院内CPC記録
第21回　内科CPC（平成31年3月12日）

症例：90歳代，男性
臨床経過：全身倦怠感出現，近医を定期受診.
起立性低血圧を認め，当院救急搬送時採血にてUN80，Cre10，CRP16，MPO-ANCA300超過，尿中RBC100以上，尿蛋白3+，入院となる.
画像上特記する所見なし，補液のみにて経過観察.
死亡6日前，朝の吸引で血性泡沫状の吸痰．ソル・メドロール投与開始．死亡前日左肺野にもスリガラス陰影が認められSpO2低下，2回の喀血後呼吸停止にて全経過1ヶ月にて死亡.

司　　会	内　科	松本　朋美
症例指導	内　科	松本　朋美
症例担当	研修医	林　　秀行
		太田万由子
病理担当	病理診断科部	笠原　正男

【症　例】90歳代，男性
【主　訴】気分不快
【患者背景】2011年の脳出血発症後から当院神経内科受診歴あり．今回入院時にはイルベサルタン100mg，アムロジピン10mg，トラセミド4mg内服していた．2011年に糖尿病を指摘され内服治療を行っていたが，受診時には内服使用なくても良好にコントロールされていた.
【既往歴】左手首骨折（2018年5月）
【内服薬】ラベプラゾール錠（10）1T1X，イルベサルタン（100）1T1X，アムロジピン（10）1T1X，ルプラック（4）1T1X，アロプリノール（100）1T1X，ミルタザピン錠（15）1T1X，ナフトピジル（50）1T1X，ピコスルファート錠（2.5）1T1X，ゾルピデム（5）1T1X，リンデロンVG軟膏，アセトアミノフェン（200）1錠疼痛時
【家族歴】特記事項なし
【生活歴】喫煙歴：過去に喫煙歴あるが詳細不明.
飲酒歴：ビール1本/日
【現病歴】
2018年9月X日まで体調不良の訴えはなく，自営業の店を1人できりもりしていた.
9月X+1日に悪寒の訴えがあり店を早じまいし，夕食を摂らずに就寝した．数日は家の中を移動することもできていたが，次第に家のベッドで横になって過ごすことが多くなり，トイレ以外は臥床しているようになった．意識は変わらなかったが，食事摂取量は以前の1/3程度となった．発熱や嘔気，嘔吐，咳嗽はなかった．血尿や尿量減少の自覚はなかった.
2018年9月X+19日にかかりつけ病院の定期受診あり．自転車で受診するも気分不快・嘔気出現．1週間続く下痢，起立時の低血圧もあったため補液を施行したが症状の改善なし．補液後は血圧100–120mmHg，脈拍 78回/分，SpO2 88-90％（室内気），呼吸数18回/分，発汗があり．当院紹介受診となった.

〈紹介状から：血液検査　2018年7月〉
血算：WBC 6300/ul，RBC 406× 10^4/ul，Hb 12.0 g/dl，Ht 37.0 %，PLT 25.2×10^4/ul
生化：TP 7.1 g/dl，ALB 3.8 g/dl，AST 19 IU/L，

ALT 101 IU/L，LDH 213 IU/L，　γGTP 33IU/L，BUN 未検，CRE 1.62 mg/dl，CK 57 IU/L，Na 145 mEq/L，K 3.9 mEq/L，Cl 93 mEq/L

【入院時現症】

身長　157.5cm，体重60.0kg

意識：E4V5M6=15　GCS0，体温：36.4℃，血圧：125/51mmHg，脈拍：81回/min整，呼吸数：16回/分，SpO2：96%（室内気）

頭部：眼瞼結膜蒼白・発赤なし，眼球結膜黄染なし・軽度充血あり，角膜輪の白濁あり，口腔内湿潤 治療済み齲歯･欠損歯多数，黄茶色の汚染あり．口唇やや乾燥，顔面皮疹なし，頸部リンパ節触知せず．頸動脈両側雑音あり，外頚静脈臥位で拡張軽度あり．

胸部：左側胸部下部から背側下肺にて吸気時中期から終末にかけてcoarse cracklesあり．

心音整で心尖部にLevineⅢ/Ⅵの高張汎収縮期雑音あり（左側胸部に放散あり）．

3LSBにLevineⅡ/Ⅵのやや低張な漸減性収縮期雑音あり．

腹部：軽度膨隆，蠕動音常にあり，腹部血管雑音なし，軟，圧痛なし，肝濁音界6横指，Traube鼓音，季肋部叩打痛なし，腎触知時痛なし，単径リンパ節触知せず，大腿動脈雑音なし．

橈骨・足背動脈触知良好左右差なし．

四肢・体幹に軽度の圧痕性浮腫あり．

<脳神経学的所見>

脳神経：両側高度難聴あり，その他異常所見なし

運動：MMT full

反射：深部腱反射，上腕二頭筋・上腕三頭筋・腕橈骨筋・膝蓋腱・アキレス腱で正常・左右差なし

病的反射　陰性

感覚：上肢下肢ともに触覚・温痛覚に低下・左右差なし，振動覚は高度難聴のため未検．

協調運動：異常所見なし．

〈心電図（図1)〉HR:89bpm，正常洞調律，左軸変位

〈胸部単純写真（図2)〉肺野清，異常陰影なし

〈胸腹骨盤CT〉

肺野：左肺下葉末梢にスリガラス影あり．両肺全体に気腫性変化散在．

副腎：右30×7mm松葉型，左20×10mm類円形

腎臓：凹凸変形あり，両側正常サイズ：実質

表1　入院時検査所見

＜末梢血液検査＞	BUN 86.7mg/dl	β2M(S) 16.90
WBC 1470/μl	CRE 10.37mg/dl	PR3-ANCA 3.4U/mL
RBC 337×10⁴/μl	eGFR	MPO-ANCA 300.0U/mL
Hgb 10.0g/dl	CK 29IU/L	＜凝固検査＞
Hct 30.9%	Na 137.4mEq/L	PT-INR 1.06
PLT 32.8×10⁴/μl	K 4.0mEq/L	APTT 28sec
＜生化学検査＞	Cl 100.4mEq/L	＜尿検査＞
TP 6.0g/dl	Ca 8.2mg/dl	比重 1.005
ALB 2.4g/dl	IP 5.5mg/dl	pH 5.0
TB 0.3mg/dl	プロカルシトニン 0.814ng/ml	蛋白(3+)
AST 12IU/L	BS 169mg/dl	潜血 (3+)
ALT 8IU/L	CRP 18.43mg/dl	赤血球U100
LDH 185IU/L	IgA 332mg/dl	変形赤血球＜2%
ALP 224IU/L	IgM 72mg/dl	白血球10～19
GTP 25IU/L	IgG 1238mg/dl	硝子円柱1～9



図1　心電図
HR:89bpm，正常洞調律，左軸変位

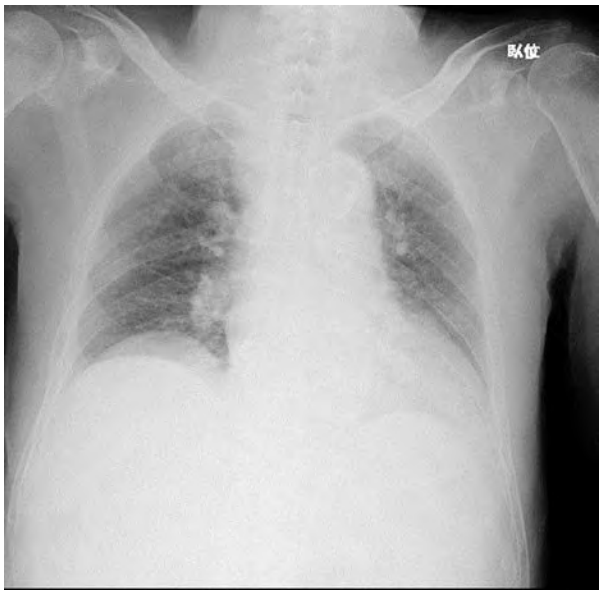


図2　胸部単純写真
肺野清，異常陰影なし

表2　検査経過

	1病日	2病日	3病日	4病日	6病日	7病日	8病日	9病日	10病日	11病日	12病日
WBC(/ul)	10470	9040	7800	8330		9520	11624	7700	9350	11970	16240
Hb(g/dl)	10	9.9	9.3	9.5		8.6	7.5	6.5	7.1	6.6	7.1
Plt(10^4/ul)	32.8	31.3	27.2	24.5		21.5	19.1	17.5	20･8	23.7	27.2
血沈(mm/h)	84	74	ー								26
BUN(mg/dl)	87.7	87.5	91	85.5		67	62.7	69.1	81.1	93.9	105.8
Cre(mg/dl)	10.37	10.46	10.7	10.16		8.93	8･26	8.05	8	7.86	7.73
CRP(mg/dl)	18.43	16.16	15.73	11.99		13.44	20.26	29.92	16.47	9.27	6.35
NTproBNP(pg/ml)										16942	27550
尿中RBC(HPF)	>100	>100	＞100		>100	>100	＞100	50-99	>100	>100	＞100
変形RBC(%)	2%	<1%				3%	＜1%	<1%			＜1%
MPO-ANCA(U/ml)	>300					283.1		>300	>300		＞300
抗GBM抗体(U/ml)								<2.0			

20mm前後　石灰化なし，両腎に多発腎嚢包あり．胆嚢：腫大あり，壁肥厚なし　胆管：閉塞起点なし．

IVC：6mm

前立腺：36x30mm，軽度腫大・周囲の脂肪織濃度上昇あり．

〈痰培養〉培養陰性

〈尿培養〉未検

〈血液培養〉4本中4本陽性

嫌気ボトル16h Enterococcus faecalis，好気ボトル27h Staphylococcus epidermidis MRS

嫌気ボトル14h Clostridium perfringens，好気ボトル27h Staphylococcus epidermidis MRS

〈便培養〉キャンピロバクター培養：陰性

【入院後検査】

〈心エコー　第1病日〉

IVST11mm　PWT 10mm　LVDd/LVDs 42mm/23mm　AODd20mmEF 77%（Techolz法　）　IVC 17mm　呼吸性変動（+）

左房・右房拡大なし，左室・右室拡大なし

左心室全体　LV contraction normal

MR（-），MS（-），AR（-），AS（-），TR（-），PR（-），Vegetaion（-）

〈Gaシンチ　第6病日〉

右肺・右腎・肝・両膝・両手・両足関節にも軽度集積有り．

〈便潜血2回法　第10病日〉2回ともに陰性

【入院後経過】

第1病日救急外来受診時，BUN86.7mg/dl，Cre10.37mg/dlであった．かかりつけでの2018年7月の採血でCre 1.3mg/dlであることから急性腎不全と考えた．原因としてBUN/Cre 8.36，尿中Cre/血清Cre：10.1，尿中Na 54.3mEq/L，FENa3.5%から腎性腎不全診断．尿タンパク・尿潜血陽性であること，採血上炎症反応高値であり，赤沈亢進していることなどから急速進行性腎炎症候群の可能性が高いと判断．またMPO-ANCA陽性であったことからANCA関連血管炎による腎障害が疑われた．障害部位は糸球体と間質であることが考えられた．また1週間継続する下痢，起立性低血圧，IVCの虚脱が見られたことから腎前性腎不全の合併もあると判断した．血管炎と考えた場合には治療はステロイドパルスになるが，積極的に治療を行っていく場合，入院時の腎機能を考えると透析導入が必要不可欠であると考えられた．家族に透析導入の可否を確認したが，はっきりした回答は得られなかった．また入院時の血液培養で陽性となっており菌血症の可能性も否定できないことと障害臓器が腎のみであり透析導入で対応できること，患者が超高齢で副作用の懸念もあったことからステロイドパルスは行わず，補液のみで経過観察とした．その後の経過では補液のみでBUN 69.1mg/dl，Cre 8.05mg/dlにまで改善が見られたため，腎前性腎不全の合併があったと判断した．

高CRP血症に関しては入院時の身体所見，単純CT検査（図3）では明かな感染臓器を認めなかったため，第1病日では抗生剤は開始せずに経過観察としたが，第2病日に救急外来で提出の血液培養4本中2本からGPC連鎖球菌検出との報告あり．心雑音があることも踏まえて，感染

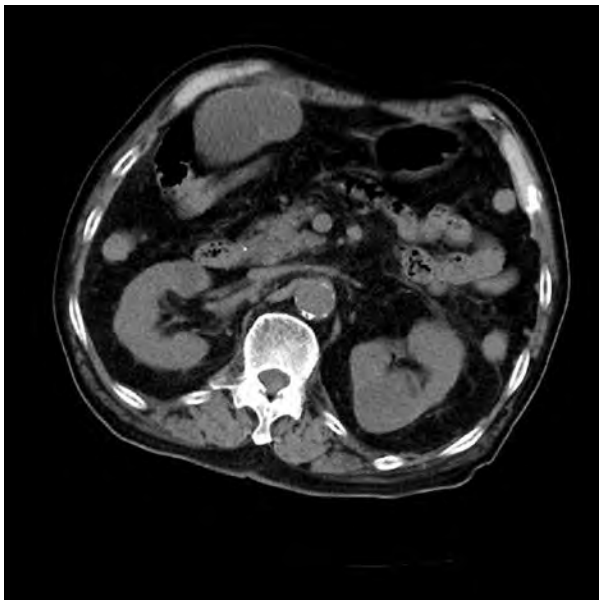


図3　胸腹骨盤CT
両腎ともに正常サイズ



図4　Gaシンチ
右腎に軽度集積を認める.

性心内膜炎の可能性を考慮し，CEZ2g/24hで開始とした．同日GPCはEnterococcus faecalisとClostridium perfringens陽性との報告あり．経胸壁心エコーでも明かなVegetationは認めず，心内膜炎の可能性は低いと判断．抗生剤はABPC/SBT3g+CLDM600mg/q8hrに変更した．第3病日前立腺が触診上やや熱感あり．尿検査で膿尿あるも円柱陰性であったことからも下部尿路感染症が疑われ，入院時の単純CT検査で前立腺の肥大と周囲の毛羽立ちあり，血中PSA 11.95ng/mlから菌血症の原因として前立腺炎が疑われた．抗生剤はABPC/SBT3g＋CLDM600mg/q8hrを10日間継続とした．膿尿の改善は見られたものの投与後もPSA 10.27 ng/mlと改善が乏しく，尿路感染が存在していた可能性は否定できないが，後日提出した尿培養（第9病日提出）では培養陰性で最終的には菌血症自体がコンタミネーションであった可能性もあると判断した.

第5病日より緑～茶色泥状便が1日3回ほど出現．抗生剤投与していたこともあり，CD toxin含めた細菌検査施行するも，全て陰性．経過観察とした.

第6病日炎症臓器の検索目的でGaシンチ施行（図4）．右肺・右腎・肝・両膝・両手・両足関節にも軽度集積有り.

第8病日朝より39度の発熱あり，SpO2 80％（室内気）で酸素投与開始．血液ガス分析（3L投与下）ではPH 7.499，PCO2 27.8 mmHg，PO2 37 mmHg，HCO3 21.5 mmol/L．吸痰で泡沫状のピンクから赤色痰の吸引あり．胸部単純写真（図5）では右肺に濃厚陰影出現あり．喀痰のグラム染色では細菌を認めず，RBC 2-3/HPFであり肺胞出血と判断．抗GBM抗体は＜2.0U/mlと陰性であり，抗基底膜抗体病は考え難く，肺胞出血と急性腎不全，MPO-ANCA陽性であることからANCA関連血管炎と診断．同日家族と面談を行い，mPSL500mg/日3日間で開始とした．このときには家族から透析の希望も伝えられた.

また入院時のCTで確認された左下肺の網状影，下痢に関しても血管炎の一症状の可能性があると考えられた.

第9病日Hb6.5であり2単位輸血．同日の胸部単純写真では右ほぼ全肺野で透過性低下し，胸部単純CT（図6）においても内部に一部air bronchogramを伴う濃厚影を認めた.

第10病日でステロイドパルス終了．採血では輸血後であるもののHb7.1と軽度の上昇のみしか認めず，肺胞出血は継続しているものと考えられた.



図5　胸部単純写真
右肺野がびまん性に透過性低下



図6　胸部CT
右肺野にair bronchogramを伴う濃厚影あり

第11病日からPSL50mg/day内服に切り換えた．第12病日朝方よりSpO2 70%台と呼吸状態悪化あり．7時30分よりネイザルハイフロー（60L）開始し，一時SpO2 85-90%で安定するものの再度SpO2 70%台に低下し，肺胞出血が継続していることが示唆された．患者の呼吸苦の訴えが強く，症状緩和の目的でモルヒネ持続注射開始．肺胞出血抑制目的でCPAP装着・ボスミン吸入開始とした．新規の肺胞出血も継続している状況ではRituximabや血漿交換療法の適応となるも，年齢を考慮すると適応外と判断した．

第13病日5時10分に看護師から心拍数20回/分との連絡あり，担当医が訪室するとすでに心拍なく，呼吸停止していることを確認．6時5分死亡確認となった．

【臨床領域からの考察】

入院後の検査で急速性進行性糸球体腎炎と診断．MPO-ANCA陽性であったことから，ANCA関連血管炎と診断した．検査所見で変形赤血球が正常範囲内であり，急速進行性糸球体腎炎としてはやや非典型的な所見だったが，入院期間中の尿検査で，尿比重が1.010程度で濃縮されていなかったことにより変形赤血球が出現しなかったと考えられた．本症例では入院後に肺胞出血も出現したため，ステロイドパルス療法を施行したが，病勢コントロールはつかず，最終的な直接死因は肺胞出血による呼吸不全と考えられた．

【病理解剖の目的】

①病理所見での糸球体病変と間質での血管炎の所見の有無
②びまん性肺胞傷害の程度
③本症例の死因

病理解剖組織学的診断

病理番号：2018-9　剖検者：笠原正男，桑原一彦，松本朋美，林　秀行，太田万由子，岡本香織

（胸腹部臓器）

【主病変】

1. 前立腺癌中分化腺癌+前立腺肥大，潜伏癌
   転移：なし
2. MPO-ANCA関連血管炎，顕微鏡的多発性血管炎型
   1）半月体性糸球体腎炎（130g，130g）
   2）肺内毛細血管炎による肺胞内新鮮出血，全葉（1000g，1030g）
   ＊血清学的に抗基底膜抗体は陰性，抗GBM病は否定的
   ＊動脈硬化性腎症の合併が存在し腎間質性腎炎の鑑別困難

【副病変】

1. 橋本病
2. 動脈硬化症（膵周囲，腎，頸，冠）
3. 動脈硬化性腎症
4. 大腸憩室症
5. 陳旧性心筋梗塞+心肥大（460g，左心室壁2.2cm，右心室壁1.8cm，中隔2.0cm）
6. 膵管の拡張
7. 骨髄過形成
8. 老人性色素斑（頸部から腹部瀰漫性）
9. 陰嚢水腫

【直接死因】

MPO-ANCA関連顕微鏡的多発性血管炎にて招聘された肺出血による呼吸不全

【症例に対する考察】

剖検は3時間40分後に施行．外景一般では胸部から腹部にかけ瀰漫性に老人性色素斑が散在，他に陰嚢水腫が認められる．

肺は重量が1000g，1300gと重く全葉とも肉眼的には肝臓様の高度を呈し弾力性は消失し，色調は暗黒調で，組織所見は全肺葉とも新鮮或いはやや陳旧化した出血が肺胞腔内に充満する肺胞内出血が認められる．他に右側下葉と左側上葉に間質の軽度の線維化を伴う肺胞中隔にフィブリン滲出が見られ，細気管支内に血液の貯留が認められた．直接死因はこの肺出血である．ANCA関連の病変とすると多発性顕微鏡的血管炎を考慮しなければならない．

何故に惹起されるのであろうか．ANCAをプライミングされた好中球は組織障害性活性酸素を遊離，さらに脱顆粒を起こし細胞融解性酵素を遊離し血管障害を惹起すると指摘されている．（Jannette，Falk）.インフルエンザウイルス感染も同様の現象が観察されるがその機序も同様と推察されている．肺（1000g，1300g）の重量の増加は出血によるものである．以上，肺は肺胞中隔の細動脈炎及び毛細血管炎に起因し，その結果内皮細胞障害を惹起し所謂DAD様障害から出血に至ったと考察した．なお肺胞貪食細胞の活性化は検索されなかった．

腎臓の重量は左右とも130gで軽度萎縮性，表面は粗大顆粒状で大豆大の嚢胞が検索される．組織所見は弓状動脈から小葉間動脈にわたって硬化性変化がみられ間質の線維化とリンパ球浸潤にthyroid-like appearanceを呈する尿細管が見られる．この所見は動脈硬化性腎症が指摘されそれらを背景に90%の糸球体に線維細胞性半月体形成を主体とする半月体が検索され，一部メサンギウム内に滲出と極少数の糸球体にメサンギウム細胞の増生とフィブリン滲出も認められ半月体糸球体腎炎と診断される．腎臓はANCA値が300超過を考慮しANCA関連半月体糸球体腎炎と腎動脈硬化の所見であり，主要検査としてCRP（13.44~29.92）と高値，MPO-ANCA（300↑），尿蛋白（＋），血尿（＋），Chest Xスリガラス異常陰影，血清クレアチニン（8.93～10.46）高値，BUN（67.0～93.9）高値である事から，壊死性血管炎，血管周囲の細胞浸潤等は明らかでないが肺と腎の病態か

ら多発性顕微鏡的血管炎の組織像と言える．臨床的に抗基底膜抗体が陰性とのことを考慮し抗腎基底膜病，即ちGoodpasture syndrome は否定される．

直接死因は肺出血即ち肺胞内出血による拡散障害と細気管支内血液貯留による拘束性障害とによる呼吸不全である．

甲状腺に明らかなリンパ濾胞の形成は見られないがリンパ球・形質細胞の浸潤と甲状腺濾胞上皮の崩壊をともなうHurthle cellが示唆される所見が検索され橋本病と診断される．バセドウ病は認められない．橋本病はサイログロブリンや濾胞上皮のミクロゾームに対する自己抗体が証明され，甲状腺組織T細胞活性化による末梢血T細胞からγインタフェロンの産生が濾胞細胞にHLA-DR抗原が惹起される．その結果サプレッサーT細胞機能の低下も加わり甲状腺内のヘルパーT細胞を活性化し，細胞障害性を呈する自己免疫疾患である．このメカニズムとANCA獲得のプライミングとが同一レベルで解析可能かは今後の研究に委ねなければならない．

他に，中動脈として腎，頸動脈に硬化が，大動脈に粥状動脈硬化症と臓器内動脈硬化は腎臓と膵臓とに検索されそれらはいずれも年齢相当の病変である．その結果生じた心肥大と陳旧性心筋梗塞が検索された．

剖検後潜在性前立腺癌が認められたが転移は検索されない．

本症例のMPO-ANCAの形成機序は明らかでないが，半月体糸球体腎炎と肺出血の合併はしばしば報告される．腎臓では糸球体メサンギウム内の毛細血管，肺では肺胞間質の毛細血管レベルにて惹起される病態で好中球の組織障害性活性酸素，細胞融解性酵素の遊離が腎，肺の毛細血管に選択的に障害を及ぼす機序の検討は今後の問題として挙げておきたい．

半月体糸球体腎炎の予後因子として①高年齢者②血清クレアチン値は高値③半月体形成や硬化性糸球体の割合が多い④間質細胞浸潤，線維化の介在がある等が指摘されているが本症例では①から④すべてが認められ，直接死は肺出血であるが腎に関しても予後不良が指摘される．

他に多発性大腸憩室が検索され，現在多発する憩室症を大腸憩室病と称するが何れも真性型でそのpathogenesisは加齢が考慮されている．

【病理解剖並びに組織学的所見】

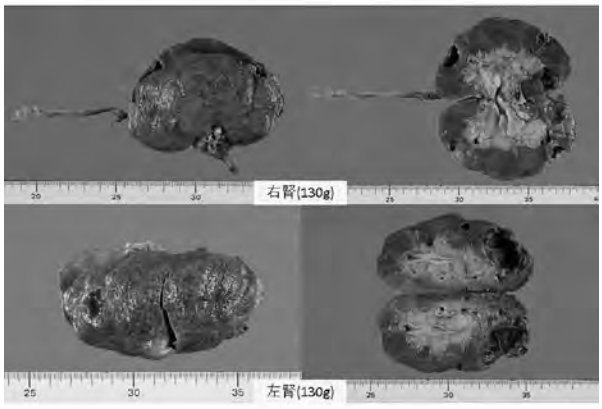


図7　半月体性糸球体腎炎の肉眼所見

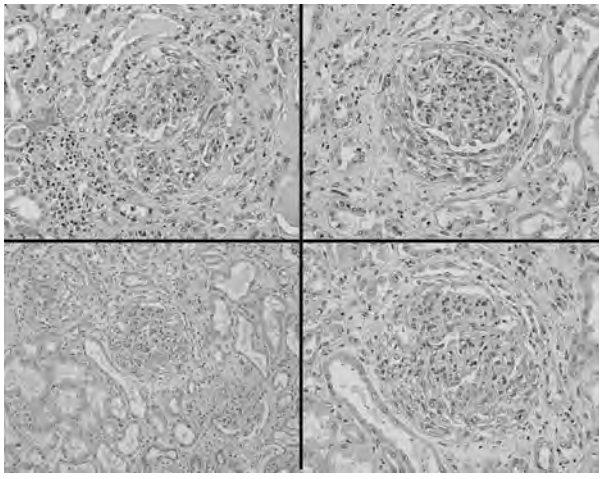


図8　半月体性糸球体腎炎の糸球体像（HE染色　左上・右×400 左下×200）

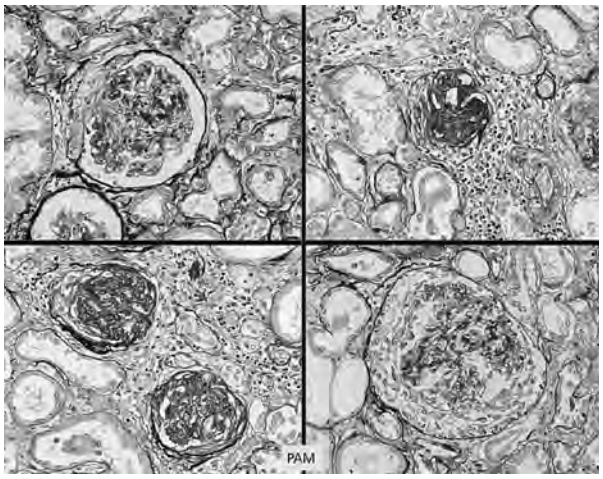


図9　半月体性糸球体腎炎のPAM染色像（×400）

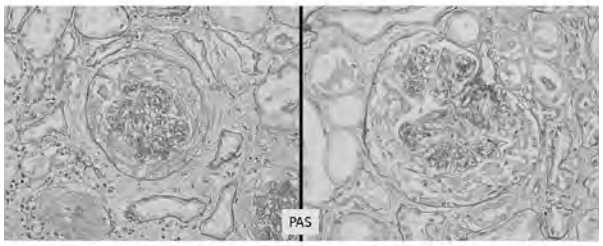


図10　半月体性糸球体腎炎のPAS染色像（×400）

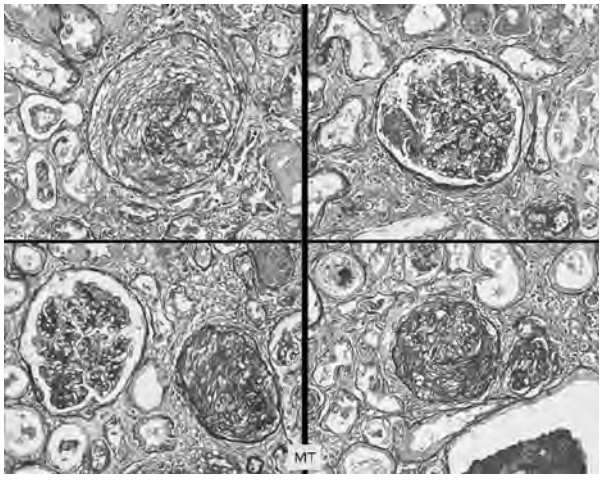


図11　半月体性糸球体腎炎のマッソントリクローム染色像（×400）

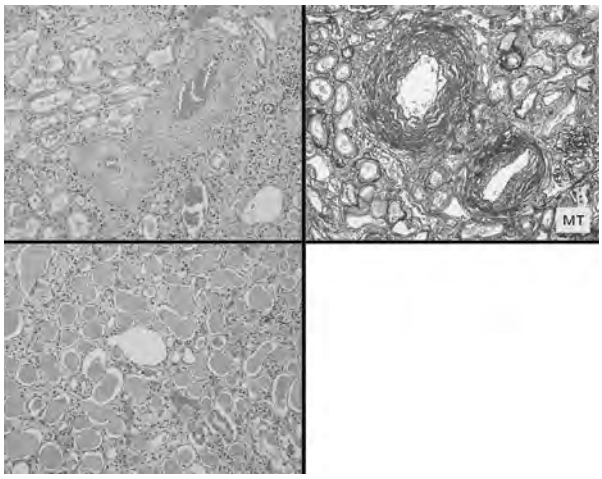


図12　半月体性糸球体腎炎に見られた小葉動脈硬化症と甲状腺様萎縮性尿管（左HE染色　×200　右マッソントリクローム染色　×200）

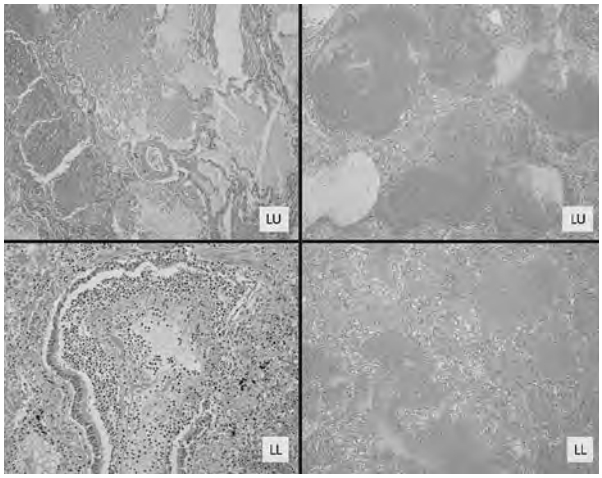


図13　左上･右:肺うっ血･出血(HE染色　×100)　左下:気管支肺炎像（HE染色　×200）

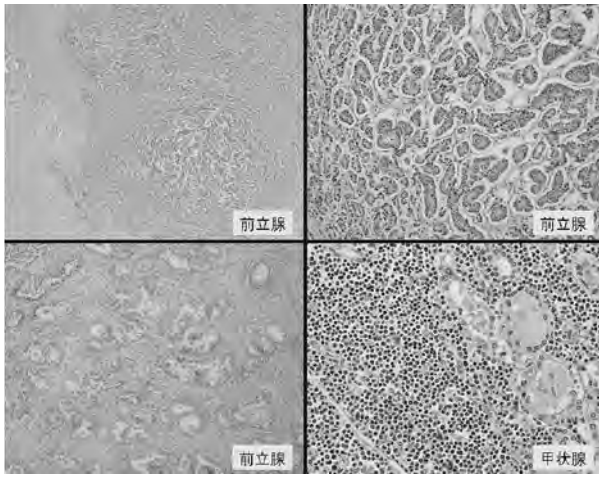


図13　左･右上:前立腺癌（HE染色　左上×100　左下･右上×200）
右下：甲状腺橋本病（HE染色　×400）

本症例に関連する考察について下記の如く図示する.

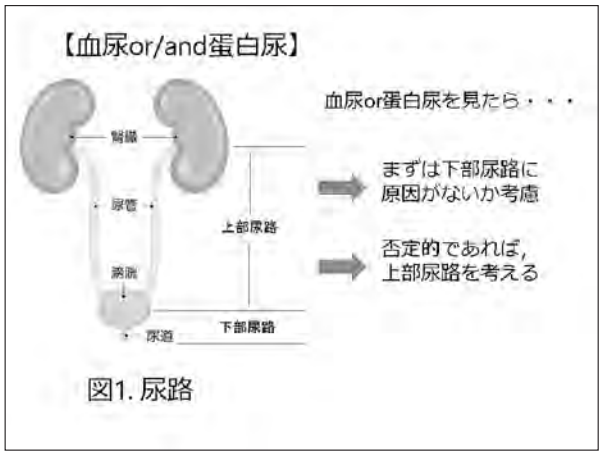


図1. 尿路

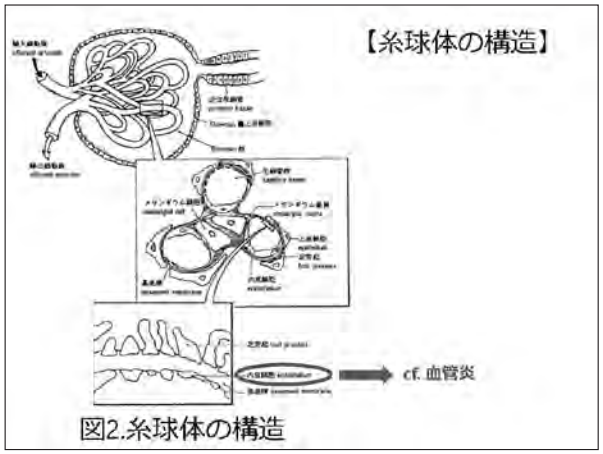


図2.糸球体の構造

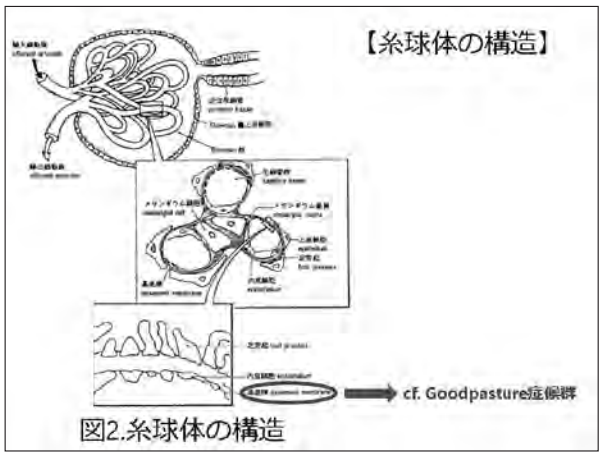


図2.糸球体の構造

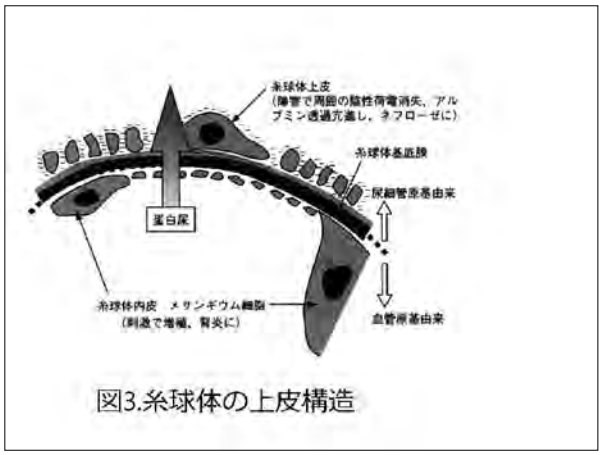


図3.糸球体の上皮構造

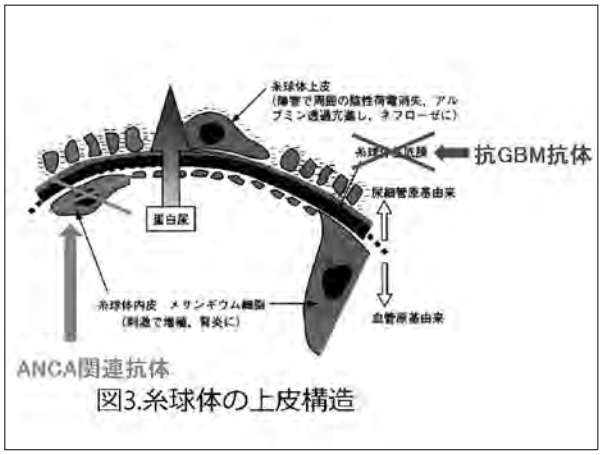


図3.糸球体の上皮構造

表1. 本症例で認められた所見

	陽性	陰性
臨床症状	発熱・労眠的血尿・浮腫 全身倦怠感・尿量減少・高血圧	腰痛・多尿
血液所見	Cre↑, BUN↑, 血沈↑ MPO-ANCA抗体	抗GBM抗体
尿所見	血尿・蛋白尿 変形赤血球	尿中β2ミクログロブリン 尿中NAG

【変形赤血球】
原因は解明されていないが，以下の機序が考えられている[1]
①基底膜を通過する際の変形
②nephronの各部位で異なる浸透圧の変化に曝されること
③炎症性細胞からの酵素による損傷

1)Roth S Rennar E, Rathert P. Microscopic hematuria: advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. J Urol 146:686-684, 1991

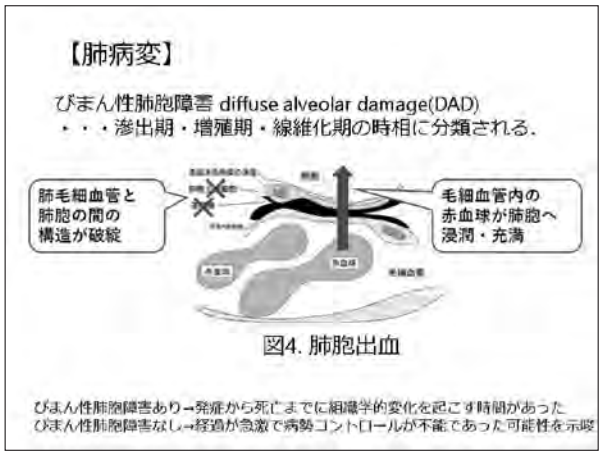
表1. 本症例で認められた所見

	陽性	陰性
臨床症状	発熱・労眠的血尿・浮腫 全身倦怠感・尿量減少・高血圧	腰痛・多尿
血液所見	Cre↑, BUN↑, 血沈↑ MPO-ANCA抗体	抗GBM抗体
尿所見	血尿・蛋白尿 変形赤血球	尿中β2ミクログロブリン 尿中NAG

・変形赤血球(+)
・MPO-ANCA抗体陽性

糸球体の毛細血管の壁構造が破壊されている可能性が考慮される.

MPO-ANCA抗体陽性であり，ANCA関連血管炎による糸球体内皮障害を考慮．間質への炎症細胞浸潤も出現しうる.





（担当研修医　林　秀行・太田万由子）