

表 6 検査所見	
WBC	5.2 × 10 ⁹ /μL (Seg 59.1%, Lym 29.5%)
Hb	9.9 g/dL (MCV 79.2 fL, MCH 24.7 pg)
Plt	305 × 10 ³ /μL
TP	7.3 g/dL
Alb	4.0 g/dL
GLU	98 mg/dL
UN	16 mg/dL
Cre	0.8 mg/dL
UA	2.2 mg/dL
Na	138 mEq/L
K	4.2 mEq/L
Cl	99 mEq/L
GOT	19 IU/L
GPT	9 IU/L
LDH	279 IU/L
ALP	369 IU/L
γ-GTP	19 IU/L
CRP	13.4 mg/dL
赤沈	111 mm/時
フェリチン	333 ng/mL
抗核抗体	陰性
可溶性 IL-2 レセプター	3250 U/mL
検尿	沈渣も含め異常なし

なし。この時点ですでに39℃の高熱が数か月間続き、本人の衰弱が心身ともに激しく、なんらかの血管炎もしくは血管内リンパ腫の可能性も考え、プレドニゾン45 mg (1 mg/kg) の内服投与を開始した。ステロイドによりいったん解熱するも、CRPの低下はなく全身倦怠感は改善しなかった。その後徐々に肝胆道系酵素が上昇し、GOT 60 IU/L、GPT 87 IU/L、LDH 417 IU/L、ALP 1203 IU/Lとなり、肝生検を施行。所見としては、中心静脈付近の類洞拡張およびうっ血とリンパ球浸潤を認め、やや大型のリンパ球も散見されたが免疫染色では有意な所見なし、とのことで診断は未確定。最初の胸骨の骨髄穿刺では異常はなかったが、病理医からのアドバイスもあり、腸骨の骨髄生検を施行した (図3)。

腸骨の骨髄生検の結果では、Bリンパ球マーカーであるCD20に染まる大型のリンパ球の集簇像があり、血管内リンパ腫の確定診断を得た。診断がついたのは発熱発症からじつに7か月目のことであった。

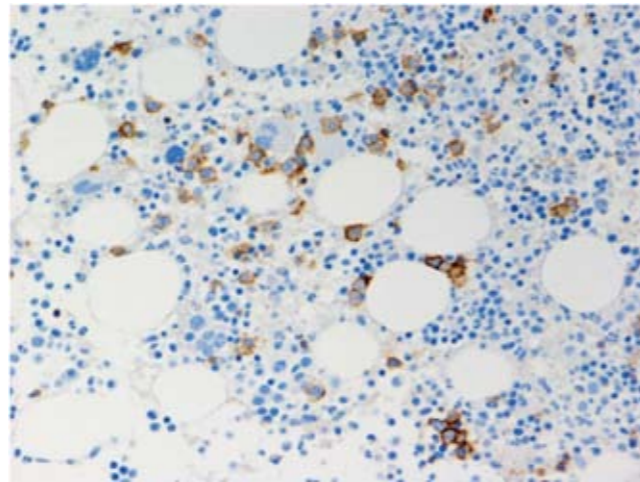


図3 腸骨骨髄生検の病理像
腸骨の骨髄生検の結果では、Bリンパ球マーカーであるCD20に染まる大型のリンパ球の集簇像があり、血管内リンパ腫の確定診断を得た。診断がついたのは発熱発症からじつに7か月目のことであった。

血管内リンパ腫

血管内リンパ腫は diffuse large B cell lymphoma の亜型で、節外性に全身の小・中血管内で増殖してリンパ節腫脹を伴わず、末梢血にも腫瘍細胞を認めることはまれであるため、浸潤臓器が絞りにくく診断の遅れにつながりやすい。不明熱で診断に難渋するときには必ず想起しなければならない疾患である。

臨床的な特徴から western form と asian valiant に分けられ、前者では皮膚症状や神経学的異常が多く、後者では骨髄浸潤や血球貪食症候群が多い傾向にあり、本邦や東アジアでは asian valiant の報告が増えている⁴⁾。

確定診断には、生検で得られた組織の小血管内にある腫瘍細胞を確認することが必要で、生検部位の特定が重要である。しかし、一回の生検で診断できないことも多く、骨髄穿刺、骨髄生検、皮膚のランダム生検を複数回でも積極的に施行することが必要である。文献的には81症例の検討において、診断確定された生検部位は、骨髄 (67%)、

肝臓 (17%)、脾臓 (16%)、皮膚 (7%) との報告があり⁵⁾、皮疹がない部位からのランダム皮膚生検でも、12例中10例 (83.3%) で腫瘍細胞が認められたとの報告もある⁶⁾。

ポイント：ランダム皮膚生検

血管内リンパ腫の診断では大きな役割を果たす皮膚生検であるが、診断のために注意すべきことは、通常外来で皮疹の生検でよく行われるパンチバイオプシーではなく、メスで切り込んで、真皮下部の深い皮下脂肪の中の小血管が豊富な組織を採取してくる必要がある。生検の部位は皮疹がある部分が望ましいが、皮疹がなくとも上腕、腹部、大腿部などからプラインドで少なくとも3か所以上採取することが望ましいとされる。

血管免疫芽球型T細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma ; AITL)

AITLは新WHO分類において末梢T細胞/NK細胞腫瘍に分類されているT細胞性腫瘍で、悪性リンパ腫の2~5%を占め、比較的高齢者に多く、発熱、全身リンパ節腫脹、皮疹、肝脾腫、胸腹水、多関節炎など多彩な症状を呈する⁷⁾。自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素症、血管炎、自己免疫性甲状腺疾患などの自己免疫性疾患を合併することも多い⁸⁾。検査データでは高γグロブリン血症、LDH高値、好酸球数増多などを示すが、多彩な症状と血液検査異常などから診断が絞りにくく、不明熱として紹介されてくる場合も多い。

節外性NK/T細胞リンパ腫鼻型

節外性NK/T細胞リンパ腫鼻型は鼻腔および周辺組織に好発する悪性リンパ腫で、アジアに比較的多く、EBウイルスとの関連性も示唆されている⁹⁾。浸潤部位としては皮膚、肝臓、骨髄などが多く、リンパ節浸潤は少ない。限局例の過半数は診断時にもs-IL2-Rの値が正常範囲内にとどまり、組織診断の際も腫瘍細胞の壊死傾向があるので、複数回の生検でも診断がつかず、診断に難渋することが多い。

9. 不明熱診療—悪性疾患（悪性腫瘍）の観点から—

不明熱の診療過程において、皮膚病変のある部位を複数回生検しても壊死組織の所見ばかりで診断がつかないときに想起すべき疾患である。

骨髄異形成症候群 (MDS)

MDSも不明熱の形で発症することがあり、通常MDSに伴う好中球数減少および好中球機能異常に伴う感染症が多いと思われるが、時に血管炎や関節炎など自己免疫性疾患の合併もあり¹⁰⁾、サイトカインの関与による非感染性の発熱も報告されている。とくにトリソミー8の染色体異常を示すMDSはIL-6、IL-1β、TNFαなどの活発なサイトカインの動きから、発熱のみならず、消化管に潰瘍をきたすなど、腸管Behcet様の症状をきたすことがあり、診断に際しては注意する必要がある。

腎臓がん

腎臓がんは internal cancer との別称があるように、高Ca血症、高血圧症、凝固障害、多血症などの全身に及ぶ多彩な病態を引き起こし、発熱を呈する場合も多い。なかでも腫瘍随伴の胆汁うっ滞を伴う場合には肝胆道系酵素が上昇するが、これはStauffer症候群と呼ばれ、肝胆道系疾患と間違えやすいので注意が必要である¹¹⁾。

多中心性キャスルマン病

このリンパ増殖性疾患を悪性腫瘍の範疇に入れるには議論もあるが、一部のリンパ節のみが腫脹して全身症状をきたさない限局型に比べ、全身のリンパ節腫脹があり、増殖したリンパ球が産生するIL-6が、発熱、高γグロブリン血症、貧血、肝脾腫などの多彩な症状をきたす多中心型は不明熱の形をとり、血球貪食を生じて重症化することもあり、ここに記載した。欧米ではHIV感染に伴うヒトヘルペスウイルス8 (human herpesvirus-8 : HHV8) 感染が発症に関与する例が多いが、本邦では非HIV・HHV8感染がほとんどであり、特発性多中心性キャスルマン病と命名さ