

平成27年度 第1回剖検検討会 (CPC)

症 例：ステロイド治療開始後3週間でニューモシスチス肺炎、サイトメガロ肺炎を
発症した1例

報告者：高原 万友香 指導医：細江 敦典

【症例】72歳女性

【入院年月日】2014年5月某日

【死亡年月日】入院第28日

【病理解剖日】入院第28日

【主訴】両手発赤腫脹

【現病歴】生来健康であり、独居でADL自立していた。

2014年3月末頃より両手の熱感腫脹、下腿浮腫認めていた。手指に軽度疼痛あるが倦怠感、朝のこわばりは認めていなかった。家族からも医療機関受診を勧められていた。

同症状継続するため4月中旬(入院33日前)に当院救急外来受診した。体温37度であり、両手指全体の発赤腫脹と軽度疼痛、下腿浮腫を認めた。胸部レントゲンにて心拡大認めず、その他異常所見もなく、手レントゲン撮影にて手指関節の変形を認めた。血液検査にて白血球 $53 \times 10^2 / \mu\text{l}$ (好中球 77.5%)、CRP 0.43 mg/dlと炎症反応軽度上昇しており、AST 162 IU/L、ALT 72 IU/L、 γ -GTP 78 IU/L、LDH 957 IU/Lと肝胆道系酵素高値であり、その他低Alb血症、脱水を認めた。CK 467 IU/Lと高値であったが胸痛・胸部絞扼感は認めなかった。手指蜂窩織炎疑いにてセフカペン・ピボキシルとバタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏処方され帰宅となったが、症状・検査所見より全身疾患が疑われたため後日内科受診の方針となった。

入院31日前に当院内科初診外来受診した。救急外来受診後症状はやや軽減したが、全身の浮腫は依然として存在していた。同日血液検査ではTTT 33 U、ZTT 83 Uと高値を認め、その他肝胆道系酵素・炎症反応などは著変なかった。尿検査では尿中白血球を認め、蛋白1+であった。追加検査を予約され帰宅となった。

入院28日前に内科外来再受診し、腹部超音波にて脂肪肝を指摘された。血液検査上は改善を認めず、またCEA 5.2 ng/mlと軽度高値であった。HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体は陰性であった。追加検査を予約され帰宅となった。

入院21日前に内科外来再受診した。胸腹骨盤部造影CT施行し、脂肪肝以外に明らかな異常所見を認めなかった。また同日血液検査にてIgG 4407 mg/dl、抗核抗体80倍と高値を認め、この時点で自己免疫性肝炎と診断され、同日よりプレドニゾロン 15 mg/日、ウルソデオキシコール酸 600 mg/日、ファモチジン 40 mg/日(14日分投薬)開始となった。

入院7日前に内科外来再受診し、この時点で手足の浮腫は消失していたが、血液検査上AST 166 IU/L、ALT 111 IU/L、 γ -GTP 108 IU/L、LDH 702 IU/Lと改善認められず、プレドニゾロン 15 mg/日から30 mg/日に増量となった(14日分投薬)。

帰宅し経過観察していたが、食欲不振、38.5度の発熱認めたため前回受診から7日後に内科外来予約外受診した。便通異常なく、腹痛なく、咳・痰や咽頭痛も認めなかった。SpO₂ 82%(RA)と酸素化不良であり、胸部CTにて両肺野に淡いすりガラス状陰影認めため、急性肺炎の診断で同日内科入院となった。

【既往歴・輸血歴】特記事項なし

【アレルギー】食物：なし 薬：なし 花粉症あり

【家族歴】父：老衰 母：心臓病

【常用薬】5年前からサメの軟骨サプリメント服用(詳細不明)

当院内科処方(入院21日前より開始し、プレドニゾロンは7日前から増量)：プレドニゾロン 5 mg 6錠 分2、ウルソデオキシコール酸 100 mg 6錠 分3、ファモチジン 20 mg 2錠 分2

【生活歴】独居(夫とは死別)

飲酒:入院2ヶ月前まで缶ビール1本/2回/週、喫煙:なし、職業:農業

【入院時身体所見】

身長 148.1 cm、体重 46.1 kg、BMI 21.0、血圧 103/60 mmHg、脈拍 103 bpm、体温 39℃、SpO2 82 % (RA)→90 % (5Lマスク)

意識清明、咽頭発赤なし、扁桃腫脹なし、心音整 雑音なし、呼吸音清 雑音なし

【入院時検査所見】

・血液検査

T-Bil 0.5 mg/dl、TP 7.7 g/dl、Alb 2.0 g/dl、A/G比 0.4、ALP 208 IU/L、ChE 101 IU/L、AST 138 IU/L、ALT 70 IU/L、LDH 647 IU/L、 γ -GTP 98 IU/L、CK 126 IU/L、Na 136 mEq/L、K 3.7 mEq/L、Cl 106 mEq/L、BUN 18.2 mg/dl、CRE 0.37 mg/dl、e-GFR 124.7 ml/min/L、AMY 40 U/L、CRP 6.22 mg/dl、血糖 100 mg/dl、HbA1c 5.9 %、白血球数 $61 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、赤血球数 $412 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 12.3 g/dl、ヘマトクリット 36.2 %、MCV 87.9 fl、MCH 29.9 pg、MCHC 34.0 %、血小板数 $18.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、好塩基球% 0.3 %、好塩基球# $0 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、好酸球% 0.0%、好酸球# $0 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、好中球% 85.5 %、好中球# $52 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、単球% 2.5 %、単球# $2 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、リンパ球% 11.7 %、リンパ球# $7 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、ヘパラスチンテスト 69.6 %、PTコントロール 11.6 秒、PT秒 13.1 秒PT-INR 1.12、IgG 2860 mg/dl

・尿検査

PH 6.0、蛋白定性 1+、糖定性 -、ウロビリノーゲン 1+、潜血反応 1+、ケトン体 -、ビリルビン -、比重 1.019、色調 YELLOW、混濁 1+、赤血球 1~4 /HPF、白血球 30~49 /HPF、扁平上皮細胞 1~4 /HPF、硝子円柱 1+、細菌 3+、尿中レジオネラ抗原陰性、尿中肺炎球菌抗原陰性

・その他検体検査

インフルエンザA型陰性・B型陰性、マイコプラズマ抗原陰性

・痰培養

一般細菌:*Klebsiella pneumonia* 1+、*Viridans Streptococcus Group* 4+、*Neisseria species* 3+、*Haemophilus parainfluenzae* 1+、*Staphylococcus species(CNS)* 1+、*Candida species* 2+

抗酸菌:塗抹・培養・PCR共に陰性

・胸部レントゲン(A-P)

心胸郭比 44.6%、CP angle両側やや鈍、右上肺野・左上肺野～中肺野にかけてすりガラス状陰影あり

・心電図

洞性頻脈、HR 103回/分 明らかなST上昇なし

・胸腹骨盤部単純CT

両側肺野に淡い濃度上昇域が不均一に分布。ウイルス性肺炎、急性間質性肺炎が疑われる所見。縦隔・肺門に有意なリンパ節腫大なし。胸水なし。腹部では脂肪肝認める。胆管・主膵管拡張認めず、脾腫・水腎症・腹水も認めなかった。

【入院後経過】

第1病日 検査所見からインフルエンザ、マイコプラズマ、レジオネラ、肺炎球菌性肺炎は否定的であり、急性肺炎に対し同日よりスルバクタム／アンピシリン 6 g /日にて投与開始し、5Lマスクで酸素投与開始した。

第2病日 ステロイド内服中であり、日和見感染も考慮してポリコナゾール 300 mg /日内服開始した。

第3病日の時点で高熱・低酸素が続くため、スルバクタム／アンピシリン 9 g /日、酸素投与も7 Lとした。

第4病日 血液検査にてプロカルシトニン陰性であった。クラリスロマイシン、去痰薬、ツロブテロールテープ剤開始した。また同日よりメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 500 mgにてミニステロイドパルスを開始(第6病日まで)し、

ヘパリンの投与も開始した。酸素投与はリザーバーマスクにて10 Lまで増量したがなんとかSpO₂ 90 %を維持するような状態であった。

第5病日 胸部CT再検査すると、入院時認められたすりガラス状陰影が広範囲に拡大しており、濃度の上昇も認められた。胸膜直下は透過性が保たれている部位を認めた。同日より主治医交代し、ニューモシスチス肺炎、非定型肺炎を考えサラゾスルファピリジン/トリメプリーム、ガレノキサシンを開始した。スルバクタム/アンピシリン、ボリコナゾール、ヘパリンなどは投与中止とし、NPPV人工呼吸器開始しCPAP 6 cmH₂O (FiO₂ 50 %)にてSpO₂ 93~97 %と酸素化の改善を認めた。同日と翌日(第6病日)の血液検査にてKL-6 1330 U/ml、 β -Dグルカン 40.0 pg/ml、サイトメガロ抗原陽性、BNP 250 pg/ml、IgG 2158 mg/dl、IgE 467 mg/dl、SP-D 355 ng/mlなど有意な所見を認めた。その他Tスポット、プロカルシトニン、クラミジア抗原、アスペルギルス抗原、C-ANCA、P-ANCA、抗ミトコンドリア抗体、IgM、IgAも測定したが正常範囲内であった。ミニステロイドパルス終了後はプレドニゾロン 30 mg/日投与とした。ステロイド治療中であったが白血球 $29 \times 10^2 / \mu\text{l}$ と上昇は認めなかった。汎血球減少は認めなかった。

第8病日から、サイトメガロウイルス感染が判明し、日和見感染の原因は不明であるが(HIV陰性、CTにて明らかな腫瘍指摘されなかった)ニューモシスチス肺炎とサイトメガロ肺炎の併発として、サラゾスルファピリジン/トリメプリームに加えガンシクロビル投与開始し治療を行った。ガレノキサシン、クラリスロマイシンは中止とした。またこの頃より薬剤性と思われる肝障害を認めた。

第9病日 蛋白分画測定し明らかなM蛋白ピークを認めなかった。CH50 30.9 U/mlと正常範囲内であった。ステロイド治療中でありその他の自己抗体測定は行わなかった。同日の血液検査では白血球が全経過中で唯一 $100 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 超と最多であった。その他ではステロイド投与中にも関わらず常に白血球 $60 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 以下であった。

第10病日 呼吸不全の改善が乏しかったため呼吸器をSTモードに変更した。また、同日より経口摂取困難となった。

第11病日にNGチューブより経鼻栄養開始した。Alb 1.7 g/dlと低値を認めたため、同日よりアルブミン製剤を投与した(第13病日まで)。

第12病日に体幹に皮疹が出現したため皮膚科に高診し、既に中止した抗生剤による薬疹を疑い外用薬にて対応した。呼吸苦に対しモルヒネ塩酸塩水和物少量鼻注投与開始した。

第13病日 血小板が突然 $1.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ に低下し、DICスコアは8点であったため、ヘパリン、ガベキサートメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンピンを開始した。一般病棟から救命センターに転棟し管理を行った。同日血液検査ではCRP 著変なく(6.1 mg/dl)、DICの原因として敗血症性以外のものも考慮された。可溶性IL-2レセプター 1720 U/mlと高値を示したが、この時点で診察上・CT上で明らかなリンパ節腫脹は認めなかった。

第14病日 血小板は $0.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ とさらに低下した。NGチューブから血性の排液を認め、消化管出血と考えられた。血小板輸血を考慮するも、ご家族より積極的治療中止の希望があったため行わなかった。ヘパリン、ガベキサートメシル酸塩、ガンシクロビル、サラゾスルファピリジン/トリメプリーム、経鼻栄養なども中止した。FiO₂ 100 %でのNPPV人工呼吸管理、プレドニゾロン 20-40 mgは継続とした。

第17病日 血小板は $11.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ に回復し、薬剤投与中止による影響が考えられた。

第21病日 補液を500 ml/日に減量した。その後も尿量は500 ml/日程度で維持されていた。

第23病日 ご家族の希望により積極的治療再開した。アルブミン投与とスルバクタム/アンピシリン投与を開始した。同日動脈血液ガス分析にてCO₂貯留、呼吸性アシドーシス認めるも、呼吸器設定変更にて改善した。間質性肺炎と長期間の高濃度酸素によって肺の線維化が進行し、肺胞での酸素化障害を来し、II型呼吸不全を来したと考えられた。補液減量によりBUN 51.2 mg/dl、Cre 0.52 mg/dlと著明な脱水を認めたが、補液の増量にてBUN 22.7 mg/dl、Cre 0.33 mg/dlにまで改善を認めた。

第25病日よりメチプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 1000 mgパルスを3日間施行した。 β -Dグルカン再検にて32.6 pg/mlと高値を認めた。全身状態不良であったため、サラゾスルファピリジン/トリメプリーム・ガンシクロビルなどは再開しなかった。

第26病日、第27病日は人工呼吸管理にて換気量保たれていた。低酸素傾向であったためFiO₂ 100 %を維持していた。収縮期血圧は120台mmHgであった。

第28病日 昼に自発呼吸・対光反射の消失を認めた。血圧は測定困難であり、高CO2血症、高度アシドーシス、PEAの状態であったが、アドレナリン静注1回にて回復した。その後積極的な延命治療を行わない方針となり、同日午後死亡し、病理解剖となった。

【臨床診断】

自己免疫性肝炎、Ⅱ型呼吸不全、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロ肺炎、免疫不全状態、脂肪肝

【死因】

1.呼吸不全、2.ニューモシスチス肺炎、サイトメガロ肺炎

《臨床上問題となった事項》

- ・自己免疫性肝炎の診断と治療のプロセスの評価は適切であったか
- ・ステロイド開始3週間目で発症の日和見肺炎であり、血液検査ではニューモシスチス肺炎+サイトメガロ肺炎の診断であったが、サラゾスルファピリジン/トリメプリーム・ガンシクロビルの治療に反応性不良であった。免疫不全の原因はステロイドによるものなのか、基礎疾患によるものなのか
- ・原疾患の特定(ステロイド投与後改善した両手の発赤腫脹・下腿浮腫、肝障害、A/G比低値、膠質反応高値、IgG上昇、抗核抗体80倍、脂肪肝、ステロイド投与で白血球上昇なし、可溶性IL-2レセプター高値など)
- ・終末期の呼吸不全の病態(肺拡散障害、線維化の状態)

《病理解剖結果》

【主剖検診断】

急性間質性肺炎+急性肺炎+肺出血+無気肺+炭粉沈着(左 560g、右 150g)

【副病変】

- 1.脂肪肝(1320g)
- 2.骨格筋変性・萎縮
- 3.両側腎うっ血、糸球体メサンギウム増生(左 160g、右 150g)
- 4.胃びらん・小腸点状出血
- 5.腹水(100ml、黄色透明)
- 6.両側副腎萎縮軽度
- 7.子宮・両側付属器萎縮
- 8.心筋リポフスチン沈着、軽度慢性心外膜炎、心筋脂肪浸潤(260g)
- 9.貧血
- 10.上下肢浮腫
- 11.足底・顔面びらん、背部・仙骨部褥瘡
- 12.大動脈粥状硬化症(軽度)

《まとめ・考察》

本症例では、肝酵素の上昇に加え、IgG、抗核抗体の上昇を伴っていることから自己免疫性肝炎と判断し副腎皮質ステロイド治療を開始したが、初診時に皮膚症状を認め、病理解剖で筋の変性・萎縮など炎症後変化を認めたことより、皮膚筋炎・多発筋炎などの膠原病の存在が示唆された。AST、ALT、ZTT、TTTなどは肝障害のマーカーとされているが、肝実質障害以外の原因でも上昇するため、それぞれを比較したパターンによる鑑別が必要となる。本症例におい

てはAST>ALT型の上昇であること、LDH上昇がAST上昇に比べ目立つこと、CKの上昇も伴っていたことから筋肉からの逸脱の可能性が考えられる。またZTT、TTTは慢性肝障害のマーカーとされているが、膠原病、高γグロブリン血症、脂質異常症などでも上昇することがある。よって、多発筋炎・皮膚筋炎による変化と考えて矛盾しない。多発筋炎・皮膚筋炎の診断基準としてはBohan and Peterの基準や厚生省研究班が策定した基準などが用いられてきたが不備も多かったため、現在国際的組織International Myositis Classification Criteria Projectによる国際診断基準の策定が進められている。また近年では抗ARS抗体(抗ARS抗体症候群)、抗MDA5抗体(clinically amyopathic dermatomyositis:CADM)、抗SRP抗体、抗HMGCP抗体(壊死性筋炎)、抗Mi-2抗体、抗TIF1抗体(皮膚筋炎)など自己抗体によって病型分類がなされており、臨床経過の予測の一助になると考えられている。診断や分類には筋電図所見や皮膚所見、各種自己抗体測定が必要となるため、本症例にあてはめて診断を付けることは困難であるが、皮膚筋炎・多発筋炎により間質性肺炎をきたす病型もあり、本症例の肺病変に関与していた可能性も考えられる。

高齢者におけるリウマチ・膠原病疾患の診療では、元々多くの疾患を合併しており症状・変化が表れにくい点、患者がうまく症状を言語化出来ない点、加齢による変化というバイアス(フィルター)を医師・患者双方が持つてしまう点など、診断を難しくする要因が多数ある。また診断後治療を行う際にも、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬を使用するため、患者の全身状態や他の合併症への影響を配慮する必要がある。本症例を通して、高齢者における多彩な訴え(本症例では皮疹、上下肢浮腫、関節症状、肝障害マーカー上昇など)に対し、膠原病を含めた様々な可能性を考慮して診療を行う重要性を学ぶことができた。

【参考文献】

- 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「難治性の肝・胆道系疾患に関する調査研究」班:自己免疫性肝炎(AIH)ガイドライン(2013年) 肝臓 56(5):217-266,2015
- 大平弘正:本邦における自己免疫性肝炎の現状と課題 肝臓 56(5):167-178,2015
- 川合眞一、神林泰行、他:特集 副腎皮質ステロイド 薬局 66(5):8-143,2015
- 上野征夫、皿谷健、他:特集 関節リウマチ・膠原病 症例で学ぶ診断と治療 medicina vol.51 No.12:2008-2189,2014
- 岸本暢将、針谷正祥、他:特集 高齢者のリウマチ・膠原病はこう診る 内科 115(3):354-454,2015