青文字，高い値は赤文字で表示。

- 病歴聴取に漏れないようにreview of systems(ROS)(表1章2表2)にて確認したが，筋力低下や筋の把握痛も含めてROSは陰性であった。

● 身体所見の+α

- 簡単な身体所見では発熱と軽度の頻脈以外，特に異常はない。
- 病歴からは炎症性筋疾患やPMRなどが鑑別に挙がるため，下記について確認する必要がある。

- 筋力低下の有無
- 筋の把握痛の有無
- 肩の関節可動域
- ヘリオトロープ疹の有無
- ゴットロン徴候の有無

- 症例1では上記のいずれも異常を認めなかったことから炎症性筋疾患の可能性は下がるが，PMRについては判断がつかない。
- ただし，これは除外疾患であるので，その他の疾患を検討する必要がある。

□→ 筋痛も身体診察で特に所見がなく、有意なものかどうか判断がつかない状況である。

● リスクファクターの+α

□→ スタチン内服から薬剤性の横紋筋融解症が考えられるが、今回は受診2週間前に中止されており変化がないことから、可能性は低い。

□→ 悪性腫瘍の既往があり、再発があれば腫瘍熱や傍腫瘍性神経症候群としてのPMRや血管炎も考えられる。

□→ しかし、食道癌は腫瘍熱の原因として多くはないし、血管炎としても血管炎の所見を採す必要がある。

● 手がかりに乏しいのも+α

□→ これまで鑑別疾患を考えてきたが、どれも決め手に欠けていた。そういった場合に「手がかりに乏しい」ことから鑑別を考えることができる(1章1表5)。

□→ さらに、所見が乏しい原因として、本当に所見がない場合と、気づいていないだけの場合の2つのパターンがある。

□→ 見落としやすい所見としてはやはり皮疹が多いので、まずは頭から足の先まで全身を丹念に見直す必要がある。

□→ 症例1では、注意しなければ見落としとしてしまいそうなほどの淡い網状皮斑を両側前腕と大腿部に認めた(図1)。そうすると血管炎の可能性が高まる。

□→ 炎症の有無、好酸球数、腎障害の有無、抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)をチェックする(表1~3)。また、確定診断のため皮膚生検も併せて行う。



図1 ▶ 網状皮斑

症例1 最終診断と経過

最終診断: 網状皮斑の生検から小動脈のフィブリノイド変性を伴う壊死性血管炎の所見を認めた。結節性多発動脈炎の診断基準(表4)と照らし合わせて、発熱、筋痛と組織所見から結節性多発動脈炎と診断した。

経過: その後、プレドニゾロン(プレドニン®)による治療を開始し、現在はステロイド投与中止の状態で見解している。

表4 ▶ 結節性多発動脈炎の診断基準(厚生労働省指定難病診断基準より抜粋)

1) 主要症候	① 発熱(38℃以上, 2週以上)と体重減少(6カ月以内に6kg以上)
	② 高血圧
	③ 急速に進行する腎不全, 腎梗塞
	④ 脳出血, 脳梗塞
	⑤ 心筋梗塞, 虚血性心疾患, 心膜炎, 心不全
	⑥ 胸膜炎
	⑦ 消化器出血, 腸閉塞
	⑧ 多発性単神経炎
	⑨ 皮下結節, 皮膚潰瘍, 壊疽, 紫斑
	⑩ 多関節痛(炎), 筋痛(炎), 筋力低下
2) 組織所見	中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在
3) 血管造影所見	腹部大動脈分枝(特に腎内小動脈)の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞
4) 判定	① 確実(definite) 主要症候2項目以上と組織所見のある例
	② 疑い(probable) (a) 主要症候2項目以上と血管造影所見の存在する例 (b) 主要症候のうち①を含む6項目以上存在する例

2 血管炎症候群とは

● 定義は?

□→ 血管壁に炎症が起きる疾患の総称であり、障害される血管により様々な症状がみられる。

□→ 障害される血管の大きさにより分類すると理解しやすい(図2)¹⁾。また、どの血管炎も主に影響する血管以外のサイズの血管にも影響を与えうる。

● 緊急性は?

□→ 血管炎の症状によるが、治療が遅れると改善を期待できなくなるため、早急な診断・治療が必要である。

● 原因は?

□→ 原因は明らかではないが、C型肝炎はクリオグロブリン血症性血管炎を起こすことがある。

□→ また、一部の結節性多発動脈炎はB型肝炎に関連することが判明している。

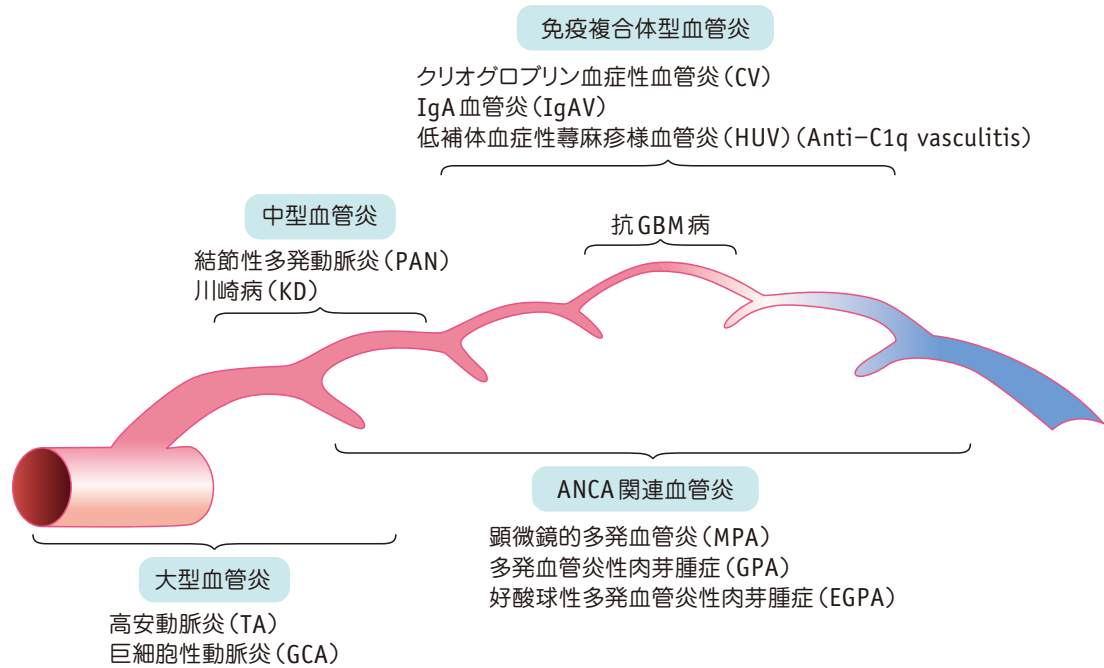


図2 ▶ 血管炎の分類

(文献1より改変)

病像と随伴症状は？

- 障害される血管のサイズによって異なるが、発熱、体重減少、筋肉痛は共通してみられることが多い。
- 大血管炎のうち、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）では側頭動脈の圧痛や顎跛行、視力障害を認める。
- 高安病は症状が乏しいことが多いが、血圧の左右差や脈の消失が診断の手助けになることがある。
- 中小血管が障害される場合には紫斑、網状皮斑、糸球体腎炎（血尿、変形赤血球など）、間質性肺炎、胸膜炎、多発性単神経炎などがみられることが多い。ただし、どの所見が出るかは症例によって異なるし、発熱以外ほとんど症状が出ない場合もある。
- 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA, 旧名称 Churg-Strauss 症候群) では喘息や好酸球増多を伴う (図2)。
- 多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis; GPA, 旧名称 Wegener 肉芽腫症) では副鼻腔炎をきたすので、これも手がかりになる (図2)。

診断は？

- 大血管の血管炎において生検は困難であり、造影CT, MRI, 時にPETにて診断さ

れる。

- 中小血管の血管炎においては、組織学的に血管炎を証明することが最も確実であり、そのためには生検が必要になる。
- 皮膚所見（網状皮斑：図1, 紫斑：図3）があれば皮膚生検を、糸球体腎炎があれば（可能であれば）腎生検を、多発性単神経炎があれば神経生検を行う。侵襲度は皮膚<神経<腎臓であり、皮膚を生検するのが最も簡単である。
- p-ANCA, c-ANCAも、ANCA関連血管炎の診断において役立つため測定する。
- 最終的な診断は、疾患ごとに診断基準と照らし合わせるとよい。参考までに顕微鏡的多発血管炎の診断基準 (表5) とEGPA (Churg-Strauss 症候群) の診断基準 (表6) を示す。多発血管炎性肉芽腫症は、日本では稀なため省略する。



図3 ▶ 触知可能な紫斑

表5 ▶ 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の診断基準 (厚生労働省指定難病診断基準より抜粋)

1) 主要症候	① 急速進行性糸球体腎炎
	② 肺泡出血, もしくは間質性肺炎
	③ 腎・肺以外の臓器症状: 紫斑, 皮下出血, 消化管出血, 多発性単神経炎など
2) 主要組織所見	細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死, 血管周囲の炎症性細胞浸潤
3) 主要検査所見	① MPO-ANCA 陽性
	② CRP 陽性
	③ 蛋白尿・血尿, BUN, 血清Cr値の上昇
	④ 胸部X線所見: 浸潤陰影 (肺泡出血), 間質性肺炎像
4) 判定	① 確実 (definite) (a) 主要症候の2項目以上を満たし, 組織所見が陽性の例 (b) 主要症候の①および②を含め2項目以上を満たし, MPO-ANCAが陽性の例
	② 疑い (probable) (a) 主要症候の3項目を満たす例 (b) 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例

MPA: microscopic polyangiitis

表6 ▶ 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の診断基準 (厚生労働省指定難病診断基準より)

1) 主要臨床所見	① 気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎
	② 好酸球増加
	③ 血管炎による症状 ・発熱 (38℃以上, 2週間) ・体重減少 (6カ月以内に6kg以上) ・多発性単神経炎 ・消化管出血 ・紫斑 ・多関節痛 (炎) ・筋肉痛 ・筋力低下
2) 臨床経過の特徴	主要臨床所見①②が先行し, ③が発症する
3) 主要組織所見	① 周囲組織に著明な好酸球浸潤を伴う細小血管の肉芽腫またはフィブリノイド壊死性血管炎の存在
	② 血管外肉芽腫の存在
4) 判定	① 確実 (definite) (a) 主要臨床所見のうち気管支喘息あるいはアレルギー性鼻炎, 好酸球増加および血管炎による症状のそれぞれ1つ以上を示し, 同時に主要組織所見の1項目を満たす場合 (b) 主要臨床所見3項目を満たし, 臨床経過の特徴を示した場合
	② 疑い (probable) (a) 主要臨床所見1項目および主要組織所見の1項目を満たす場合 (b) 主要臨床所見3項目を満たすが, 臨床経過の特徴を示さない場合
5) 参考となる所見	① 白血球増加 (≧ 10,000/μL)
	② 血小板増加 (≧ 40万/μL)
	③ 血清IgE増加 (≧ 600 IU/mL)
	④ MPO-ANCA陽性
	⑤ リウマトイド因子陽性
	⑥ 肺浸潤陰影

3 攻略法

- 血管炎は病像がつかみにくく, 多くの医師が“とっつきにくい疾患”と感じているのではないだろうか。
- 病像がつかみにくい原因は, 「血管炎」とひとまとめにしてしまうことにあると思われる。まずは, 血管炎の大ききで分類して, それぞれの血管炎でみられる所見を把握する。
- 血管炎はその種類も様々であり, 診断は難しいが決して困難ではない。

□→ 「+αがない」と思ったときは, 血管炎を鑑別に挙げて, 発熱以外に下記の症状がないかを1つ1つ確認していくと, 多くの場合は見落としていた所見が確認でき, 診断にたどりつける。

- 体重減少
- 筋肉痛
- 紫斑
- 網状皮斑
- 糸球体腎炎 (血尿, 変形赤血球など)
- 間質性肺炎
- 胸膜炎
- 多発性単神経炎

- 診療に慣れてくると, 最初からこのような所見に気づくことができるようになる。
- 時には発熱以外の所見がほとんどないこともあるが, ANCAが診断に役立つこともある。発熱, 軽度の筋痛, p-ANCA陽性しか認めないANCA関連血管炎を臨床でたまに経験する。
- 実際には, ANCAの感度・特異度は血管炎の種類や研究報告によっても異なり, 臨床状況と合わせて判断すべきとされるため, 発熱+ANCA陽性のみで血管炎と診断することには危険を伴う。
- 自己免疫性疾患や炎症性腸疾患でANCA陽性になるとの報告があり²⁾, 偽陽性の可能性を考慮する必要がある。
- 他に考えられる疾患がない, もしくは十分に除外できているような場合, ANCAが陽性であれば, 診断基準を完全に満たさなくてもANCA関連血管炎の可能性は高いと判断してもよいと思われる。
- 確定診断ができない場合には, 他の疾患が除外できているのであれば, 臨床症状がそろうまで経過観察をするのも1つの方法であるが, 治療が遅れる可能性もあるので慎重な判断を必要とする。
- 不明熱において血管炎を診断するポイントは下記の2つである。

- ① +αがないときには血管炎を鑑別に挙げる。
- ② 血管炎を鑑別に挙げたら, 血管炎にみられる身体所見・検査所見を丁寧に確認し直す。

● 文献

- 1) Jennette JC, et al: Arthritis Rheum 65(1):1-11, 2013.
- 2) Robinson PC, et al: J Clin Pathol 62(8):743-745, 2009.