

2021年9月15日

プライマリケア カンファレンス

公立置賜総合病院 総合診療科

高橋 寛, 高橋 潤, 荒木 有宇介, 李 宇鐘, 木村 謙太

公立置賜総合病院



公立置賜総合病院



病床：496症

医師：121人(研修医 22人)

外来患者数：212,262人/年

入院患者数：9,928人/年

救急車搬送患者数：3,470件/年

症例 71歳女性

【主訴】 発熱, 倦怠感, 皮疹

【現病歴】

2020年11月に両肩痛が出現した。12月に近医整形外科で経過観察されていたが, 翌年1月に朝のこわばりが出現した。抗CCP抗体高値だったため2月からメトトレキサート6 mg/週を開始された。一時内服薬を自己中断したが両膝痛が出現したため4月に再開した。しかし基礎疾患も多く, 生物学的製剤導入目的に5/25に前医を受診。エタネルセプト 25mg皮下注が開始された。

症例 71歳女性

【現病歴】

6/5頃から咽頭痛を自覚し, 37度台の微熱があり。6/8に当院耳鼻科で抗生剤を処方された。6/14に倦怠感を自覚した。6/15にコミナティの2回目接種した(おそらく1回目は5月下旬)。6/16に両前腕, 背部, 臀部, 両膝, 両足首に皮疹が出現し, 6/18に皮疹部の痛みが強くなった。6/19に倦怠感が強く前医に救急搬送されたが意識障害があり当院へ搬送された。精査の結果診断がつかずカロナール錠頓服を処方され帰宅となった。6/20日顔面にも紅斑が出現。6/21に発熱, 倦怠感が強いいため当院ERを受診した。

症例 71歳女性

【既往歴】

2019年4月 虫垂癌手術

2015年, 2014年 Afに対しアブレーション

関節リウマチで近医通院中

【生活歴】

夫と2人暮らし, ADL 自立,

喫煙 : never, 飲酒 : なし,

アレルギー : レボフロキサシン

内服薬

ワーファリン錠 1mg 4T1x 朝

ラベプラゾール錠 10mg 1T1x 朝

ピタバスタチンCa錠 1mg 1T1x 朝

ビソプロロールフマル酸錠 1.5mg 1T1x 朝

ピメノールカプセル 50mg 2C2x 1朝夕

レバミピド錠 100mg 3T3x 毎食後

来院時現症

JCS 0, GCS E4V5M6, **BT 38.5°C**, BP 144/87 mmHg, HR 90 /min, SpO2 94%(ambient)

眼瞼結膜蒼白(-), 眼球結膜黄染(-)

頸部リンパ節腫脹なし, 甲状腺腫なし

胸部：心音整, 心雑音なし

呼吸音左右差なし, 音聴取しない

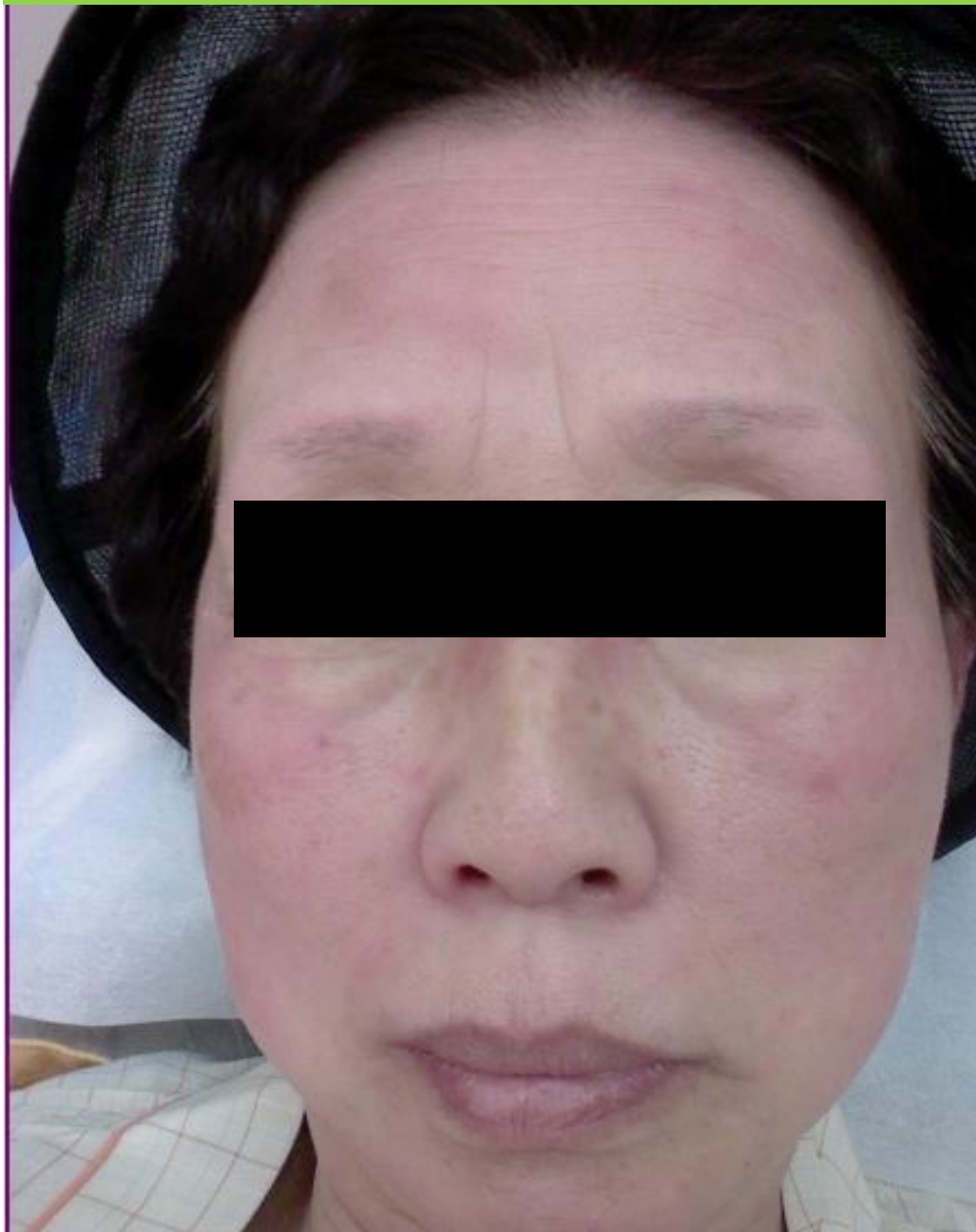
腹部：平坦軟, 腸蠕動音亢進減弱なし

四肢：下腿浮腫(-), 末梢冷感(-)

頬部(蝶形紅斑?), 額に紅斑を認める。

両側前腕・背部・臀部・両膝・両足首に浸潤を触れる紅斑を認める。疼痛あり。

皮疹





何を疑いますか？

検査は何を行いますか？

検体検査

【血算】 WBC 1800 / μ L (Neut 65.1%, Lymph 28.2%, Mo 5.0%, Eosino 1.1%, Baso 0.6%), RBC 262/ μ L, Hb 8.2 g/dL, Hct 25.3%, MCV 96.6 fL, MCH 31.3 pg, MCHC 32.4%, Plt 18.2 万/ μ L

【尿検査】

色調 黄色, 混濁(-), pH 6.5, 比重 1.010, 糖(-), 蛋白(±), ウロビリノーゲン(±), ビリルビン(-), ケトン体(1+), 潜血(-), 亜硝酸塩(-), 白血球(2+), 蛋白半定量 15 mg/dL

採血

【生化学】 TP 6.2 g/dL, Alb 2.7 g/dL, T-bil 0.28 mg/dL, D-bil 0.12 mg/dL, AST 77 U/L, ALT 40 U/L, LD 726 U/L, ALP(IFCC) 184 U/L, ALP 148 U/L, γ -GT 40 U/L, ChE 221 U/L, AMY 82 U/L, CK 109 U/L, UN 17.8 mg/dL, Cre 1.06 mg/dL, eGFR 39.6 mL/min/1.73m², UA 4.3 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4.7 mEq/L, Cl 104 mEq/L, 亜鉛 44 μ g/dL, CRP 1.61 mg/dL, 血糖 92 mg/dL, BNP 18.0 pg/mL, 血沈 1時間値 75 mm, 2時間値 94 mm, 血清鉄 21 μ g/dL, UIBC 211 μ g/dL, TIBC 232 μ g/dL, フェリチン 322.0 ng/dL, FT3 1.89 pg/mL, FT4 0.95 ng/dL, TSH 4.2822 μ IU/mL, HBs抗原 0.00 IU/mL, HCV抗体 0.08 S/CO, RPR定性 0.4, TPLA定性 0.0

【蛋白分画】 ALB 50.4%, α 1 4.1%, α 2 10.0%, β 9.0%, γ 26.5%

CT検査(入院前々日ERでの撮影)

頭部単純CT

頭蓋内に出血なし, 異常吸収域なし, 腫瘍なし, 脳萎縮は年齢相当

体幹部造影CT

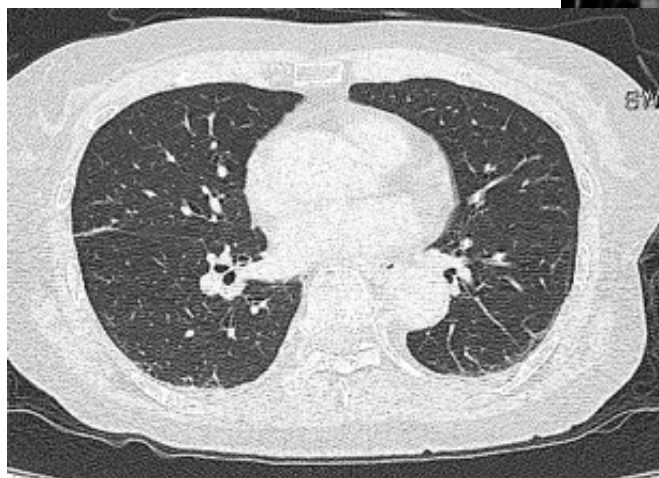
肺に異常影を認めない, 胸水なし

虫垂癌術後, 再発は指摘できない

S状結腸の憩室は著変なし, 急性炎症所見は指摘できない

肝転移なし, 肝脾腫なし, その他腹部臓器に異常を認めない

腹水なし, 主リンパ節なし



Problem List

#1 発熱

#2 全身倦怠感

#3 全身の紅斑

#4 2系統血球減少(WBC低下, 貧血)

#5 腎機能障害, 肝逸脱酵素上昇

入院後の経過

- 入院2日目に臀部, 大腿部の皮疹から皮膚生検を行った(3ヶ所)。

→空胞型接合部皮膚炎の所見

- 入院4日目に生検部の発赤, 熱感, 腫脹あり。尿培養から緑膿菌が検出されていたため, PIPC/TAZ 1回2.25g 1日4回を開始

入院後結果がきた外注検査(途中)

【外注検査】 RF 22 U/mL, CH50 27 U/mL, C3 59 mg/dL, C4 27.2 mg/dL, 抗核抗体 2560倍 (Homogenous型 2560倍), MMP-3 91.4 ng/mL, 抗CCP抗体 8.5 U/mL, PR3-ANCA 0.7 U/mL, MPO-ANCA 0.5 U/mL, 抗Sm抗体 1.0 U/mL, 抗U1-RNP抗体 0.7 U/mL, 抗SS-A抗体 0.5 U/mL, 抗SS-B抗体 0.5 U/mL, 抗ARS抗体 5.0

入院後の経過2

- 入院後から辻褄が合わない発言があるなど明らかに意識レベル低下あり。
- 入院5日目に頭部MRI, 腰椎穿刺(髄液検査)を行った。

検査結果

【頭部MRI】

DWIに異常信号なし。両大脳白質にFLAIR・T2に高信号散在し、陳旧性多発虚血性病変を疑う。出血・腫瘤性病変・水頭症なし、びまん性軽度脳萎縮あり。

【髄液検査】

細胞数 2個 / μ L, 多核球 0, 単核球 5, キサントクロミー(-), 血性(-), TP 27.0 mg/dL, Glu 61 mg/dL, Cl 112.0 mEq/L, HSV-IgG 0.40, HSV-IgM 0.07, VZV-IgG <0.20, VZV-IgM 0.29

SLEではないか？ (米国リウマチ学会の分類基準 1997年版)

<診断基準>

- ① 顔面紅斑
- ② 円板状皮疹
- ③ 光線過敏症
- ④ 口腔内潰瘍 (無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現)
- ⑤ 関節炎 (2 関節以上で非破壊性)
- ⑥ 漿膜炎 (胸膜炎あるいは心膜炎)
- ⑦ 腎病変 (0.5g/日以上持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現)
- ⑧ 神経学的病変 (痙攣発作あるいは精神障害)
- ⑨ 血液学的異常 (溶血性貧血、 $4,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少、 $1,500/\text{mm}^3$ 以下のリンパ球減少又は $10万/\text{mm}^3$ 以下の血小板減少)
- ⑩ 免疫学的異常 (抗 2 本鎖 DNA 抗体陽性、抗 Sm 抗体陽性又は抗リン脂質抗体陽性、抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性)
- ⑪ 抗核抗体陽性

[診断のカテゴリー]

上記項目のうち4項目以上を満たす場合、全身性エリテマトーデスと診断する。

SLEではないか？ (2019年ACR/EULARの新分類)

エントリー基準: 抗核抗体80倍以上 (HEp-2細胞または同等の検査で、過去1度でも陽性であれば、以下の基準を適用する)

SLEよりもそれらしい解釈があれば、各基準を計上しないこと

各基準は、1回以上満たしていれば十分である

SLEに分類されるには、少なくとも、1つ以上の臨床的基準を満たし、かつ合計10点以上である必要がある

各基準は、同時に生じる必要はない

各領域の中においては、最高点数の基準のみが、総得点に計上される

臨床的領域と基準	点	免疫学的領域と基準	点
全身的領域		抗リン脂質抗体領域	
発熱 > 38.3℃	2	抗カルジオリピン抗体 (IgA/G/M) > 40単位または 抗β2GP1抗体 (IgA/G/M) 陽性または ループスアンチコアグラント陽性	2
血液学的領域		補体蛋白領域	
白血球減少症 (4,000/mm ³ 未満)	3	低C3または低C4	3
血小板減少症 (100,000/mm ³ 未満)	4	低C3かつ低C4	4
自己免疫性溶血性貧血	4		
神経精神領域		SLE特異抗体領域	
せん妄	2	抗dsDNA抗体または	
精神病的障害	3	抗Sm抗体	6
けいれん	5		
皮膚粘膜領域			
非瘢痕性脱毛	2		
口腔潰瘍	2		
亜急性皮膚エリテマトーデスまたは円板状ループス	4		
急性皮膚エリテマトーデス (頬部紅斑または紅斑丘疹型ループス)	6		
漿膜炎領域			
胸水または心膜滲出液	5		
急性心膜炎	6		
筋骨格領域			
関節症状: 1) 2つ以上の関節における滑膜炎 (腫脹または関節液貯留) または 2) 2つ以上の関節における圧痛かつ30分以上の朝のこわまり	6		
腎臓領域			
蛋白尿 (>0.5g/24hないしそれに相当する随時尿蛋白クレアチニン比)	4		
腎生検にてクラスⅡ またはⅤのループス腎炎	8		
腎生検にてクラスⅢ またはⅣのループス腎炎	10		

16点

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターHP参照

入院後結果が来た外注検査

【外注検査】 PR3-ANCA 0.7 U/mL, MPO-ANCA 0.5 U/mL, 抗ssDNA-IgG抗体 90.9 U/mL, 抗dsDNA-IgG抗体 4.7 U/mL, 抗Sm抗体 1.0 U/mL, 抗U1-RNP抗体 0.7 U/mL, 抗SS-A抗体 0.5 U/mL, 抗SS-B抗体 0.5 U/mL, 抗ARS抗体 5.0, 可溶性IL-2R 1639 U/mL, β -Dグルカン 10.5 pg/mL

専門医へ相談(金曜日)

- SLEで病状は説明がつく。コロナワクチンで惹起されたのだろうか？
- 意識レベル低下は低Na血症の影響が考えられる
- 神経ループスにしては画像所見に乏しい。
- まずはNaの補正を行い、意識レベルが変化なければ週明けステロイド治療を行いましょう。



入院後の経過3

- Na補正により意識レベルはやや改善したが残存していた。
- 入院15日目に腎臓内科へ転科

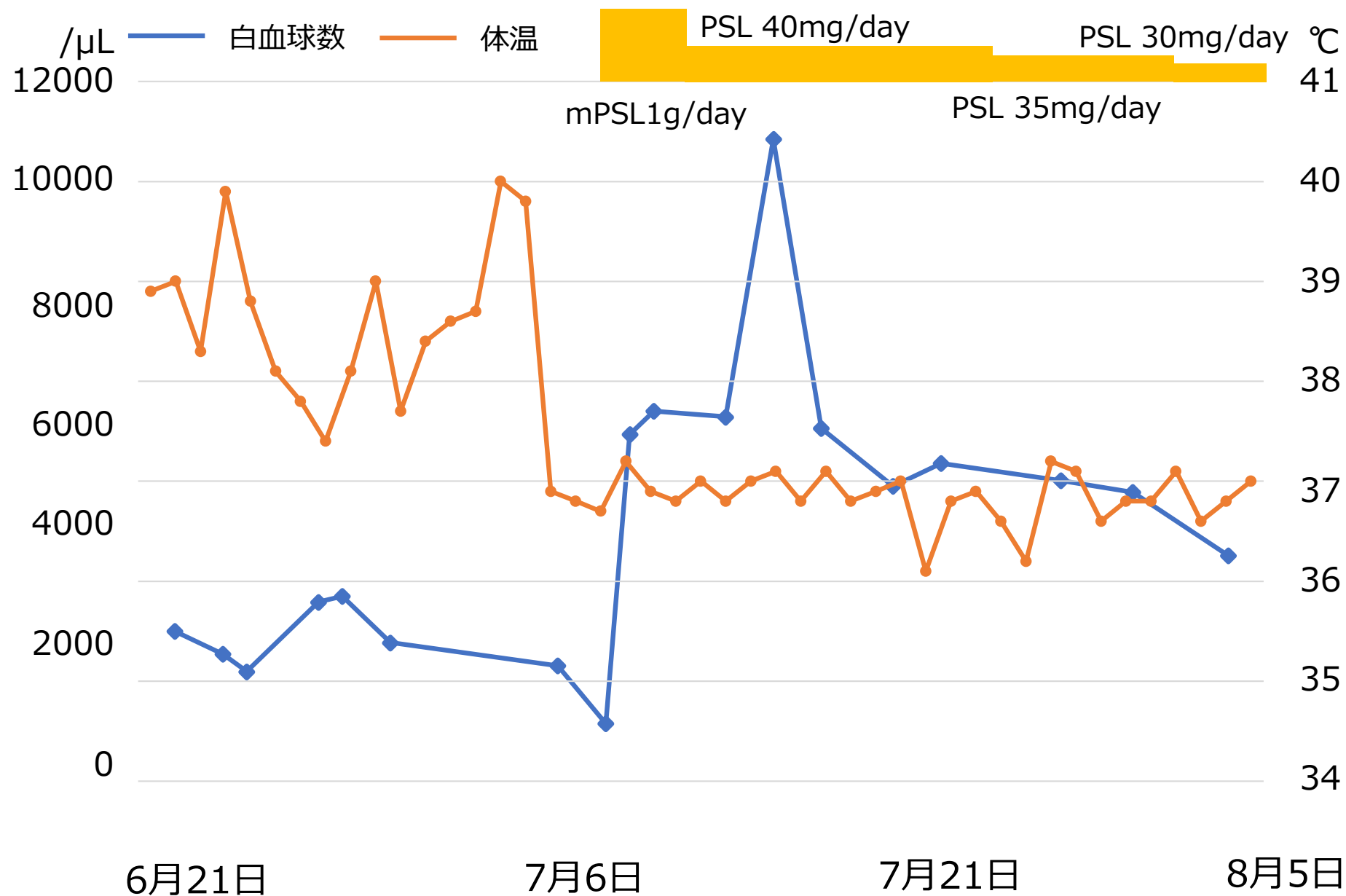
【治療】

入院16-18日目 mPSL 1g/日

入院19日目- PSL 40mg/日(1mg/kg/日)

入院25日目- 拒薬ありPSLを内服から点滴に変更
精神症状(不穏, 徘徊, 拒薬)が強くなり入院26日目に精神科へ転科

経過



考察

薬剤誘発性ループス

- 薬剤誘発性ループス(Drug-induced Lupus : DIL) は薬剤使用後に発症するループス様症候群
- 症状：発熱, 倦怠感, 体重減少, 関節痛, 筋肉痛等
- 原因薬の使用開始から最初の症状が発現するまでの期間は, 1ヶ月～10年以上
- 原因薬の使用中止後に解消する。

DILとの関連が報告されている医薬品

医薬品	リスク
Procainamide	高い
Hydralazine	高い
Quinidine	中等度
isoniazid	低い
Minocycline	低い
Methyldopa	低い
Chlorpromazine	低い
TNF- α 阻害薬	低い/非常に低い
Mesalazine	非常に低い

被疑薬の特定

- ほとんどは被疑薬の使用を中止することで回復する。
- しかし、潜伏期に幅があるため被疑薬の特定が難しい場合がある。
- 中止による症状の改善と再投与による再発しか被疑薬を特定する方法はないが、内臓障害がある場合には推奨されない。

治療

- 一般に中止後数週間以内に症状は改善するが、完全に回復するために1年かかることがある。
- 対症療法としてNSAIDs(関節炎), 外用ステロイド(発疹), 内臓障害に対してステロイド全身投与が使用される場合がある。

新型コロナウイルスは 薬剤誘発性ループスの原因となるのか？

厚生労働省の報告では以下の記載あり。

コミナティ

- 全身性エリテマトーデス 3例
- 抗核抗体増加 2例
- 抗核抗体陽性 1例
- 抗リン脂質抗体陽性 1例

モデルナの報告には記載なし

Take home message

- 原因不明の発熱, 皮疹, 血球減少を見たら SLEを鑑別にあげる。
- 薬剤使用後にSLEが出現する場合には薬剤誘発性ループスを疑う。
- 新型コロナウイルスワクチン接種後に薬剤誘発性ループスが出現するかもしれない。