

第 100 回内科学研鑽会臨床病理検討会

日時:2022 年 4 月 23 日(土)15 時から

主討論:松波総合病院 総合内科 應武絢子

司会:羽島市 栗本秀彦

症例:腹痛を主訴に受診し、発熱と進行性血小板減少をきたした 44 才男性

目次:

<症例呈示>	p.1
<症例に対する質問>	p.8
<主討論>	p.10
<事前に寄せられたプロブレムリスト・事象の検討>	p.14
<その後の経過>	p.22
<総合討論>	p.26
<追加報告>	p.34

<症例呈示>

【症例】44歳 男性

【主訴】腹痛

【既往歴】なし

【家族歴】祖母:糖尿病 両親・同胞(姉2人)健康

【内服薬】アログリチン 25mg/日 トホルミン 500mg/日 フェノフィブラート 80mg/日 グリメピリド 0.5mg/日
エンハグリアゾン 25mg/日 ロキソプロフェン 180mg/日 レバミピド 300mg/日

【薬剤副作用歴】なし 【アレルギー歴(薬剤以外)】なし

【生活社会歴】職業:自動車メーカーの技術職 家族構成:妻と子2人の4人暮らし 喫煙:なし 飲酒:機会飲酒

【入院までの経過】患者より聴取

X年8月10日までは著変なし。8月11日起床時より左側腹部痛あり、8月13日頃が最強。痛みは持続痛で、咳や深呼吸で増強なし、姿勢変えても痛み不変。8月14日近医整形受診、レントゲンで異常なく鎮痛剤処方あり。鎮痛剤で疼痛軽減するが、薬効きれると痛み増強。8月18日より同様の痛みが右側腹部にも出現、同日A医院受診し当院紹介。

8月11日以降、空腹感なく食事量減った。特に発熱自覚なく、体温測定なし。寒気なし。

8月14日ごろから水様便1日5回、排便前後で疼痛不変。

【過去の資料】注:HbA1c値は、NGSP値あるいはNGSP換算値。

(X-8年11月当院受診時紹介状より)

X-11年11月HbA1c 6.2% X-10年11月HbA1c 6.6% X-9年12月HbA1c 7.3%

(当院カルテより)

・X-8年1月29日健診でHbA1c急激な悪化指摘され紹介。HT174.6cm BW65.5kg BS275mg/dl HbA1c11.8%
尿:P(-)G(4+)Ket(-)。

・X-8年2月、1週間教育入院。糖尿病食1800kcal/日、内服なしで退院時の食前血糖150-190mg/dl。
眼科受診:網膜症なし。栄養指導では間食多いとの指摘あり。

・退院後内服なしで当院通院もHbA1c改善乏しく、内服開始(最終的にヒオグリアゾン15mg/日、グリメピリド0.5mg/日、
ペザフィブラート400mg/日)。

・X-7年4月HbA1c7.6% BS137mg/dl TG182mg/dl HDL57mg/dl LDL118mg/dl 尿:P(-)G(-)
TSH1.160 μIU/ml FT3 3.26pg/ml FT4 1.66ng/dl

抗サイログロブリン抗体334.1IU/ml 抗TPO抗体5.2IU/ml サイログロブリン0.7ng/ml。

[甲状腺US]両葉軽度腫大、内部粗造で不均一、血流亢進(-)。

同月A医院紹介。X-7年に1度A医院受診後通院なし。

・X-6年4月A医院受診時HbA1c11.5%で当院紹介受診。A医院通院希望しA医院へ再紹介。その後はA医院通院し
X年7月HbA1c7.0%。

【入院時身体所見】X年8月19日

[一般身体所見]

バイタル 体温:36.2℃ 血圧:94/59mmHg 脈拍:88bpm・整 呼吸回数:16回/min SpO2:96%(RA)

一般 身長:174.5cm 体重:70.7kg 意識清明 表情:倦怠

頭頸部 結膜:貧血(-)黄染(-) 口腔内粘膜正 咽頭発赤(-) 甲状腺:不触

胸部 呼吸音清 心音:正・過剰音(-)雑音(-)

腹部 やや膨満 軟 腸音正 両側側腹部～下腹部圧痛(+)
反跳痛(-) 肺肝境界未検 肝脾不触
背部 CVA 叩打痛(R/L):(+/+) 四肢 冷感(-) 浮腫(-) 皮疹(-) 関節 腫脹・発赤・圧痛(-)
動脈拍動(R/L) 橈骨(+/+) 大腿(+/+)

表在リンパ節 頸部不触 腋窩:両側 15mm 大 1 個ずつ・圧痛(+)
可動性良好 鼠経:両側 10mm 未満触知・圧痛(+)
[神経所見]

脳神経 III・IV・VI:眼球運動正 V:顔面触覚左右差なく正 VII:顔面運動左右差なく正

IX・X:カーテン兆候(-) XII:挺舌正中

反射(R/L) 上腕二頭筋(+/+) 上腕三頭筋(+/+) 腕橈骨筋(+/+) 膝蓋腱(+/+) アキレス腱(+/+)

【入院時検査所見】X 年 8月18日

[血液]

血算 WBC31300(Band6.0 Seg81.0 Mo7.0 Ly6.0) / μ l Hb14.4 g/dl MCV82.2 fl MCH26.9 pg

PLT 21.5×10^4 / μ l(少量凝集+, 大小不同+)

生化 TP6.7 g/dl Alb2.2 g/dl T-Bil1.3 mg/dl AST20 U/l ALT17 U/l LDH328 U/l ALP1282 U/l(N:115-359)

γ GT143 U/l CK15 U/l Amy37 U/l UA6.9 mg/dl BUN15.5 mg/dl Cr1.22 mg/dl Na135 mEq/l K4.7 mEq/l

Cl 100 mEq/l TG147 mg/dl HDL20 mg/dl LDL90 mg/dl BS138 mg/dl HbA1c7.7 % TSH0.682 μ IU/ml

FT4 1.25 ng/dl CRP21.83mg/dl β - μ カルシトニン 2.49 ng/ml IgG1352 mg/dl IgA219 mg/dl IgM44 mg/dl

CH50 59.9 U/ml C3 121 mg/dl C4 28 mg/dl Fe21 μ g/dl TIBC131 μ g/dl フェリチン 1138.0 ng/ml

RPR(-) TP 抗体(-) HBs 抗原(-) HCV 抗体(-) HIV 抗原・抗体(-)

凝固 PT-INR1.24 aPTT33.2 s Fib903 mg/dl FDP10.8 μ g/ml ATⅢ70.9%

[尿](自排尿)比重 1.034 pH5.0 P(±) G(4+) OB(-) Uro(±) Bil(-) Ket(-) WBC(-)

[心電図] HR:100bpm sinus 軸:80度 PR:0.16s QRS:0.08s 移行帯 V4 ST-T 正

[胸部 Xp] 立位 PA 横隔膜高(R/L):後面 9 肋間/後面 10 肋骨 CPA(R/L):鋭/わずかに鈍 CTR:40.1%

骨軟部組織正 胸膜肥厚(-) 肺野正 縦隔正

[胸腹部 CT](画像①②③④)

胸部 甲状腺:(R/L)16×22×40mm/22×24×50mm 内部軽度 Δ ラ(+)
iso~high density

肺:左肺底部一部肥厚した線状影(+)
両側わずかな胸水(+)

腹部 肝:(肝門部長径)210mm・(頭尾径)20cm 胆嚢正 膵臓正 副腎:正

脾:(脾門部長径×短径)148mm×48mm・(頭尾径)13cm・上部スリット~楔状の低吸収域あり

腎:(R/L)縦径 11cm/11.5cm、右側に 18mm 大腎嚢胞 1 個・点状腎結石 2 個、両腎周囲脂肪織濃度上昇(+)

腸管:正 わずかに腹水(+)

リンパ節 頸部・腋窩・鼠経・縦隔に最大 13mm 円形~楕円形 LN 散在 両側外腸骨領域に最大 23mm 楕円形 LN 散在
血管 冠動脈前下行枝石灰化(+)
他見える範囲で血管石灰化(-)

【入院後経過】血液検査は別紙参照

・入院時よりヘパリン1万単位/日持続点滴(8月29日終了)、セフトリアキソン(CTRX)2g/日点滴(8月23日終了)、9月3-6日
ミサイクリン(MINO)200mg/日点滴。連日 38 度台発熱持続、食欲なく差し入れのパンやゼリーなど摂取。入院後は左側
腹部痛なく、右側腹部痛あるも徐々に痛み軽減し 8月28日ごろには痛み消失。このころより下腿点状出血あり。その
後徐々に体幹下腿浮腫出現し体重増加。

・以下入院後 9 月 10 日までの検査結果

[造影胸腹部 CT(8 月 20 日)](画像⑤)

主要動静脈に血栓・閉塞(-) 脾臓上部スリット～楔状の造影不良域(+)

肝は一様に造影、門脈周囲帯状の低吸収域(+)

[下肢血管ドプラー(8 月 20 日)]両下肢静脈血栓(-)

[骨髓穿刺(8 月 23 日)]パターナルほとんど認めず

[上部消化管内視鏡(8/28)]食道裂孔ヘルニア 胃体部・穹窿部に粘膜発赤あり生検

病理: gastritis ごく軽度の炎症細胞浸潤

[胸腹部 CT(9 月 6 日)](画像⑥)

両側胸水中等量(+) 腹水(+) 肝:(肝門部長径)207mm・(頭尾径)19cm

脾:(脾門部長径×短径)162mm×45mm・(頭尾径)14cm・上部低吸収域は縮小も残存

[入院後の検体検査(9 月 5 日までに施行)]

CMV IgG 55.0 CMV IgM 0.31 EBV 抗 VCA IgG 4.0 EBV 抗 VCA IgM 0.0 EBV 抗 EBV A IgG 2.7

ANA 40 倍(Speckled/Cytoplasmic) MPO-ANCA <1.0 U/ml PR3-ANCA <1.0 U/ml

抗カルジオリピン IgG <8 U/ml 抗カルジオリピンβ 2GP1 抗体 <1.2 U/ml プロテイン S 抗原量 96%(N: 65-135)

プロテイン C 抗原量 63%(N: 70-150) プロテイン C 活性 69%(N: 64-146)

sIL2R 1950 U/ml β Dグルカン 7.8 pg/ml HIT 抗体 >5.00 U/ml、PAIgG 324 ng/10⁷

血液培養 2 セット×2 陰性 便潜血 2 回陰性

・9 月 6-9 日デキサメタゾン(DEX)40mg/日、9 月 10 日よりプレドニゾロン(PSL)60mg/日内服。

[骨髓生検(9 月 10 日)] 注: 穿刺試みるも Dry tap

過形成髄(>90%) 赤芽球・顆粒球分化保持 巨核球 >10/HPF・過分葉傾向

鍍銀染色で細網線維の増殖を認めるがそれほど高度な線維化ではない

[血液検査(9 月 10 日)]IL-6 2.5 pg/ml(<4.0) VEGF118 pg/ml(<38.3)

・9 月 12 日よりシクロスポリン(CyA)内服開始、トラフ 150-250 目標に調節。PSL は 9 月 14 日 50mg/日へ減量、以後漸減。

・DEX 投与後速やかに解熱し食事量増加。体幹下肢浮腫改善乏しく 9 月 10 日より利尿剤開始、同日より補液も減量し 9 月 12 日で終了。9 月 14-16 日 25%アルブミン 50ml/日投与。9 月 30 日頃より徐々に浮腫軽減。10 月 22 日胸部 Xp で胸水なし。

・10 月 12 日 口蓋両側頬粘膜白苔多量。アムホテリシン B (AMPH)400mg/日内服して白苔減少も消失せず、フルコナゾール(FLCZ)100mg/日内服にて白苔消失。白苔培養:Candida Albicans。

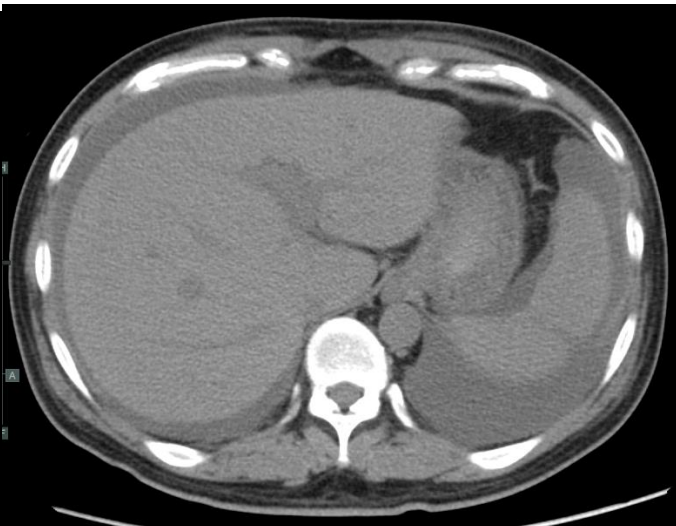
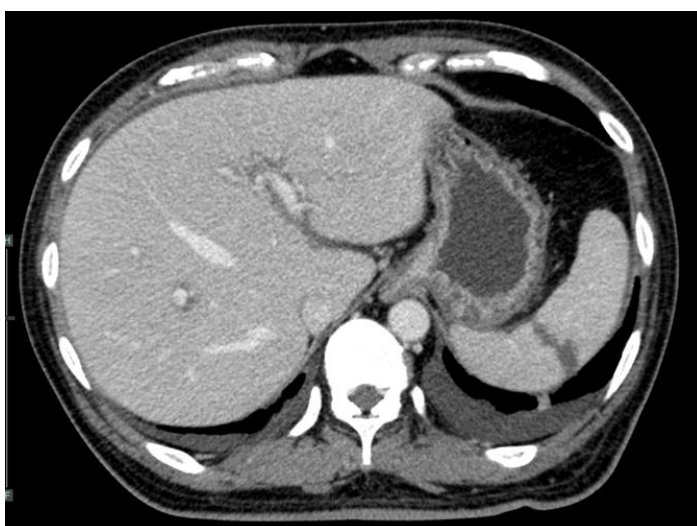
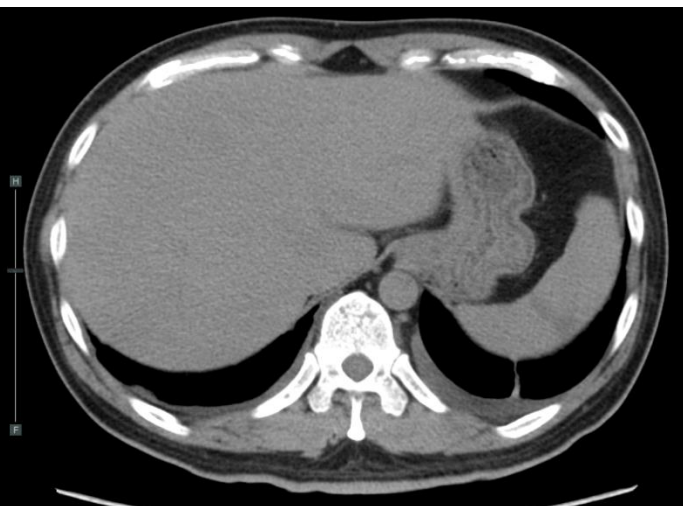
・血小板減少に対して、9 月 7 日より 10 月 15 日まで週 1-2 回血小板輸血、DEX および CyA 投与後も血小板減少は遷延し四肢体幹紫斑に加えて口腔粘膜紫斑もあり。10 月 11 日よりエルトロンホパグ開始し 25mg/日まで増量。

・血糖については、内服とインスリン皮下注 4 回(持効型 1 回、超速効型 3 回)/日投与。9 月 20 日以降ホクグリボース、シダグリアピン内服追加。食前血糖は 180-280mg/dl 程度で推移した。

・11 月 16 日 PSL22.5mg/日内服下退院。

画像

①胸部 CT(X年8月18日)	②腹部 CT(X年8月18日)
③腹部 CT(X年8月18日)	④腹部 CT(X年8月18日) 矢印:リンパ節
⑤造影腹部 CT(X年8月20日)	⑥腹部 CT(X年9月6日)



日付		X/8/22	X/8/27	X/9/5	X/9/7	X/9/8	X/9/14	X/9/18	X/9/28
		CTRX(8/18-23)MINO(9/3-6)			プロセト [®] 静注(9/10,12,14-16)内服(9/19-11/7)				
		ヘパリン(8/18-29)		ラベプラゾール(9/6-)			フェブキソスタット(9/12-28)		
					DEX(9/6-9)		PSL(9/11-) CyA(9/12-)		
				血小板輸血(9/7-10/15 11回)			アルブミン(9/14-16)		
体重	kg		70.8	75.1	74.7	76.4	79.0	77.3	77.0
WBC	$\times 10^3/\mu\text{l}$	19.7	9.9	6.6	8.7	10.1	10.4	10.0	6.5
BAND	%	4.0	4.0	4.0	3.0	6.0	2.0	2.0	
SEG	%	83.0	74.0	66.0	87.0	86.0	84.0	84.0	Neu81.2
Eo	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Ba	%	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mo	%	6.0	7.0	13.0	2.0	2.0	5.0	6.0	4.8
LYM	%	5.0	14.0	17.0	7.0	6.0	8.0	8.0	14.0
ATL	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
Myelo	%	2.0	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0	
Metamy	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0	
Hb	g/dl	13.4	10.8	8.8	9.5	8.8	10.0	9.6	10.9
MCV	fl	80.5	79.8	76.0	77.4	76.0	79.5	83.8	87.7
MCH	pg	26.9	26.3	26.3	26.5	26.3	26.6	26.8	28.5
Plt	$\times 10^4/\mu\text{l}$	12.7	2.3	1.1	0.9	1.2	1.0	0.5	0.6
IPF	%		26.2	24.3	34.1	19.5	32.4	30.6	16.0
TB	mg/dl	0.5	0.5	0.5		0.6	0.7	1.1	
ALP(115-359)	U/l	727	1035	536		438	275	217	457
ALT	U/l	9	22	11		18	10	10	79
LD	U/l	489	295	316		305	244	193	183
γ -GT	U/l	103	231	93		69	58	42	129
TP	g/dl	5.2	5.8	5.9	6.4	6.2	5.3	5.7	5.9
Alb	g/dl	1.6	1.7	1.9	2.0	2.2	2.0	2.5	2.9
BUN	mg/dl	9.9	17.7	33.4	68.2	73.6	72.0	61.7	33.0
Cr	mg/dl	0.72	0.84	1.18	1.54	1.43	1.32	1.11	0.88
UA	mg/dl		5.8	7.7		11.6	10.8	9.0	6.6
Na	mEq/l	134	131	126	121	121	130	134	136
K	mEq/l	4.6	4.7	4.9	5.0	4.9	5.5	5.4	4.2
Cl	mEq/l	101	99	97	91	94	101	104	103
CRP	mg/dl	11.10	6.04	2.25		3.26	0.40	0.10	0.03
BS	mg/dl			164		373	256	241	247
PT-INR			1.22	1.27		1.20			1.00
APTT	秒		34.1	37.1		35.0			44.8
FIB	mg/dl		462	360		327			131
FDP	$\mu\text{g/ml}$		19.3	14.9		13.8			7.9

日付		X/10/9	X/10/18	X/10/29	X/11/5	X/11/12
		ST 合剤(9/28-)AMPH(10/12-19)FLCZ(10/20-)				
		エルロンホ [®] パ [®] ク [®] (10/11-)				
体重	kg	71.9	64.0	62.2	62.0	64.3
WBC × 10 ³ /μl		3.9	5.8	10.3	18.4	18.8
BAND	%	0.0	4.0	4.0	3.0	4.0
SEG	%	81.0	72.0	75.0	80.0	78.0
Eo	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Ba	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mo	%	5.0	9.0	6.0	5.0	4.0
LYM	%	13.0	15.0	14.0	10.0	12.0
ATL	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Myelo	%	1.0	0.0	1.0	1.0	1.0
Metamy	%	0.0	0.0	0.0	1.0	1.0
Hb	g/dl	10.1	9.9	10.9	12.3	12.0
MCV	fl	86.8	86.7	88.8	88.6	88.6
MCH	pg	29.6	30.0	31.4	30.6	31.7
Plt × 10 ⁴ /μl		0.6	1.2	1.5	2.8	3.4
IPF	%	15.2	13.0	13.9	17.2	16.0
TB	mg/dl	0.7		0.5	0.5	0.4
ALP	U/l	336	344	359	348	367
ALT	U/l	42	51	58	43	34
LD	U/l	207	274	320	317	363
γ-GT	U/l	96	106	128	135	132
TP	g/dl	5.1	5.7	5.2	6.0	5.7
Alb	g/dl	2.7	3.1	3.0	3.4	3.3
BUN	mg/dl	26.5	26.9	26.3	27.4	26.2
Cr	mg/dl	0.74	0.79	0.87	1.18	1.00
UA	mg/dl	5.3	6.9	7.6	8.7	7.4
Na	mEq/l	139	138	138	138	140
K	mEq/l	4.2	4.0	4.1	4.2	4.4
Cl	mEq/l	103	99	103	101	106
CRP	mg/dl	0.01	0.01	0.01	0.02	0.03
BS	mg/dl	195	186	197	138	221
PT-INR					0.88	
APTT	秒				22.9	
FIB	mg/dl				234	

日付		X/9/8	X/9/14	X/9/18	X/9/28	X/10/9	X/10/18	X/11/5	X/11/12
尿									
比重		1.012	1.020	1.023	1.028	1.014	1.015	1.017	1.017
P		(1+)	(1+)	(1+)	(2+)	(2+)	(+-)	(+-)	(-)
G		(1+)	(1+)	(1+)	(1+)	(3+)	(1+)	(1+)	(4+)
OB		(-)	(3+)	(2+)	(2+)	(1+)	(-)	(-)	(-)
RBC	/HPF	1-4	30-49	1-4	5-9	5-9	1-4	<1	<1
WBC	/HPF	<1	1-4	<1	<1	1-4	<1	5-9	<1
扁平上皮	/HPF	<1	<1	<1	1-4	<1	<1	(-)	<1
硝子円柱		100-999/WF	100-999/WF	50-99/WF	100-999/WF	50-99/WF	10-19/WF	20-29/WF	30-49/WF
上皮円柱		10-19/WF	20-29/WF	5-9/WF	30-49/WF	20-29/WF		10-19/WF	5-9/WF
顆粒円柱		20-29/WF	30-49/WF	1-4/WF	20-29/WF	5-9/WF	1/WF		

<症例に対する質問>

- ・診察医師の年次。→ 卒後 15 年目。
 - ・「持続痛」とは「痛みに強弱の差がなく同じ強さですずっと続いている」ということか。→はい。
 - ・8/14 からの水様便について,1 回量と便色,腹鳴について。→未聴取。
 - ・8/11 から食事量減ったが,水分摂取や排尿量減ったかどうか。→未聴取。
 - ・海外渡航歴。→なし。
 - ・入院前の体重推移。→未聴取。
 - ・体のむくみについて自覚があるか。→入院後下腿浮腫は自覚あり。
 - ・両側側胸部痛の左右の最強点。→「このあたり」と,胸骨より下の下部肋骨をさする。
 - ・最終のロキソニン内服時間。→入院後 8 月 19 日 23 時に 1 錠内服が最終。
-
- ・過去の胸部 X 線単純写真と CTR 比較。
→[胸部 Xp(X-8 年 2 月)]立位 PA 横隔膜高(R/L)10 肋骨/10 肋間 CTR40%
 - ・過去の BUN,Cr,Plt 値。→(X-6 年 4 月)BUN17.5 Cr0.69 Plt19.3
 - ・過去のヘパリン投与。→なし。
-
- ・リンパ節の圧痛の程度。→強く押さえると少し痛む程度。
 - ・舌の乾燥してひび割れなどの有無。→舌正で乾燥ひび割れなし。
 - ・入院時眼瞼結膜・指趾の点状出血の有無,温痛覚。→未検。
 - ・立位臥位での血圧脈拍変化。→未検。
 - ・下肋骨部叩打痛。→未検。
 - ・背部～臀部圧痛。→未検。
 - ・腎双手診。→未検。
 - ・CVA 叩打痛陽性だが叩かれた場所が痛いのか左右上側腹部に響くのか。
→そのように問うたか記憶がさだかでなく不明。肋骨の圧痛なし。
 - ・入院時下腿浮腫なしか。→下腿浮腫なし。
-
- ・入院時採血の目視像。→呈示の通り。
 - ・入院時 CT で腎臓の皮質の厚さ。→単純 CT で皮質厚不明。
-
- ・入院時大きい血小板は赤血球と比較してどれくらいの大きさか。入院中の血小板サイズの推移。
→巨大血小板あり,少なくとも赤血球と同程度の大きさの血小板あり。
血小板サイズの推移は不明。巨大血小板は 9 月 5 日まででその後なし。
10 月 9 日～10 月 29 日の期間除いて血小板大小不同ほぼ終始あり。
 - ・タンパク分画,M タンパクの有無。
→X 年 9 月 10 日 Alb38.1% α 1-G 9.2% α 2-G 12.4% β 1-G 5.7% β 2-G 4.7% γ -G29.9%(ホリクローナル)
 - ・破碎赤血球の有無。→破碎赤血球なし。
 - ・胸腹水穿刺。→未施行。
 - ・浮腫出現の前後での乳酸値。→未検
 - ・8 月 23 日骨髓穿刺の結果を定量的に。

→有核細胞数 60000/ μ l MegK<16 M/E20.38

スメア:好中球主体で骨髓細胞わずかに確認,骨髓球・赤芽球系に異形成なし。

病理:dilute marrow で骨髓細片はきわめて少数。

- ・入院後いつから発熱あるか。→8月18日入院時37.7°C。翌朝6時38.7°Cでアセトアミノフェン内服。
- ・入院後下痢はどうなったか。→8月19,20日は1日1回水様便。以後は2-3日に1回であったり連日あったり、毎回の便性状は不明。カルテには、9月7日「昨日まで下痢,まだ緩い」,9月10日「下痢良くなった」との記載あり。
- ・入院後の輸液量,体重の推移。
 - 呈示資料の別紙血液検査経過に体重記載あり。
 - 輸液量は初日のみ生食3500ml,その後は維持液1000ml/日で9月7日のみ追加で細胞外液1000ml。
 - 9月10日から維持液500ml/日,9月12日朝で終了。
- ・入院後貧血が進行した際の溶血の所見・尿中ウロビリゲン。
 - LDHは呈示の通り。TB0.4-1.1,尿ウロビリゲンは終始normal。
- ・血小板減少時の脾臓のサイズ。→9月6日CT参照。
- ・入院中心房細動の出現は一度もなかったか。→なし。
- ・退院時リンパ節腫脹・腹水はどうなっていたか。→リンパ節不触・圧痛なし。腹水の有無は不明。

<主討論> 松波総合病院 内科 應武絢子

【プロブレムリスト】

#1 糖尿病[X/8/19]

#2 高脂血症[X/8/19]

#3 抗サイログロブリン抗体陽性血症[X/8/19]

#4 脾梗塞[X/8/19]→(治癒)[X/Y/Z]〈済〉

#5 血小板減少症[X/8/29]→破壊亢進性血小板減少症[X/9/10]

#6 口腔カンジダ症[X/10/12]→(治癒)[X/Y/Z]〈済〉

#7 TAFRO 症候群[X/9/6]

#a 全身性リンパ節腫脹症[X/8/19]→#7[X/9/6]

#1 糖尿病[X/6/19]

A)8年前に診断された中年男性の糖尿病。インスリン抵抗性の関与を疑う。温痛覚不明。腱反射は保持。X-8年時点で網膜症なし。入院時腎症なし。

入院後、ステロイド投与開始され、インスリン抵抗性増大と肝臓からの糖放出増加により耐糖能増悪。インスリン依存状態となっている。

P)Tx:インスリン皮下注,経口血糖降下薬内服

#2 高脂血症[X/8/19]

A)高脂血症・虚血性心疾患の家族歴のない中年男性の高脂血症。血管系の合併症リスクとして、8年前からの腎症に至っていない糖尿病を認めている。心血管系イベントのリスクは低い。

P)Tx.フェノフィブラート 80mg/日内服

#3 抗サイログロブリン抗体陽性血症[X/8/19]

A)抗サイログロブリン抗体陽性で、エコー所見では内部粗造であるが甲状腺機能は問題なく症状もきたしていない。自己免疫による機序で炎症細胞浸潤をきたしていると推測するが、病理学的証明がされておらず、抗サイログロブリン抗体陽性血症にとどめた。

P)Dx:TSH 1年毎に測定

#4 左側腹部痛→脾梗塞[X/8/19]

A)心疾患・血液疾患を指摘されることがない、脾腫を伴う中年男性の左側腹部痛。痛みの性状から痛みの由来が胸膜でも筋骨格系でもない。蠕動痛でもない。胸膜・筋骨格系以外の左側腹部の臓器は、脾臓・腎臓・尿管・膀胱・横行～下行結腸・それらを栄養する血管。身体所見から痛みを生じている臓器の特定は困難。血液検査では高度の炎症反応を伴っている。異常所見としては、CTで脾臓に低吸収域を認め、左側腹部痛との関連を疑う。

脾臓の痛みの病態は、急激な被膜の伸展が被膜に及ぶ虚血、炎症と考える。腹部CTでは楔状に低吸収域を認める。正常脾実質より低吸収域ということは、正常脾実質よりも低吸収値を示す物質が占拠しているということであり、虚血、膿瘍、腫瘍を考える。いずれも被膜の伸展・虚血・炎症のいずれかに当てはまり、痛みの etiology となりうる。左側腹部痛は脾臓の被膜由来と考える。

CT の低吸収域の形状から腫瘍は否定的。腫瘍であれば栄養血管 1 本から連続性にどの方向にも一様に広がっていきと考えられるので、球体に近づくはずである。動脈に乗って脾実質に微生物が定着し、ルーズな細網組織から構成される脾臓においては同心円状に膿瘍が増大していくと考えるのが自然であり、形状から膿瘍も考えにくい。脾臓に膿瘍をつくるほどの強い炎症であれば、血液中に原因微生物が必ず存在するはずであり、血液培養が陽性になるものとする。

虚血の pathophysiology は、血管内からの閉塞または狭窄(塞栓子・動脈硬化等による壁の狭小化・静脈うっ滞)か、血管外からの物理的圧排(脾臓実質の出血、脾臓実質の腫大)。CT の脾臓の低吸収域の辺縁は比較的明瞭であり、被膜に包まれた脾臓の限局した虚血を起こすのは動脈閉塞であるとする。

提示された範囲で主要動脈に石灰化の所見はなく、動脈硬化はあったとしてもわずかであり、動脈硬化による血管の狭窄はなく、脾梗塞は起こしえないとする。

残るは塞栓子の存在であるが、塞栓子の構成成分としては血栓・脂肪・ガス・細菌・寄生虫・腫瘍が挙がる。骨折歴がなければ脂肪塞栓は考えにくい。脾動脈にガスを生じることも解剖学的に考えにくい。寄生虫については海外渡航歴不明。CT 上、少なくとも肺実質内に腫瘍はなく、心臓か肺にシャントがなければ塞栓を起こす固形腫瘍はない。塞栓子はシャントの有無にかかわらず血栓か疣贅、シャントがあれば腫瘍栓の可能性が残る。塞栓子が脾臓内の動脈に到達するまでの経路としては、心臓以降の動脈から到達する(動脈塞栓)か、全身の静脈のどこかでできたものが心臓・肺内シャントを通して到達する(奇異性塞栓)を考える。動脈血栓を生じる場所としては心臓以降の動脈(一次止血が活性化する病態)。静脈血栓を生じる場としては、左房内(心房細動による血流の変化)、全身の静脈(凝固系が相対的に亢進する病態)。疣贅を生じる場所は、心臓弁。腫瘍栓を生じる場所は、CT で腫瘍は指摘できないので、脾臓あるいは消化管とする。

入院後経過から、血液培養は陰性であり、膿瘍や感染性心内膜炎の関与は否定的とする。ヘパリン投与後、左側腹部痛が消失したため、痛みの etiology としては脾臓の虚血であったと推測する。塞栓子の成分は、血栓か腫瘍栓とする。骨髓穿刺・生検で悪性腫瘍はなく、リンパ節生検を行われていなさそうではあるが、ステロイド・シクロスポリンのみで病状を抑えられているので、血液腫瘍による腫瘍栓の可能性は低いとする。

血栓を生じた場所について。全身の血管が動脈硬化を伴っていないのに動脈塞栓を起こすのは不自然であり、静脈塞栓がより疑わしい。となれば心房細動か心臓内シャントの存在を疑うが、心臓内シャント・入院後の心房細動の有無が不明であり、塞栓子の発生場所・etiology を特定できない。

P) 治癒。

#5 血小板減少症[X/8/29]→破壊亢進性血小板減少症[X/9/10]

A)ヘパリン投与開始後 4 日目より出現した血小板減少症。HIT 抗体も検出されており、ヘパリン誘発性血小板減少症(HIT)を強く疑うが、HIT であれば一般的には 1 週間以内に血小板値は回復してくることが多い。ヘパリン中止後 1 週間くらいまでの血小板減少についてはヘパリン投与と関連があった可能性があるが、その後の血小板減少については別の機序を疑う。また、ヘパリン中止後 1 週間以内の血小板減少症についても、本当に HIT であったのかは分からない。ヘパリン中止後に新たな血栓症を来していれば HIT を示唆する所見と考えるが、そのような所見はない。

9 月 10 日時点の血小板減少については、微小血栓形成による血小板消費亢進か免疫学的破壊亢進と考える。以下に根拠を述べる。9 月 10 日の骨髓生検では、巨核球の増加を認めており、産生低下ではない。入院時から脾腫はあり、入院後に急激に低下し、血小板数が 1 万を切るほど重度であることから脾臓での捕捉だけで説明がつかない。出

血はごく軽微な皮下出血であり、出血による消費亢進はあってもごくわずかと考える。溶血はないとのことであり、微小血栓による血小板消費亢進は否定的と考えた。

破壊亢進の機序は、免疫学的、機械的のいずれかであり、体内に人工物はないことから、免疫学的機序のみ考える。免疫学的機序の破壊亢進としては、血小板と免疫複合体を形成する疾患を考える。薬剤性・自己免疫性(ITP・HIT・SLE・RA・甲状腺機能亢進症)。PA Ig が高値であることから、血小板に IgG が(おそらくは免疫複合体も)付着していることが言え、何らかの自己免疫機序が血小板減少に関与していると推測される。

P) Tx: プレドニゾロン 22.5mg 内服

#6 口腔カンジダ症[X/10/12]

A)免疫抑制状態患者の口腔カンジダ症。フルコナゾール内服で治癒。

P)治癒。

#a 全身性リンパ節腫脹症[X/8/19]→#7 TAFRO 症候群[X/9/12]

A) 直径 1~1.5cm 程度の大きさの圧痛を伴う全身のリンパ節腫脹症。比較的圧痛を伴っていることから、ある程度の速度をもってリンパ節が腫大していると推測する。ほぼ一様な大きさのリンパ節が非連続性に 3 つ以上のリンパ節領域にまたがって腫大していることから、転移性リンパ節腫脹は考えにくい。個々のリンパ節は比較的小さいことから悪性リンパ腫の可能性は下がる。高 CRP 血症・TP-Aib乖離があることから、何らかの炎症性サイトカインによる反応性リンパ節腫脹と推測する。リンパ節腫脹の分布・大きさと急性であるという経過、高炎症状態であることから、炎症性疾患を第一に疑うが、悪性リンパ腫といった血液悪性腫瘍の可能性は残す。

急性に全身の表在リンパ節に一様にリンパ節腫脹をきたしうる疾患としては、

感染症-HIV 感染症、結核、伝染性単核球症

自己免疫性疾患-SLE、サルコイドーシス、Castleman 症候群、TAFRO 症候群、IgG4 関連疾患

悪性腫瘍-Hodgikin リンパ腫、non-Hodgikin リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫

薬剤性-(血清病を起こさずにリンパ節腫脹をきたすのはフェニトインのみ)アロプリノール、アテノロール、カプトプリル、カルバマゼピン、セファロスポリン、エトスクシミド、金製剤、ヒドララジン、イマチニブ、ラモトリジン、ペニシリン、フェニトイン、プリミドン、ピリメタミン、キノジン、スルホナミド、スリンダク

HIV 感染は否定。肝脾腫大はあるものの、皮疹・関節痛・筋痛はないので SLE はまずない。伝染性単核球症は発症年齢の疫学に当てはまらず咽頭痛もないので、積極的には疑わない。サルコイドーシスもほぼ必発である肺門部リンパ節腫大がなく、否定的。薬剤性も否定的。

リンパ節腫脹の分布・大きさ・急性発症の情報からは、入院時点で、結核・Castleman 症候群、TAFRO 症候群、リンパ腫を疑う。

また、肝脾腫大・胸腹水貯留を同時に指摘されており、何らかの高サイトカイン状態がリンパ節腫脹に影響したと考えられる一つの疾患で説明がつきそうであり、同一プロブレムとした。胸腹水の性状は不明であり、これ以上追究できない。

入院後経過から、CMV・EBV の IgM 抗体は陰性であり、やはり伝染性単核球症は否定的。

この先は癌か自己免疫疾患の鑑別となると考えた。経過をみると、抗生剤を投与した 9 月 6 日までには体幹・下腿浮腫の出現、胸腹水の増加を認めている。初回(8/23)の骨髄穿刺ではパーティクルはほとんど認めないとのことであり、骨髄液が減少しているか、骨髄中に細胞成分が満ちている(packed marrow)状態か、骨髄液が技術的な問題で採取できていないかのいずれかと考える。ステロイド投与後の 9 月 10 日の骨髄生検では過形成髄であったので、骨髄中

に細胞成分が満ちている(packed marrow)状態であったものと推測する。骨髓内には悪性腫瘍の浸潤はないことがいえる。

9月6日時点で胸腹水の増加・尿細管壊死・血小板低下・肝脾腫大を認め、主治医はおそらくTAFRO症候群を想定し、全身状態が不良であったことからステロイド投与に踏み切ったものと推測する。

(尚、尿細管壊死の機序については、虚血・敗血症・毒素のいずれかであるが、敗血症はなく、腎毒性のある薬剤を使用していないことから虚血と考える。虚血は多臓器に及んでいないことから、腎臓の微小な血管に虚血を起こしていると推測する。Etiologyは溶血や尿中ウロビリノゲンの上昇がないことから血栓ではないところまでは言うことができ、炎症によるものと推測した。この炎症はリンパ節腫大・肝脾腫を起こした病態と同じと推測したので、同一プロブレムとした。)

9月10日の骨髓生検の細網線維の増加と血液検査のVEGF高値も特異的ではないが、TAFRO症候群を支持する所見と考える。骨髓生検の所見からは悪性腫瘍の可能性はほとんどないと考えるが、その他の部位に悪性腫瘍があるかどうかについては、病理学的検討がなされておらず、自己免疫疾患によるものであると言い切ることができない。

P)Tx: プレドニゾロン 22.5mg 内服

<事前に寄せられたプロブレムリスト・事象の検討>

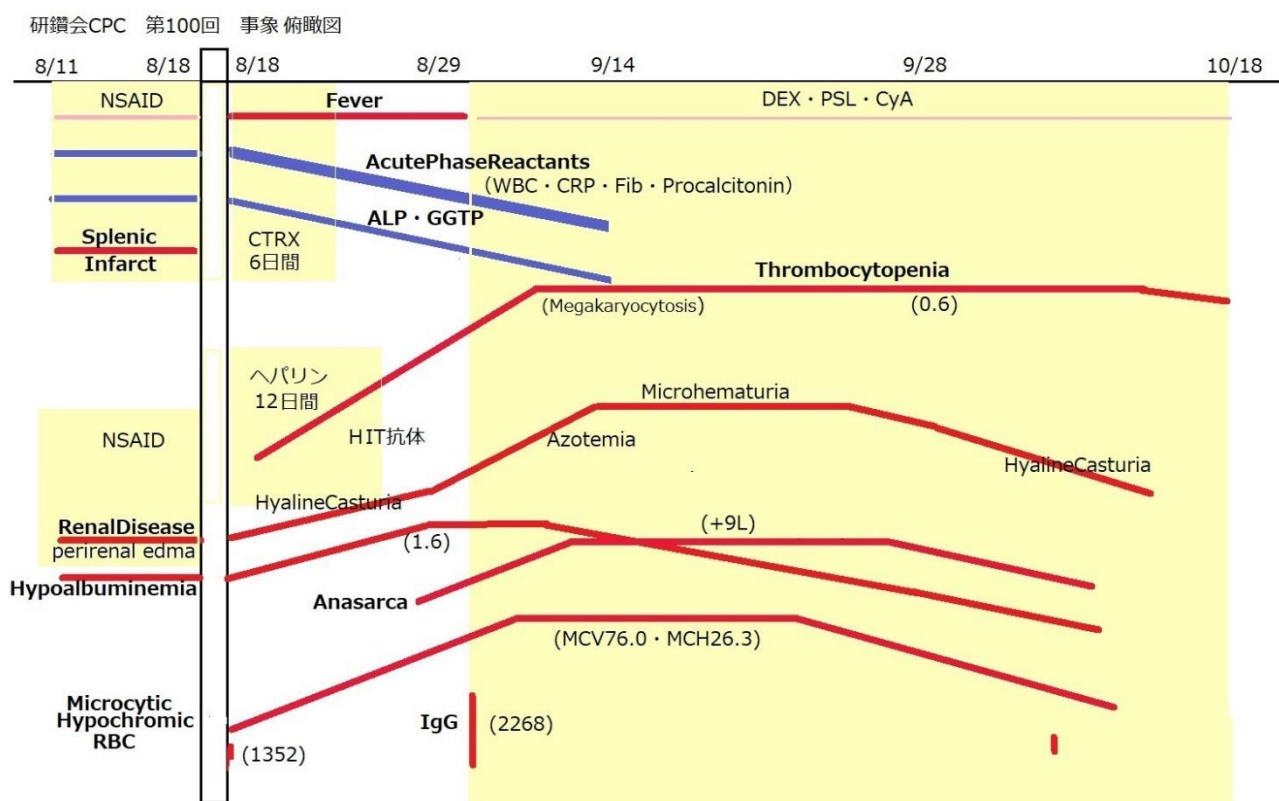
栗本:これまでのCPCではここで主討論への質疑応答があった。今回の症例は大変複雑であり、ここで寄せられたプロブレムリスト全部を紹介して、主討論者のリストとともにこれを検討することとする(代表了承済み)。

<p>小田切拓也 小牧市民病院緩和ケア科 #1 糖尿病 #2 <u>慢性甲状腺炎</u> #3 肝脾腫 → (包含) #3 (#9) #4 骨髓線維症 → #3 二次性 骨髓線維症(#9) #5 急性移動性腹痛 → #5 腎臓脾臓 梗塞症(#9) #6 <u>亜急性血小板低下症</u> → #3 播種性血管内 凝固症候群(#9) #7 急性腎不全 → #3 <u>急性間質性腎炎</u>(#9) #8 鷺口瘡 → 治癒 #9 <u>TAFRO 症候群</u></p>	<p>風間亮 堺市立総合医療センター 総合内科 退院時プロブレムリスト #1 糖尿病 #2 高脂血症 #3 全身性リンパ節腫脹症 → <u>TAFRO 症候群</u> #4 <u>脾梗塞</u> #5 <u>高ALP血症</u> → (包含) #3 #6 <u>血小板減少症</u> → (包含) #3 #7 <u>全身性浮腫症</u> → (包含) #3 #a 口腔カンジダ症 → 治癒</p>	<p>《主討論》 應武絢子 (松波総合病院 内科) #1 糖尿病 #2 高脂血症 #3 <u>抗サイログロ ブリン抗体陽性血症</u> #4 <u>脾梗塞</u> #5 <u>血小板減少症</u> → 破壊亢進性血小板 減少症 #6 口腔カンジダ症 #7 <u>TAFRO 症候群</u> #a 全身性リンパ節 腫脹症 → #7 ・ <u>胸腹水増加</u> ・ <u>尿細管壊死</u></p>	<p>傍島卓也 松波総合病院 総合内科 #1 糖尿病 #2 肝脾リンパ節腫 脹症 → <u>TAFRO 症候群</u> #a 鷺口瘡 → 治癒</p>
<p>丹羽 啓之 岩佐病院・ 岩砂マタニティ 内科 退院時プロブレムリスト #1 糖尿病 #2 脂質異常症 #3 白血球増多症 → 成人発症 Still 病 #4 高 FDP 血症 → DIC → 治癒 #5 <u>脾梗塞</u> #6 <u>ヘパリン起因性 血小板減少症</u> #7 鷺口瘡 → 治癒</p>	<p>若山裕人 松波総合病院 内科後期研 修医 #1 糖尿病 #2 腹痛 #a <u>脾梗塞</u> #b <u>血小板減少症</u> #3 <u>Capillary leak syndrome</u></p>	<p>森田洋平 松山赤十字 病院腎臓内科 退院時プロブレムリスト #1 糖尿病 #2 <u>抗サイログロブ リン抗体陽性瀰漫性 甲状腺腫</u> #3 急性炎症症候群 → 特発性急性炎症 症候群 #4 <u>脾梗塞</u> #5 <u>血小板減少症</u></p>	<p>森田浩之 岐大 #1 糖尿病 #2 脂質異常症 #3 <u>慢性甲状腺炎</u> #4 側腹部痛 → <u>TAFRO 症候群</u></p>
<p>岐阜大学医学部 5年 熊澤倫玖 #1 糖尿病 #2 左側腹部痛 → <u>脾梗塞</u> #a リンパ節腫脹症 #3 下痢症</p>	<p>長谷川舜 松波総合病院 初期研修医 #1 糖尿病 #a 急性腹痛症 → <u>脾梗塞</u> #2 多発梗塞症 → 微小血管内 血栓症 #3 <u>急性腎不全</u>(#2) #b 口腔カンジダ症</p> <p>(長池医院) #1 糖尿病 #2 橋本病 #3 左側腹部痛 → <u>脾梗塞</u> → #4 #4 血小板減少症 → TMA(TTP) #5 低アルブミン血症 → 肝内門脈血栓症(→ #4) #a 口腔カンジダ症</p>	<p>三島 信彦 AOI 名古屋病院 病院長 退院時プロブレムリスト #1 2型糖尿病 #2 <u>橋本甲状腺炎</u> #3 肝脾腫 → <u>TAFRO 症候群</u> #4 <u>ヘパリン起因性 血小板減少症</u> #a 鷺口瘡</p>	<p>(村山正憲) 松波総合病院 退院時プロブレムリスト #1 2型糖尿病 #2 <u>慢性甲状腺炎</u> #3 全身性リンパ節 腫脹症 → 多中心性キ ャッスルマン病・ <u>TAFRO</u> #4 抗HIT抗体血症 #5 口腔カンジダ症 → 治癒 #6 <u>血小板減少症</u> → 血小板減少症(#3) #a 鷺口瘡</p>

栗本: 14人から寄せられたリストを概観すると考え方において二通りある。一つは、4列あるうちの左から3列目まで。これらは、一つ一つの事柄・出来事の事象をそれが何なのかと追求していくという考え方。例えて言うと街の中の一個一個の建物をこれは何か何かと考えていく。もう一つ、一番右側の列の4人はそうではなくて、上空からの航空写真を見て、これはこれに似ているからこうだろうと、一つ上の次元の疾患 entity として、いきなりそのプロブレムの認識に飛び込んでいくという考え方。二通りの違う考え方が見て取れる。今回は左側の3列(A群と呼称)のように、一つ一つの事項を検討することを研鑽会としての検討の仕方とする。また、色を付けたプロブレムがあるが、それを検討の課題としてその一つ一つをこれから皆で検討していく。

加えて、検討の際には、事象俯瞰図(下図)に示したように全体の事象関係を頭の中において検討していきたい。右下がりの青い線は入院時から良くなっていった事象。右上がりの赤い線は入院後増悪していった事象。フラットは平坦で変わらない、その後右下がりになっていけば改善していったということ。

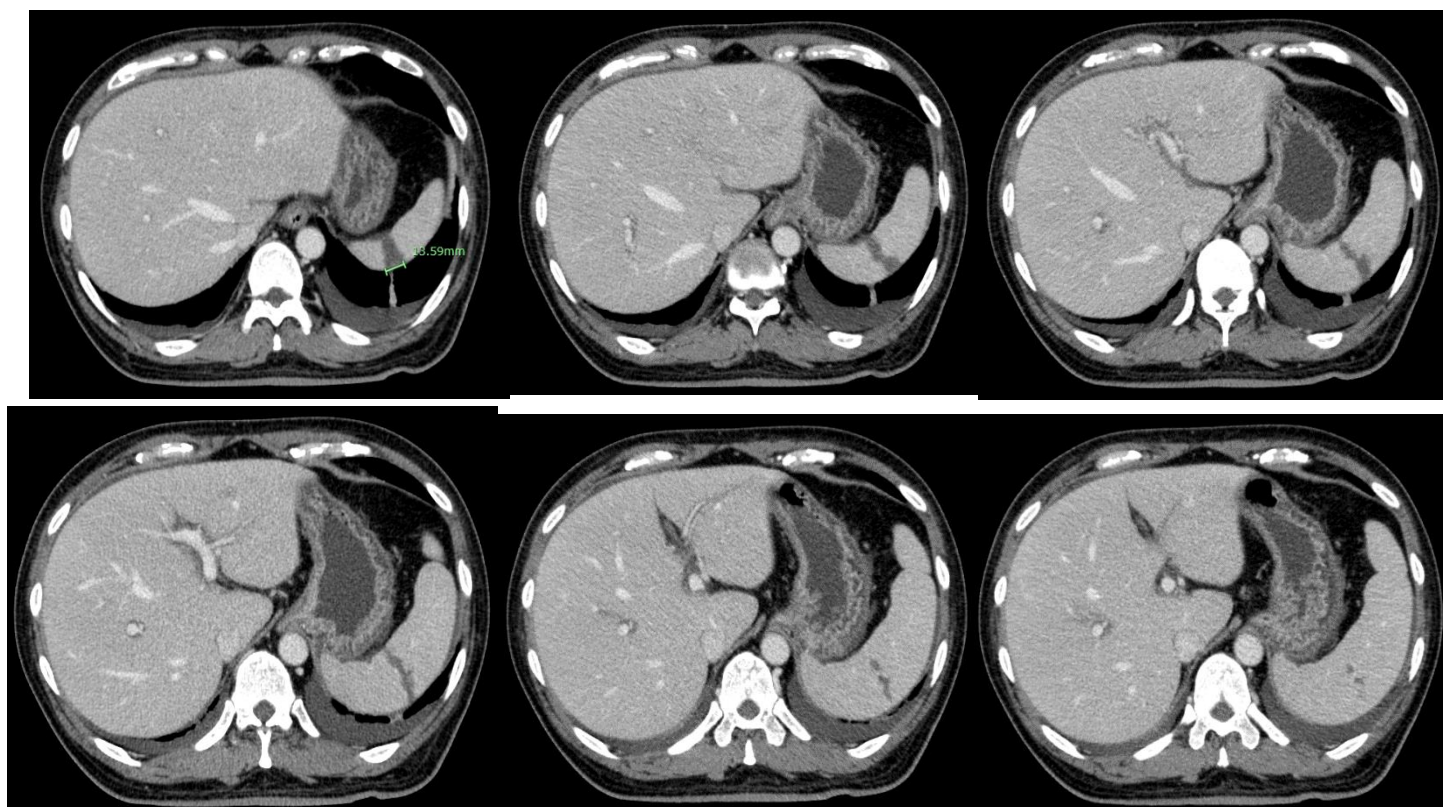
(事象俯瞰図)



最初に脾臓梗塞を検討課題とする。脾臓梗塞をプロブレムとしたのは 8名/14名、全員が A 群。

まず,CT画像を再確認する。楔状と記載あるが,呈示の画像所見では板状に見える。本当に楔状かどうか知りたい。

(X年 8 月 21 日造影CT供覧)



左上 2 つぐらいが呈示と同じで、右にいくに従い切断面が 1cm ずつ移動。下段中央に 2 つ low dense zone がありさらに手前はより小さくなっている。脾臓の trabeculae artery の末梢の方の 2 本が閉塞した先で ischemic infarct になった、やはりこれは脾臓梗塞であろうということを示していると思われる。ただ、splenomegaly があるが、これがどういう中身を持っているかについては、これからの議論になるのかならないのかというところ。

さて、これを踏まえて。傍島先生、脾臓梗塞についてはどのように取り扱って、どのように考えたか。

傍島：脾臓梗塞について、自分のプロブレムリストの中の 2 番の肝脾リンパ節腫脹症の中で取り扱った。脾臓が急速に大きくなって、それと関連しているか。メカニズムがちょっとわからないが、急速に脾臓が大きくなる時にこのように一部虚血になることを何度か経験している。例えば塞栓なのか、あるいは急速に増大する脾臓を栄養する血管の新生が間に合わないのか、そのようなメカニズムがあるかどうか。メカニズムは不明だが脾腫の中で取り扱った。

小田切：自分は#5 急性移動性腹痛を腎臓脾臓梗塞症というふうに展開した。この腹痛、脾臓の上極由来でここが痛くなるかなというのがちょっと疑問で、腎臓の方もどうなのかと思った。脾臓梗塞に関して、一番多いのは Af などに伴うもの、それ以外に脾臓内に浸潤、あるいは脾機能がかなり亢進する時も。急激に大きくなったり、あるいは多分内部の細胞の浸潤で血管を圧排するようなおそろくそういうような病態で、脾梗塞が起こると調べたところ書いてあった。この症例では外から大きく血栓が飛んできたという病態ではなくて、浸潤したか機能亢進かと思った。別のリスト#3 肝脾腫も混じっているが、肝臓の門脈に low な部位があったということで、それが門脈領域からリンパ領域に腫瘍もしくはリンパ球が浸潤しているような病態を示しているのかなとも思い、関連した病態を考えていた。

森田(松山日赤)：脾梗塞を別プロブレムとした。合併症として対処が必要であると考えた。脾梗塞の機序としては脾腫に伴って生じたと考えるが、脾腫でなぜ脾梗塞が起きるかまではわからなかった。

栗本：ここで検討して結論まで行かないこともある。後で整理することとして次の課題にいく。次は血小板減少症。主計

論は ITP と結論した。それでよいのかどうか。ヘパリン起因性血小板減少症というのが 2 名、三島先生コメントを。

三島：血小板減少症は産生低下か消費亢進かと考えて、これは消費亢進であると。それで、HIT 抗体が陽性であり、当初の血小板減少はこの HIT によって起こったと考えた。

栗本：'当初の'という限定があった。そうすると当初の後には別のメカニズムの血小板減少がある、ということか。

三島：はい。

栗本：本日不参加の村山先生は、今の三島先生と全く同じコメントでした。別件の血小板減少がずっと続いているのであって、最初のは HIT かどうか分からないからこれは単に抗体の陽性血症にとどめおく、とのコメント。

傍島：自分は村山先生と同じ意見。当初の血小板減少症はもしかしたらあの HIT 抗体に因るものかもしれない。ヘパリン投与によってまあちょくちょく HIT 抗体が産生されるので、単に血液検査で抗体陽性になっただけの可能性もあるかと思った。プロブレムとするのであれば#a で HIT 抗体血症とするかどうかぐらいと思った。

小田切：確かに HIT 抗体陽性だが、必ずしも感度は高くないので関連していない可能性もある。また、最初の入院の段階から凝集を認めていたという記載もあったので、もう既に血小板が低下する病態はスタートから起こっていたのかなと。線溶系や凝固系の大きな異常を伴っており、ITP や TTP あるいは HUS も少し考えたが、そのような病態ではなくて DIC なのかと判断した。

栗本：DIC に対する反対意見はどうか。そんなことはないほとんどの人が思うのではないかと思うがどうか。

傍島：自分は DIC ではないと。根拠は破碎赤血球がないから。

栗本：大概の人は頷いたと思うので先に行く。次は、全身性浮腫症。3 名がプロブレムとしている。初めに、B群。B群の傍島先生と三島先生、どのような考えか。

傍島：自分は#2 の中で。メカニズムとしては、静水圧の亢進および膠質浸透圧の低下を示唆する所見はないので、血管透過性亢進でよいと思った。炎症性サイトカインによる血管透過性亢進による浮腫と腔水症としてよいと思う。

三島：血管透過性亢進というところにいきつく。どうして起こったかということだが、最終的には色々な自己抗体を調べて、VEGF だったかそれが高いということでこれだろうと理解した。

栗本：低アルブミン血症が当初からあり、進行して最低は 1. 幾つになった。膠質浸透圧の低下がないわけではないと思うが、傍島先生どうか。

傍島：ちょっともう一度呈示を見直すと、浮腫の始まった時点 1.6。確かに低く、膠質浸透圧も低下している。

主治医：入院時点で Alb2.2g/dl。

傍島：だいぶ前に呈示を読んだので記憶があいまいだったが、確かに膠質浸透圧の低下もある。

栗本：Capillary leak があるというのはどこから言えるのか。足・軟部組織もむくんでいる。Capillary leak syndrome で足も全身がむくむか。胸腹水はわくとおもうが。それから、1.6 くらいからアルブミンがどんどん低下して 1.6 となったくらいから急にむくみが始まり、最高で 9kg の体重増加、つまり 9L の液体が余分にある。その時のナトリウムが 130 幾つくらいで hyponatremia、これは明らかに dilutional hyponatremia で、9L の液体は単純計算すると食塩でだいたい 70g 程度たまっているという状態。Dilutional hyponatremia があったので、これはナトリウムの再吸収はかなり強烈で、尿のナトリウム濃度を調べれば低いだろうと思う。それから、こんなふうに急に 1.6 になるまでも 1 台が続いていたが、その時急にむくんできた。その頃既にステロイド投与されていて、食事をよく摂るようになった。そこで知りたいのは、この浮腫が出現する時点の、ナトリウムの intake と output。食事あるいはおやつやの量とか、あるいは補液など。そういうものによって膠質浸透圧の減少による浮腫を否定しうるかという事が一点。二点目は capillary leak を積極的に示すものは何か。これはもちろん胸腹水穿刺がしてあれば大変はっきりするが、どうもこれは穿刺していないので判然としない。この hyponatremia を TAFRO とか何とかという病気があるとして、振り返って上から見ると capillary leak だという考え方では

なく、一步一步この低アルブミン血症と浮腫を一つ一つ順番に所見を積み重ねていったら、どちらの方がありそうかと考えていくのが本筋であり、このナトリウムの input output を教えてほしい。

主治医:まず、ナトリウムの intake に関して。食事は 9/12 までは食べられるものを食べていて、9 月 13 日からは塩分 5g/日の食事を全量摂取。補液については、事前質問での回答のとおり、初日のみ生食 3500ml で食塩 31.5g、その後は 3 号液 1000ml/日程度で食塩換算約 2g/日くらいを投与。9 月 7 日のみプラスでソルアセト 1000ml、つまり食塩 6g/日くらい余分に入った。9 月 10 日からは 3 号液 500ml で食塩約 1g/日程度が入り、12 日で終了。次にナトリウムの output について。尿中ナトリウムは 9 月 7, 10 日に調べており 20mEq/L 以下。9 月 8 日蓄尿し、尿量 2000ml、Cre1 日排泄量が 1g 程度、ナトリウムは 2mEq、推定食塩摂取量は 0.24g/日。

栗本:つまり、異常にナトリウムが貯留している。三島先生どうか。

三島:ナトリウム排泄がないのは、希釈性低ナトリウム血症になっていて、その結果でなっている。これは多分アルドステロンが二次的に高くなっているということ。それで、その前に低アルブミンについて。アルブミンが低くなるのは当然肝臓で産生されないかどこかで消費されているかということ。それで肝臓で産生されていないわけではなく、消化吸収が悪いわけでもないと思うので、これはアルブミンがどこかに逃げていったと。それで、このむくみが低アルブミンによってなのか、アルブミンと水と一緒に third space に逃げたのかというのを考える必要があると思う。多くの場合、糖尿病の患者なんかもそうだが、毛細血管の力が弱くなってくると capillary leak が起こりやすくなってくる。アルブミンと水と一緒に出てきたというふうにと考えるとこの場合は理解しやすいかと思う。それで、私の場合は低アルブミン血症で浮腫というよりも、アルブミンと水と一緒に出てこいう状態になったと理解した。

栗本:このことについて傍島先生はどう考えたか。つまり、入院時にすでに 2.2 という低アルブミン血症があって、その時むくみはない。それから、赤血球を見ると、相当な小球性低色素性で、肝臓はどうもトランスフェリンを上手く作っていない。アルブミンも作っていないのではないかと、と考えて低アルブミン血症が先行した方に軍配が上がるのではないかと自分は考えるが、どうか。

傍島:ちょっと結論できないという結論に至っている。胸水もしくは腹水穿刺をしてアルブミンの濃度がわかって、それが 9L だったらどの程度かとか計算したら、よりどちらっぽいかといえたと思う。今の資料では結論できない。

栗本:入院時のアルブミン 2.2 は喪失か産生低下か、どちらの方に軍配が上がりそうか。

傍島:難しい。結論できない。

栗本:これはまた後のこととして、先に進む。次は腎臓について。腎臓の事をプロブレムとしているのは 3 人。主討論者はこれを ATN と結論。小田切先生、これは異論大ありと思うのでどうぞ。

小田切:異論があるというか、あまりよくわかっていないというのが実際。尿所見をみると明らかに蛋白や潜血よりも円柱が非常に顕著で、糸球体よりも尿細管の異常が大きいのかと。尿細管が単独で傷んでいるのか糸球体の問題から続発しているのかは判断が難しいが、主として尿細管の問題かと思った。ただ、尿細管の問題であるとして、なぜそれが起こっているか。一つはこうしてアルブミンが急速に低下して third space にどんどん流れて行って、循環血漿量が低下している病態が多少関係あったのではないかと考えている。もう一つは血小板の低下があり、これは DIC を否定したとしても非常に消耗していく病態と思うが、微小血管に血栓を作るような病態が背景にあって、それによる腎臓の傷害かとも思った。ただ、そういうふうで調べると、典型的には膜性増殖性腎症のような病理形態をとることが多いと書いてあり、この人は尿蛋白もそこまでタンパク出ていないしどうなのかと。それ以上は考察が進まなかった。

栗本:三島先生はどのように。

三島:あまり考えていなかった。

栗本:傍島先生はどうか。

傍島:尿細管の障害でいいと思う。あと,入院時の血圧が確か90台と少し低く,尿比重が1.030と少し高比重,尿pH5.0と少し酸性になっているのも二次性のアルドステロン亢進を示唆しているのかもしれない,全体的にはhypovolemiaになっているのではないか。Hypovolemiaによる急性の尿細管障害もしくは自分は#2としたが元の全身の炎症病,これが腎の尿細管で炎症を起こしているかのどちらかと考えていた。

栗本:小田切先生,急性間質性腎炎はいつ始まったと考えたか。

小田切:9月8日から尿検査があり,この時に円柱がびっくりするほど沢山出ているので,明らかにこの時には起こっていると思う。Crが徐々に上昇したのが8月でなく9月になってからなので,9月になっていってからかと思っていた。それで,リストの順番としては後半にした。

栗本:こういうことはありえないだろうか。入院時CTで両側腎臓にperirenal edemaがある。叩打痛もあった。この時に腎臓に何かがあった。で,入院した時に検尿した。それから先は今言われたように著明な硝子円柱が出現,それが続いた後azotemiaが現れた。そして,やっと潜血3+のmicrohematuriaが現れた。回復もその逆の順番にという状態で,明らかに間質性の腎炎と考えてよいと思った。Onsetは入院前からで,最初は間質のedemaのみ。引き続いて尿細管からの蛋白の分泌というか消失か何かがあって硝子円柱を形成した。更に進んで,hematuriaにまでなった。少しのazotemiaも伴った。このような間質性腎炎の在り方と思った。そこで,蛋白が+とか-とかでありながら,多量の硝子円柱が現れている。1000個以上/WFという,100倍の低倍率で見た時に1視野10個以上というくらい多量。この硝子円柱は何か。で,主治医に尋ねる。Light chainは調べたか,免疫電気泳動は血清あるいは尿で行ったか。

主治医:検査していない。

栗本:そうすると,正体不明だが間質からかどうか分からないが蛋白が漏出してきているという間質性腎炎で,pathogenesisは不明とまでは断言できるのではと考えた。糸球体からやってくる蛋白がなくて尿細管の中だけで円柱形成するのはおかしな話ではないかと考え,では糸球体由来なら何かと考えたときにLight chainはどうかと思った。最後の課題は高ALP血症。これをプロブレムとしたのは1人だけ,その風間先生は本日不参加。この高ALP血症は, γ GTPとともに入院時点が最高値でその後はどんどん回復。AcutePhaseReactantsも同様。WBC・CRP・Fib・プロカルシトニンも終わりの方は全てnormal。この高ALP・ γ GTPはどうして起こったのか,どういうpathogenesisなのか,どういう病理形態疾患なのかについて,このAcutePhaseReactantsと一緒になのか別件なのか分からない。そもそも,俯瞰図に青線でしめしたAcutePhaseReactantsは良くなっているのに,俯瞰図で赤線の方に起こった事はその後悪化していくこの乖離はそもそも重大な考察テーマと考えるが,今ここでは前に進めない。このALP,ともかくこれはhepatobiliary diseaseであることだけは疑いない。このように高値で,かつ発熱,WBC・CRP・プロカルシトニンもとなるとextrahepatic diseaseがないかどうかは真っ先に考えた。そこで主治医に質問。腹部USやCTで胆嚢・総胆管に形状の異常或いは胆砂の有無,抗ミトコンドリア抗体は調べたか。

主治医:抗ミトコンドリア抗体は陰性。胆嚢はわずかに壁肥厚ある程度,腫大なし胆砂もなし。胆管も異常なし。

栗本:そうであればinfectiousなascending cholangitisやextra hepatic cholangitisは除外できると思う。ついでながら,このAcutePhaseReactionがこのように激しく起こって,そして治まっていった。ただし発熱は持続。抗生剤がこの間投与された。すると,どこか他にinfectious diseaseがないかどうか。こう考えると,胆道と腎臓は否定。次に消化管は水様便があったが,入院後治まってしまった。そもそも水様便だけで痛みも何もないことから,これだけの反応をする類いの急性腸炎とは考えがたい。あとは肺。胸部単純では複雑な線状の異常影が左下肺にあった。CTでこの周りに網状影とか斑状影とかの急性のinflammationが実はあって,それが治りかけていることはないか。

主治医:CTでは特に斑状影とか淡いスリガラスとかはなく,少し肥厚した線状影のみ。

栗本:肺炎が治まったということもなく,このAcutePhaseReactantsのpathogenesisについては今の所不明。高ALP

血症に戻って,hepatobiliary disease には間違いない。Extrahepatic disease は除外すると,これは Intrahepatic cholangiopathy,しかも acute intrahepatic cholangiopathy。入院時 CT を見直すと,肝実質に比較的末梢まで線状の low dense zone があり,これは portal tract。全肝臓にみえており,時々見かける所見ではあるが,今回はこれに意味があるのではと考えた。この low dense zone は,edema あるいは浸潤した細胞があるかのどちらかではないか。そのように考えると,この acute disease は acute diffuse intrahepatic cholangiopathy とまでは結論できると思った。

Cholangiopathy で cholangitis とは言えない。Cholangitis とすると inflammatory disease 例えて言うと PBC の acute type とかあるいは chronic type などがあるが,それは抗ミトコンドリア抗体で否定され,PBC は chronic disease で acute ではないので違う。では,そうでない cholangiopathy とすると biochemical disease,つまり胆管上皮或いは肝実質細胞の bile canaliculus に対する biochemical disease。後者はアルコールで,そこで多量の γ GTP が産生され血中に漏れてくる。この人の肝実質細胞や胆管上皮にもそういう chemical disease が起こっているかもしれない,これはもう想像。具体的な例では, vanishing bile duct syndrome というのがあり,胆管上皮がどんどん消えてなくなってしまう chronic disease。そのうち消えてなくなってしまうえば,胆道で胆汁排泄できない,そんな vanishing syndrome というのがあり,この mechanism はどうやら胆管上皮の apoptosis と regeneration のバランスが崩れて,apoptosis の方が優勢になり,regeneration が起こらないという状態で胆管上皮が消えてなくなる,そういう事態が知られている。これが acute type に起こった可能性もあるのではないか,これも全くの想像。そういうことを考えながら,少なくとも acute diffuse intrahepatic cholangiopathy とまではこの高 ALP 血症から進められるのではと考えた。

だいたい大事なことは議論したが,さらに続けて訳の分からない発熱について。発熱は入院時点からあったようで, NSAIDs を飲んで解熱したりしている。では, NSAIDs をどのように内服していたか, NSAIDs 内服後解熱したときに発汗があったかどうか,入院後も 38°C 台発熱がステロイド投与まで続いたがどういうタイプの発熱であったかを知りたい。主治医:入院前はどの程度 NSAIDs 内服していたかは不明。発汗については入院前も入院中も問診しておらず,看護記録にも発汗について記載なし。熱型については,時に 37°C 台であったり 38.9°C も 1 度あったが,大体は 38°C 台で続いていた。

栗本: どうして尋ねたかという,我々もよく汗掻いたりするが,汗腺の神経伝達物質はみんなアセチルコリン。しかし,神経は交感神経でカテコラミンの方。この症例は,ともかく訳の分からない cytokines disease で,どこが cytokine を産生してどこが標的となってこのような異常な事態が発生したのかを何とか考え,或いは想像できないかと思い尋ねた。というのは,マクロファージがサイトカインを産生して様々な acute phase reaction を起こすようだが,マクロファージは外からやってきたもの,ウイルスでもバクテリアでも,それらに対して最初に対応するところ。この症例の最初の reaction はマクロファージが担った。そこまではいいとして,それが時間と共にどんどん良くなった。その後になって,わけのわからない正常な度合を超えたと思われる反応が一気に起こり始めた。つまりマクロファージから受け継いで次にサイトカインを無茶苦茶に出したのは誰かという,これは T-cell ではないか,とこれもまた想像する。そう考えると,この一連の出来事は,最初に何か知らない infection が起こったと考える事もできないわけではない,など妄想して色々尋ねて知ろうとしている。それで,この発熱については,最初から最後までであるということで,一体どう考えるのか。主討論はどう考えたか。

應武: 発熱については全身のリンパ節腫脹があることもあり…,原因はわからない。

栗本: 全部ひっくるめて,何らかの全身病の一つと。それが active に続いているということか。

栗本: 松山赤十字の森田先生はどう考えたか。だれも発熱を別件として取り上げていない。

森田: そこまで深く考察をしていなかった。一連のこととしていたが,俯瞰図見ると 2 つに分かれるように思う。

栗本: この課題はここでおしまい。次に,甲状腺の病気について。主討論者と松山日赤の森田先生は,これは甲状腺炎

とは言えず, biochemical な異常症である抗体だけでプロブレムの認識を留めるとしている。一方, 小田切先生と岐大の森田先生は, 慢性甲状腺炎までは言えるが橋本とは言えないのではないかと。三島先生と永池医院は, Riedel 甲状腺炎は除外でき, 橋本だと。このように 3 者 3 様。慢性甲状腺炎とその前の抗体の異常症としたこととの間は, 認識の境目が大きい。三島先生, 慢性甲状腺炎とした説明を。

三島: 甲状腺について, 甲状腺内が heterogeneous ということに意味がある。正常甲状腺の構造の中に, 何か違うものが入り込んできているということ。甲状腺自体には痛みがなく, 慢性経過であるということも示唆される。発熱とか肝脾腫とかリンパ節腫大とか急性経過に違いがないと思われることは違っているので, 橋本だろうと考えた。

栗本: 小田切先生は Riedel がまだ残っていると言っている。Riedel は否定して橋本と断定でよいか。

小田切: 少なくとも甲状腺に慢性的な炎症が起こっているのは画像上から言えると思う。機能低下には至っていない状態で, まだ濾胞はある程度保たれていると判断してこういう名前にした。

栗本: はい。これは Riedel 慢性甲状腺炎ではありえない, 橋本でよい。最後, 一番簡単な lipidemia の異常について。2 人は高脂血症, 1 人が脂質異常症。脂質異常症には, わけのわからない脂質の異常もあれば, 低脂質血症もあれば, 高脂質血症もある。脂質異常症よりも高脂血症のほうがより限定的で特異的に認識を進めている。そうわかるのならば, 高脂血症として我々はこの患者の病気を認識し, プロブレムとするのが妥当。

さて, これで一つ一つの事象の分析・検討は済ませた。この後は, 経過をした上でもう一度振り返って, 内科学研鑽会としてどのようにこの時点でプロブレム認識をできたかを再検討し, 内科学研鑽会のプロブレムリストを作る。

<その後の経過>

症例呈示の最後退院時点(#7 まで)およびその後 X+3 年までの主治医プロブレムリストは以下の通り。

- #1 2型糖尿病[X.8.19]
- #2 高脂血症[X.8.19]
- #3 肝脾腫症[X.8.19]→TAFRO 症候群[X.9.12]
- #4 脾梗塞[X.8.19]→治癒[X.11.16]<済>
 - #a 側腹部痛[X.8.21]→(包含)#3[X.9.12]<済>
 - #b 血小板減少症[X.8.24]→
- #5 免疫性血小板減少症[X.9.5]→(包含)#3[X.9.12]<済>
- #6 高窒素血症[X.9.8]→(包含)#3[X.9.12]<済>
- #7 口腔カンジダ症[X.10.12]
- #8 尿管結石症[X+1.5.21]→治癒[X+1.9.13]<済>
 - #a 肝障害[X+1.6.21]→肝障害(タムスロシン)[X+1.6.28]→治癒[X+1.10.17]<済>
 - #a 腹痛[X+1.10.17]→(包含)#3[X+1.11.6]<済>
- #9 高血圧症[X+2.3.27]
- #10 甲状腺中毒症[X+2.6.30]→破壊性甲状腺炎[X+2.7.23]
→無痛性甲状腺炎[X+2.7.6]→治癒[X+2.7.29]<済>
- #11 発熱[X+2.7.6]→発熱性血小板減少症[X+2.7.9]→(包含)#3[X+2.7.15]<済>
- #12 ケトアシドーシス(#1)[X+2.11.20]→治癒[X+2.11.24]<済>
 - #a 甲状腺中毒症[X+2.11.20]→無痛性甲状腺炎[X+2.11.24]→治癒[X+3.2.5]<済>
- #13 腭頭部膵炎[X+2.11.22]→治癒[X+2.11.30]<済>
- #14 慢性甲状腺炎[X+2.11.24]
 - #a 労作時胸部違和感[X+3.10.12]→
- #15 冠動脈硬化性狭窄症(PCI 後)[X+3.10.30]
- #16 急性下壁心筋梗塞(#15) [X+3.10.30]→治癒[X+3.12.7]<済>
 - #a ショック症候群[X+3.11.30]→(包含)#3[X+3.12.6]<済>

○症例呈示の入院経過

入院後ALP・CRP低下も発熱持続し、血小板減少進行。次第に高窒素血症も出現。病気の本態は不明ながら、骨髄線維化含めてTAFRO症候群の主要症候があり、これまでの報告例との類似点も多くそのように診断し治療開始。DEX大量にて解熱し食欲増したが、血小板はほぼ不変。高窒素血症および浮腫も改善乏しくシクロスポリン投与後に改善傾向となった。血小板減少は最後まで改善なく、トロンボポエチン受容体作動薬開始後に回復傾向認め退院。

○呈示後の経過①(X 年 11 月-X+1 年 9 月)

X+1 年 1 月 25 日 Plt28.5 万/ μ l(PSL7.5m CyA120mg エルトロンボパグ 25mg)。同日よりエルトロンボパグ減量し 2 月で終了。画像上肝脾腫は縮小あり、PSL さらに減量し 9 月に PSL 終了、CyA100mg へ減量。Plt20 万/ μ l 前後で推移。この間、尿路結石症およびタムスロシンによる薬剤性肝障害を呈した(#8 尿管結石症[X+1.5.21], #a 肝障害[X+1.6.21]→肝障害(タムスロシン))。

○呈示後の経過②(X+1年10月-X+2年6月)

・X+1年10月16日心窩部痛・嘔吐あり,食事摂取不良。採血・CTで再燃兆候なし。2-3日で腹痛消失,CyA70mgへ減量。その後も食思不振続き,頬粘膜紫斑出現。再燃兆候認め11月8日入院、CyA200mgへ増量,PSL30mg開始。全体に改善傾向も血小板減少遷延,エルトロンボパグ開始して血小板増加傾向確認し退院。

●入院経過(X+1年11月8日-X+1年12月26日)

	11月8日	11月11日	11月15日	11月18日	11月28日	12月4日	12月12日	12月23日
治療	CyA200mg、PSL30mg		PSL60mg(11月29日以降漸減)		エルトロンボパグ			退院時PSL30mg
体重(kg)	68.3		66.0		65.8	62.0		61.2
Plt(万/ μ l)	4.1	1.5	1.4	1.4	1.2	1.3	2.1	2.6
ALP(U/l) n:106-322	440	601	1620	1565	984	768	581	430
ALT(U/l) n:10-42	18	32	480	351	465	297	86	67
Alb(g/dl)	3.1	2.3	2.0	1.7	2.4	2.9	3.3	3.4
Cr(mg/dl)	1.14	1.27	1.31	1.12	0.92	0.84	0.85	0.82
CRP(mg/dl)	7.61	7.91	8.48	5.62	0.19	0.05	0.03	0.02

・X+2年2月Plt20万前後ありエルトロンボパグは中止,CyA継続下にPSL漸減方針。その後も血小板18万前後で安定,同年6月にはPSL8mgまで漸減。

○呈示後の経過③(X+2年6月-X+3年5月)

・X+2年6月30日1週間前からの微熱,食思不振,倦怠感で予約外受診。甲状腺中毒症あり入院, β ブロッカー投与して軽快(#10甲状腺中毒症[X+2.6.30]→破壊性甲状腺炎→無痛性甲状腺炎)。入院後次第に高熱となり持続,抗生剤投与も熱型不変。TAFRO症候群再燃と判断,ステロイドパルス3日間後PSL30mgへ増量して改善傾向となり退院。

●入院経過(X+2年6月30日-X+2年7月29日)

#3 TAFRO症候群[X.9.12]

#11 発熱[X+2.7.6]→発熱性血小板減少症[X+2.7.9]→(包含)#3 TAFRO症候群[X+2.7.15]<済>

	6月30日	7月6日	7月10日	7月13日	7月16日	7月20日	7月27日
治療	CyA150mg	PSL9mg	CTR+LVFX	PC10u	ビドコルチン>100mg \times 2	mPSL1000mg	PSL30mg
体温	37°C台	7月4日39.0°C、以後38°C台					
体重(kg)		70.9	71.6	73.1	73.6	69.4	66.8
Plt(万/ μ l)	7.5	3.3	4.4	2.9	2.4	4.0	3.1
ALP(U/l) n:106-322	266	282	311	935	1673	1026	711
ALT(U/l) n:10-42	9	10	10	138	378	82	54
LDH	307	388	336	329	481	255	187
Alb(g/dl)	3.3	2.2	1.7	1.4	1.5	2.3	3.0
Cr(mg/dl)	1.16	1.31	1.4	1.25	1.39	1.14	0.81
CRP(mg/dl)	8.81	12.82	16.09	8.13	5.51	1.27	0.14

・退院後 CyA 継続下に PSL 漸減し,X+2年10月Plt15万程度,PSL15mgまで漸減。

・X+2年11月30日定期受診時,2週間前からの強い倦怠感と食思不振の訴えあり。血小板急減認め TAFRO 症候群再燃と判断し PSL30mg へ増量。同時に甲状腺中毒症(#a 甲状腺中毒症[X+2.11.20]→無痛性甲状腺炎),食思不振からインスリンおよび糖尿病薬自己中断しておりケトアシドーシス呈した,また腭頭部膵炎も併発しそれぞれ対応を要した(#12 ケトアシドーシス(#1)[X+2.11.20],#13 腭頭部膵炎[X+2.11.22])。PSL 増量後 TAFRO 症候群の病勢改善

し,CyA 継続下に PSL 漸減した。

●入院(X+2年11月20日・12月7日)～退院後(X+3年4月まで)

3 TAFRO症候群[X.9.12]

	11月20日	11月23日	11月26日	12月3日	12月10日	X+3年 2月4日	4月16日
PSL	30mg				退院		12mg
CyA	170mg					150mg	
体重(kg)	68.3	70.0	68.7	68.5			
Plt(万/ μ l)	4.7	2.2	3.7	3.7	4.2	9.1	15.6
ALP(U/l) n:106-322	255	205	470	660	579	315	(n:38-113) 89
ALT(U/l) n:10-42	5	6	12	24	57	25	12
Alb(g/dl)	3.1	2.2	2.5	2.3	3.1	3.9	3.7
Cr(mg/dl)	1.09	0.68	0.81	1.01	1.04	1.03	1.31
CRP(mg/dl)	4.49	3.69	1.71	1.05	0.3	0.03	0.24

○呈示後の経過④(X+3年5月-11月)

・X+3年5月14日 PSL11mg へ減量。数日後より食思不振,発熱あり5月26日入院。抗生剤投与も発熱持続し,TAFRO 症候群再燃として PSL30mg へ増量,余病もあり速やかに漸減開始。同年8月13日 PSL15mg 内服下で再燃し PSL30mg へ再度増量。CyA+PSL では病勢コントロール困難と考え,各週でトシリズマブ投与追加して PSL 漸減した。

・X+3年10月12日受診時労作時左前胸部違和感の訴えあり,循環器内科で精査予定であった。同月30日ニトロでも改善しない安静時胸痛あり当院救急外来受診。急性下壁心筋梗塞と診断,同日緊急 PCI(#290%→0%)。合併症なく退院。

●入院(X+3年5月26日・6月11日)～退院後(X+3年11月まで)

3 TAFRO症候群[X.9.12]

	5月26日	6月1日	6月10日	7月9日	8月27日	9月10日	10月28日	11月25日
PSL	11mg	30mg		15mg	30mg			7.5mg
CyA	150mg				200mg			150mg
トシリズマブ						↓	↓	↓
体重(kg)	76.2	77.8	76.2		78kg(+2kg/2week)			
Plt(万/ μ l)	6.2	2.9	6.8	5.9	2.9	4.6	4.6	4.2
ALP(U/l) n:38-113	93	182	275	142	149	171	127	103
ALT(U/l) n:10-42	4	11	15	22	12	19	29	21
Alb(g/dl)	3.2	1.9	2.3	3.6	2.7	3.3	3.8	4.0
Cr(mg/dl)	1.67	1.51	1.15	0.89	1.00	1.32	1.31	1.26
CRP(mg/dl)	4.17	6.18	0.65	0.07	1.41	0.19	0.11	0.08

↑ # 16 急性下壁心筋梗塞

○呈示後の経過⑤(X+3年11月30日-X+4年2月)

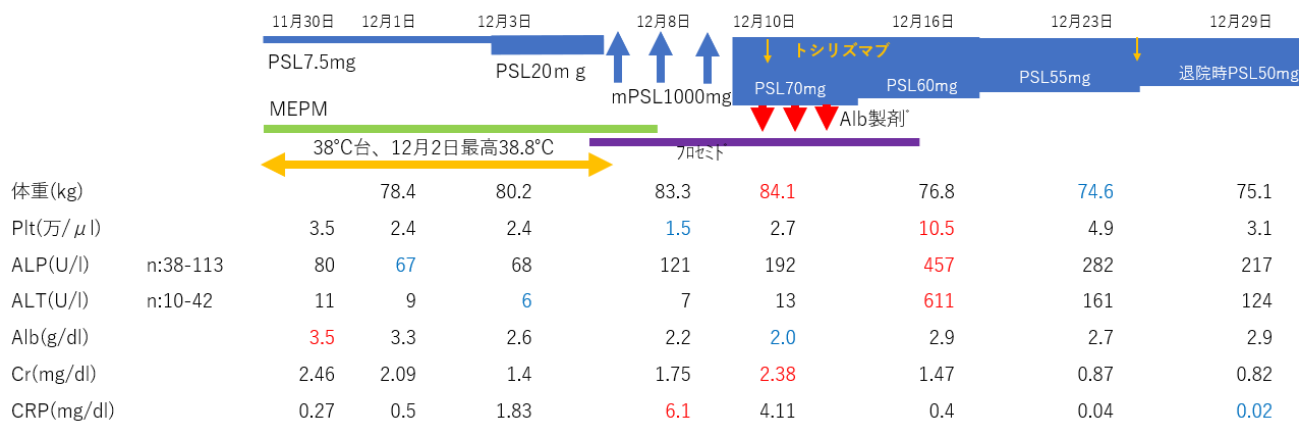
・X+3年11月30日1週間前から咽頭痛・咳,発熱ないが倦怠感や食思不振あり受診。来院時ショックバイタル(熱なし,BP88/66,P110)で腎障害あり。PSL7.5mg 継続,腎障害あり CyA 中止。補液にて血圧上昇,抗生剤投与開始。入院後 38°C 台発熱持続,PSL20mg へ増量も発熱持続し TAFRO 症候群の病勢悪化。ステロイドパルス後 PSL70mg より開始。

改善傾向認め,PSL は早期に漸減,隔週でトシリズマブ導入とした。

3 肝脾腫症[X.8.19]→TAFRO症候群[X.9.12]

a ショック症候群[X+3.11.30]→(低血圧症→)(包含)# 3 [X+3.12.6]<済>

●入院経過(X+3年11月30日-12月30日)



・X+4年2月現在 PSL30mg,トシリズマブ隔週投与。Plt5.8万 ALP122 ALT71 Alb3.8 Cr1.06 CRP0.11

<総合討論>

主治医:1点追加。心筋梗塞の際に最初ヘパリンを静注,その後アルガトロバン使用。入院再検した HIT 抗体は 1.6。初回入院時よりは低下したが陽性。心筋梗塞入院中の血小板は大体 3.4 万~4.9 万で横ばい。

栗本:抗体測定はヘパリン投与前か。

主治医:ヘパリン投与後同日。

栗本:ずいぶん長い経過で 6 回再燃あったが,同じ事象が繰り返す同じようなパターンで反復したようだが,何がいつも同じように起きて何は起こらなくなったなどどうか。

主治医:発熱,血小板減少,Cr 上昇は常に。浮腫もだいたいあったが,それほどないときもあった。ALP も常に上昇したが,初回は最初がピークで徐々に低下した後に他の兆候が出現したが,その後の再燃では ALP は他の兆候と同時あるいはやや遅れて上昇した。初回のような著明 ALP 上昇はその後なし。

栗本:浮腫とアルブミンの値との相関,あるいは時相の違いはどうか。浮腫があるがアルブミンは正常,逆にアルブミンが減ったけど浮腫はないとか。

主治医:前者はなし。常にアルブミンは減り,その後浮腫が出現。

栗本:Capillary leak でアルブミンが血管外に失われたから低アルブミン血症になったのではなく,アルブミンの合成障害があるということではないかと尋ねている。

主治医:常にアルブミンが低く edema があつた。逆にアルブミンが正常で浮腫があることはなかった。

栗本:低アルブミンだが浮腫もないということは。

主治医:そういう事はなかった。

栗本:アルブミンが減ると浮腫が必ずある。それから共通事項は,発熱,血小板減少,浮腫,ALP,Cr,CRP。

栗本:では赤血球の肉眼的な変化はどうか。Microcyte や hypochromic など。

主治医:MCV はだいたい 80 前後。ただ,初回入院の 8 年前でも MCV が 82 とか 85。もともと hypochromic な赤血球であり,その変化には注目していなかった。

栗本:腎周囲の浮腫はどうであったか。

主治医:再燃の時には常にあつた。寛解時の画像は尿管結石の時のみ。その時は尿管閉塞して腫大した腎周囲には脂肪織濃度上昇があつたが,対側にはなかった。

栗本:検尿の所見,特に円柱と蛋白尿と潜血はどうか。

主治医:寛解時には蛋白尿も潜血も円柱もほぼなし。円柱について毎回どうであったかは今すぐ返答できないが,最後の再燃時は,12 月 1 日蛋白±潜血±硝子円柱 10-19。12 月 6 日パルス開始頃,蛋白+潜血±硝子円柱 5-9。12 月 8 日になると,蛋白±潜血±硝子円柱 1000 以上。12 月 10 日まで硝子円柱 1000 以上,12 月 13 日になると硝子円柱 30-49。この経過中潜血は-~±,蛋白は±~+。

小田切(小牧市民病院):毎回ではなかったが再燃の時に何度か腹痛があつたが,肝脾腫と位置的に一致したか。

主治医:最初の再燃の頃は腹痛があつたが,後半はなかった。なんとも言えないが,膜の痛みとか蠕動痛というよりは内臓痛だろうと思っていた。ただそれが肝臓なのか腎臓なのか脾臓なのかまでは。本人の訴えも曖昧で,こちらもその点をしっかり意識しておらず不明。

栗本:それでは先程までに各事象について検討したことを踏まえて,そしてかつ繰り返し様々な事が起こってきたこの患者を知った上で,研鑽会として全国或いはもしかしたら全世界に,この患者はこのようであったということを可能な限り明確に,事象はこのようでもう一歩上の段階で言うところの疾患 entity であることを明示するプロブレムリストをこれから作っていく。検討・結論の方法は二つに一つ。最初に A 群 B 群と分けたとおり。A 群のように,一つ一つの出

来事を検討していきプロブレムと認識する。その後で、TAFRO 症候群という名前が出てきたが、TAFRO 症候群と今日考えられている事態と極めて類似しており、今回はそのように考えてもよいかもしれない。もう一つは B 群のように、およその所見、例えば thrombocytopenia や発熱などがあればそれでまとめて TAFRO として、各々の事象について詰めることは不要。TAFRO 症候群といえる症候さえあればよしとして TAFRO 症候群としてしまう、そういうプロブレムリストがある。その場合には、プロブレムは最初から TAFRO 症候群となりうる。対して A 群にもとづく、初期はそれぞれのプロブレムが並んだ上で包含されて TAFRO 症候群というリストになる。どちらも可能だがどうするか(代表より A 群方式)。

栗本: 各事象の検討から始めるのが実際の日常診療を再現する道。順番に検討する。まず脾臓梗塞について、皆の診断は一致しておりプロブレムとする。次に、血小板減少症。どういうタイプの血小板減少症とするか。免疫性血小板減少症でよいか。異論なければ、血小板減少は展開して免疫性血小板減少症とする。

次は全身性浮腫症。いきなり capillary leak syndrome というのもあるが、この全身性浮腫症はどう認識すべきか。もし capillary leak syndrome であったら展開して毛細血管漏出症候群。低アルブミン血症によるのであれば、展開して全身性浮腫症(低アルブミン血症)。主治医はどう考えたか。

主治医: 低アルブミン性と考えた。

傍島(松波総合病院): 最初の時に oncotic pressure も少し減っていて、それも浮腫を起しているかも。しかし、その後の経過で体重が最高 68kg で退院時には 61kg、つまり 7kg くらい既に増えているなかでアルブミンがまだ 3.1。この浮腫の主たるメカニズムは低アルブミン血症ではなくやはり capillary leak syndrome でいいのではないか。そして capillary leak も immunological な capillary leak、免疫性の毛細血管漏出症候群とまでいってよいのではと思う。

小田切: 傍島先生の意見に基本的に賛成。自分が疑問に思ったのは、初回の腹水が非常に多かった。自分の印象では例えば悪液質とかでも腹水はそう湧かないので、胸水や手足の浮腫は低アルブミン血症で十分説明がつくと思う。しかし、大量の腹水は低アルブミン血症で説明は難しいのかと。肝硬変があるというなら別だが、肝脾腫があるが門脈圧亢進を顕著に起こしているとは思えず、やはり毛細血管から漏出していると考えるのが自然なのかと思った。

栗本: 主討論者はどうか。

應武: 症例呈示を見た時に、胸腹水貯留にも関わらず下腿浮腫がなかったことから、低アルブミン血症であるならば胸腹水貯留時に下腿浮腫を認めるのではと思ったので、どちらかという capillary leak syndrome の方ではないかと。その後の経過を聞くと、やはり低アルブミン血症と関連しているのかも。最初の契機として capillary leak があって、低アルブミン血症も起こしているのか、それとも炎症でアルブミンの産生が低下してその結果として低アルブミン血症をきたしているのか、それとも低アルブミン血症が最初からにあったのかは結論できない。

栗本: 呈示では、入院時には胸腹水も下腿浮腫もなかった。なので應武先生の最初の capillary leak のことは根拠にならない。また、傍島先生が 7kg 程度の浮腫があるといった件ですが、浮腫の分で減ったのか糖尿病のことで減ったのかよくわからない。

主治医: この方は退院するとかなり多量に食べて実体重が増えるので、7kg がすべて水ではないと思われる。

傍島: そうすると、浮腫がどうだったか腹水がどうだったかというのがやはりとても知りたい。アルブミンの経過と浮腫の程度、或いは胸腹水の程度はどうか。

主治医: アルブミンと浮腫や胸腹水の程度について、きちんとそのように見ていなかった。ただ、毎回再燃時に胸腹部 CT 撮影しているが、多量の胸腹水を認めたことはなく、むしろ胸腹水はあまり目立たなかった。

栗本: その時のアルブミンは相関しては覚えがない、と。しかし、再燃時にはいつもアルブミンは低下するのか。

主治医: アルブミンの相関は明確にはいえない。再燃時には毎回アルブミンは低下した。

栗本: アルブミンの合成障害は間違いなくあると思う、消失だけでなく。他の合成障害について、もともと赤血球は

microcytic だが、再燃時には更に microcytic や hypochromic になるのか。

主治医: 注目して見ていない。

栗本: より microcytic や hypochromic になってくれば、やはりトランスフェリンの合成障害がある。つまり様々な蛋白の肝臓での産生合成障害があると考えるのが妥当。浮腫で失われてアルブミンが低下したのではないのではないのか。それがあるとして、どちらもあるとしたらどっちの要素が大きいか、ということになる。先ほど、高度の低アルブミン血症だが浮腫がない時があるか質問したのはそういう意味、どちらの要素が大きいかを知りたかった。主討論の應武先生は両方。当然 oncotic pressure は減って、浮腫は起こりやすくなって余計ひどくなるということもあると思う。

傍島: どちらの要素がというときには、浮腫の程度と胸腹水の推移とアルブミンの推移を見比べるしかない。それがわからないのでわからない。

栗本: 胸腹水穿刺で性状を知ること。100%漏出液なら capillary leak ははっきり否定できる。一度も施行してないのは残念。それではこれをどのように展開するか。全身性浮腫症のままか。

傍島: そうせざるをえないのではないか。

栗本: では、2.0 未満と著明低下の低アルブミン血症について何も言及しないのか、あるいは別のプロブレムと考えて並列するか。傍島先生の意見は。

傍島: 並列したほうがよいのではないか。

栗本: 今の考えは、低アルブミン血症がより重要でこの浮腫が生じたという訳にはいかない、capillary leak も十分に寄与している。どちらがどちらとも言えないという意見だが、主治医はどう考えるか。

主治医: 一般的にこの TAFRO 症候群で胸腹水貯留はよくあることで、またかなり大量に貯留する症例がある。そのような症例はもしかしたら capillary leak かもしれないと思う。一方この患者については、初回入院時が一番多かったぐらいで、その後胸腹水はあっても少量。一般的に知られているような大量の胸腹水が貯留するような病態であるとはとても思えず、低アルブミンが優位であるだろうと考えていた。ただ、capillary leak かどうかという視点できちんと検討していなかったで、低アルブミンだと言い切ることもできない。

傍島: 胸腹水の程度で低アルブミンか capillary leak かと結論するのはよくない。

三島(AOI 名古屋病院): 要するにサイトカインストームが起こった時に、肝臓でのアルブミン合成は下がることはある。で、病気のひどい時には下がるが、こんなふうに浮腫むかということ。多少浮腫むだろうが、こんなにひどいかなと疑問。それでアルブミンがどこに失われているかということ。肝の合成低下だけでなく、プラスということで capillary leak の方を考えたほうがよい。

栗本: 主治医に質問。最初の時には、ナトリウムの多量負荷があった。その後の再燃時のナトリウム負荷の程度は。

主治医: Na 負荷になる補液はしないようにはしていた。食事はいつも 6g 制限食、摂取量少ないときの補液は 3 号液を 500ml から 1000ml/日程度。最後の再燃時だけは当初ショック症候群かと考えたので、初日は Na130mEq/L を 1500-2000ml/日、その後も Na130mEq/L を 1000ml/日で 2 日間。その後は Na70mEq/L くらいのを 1000ml/日というところ。食塩負荷量としては、食事の 6g プラス 2g から多くて 6g くらいの負荷。

栗本: 初回とそれほど変わらない。今、この全身性浮腫症は、低アルブミン血症と免疫性の毛細血管漏出症候群の一部であるという両者が並び立ち、主治医は低アルブミン血症によると考えて治療してきたとのことだが、どうでしょうか。

傍島: 栗本先生の考えもききたい。

栗本: 低アルブミン血症の要素が大きかった。途中から急に出現、既に thrombocytopenia や renal disease など様々あったがまだ浮腫はなく、ある時、生食か何か投与したのかどうか忘れたが、うわっと浮腫が出現した。それをきっかけに 9kg の浮腫が生じてまたひいた。その要素としては oncotic pressure が減って始まっただろうと思った。サイトカイ

ンストームが起これば capillary leak が起きるというのは、サイトカインストームが起こったということを前提において振り返ってみるとそうだというふうな思考の過程ですが、この患者を振り返ってではなく前方に進んでいくという観点で見た時に、低アルブミン血症の浮腫が起こったと考えていくのがやはり妥当ではないかと思った。そして退院後の繰り返して起こったことを見ると、それでさほど矛盾することもないので、私は低アルブミン血症だと思っている。Capillary leak が全てということはなかなかないのではないか。一旦 capillary leak syndrome が起これば、低アルブミン血症があろうがなかろうがお構いなしに浮腫がどんどん増えて、低アルブミン血症があろうがなかろうが影響しないと思う。

傍島: そうすると腹水もしくは胸水の性状・アルブミン濃度、或いはアルブミン値と浮腫の程度それから腹水胸水の量の正確なデータ、その両方もしくは何れかがないとやはり結論できないのではないか。

栗本: 私は賛成。特に穿刺した量というか性質がとても知りたい。三島先生はいかがか。capillary leak syndrome とわかりきっているとるか。

三島: 低アルブミンとなった理由を、肝の合成障害だけで理解していいかどうかという点だと思う。

栗本: それはどのようにわかるか。発症と考えられるのが8月11日、1週間後のアルブミンが2.2。それまでは普通に生活した糖尿病患者でその時まで浮腫はなかった。

三島: そうすると1週間くらいでこれだけ減ったということ。

栗本: それが Capillary leak で失われたのなら、浮腫がなくてはおかしいのではないか。

三島: 確かにそう。

栗本: 急性腎盂腎炎でも急性肺炎でも、アルブミンが4くらいから2台になることは診ないわけではないと思う。私は傍島先生がまとめていったように、明確にしたいと思う。

傍島: 今の議論で低アルブミンについては結論がでたのではないか。最初の1週間でアルブミン2.2まで下がって、その時に胸腹水わずかで浮腫なしであれば、もう肝臓での合成不全ということで、低アルブミン血症については結論してよいのではないかと思う。

栗本: (主治医一時不在で)先に腎臓。これは一体何なのか。小田切先生の急性間質性腎炎でよいのか、考えてないというのや、tubular nephritis もあった。

三島: 尿細管間質性腎症だと思う。

栗本: 腎症で、炎までいかないと。炎というためには炎症細胞が必要。

三島: 尿細管間質性病変の場合には、検尿所見も乏しく、実際に好酸球が出てくるとかそういう場合は腎炎でいいと思うが、所見が得られないと私は腎症にとどまる。

栗本: 多量な硝子円柱は別に腎炎でなくても腎症で説明できるということか。

三島: 硝子円柱は蛋白。ただそれが出てきただけではないか。細胞が出てくれば腎炎だと思うが。

栗本: 顆粒円柱が硝子円柱に比べては少ないがある。腎臓の間質の病変であることは皆さんよいか。主討論はATNだったから違うというかもしれないが。

應武: 上皮円柱があり尿細管壊死がおきているのではと思った。確かに間質の炎症が波及して上皮円柱ないし硝子円柱等が出ていると考えていいと思った。炎症の有無については、病理的に検討もなされておらずわからない。

栗本: これは急性。そして両側瀰漫性に perinephric edema があった。再燃ないときはCTでそのような edema は認めなかった。では、この perinephric edema は、腎臓間質の炎症なしで起こりうるのか。皮膜を超えて強い滲出が必要。単なる変性・壊死とかそういう状態でこのような edema が起こるのだろうかと考え、これは炎だろうと思った。主治医は。主治医: 糸球体ではなく尿細管間質の病変。それを炎というかどうかについて。初発や再燃時と寛解時とで腎臓自体の大きさがほとんど変わらないので、腎炎とまで言えるのかと思った。腎周囲にもやもやがあるが、低アルブミン性の浮

腫を見ているのかとも考えた。

栗本:小田切先生はどうか。

小田切:炎かなと思う。初発時は2相性の病像,最初はCRP等が高く,下がった後にBUN・Crが上がって,このBUN・Crが上がった時に円柱も一気にでていっている。ただ,その前のCRP高値の時から腎周囲にもやもやがあり,確かにCRPが高かった時から何か腎臓に起こっていたが,遅れてBUN・Crが上昇したのは,低アルブミンが進行して循環血漿量が減ってということが大きく影響と思った。

栗本:腎臓に起こっているのは,急性の間質性の腎炎か腎症か。

小田切:その最初のもやもやの時からあったのは腎炎なのかなど。

栗本:両者対立。腎症の方が腎炎よりも広い概念。腎症は腎臓が悪くなっているということだけ。狭義の腎症は変性とか。腎炎まで狭めることができるかどうか。主討論者に決めてもらう。

應武:腎炎。

栗本:では腎炎とする。全身性浮腫症に戻って,低アルブミン血症とcapillary leak syndromeを明確にするには,以後の経過のアルブミンとedemaの時相関係とその程度,更に腹胸水穿刺液のアルブミン含有量などの所見をもってどちらかに分けることができるであろうから,それまで待つてはどうか。今は全身性浮腫症のままにとどめておいて,考察としてどちらとも決めがたいとしてはどうかという意見があったが,主治医はどうか。

主治医:それでよい。

栗本:ただし,この高度の低アルブミン血症が肝の蛋白合成障害の反映であることは間違いない。もしcapillary leakがあるなら,それも加わってより高度の低アルブミン血症かもしれない。Capillary leakがなければ全て肝での合成障害ということになる。どちらの要素が強いのか決し難い全身性浮腫症であり,そうであるなら全身性浮腫症は展開できない。しかし主治医が,それでもこれはその後の経過もふまえて低アルブミン血症だと今は考えるべきということなら,全身性浮腫症(低アルブミン血症)がプロブレム。それで,もしも後に間違いとわかったら訂正する。いや,そこまでは主張できないというなら全身性浮腫症のままとして,低アルブミン血症とcapillary leakは考察の中の鑑別に留める。ただ,低アルブミン血症は肝臓で合成障害があることは間違いないので別プロブレムとして理解する。その場合に正規あるいはスモールナンバーとするかは決める必要あり。以上の考えの筋道の結論は,この際主治医に決めていただきたい。

主治医:全身性浮腫症は全身性浮腫症のままに留め,低アルブミン血症はつけない。

栗本:では低アルブミン血症はどのように扱うか。

主治医:私はプロブレムとはせず,全身性浮腫症の考察に留める。

傍島:これは,メカニズムをきちんとはっきりさせたいということで,低アルブミン血症が肝の合成障害か或いは漏出というか水の中に漏れ出たのかという議論になるくらいだったので,やはりはっきり蛋白合成低下による低アルブミンだと#aでもよいので掲げた方がよいのではないか。

栗本:他の方の意見は。

森田(松山赤十字病院):低アルブミン血症は合成低下と思った。以前の症例,capillary leak syndromeの症例では水ばかりが出て行って,かなり濃縮するようなことがあったと思う。水とアルブミンが同程度に,あの血清濃度のまま間質に出ていくのはせめてありかと思うが,アルブミンだけが出ていくということはないのではと思う。合成低下と考えるので,敢えて取り上げることはしない。

小田切:自分も取り上げない。主討論者のリストだと多分#aリンパ節腫大をTAFRO症候群に最終的に展開していたが,その中で述べるに留める。

栗本:三島先生はどうか。

三島: 取り上げない。

栗本: 私はそもそも全身性浮腫症(低アルブミン血症)なので、わざわざ#a 低アルブミン血症とはしない。主治医に従い低アルブミンとは取り上げない。次に、高ALP血症。再燃して繰り返し起こっている。

森田(松山日赤): 質問。一つ一つ検討するのはその通りだが、検討すること=一つ一つプロブレムとするということか。一つの病気に一つのプロブレムが原則。

栗本: 一つの事態に一つのプロブレム。検討して何だということがあるが一部分に過ぎないということであればプロブレムとしないが、明らかに外れたおかしな事態であれば、それはプロブレムとして認識することになる。それが疾患なのか疾患でないのかわからないにしても、と考えていく。それで、この高ALP血症は何か。私は急性びまん性肝内胆管症。そこまでは間違いないと考える。

傍島: 自分も同様に、急性びまん性の肝内胆管というか、hepatobiliary の異常でよい。ただ、それをプロブレムにするかどうか。自分は低アルブミンもこの hepatobiliary disease もプロブレムにはしなかった。それは、炎症の病態があればこれはしばしば経験することかと思った。

栗本: 主治医はどうか。

主治医: 肝脾腫症とした。中身はその通りと思う。

栗本: hepatocellular disease ではないと言っている。

主治医: はい。

栗本: 他に事態として考えるべきことはあるか。発熱は、先ほどの議論でもう全体疾患の active であるということの反映だから別件としては取り扱わないという考えであった。あと2つ、甲状腺について、これは橋本甲状腺炎でよいと。最後に lipidemia、おかしな lipidemia ではなくてこれは高脂血症。

主治医: あとは2型糖尿病。

栗本: この中で2型糖尿病、高脂血症、橋本甲状腺炎はコンスタントにある。順番は、2型糖尿病が#1。高脂血症をプロブレムとするかどうか。2型糖尿病なら、lipidemia はいつもあることだから一緒に含んでいいのではないかという考えもあれば、ちゃんとスタチン飲ませなければ、後で心筋梗塞になってもいけないから、プロブレムとして認識すべきという考えもあると思う。どちらか。主討論者は#2であり、それに従う。次に橋本甲状腺炎。主討論者は抗サイログロブリン血症。森田(松山日赤): 自分は甲状腺腫としたが、甲状腺炎でよい。ただ橋本病としなかったのは、甲状腺機能低下がなかったから。

栗本: 機能低下がなくても橋本は橋本ではないか。

森田(松山日赤): その通りだが、プロブレムとして認識するまでもないかと。

栗本: わかった。主討論者はいかがか。

應武: 想定しているのは橋本甲状腺炎。

栗本: 後の展開から見てどうか。この時期に甲状腺炎と考えておけとするのか、考えておかなくてもよいとするのか。

應武: エコー所見で内部粗造であり、間違いなく炎症は起きていると想定されるので橋本甲状腺炎でよい。

栗本: #3 橋本甲状腺炎とする。残り4つ。それぞれが繰り返し起こった何かしらの病気の一部分と考える事態とそうでない事態にわけると。繰り返しおこっているのは血小板と浮腫と腎臓とALP。脾梗塞は繰り返していない。でははじめから。この繰り返し起こっているらしい事態は、大きく捉えて一つの疾患 entity というところまでは我々はまだよくわかっていないが、どうもそれらしいものと類似してこれもそうだと考えて、その名は TAFRO である、と考えていく。あるいは、一つ一つ別々なんかどうでもよい、初めから TAFRO とわかっているのではないかと、B群のようなプロブレムとして認識するかのどちらか。代表の意向により前者とする。では脾梗塞はふくまれるのか。

主治医:脾梗塞は TAFRO にふくめない。ALP はふくめる。

栗本:では、脾梗塞のメカニズムはあれこれあったが、これは別件かと考えるかどうかよりも、含めることはできないという
かちょっとためらうという、そういうところ。では、#4 にはどれが最初に生じたか。

主治医:最初に生じた事態は、脾梗塞か高 ALP 血症のどちらか。

栗本:はい、それでは少し戻って、スモールナンバーにするのと正式ナンバーにするのにわかる。どうするか。

森田(松山日赤):一つの病気と考えるものは一つのプロブレムとしたいので、この4つの中から選べというなら、その中
の1つでこの病気の本質的な名前にしたい。自分としては、ここででているもの以外例えば肝脾腫とかリンパ節腫大と
かそういう名前がつきうるかと思った。自分は、やはり炎症であると思ったので急性炎症性症候群という曖昧だけどそ
れが本質かとそういう名前にした。

栗本:一つ一つを正式ナンバーとするのか、どれをスモールナンバーとするのかを尋ねている。

森田(松山日赤):全身性浮腫症を正式ナンバー、それ以外をスモールナンバー。

栗本:そうすると、あの thrombocytopenia もスモールナンバーか。

栗本:繰り返し繰り返し、あれが一番ひどく起こっている。実害が少ないのは ALP 血症。

森田(松山日赤):実際に困るのは浮腫と血小板減少。

栗本:次。急性尿細管とするのか、自分は腎臓の間質といった。あれほどの edema が生じているので。普通は尿細管
間質性というのか、炎という間質性腎炎か。ちょっとよくわからない。尿細管炎というなら尿細管上皮に細胞浸潤がな
ければならない。ないままなら間質性腎炎というのは十分ありうる。どういう風かわからないが、間質性腎炎にする。血
小板減少症や浮腫症は正式ナンバーでよいか。

主治医:自分は血小板減少と腎臓を正式ナンバー、ALP は肝脾腫症に含めた。浮腫症はプロブレムとしていない。

栗本:浮腫と間質性腎炎と ALP について、傍島先生はどうか。

傍島:高 ALP 血症だけスモールで、後は正式ナンバー。

栗本:私もそれに賛成。脾梗塞はどうか。最初に起こり、入院時はあのよう。

傍島:最初に起きて、なおかつ最初の痛みは脾臓や肝臓が腫大してきたことによるのではと考えるので、正式プロブレ
ムとしたほうがよいと思う。自分ならここを起点にして進めていったと思う。

主治医:入院時にあったのは脾梗塞と高 ALP 血症。血小板や浮腫や腎炎とかは後から明らかとなってきたので、やは
り最初の入院時点では脾梗塞と高 ALP 血症は正式ナンバーとするべき。もしこの高 ALP 血症をスモールとするなら
ば、入院時にはやはり違うプロブレムを挙げなければならない。それを自分は肝脾腫とした。

栗本:よくわかった。#4 脾梗塞 #5 高 ALP 血症。浮腫はプロブレムとしていないが、他の人は皆浮腫としている。

主治医:腎臓が悪くなったのと浮腫は、実際には少し前後しているが、ほぼ同時期にきたと受け取っていたので、もういっ
しょくたにしていた。

栗本:今から振り返ってどうか。

主治医:別にして考えるべきであった。そうであれば、capillary leak かどうかという事がもう少し明確にできたと思う。

栗本:穿刺を考えただろう。では、#6 は。

主治医:血小板減少があつて浮腫。

栗本:順番に。脾梗塞は確かで、splenomegaly がある。梗塞のメカニズムについて systemic な vasculopathy はない
し、systemic な hypercoagulation もない。あるとすると endothelium の focal な hyperplasia、或いは focal に von
Willebrand factor がわつと出てそこで血栓形成というような story しかない。それらも違うとなると、さっき皆が言った、急
に大きくなったりすし詰め満員電車であつてつぶれてしまったような、そういうようなメカニズムを考えざるをえない。そして

相変わらず splenomegaly が大きくなったり小さくなったりしている。よって脾梗塞は splenomegaly の中身を考えていく材料ということで、たとえ梗塞は治ったとしてもやっぱりこれは正式ナンバーとすべきと考えた。それで、高 ALP 血症を展開するかどうか、展開するならどう展開するか。高 ALP 血症を急性びまん性肝内胆管症と展開するかどうか。

主治医:これは展開。

栗本:血小板減少症を免疫性血小板減少症と展開するかどうか。

主治医:展開する。

栗本:全身性浮腫症については先程議論済み。残念ながらこのまま。さてそれで、これらが何度も起こっていて、どうもこれは、これまで我々が見知ってきたものにとても類似している何らかの異常症だと考えるのがこの時点で妥当である。それは、振り返った経過を見ても妥当である。それは何か、TAFRO 症候群である。TAFRO 症候群を、森田先生が言うように、ここにあるものの中のどれかそれこそが本体となるのだったら、それをもって展開させる。ところが、どれが本体といえないようなものがある、それをまとめたものが TAFRO 症候群なら、ここで別に TAFRO 症候群とプロブレムを認識して、ここにあるものはそれに包含と展開する。前者・後者どちらにするか。→後者。新たに TAFRO 症候群。よく SLE などでもこのようにする。後でわかってきて、これとこれが SLE となる、そういうのと同様。ただ中身をみると高 ALP 血症はどうも acute phase reactant と相関して、他のものはまたそれと全然違った次の phase で起こっているのでもしかしたら違うメカニズム、ないしは最初に起こったものから続発した新たな出来事の一つ一つと考えることができるかもしれない。しかしそれはプロブレムリストとしては反映できない、そういうことでよいか。従ってこのことを踏まえてそれぞれのプランを立てることになる。ではこのようにする。

森田(松山日赤):一点確認。血小板減少症について免疫性は異存ないが産生低下とか破壊亢進とか何かいれるか。

主治医:免疫性血小板減少症、破壊亢進。

森田(松山日赤):免疫性といえば破壊亢進を含んでいるということになるか。

栗本:破壊されている。あとは日付、展開は入院後。日付は主治医のリストに従う。

森田(松山日赤):主治医のリストに全身性浮腫はないが日付はどうするか。

主治医:9月5日。TAFRO としたのが9月12日。

小田切:一点。#4 脾梗塞と#5 高 ALP 血症を自分だったら逆にする。この脾梗塞は肝脾腫が起こってその後になった。高 ALP 血症が肝脾腫であるかわからないが、肝臓の中に何か起こって腫大して、その後に脾梗塞に至ったのかと思うので、脾梗塞を後にした方が、その流れであるという病態生理をいえると思った。

栗本:1 週間の間ともかく色々なことが起こっている。痛みは脾梗塞と考えるが、そうなる前に splenomegaly があつたはず、その時に肝臓にこれが起こっていたかどうか、ないと思うが。

森田(松山日赤):痛みは脾腫でなく脾梗塞か。

栗本:梗塞と思った。

最後に少しコメント。考えの上で大事なことと思うので。全員のリストで、TAFRO 症候群の前をみてほしい。小田切先生は肝脾腫から TAFRO。風間先生は lymphadenopathy から TAFRO。主討論者は systemic lymphadenopathy から TAFRO。村山先生は全身性リンパ節腫脹症、三島先生は hepatosplenomegaly、その出来事から TAFRO を認識したというのがすっきりわかる。ただ一つ、腹痛から TAFRO。腹痛という疾患集合の中に TAFRO が入ってくるというのは、異様な認識の仕方。腹痛があつた、そこから splenomegaly なり何なりだったとしたら、そこから TAFRO とするのはよいが、腹痛という疾患集合からは TAFRO はうまれない、ということだけは指摘しておく。あとの皆は、lymphadenopathy とかそういうもので意識しないままに正しく捉えていると思う。これで以上、本日の研鑽会を終了する。

【内科学研鑽会のプロブレムリスト】

- #1 2型糖尿病[X.8.19]
- #2 高脂血症[X.8.19]
- #3 橋本甲状腺炎[X.8.19]
- #4 脾梗塞[X.8.19]→脾梗塞(#9)[X.9.12]→治癒<済>
- #5 高 ALP 血症[X.8.19]→急性瀰漫性肝内胆管症→急性瀰漫性肝内胆管症(#9)[X.9.12]
- #6 血小板減少症[X.8.24]→免疫性血小板減少症→免疫性血小板減少症(#9)[X.9.12]
- #7 全身性浮腫症[X.9.5]→低アルブミン血症全身性浮腫症(#9)[X.9.12]
- #8 急性間質性腎炎[X.9.8]→急性間質性腎炎(#9)[X.9.12]
- #9 TAFRO 症候群[X.9.12]
 - #a HIT 抗体血症[X.9.5]
 - #b 口腔カンジダ症[X.10.12]→治癒<済>

※今回の検討会では予定時間を超えて議論が続き,取り急ぎのリストとなりました。上記は,下記の追加報告も含めた最終的なプロブレムリストです。

<追加報告>

#7 について。総合討論では,低アルブミン性か毛細管漏出か結論は保留のまま終了となった。呈示では,浮腫(下腿足背浮腫)発生日時を明示していなかったため,その後の再燃時の事態も参考までに明示した上で以下に浮腫と血清アルブミン値の関係を示す。

	体重 Kg 浮腫発生 直前	Alb	体重 Kg 浮腫最大時	Alb	入院時 BW 70.7 kg Alb 2.2 下肢浮腫なし 胸水極少量
初回入院	70.8	1.7	79(+8.2)	2.0	胸水 50 mm Alb 剤投与
1回目再燃	68.3	3.1			浮腫なし
2	70.7	1.8	74.3(+3.6)	1.5	胸水なし→右胸水少量+
3	68.3	3.1			浮腫ほとんどなし
4	76.4	1.9	77.8(+1.4)	2.0	右胸水+ → 右胸水少量+
5	76.6	2.9	79(+2.4)	2.6	
6	78.4	2.6	84.1(+5.7)	2.0	右胸水+ → 右胸水2+

呈示資料および上表初回入院時の浮腫発生直前の体重からは,低アルブミン血症が少なくとも 10 日間以上浮腫に先行していたこととなる。よって,毛細管漏出により浮腫形成および血清アルブミン喪失して低アルブミン血症となった,という考察は呈示資料に示された事象を説明しえない。全身性浮腫は肝臓で産生低下した低アルブミン血症による膠質浸透圧低下によったといえる。上表に示した通り,その後の再燃時も低ア

ルブミン血症が浮腫に先行しており,この考えを支持する。

(初回が2回目4回目と同程度の低アルブミンであるのに初回だけ多量の浮腫であるのは,初回にはNaの過剰投与があったからであろうと推察する)。

また,#5~#8をTAFRO症候群に「包含」とすると,TAFRO症候群のこの患者における有様が全くわからなくなってしまう。SLEにおいての各症候を#〇 半月体形成性糸球体腎炎(SLE)と認識するのと同様に,#5~#8という症候を有するTAFRO症候群であることを,プロブレムリスト上でも上記のように明確に示した。