

急性進行性血小板減少症（T細胞サイトカイン異常症）

1) 症例呈示 【症例】44 歳 男性

第100回内科学研鑽会症例

【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】アログリブチン 25mg/日 ムホルミン 500mg/日 フェファイブラート 80mg/日 グリメピリド 0.5mg/日

エンバグリフロジン 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。HT174.6 cm BW65.5 kg BS275 mg/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 150-190 mg/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(最終的にピオグリタゾン 15mg/日、グリメピリド 0.5mg/日、
ベザフィブラート 400mg/日)。

・X-7年4月 HbA1c7.6% BS137 mg/dl TG182 mg/dl HDL57 mg/dl LDL118 mg/dl 尿：P(-)G(-)
TSH1.160 μ IU/ml FT3 3.26 pg/ml FT4 1.66 ng/dl

抗サイログロブリン抗体 334.1 IU/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 °C 血圧:94/59 mmHg 脈拍:88 bpm・整 呼吸回数:16 回/min SpO2:96 %(RA)

一般 身長:174.5 cm 体重:70.7 kg 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(+/)

2) 検査結果

【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 gp

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 γ -グロブリン 2.49 g/dl 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 (+)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 脾臓正 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、両腎周囲脂肪組織濃度上昇(+)

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～橢円形 LN 散在 両側外腸骨領域に最大 23mm 橢円形 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)]パテックルほとんど認めず

[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) VEGF 118 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。

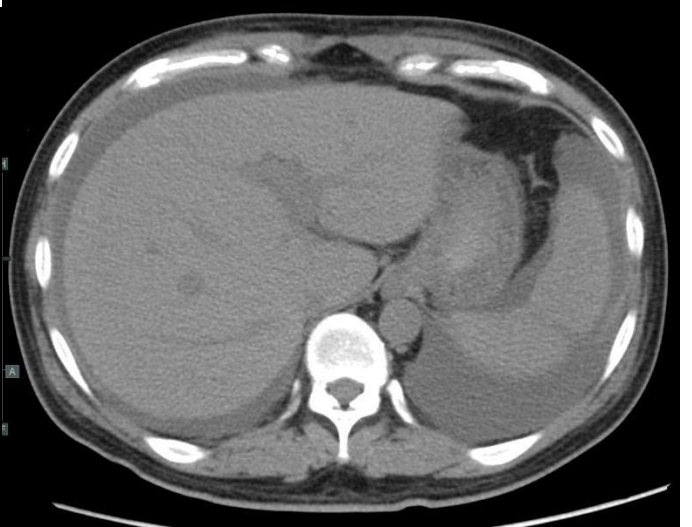
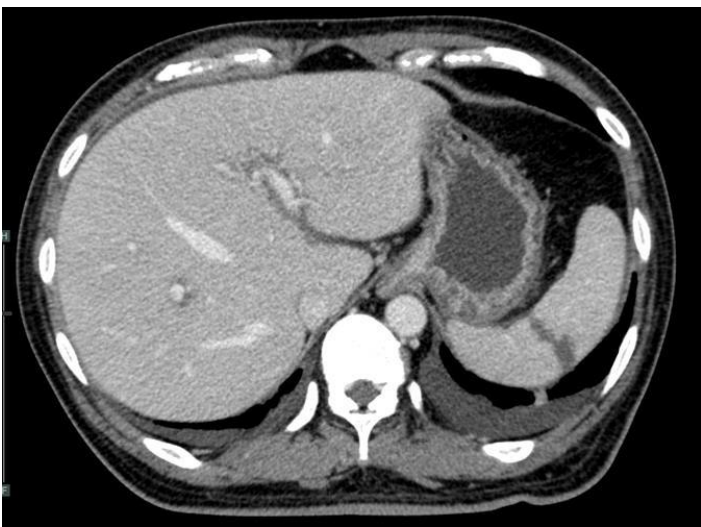
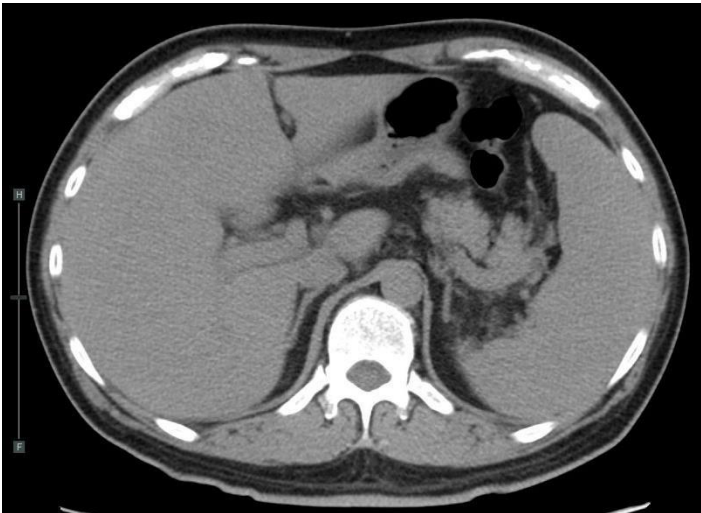
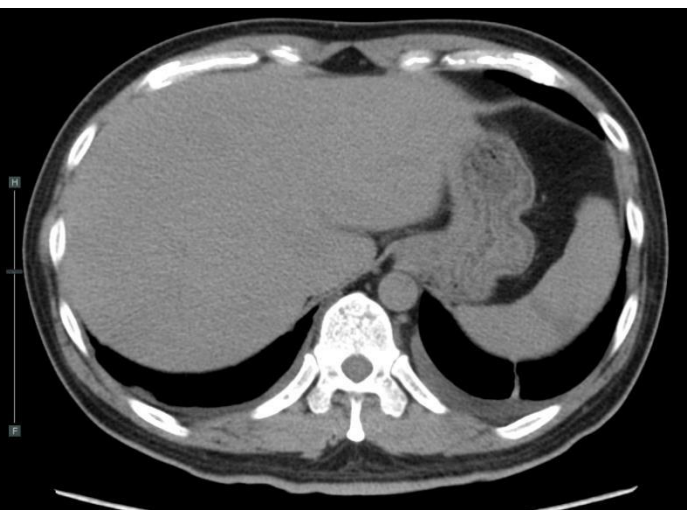
・血小板減少に対して、9月7日より10月15日まで週 1-2 回血小板輸血、DEX および CyA 投与後も血小板減少は遷延し四肢体幹紫斑に加えて口腔粘膜紫斑もあり。10月11日よりエルトロンボグ開始し 25mg/日まで増量。

・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日以降ボグリボース、シダグリプチン内服追加。食前血糖は 180-280mg/dl 程度で推移した。

・11月16日 PSL 22.5mg/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
		CTR ^x (8/18-23) MINO (9/3-6)			フロセミド [®] 静注 (9/10, 12, 14-16) 内服 (9/19-11/7)				
		ヘパ [®] リン (8/18-29)		ラベ [®] プロゾ [®] ール (9/6-)			フェブ [®] キス [®] 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 計 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 × 10 ³ /μl		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 × 10 ⁴ /μl		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	μg/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-)				
		エルトロンホ [®] ハ [®] ケ [®] (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		

3) 診断考察

複雑な事象群を理解するために、まず初期プロブレム (initial problem) の候補を取り上げて経時的に並べた。それぞれを考察したい。

Fig1 は経時的な具体的出来事のリスト。Fig2 はその全体俯瞰図で、このほうが事象の時相が分かりやすい。

- ・ A 脾腫
- ・ B 脾臓梗塞

-
- ・ C WBC/CRP/Fib/Procalcitonin
 - ・ D 高 ALP 血症
 - ・ E 発熱

-
- ・ F 腎周囲浮腫
 - ・ G 低アルブミン血症
 - ・ H 血小板減少症
 - ・ I 抗 HIT 抗体血症

-
- ・ J 高 γ Gl 血症

-
- ・ K 全身性浮腫

-
- ・ A 脾腫はのちの考察に任せる。
 - ・ B 以下の発症は入院前 1 週にある。
【B・C・D は入院前に発症して 1 週間の間にすでにピークに達していて、入院後は自然回復していったことが分かる。抗生剤の投与は発熱に無効で、・CD は抗生剤とかかわりなく軽減していった】。
 - ・ B「脾臓梗塞」：trabecular artery 分枝の小梗塞。入院 1 週前の腹痛時に発症して、その後は速やかに癒痕化して終息した (CT)。
 - ・ C「WBC/CRP/Fib/Procalcitonin」：WBC/CRP/Fib は、感染症の急性炎症時にも共通するもので、acute phase reactant として一括する。procalcitonin は neutrophiliaとともに細菌感染を示唆するが、それに見合う細菌感染症の兆候はない。肺にある小異常影は別件の以前からある所見で何の急性変化もなく、腎にも検尿で白血球・細菌は不認、胆道においてもこれだけの ALP 上昇であれば肝実質細胞破壊やビリルビンの上昇をとまなうであろうが、それらは認めない。感染とは異なるメカニズムである。
 - ・ D「高 ALP 血症」：肝実質細胞の崩壊を伴わない、かつ高ビリルビン血症も伴わない、この 1000 を超えるような ALP は γ GTP とともに、bile canaliculi から Glisson 氏鞘胆管上皮細胞の、ALP の過剰産生をもたらした biochemical disease であろうと考える。しかも肝臓全野にわたる瀰漫性病変であることが、CT において肝門脈域が胆管に沿って末梢に至るまで瀰漫性の low dense zoneとして示されていることから推察できる。そこには浮腫 (もしかして細胞浸潤も) が見られるだろうが門脈域胆管上皮炎ではないと推察する。肝臓全般に一様にある胆管炎症が、このように一斉には消褪しないだろう。

【E 発熱が C 群と並行するのが普通の感染などの様態だが、ここでは自然に下熱することなく入院後も引き続いた】。

- ・ E 発熱：入院後の PSL 投与に応じて一挙に下熱した。これは自然軽快の C 群とは異なる応答で、CRP Fib・neutrophil は肝臓・骨髄で産生されて血中へ放出される物質だが、fever は脳のサーモスタットの反応であって、両者への伝達物質は異なっている。PSL によっていとも簡単に下熱した発熱は、頑強に応ぜずに増悪していった F・G・H 群とも違う。

【F・G・H は入院前に発症していて、そのまま引き続き増悪していった。前三者とは異なる機序である】。

- ・ F「腎周囲浮腫」：入院前の CT で見られる両腎周囲の浮腫は、その時すでに腎実質に浮腫病変があることを示唆している。腎臓の叩打痛もそれを支持する。このときの検尿には異常なく糸球体は健全で浮腫は間質にあることは明らかである。腎の障害はまず最初に著明な硝子円柱尿として現れ、つづいて軽度の高窒素血症が生じたあとに僅かな赤血球尿が現れた。この期を極期として回復は出現の順をきれいに逆にたどって回復した。まことに整然とした腎障害である。細菌性腎臓炎はない。病初に蛋白尿も赤血球尿不在だから真っ先に血管炎があったわけでも、尿細管上皮も不在だから尿細管炎があったわけでもない。感染性ウイルス性間質性腎臓炎も、炎症性浮腫をきたすほどの急性炎症は、間質のどの細胞がウイルスに晒されたかを考えると遠ざけざるを得ない。NSAID による間質性腎臓炎は良く知られていて、NSAID 使用していた入院前発症ともなれば十分に考慮するが、NSAID が使用されていない入院後に日数かけて少しずつ増悪するような動態は NSAID 間質性腎炎を否定するに十分である。けっきょく何らかの異様な間質炎を疑わせる

- ・ G「低アルブミン血症」：入院時すでに Alb2.2 とかなりの低値となっている。肝臓での合成低下である。通常の感染症に見られる低下に比べて、わずか 1 週間でのこの低値は強い合成障害であることを示し、同時に見られたトランスフェリンの合成障害と呼応する。入院時 Hb14.4 であるが 2 週後には Hb8.8・MCV76 と甚だしい小球性貧血となった。破碎赤血球も溶血もない。度はずれてはいるが鉄欠タイプの穏やかな貧血である。acute phase reactant と同じ肝臓生成蛋白であるが、こちらは入院後も合成阻害されたまま Alb もトランスフェリンも著減し、Alb は 1.6 にまで達した。

- ・ H「血小板減少症」：入院時に Plt21.5 と正常値ではあったが、その直後から giant platelet が出現していて、この時すでに血小板破壊が始まっていたことが知られる。solitary thrombocytopenia で、血小板貪食も過凝固消費もない megakaryocytotic thrombocytopenia は ITP である。その etiology はヘパリンか？ヘパリン中止後なおも続く強度な減少は HIT を否定する。HIT 抗体は生物学的意味を有さない偶発抗体とする。NSAID が ITP を生じるには遊離薬剤でなければならない上に、さらに、中止して何日も経てなおも増悪進行しては NSAID-ITP はあり得ない。けっきょく謂れなき ITP とするよりほかはない。

【I・J を認めたのは入院後である】。

- ・ I「抗 HIT 抗体血症」：過去にヘパリン投与をうけたことはない。今回の入院後の投与によって生じた。

- ・ J「高 γ GI 血症」：入院時の IgG1352 に関しては、元のレベルが分からない。だが後の DEX~PSL 下における IgG2268 は明らかな増量で、もしステロイドによる抑制がなければ、IgG が正常の polyclonal だったとしていかほどの増加となっただろう（monoclonal IgG 含まれているなら話は単純ではない）。

【Kははっきりと入院後に発症した。この点において他の事象とは成因が異なるものである】。

- ・K「全身性浮腫」：血清 Alb1.6 の低値が浮腫がないまま続いていたが、補液 Na の増量に呼応して体重は出現した浮腫によって増加しはじめ、ついに 9 kg増加の胸水・腹水ある全身性浮腫となった。鬱血も心不全もなく、capillary leak もない。capillary leak の浮腫による低アルブミン血症については、浮腫もないのに正常から 1.6 の低 Alb になるわけがない。oncotic pressure 減の hypoalbuminemic edema である。

この考察に基づいた初期プロブレムからプロブレムを更新する。

- # 1 糖尿病
- # 2 脾腫
- # 3 脾臓梗塞
- # 4 急性マクロファージサイトカイン血症→急性マクロファージサイトカイン血症（# 3）
- # 5 高 ALP 血症 →急性びまん性肝内胆管症（acute diffuse intrahepatic cholangiopathy）
- # 6 急性間質性腎炎
- # 7 血小板減少症 →免疫性血小板減少症
- # 8 全身性浮腫 →低アルブミン血症全身性浮腫
- # a HIT 抗体血症

3 脾臓梗塞 ここで、このプロブレム考える。

PC：

梗塞の原因域を考える。

梗塞を起こすべき vasculopathy も過凝固血栓も思い至らない。塞栓の根拠もない。# 1 脾臓の内部異常、おそらく局在的に massive infiltrate（#2 脾腫）による trabecular artery branch の血栓を梗塞の因と考える。そうだとすると、肉眼的な梗塞には至らない microscopic ischemia~infarct がしばしば生じて不思議ではない。その時には、同じ類の小型の疾患群が起こるだろう。

梗塞の結果域を考える。梗塞によって splenic cord は壊死した。splenic cord は細網細胞のメッシュの袋のようなもので中に多数のマクロファージと血液細胞がある。それが壊死した。生きている splenic cord も venous sinus も隣接しているから、梗塞の reperfusion は極めて速く、隣接のマクロファージの応答も普通の梗塞よりも速やかに始まったと推察する。壊死物質が隣の venous sinus に流れ込むことなく、マクロファージによってすべて残らず貪食されつくされただろうか。固形組織と違って脾臓はいわば流血組織とでもいえるものでどこかしこも血流に晒されている。壊死物質の一部はマクロファージの貪食を逃れて venous sinus に流れ込んだとするのが自然ではないか。そして、venous sinus から脾静脈に至り肝臓に流れ込む。肝内門脈はその血液に浸り肝小葉も浸る。壊死物質の中の何かがいっとき bile canaliculi~cholangial epithelium に ALP- γ GTP 産生せしめた toxic material として作用した、ということは無かっただろうか。脾臓梗塞と時を同じくして発症し、壊死物質が全て洗い流された時にこの toxic event は終わった。

- # 4 急性マクロファージサイトカイン血症→急性マクロファージサイトカイン血症（# 3）
- # 5 高 ALP 血症→急性びまん性肝内胆管症（acute diffuse intrahepatic cholangiopathy）
→急性びまん性肝内胆管症（# 3）

PC：hepatomegaly はこのプロブレムと一連の出来事か、それとも # 2 と同一病変、つまり脾腫の細胞がグリソン氏鞘に浸潤している？ しかし、そういうものが一斉に自然消褪することはありそうにない。

6 急性間質性腎炎

PC：免疫性間質炎か中毒性間質炎か。どちらであっても浮腫をきたし得る。高 γ GI 血症を背景に # 5・# a と期を一にしたとなれば immunological disease かもしれない。それにしても整然とした腎障害である。

7 免疫性血小板減少症

PC：自己免疫疾患に属する。HIT 抗体血症と同じ。

2 脾腫

PC：最後に脾腫を考察する。

3 の臓器損傷によって当たり前にマクロファージサイトカイン血症 (acute phase reactant) が起こった。正常の反応ならば、多少長引いて高 γ GI 血症となっても創が修復されて事はそこで終わるはずである。だがマクロファージサイトカインに応じた T 細胞は異様な反応を呈した。マクロファージが異様なサイトカインを発令したわけではない。問題は T 細胞の側にある。そもそも T 細胞が元から異様であったのではないか。

脾腫があり、その組織が梗塞壊死した。脾腫の細胞は何だろうか？ マクロファージサイトカインに応じた T サイトカインが異様であるばかりか、その T 細胞も虚血壊死して己の細胞内容を散乱した。このように考えて、脾臓梗塞に引き続いた異様な症候の説明とすることができないだろうか。

そう考えると脾腫は異様な T 細胞の集簇である。hepatomegaly の肝臓にも同じ集簇があるか否かはわからない。

最終のプロブレムリストは下記となった： 注<<推測～想像>>

1 糖尿病

2 脾腫 →<<T 細胞リンパ増殖疾患病>>

3 脾臓梗塞

4 急性マクロファージサイトカイン血症→急性マクロファージサイトカイン血症 (# 3)

5 高 ALP 血症

→急性びまん性肝内胆管症 (acute diffuse intrahepatic cholangiopathy) (# 3)

6 急性間質性腎炎 →<<急性間質性腎炎 (# 2)>>

7 血小板減少症 →<<免疫性血小板減少症 (# 2)>>

8 全身性浮腫 →低アルブミン血性全身性浮腫

a HIT 抗体血症 →<<HIT 抗体血症 (# 2)>>

PL：Tx 脾臓摘出 (肝組織診—hepatomegaly が脾腫と同一疾患なら治癒しない

ただし組織診断は得られるはず)

・脾摘にさいして、脾動脈結紮前後の脾静脈の各種サイトカインを調べたら、細部のメカニズムは分からないとしてもおおよその方向の検討は付けられないだろうか (保険診療の範囲ではないので一般診療施設では難しい)。

・脾腫異様細胞 (T 細胞と想像する) の機能上の染色も行う。

主治医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 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>

血小板減少はプロブレムとして追及して ITP。

他のさまざまな症候は追及することなく纏めて TAFRO 症候群と呼んだ。
よって、何を症候群としたかがリストからは分からない。その 1 つ 1 つが何事かもわからない。

主治医は、治療は血小板減少症を主目標とした。

PSL+CyA で無症候となったが、薬剤漸減終了まじかで再燃した。
その後 6 回の大小の再燃が PSL 漸減途中にあった。症例呈示の初回に続いてに 6 回の再燃、
つまり都合 7 回の“有症事態”があった。

各症候が全 7 回の中で最悪だったのは初回（第 1 回目）。その後の症候は初回と同じだが、初回よりは軽かった。その内で各症候の最悪値と回目は次の通り。

「Plt：2 回目で 1.2 全回をとおして常に悪い再燃
発熱：3 回目で 39.0 CRP：3 回目で 16.09 ALP：3 回目で 1623 Alb：3 回目で 1.4
体重：7 回目で 84.1 kg(+5.7 kg) CRN：7 回目で 2.46 γ GTP：7 回目で 648」

「脾臓サイズ（長径 mm x 短径 mm x 頭尾径 cm）・肝臓サイズ（長径 mm x 頭尾径 cm）									
1 回目	148	x	48	x	13	・	210	x	20
寛解期	116	x	32	x	10.5	・	188	x	16.5」

寛解期はほぼ上記。再燃時で初回とほぼ同じは 7 回目。他は 1 回目よりは小。

脾腫サイズの増減は再燃寛解で大きく、肝臓サイズは脾臓ほどの増減はなかった。

脾臓は初回以外は造影 CT の撮影はなく、単純 CT では梗塞は不認（再燃時あれば造影・AUS 可能か）。

肝門脈域の low dense zone は再燃時うっすらと見えたかことが一度あった。その時以外では不認。AUS では内部均質である（peliosis hepatis などではない）。

脾・肝のサイズ増減の違いを考えると、脾腫・肝腫が同一組織学とは言い切れない。別メカニズムでもあり得る(もしそうならば、主治医の #3 肝脾腫症という、肝腫大と脾腫を同一異常と捉えた初期認識は誤りだったことになる)。

脾腫と他の症候の因果関係を考える。

- イ) 脾腫が原因域・他症候は結果域
- ロ) 脾腫は結果域・他症候が原因域
- ハ) 脾腫他症候共に別の何か（原因域）の結果域
- ニ) 脾腫と他症候は 一切無関係

当方の推測はイ。もっとも自然。ロは時制から見ても考えられない。
ハは敢えて持ち出す原因域の何かを想到できない。ニは絶対にありえない。