

院内CPC記録 第134回 CPC（平成26年11月25日）

症例：90歳代，男性

臨床経過：顔色不良，呼吸状態悪化，低血圧，末梢冷感等が認められ救急外来受診。白血球21800，PLT2.6万，CRP19.89，尿路感染，DICの疑いにて入院。下肢のチアノーゼが徐々に進行壊死に陥る。7病日黄疸顕著，心拍数減少，尿量減少，呼吸不全出現，全経過20日にて死亡。

司 会	内 科	池 上 良
症例指導	内 科	松本 拓也
症例担当	研修医	梶 兼太郎
		水谷 百絵
病理担当	病理診断科部	笠原 正男

【症 例】90歳代，男性

【主 訴】“SpO₂低下”

【現病歴】＜施設職員より聴取＞

1988年から特別養護老人ホーム入所中で，入所時よりアルコール性肝硬変の指摘あり。

2014年9月上旬から紙パンツに付着する程度の血尿が出現し，翌日には排尿時痛も自覚したが，さらに翌日には消失。この日から左足の膝下からの痛みを訴えるようになった。肉眼的変化なし。

4日後敬老会があったが「今日は行くのやめとく。起きるのが大変だ。」と本人が訴えた為，参加せずベッド上で過ごしていた。この日まで紙パンツで対応していたが，腕や足に力が入らず本人の協力が得られなくなってしまったためオムツ着用開始し，寝た切りの状態となった。食欲は低下し，シュークリーム半分とみかん一切れのみ摂取。

5日後午前2時の見回りでは一は一息をしていることに施設職員が気づき，氷枕で対応。（そのときのバイタルサイン 体温37.8度，血圧155/86mmHg，脈拍109回/分）。同日10時に看護師の診察を受けると，発語では一は一息が上がってしまい，呼吸苦しさを訴えた。安静で症状改善したため安静を指示され経過観察となった

（そのときのバイタルサイン 体温36.6度，血圧162/95mmHg，脈拍70回/分，SpO₂ 86%（室内気））。

その後も労作時の喘鳴のみで特に感冒症状がなかったため様子を見ていた。

6日後ほぼベッド上で過ごしていた。右膝下の全体的な痛みを訴え始め，両足底の変色を確認。末梢冷感もあった。

7日後深夜1時の見回りで呼吸状態が悪化（このときのバイタルサイン 血圧91/41mmHg，SpO₂ 91%（室内気））して末梢循環不全もみられたため家族に報告し，家族の希望から救急要請し，当院救急外来を受診することとなった。来院時，右下肢痛あり。

【既往歴】右視床脳梗塞（1998年 既に指摘あり），高血圧症（入所時内服加療なし），入所以前から完全右脚ブロックの指摘あり。

【手術歴】両側鼠径ヘルニア術後（1999年5月），左白内障術後（2001年4月）

【内服薬】

きたざわ内科処方

アスパラカリウム1g/包2包，サアミオン5mg3錠，ランソプラゾール15mg1錠，ミカルデイス20mg1錠，アロプリノール100mg1錠，ユベラ100mg3錠，マグラックス330mg3錠，ラックビー1g/包3包

【生活歴】喫煙歴：入所後はなし，飲酒歴：入所後は年に数回楽しむ程度の飲酒

【アレルギー】なし

【家族歴】不明

【ADL】介護保険 要介護3，認知症なし，移動施設内伝い歩き，長距離車椅子，食事 自立，排泄 尿瓶・紙パンツ使用

【過去の資料】

<腎エコー 2010年5月中旬>

腎臓 右) 腫大 縦径 121mm×横径 67mm×前後径 67mm，多嚢胞腎，大小多数の嚢胞（最大径 16mm）

腎臓 左) 腫大 縦径 103mm×横径 52mm，多嚢胞腎，大小多数の嚢胞（最大径 19mm）

<血液検査>表1参照

<LDHアイソザイム 2011年3月初旬>

LDH1 25%，LDH2 34%，LDH3 21%，LDH4 11%，LDH5 9%

<ALPアイソザイム 2011年3月初旬>

ALP1 4%，ALP2 55%，ALP3 34%，ALP5 7%

【入院時現症】身長155cm，体重53kg，GCS E4V5M6=15，体温36.7℃，血圧119/57mmHg，脈拍56/min不整，SpO2 98%（酸素5Lマスク），RR：42/min

頭顔頸部)眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし，頸静脈怒張なし，口腔内乾燥あり

胸部) 肺 吸気呼気ともにwheezes聴取，呼気

終末にcrackles聴取，左右差なし，心リズム不整（regularly-irregular）・明らかな心雑音聴取せず（腹部）平坦かつ軟，腸蠕動音聴取，右側腹部に軽度の圧痛あり，筋性防御や反跳痛なし

背部) CVA叩打痛なし，脊柱叩打痛なし

四肢)末梢冷感あり，末梢チアノーゼあり（CRT>2秒），下腿浮腫なし，右下肢自発痛あり，両下腿に網状紫斑あり（右>左），両足背動脈・膝窩動脈触知不良，両大腿動脈触知可，両橈骨動脈触知可

直腸診) 下痢便，肛門周囲に発赤あり，黒色便なし

【入院時検査所見】

<血液検査>表2参照

<尿検査>表2参照

<胸部単純写真（図1）>

心胸郭比62.4%，両側CPA dull，肺野に明らかな浸潤影なし，左第2弓・右第1弓・右第4弓突出あり

気管支が分岐部より口側で右に偏位，縦隔拡大，大動脈と心臓のシルエットサイン陽性

<心電図（図2）>

77bpm，完全右脚ブロック，右軸偏位，軽度QT延長（QTc=0.477）

<CT（図3）>

胸部) 両肺全体に気腫性変化と間質影の増強あり，左気管支分岐部に2cm大のリンパ節腫大あり，右S10領域限局性の無気肺あり，両側軽度胸水貯

表1 過去の資料検査所見

<末梢血液検査>	TB 0.4mg/dl	HbA1c 6.5%
WBC 13610/ μ l	AST 12IU/L	PCT 0.802ng/ml
stab 4.0%	ALT 8IU/L	CRP 17.06mg/dl
seg 88.0%	LDH 264IU/L	<真菌検査>
lymph 3.0%	ALP 164IU/L	Aspergillus抗原:
mono 5.0%	LAP 48IU/L	1.0>0.5
RBC 258 $\times 10^4$ / μ l	BUN 28.5mg/dl	クリプトコッカス抗原:
Hgb 8.0g/dl	CRE 1.86mg/dl	陰性
Hct 25.7%	UA 5.0mg/dl	<尿検査>
PLT 23.0 $\times 10^4$ / μ l	TG 90mg/dl	比重 1.019
<凝固検査>	HDL-C 64mg/dl	pH 6.0
PT-INR 1.02	LDL-C 85mg/dl	蛋白 169mg/g・Cr
APTT 30sec	CK 60IU/L	RBC 5-9/HPF
FNG 1055mg/dl	Na 139.6mEq/L	WBC 100以上/HPF
FDP 15 μ g/ml	K 4.8mEq/L	細菌 (3+)
D-Dimer 6.9 μ g/ml	Cl 103.8mEq/L	
<生化学検査>	Ca 8.0mg/dl	
TP 5.3g/dl	IP 2.2mg/dl	
ALB 2.2g/dl	BS 174mg/dl	

表2 入院時検査所見

<末梢血液検査>	LDH 385IU/L	<血液ガス>
WBC 21880/ μ l	LAP 67IU/L	(酸素5Lマスク)
Hgb 17.3g/dl	γ -GTP 41IU/L	pH 7.435
Hct 54.8%	BUN 113.1mg/dl	PCO2 18.9mmHg
PLT 2.6 $\times 10^4$ / μ l	CRE 4.39mg/dl	PO2 103.0mmHg
<凝固検査>	UA 7.9mg/dl	HCO3 12.5mmHg
PT-INR 1.21	TG 90mg/dl	Lac 5.9mmol/L
APTT 45sec	CK 359IU/L	<尿検査>
FNG 354mg/dl	Glu 115mg/dl	比重 1.010
FDP 297 μ g/ml	Na 134.4mEq/L	pH 5.5
<生化学検査>	K 6.0mEq/L	蛋白 (3+)
TP 6.1g/dl	Cl 103.4mEq/L	潜血 (3+)
TB 2.5mg/dl	Ca 8.1mg/dl	白血球 (3+)
DB 1.4mg/dl	IP 3.1mg/dl	細菌 (3+)
AST 50IU/L	CRP 19.89mg/dl	
ALT 23IU/L		



図1 胸部単純写真

心胸郭比：62.4%， 両側CPA dull， 肺野に明らかな浸潤影なし
 気管支が分岐部より口側で右に偏位， 縦隔拡大， 大動脈と心臓のシルエットサイン陽性
 左第2弓・右第1弓・右第4弓突出あり

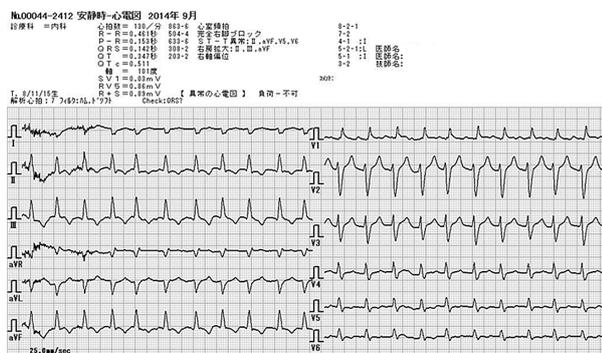


図2 心電図

77bpm， 完全右脚ブロック， 右軸偏位， 軽度QT延長 (QTc=0.477)

留， 心拡大あり

腹部) 両側腎臓に多発嚢胞を認め， 一部やや高吸収域を示し， 出血成分を疑う， 両腎臓の腫大とその周囲の脂肪織の上昇を認める (右>左)， 胆石あり， 脂肪肝あり， 膀胱内尿道バルーン留置されており膀胱内部に出血性成分を認める

【入院後の経過】 入院当日 (9月中旬) からMEPN0.5g/日と外液2本と維持液2本を投与開始。

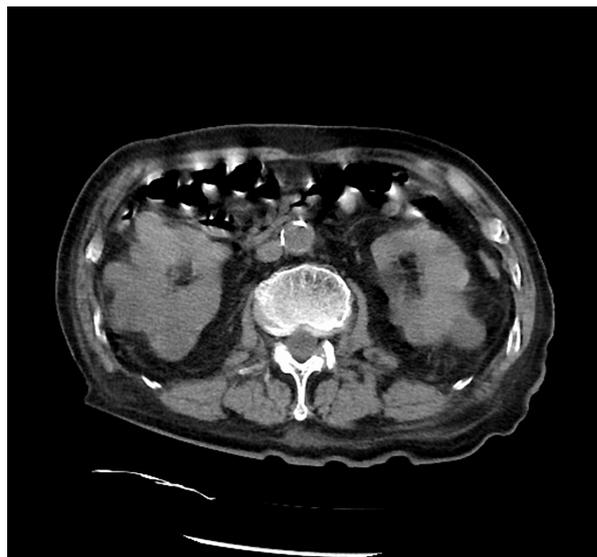


図3 胸腹部CT

腹部： 両側腎臓に多発嚢胞を認め， 一部やや高吸収域を示し， 出血成分を疑う
 両腎臓の腫大とその周囲の脂肪織の上昇を認める (右>左)
 胆石あり， 脂肪肝あり
 膀胱内尿道バルーン留置されており膀胱内部に出血性成分を認める

入院後SpO2 96-98% (2Lカヌラ) と呼吸状態は安定。しかし， 同日21時頃突然モニタ上に心室頻拍 (VT) が出現し， その後30秒程洞停止となった。このとき脈も呼吸も確認できず眼球が上転した状態だったが洞停止解除後， 自然に回復。血ガス再検するもK 5.4mEq/L。第2病日中間報告で血液培養4本中4本に大腸菌が検出されたため抗生剤をCTR 1g2回/日に変更。同日も長くても30秒程度の洞停止が何度か出現 (9/16 VT 1回， 洞停止1回， 9/17VT 1回， 洞停止2回) したが第3病日以降は出現なし。第2病日より右下肢は膝下全体に水疱を形成し， 皮膚剥離して常時浸出液が流出し， 指先は黒色変化している状態で体交や触れるだけでも疼痛を訴えていた。洗浄とユーパスタ処置開始。第2病日の血液検査でWBC 24650/ μ l， CRP 17.88mg/dl， 尿量は400ml/日程度で増えない状態が続いた。第7病日の血液検査でWBC 20800/ μ l， CRP 12.11mg/dl， T-Bil 8.8mg/dl， D-Bil 7.0mg/dl， AST 93IU/l， ALT 50IU/lと上昇を認めたため抗生剤をABPC 2g2回/日に変更。両下肢の疼痛はアセトアミノフェンを使用しても

コントロールがつかなかったため同日からモルヒネ持続皮下注開始。第8病日から意識レベルが低下 (E2V3M5) し、チェーンストークス様呼吸が出現 (休止10秒程度)。第9病日腹部エコー検査を実施し、両腎臓の腫大を確認。明らかな嚢胞感染を示唆する所見や膿瘍形成は認められず、同日さらに意識レベルが低下 (E2V1-2M4) し、第11病日から収縮期血圧90mmHg台に低下し、第13病日0時45分永眠された。

【臨床領域からの考察】本症例は膀胱炎症状が先行し、尿路感染症に至り大腸菌による重症敗血症を引き起こした1例である。血流を介して全身に広がった大腸菌のlipopolysaccharideが単球、マクロファージ、好中球に認識され、Toll-like receptorを介してTNF- α などのメディエータの産生と遊離を促進し、広範な血管内皮細胞障害を引き起こされ、その合併症として腎不全、黄疸、不整脈、DICを認めたと考えられる。

直接ビリルビン優位の黄疸に関しては、類洞の血管内皮細胞が障害されたことによる肝細胞中ビリルビンの類洞内への流出と、大腸菌エンドトキシンが原因のトランスポーター機能異常のため毛細胆管に流出できなくなった直接ビリルビンの類洞内への逆流の二つの病態が重なったものと考えられる。ALPなどの胆道逸脱酵素の大きな上昇を認めないことから、胆汁うっ滞はきたしていないと推察される。

不整脈に関しては、発作時心電図が右脚ブロックを示すレート130/分前後のwide QRS

tachycardiaであり、左室起源のVTと考えられるが、もともとの完全右脚ブロックに発作性上室性頻拍を合併している可能性も否定はできない。しかし、別の発作時の心電図で、QRS波形の異なるwide QRS tachycardiaが記録されているため、リエントリーが原因のVTではないかと考えられる。VT発作が入院直後の2日間のみで認められたのは、敗血症に伴う高カテコラミン血症がVTを誘発し、抗生剤投与により体内の炎症反応が低下した3日目以降では出現しなかったのではないかと推察した。

さらに、動脈硬化性変化があったところにカテコラミン過剰分泌とDICによる過凝固が加わり、大血管に血栓を形成し、右下肢にのみ進行性の壊死を引き起こしたと考えられる。

本症例は感受性のある抗生剤で点滴加療を行っていたにも関わらず死亡の転帰をたどったが、高齢であり、これ以上の治療は望めなかったと考えられる。しかし、敗血症に伴う臓器合併症の多様性について学ぶ上で非常に良い教訓となった一例である。今後の診断・治療に生かしていきたい。

【病理解剖の目的】

- 1) 尿路感染症の首座
- 2) 敗血症の原因
- 3) 直接死因の検索
- 4) 右下肢壊死の詳細

以上の目的で病理解剖を依頼した。

病理解剖組織学的診断

病理番号：2014-9 剖検者：笠原正男，松本拓也，伊賀崎翔太，後藤 務

(胸腹部臓器)

【主病変】

1. 膿瘍形成を伴う両側性多発性腎嚢胞
(右側680g, 19×9×6cm, 左側180g, 18×9×6cm)

[常染色体優性遺伝性嚢胞腎, 成人型, Type III, 16染色体短腕PKD-1 遺伝子]

2. 敗血症
 - 1) 大腸菌 (腎膿瘍)
 - 2) 両側下肢. 右側腹部, 表皮の出血性壊死, 剥離状態
 - 3) 感染脾 (40g)
 - 4) 骨髓過形成傾向
 - 5) 多発性血栓症, 器質化 (右心室, 右心耳),

右総腸骨動脈

【副病変】

1. 老人性肺気腫 (810g,700g)
2. アルコール性肝硬変症 (700g) + 黄疸
3. 全身動脈硬化症
4. 粥状大動脈硬化症
5. 前立腺結節性肥大
6. 心肥大 (400g, 左心室壁2.0cm, 中隔2.0cm, 右心室壁1.8cm)
7. 胸水 (300ml, 10ml)
8. 食道憩室, 中部位

【直接死因】

両側多発性腎嚢胞に合併した腎膿瘍が誘因となった敗血症による多臓器不全(腎臓, 肺, 肝臓, 心臓)である。

【考察】

剖検時検索希望事項：①直接死因の解明②高ビリルビン血症の原因。

病理解剖は33時間後に施行された。

病理解剖組織所見の結果と考察：

外見一般, 両側下腿の皮膚は暗紫色に変色し表皮剥離し易い状態で潰瘍・出血等はなく, 同様の皮膚所見が右側腹部にも検索された。剖検にて大動脈に粥状硬化症と右総腸骨動脈にアテローム形成を伴う粥状硬化症があり血栓形成が認められた。血栓は右心耳と器質化血栓が右心室に存在した。以上からこの一連の多発性血栓症は動脈硬化症のみでなく敗血症に起因することが示唆される。敗血症は生前の検索で大腸菌が尿路感染症及び血液から証明され下腿の皮膚変化を敗血症によるDICとして捉えられている。敗血症の責任臓器は両側性多発性腎嚢胞に感染した腎膿瘍が指摘される。剖検右腎は著明な腎膿瘍で重量680g大きさ19×9×6cmと腫大し基礎疾患とし左右の多発性腎嚢胞が形成されている。嚢胞内膿瘍は右側に著明で, それにより腎組織の崩壊がみられる。左側は尿細管間質を中心として多発性に膿瘍が形成している。右側剖検腎尿管組織内にグラム陽性球菌のコロニーが検索された。敗血症の波及臓器とし感染脾, 骨髄の細胞増多, 前述の如き多発性

血栓症が挙げられる。高ビリルビン血症(黄疸)の原因として示唆される病態は肝硬変症が指摘される。肝硬変としては肉眼的には不明瞭であるが組織的には大型結節で間質線維の幅は狭く, 炎症性細胞浸潤は認められない。肝細胞の大型空胞変性と肝細胞の腫大がみられることからアルコール性, 栄養障害性型が疑われるが臨床的には特養ホームに入室生活中なので過去の詳細な生活状態に関しては不明である。ここでの所見は検索されず末期に生じた心不全による肝臓内の循環異常が示唆される。ここでアルコール性肝硬変について考察を加えると一般的に進行した典型的病態は偽小葉が小型を中心にて間質線維の幅が広い。本症例ではむしろ偽小葉は大型化し間質線維の幅が狭い。それら線維化にbridging formationが形成されている事から肝硬変と診断され, 肝細胞の肥大, 柵状配列の乱れから肝細胞の再生状態が示唆される。そこで臨床情報の重要性が指摘されるが組織的所見からはアルコール性肝硬変の再生期が推測される。このような状態で高ビリルビン血症の発症機序の考察を試みるとアルコール性肝硬変では肝細胞内で抱合型(直接), 非抱合型ビリルビン(間接)が増加する。したがって胆汁鬱滞・胆汁塞栓等は認められない。本症例では肝細胞の再生と同時に肝細胞でのビリルビン産生の亢進と共に心不全による虚血性変化が加わり肝細胞膜の透過性亢進が生じ抱合型ビリルビンの排出亢進状態となり高ビリルビン血症が誘発されたものと推察される。ビリルビンの鬱滞やクッパ細胞の活性化等は検索されない。

直接死因に関しては多発性腎嚢胞に感染が加わり腎膿瘍が発症, 敗血症を招き, 多発性血栓が右側心耳, 心室内に形成され, 肝臓・脾臓・骨髄等に鬱血が検索された事で右心不全にて死亡したものと結論した。

右腎

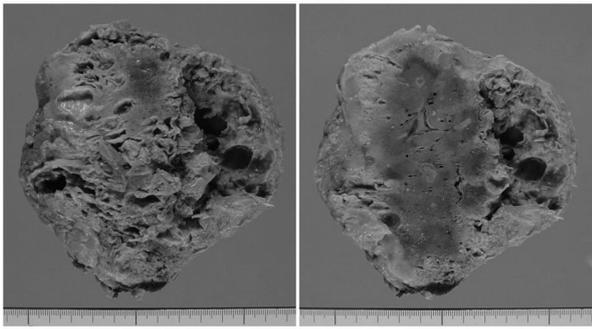


図4 右腎臓肉眼眼像
右膿瘍を合併する多発性腎嚢胞 (680g)

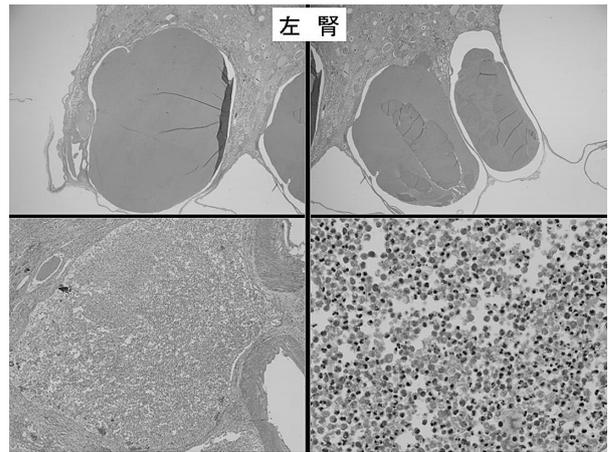


図7 左腎膿瘍と多発性腎嚢胞
(HE染色 上: ×12.5, 左下: ×100, 右下: ×200)

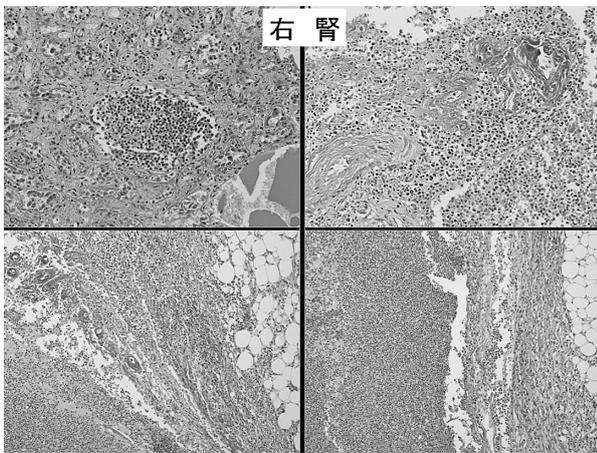


図5 腎嚢胞と化膿性腎炎 (HE染色 ×100)



肝(700g)

図8 肝臓肉眼眼像 鬱血肝

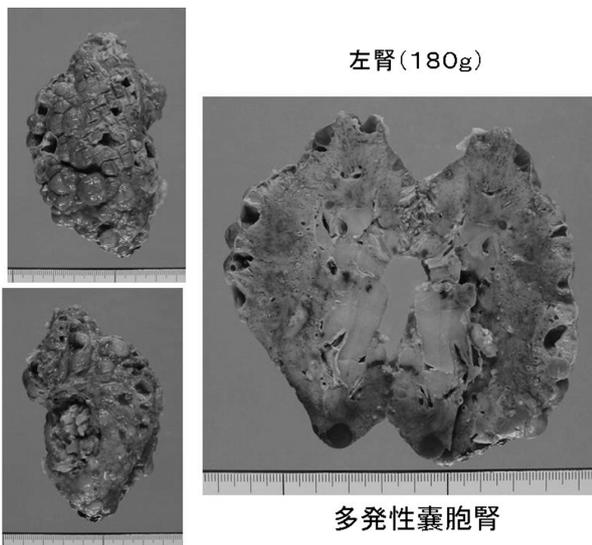


図6 左腎臓肉眼眼像

左腎(180g)

多発性嚢胞腎

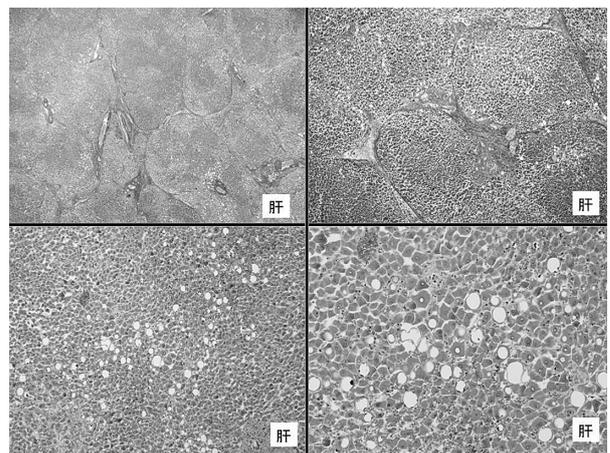
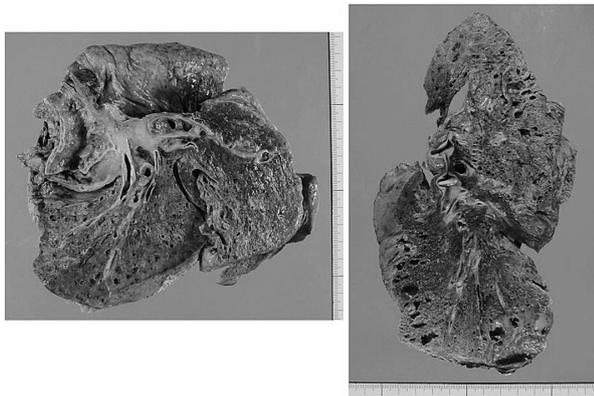


図9 肝の脂肪変性と肝硬変症
(上: マッソントリクロム染色 左上×100, 右上×200, 下: HE染色 左下×100, 右下×200)



右肺 (700g) 左肺 (810g)

図10 両肺肉眼像 肺鬱血・水腫

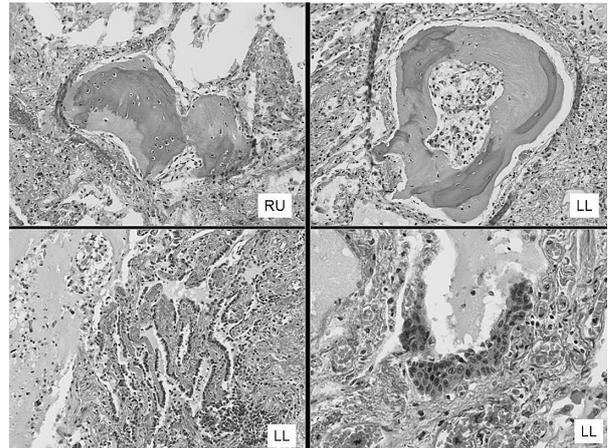


図13 肺の骨及び気管支上皮化生 (HE染色 上, 左下×100, 右下: ×200)

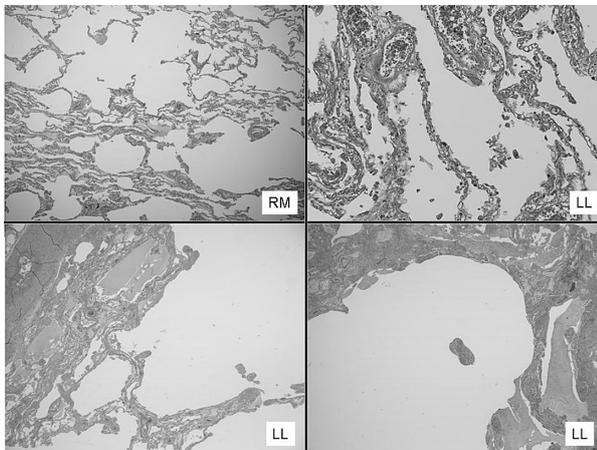


図11 肺気腫 (左上, 下: HE染色×100, 右上: EVG染色×100)

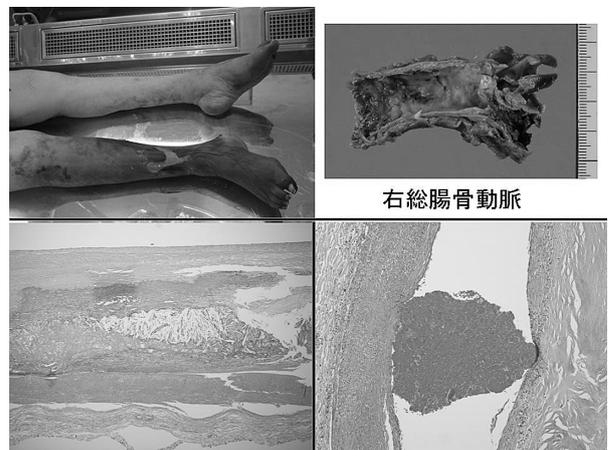


図14 下肢の出血性壊死と動脈血栓 (下: HE染色 ×100)

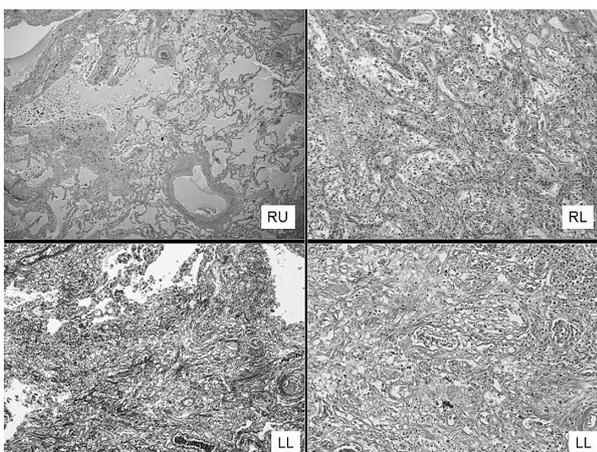


図12 肺鬱血・水腫と線維化 (上: HE染色×100, 左下: マッソントリクローム染色×100, 右下: EVG染色×100)

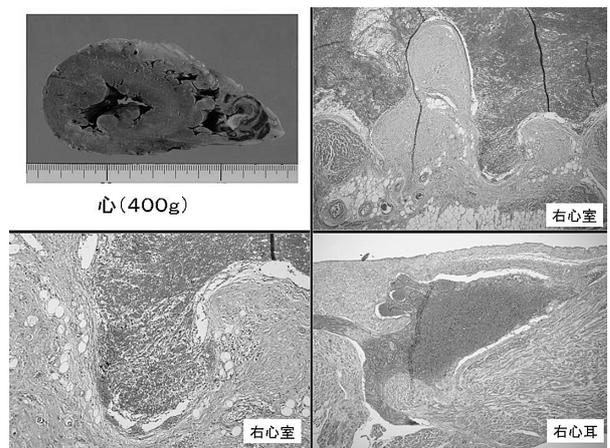


図15 心臓の肉眼所見と多発性血栓 (HE染色 ×100)

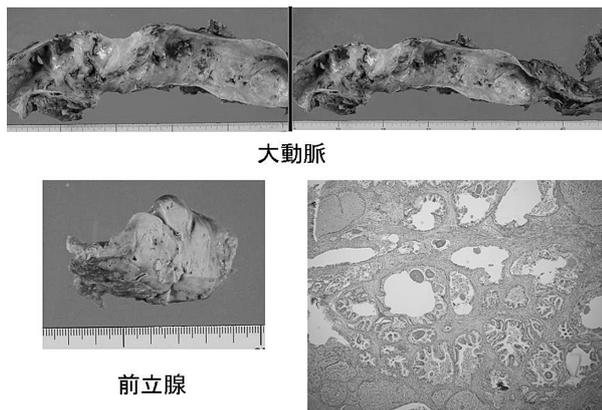


図16 粥状大動脈硬化症と前立腺結節性肥大 (右下: HE染色×100)

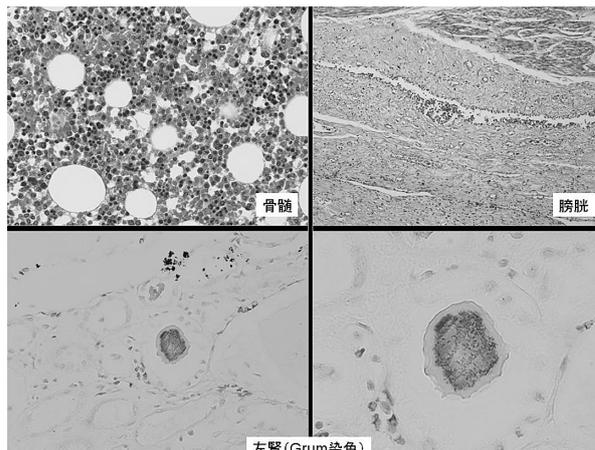


図17 組織像

左上: 骨髄の過形成 (HE染色×200)
 右上: 膀胱炎 (HE染色×100)
 下: 腎臓のグラム陽性桿菌叢 (グラム染色×200)

本症例との関連事項について下記の如く図示する.

#1 アルコール性肝硬変

- ▶ 1988年(施設入所)以前の飲酒量は不明。入所後からは年に数回飲酒するのみ。
- ▶ Child-Pugh分類
 2003年4月 Grade A-B
 2014年5月 Grade A-B
- ▶ 2014年9月16日 腹部CT
 肝臓のCT値低下と辺縁の鈍化あり。
 明らかな側副血行路の形成はなし。
- ▶ 臨床から脂肪肝を認めるが肝硬変かは不明。

常染色体優性多発性嚢胞腎

- ▶ 病因: 常染色体優性遺伝
 PKD-1遺伝子もしくはPKD-2遺伝子異常
- ▶ 疫学: 3,000-7,000人に1人、人種差・男女差なし
- ▶ 臨床症状: 30-40歳代まで無症状
 腹部不快感、血尿、尿路感染症、高血圧症、腹部腫瘤
 血清クレアチニン上昇
 →70歳までに末期腎不全になるのは約60%
- ▶ 腎外症状: 高血圧症、頭蓋内動脈瘤、心臓弁膜症
 肝嚢胞、大腸憩室、鼠径ヘルニア・腹壁ヘルニア

#2 多発腎嚢胞

- ▶ いつから腎嚢胞が存在するか不明。
- ▶ 2014年9月16日 腹部CT
 →両腎の皮質優位に多発する嚢胞あり。
- ▶ 腎機能
 →2003年~2008年 正常範囲内
 2008年5月以降CRE 1点台前半を推移
- ▶ GFR
 →2003年 70前後
 2008年 60弱
 2014年 40弱
- ▶ 緩徐進行性の腎障害あり。

常染色体優性多発性嚢胞腎

- ▶ 診断基準:
- ▶ ①家族内発症が確認されている場合
 .超音波断層像で両腎に各々3個以上もしくはCT、MRIでは両腎に嚢胞が各々5個以上
- ▶ ②家族内発症が確認されていない場合
 15歳以下ではCT、MRIまたは超音波断層像で両腎に嚢胞が各々3個以上確認され、以下の疾患が除外される場合
 16歳以上ではCT、MRIまたは超音波断層像で両腎に嚢胞が各々5個以上確認され、以下の疾患が除外される場合

常染色体優性多発性嚢胞腎

- ※除外すべき疾患
 - 多発性単純性腎嚢胞
 - 尿管管性アシドーシス
 - 多嚢胞腎(多嚢胞性異型性腎)
 - 多房性単純性腎嚢胞
 - 髓質嚢胞性疾患(若年ネフロン癆)
 - 多嚢胞化萎縮腎(後天性嚢胞性腎疾患)
 - 常染色体劣性多発性嚢胞腎

6

#4 敗血症

- 病理

障害臓器を剖検すると、ごく微細な壊死や血栓しかなく、アポトーシスはリンパ器官や消化管に限局している。また、患者が回復すれば臓器機能は正常化することが多い。これらは、重症敗血症の臓器障害は基本的に生化学的であり、形態学的ではないことを示唆している。
- 合併症

重症敗血症には、血管内皮細胞障害をベースとした様々な合併症が存在する。本症例でも、複数の臓器合併症が引き起こされ、多彩な症状を呈したと考えられる。

7

#3 急性腎盂腎炎

- 94歳
- 初発症状: 血尿、排尿時痛
- 尿検査: 膿尿
- 腹部CT: 両腎増の腫大(右>左)、周囲脂肪織濃度上昇
- 尿・血液培養: 大腸菌
- 以上から、膀胱炎から上行性に腎臓実質へ大腸菌が感染したと考えられる。臨床所見上、腎実質感染のみだったのか、そこから嚢胞感染を引き起こしたか指摘できず。

6

#4 敗血症 ~合併症~

- 皮膚: 足趾の変色の原因は?

低血圧やDICを伴う敗血症では、先端チアノーゼや末梢組織の虚血性壊死が四肢の指に起こりやすいとされており、本症例の足趾の変色もそれに当てはまると考えられる。しかし、それだけでは右下肢の中～大動脈レベルの血行不良を説明できない。詳しい考察はProblem #5で行う。
- 腎臓: 腎機能障害の原因は?

血管透過性亢進や低アルブミン血症に伴う循環血液量減少による腎前性腎不全と、毛細血管障害が原因の急性尿管管壊死による腎性腎不全が重なった病態と考えられる。

10

#4 敗血症

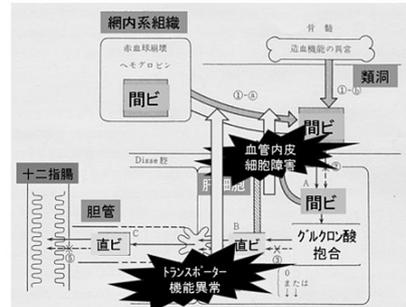
- 定義

近年発表されたSurviving Sepsis Campaign Guidelines (SSCG)2012 では、「感染症が証明もしくは疑われる」状態で、炎症・循環動態異常・臓器障害・組織灌流低下を反映する項目を複数満たすことにより敗血症と診断されるものとされている。重症敗血症とは、「敗血症にこれに起因する臓器障害や組織低灌流が加わったもの」、敗血症性ショックは、「適切な輸液蘇生を行っても低血圧が持続する場合」としている。

7

#4 敗血症 ~合併症~

- 肝臓: 黄疸(直接ビリルビン優位)の原因は?



11

#4 敗血症

- 病態生理
 - ① 組織の食細胞が微生物の分子構造を感知
 - ② サイトカインなどの生体分子が産生・遊離
 - ③ 血管内皮細胞において、TNF- α などの刺激は好中球の血管内皮への接着や、サイトカイン、凝固促進分子、血小板活性化因子、一酸化窒素、その他のメディエータの産生・遊離を促進し、抗菌力を活性化する。
 - ④ その一方で、血管透過性亢進、血栓形成傾向、血管拡張が促進される



広範な血管内皮細胞障害は多臓器不全の原因となる。

8

#4 敗血症 ~合併症~

- 本症例は大腸菌を起因菌とする敗血症であり、
- ① 類洞の血管内皮細胞障害が原因の肝細胞中ビリルビンの類洞内への流出
 - ② 大腸菌エンドトキシンによるトランスポーター機能異常が原因の直接ビリルビンの類洞内への逆流
- 上記2つの病態が重なったものと考えられる。
- 胆道逸脱酵素の大きな上昇を認めないことから、胆汁うっ滞はきたしていないと考えられる。

12

#4 敗血症 ～合併症～

■ 心臓：心室頻拍・洞停止の原因は？

敗血症では、上室性頻拍や心房細動などの不整脈がしばしば観察されるが、その発生機序や治療については現在も不明な点が多いとされている。

心室頻拍の発生機序として、①異常自動能、②triggered activity (撃発活動)、③リエントリーがある。それぞれに様々な原因があるが、共通する原因の一つがカテコラミン過剰状態である。

カテコラミンは心筋細胞の α および β 受容体に結合し、電気生理学的変化をもたらし、頻脈性不整脈の発生を促進する。

12

#5 下肢痛

- 9月11日左下肢痛、9月15日右下肢痛
- 来院時、両足の変色と右下肢の疼痛あり

動脈内腔の狭小化+カテコラミン過剰分泌による末梢血管収縮
+DICによる過凝固状態

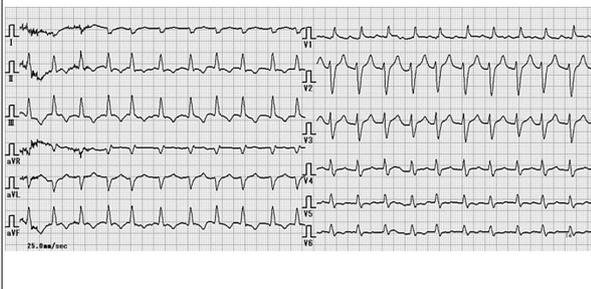
- 両足底動脈より末梢動脈の閉塞
- 右下肢の疼痛と変色のみ進行性に悪化
- 総腸骨動脈より末梢の動脈の閉塞

13

(担当研修医：梶兼太郎・水谷百絵)

#4 敗血症 ～合併症～

頻拍発作時時の心電図



#4 敗血症 ～合併症～

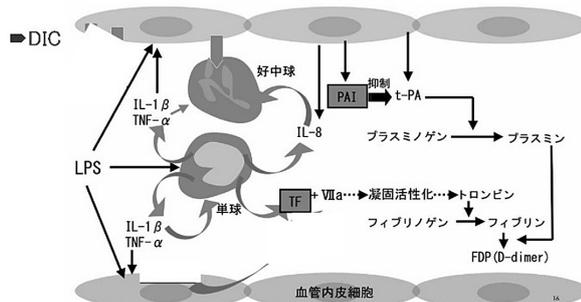
本症例では、入院直後の2日間のみ、30秒以上続くこともある頻拍発作とそれに続いて起こる30秒以内の洞停止を認めた。



敗血症に伴う高カテコラミン血症がVTを誘発し、抗生剤投与により体内の炎症反応が低下した3日目以降では出現しなかったのではないかと考える。

15

#4 敗血症(多臓器障害)



第17回 内科CPC (平成27年3月11日)

症例：40歳代 女性

臨床経過：長期に渉って自己判断にて経口避妊薬を使用中，下肢の浮腫，疼痛を訴え入院．治療効果なく肺血栓塞栓症による呼吸不全にて死亡．

司 会	循環器内科	阪部 優夫
症例指導	循環器内科	吉岡 良造
症例担当	研修医	石田航太郎
		明神 聡介
病理担当	病理診断科部	笠原 正男

【症 例】40歳代，女性

【主 訴】呼吸苦

【現病歴】以前より不正性器出血あり，婦人科開業医にて検査（詳細不明）はしたが，悪性腫瘍は否定的で経口避妊薬を飲んで対応するくらいしかないと言われた．その後は自己判断にてインターネットの通販で購入した経口避妊薬を数年前から内服していた．

2013年5月頃から左下肢の浮腫及び左下肢疼痛のため，近医受診され貧血指摘及び下肢DVT疑われ当院血管外科受診勧められるも受診はしなかった．下肢の疼痛と浮腫に対しては自己判断で市販の弾性ストッキングを履いて対処していた．その後，徐々に体動時に呼吸苦を感じるようになり，歩行時の右下腿の疼痛も出現してきた．

2013年7月下旬ころから咳嗽が出現し呼吸苦が増悪．嘔吐によって食事摂取も困難となり再度近医受診，2013年7月30日当院救急搬送された．

【既往歴】喘息（定期通院なし，10年前に1年間通院歴あり）

不正性器出血（確定診断なし，自己判断で経口避妊薬購入し内服）

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】アレルギー：食事（-）薬物（-）

飲酒歴：なし 喫煙歴：20-40本/日

内服薬：経口避妊薬

（詳細不明．ネットで購入し数年前から内服）

【ADL】自立

【入院時身体所見】

Vital 身長160cm，体重96kg，BMI37.5，血圧162/93mmHg，心拍数109/分，体温36.9℃，SpO₂ 96%（室内気），呼吸数24/分．

頭頸部：眼瞼結膜蒼白，眼球結膜黄染なし，甲状腺腫大なし，頸部リンパ節触知せず，頸静脈怒脹なし．胸部：心音Ⅱp亢進，呼吸音清，左右差なし．腹部：平坦・軟，腸蠕動音正常，疼痛なし，圧痛なし，肝脾触知せず．四肢：両側下腿から足背にかけて浮腫著明（左>右），左下腿に把握痛，大腿動脈・足背動脈触知可．その他 不正性器出血あり．

【入院時検査所見】表1参照

【心電図（図1）】HR 106bpm，sinus tachycardia，右軸偏位，Ⅱ誘導のP波の先鋭化，V1-V3のT波陰転化．

表1 入院時検査所見

<末梢血液検査>	AST 19IU/L	<凝固異常因子>
WBC 6440 μ l	ALT 14IU/L	AT-Ⅲ 85%
Hgb 7.8g/dl	LDH 283IU/L	Protein C 83
PLT $30.2 \times 10^4 / \mu$ l	ALP 159IU/L	Protein S 76
<凝固検査>	BUN 8.9mg/dl	抗CL・ β 2GPI抗体 1.6
PT-INR 1.17	CRE 0.59mg/dl	カルジオリピン抗体
APTT 24sec	Na 137.4mEq/L	8以下
D-dimer 16.0 μ g/ml	K 4.6mEq/L	<血液ガス>
<生化学検査>	Cl 111.5mEq/L	(室内気)
TP 6.7g/dl	CRP 0.10mg/dl	pH 7.458
Alb 3.4g/dl	Glu 108mg/dl	PCO ₂ 25.8mmHg
TB 0.3mg/dl	HbA1C 4.0%	PO ₂ 74.7mmHg
		HCO ₃ 18.0mmHg
		Lac 1.7mmol/L

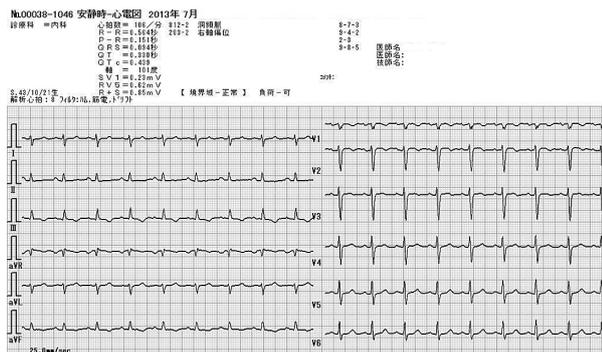


図1 心電図

HR 106bpm, sinus tachycardia, 右軸偏位, II誘導のP波の先鋭化, V1-V3のT波陰転化. 右心系の負荷所見認める

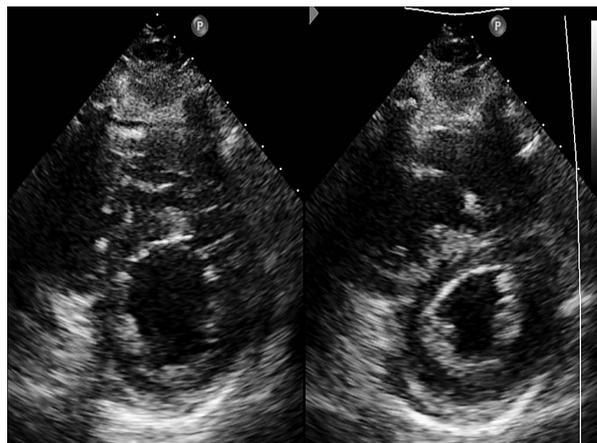


図3 心臓超音波検査

右心室の拡張に伴う, 左心室の圧排所見認めている



図2 胸部単純写真

右肺野の透過性亢進を認め, 右肺動脈もやや拡張



図4-1 造影CT所見
両側肺動脈に塞栓認める

【胸部単純写真 (図2)】心胸郭比46.0%, 両側CP-Angle sharp, 右中肺野の透過性亢進

【心臓超音波検査 (図3)】AoD/LAD 31/32mm, IVS/PW 8/9mm, LVDd/s 45/32mm, LVEF 56%, LV wall motion normal, RV dilatation (+++), PH 61mmHg

【造影CT所見 (図4)】

両肺動脈塞栓あり, 右下腿深部静脈血栓あり, 子宮体部腫瘤による骨盤内静脈の明らかな圧排所見なし.

【入院後の経過】

第1病日よりヘパリン12,000単位投与で加療開始. APTT調節しつつ増量していった. 入院時酸素2Lカヌラで開始した.

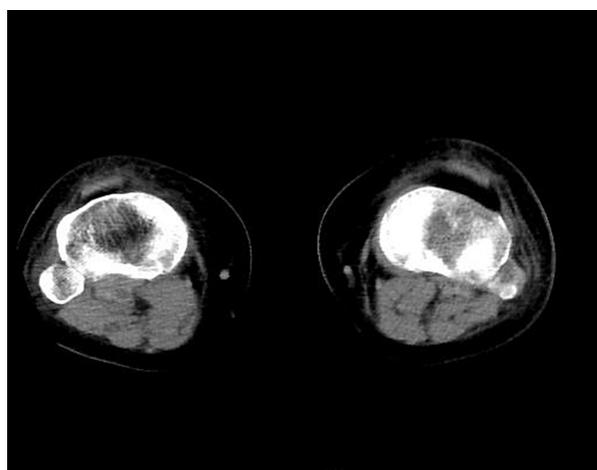


図4-2 造影CT所見
右下腿に下肢静脈血栓認める

第3病日には酸素1Lカヌラへ減量。呼吸状態徐々に改善傾向であった。

第6病日には酸素投与終了した。下肢の浮腫は続いていたが、血圧の低下も無く、全身状態は改善傾向であった。

第10病日に経過観察目的に造影CT撮影。前回造影CTにて見られた下大静脈右房移行部付近の不均一な造影像は認めなかったが、主肺動脈から左右肺動脈にかけて新たな塞栓子が見つかった。DVTからの新規塞栓子と考え、これ以上の肺塞栓子予防目的に第11病日下大静脈フィルター挿入の方針となった。

第11病日午前10時30頃、SpO₂ 70%に低下し、呼吸苦、胸痛出現。肺塞栓増悪と考えた。右内頸静脈アプローチにてカテーテルインターベンション施行。まず腎静脈上部にてIVC Filter留置。その後左右肺動脈の塞栓に対し血栓破碎術、血栓溶解術を施行した。血栓破碎術はワイヤーにより、血栓溶解術は血栓近傍よりウロキナーゼ計24万単位投与した。術前造影ではほぼ左右肺動脈とも造影欠損で肺動脈は左下葉枝の描出不良であったが血栓溶解術・破碎術後は若干描出良好となった。Swan Gantzカテーテル留置しPA圧モニターすると共にウロキナーゼ局所投与行なう方針とし退出した。

第12病日、早朝に呼吸苦、嘔気の訴えあり。肺動脈圧は80-90mmHgとやや上昇。収縮期血圧70-80mmHgに低下したため昇圧剤イノバン開始。また採血にて血小板4.9万/ μ Lと減少。HIT疑い、HIT抗体提出（後日陽性）。ヘパリン中止し抗凝固剤アルガトロバン使用開始した。

第14病日には胸痛、呼吸苦の訴えあり。頻回の嘔吐認めた。採血で肝逸脱酵素の上昇、更に腎機能の悪化を認めた。徐々に尿量も減少傾向であった。

第16病日には肝逸脱酵素が4桁まで上昇、血液ガスでもアシドーシス認めたため、全身麻酔下緊急カテーテルインターベンション施行。PCPS挿入し、PCPS施行下で血栓破碎術、血栓溶解療法を行った。

第17病日、術後PCPS継続。昇圧剤併用で収縮

期血圧70-80mmHg。尿量減少、アシドーシス、高カリウム血症、貧血の進行を認めたため、輸血とCHDF導入。一時収縮期血圧110mmHg程度にまで改善し、PCPSへの依存も低下傾向であったが、夜間より貧血が進行・血圧低下、意識レベルが低下した。このため継続的な輸血とPCPSへの依存が高まっていた。

第19病日継続した輸血が必要な状態が続き、今後の加療について家族はこれ以上の積極的加療継続を希望せず。徐々に自発呼吸停止、永眠された。

【臨床領域からの考察】

本症例は、経口避妊薬内服による肺塞栓、下肢静脈血栓症の一例である。経過中に加療目的に使用したヘパリンに対するHIT (heparin-induced thrombocytopenia) の合併により、全身性に血栓形成をきたし、多臓器不全の形式をとったものと考えられる。

肺塞栓、下肢静脈血栓症の際の加療としては、内科的加療・外科的加療があるが、今回の症例では血栓破碎術、血栓溶解療法、抗凝固療法、下大静脈フィルター、PCPS導入を行ったが、経過中肺塞栓の増悪を認め、最終的に貧血の進行をきたし、多臓器不全で死亡した。

血栓症のリスクに関して、経口避妊薬の内服は非服用者と比較して3-6倍のリスク増加を認める。リスクは服用開始後一年以内の発症が最も多いが、徐々に減少していくとされており、加齢・肥満・喫煙・手術歴・先天的異常等でリスクが上昇するともされている。WHOの経口避妊薬の使用に関する医学的適応基準よれば、35歳以上の喫煙15本以上の患者は経口避妊薬の絶対的禁忌とされており、今回の症例では経口避妊薬内服は禁忌であったと考えられる。一般に経口避妊薬は安全性の高い薬剤と考えられるが、薬剤性に血栓症をきたしうるという意味で、臨床的に貴重な症例であったといえる。

【病理解剖の目的】

- ①肺動脈血栓の性状と血栓溶解カテーテルの位置
- ②下肢静脈血栓の状態
- ③下大静脈の血栓捕捉状態

④ 子宮体部腫瘍による静脈圧迫の有無

以上の目的で病理解剖を依頼した。

病理解剖組織学的診断

病理番号：2013-8 剖検者：笠原正男，阪部優夫，吉岡良造，梶兼太郎，後藤 務

(胸腹部臓器)

【主病変】

1. 多発性血栓症

- 1) 左肺動脈幹血栓塞栓 (2cm) + 肺実質内多発性血栓 (850g, 800g)
- 2) 腎糸球体内微小血栓 (200g, 180g)
- 3) 腹腔内静脈血栓 4) 門脈 (血栓塞栓)
- 5) 副腎周囲脂肪内 6) 卵巣実質内
- 7) 子宮筋層内

2. 多発性血栓除去治療の状態

- 1) ヘパリン・ウロキナーゼ投与後
- 2) 左下肢静脈内フィルター留置
- 3) 両側肺動脈に血栓溶血剤用カテーテル留置
- 4) 右頸静脈動脈にカテーテル留置

3. 肝臓带状壊死 (1300g)

4. 子宮腺筋症+子宮平滑筋腫 (径2.0cm) + 経口避妊薬ピル使用の状態

【副病変】

1. 心肥大 (450g, 左心室壁1.5cm, 右心室壁0.5cm, 中隔1.5cm)
2. 胸水 (50 ; 150ml) 心嚢液 (150ml)
3. 出血傾向 (前縦隔, 胸腺, 口腔粘膜, 口唇)
4. 肥満 (96kg, 身長165cm)
5. 子宮頸部ナボット濾胞
6. 子宮筋腫手術後の状態

【直接死因】

多発性血栓を背景に左肺動脈幹の血栓塞栓症と全葉に生じた多発性血栓症にて肺循環動態の異常による呼吸障害が生じ、心不全の状態が加わり更なる肺機能低下、肝臓の带状壊死による肝機能低下および心拍出量の減少による腎機能の低下、代謝性アシドーシス等が加わり呼吸不全を併発し死亡した。

【考察】

検索事項

- ①肺動脈血栓の性状と血栓溶解カテーテルの位置
- ②下肢静脈血栓の状態
- ③下大静脈の血栓捕捉状態
- ④子宮体部腫瘍による静脈圧迫の有無等が指摘されている。

剖検は約54時間後に施行された。

剖検時確認されたカテーテルは両側肺動脈，右側頸静脈，下肢静脈に挿入されていた。肉眼的に確認された血栓は左肺動脈幹に長さ2.0cmと下大静脈（腹部大静脈）に2.0cmの2個で組織的血栓は腎臓の糸球体，門脈，副腎周囲脂肪内，卵巣実質内，子宮筋層内等に多発していた。生前ヘパリン，ウロキナーゼ等の血栓溶血剤と抗凝固剤アルガトロバン等の使用により血栓・凝固系にかなりの影響を受けた病態である事は否定できない。症例は血栓除去に対するカテーテル挿入・留置，薬物療法等にも拘わらず血栓の完全除去がされず肺，肝，腎に対する血栓が検索された。即ち左肺動脈幹の血栓塞栓及び多発性血栓により肺の血流障害が生じたため呼吸機能低下が惹起され，門脈系の血栓塞栓により肝臓に带状壊死が出現し肝臓機能低下，心臓肥大に伴う心容積の減少による心拍出量の低下がもたらす腎血流量の減少に，メサングイウムの多発性血栓が加わり腎機能低下を生じその結果代謝性アシドーシスを誘発したと考えられる。これら多発性血栓及び血栓塞栓症によるが肺，肝臓，腎臓機能低下が重積し，所謂多臓器不全にて死亡したと考えられる。血栓形成の原因は数年前から利用されている経口避妊薬ピルが指摘される。臨床経過から推測すると最初に下肢の症状が認められた事から両側に血栓が形成されそれら血栓が同部から剥離し肺動脈幹に血栓塞栓形成を生じた可能性が示唆される。子宮には腺筋症と

平滑筋腫が存在するが静脈の圧迫状態は検索されない。出血傾向は血栓溶解剤による反応と指摘される。肺動脈幹及び門脈の血栓塞栓は凝血に類している。下肢静脈は遺体に傷が残るので検索は許

されなかった。出来る範囲での太さの静脈には明らかな血栓を把握出来なかった。

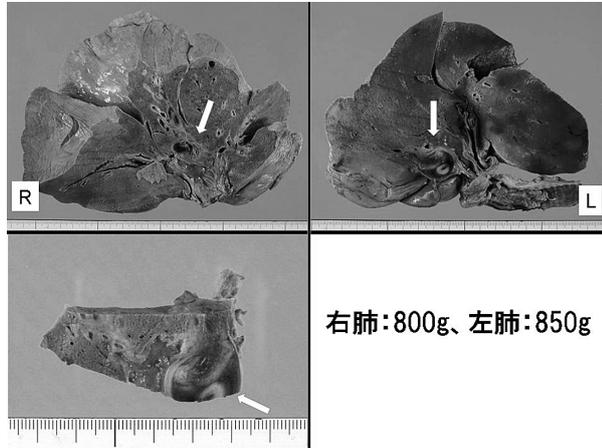
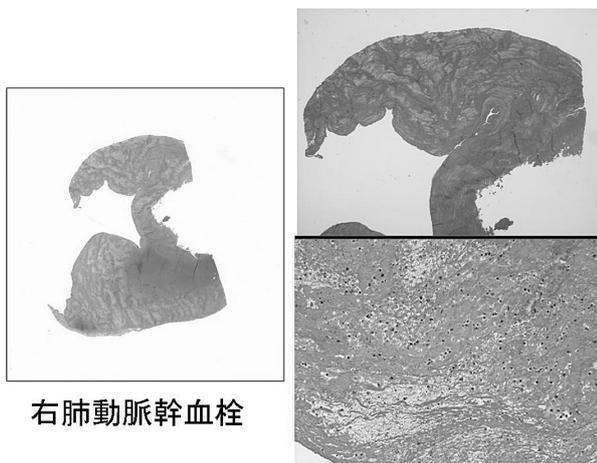


図5 両側肺の肉眼所見 肺動脈血栓 (矢記)



右肺動脈幹血栓

図6 右肺動脈幹血栓 (HE染色 左:ルーペ像, 右上×12.5, 右下×100)

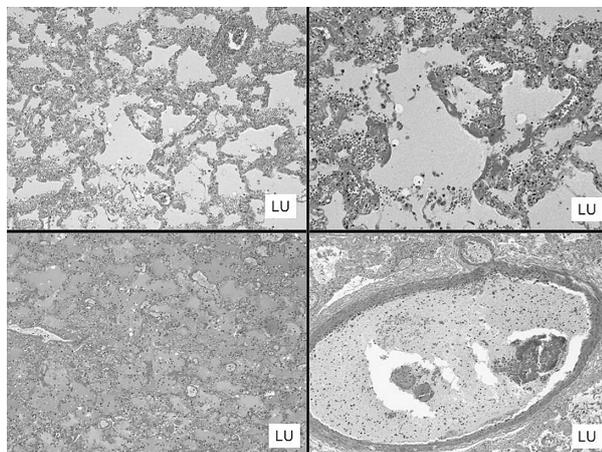


図7 肺鬱血と肺動脈血栓 (HE染色 左×100, 右×200)

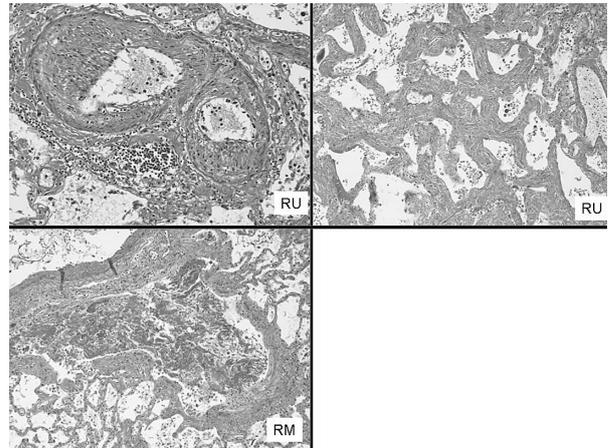
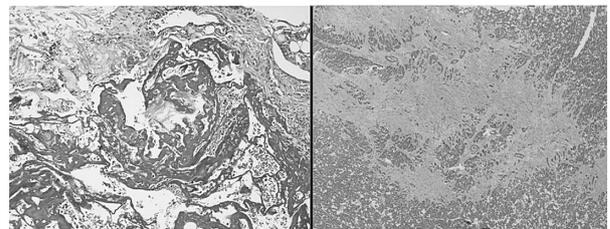


図8 肺動脈高血圧・鬱血肺, 肺動脈血栓 (HE染色 ×200)



右副腎周囲

左心室

図9 右副腎周囲血栓と左心室の陳旧性心筋梗塞 (HE染色 ×100)

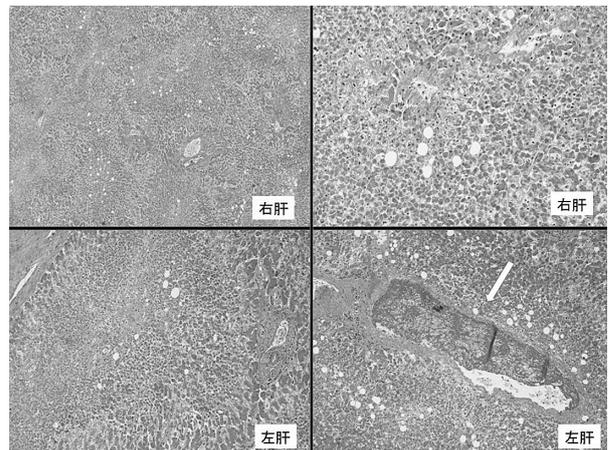


図10 肝の壊死と肝静脈血栓 (HE染色 左×100, 右×200)

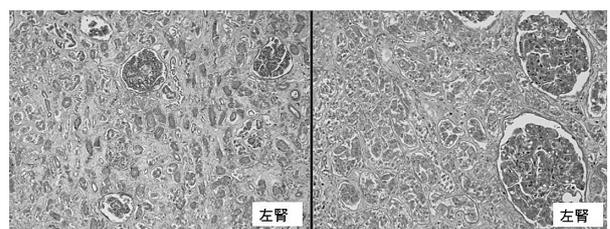


図11 尿細管壊死と鬱血 (HE染色 ×200)

■抗凝固療法・血栓溶解療法

- ヘパリンについてはAPTTをコントロール値の1.5~2.5倍に調節
- ヘパリンはHITの危険性あり→後述
- 最近ではヘパリンとワルファリンを同時に開始して5日以上投与した後、PT-INRが目標値に達してから24時間以上経過した時点でヘパリンを中止する方法が推奨されている。
- ワルファリン投与：我が国ではPTINR1.5~2.5が推奨。(しかし、2.0~3.0で調節した群との出血の有差はないとの報告があり、国際的には至適域は2.0~3.0とされる「ELATE試験」)
- 血栓溶解療法に関しては、ショックや低血圧が遷延する血行動態不安定な例に適応
- 抗凝固療法の継続期間は図参照

参考文献：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 9

外科的血栓摘除術

- 直視下肺動脈血栓摘除術
人工心肺下で直接肺動脈を切開し、血栓の除去を行う。
循環虚脱を伴う広範な肺塞栓症での適応→class Iの適応
手術前心肺停止例では死亡率が高い。
→循環虚脱例では補助循環と外科治療に踏み切ることが望ましい。
本邦での治療成績：外科的血栓摘除術施行した肺塞栓539例中院内死亡率21.2%

参考文献：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 13

表 18 静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の継続期間

危険因子の種類	抗凝固療法の継続期間
危険因子が可逆的である場合	3か月間
特発性の静脈血栓塞栓症 先天性凝固異常症	少なくとも3か月間 (リスクとベネフィットを勘案して期間を決定)
癌患者 再発を来したした場合	より長期間

参考文献：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 10

予防

- 手術後、出産後、急性内科疾患での入院中での発症予防は重要。
- リスクの層別化(個々の患者背景・疾患・手術の種類等で判断する「ACCPガイドライン」)を実施し、予防法を行う
 - 低リスク→早期歩行および積極的運動
 - 中リスク→弾性ストッキングor間欠的空気圧迫法
 - 高~最高リスク→間欠的空気圧迫法・弾性ストッキングと抗凝固療法の併用
- 抗凝固療法については出血のリスク等についてエビデンスに乏しい部分多い。

参考文献：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 14

カテーテル治療

- 様々な治療抵抗性の血行動態不安定な例に適応
- カテーテル的血栓溶解療法
→肺動脈内投与だけでは全身投与と差がないとされる。
- カテーテル的血栓破碎・吸引術
→肺動脈内の血栓を直接破碎・吸引する。
近年デバイスや手技の開発が進められている

参考文献：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 11

HITについて

- HIT(heparin-induced thrombocytopenia)
I型：血小板直接刺激による一過性の血小板減少をきたす。ヘパリン投与下2~3日で約10%に発生。
10~30%の血小板減少をきたす→ヘパリンを中止することなく軽快。
II型：ヘパリン依存性抗体(HIT抗体)の形成により血小板凝集が促進されるもの。
ヘパリン投与下5~14日で患者の0.5%~5%に発生。
重篤な動静脈血栓を引き起こす。
→ヘパリンを中止。代替抗凝固薬へ。本邦ではアルガトロバンが適応

参考文献：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 15

(担当研修医：石田航太郎・明神聡介)

下大静脈フィルター

- 永久留置型フィルター
短期的な塞栓症は有意に予防されるが、2年以上経過すると有意に深部静脈血栓症が増加する
- 非永久留置型フィルター
症例数が少ないものの、予防効果はありと考えられる。

参考文献：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン 12

第135回 CPC (平成27年2月24日)

症例：70歳代，男性

臨床経過：当院受診2ヶ月前に前医にて直腸（Rb），胃，十二指腸，両側副腎に腫瘍病変が指摘されている。食欲不振，腰痛にて当院救外に搬送され直ちに入院。肺癌の疑いあり。末期癌の診断にて緩和医療に踏み切り一時安定状態であったが，腹痛増加，冷汗，チアノーゼ出現し全経過約3ヶ月にて死亡。

司 会	外 科	熱田 幸司
症例指導	外 科	高本 尚弘
症例担当	研修医	梶川 慶太
		榛葉 頼子
病理担当	病理診断科部	笠原 正男

【症 例】70歳代，男性

【主 訴】“ふらつき”

【現病歴】

2-3年前から比較して10kg程度の体重減少あり。

2014年6月上旬より腹痛，血便を認めていた。症状改善しなかった為に前医内科受診。6月下旬に下部消化管内視鏡を実施しRbに2/3周性に2型病変を認め，生検結果より低分化腺癌と診断。

7月上旬に同病院外科紹介となり，精査を行われた。その頃より，食事摂取量低下。腹痛は持続しており，アセトアミノフェン内服で対処していた。同病院外科再診予定であったが，精査の際に担当医の対応に不信感を持ち，外科には受診せず，内科で処方のみを為に通院していた。

8月上旬，めまい・ふらつきが強くなり，体動困難となったことから救急要請。前医への搬送を本人が強く拒否されたことから，当院救急搬送となった。前医への情報提供を求めたところ，直腸癌stageⅣであるが，精査加療を中断されていることが判明。前医でこれ以上の加療を望まれないことから，当院外科入院となった。

【既往歴】高血圧

【手術歴】なし

【内服薬】

イルベタン100mg 1T1X朝食後，アムロジピン

5mg 1T1X朝食後，フルイトラン1mg 1T1X朝食後，カロナール200mg 12T3X毎食後，ハイベン200mg 2T2X朝・夕食後，ロキソニンテープ

【生活歴】喫煙歴：喫煙歴:30本/日×25年，

飲酒歴：以前は摂取量が多かった（缶ビール3本/日），入院前半年間は全く摂取せず。

【アレルギー】なし

【家族歴】不明

【ADL】自立

【過去の資料】

<血液検査 2014年8月>表1参照

前医での診断結果

＃1 直腸癌(Rb, por, A, N3, H0, P0, M1 StageⅣ)

＃2 多発性転移性肺腫瘍，骨腫瘍

表1 過去の資料血液検査

<末梢血液検査>	BUN 33.0mg/dl	<尿検査>
WBC 7300/μl	CRE 1.09mg/dl	比重 1.050
Hgb 14.8g/dl	UA 6.5mg/dl	pH 5.5
Hct 43.8%	Glu 110mg/dl	蛋白(±)
PLT 38.0×10 ⁴ /μl	Na 135.0mEq/L	糖(-)
<生化学検査>	K 4.6mEq/L	ケトン体(1+)
TP 7.6g/dl	Cl 99.0mEq/L	潜血(-)
ALB 4.3g/dl	Ca 9.8mg/dl	ウロビリノーゲン(2+)
TB 7.6mg/dl	IP 4.2mg/dl	ビリルビン(-)
AST 24IU/L	CRP 1.88mg/dl	亜硝酸塩(-)
ALT 35IU/L	<腫瘍マーカー>	白血球反応(-)
LDH 381IU/L	CEA 1.1ng/ml	
ALP 462IU/L	CA19-9 2.62U/ml	
γGTP 44IU/L	PSA 10.92ng/ml	

#3 両側転移性副腎腫瘍

#4 早期胃癌，進行性十二指腸癌

#5 前立腺癌疑い

#1 直腸癌 (Rb, por, A, N3, H0, P0, M1 StageIV)

2014年6月 下部消化管内視鏡検査

Rb : 2/3周性の2型rectal cancer

〈生検結果〉低分化型充実性の癌 (por1)

#2 多発性転移性肺腫瘍，骨腫瘍

2014年7月 胸部CT

右上葉，中葉，下葉に結節影。左下葉に小結節あり。左肺門に結節影。縦隔リンパ節腫大あり。

転移性肺腫瘍疑い。

2014年7月MRI検査

L1椎体の前縁にFST2WI高信号・T1WI輝度低下あり。

骨転移疑い。

#3 両側転移性副腎腫瘍

2014年7月腹部 CT

両側副腎腫大あり。転移性副腎腫瘍疑い。

2014年7月 PET検査

両側副腎腫大を認め，集積を伴っている。

転移疑い。

#4 早期胃癌，進行性十二指腸癌

2014年7月 上部消化管内視鏡検査

【胃】# 早期胃癌

胃角部小彎前壁側にⅡa+Ⅱc病変あり。明らかな粘膜不整あり，腺管構造・血管走行乱れている。

〈生検結果〉高分化～中分化型腺癌 (tub1>tub2)

【十二指腸】# 十二指腸潰瘍

球部大彎後壁側に潰瘍を認めた。

〈生検結果〉低分化型腺癌 (por1)

#5 前立腺癌疑い

2014年7月 MRI検査

前立腺右辺縁域に淡いDWI高信号・FST2WI低信号を認める。

前立腺癌疑い。

【入院時現症】身長：160cm，体重：53.4kg，BMI：20.9

意識：清明，体温：37.0℃，血圧：130/81mmHg，

脈拍：97/min整，RR：22/min，SpO2：96% (room)

〈理学所見〉

頭顔頸部) 眼瞼結膜：蒼白あり，眼球結膜：黄染なし，副鼻腔叩打痛なし，耳痛なし，耳介牽引痛なし，口腔内所見：扁桃腫脹なし，扁桃白苔なし，咽頭発赤なし，頸静脈怒張なし，頸動脈雑音なし，頸部リンパ節触知せず，甲状腺腫大なし

胸部) 心音：S1→S2→S3・4 (-)，整，心雑音なし，肺音：左右清音

腹部) 平坦・軟，腸蠕動音正常，疼痛なし，圧痛なし

背部) CVA叩打痛なし，脊柱叩打痛なし

四肢) 下腿浮腫なし，両側足背動脈触知可，関節に腫脹なし・発赤なし・熱感なし

【入院時検査所見】

〈血液検査〉表2参照

〈尿検査〉表2参照

〈胸部単純写真 (図1)〉

心胸郭比44.2%，左側CPA dull，左中肺野に結節影あり

〈心電図〉

92bpm，sinus，右軸偏位Ⅱ・Ⅲ・aVFでST上昇あり (2014年7月5日心電図結果と明らかな変化なし)

【入院後検査所見】

〈血液検査〉表3参照

〈下部消化管内視鏡 (図2)〉

第12病日。AV12cmの位置に2/3周性の2型病変を認める。

表2 入院時検査所見

〈末梢血液検査〉	γGTP 82IU/L	〈尿検査〉
WBC 8410/μl	BUN 28.5mg/dl	比重 1.027
Hgb 11.4g/dl	CRE 0.73mg/dl	pH 6.5
Hct 34.9%	e-GFR 79	蛋白 (1+)
PLT 32.9×10 ⁴ /μl	UA 4.8mg/dl	糖 (-)
〈生化学検査〉	CK 18IU/L	ケトン体 (-)
TP 6.8g/dl	Glu 110mg/dl	潜血 (-)
ALB 3.3g/dl	Na 138.2mEq/L	ウロビリノーゲン (2+)
TB 0.7mg/dl	K 3.6mEq/L	ビリルビン (-)
AST 21IU/L	Cl 99.5mEq/L	亜硝酸塩 (-)
ALT 26IU/L	Ca 9.0mg/dl	白血球反応 (-)
LDH 401IU/L	IP 3.5mg/dl	
ALP 490IU/L	CRP 7.16mg/dl	



図1 胸部単純写真

心胸郭比44.2%, 左側CPA dull, 左中肺野に結節影あり

表3 入院中検査所見

2014/8/20		2014/9/1	
β-Dグルカン	35.3pg/ml	CEA	0.63ng/ml
		CA19-9	3U/ml
GH	4.24ng/ml	SCC	1.2ng/ml
LH	7.60mIU/ml	NSE(EIA)	75.3ng/ml
FSH	16.52mIU/ml	シフラ(CK19フラグメント)	2.2ng/ml
プロラクチン	14.25ng/ml	KL-6	149U/ml
レニン活性(PRA)	2.7ng/ml/hr	ProGRP	24.4pg/ml
アルドステロン(血中)	39.9pg/ml	β-Dグルカン	17.2pg/ml
アドレナリン	5以下pg/ml	シリアルLex-i抗原	32.2U/ml
ノルアドレナリン	703pg/ml		
ドーパミン	11pg/ml		
IGF-1(ノマトメジンC)	52pg/ml		
ACTH	188pg/ml		
コルチゾール(血中)	21.2 μg/dl		
2014/8/29			
コルチゾール(尿中)	161 μg/day		

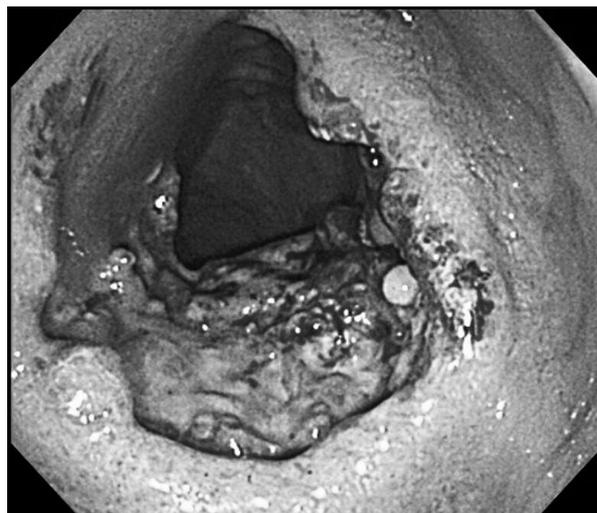


図2 下部消化管内視鏡

第12病日. AV12cmの位置に2/3周性の2型病変を認める.

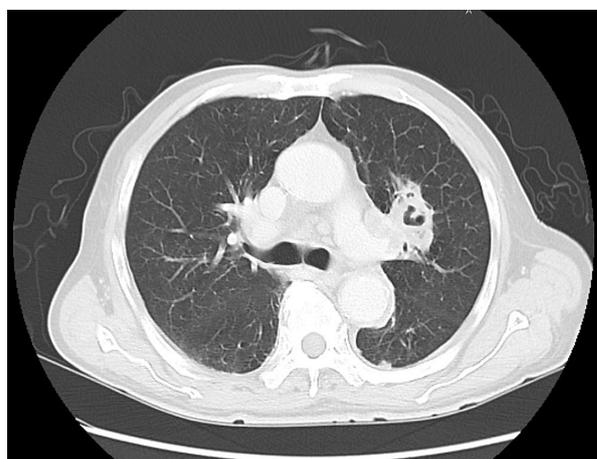


図3 胸部CT

第22病日. 両肺野に大小の多発結節影見られ, 内部壊死を示唆する空洞形成も認められる.

<胸部CT (図3) >

第22病日. 両肺野に大小の多発結節影見られ, 内部壊死を示唆する空洞形成も認められる.

<腹部CT (図4) >

第22病日. 両側副腎腫瘍を認める.

【入院後の経過】第1病日より, 補液+PPIにて経過観察を行い, 癌性疼痛に対してはオキシコンチン内服を開始した. 疼痛コントロールは良好, 食事摂取量も徐々に上がり, 第7病日には点滴全て中止になった.

第9病日, 全身状態は変わらないが, 発熱 (BT Max 37.4℃)・肝胆道系酵素軽度上昇, 炎症反応高値持続しており, 無石性胆嚢炎を疑い, 同日よ



図4 腹部CT

第22病日. 両側副腎腫瘍を認める.

りSBT/ABPC（スルペラゾン）投与を開始した。

第12病日に抗癌剤治療の方針決定の為（EGFR, KRASの検査），生検目的で下部消化管内視鏡検査（CF）実施。CF実施後より食思不振が出現。発熱・炎症反応高値・血痰を認めたことから，同日抗菌薬をDRPM（フィニバックス）及びMCFG（ファンガード）に変更した。同日行った血液検査にて β -Dグルカン高値であったが，アスペルギルス・カンジダ・クリプトコッカス抗原は陰性。血液培養・尿培養陰性。喀痰培養はStreptococcus viridans陽性であった。

第14病日，食事摂取量が上がり補液開始。

第15病日，両側副腎腫瘍を認めていることと，低Na血症を認めていたことから，副腎機能精査目的にて当院糖尿病・内分泌代謝科コンサルト。精査の結果，副腎皮質・副腎髄質共に機能低下の所見なし。血圧低下あり，イルベタン・アムロジピン内服中止の指示。

第23病日，CFの生検結果より，直腸病変は肺癌転移である可能性が高いとの診断。また，前医からの病理結果も，直腸・十二指腸の病変は肺転移によるものが考えられるとの診断。呼吸器科コンサルト。原発性肺癌が考えられ，胃の生検部位は，前医の生検結果より他の生検部位と組織型が異なることから，原発性胃癌（重複癌）の可能性も考えられる。胃癌生検目的の上部消化管内視鏡検査（GF）は予定したが，嘔気等の症状が強く行わなかった。

第25病日，発熱・疼痛・嘔気などの症状改善認めず，本人・家族と相談の上B.S.Cの方針となった。同日より，DRPM（フィニバックス）及びMCFG（ファンガード）は中止。ロピオン及びリンドロン点滴を開始した。その後，発熱・疼痛コントロールは良好となった。

第38病日より腹痛を認めた。腹痛についてはオキシコンチン，オキノームで対処。

第40病日5時5分，全身状態悪化し永眠された。

【臨床領域からの考察】

本症例では，前医での精査で直腸癌（Rb, por, A, N3, H0, P0, M1 Stage IV），多発性転移性肺腫瘍・骨腫瘍，両側転移性副腎腫瘍，早期胃癌・進行性十二指腸癌および前立腺癌疑いの診断となっていた。しかし当院での下部消化管内視鏡検査では，直腸病変の病理組織像で腺粘膜下主体に核異型の目立つ大小不同の大型腫瘍細胞が個々，塊状に見られ，免疫染色でCK20（-），CK7（+）であることから，直腸原発ではなく分化度の低い腺癌の転移の可能性が高い所見であった。また，前医で施行された上部消化管内視鏡検査での十二指腸と胃の標本で，十二指腸は直腸と同様の所見であったが，胃は病理組織像が異なり，tub 1+2の管状腺癌であった。喀痰細胞診結果も鑑み，原発性肺癌からの直腸・両側副腎・骨転移があり，それとは別に重複癌として胃癌を認めると考えられた。

入院時より認めた原因不明の発熱と炎症反応上昇については，抗生剤や抗真菌薬投与で改善なく，腫瘍熱と考えた。

原発巣の場所，組織型，および転移の広がり等がはっきりせず，これらを明らかにするために病理解剖を依頼した。

【病理解剖の目的】

- 1) 原発性肺癌精査
- 2) 転移性副腎腫瘍，十二指腸腫瘍，直腸腫瘍精査
- 3) 原発性胃癌精査

以上の目的で病理解剖を依頼した。

病理解剖組織学的診断

剖検者：笠原正男，熱田幸司，高本尚弘，大饗哲朗，河原崎由紀子

(胸腹部臓器)

【主病変】

1. 重複癌

1) 左側副腎皮質癌 (30g, 7×4×2cm), 非機能性.
転移・浸潤: 右副腎 (20g), 肺, 多発性結節 (最大径5cm, 1,800;2,000g), 直腸, 胃, 食道外膜, 膀胱, 肝臓, 腎臓, 舌根部, 前立腺, 大腸.
リンパ節: 肺門部, 大網, 脾頭部, 傍大動脈, 胃周囲, 腸間膜, 肝門部, 頸部.

2) 前立腺癌 (中分化腺癌), 腺腫を伴う.

転移: なし.

【副病変】

1. 多発性化膿性症 [敗血症]

1) 化膿性肺炎, 2) 化膿性腎尿細管間質性腎炎 (150;130g), 3) 心筋炎 (300g), 4) 膀胱炎.

2. 多発性憩室 (大腸)

3. 粥状大動脈硬化症

4. 陳旧性心筋梗塞 (左側心室壁)

5. 左心室内血栓

6. るい瘦

【直接死因】

副腎皮質癌の全身転移による多臓器機能不全の状態が基盤となり化膿性感染症を併発し死亡.

【考察】

剖検は5.5時間後施行.

病理解剖組織所見:

原発巣の検索: 肉眼的に検索された腫瘍臓器を列記すると肺 (多発性最大径右5cm, 重量2,000g, 左1,800g), 直腸 (Ⅱc+Ⅱa径3cm), 心臓 (左右心耳, 左心室壁, 心外膜), 小腸, 肝臓, 腎臓, 舌根部, 膀胱, 前立腺, 大腸, 回盲部, 左右副腎 (右20g), 大動脈壁等に腫瘍が認められた. 組織所見: 腫瘍細胞は異型性に富み, 広範な壊死巣を伴い, 多数の異型核分裂像と腫瘍細胞の胞体は豊富で特有な胞巣形成が認められない. 副腎では著明な被膜浸潤, 敷石状配列等が検索された. 免疫染色にてCAM5.2を代表に上皮性及び肺, 消化器, 前立腺腫瘍等のマーカー総計20種の抗体を用いた検索では, 肺, 消化器及び前立腺等を原発とする腫瘍マーカーはいずれも陰性であった. 副腎皮質腫瘍としてSF-1, ミトコンドリア, 副腎髓質腫瘍として神経内分泌系抗体を用い検索したが壊死・変性が著明なため正確な反応結果が得られなかった. そこで, Weissの副腎皮質腫瘍の良・悪鑑別指標に関する文献を参考に検討した結果, 副腎皮質悪性腫瘍, 即ち皮質癌の指標に一致する所見が得られ, 肉眼的, 組織学的所見および免疫組織化学的結果等を考慮し, 原発巣は右副腎皮質癌と診断された. 改めて右副腎腫瘍の所見を記述すると, 右副腎は20gと重く, 全体が著明な増殖する腫瘍胞

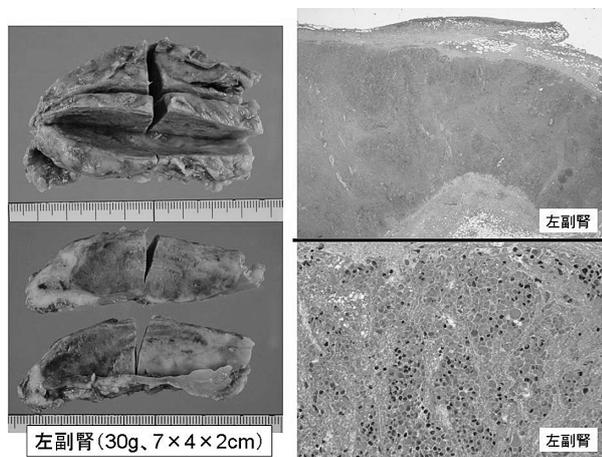


図5 左原発性副腎皮質癌の肉眼所見とその組織像 (HE染色 右上×100, 右下×200)

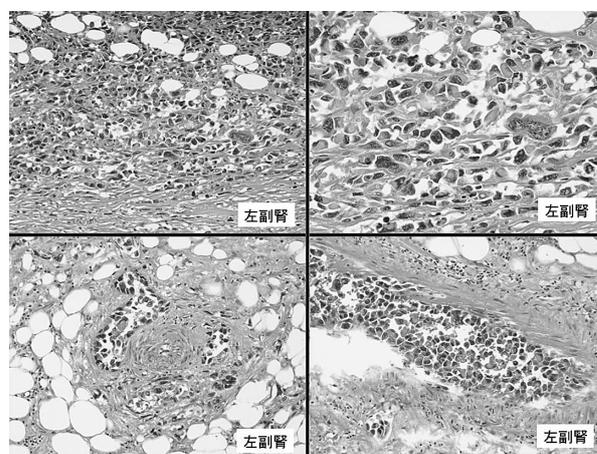


図6 左原発性副腎皮質癌の組織像 (HE染色 左, 右下×200, 右上×400)

巣ではほぼ全体が置換され腫瘍胞巣は広範な壊死を伴い被膜浸潤が著しく周囲の軟部組織に広く浸潤し、脈管・リンパ管への浸襲も著明である。故に、著明な多発性転移の原因として示唆される脈管・リンパ管浸襲が検索され、通常見られない動脈壁内にも転移巣が認められた。以上、肉眼的、組織学的、免疫組織化学的に右副腎癌の転移と結論した。なを、前立腺にも中分化腺癌が検索され重複癌として整理した。腫瘍による全身感染防御力の低下により終末期に感染症が多発性化膿性炎症として肺、腎、心筋、膀胱等に検索され、これらの病態は敗血症として診断される。
 直接死因：右副腎皮質癌による多発性転移が多臓器不全を惹起し、この病態を基盤として敗血症を誘発し死亡に至ったものである。

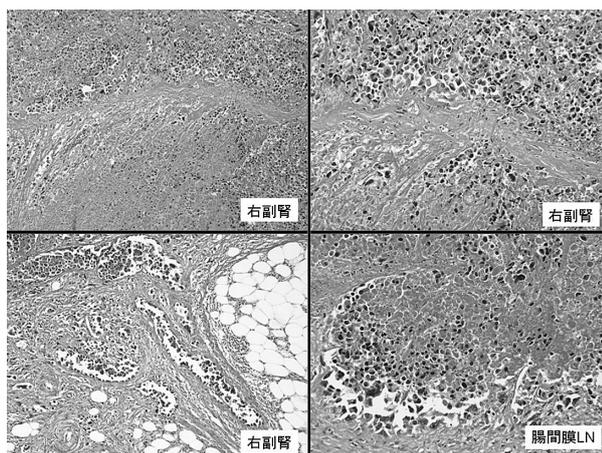


図7 右副腎の転移巣 (HE染色 左×100, 右×200)

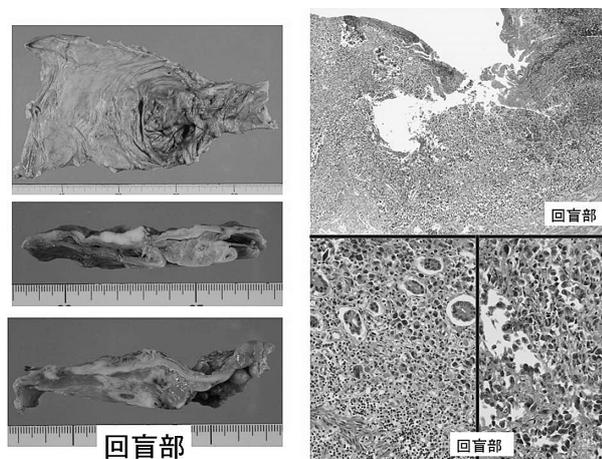


図8 回盲部転移巣の肉眼所見と組織像 (HE染色 上×100, 下×200)

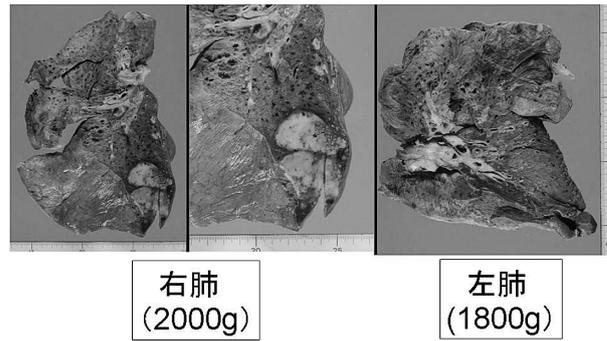


図9 肺転移巣

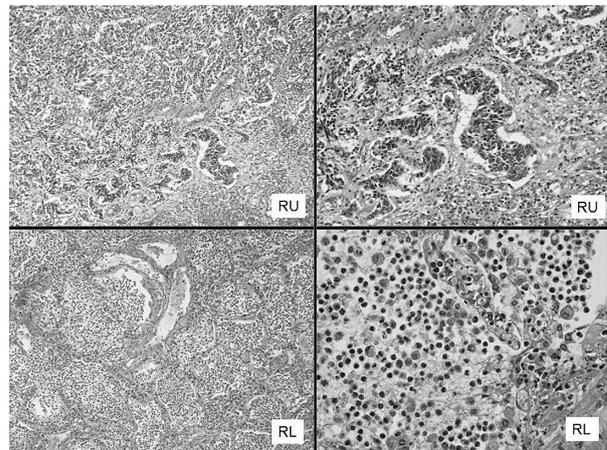


図10 肺転移性腫瘍と肺炎像 (HE染色 左×100, 右×200)

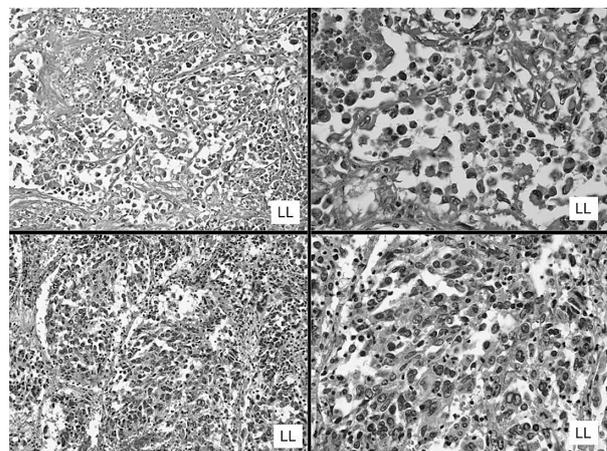


図11 転移性肺腫瘍の組織像 (HE染色 左×100, 右×200)

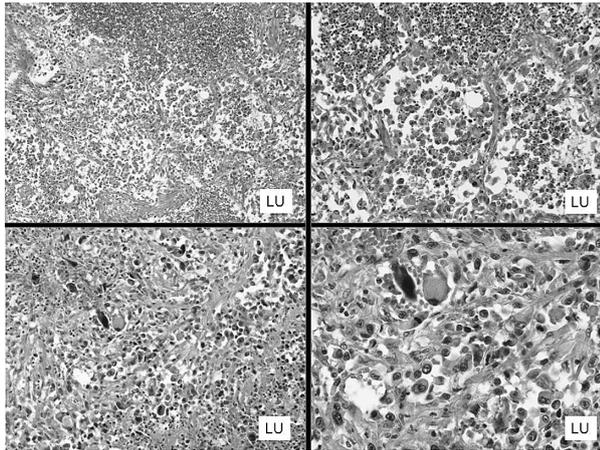


図12 転移性肺腫瘍の組織像
(HE染色 左上×100, 左下, 右上×200, 右下×400)

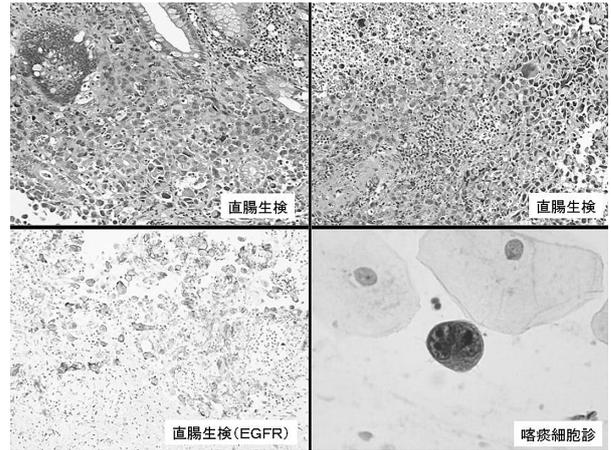


図15 直腸生検による癌巣と喀痰細胞診
(上: HE染色×200, 左下: 免疫染色 EGFR×200, 右下: Pap染色 ×1000)

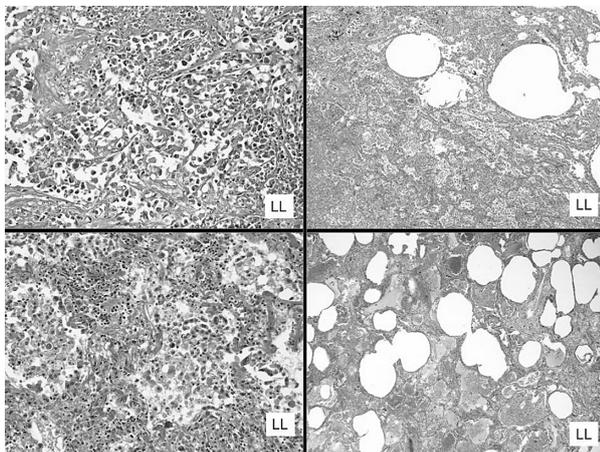


図13 肺炎と鬱血・水腫 (HE染色 左×200, 右×100)

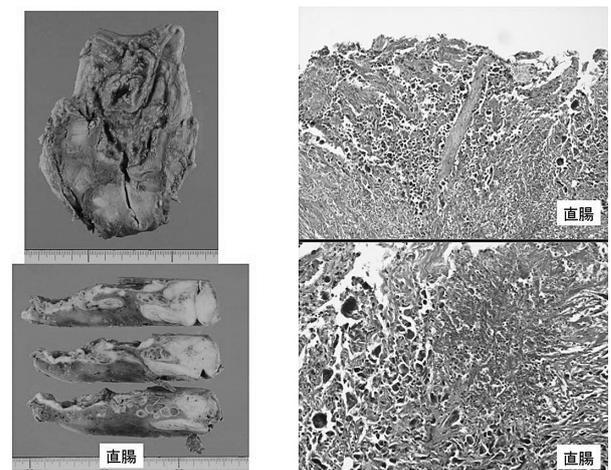


図16 転移性直腸腫瘍の肉眼所見と組織像
(HE染色 上×100, 下×200)

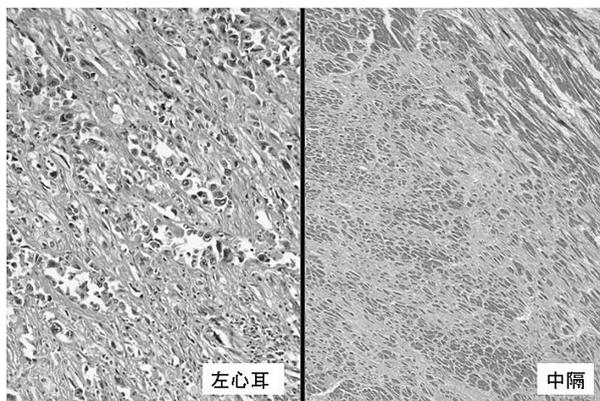


図14 左心耳の転移巣と陳旧性心筋梗塞
(HE染色 右×200, 左×100)

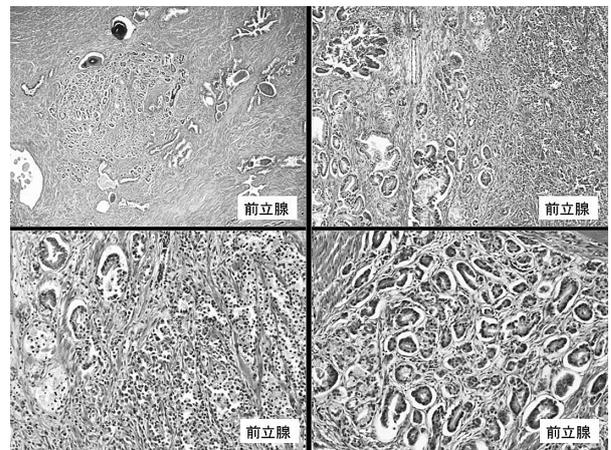


図17 原発性前立腺癌の組織像
(HE染色 上×100, 下×200)

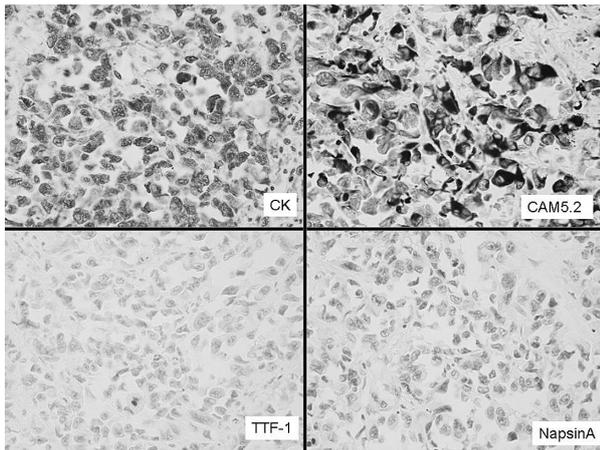


図18 肺腫瘍の免疫染色
(左上: CK, 左下: TTF-1, 右上: CAM5.2, 右下: NapsinA ×400)

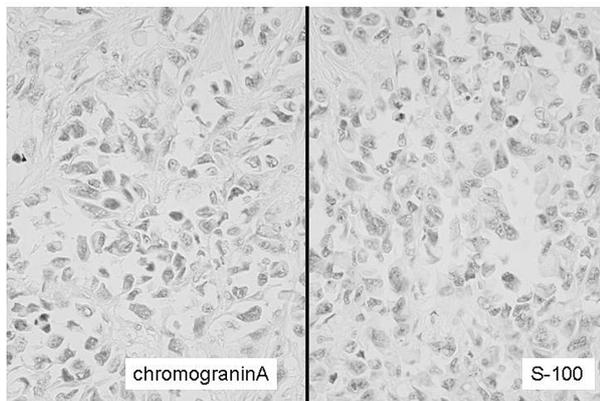


図19 肺腫瘍の免疫染色
(左: ChromograninA, 右: S-100 ×400)

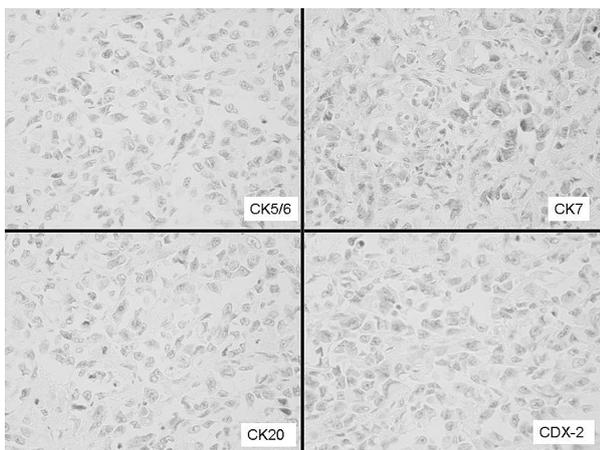


図20 直腸腫瘍の免疫染色 (左上: CK5/6, 左下: CK20, 右上: CK7, 右下: CDX-2 ×400)

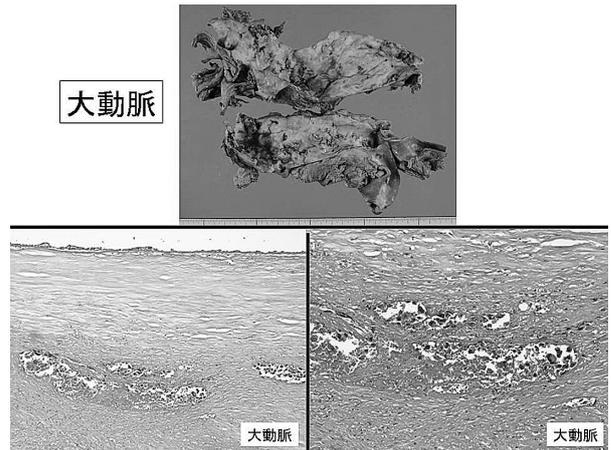


図21 大動脈壁内転移巣
(上: 肉眼所見, HE染色 左下×100, 右下×200)

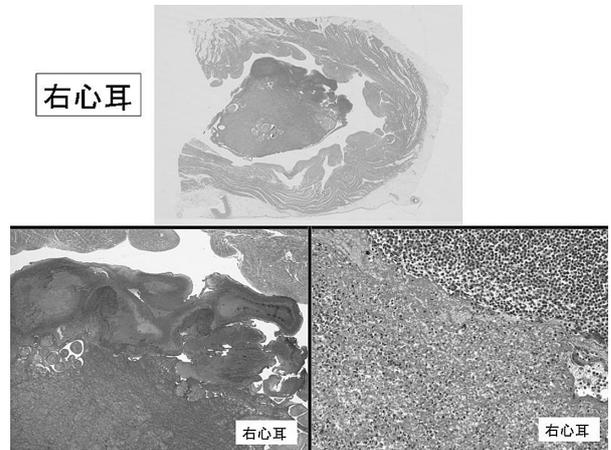


図22 右心耳の血栓
(HE染色 上: ルーペ像, 左下×40, 右下×200)

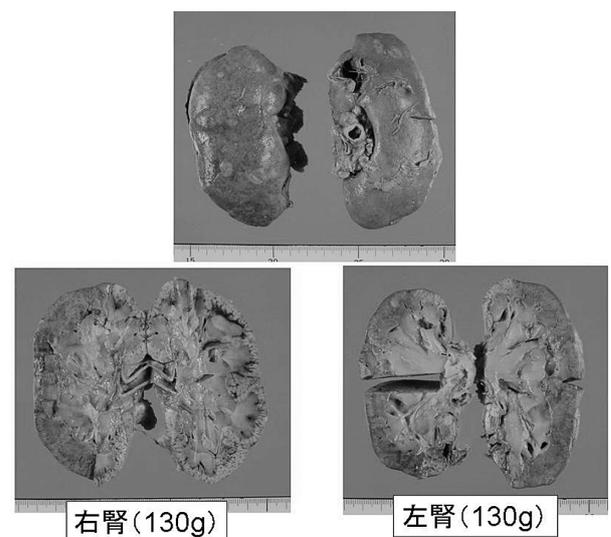


図23 鬱血腎 (肉眼所見)

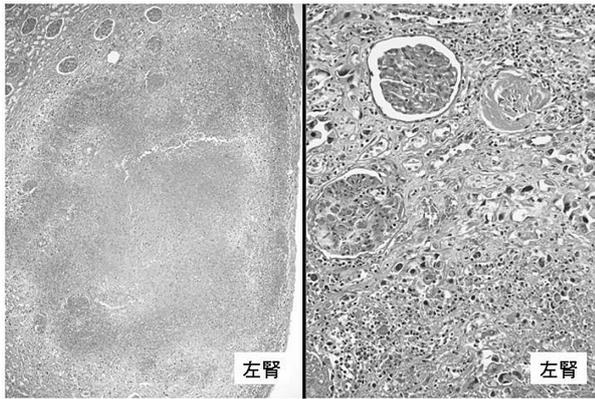


図24 腎梗塞(左)と転移巣(右)
(HE染色 左×100, 右×200)

本症例に関する事項について下記の如く図示する。

多重癌の発症について

- 多重癌はがん患者の約1~2%に見られるが、共通の危険因子を持つがんにより多重癌になりやすい。

例)喫煙一肺・胃, 喉頭, 咽頭, 食道, 膀胱など
例)化学療法や放射線療法

3

同時性と異時性 (大腸癌について)

- 同時性腫瘍・・・診断時に同時に確認されたもの
- 同時期性腫瘍・・・最初の診断から2ヶ月以内に診断されたもの
- 異時性腫瘍・・・初発腫瘍と後発腫瘍の間隔が2ヶ月を超える場合

4

・多重癌と多発癌

1

鑑別の問題点と対策

- 臓器に複数の癌病巣が存在する時、その起源が多中心性発生か転移性かを明確に鑑別することが重要である。
- 特に組織型が同じときにはその鑑別が困難であることが多い。
- 診断の補助に癌細胞のもつ遺伝子の傷を用いることができる。中でもp53遺伝子の点突然変異や種々の染色体の欠失パターンの違いは利用価値が高い。

5

「多重癌」と「多発癌」の定義

- 「重複癌」(または狭義の「多重癌」):
異なる臓器にそれぞれ原発した場合。
- 「多発癌」:
同一臓器に多中心性に発生した場合。

広義の「多重癌」: 重複癌と多発癌を併せたもの

2

・副腎皮質癌

6

副腎皮質癌とは

- 全悪性腫瘍の0.02%を占めるまれな腫瘍である。
- 好発年齢は、5歳未満と40～50歳代で二峰性ピークを示す。
- 5年生存率は20～45%と極めて低い。

7

病態生理

- 50～60%が機能性腫瘍で、最も多いのはCushing症候群である。
- 高コルチゾール血症を30%、高アンドロゲン血症を20%、高エストロゲン血症を10%、高アルドステロン血症を2%、複数のホルモン過剰を35%に認める。
- ホルモン過剰症状があればCushing症候群、男性化・女性化・ミネラルコルチコイド過剰症状などが現れる。

11

ステージ分類

ステージ	ENSAT腫瘍ステージ分類
I	T1, NO, MO
II	T2, NO, MO
III	T1～2, N1, MO T3～4, NO-1, MO
IV	T1～4, NO-1, M1

T1: 腫瘍径 ≤ 5 cm
 T2: 腫瘍径 > 5 cm
 T3: 近傍臓器への腫瘍局所浸潤 (infiltration)
 T4: 近傍臓器への腫瘍浸潤 (invasion)、または下大静脈・腎静脈の腫瘍塞栓
 N1: リンパ節転移陽性
 MO: 遠隔転移陰性
 M1: 遠隔転移陽性

8

診断

- 内分泌検査と画像検査の組み合わせで行う。
- 内分泌試験: 24時間尿中遊離コルチゾールやアルドステロン排泄薬を2～3回反復検査する。1種類以上の副腎皮質ホルモン過剰産生を認めるタイプと、内分泌学的に非活性のタイプに分けられる。
- 画像検査: エコー、CT、MRI、アドステロールシンチグラフィ、PETなどが用いられる。副腎癌は造影CTで不均一な造影効果や、壊死、出血像、石灰化を認める。

12

原因

- P53遺伝子症候群(染色体17p13)変異によるLi-Fraumeni症候群や、染色体11p15.5(IGF-I遺伝子などが局在)に病因遺伝子があるBeckwith-Wiedeman症候群の報告がある。
- 孤発例でもIGF-IIの過剰発現の報告がある。

9

経過・予後

- 遠隔転移は肝臓と肺に多い。ステージI・IIの多くは手術適応となり、副腎摘出術が行われるが、再発が多い。
- 遠隔転移しても10年以上生存する例から、数カ月で急速に伸展して死に至る例まである。
- 5年生存率は23～60%と多様であり、初期のステージであること、治癒切除が行われることが良好な予後の指標である。

13

病理 -Weissの指標-

1. 核異型度: 中等度～高度
 2. 細胞分裂像の亢進: >5/50HPF
 3. 異型細胞分裂像: あり
 4. 細胞質の特徴: 淡明細胞<25%
 5. 腫瘍細胞の構築: びまん性増殖(正常の索状構造なし)
 6. 凝固壊死: あり
 7. 静脈侵襲: あり
 8. 毛細管への浸潤: あり
 9. 被膜浸潤: あり
- ※3項目以上陽性で副腎皮質癌、2項目以下が陽性で良性腫瘍(副腎皮質腺腫)

10

治療

- 手術療法
-完全な切除が唯一の治療法となる。
- アジュバント治療
-ミトタンを投与することで再発なしの生存期間が有意に延長する。
- 放射線療法
-転移巣(骨、脳)や局所再発に対して姑息的に。

14

・緩和ケア

15

癌性疼痛の診断手順

- ①患者の訴えを信じること
- ②痛みの経過を詳しく問診すること
- ③身体所見を丁寧にとること
- ④必要な検査を指示し、自ら検査結果を判定すること
- ⑤患者の心理状態を把握すること
- ⑥痛みの原因やメカニズムは何かを考えること

19

WHOによる定義(2002年)

「生命を脅かす疾患に起因した諸問題に直面している患者と家族に対し、疼痛や身体的、心理的、社会的、スピリチュアルな問題を早期から正確に評価し解決することにより、苦痛の予防と軽減を図り、生活の質(QOL)を向上させるためのアプローチである。」

18

癌性疼痛の原因別分類

- ・ 癌自体による痛み
- ・ 癌治療によって生じる痛み
- ・ 癌に関連する全身衰弱による痛み
- ・ 合併症による痛み

20

理想的ながん医療のモデル

17

癌性疼痛の性状と分類

侵害受容性疼痛	内臓痛	腹部腫瘍の痛みなど局在があいまいで鈍い痛み ズーンと重い	オピオイドが効きやすい
	体性痛	骨転移など局在がはっきりした明確な痛み ズキッとする	突出痛に対するレスキューの使用が重要になる
神経障害性疼痛		神経叢浸潤、脊髄浸潤など、びりびり電気が走るような・しびれる・じんじんする痛み	難治性で鎮痛補助薬を必要とすることが多い

全人的苦痛

・ がん患者の苦痛は多面的であり、全人的に捉えなければならない

18

痛みの強さを聞く ating Scale (NRS)

・ 症状の程度を数値化して聞く (NRS)

症状が全くないときを0、これ以上ひどい症状が考えられないときを10とすると、今日の(症状の)強さはどれくらいになりますか？

全くなかった ← 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 → これ以上 考えられないほど ひどかった
 痛み

22

痛みの強さを聞く
Visual Scale (VAS)

0 痛みなし 10 想像できる最悪の痛み

WHO方式がん疼痛治療法
(WHOラダー)

必要に応じて鎮痛補助薬
(抗うつ剤、抗てんかん剤、局所麻酔剤、NMDA受容体拮抗剤、ステロイド剤など)

痛みの強さを聞く
Face Pain Scale (FPS)

フェイススケール

A: いたくない
B: ほんのすこしいたい
C: もうすこしいたい
D: もっといたい
E: とってもいたい
F: いちばんいたい

飯村直子ら: 日本小児看護学会誌 2002; 11(2): 21-7
Wong, D, Baker C. Pediatr Nurs 1988; 14: 9-17

疼痛治療
アルゴリズム

放射線治療 神経ブロック

持続的な痛みをとるためにオピオイドを増量する (持続痛の治療ステップ)
体動時や突然の痛みに対処するためにレスキューを使う (突出痛の治療ステップ)

痛みのパターンを聞く

・ 痛みはパターンから、持続痛と突出痛に分けられる

一日中ずっと痛い (持続痛)
時々痛くなる (突出痛)

疼痛治療
アルゴリズム

放射線治療 神経ブロック

WHOラダーに沿ってNSAIDsを開始する
● NSAIDsの定時投与
● 胃潰瘍の予防
● レスキューの指示

持続的な痛みをとるためにオピオイドを増量する (持続痛の治療ステップ)
体動時や突然の痛みに対処するためにレスキューを使う (突出痛の治療ステップ)

鎮痛薬の使い方に関する5原則

- 経口的に (by mouth)
- 時刻を決めて規則正しく (by the clock)
 - 痛みが出てから鎮痛薬を投与する頓用方式だけでは、痛みが消失した状態を維持できない
- 除痛ラダーにそって効力の順に (by the ladder)
 - 患者の予測される生命予後の長短にかかわらず、痛みの程度に応じて躊躇せずに必要な鎮痛薬を選択する
- 患者ごとの個別的な量で (for the individual)
- その上で細かい配慮を (with attention to detail)

疼痛治療
アルゴリズム

放射線治療 神経ブロック

WHOラダーに沿ってオピオイドを開始する
● オピオイドの定時投与
● 嘔気・便秘の予防
● レスキューの指示

持続的な痛みをとるためにオピオイドを増量する (持続痛の治療ステップ)
体動時や突然の痛みに対処するためにレスキューを使う (突出痛の治療ステップ)

オピオイド導入のポイント

- 時刻を決めて、定期的に投与
- オピオイドを導入する際に非オピオイド鎮痛薬は基本的には中止しないで併用する
- 体格が小さい、高齢者、全身状態が不良の場合には少量から開始
- 患者の状態や副作用のプロフィールなどを考慮してオピオイドの種類を選択する

31

持続痛の治療 STEP3

眠気などの副作用により増量が困難な場合や、十分な鎮痛が得られないとき

- オピオイドローテーション
- 鎮痛補助薬
- 放射線療法や神経ブロックなどのやや侵襲的な非薬物療法

35

オピオイドの副作用

- 嘔気・嘔吐
- 便秘
- 眠気

32

オピオイド力価表

	アンベック坐 40mg/d	
オキシコドン 40mg/d	= 経口 モルヒネ 60mg/d	= フェンタニルパッチ 25 μg/h
	モルヒネ注 30mg/d	フェンタニル注 0.6mg/d

36

残存・増強した痛みのお治療 overview

放射線治療

神経ブロック

- (1) NSAIDsの開始
- (2) オピオイドの導入
- (3) 残存・増強した痛みのお治療

持続的な痛みをとるためにオピオイドを増量する
(持続痛のお治療ステップ)

体動時や突然の痛みに対処するためにレスキューを使う
(突出痛のお治療ステップ)

35

突出痛のお治療

放射線治療

神経ブロック

- (1) NSAIDsの開始
- (2) オピオイドの導入
- (3) 残存・増強した痛みのお治療

動いたとき、突然の痛みに対処するためにレスキューをうまく使う

持続的な痛みをとるためにオピオイドを増量する
(持続痛のお治療ステップ)

体動時や突然の痛みに対処するためにレスキューを使う
(突出痛のお治療ステップ)

37

持続痛のお治療

放射線治療

神経ブロック

- (1) NSAIDsの開始
- (2) オピオイドの導入
- (3) 残存・増強した痛みのお治療

持続する痛みをとるためにNSAIDsを最大量まで増量し、さらにオピオイドを増量する

持続的な痛みをとるためにオピオイドを増量する
(持続痛のお治療ステップ)

体動時や突然の痛みに対処するためにレスキューを使う
(突出痛のお治療ステップ)

34

突出痛のお治療STEP

- 十分量のレスキューを正しく処方
- レスキューの使い方の指導
- 定期オピオイドの慎重な増量

● NSAIDs 最大投与量まで増量

● 骨格移動部の固定

● 「薬の切れ際の痛み」への対応

放射線治療・神経ブロック

STEP1

STEP2

STEP3

38

(担当研修医 梶川慶太・榛葉頼子)

第136回 CPC (平成27年6月30日)

症例：80歳代 男性

臨床経過：意識障害にて本院救外に搬送受診。頭部CT, MRI, 胸部CTにて何れも異常なし。アンモニア $419\mu\text{g}/\text{dl}$ と高値。加療によりアンモニア $69\mu\text{g}/\text{dl}$ に改善し覚醒するもアンモニア60-70台で意識状態は変わらず。消化器内科受診にて急性・慢性肝不全なし。腎機能不全出現。尿培養にて大腸菌・球菌あり。その後血圧低下に続き、脈、呼吸停止。全経過30日にて死亡。

司 会	内 科	久保田英司
症例指導	内 科	松本 拓也
症例担当	研修医	柴田 峻宏
		荘所 一典
病理担当	病理診断科部	笠原 正男

【症 例】80歳代, 男性

【主 訴】意識障害

【現病歴】平成21年4月下旬(グループホーム)入所。施設内では、新聞やテレビを見て1日を過ごすことが多かった。

糖尿病の発祥時期は不明だが、平成21年HbA1c6.0でボグリボース、メルビン投与継続。平成23年7月にHbA1c7.7から11.4へと2か月で急な悪化があり、ラスチノン内服追加。その後グリメピリドへ変更。平成23年12月にはHbA1c6.7と落ち着いたが、Cr1.17と腎機能低下がみられたためメルビン中止し、内服はグリメピリドとボグリボースとした。平成24年5月にHbA1c13.5と悪化を認め、インスリン療法が必要と考え、平成25年2月に介護施設への移動とともに他院紹介。平成25年2月のHbA1cは13.5%であり、ボグリボース、グリメピリドにグラクティブ追加。その後グラクティブはエクアへ変更。HbA1c11.3%となった後に新たに他院紹介し、戻ってきたときはHbA1c7.8%まで低下。平成25年8月に他院紹介。以降は内服継続のみで糖尿病コントロール不明。平成25年12月に全身に水泡発現し、近医で水疱性類天疱瘡と診断された後、治療を受け、ステロイド投与開始となった。

平成27年1月に脱肛、貧血で他施設に入院したが、不穏状態続き、精査なく貧血に対する輸血(MAP4単位)のみ行われ退院。入院時のHbは7台、退院時は10台であった。その後、食思不振となっていた。

1月中旬15時頃までは意思疎通は可能、21時に職員がトイレ歩行を確認している。翌日5時の巡回の際に本人の目が半分開いた状態で呼びかけに反応なかったため救急要請、当院へ搬送となった。

【既往歴】高血圧症、糖尿病、腰椎圧迫骨折、認知症、水疱性類天疱瘡

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙歴：詳細不明、飲酒歴：詳細不明、

【ADL】要介護2、移動：車椅子、食事：自立、排泄：見守り、入浴：全介助(ほとんどシャワー)

【常用薬】ボグリボース(0.3mg) 3T3X

グリメピリド(1mg) 1T1X

ラシックス(40mg) 1T1X

エクア(50mg) 2T2X

マグミット(330mg) 4P2X

オロパタジン(5mg) 2T2X

プレドニゾロン(5mg) 0.5T1X

【アレルギー】なし

【入院時現症】体温36.2℃， 血圧174/79mmHg， 心拍数81回/分・整， 呼吸数18回/分， SpO2 100% (room air)， 意識GCS E1V1M3=5

瞳孔：3/3mm (対光+/+)， 眼瞼結膜：蒼白なし， 眼球結膜：黄染なし， 項部硬直なし， jolt accentuationなし， 頸静脈怒張なし， 頸静脈虚脱なし

肺音：清， 左右差なし， 心音：S1→S2→S3・4 (-)， 心雑音なし， 腹部：平坦かつ軟， 腸蠕動音やや減弱， 圧痛なし， 両側下腿浮腫あり， 末梢冷感なし， 皮疹なし

【入院時検査所見】 表1参照

【心電図(図1)】心拍数 76回/分， 心室性期外収縮， 完全左脚ブロックを認める。

【胸部単純写真(図2)】心胸郭比55.0%， 両肺野清， 両CPA sharp

【頭部単純CT(図3)】左側頭葉にlow density

areaを認める。

【腹部単純CT(図4)】胆嚢内に径13mm大の結石を認める。

【腹部単純CT(図5)】両腎皮質の非薄化， 両側腎嚢胞， 大動脈石灰化を認める。

【入院後の経過】

入院時の所見から， 高アンモニア血症による意識障害と考え， アミノレバン投与の方針となった。 尿道カテーテル挿入した。 糖尿病に関して

表1 入院時検査所見

<末梢血液検査>	<生化学検査>	<血液ガス分析>
WBC 7980/μl	TP 6.9g/dl	室内気
RBC 375 × 10 ⁴ /μl	ALB 3.6g/dl	pH 7.542
Hgb 11.7g/dl	TB 1.2mg/dl	PCO2 31.3mmHg
Hct 38.1%	AST 21IU/L	PO2 79.8mmHg
PLT 13.6 × 10 ⁴ /μl	ALT 19IU/L	HCO3 26.7mmHg
	LDH 334IU/L	Lactate 5.0mmol/L
<凝固検査>	ALP 404IU/L	<尿検査>
PT-INR 0.97	BUN 39.4mg/dl	比重 1.014
APTT 26sec	CRE 2.24mg/dl	pH 7.0
	Na 137.6mEq/L	蛋白 (-)
	K 3.6mEq/L	糖 (1+)
	Cl 95.9mEq/L	ケトン体 (-)
	ES 268mg/dl	亜硝酸塩 (-)
	CRP 2.21mg/dl	白血球反応 (-)
	NH3 419 μg/dl	

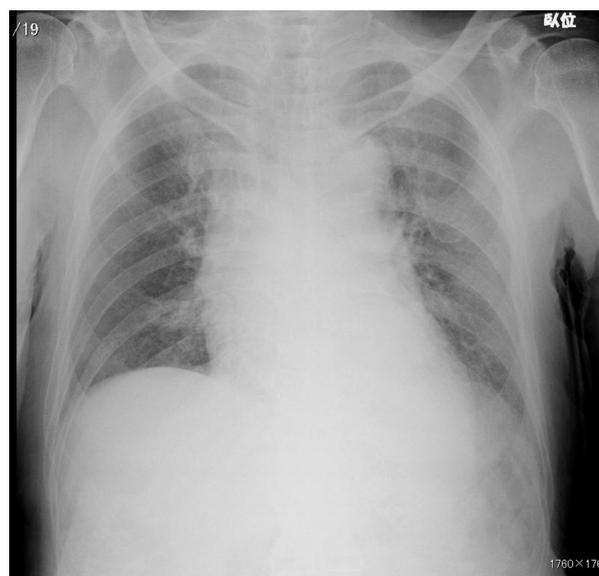


図2 胸部単純X線写真
心胸郭比55.0%， 両肺野清， 両CPA sharp

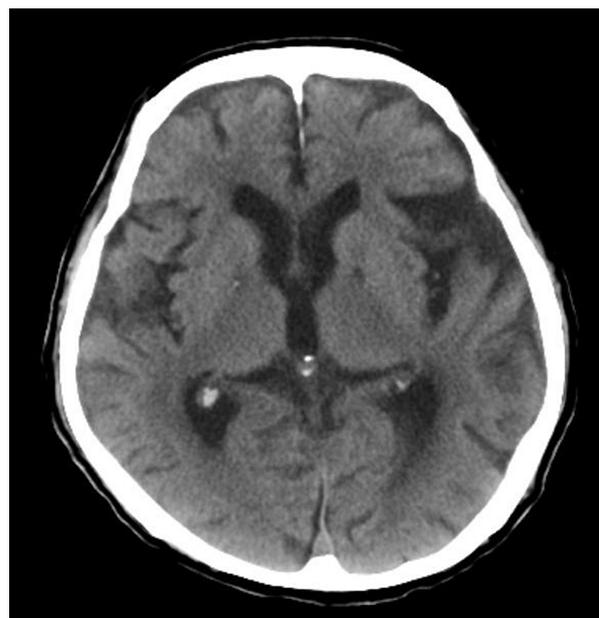


図3 頭部単純CT
左側頭葉にlow density areaを認める

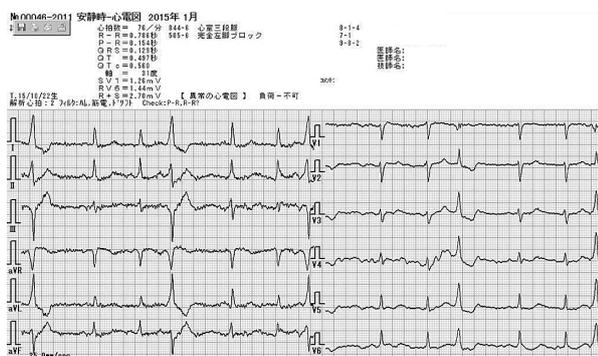


図1 12誘導心電図
心拍数76回/分， 心室性期外収縮， 完全左脚ブロックを認める

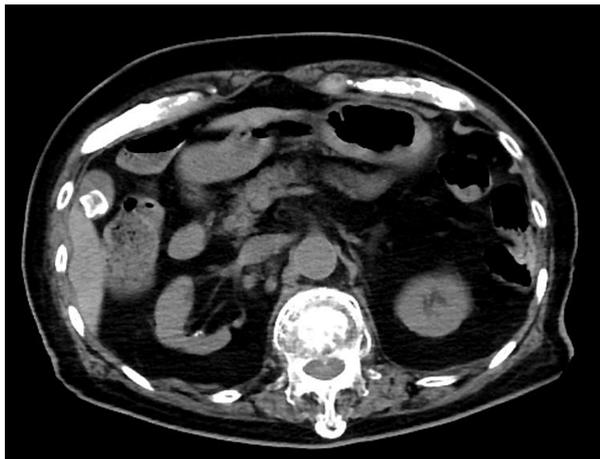


図4 腹部単純CT
胆嚢内に径13mm大の結石を認める

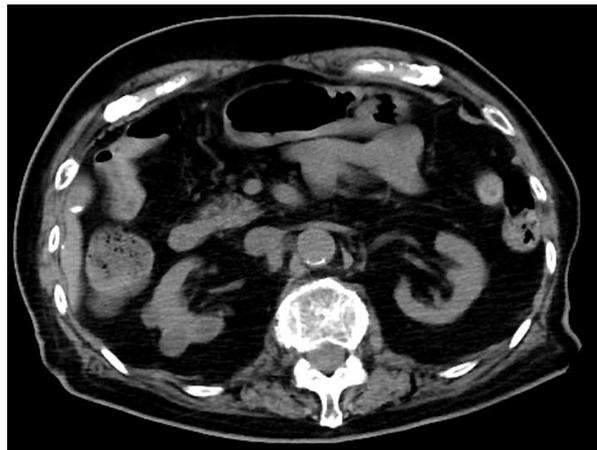


図5 腹部単純CT
両腎皮質の菲薄化,両側腎嚢胞,大動脈石灰化を認める

は、スライディングスケールで対応、水疱性類天疱瘡に関しては、PSL5mgを1日1回静脈投与の方針となった。

第2病日の血液検査で血中アンモニア値が $69\mu\text{g/dl}$ と著減、意識状態がGCSでE3V3M4ほどまで改善した。さらに意識状態改善してきたため、第3病日より嚥下訓練食開始となった。

第4病日に血中アンモニア高値の原因精査のため、腹部エコー施行しようとしたが、従命入らず体動が多く、評価困難となった。入院時より不隠が強く、第5病日よりテトラミド内服開始となり、その後、簡単な返答が出来るぐらいにまで回復した。血中アンモニア値は $100\mu\text{g/dl}$ 以下を推移していた。

食事摂取改善に伴い、水疱性類天疱瘡と糖尿病に関しては、第5病日よりPSL静脈投与からPSL5mg0.5T1x内服へ、第6病日よりエクア、第8病日よりベイスン、第9病日よりグルファスト、第17病日よりメトグルコ開始となり第20病日頃からはインスリン投与なしで血糖値が100台を推移していた。食事は第12病日よりエネルギー1200kcal制限食開始となった。その後の食事摂取は半分からほぼ全量摂取出来ていた。

第5病日より高Na血症が出現。第7病日の血液・尿検査で血中Naが 157.3mEq/L 、尿比重が1.022、糖(3+)、潜血(2+)、尿中Naが 27.2mEq/L 、FeNaが0.2%、血漿浸透圧が 354mOsm であっ

た。脱水と考え、食事摂取改善後も適宜アミノレバン、外液、ブドウ糖液を1日1000ml程で継続した。

第9病日に行われた便潜血は陰性、第10病日の血液検査で破碎赤血球出現(0.7%)、血小板も入院時より徐々に低下していた。PA-IgG陰性、それ以降、破碎赤血球の出現なく、血小板数も増加してきたため経過観察の方針となった。

第11病日に高アンモニア血症の精査目的に消化器科に依頼したところ、門脈-体循環シャント疑いとなったが、造影CT未施行であり診断までは至らなかった。同日の尿所見ではリン酸アンモニウムマグネシウム血症が陽性であった。

第23病日には血中Naが 138.0mEq/L まで改善、補液終了としたが、その後、徐々に血中Naが再上昇してきた。

第25病日に尿道カテーテル抜去した。

それまで、便の性状は色は茶色の軟便で、2日に1回排便させていたが、第34病日に泥状便を認め、その後、嘔吐も見られた。その数時間後、突然の血圧低下、意識障害出現、血中アンモニア値が $800\mu\text{g/dl}$ 台に上昇した。炎症反応上昇あり、尿路感染症としてABPC/SBT3g1日2回投与開始し、尿道カテーテル挿入。血圧上昇なく、第36病日に死亡確認となった。第35病日の血液検査ではD-dimerが $55.4\mu\text{g/ml}$ と高値であった。

【臨床領域からの考察】

本症例は高アンモニア血症の原因診断に至らないまま対症的に加療していたところ、突然の高アンモニア血症を来し、亡くなられた症例であった。本症例における血中アンモニア高値は、入院時・第35病日の血中アンモニア高値と入院中の慢性的高値は別の病態と考えられた。それぞれについて考察する。

まずは、アンモニア代謝であるが、アンモニアは正常のタンパク質代謝過程において、主に大腸に存在する腸内細菌や腸粘膜酵素により産生される。腸管より吸収されたアンモニアは肝臓で尿素サイクルに取り込まれ、尿素に変換されることにより解毒し、腎臓で尿中排泄される。正常人の血中アンモニア値は15-60 $\mu\text{g}/\text{dl}$ で推移するが、血中濃度が100 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を超えると不眠・興奮・性格の変化・行動異常などの症状が出現、血中濃度が150 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を超えると意識障害・痙攣・羽ばたき振戦が出現、血中濃度が400 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を超えると深い昏睡に陥り、呼吸抑制が現れる。

高アンモニア血症の発生機序として、アンモニア代謝異常（肝硬変、尿素回路異常症、薬剤性）、門脈-体循環シャント（門脈圧亢進症、シャント血管の存在）、アンモニア産生・吸収亢進（消化管出血、便秘、尿路感染症、異化の亢進）が挙げられる。

まず、本症例における入院中の慢性的血中アンモニア高値の原因について、上記を元に考察する。

消化管出血が起こると、赤血球や血漿蛋白がアンモニアに代謝され、全身循環へ流れる。本症例では第9病日に行われた便潜血は陰性であり、入院中のHbの値も変化が軽度であったため、消化管出血が高アンモニア血症の原因とは考えづらい。

次に、尿素回路異常症であるが、軽症例では遅発型として成人になってから行動異常や嘔吐、発達障害、痙攣といった症状が出てくる場合がある。しかし、本症例で聴取可能であった病歴上はそういった症状やその反復はなかったと考えられ、尿素回路異常症が高アンモニア血症の原因と

は考えづらい。

次に門脈-体循環シャントであるが、シャント血管が存在すると、体循環に直接アンモニアが流れ、血中アンモニア高値を呈する。本症例では脾腫は認めないため、門脈圧亢進症はないと考えられ、側副血行路形成によるシャントは否定的、その他のシャント血管に関してはシャント血管ありの疑いとなったが、造影CT未施行のため診断までは至らなかった。

肝硬変では、アンモニア代謝機能低下、門脈圧亢進による門脈-体循環シャント形成により高アンモニア血症をきたしうる。血小板数が肝線維化の程度を鋭敏に反応するという報告がある。本症例では、B型肝炎、C型肝炎ウイルスは陰性であり、血液検査でPlt, ChE, Alb値やや低値であり、肝合成能は一見不良であるが、食事摂取不良の病歴より低栄養も影響していると考えられる。CTなどその他の検査上も肝硬変は明らかではなく、高アンモニア血症の原因とは考えづらい。

尿路感染症により高アンモニア血症を来す病態であるが、ウレアーゼ産生菌が尿中に存在すると尿素がアンモニアに代謝され、アンモニアが膀胱静脈叢に吸収され、体循環へ流れるというメカニズムがあり、尿閉があるところのメカニズムが助長されると言われている。尿中ウレアーゼ産生菌による高アンモニア血症はまだ報告例が散見される程度である。ウレアーゼ活性を持つ割合が多い菌として、*Corynebacterium urealyticum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii*, 割合が低い菌として、*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*が挙げられる。本症例の尿培養では*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*と、ウレアーゼ活性を持つ割合が低い菌しか検出されなかったため、本症例の高アンモニア血症の原因として尿路感染症は否定的と考えられる。

以上より、慢性的な血中アンモニア高値の病態に関しては、門脈-体循環シャントが否定できない状態であった。

そして、入院時・第35病日の血中アンモニア高値の病態としては、第35病日に泥状便を認めたため、消化管出血があったと考えられる。感染・低栄養・消化管出血は高アンモニア血症増悪因子であるが、アンモニア値の急上昇が、それらだけで説明がつくかは不明である。

以上より、今回診断までは至らなかったが、本症例の高アンモニア血症の原因として高アンモニア血症の慢性的高値の原因はシャント血管の存在、アンモニア値急上昇の原因は感染・消化管出

血が疑われた。

【病理解剖の目的】

- 1) 直接死因
- 2) 感染源
- 3) 血圧低下の原因
- 4) シャント血管の存在
- 5) 腸管の形態学的異常所見の検索

以上の目的で病理解剖を依頼した。

病理解剖組織学的診断

病理番号：2015-3 剖検者：笠原正男，松本拓也，関根乙矢，山田清隆

(胸腹部・脳)

【主病変】

1. 多発性血栓形成（血栓症）
 - 1) 回腸，盲腸，結腸，直腸の血栓による粘膜壊死と血性泥状便
 - 2) 脾臓内微小血栓
2. [上腸管膜静脈及び下腸間膜静脈の血流障害の疑い]

【副病変】

1. 脊椎骨折後の状態+大腿脚の伸開展障害
2. 粥状動脈硬化症1) 大動脈，2) 総腸骨動脈
3. 肺鬱血・水腫，老人性肺気腫，肺炎（680：500g）
4. 結石症1) 右側尿管2) 胆石，ビリルビン結石
5. 右側慢性尿管炎
6. 脾リポマトーシス+脾臓壊死
7. 動脈硬化性萎縮腎症（80：80g）
8. 前立腺肥大，混合型
9. 結腸腺腫，軽度異型性
10. 十二指腸の嚢状重積
11. 食道静脈怒張
12. ブルン細胞巣（膀胱）
13. 拡張を伴う胃炎（内容660ml）
14. 諸臓器の萎縮，肝臓（660g），脾臓（30g）

【考察】

剖検に際しての検索要望事項：

- ①直接死因
- ②感染の有無とそのfocus
- ③敗血症の病態
- ④高アンモニア血症の原因
- ⑤多臓器不全の病態

剖検は72時間後施行された。

外景一般：両側大腿脚は内側に屈曲，拘縮のため伸開展が出来ない状態。眼球結膜貧血性。

・高アンモニア血症の原因：回腸下部と直腸全体に涉って腸管内容は血性泥状便で占められ組織学的には粘膜固有層は壊死化し粘膜下層にある細静脈に多発性血栓が認められた。粘膜固有層の壊死，血性泥状便は多発性血栓に起因し，高アンモニア血症の原因は腸管出血により生じたもので，その原因は多発性血栓である。剖検時腹腔内静脈の病態を詳細に検索できなかったが生前腹部静脈の異常像が示唆されており，その静脈血流との関連性が推測される。では何故腹静脈血流の異常が惹起されたのだろうか。一つの推測であるが腰椎圧迫骨折から及ぼされる身体運動の抑制に脱水状態が重積し血流の遅延化等が加わり血栓形成に陥ったのではないだろうか。

・細菌感染・敗血症について：臨床的に敗血症が疑われたが病理解剖組織学的に敗血症を指摘される病態は証明されない。即ち，尿管結石に

伴う慢性限局性尿管炎, terminal stageに発症した肺炎等は病巣の程度から見て細菌増殖巣とは考えられない. したがって敗血症性ショックは否定される. 腎臓は動脈硬化性萎縮腎症に陥り腎機能低下の状態, 高アンモニア血症を背景に心不全を発症, 続発的に肺循環障害, 肺炎等による肺不全即ち呼吸不全が惹起された. 糖尿病の原因は明らかではないがリポマトーシスが目立ち, terminal stageに生じた出血を伴う膵臓壊死がある. 肝臓は縮性(660g)で虚血を示唆される脂肪変性が検索された. 脾臓も30gと萎縮している.

直接死因: 心, 肺, 腎, 肝, 膵等機能の低下により感染予防機能の低下と組織の低酸素状態によるミトコンドリアのエネルギー代謝障害が関与して発生した多臓器不全である.

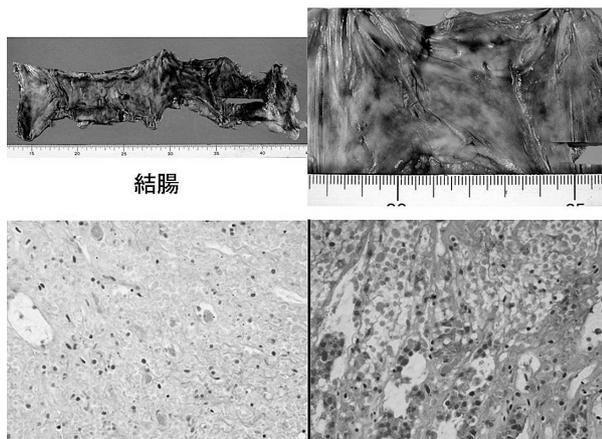


図6 結腸出血 (下: HE染色 ×200)

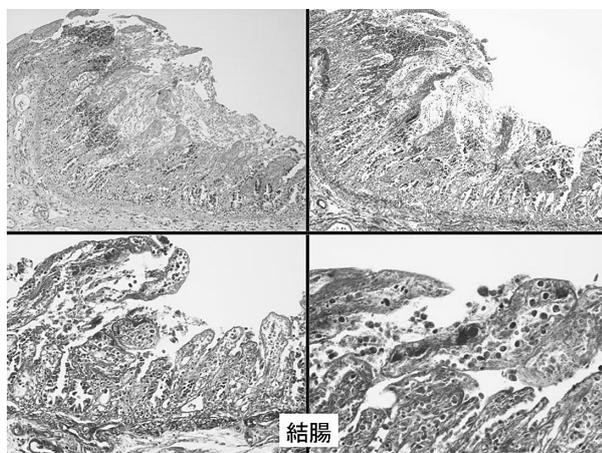


図7 結腸の多発性微小血栓 (HE染色 左上×100, マッソントリクローム染色 右上×100, 下×200)

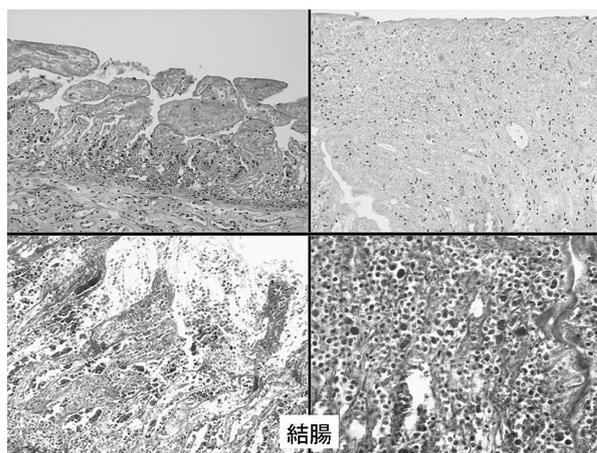


図8 結腸の多発性微小血栓 (HE染色 上×100, マッソントリクローム染色 左下×100, 右下×200)

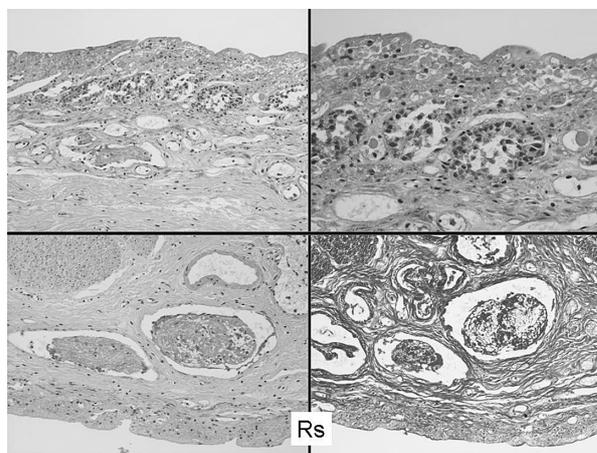


図9 直腸S状部の多発性血栓 (HE染色 左上×100, 左下, 右上×200, マッソントリクローム染色 右下×200)

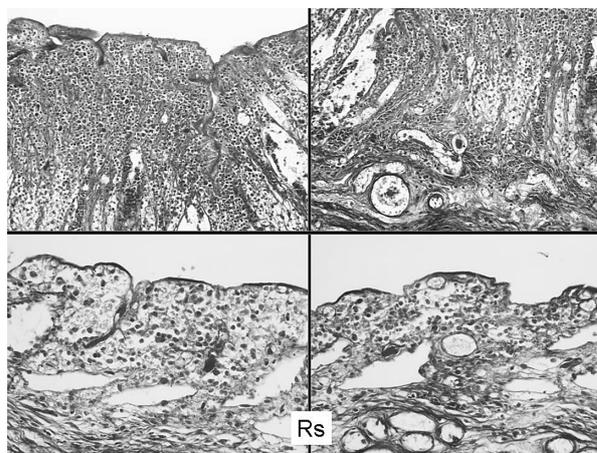


図10 直腸S状部の多発性血栓 (マッソントリクローム染色 左上×100, 右上×200, 下×400)

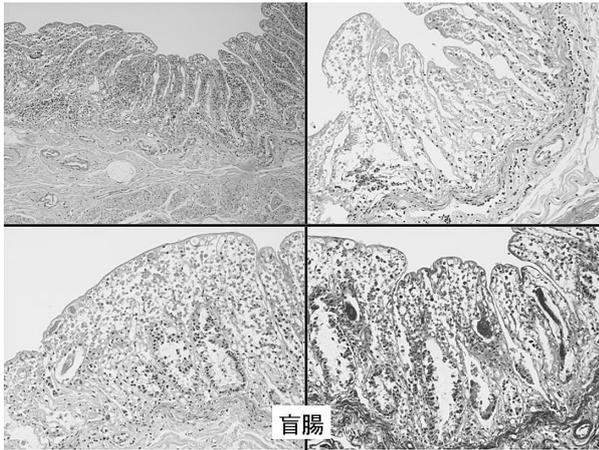


図11 盲腸の多発性血栓 (HE染色 左上×100, 左下, 右上×200, マッソントリクローム染色 右下×200)

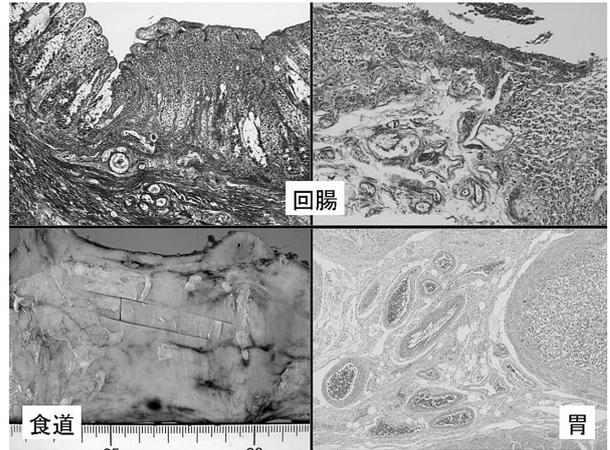


図14 食道・胃・回腸血栓 (マッソントリクローム染色 上×100, HE染色 右下×100)

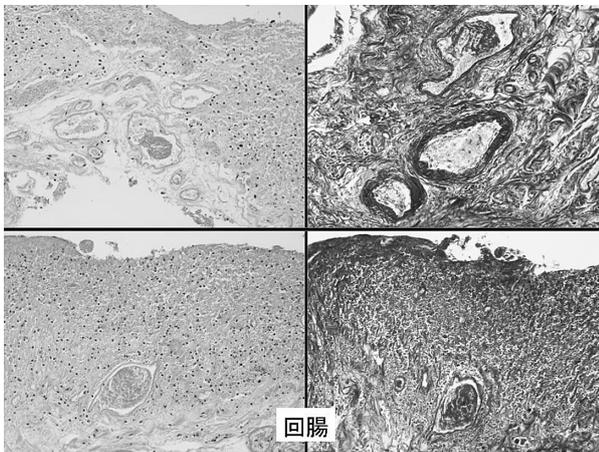


図12 回腸の血栓 (HE染色 左×100, マッソントリクローム染色 右×100)

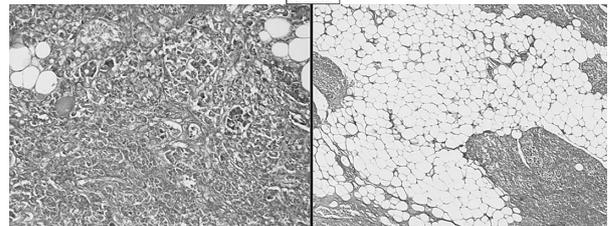
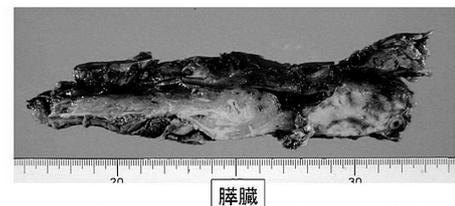


図15 慢性脾臓炎 (上:肉眼像, 下:HE染色 ×100)

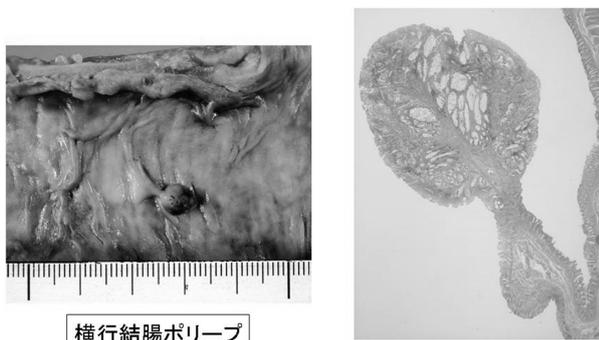


図13 横行結腸ポリープの肉眼的像とルーペ像

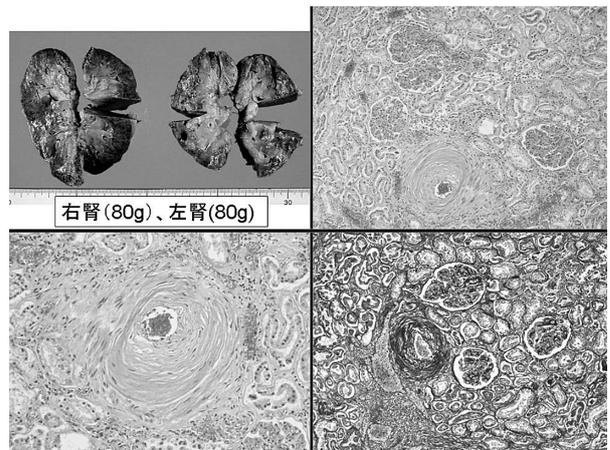


図16 動脈硬化性萎縮腎 (HE染色 左下×200, 右上×100, マッソントリクローム染色 右下×100)

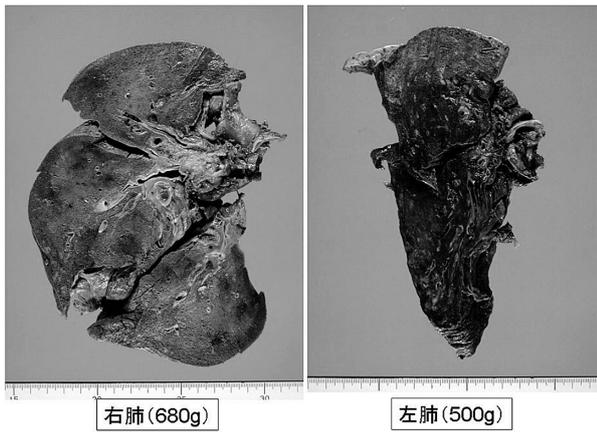


図17 肺鬱血・水腫

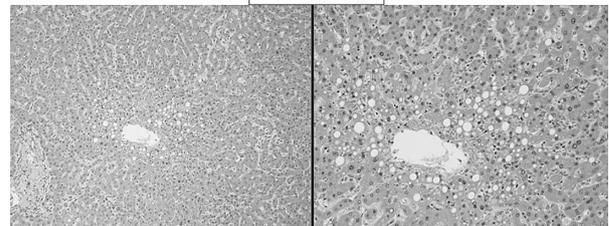


図20 肝臓の脂肪変性
(HE染色 左下×100, 右下×200)

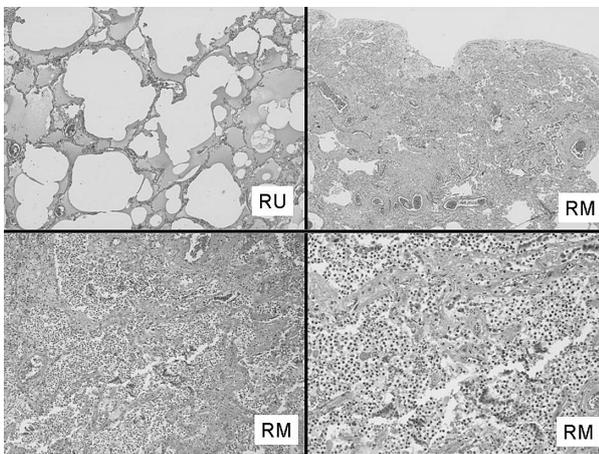


図18 肺炎・肺鬱血 (HE染色 左上×40, 左下, 右上×100, 右下×200)

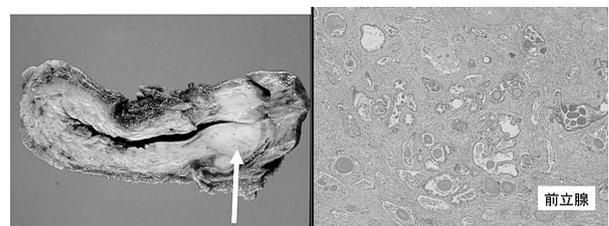


図21 左上:前立腺肥大(矢記) 下:胆石(ビリルビン結石), 右上: HE染色 ×100

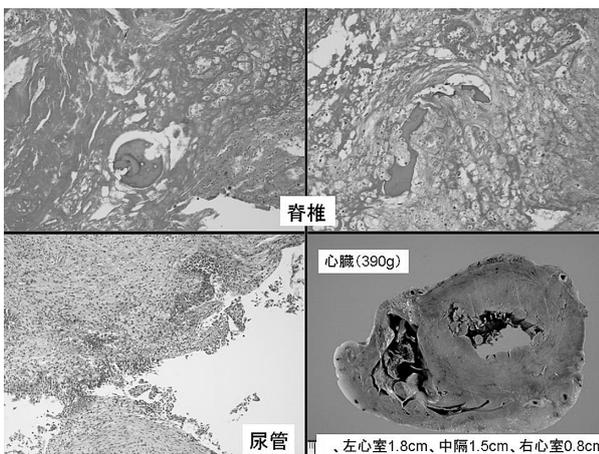


図19 心肥大・脊椎骨折・尿管炎 (HE染色 ×100)



十二指腸

図22 重複十二指腸

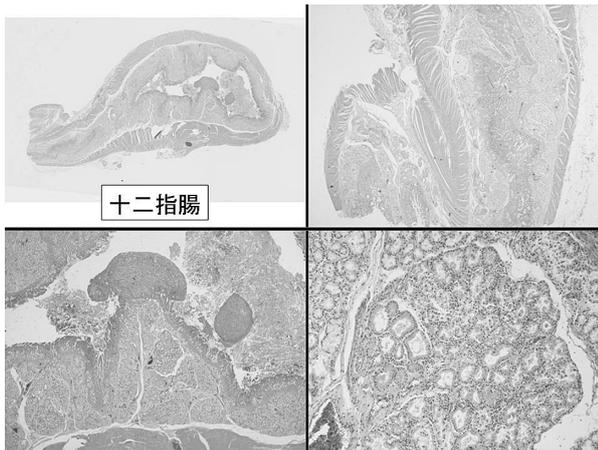


図23 重複十二指腸の組織像 (HE染色 左上:ルーペ像, 右上×12.5, 下×100)

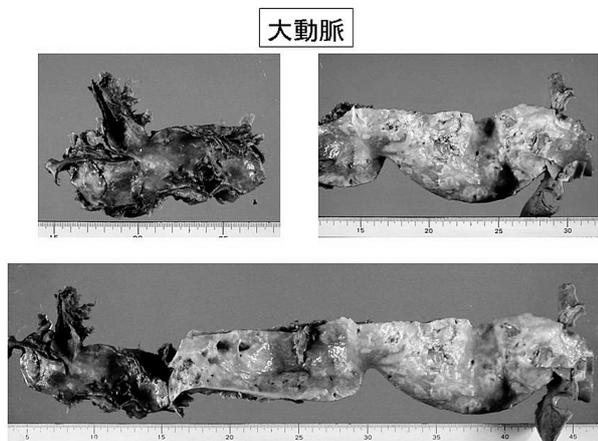


図24 大動脈粥状硬化症

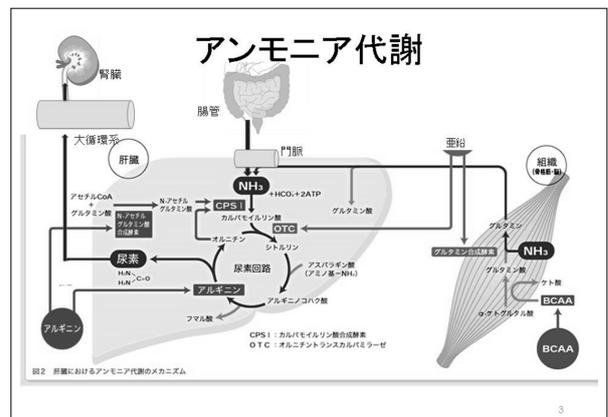
本症例との関連事項について下記の如く図示する。

Thema

- ①アンモニア代謝について
- ②高アンモニア血症を来たす病態について
- ③それぞれの病態における本症例での考察
- ④なぜ、急激にショック、血中アンモニア高値が出現したか

Thema

- ①アンモニア代謝について
- ②高アンモニア血症を来たす病態について
- ③それぞれの病態における本症例での考察
- ④なぜ、急激にショック、血中アンモニア高値が出現したか



腸内でのアンモニア産生

- 腸管ではアミノ酸が粘膜グルタミナーゼや細菌デアミナーゼによって分解され、アンモニアを生じる。
- さらに尿素がウレアーゼ産生菌によってアンモニアへ変換される。

Thema

- ①アンモニア代謝について
- ②高アンモニア血症を来たす病態について
- ③それぞれの病態における本症例での考察
- ④なぜ、急激にショック、血中アンモニア高値が出現したか

高アンモニア血症

正常人の血中アンモニア値は15-60 μ g/dlで推移。

- ・血中濃度>100 μ g/dl
→不眠、興奮、性格の変化、行動異常などの症状出現。
- ・血中濃度>150 μ g/dl
→意識障害、痙攣、羽ばたき振戦も観察される。
- ・血中濃度>400 μ g/dl
→深い昏睡に陥り、呼吸抑制が現れる。

6

まずは...

- ・ #a 意識障害の原因について
アンモニア値が低下とともに意識状態も改善したため、高アンモニア血症が意識障害の原因と考えられる。
- ・ 本症例のアンモニア高値は、入院時・第35病日のアンモニア値急上昇と入院中の慢性的高値は別の病態と考えられる。
→③では慢性的高値の病態を考察

10

高アンモニア血症の発生機序

- ・ アンモニア代謝障害
肝硬変、尿素回路異常、
薬剤性(バルプロ酸ナトリウムなど)
- ・ 門脈-全身循環シャント
門脈圧亢進、シャント形成
- ・ アンモニア産生・吸収亢進
消化管出血、便秘、尿路感染

7

消化管出血

赤血球、血漿タンパク

↓ 腸管グルタミナーゼ、細菌デアミナーゼ

アンモニア → 全身循環へ

- ・ 本症例では第9病日に行われた便潜血(-)(免疫法)であり、下部消化管出血は否定的。
- ・ 入院中、Hbの大きな変化はなく、消化管出血があったとは考えにくい。
→消化管出血が高アンモニア血症の原因である可能性は否定的。

11

高アンモニア血症

- ・ 高アンモニア血症を助長する因子
感染、発熱、嘔吐、カロリー摂取不足、蛋白摂取不足、異化の亢進、消化管出血、全身麻酔下の手術、蛋白過剰摂取、化学療法、糖質コルチコイド過剰、薬物(valproate, l-asparaginase, topiramate, carbamazepine, phenobarbitone, phenytoine, primidone, furosemide, hydrochlorothiazide, salicylatesなど)

<三淵浩、遠藤文夫、尿素サイクル異常症 小児内科 41(増刊):359-364, 2009>

8

尿素回路異常症

- ・ 尿素回路を構成する酵素の先天的な機能障害により、高アンモニア血症を生じる症候群。(高アンモニア血症 I 型、II 型、シトルリン血症など)
- ・ 軽症例では遅発型として成人になってから症状が出てくることもある。乳児期以降に神経症状か・現れ、徐々に、もしくは感染や飢餓などを契機に高アンモニア血症と行動異常、嘔吐、発達障害、痙攣などの症状を呈する。

<中村 公俊、他、尿素サイクル異常症の診療ガイドライン、日本先天代謝異常学会 2014.12.25>

12

Thema

- ①アンモニア代謝について
- ②高アンモニア血症を来たす病態について
- ③それぞれの病態における本症例での考察
- ④なぜ、急激にショック、血中アンモニア高値が出現したか

9

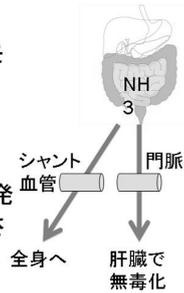
本症例では...

- ・ 聴取可能であった病歴上では、発達障害はなく、これまで痙攣など高アンモニア血症で出現する症状の反復はなかったと考えられる。
→以上より、尿素回路異常症は否定的と考えられる。

13

門脈-全身循環シャント

- シャント血管が存在すると肝臓で代謝されないアンモニアが直接体循環へ
→血中アンモニア値上昇



- 肝硬変では、側副血行路発達により、シャントが形成される。

14

尿路感染症

- 尿中ウレアーゼ産生菌により高アンモニア血症を来たす。



膀胱静脈叢
↓
体循環へ

- 尿閉があるとそのメカニズムが助長されると推測される。
- 尿閉を来したウレアーゼ産生菌感染により高アンモニア血症を来した報告例がある。

18

本症例では...

- 脾腫は認めないため、門脈圧亢進症はないと考えられる。
- 側副血行路形成によるシャントは否定的。
- 消化器科で、シャント血管ありの疑いとなったが、造影CTを撮影していないため、シャント血管が存在していたかは不明である。

15

尿路感染症

- ウレアーゼ産生菌についてアンモニアが生成され、尿中pHがアルカリに傾くことでリン酸アンモニウムマグネシウム結晶が生成される。
- リン酸アンモニウムマグネシウム結晶の存在がウレアーゼ産生菌による尿路感染を診断する一助となる。

19

肝硬変

- 肝硬変ではアンモニア代謝機能低下、門脈圧亢進による門脈-体循環シャント形成により高アンモニア血症をきたしうる。
- 血液中のアンモニア濃度の上昇が一過性の場合には肝性脳症は起きにくく、一定期間以上アンモニア濃度が高値で持続すると肝性脳症が発現する。
- 血小板数が肝線維化の程度を鋭敏に反応するという報告がある。

16

尿路感染症

- ウレアーゼ活性をもつ割合が多い菌
Corynebacterium urealyticum
Klebsiella pneumoniae(94%)
Klebsiella oxytoca(96%)
Proteus mirabilis(95%), Proteus vulgaris(97%)
Morganella morganii(92%)
- ウレアーゼ活性を持つ割合が低い菌
Pseudomonas aeruginosa(15%)
Escherichia coli(0%)

<新井 豊, 他. 尿中分離最近のウレアーゼ活性. 泌紀 1989;35:277-81>

20

本症例では...

- B型肝炎、C型肝炎ウイルスは陰性
- 血液検査でPlt, ChE, Alb値やや低値であり、肝合成能は一見不良であるが、食事摂取不良の病歴より低栄養も影響していると考えられる。CTなどその他の検査上も肝硬変は明らかではなく、高アンモニア血症の原因とは考えづらい。

17

本症例では...

- 入院中、リン酸アンモニウムマグネシウム結晶は出現しているが、尿培養からは腸球菌・大腸菌など、あまりウレアーゼ活性が高くない菌しか検出されていない。
- 結晶が検出されたのは、尿道カテーテルが入っている時であったので、膀胱からの吸収は少ないと考えられる。
- 以上より高アンモニア血症の原因が尿路感染症である可能性は低い。

21

以上より...

本症例では

門脈-全身循環シャント

の存在が否定出来ない状態であった。

22

結語

- 診断までは至らなかったが、本症例の高アンモニア血症の原因として
- 高アンモニア血症の慢性的高値の原因
→シャント血管の存在
- アンモニア値急上昇の原因
→感染・消化管出血

26

(担当研修医：柴田峻宏・荘所一典)

Thema

- ①アンモニア代謝について
- ②高アンモニア血症を来す病態について
- ③それぞれの病態における本症例での考察
- ④なぜ、急激にショック、血中アンモニア高値が出現したか

23

ショック症候群

- 炎症反応の上昇と血圧低下により、敗血症性ショックが疑わしい。
- その時の尿培養からはEnterococcus faecalis、血液培養(2セット採取)からは1セットのみEnterococcus faecalisが検出された。
→感染源は尿路が疑わしい。

24

高アンモニア血症

- 第35病日に泥状便を認めたため、消化管出血があったと考えられる。
- 感染・低栄養・消化管出血は高アンモニア血症増悪因子であるが、アンモニア値の急上昇が、それらだけで説明がつかは不明である。

25

第137回 CPC (平成27年9月30日)

症例：60歳代 女性

臨床経過：パーキンソン病診断基準に合わせパーキンソン病と診断され治療が開始された。進行が早くハネムーン期間が過ぎ、wearing offのコントロールが困難となってきた。その間、3回の入退院を繰り返していた。幻覚や異常行動はないが認知症を合併していた。誤嚥性肺炎にて全経過3年9ヶ月で死亡。

	司 会	神経内科	小張 昌宏
	症例指導	神経内科	八木 宣泰
	症例担当	研 修 医	伊賀崎翔太 加藤 恵 辻阪 亮介
	病理担当	病理診断科部	笠原 正男
神経病理担当	埼玉医科大学	神経内科	高尾 昌樹

【症 例】 60歳代，女性

【主 訴】 歩行障害

【現病歴】 平成23年3月以降食欲不振があり，体重が減少した。椅子の立ち上がりですくむようになった。その後，歩きにくい，歩行時に足を上げにくい，動作緩慢が出現し，すくみがより悪化した。6月に近医開業医受診し抑うつ，パーキンソン症候群と診断された。抑うつに対してパロキセチンを処方され，表情は柔らかくなった。このころより便秘気味となった（1週間排便がないこともあった。）7月以降，前方に転倒するようになった。尿失禁はなし。階段昇降は手すりを使えば可能で，降りる方が不得意であった。

10月他施設紹介受診。精査目的に10月下旬入院。このとき有意な神経学的所見は軽度の上下転眼球運動障害，仮面様顔貌，体幹・四肢の筋強剛，四肢の軽度の筋力低下，歩行障害（前傾姿勢，遅い，すり足，小幅，歩行開始時にすくみあり，腕ふりは両手とも少ない，方向転換可，継足歩行可）姿勢反射障害，動作緩慢を認め，Hoehn & Yahr stage IIIであった。L-Dopa200mg分2で投与開始したところ，すくみ・寡動が改善した。パーキンソン病診断基準を満たしパーキンソン病と診

断した。また，認知症の合併を認めた。11月下旬退院時L-Dopa100mg分2，パロキセチン10mgを内服。以後は外来通院で経過観察していた。

同年12月よりL-Dopa300mg，平成24年7月よりL-Dopa350mgへ増量。8月塩酸ドネペジル200mg内服開始していた。

平成24年9月ごろより11時から13時ごろ，16時から19時ごろにwearing offがあり，その時は起居すら困難であった。また，効果が減弱してくる時間帯にそれぞれと体を動かしたい衝動にかられ，一人で散歩に行き転倒することが何度かあった。9月中旬11時ごろ散歩中に転倒し，同院救急搬送され経過観察のため入院となった。wearing offに対して薬剤調整を行った。夕方のwearing offに対しL-Dopa50mg追加した際に幻覚（孫がいる）妄想（客の音がするので対応せねば）などを認めた。調整により入院前よりwearing offが緩和され退院となった。退院時はL-Dopa400mg，セレギリン2.5mg2錠分2，エンタカポン100mg3錠分3，ドネペジル塩酸塩5mg1錠分1を処方。

退院後，平成25年3月まではYahr分類IIIで歩行可能であった。

平成25年3月丹毒を発症し当院内科に入院。抗

生剤治療にて軽快した。また入院中、水疱性類天疱瘡発症したがプレドニゾロン内服により軽快し、以降はプレドニゾロン5-10mg内服で再燃認めていない。全身状態悪化にともないパーキンソニズムが悪化したためL-Dopa650mgへ増量したところ無動・筋強剛が改善し反応性はよくなった。しかし臥床期間が長くりハビリテーション困難で四肢関節が拘縮した。ADL低下しほぼ寝たきりとなった。Yahr分類V。6月中旬他施設に転院したが、コミュニケーション能力の低下、意欲の低下があり協力が得られないとのことで当院に再入院し内服薬調整をおこなった。そのときの神経学的所見は、前回入院時とおおむね同様で筋強剛は軽度～中等度程度、特に体幹の筋強剛が強い、安静時振戦なし、無動あり、尖足位で立位維持不可能、問いかけに対し返答あり、息こらえあり。L-Dopa700mgへ増量したが効果は得られなかった。ADL改善は乏しく、10月中旬自宅退院時のADLは介助で車椅子乗車程度、要介護3、コミュニケーションをとることは困難であった。

平成25年11月、誤嚥性肺炎で当院内科入院。人工呼吸器管理のうえ抗生剤投与にて軽快し自宅へ退院。12月下旬退院時ADLは完全寝たきりであった。

平成26年7月誤嚥性肺炎で当院神経内科入院。人工呼吸器管理のうえ抗生剤投与にて軽快、嚥下訓練によりソフト食摂取可能となり8月下旬自宅へ退院。

平成26年11月上旬デイサービス中に誤嚥しSpO2低下し当院救急外来搬送された。誤嚥性肺炎の診断で同日神経内科入院となった。

【既往歴】

胆嚢結石（他施設でESWL）

両下肢静脈瘤（平成15年ごろ当院で手術）

脊椎圧迫骨折（平成23年1月ごろ）

丹毒（平成25年3月当院）

水疱性類天疱瘡（平成25年3月当院）

誤嚥性肺炎（平成26年11月，平成26年7月，平成25年11月 当院）

【家族歴】父：前立腺癌（66歳），母：老衰死（100

歳），次兄：筋萎縮性側索硬化症（64歳死亡），次姉：多系統萎縮症（死亡）

【生活歴】飲酒・喫煙歴：なし，静岡出身，元事務職

【常用薬】

【アレルギー】なし

【入院時現症】身長：155.0cm，体重：52.0kg，意識：GCS E4V2M2=8，JCS I -3，BT：36.9℃，BP：83/51mmHg，HR：42/min，RR：32/min，SpO2：88%（O2 15L）

【入院時検査所見】表1参照

【心電図】HR 78bpm，整，洞調律

【胸部写真（図1）】肋骨横隔膜角両側鋭，心胸郭比40.9%，気管挿管後，経鼻胃管チューブ留置後，下行大動脈辺縁不明瞭，右上肺野浸潤影あり，左中肺野一部気管支透亮像を伴う浸潤影あり，

【胸部単純CT（図2）】両側肺野に気管支透亮像を伴う浸潤影。右気管支内に残渣を認める。

【血液培養】4本とも陰性，塗抹細菌なし

【MMSE, FAB, RBMT sps, RBMT ss】18, 9, 1, 1

【MIBG心筋シンチ（図3）】H/M比early 1.33, delay 1.19

【脳SPECT（図4）】両側前頭葉と後頭葉から頭頂葉の血流低下を認める。

【DAT scan（図5）】両側線条体の取り込み低下，Specific Binding Ratio -1.42（R-1.29, L-1.55）

【入院後の経過】

人工呼吸器管理のもと抗生剤治療を行った。抜管困難であったため11月中旬気管切開施行。人工呼

表1 入院時検査所見

<末梢血液検査>	ALT 71IU/L	<血液ガス分析>
WBC 14270/ μ l	LDH 167IU/L	Hb 9.8g/dl
RBC 346 $\times 10^4$ / μ l	ALP 187IU/L	pH 7.174
Hgb 9.8g/dl	BUN 26.5mg/dl	PCO2 51.2mmHg
Hct 32.6%	CRE 0.77mg/dl	PO2 65.1mmHg
PLT 23.1 $\times 10^4$ / μ l	UA 4.0mg/dl	HCO3 18.1mmHg
	CK 66IU/L	TCO2 19.7mmol/L
<凝固検査>	Na 139.6mEq/L	BE 9.7mmol/L
PT-INR 0.93	K 4.5mEq/L	sO2 85.8%
APTT 27sec	Cl 110.1mEq/L	Na 139mEq/L
<生化学検査>	Ca 7.9mg/dl	K 4.4mEq/L
TP 5.4g/dl	IP 7.5mg/dl	CL 112mEq/L
ALB 2.7g/dl	アロカルシト 0.536ng/ml	GLU 142mEq/L
TB 0.3mg/dl	BS 146mg/dl	Lactate 6.3mmol/L
AST 25IU/L	CRP 0.13mg/dl	
	NT-ProBNP 228.0ng/ml	



図1 胸部単純写真

CPA 両側sharp, CTR 40.9%, 気管挿管後, MSチューブ留置後, 下行大動脈辺縁不明瞭, 右上肺野浸潤影あり, 左中肺野一部気管支透亮像を伴う浸潤影あり.



図2 胸部単純CT

両側肺野に気管支透亮像を伴う浸潤影. 右気管支内に残渣を認める.

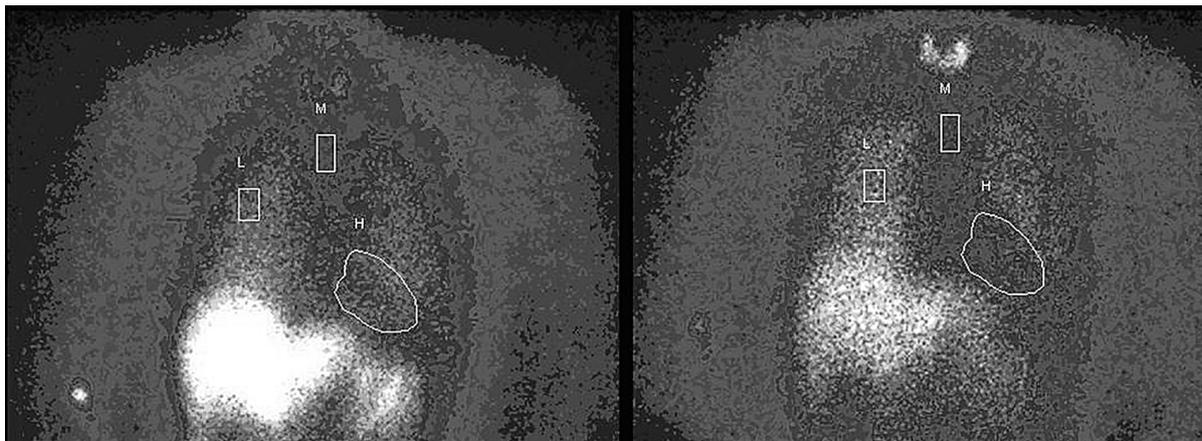


図3 MIBG心筋シンチ (H/M比 early 1.33, delay 1.19)

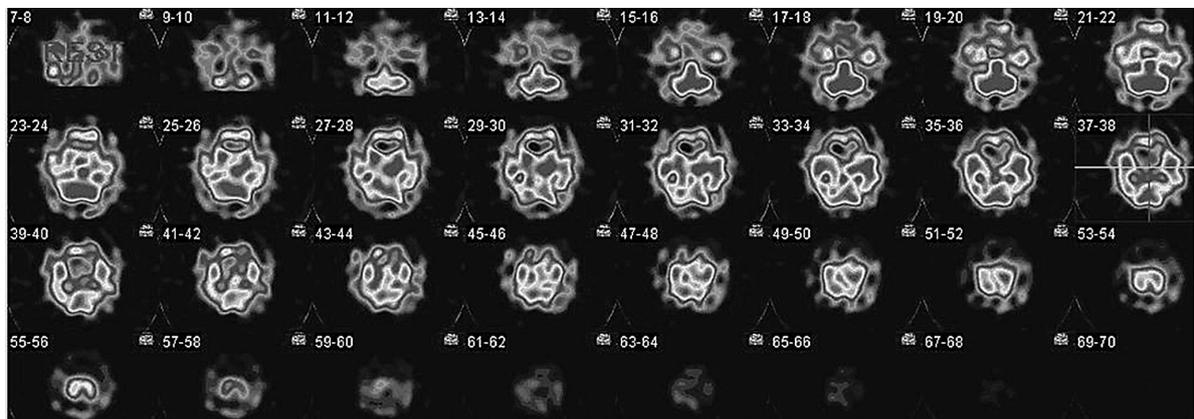


図4 脳SPECT

両側前頭葉と後頭葉から頭頂葉の血流低下を認める.

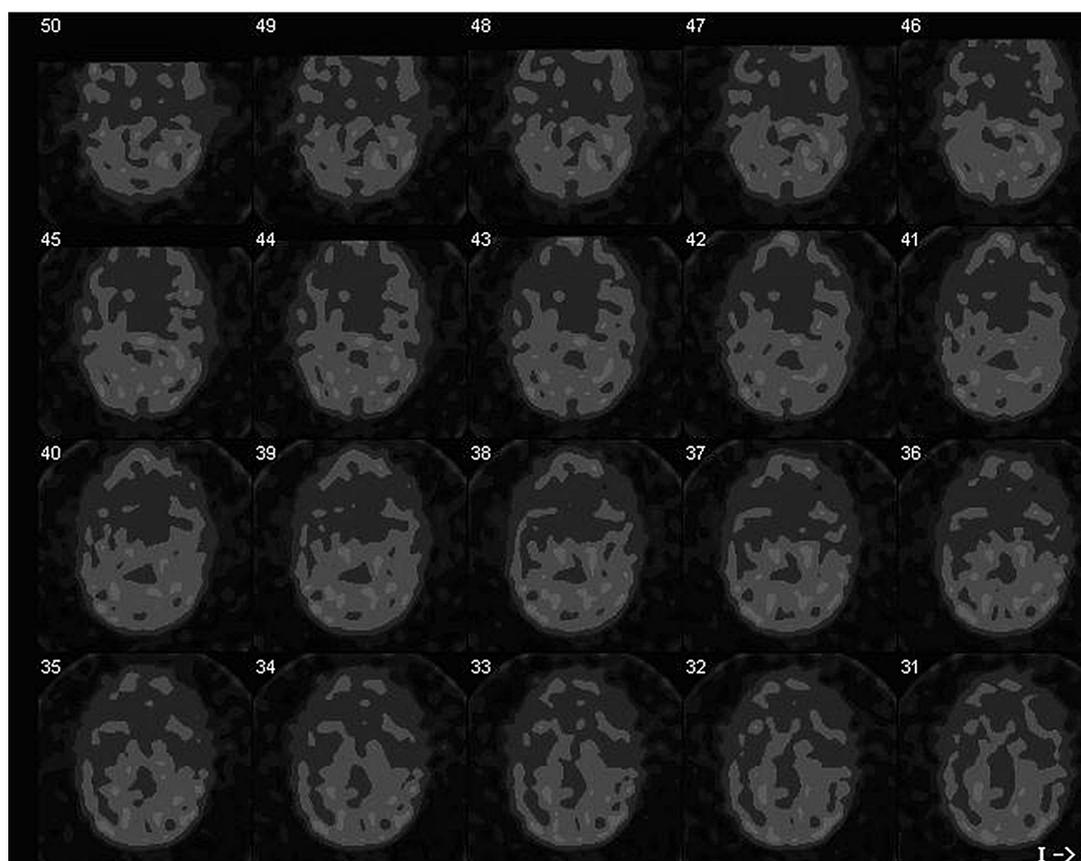


図5 DAT scan

両側線条体の取り込み低下, Specific Binding Ratio -1.42 (R-1.29, L-1.55)

吸器からは離脱できたが、強制吸引が頻回に必要であり気管切開孔は温存した。低栄養に対し高カロリー栄養、経鼻経管栄養を行いながら摂食機能訓練を行い、栄養状態は改善傾向であった。

全身状態安定しており自宅退院を検討していたが12月中旬未明に突然呼吸停止から心停止となった。蘇生に反応せず同日6時9分死亡確認。同日病理解剖となった。

【臨床領域からの考察】

本症例は認知症を合併した進行の早いパーキンソン病と臨床診断した症例である。60歳代で発症し当初はレボドパに反応性が認められたが、発症1.5年後にはwearing offが出現し、発症2年後にはレボドパが無効となった。パーキンソン病の経

過としては進行が早いと考えられたが、パーキンソン病の診断基準を満たしており、それ以外に診断基準を満たす神経変性疾患を認めなかった。丹毒や誤嚥性肺炎を繰り返し、さらにADL低下が進行したと考えられる。今回の入院では肺炎は改善傾向であったが、強制吸引が必要であり窒息した可能性があると考えられた。病理解剖にあたっては神経変性疾患の確定診断と直接死因を含め診断の依頼を行った。

【病理解剖の目的】

- 1) 直接死因
 - 2) パーキンソン病の病理学的診断
- 以上の目的で病理解剖を依頼した。

病理解剖組織学的診断

病理番号：2014-11 剖検者：笠原正男，田代和弘，八木宣泰，関根乙矢，大塚証一，後藤 務

(胸腹部・脳)

【主病変】

1. 直腸癌，粘液癌，粘膜内癌（早期癌），最大径1.5cm 転移なし。
2. 誤嚥性化膿性肉芽腫性肺炎，多発（450g，420g）。中心に壊死，化膿性病巣を形成し周囲に異物型巨細胞と類上皮細胞からなる肉芽腫形成と気管支腔内に壊死，異物，好中球等を混ざる喀痰が充満する。特定の異物は指摘出来ない。
3. 大脳皮質基底核変性症（corticobasal degeneration）
 - 1) Astrocytic plaques, 神経原線維変化, 皮質下白質のタウ陽性threads, coiled bodies, 4リピートタウ主体
 - 2) Ballooned neurons：少数
 - 3) Peripheral nerve hypertrophy of pericardium
4. NIA-AAルーチン診断ステージ
 - 1) AD NP change：A0, B1, C0 not AD
 - 2) Lewy body disease：none
 - 3) CVD：atherosclerosis, very mild
 - 4) VBI：ischemic injury, none
 - 5) Hippocampal sclerosis：none

【副病変】

1. 胆石症＋胆嚢炎

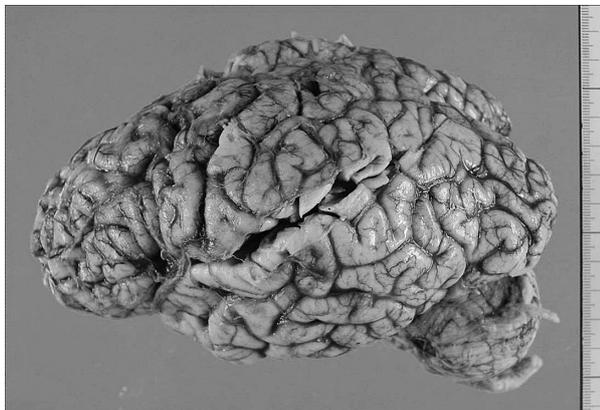


図6 大脳ホルマリン固定後
左半球外側。前頭葉に強調される萎縮が明らかである。

2. 瀰漫性膀胱炎
3. 胸腺の退縮
4. [水胞性類天疱瘡] 治療後
5. 胸腺の遺残
6. 諸臓器の鬱血：肝（1250g），腎（120g，110g），脾（120g）

【直接死因】

パーキンソン症状を伴う大脳皮質基底核変性症による誤嚥性肺炎にて発症した呼吸不全と考える。

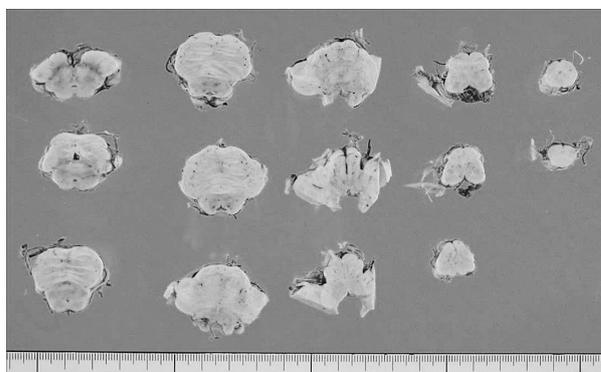


図7 脳幹の水平断

中脳黒質は色素沈着が中等度に低下し（↑），中脳自体もやや萎縮がみられる。青斑核（▲）では色素沈着が保たれている。

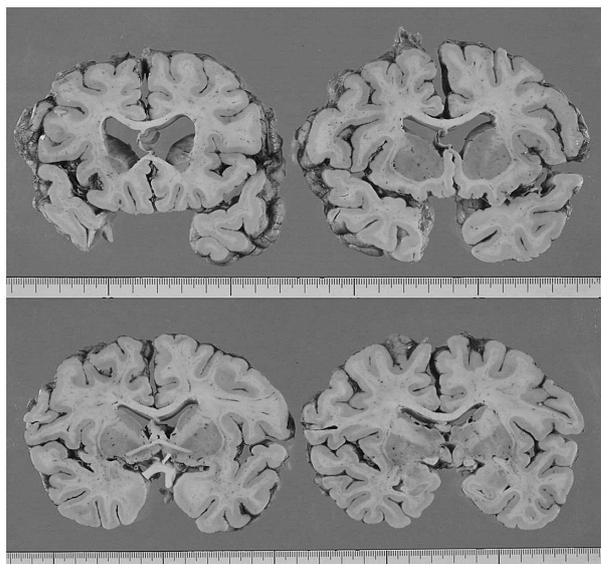


図8 大脳半球冠状断の一部
側脳室の開大がみられる。大脳半球の左右差はない。

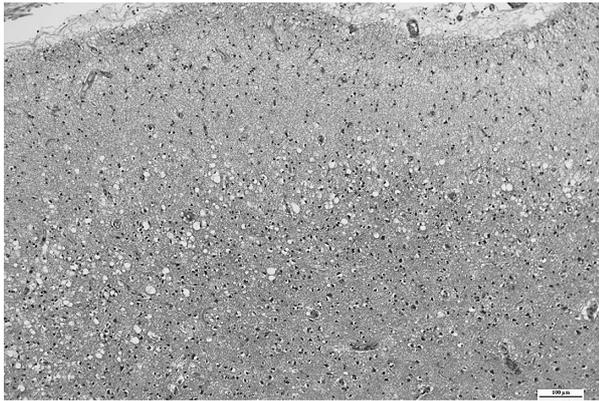


図9 上前頭回

皮質表層における基質の粗鬆化が強い。(HE染色). スケールバー100 μm.

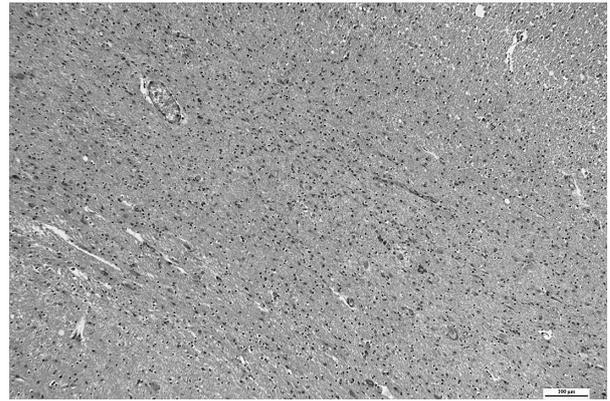


図12 中脳黒質の神経細胞脱落とグリオシス。(HE染色)



図10 上前頭回

神経細胞におけるタウ陽性の沈着(↑)とastrocytic plaque(⇒)を多数認める。それぞれ一部を示した。AT8(リン酸化タウ)免疫染色。

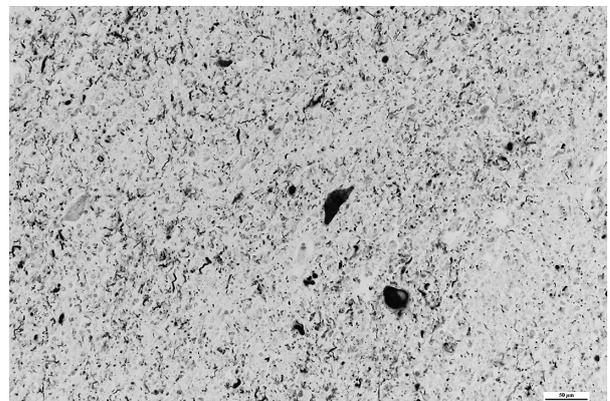


図13 RD4免疫染色

中脳黒質にも多数のリン酸化タウ陽性の神経細胞内沈着, threadsを認め、これらは4リピートタウ特異的抗体(RD4)で陽性である。

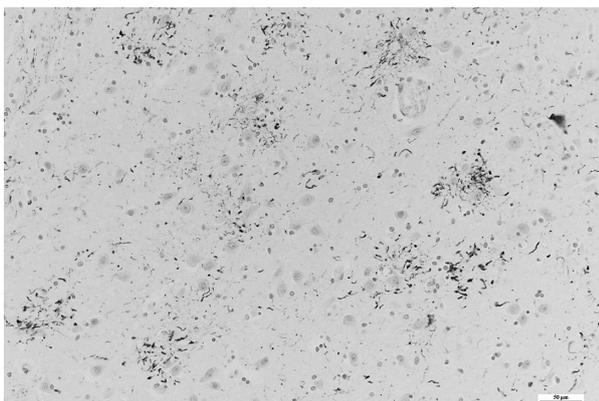
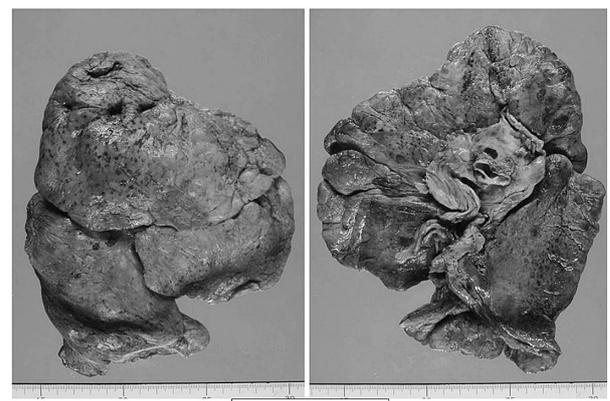


図11 AT8(リン酸化タウ)免疫染色
扁桃体にも多数のastrocytic plaqueを認める。



右肺(420g)

図14 嚥下性肺炎



右肺(420g)

图15 嚥下性肺炎

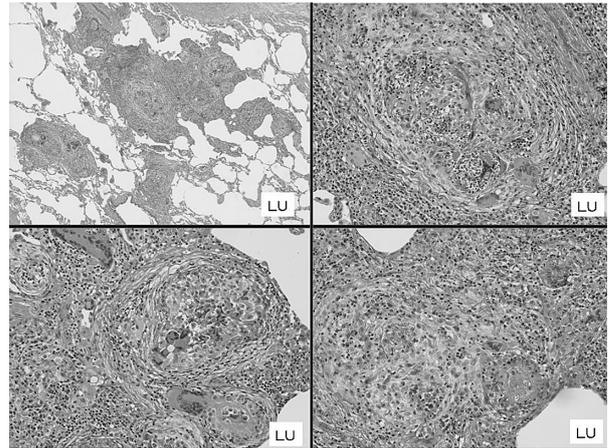


图18 嚥下性肺炎 (HE染色 左上×100, 右上, 下×200)

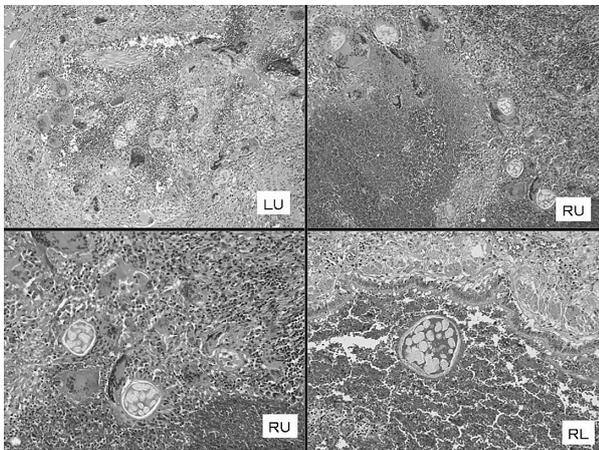


图16 嚥下性肺炎 (HE染色 上×100, 下×200)

直腸

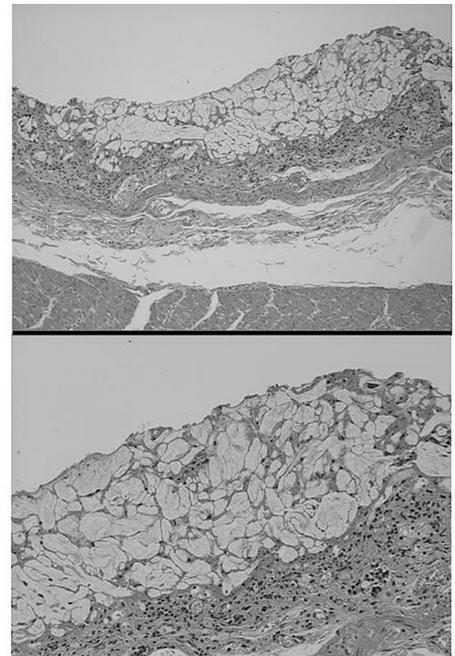


图19 直腸癌 (HE染色 上×12.5, 下×40)

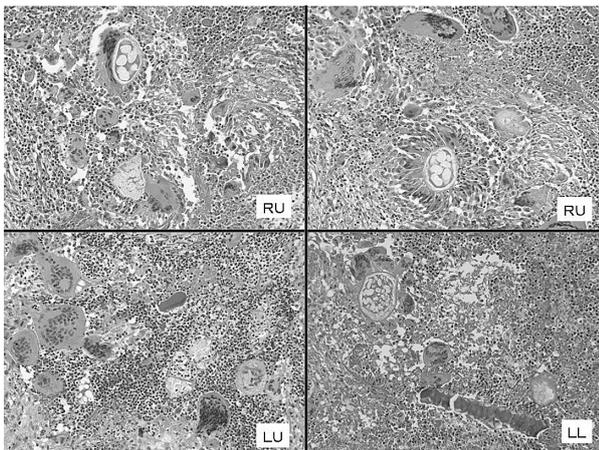


图17 嚥下性肺炎 (HE染色 ×200)

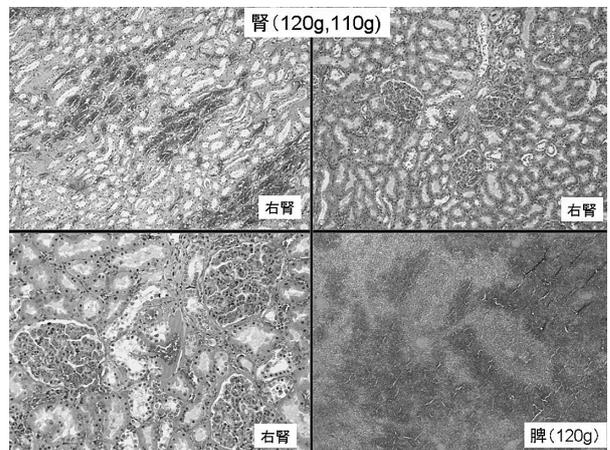


图20 腎・脾鬱血 (HE染色 上, 右下×100, 左下×200)

胸腺

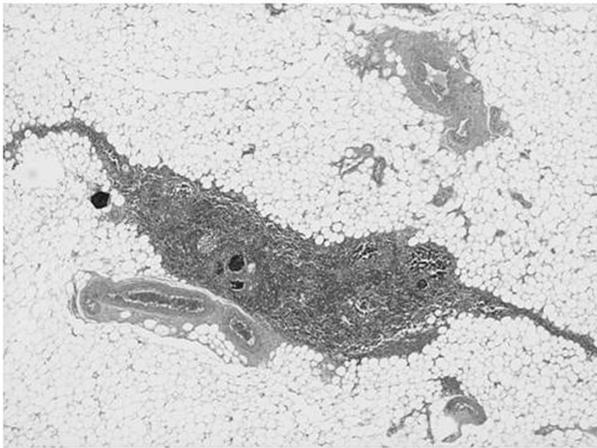


図21 胸腺退縮 (HE染色 ×100)

【考察】

約3年間Parkinson diseaseの診断基準に従い治療加療が施行されていた。

64歳で歩行障害や動作緩慢でL-Dopaによりすくみ改善，発症1.5年wearing offが出現，コントロール困難，2年後には無効，認知症を合併，背景に通常のParkinson diseaseに比して進行が速い事，家族に神経疾患がいるなどが問題点とて挙げられる。

剖検結果は別紙の如く大脳皮質基底核変性症(CBD)であった。CBDとParkinson Diseaseとに関連事項は考察を加えた後述する。

本例の直接死因は誤嚥性肺炎である。その病態は多発する肉芽種形成から構成され，その病変に異物が検索される。しかし異物の同定は生活環境の問題即ち老人ホームでの生活故詳細を把握できないと言う条件がある。

以下，神経病理に関する考察を列記する。

Parkinson病診断基準

以下の診断基準を満たすものを対象とする。(疑い症例は対象としない。)

- ① ハーキンソンニスムかある。 ※1
 - ② 脳 CT 又は MRI に特異的異常かない。 ※2
 - ③ ハーキンソンニスムを起す薬物・毒物への曝露かない。
 - ④ 抗ハーキンソン病薬にてハーキンソンニスムに改善かみられる。 ※3
- 以上4項目を満たした場合、ハーキンソン病と診断する。なお、1,2,3は満たすか、薬物反応を未検討の症例は、ハーキンソン病疑い症例とする。

※1 ハーキンソンニスムの定義は、次のいずれかに該当する場合とする。
 (1) 典型的な左右差のある安静時振戦(4~6Hz)がある。
 (2) 歯車様筋固縮、動作緩慢、姿勢反射障害のうち2つ以上か存在する。
 ※2 脳 CT 又は MRI における特異的異常とは、多発脳梗塞、被殻萎縮、脳幹萎縮、著明な脳室拡大、著明な大脳萎縮など、他の原因によるハーキンソンニスムであることを明らかに示す所見の存在をいう。
 ※3 薬物に対する反応はてきたり、けい、ハミン受容体刺激薬又はL-dopa製剤により判定することが望ましい。

〔表〕パーキンソン病の診断基準 (厚生省研究班 1995年)

1 自覚症状	安静時のふるえ(四肢・顔に目立つ) 動作がのろく拙劣 歩行がのろく転びやすい
2 神経所見	安静時振戦(4~6Hz) 無動・震動・仮面様顔貌 低く単調な話し声 動作の緩徐・拙劣 姿勢変換の拙劣 歯車運動を伴う筋固縮 姿勢・歩行障害: 前傾姿勢 歩行時手振りの欠如 突進現象 小刻み歩行 立ち直り反射障害
3 臨床検査所見	一般検査に特異的異常はない 脳画像(CT MRI)に明らかな異常はない
4 鑑別診断	鑑別診断 脳血管障害・薬物性あるいは、その他脳変性疾患

1. 経過が進行性
2. 自覚症状で1つ以上
3. 神経所見で1つ以上
4. 抗パーキンソン病薬による治療で、自覚症状、神経所見に明らかな改善が見られる
5. 鑑別診断を除外できる

本症例では1-5全てを満たしており診断基準には矛盾しない

CBS診断基準 Bak and Hodgen基準(ケンブリッジ基準)

- 必須項目
 - 徐々に発病して、緩徐進行 ○
 - レボドパ治療の持続的効果がないこと ○
- 大項目および小項目
 - 運動障害 ○
 - 無動固縮 ○
 - ミオクローヌス(局所性あるいは分節性) ×
 - 非対称性のジストニア ×
 - 皮質運動感覚障害 ○
 - 上肢筋運動失行 ×
 - 他人の手徴候 ×
 - 皮質性感覚障害あるいは失算 ○
 - 認知機能障害 ○
 - 発語および言語障害(失語、構音障害、失書を含む) ○
 - 前頭葉性の遂行機能障害(前頭葉解放微候、言語性流暢性低下、その他の前頭葉機能のテストの異常を含む) ○
 - 視空間障害 ×
- CBSの診断には上記の「必須項目全てに加えて、大項目のうち2つ+小項目のうち2つを満たす」

Armstrong基準(2013年) CBSサブタイプ

- Probable CBS
 - 固縮または無動、ジストニア、ミオクローヌスのうち2つ以上が非対称性
 - 口または四肢失行、皮質感覚障害、他人の手徴候のうち2つ
- Possible CBS
 - 対称性でも可
 - 固縮または無動、ジストニア、ミオクローヌスのうち1つ以上
 - 口または四肢失行、皮質感覚障害、他人の手徴候のうち1つ
- Frontal behavioral-spatial syndrome (FBS)
 - 遂行機能障害、行動や性格の変化、視空間無視のうち2つ
- Nonfluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia (naPPA)
 - 努力性の無文法言語
 - 文法や文の理解が障害されているものの比較的単一の単語の理解が保たれている、gropingで歪んだ発語(失行)のうち1つ
- Progressive supranuclear palsy syndrome (PSPS)
 - 体幹または四肢の対称性筋強剛や無動、姿勢反射障害や転倒、尿失禁、行動変化、核上性顔筋麻痺または垂直眼球運動の速度低下、のうち3つ

診断基準

1. Clinical research criteria for probable CBD (cr-CBD)
 - CBD以外の背景病理を含まないようにする診断基準
2. Possible CBD criteria (p-CBD)
 - 幅広く症例、とくに背景病理がタウ病理である症例を拾い上げる診断基準。

	cr-CBD	p-CBD
発症・経過	漸行性・緩徐進行性	漸行性・緩徐進行性
最低症状持続	1年	1年
発症年齢	50歳以上	特になし
家族歴(≧2名)	除外	除外せず
表現型	1) probable CBS 2) FBS or NAV + at least one CBS feature a-f	1) possible CBS 2) FBS or NAV 3) PSPS + at least one CBS feature b-f
タウ変異例	除外	認める

(注: タウ遺伝子スクリーニングをして遺伝子変異を除外するというわけではない)

cr-CBDおよびp-CBDの除外基準

1. レビー小体病を示唆する所見: 4-6 Hzの安静時振戦, L-DOPAへの良好な反応性, 幻覚
2. MSAを示唆する所見: 自律神経障害, 小脳症状
3. ALSを示唆する所見: 上位かつ下位運動ニューロン徴候
4. 語義失語ないし“logopenic”型原発性進行性失語
5. 局所症状を説明しうる限局性病変
6. グラニューリン(GRN)遺伝子変異ないし血漿グラニューリン値低下, TDP43変異, FUS変異
7. アルツハイマー病を示唆する所見(髄液A β 42/tau低下, Pittsburgh Compound-B-PET, アルツハイマー病を示唆する遺伝子変異: プレセニリンやapp遺伝子; つまりAD合併CBDは除外されることになる)

6

パーキンソン病の経過として

- 典型的
 - 症状: 歩行障害、動作緩慢、姿勢反射障害
自律神経障害、仮面様顔貌
 - 検査: MIBG心筋シンチ取り込み低下
DAT scan線条体取り込み低下
 - 治療: L-Dopaにてすくみが改善
- 非典型的
 - 症状: 左右差なし、安静時振戦なし
軽度の眼球運動障害
 - 検査: 前頭葉の萎縮が著明
 - 治療: 発症1.5年でwearing offが出現
発症2年でL-Dopa無効

10

Armstrong基準の感度・特異度

- CBDの病理をもとにしたprobable CBD診断
 - 感度は66%、特異度は84%
- CBDの病理をもとにしたpossible CBD診断
 - 感度は26.7%、特異度は46%
- 病型ごとの感度・特異度
 - naPPAは感度100%、特異度83.3%
 - その他の病型ではCBD診断の受容できる感度
や特異度に達した臨床型はなし

7

CBDの経過として

- 典型的
 - 症状: 基底核症状(筋強剛・無動)、認知機能障害
 - 検査: DAT scan線条体取り込み低下
 - 治療: L-Dopaの反応性が一時的
- 非典型的
 - 症状: 左右差なし、失行なし
 - 検査: 頭部CT・MRIで左右差なし
MIBG心筋シンチ取り込み低下
SPECT左右差なし

11

CBDにおける臨床像の多様性

- CBS
- Richardson症候群(進行性核上性麻痺)
- Alzheimer型認知症
- 前頭側頭型認知症
- 原発性進行性失語
- Parkinson病
- 後頭皮質萎縮

8

- パーキンソン病の診断基準に当てはまる
- CBDは確立した診断基準がなく、もっとも特徴的
とされる左右差がみられない点が矛盾

→パーキンソン病以外に神経変性疾患の診断基準を満たさない

- 病理でCBDと診断
- CBDと生前に診断することは困難
(生前の診断率25-65%程度)
- CBDの病理像を呈してもその臨床型は様々

12

本症例では

- 64歳で歩行障害や動作緩慢で発症
- L-Dopaですくみが改善
- 発症1.5年後にはwearing offが出現しコントロール困難、2年後には無効

※L-Dopa服用後5年で30%、7年で50%にwearing offが出現する
(安藤 一也、印東 利勝: 日本医事新報 2954, 1980より一部改変)

- 認知症を合併

9

結語

- 認知症を合併した進行の早いParkinson病と臨床診断され、病理で大脳皮質基底核変性症と確定診断した症例を検討した。
- 大脳皮質基底核変性症は臨床症状が多様であり確立した診断基準もないことから診断が困難である。

13

(担当研修医: 伊賀崎翔太・加藤 恵・辻阪亮介)