

平成 27 年度 第 3 回剖検検討会 (CPC)

症 例：直腸癌術後化学療法施行し、間質性肺炎の増悪を認めた 1 例
報告者：押田 一真 指導医：柴田 敏朗

【症例】 76歳 男性

【入院年月日】2014年9月某日

【死亡年月日】入院第5日

【病理解剖日】入院第5日

【主訴】呼吸困難

【現病歴】

2005年に糖尿病と痛風、2006年に高血圧症、2007年に脂質異常症を指摘され近医にて治療中だった。

2014年 1 月頃下腹部痛を契機に直腸癌 (Rb2型T4 N1 M0 cStageⅢA 精巣・前立腺浸潤の疑い) を指摘され、2月にS状結腸単孔式人工肛門造設術を施行された。入院202日前より腫瘍縮小目的にベバシズマブとカペシタビンによる化学療法を 3 クール施行され、入院121日前より放射線療法を開始された。放射線化学療法後、直腸癌 (Rb 2 型SS N0 M0 cStageⅡ) まで縮小を認め、根治を期待し、入院51日前Miles手術 (腹会陰式直腸切除) を施行され、手術以後は当院外科にて経過フォローされていた。この間、化学療法施行前の 1 月のCTと 7 月のCTを比較すると蜂巣肺の悪化を認めており、また術後経過で撮影された入院17日前の胸部CTでは右肺の上葉を中心に淡いスリガラス影を認めていた。

入院 1 日前労作時に呼吸苦を感じたが、しばらくすると呼吸苦は改善したため、様子をみていた。入院当日の午前 3 時頃に目が覚めてトイレに行こうとしたところ、胸のあたりが苦しくなり再度呼吸苦を感じ、しばらく休んでいても呼吸苦は改善しないため、午前 5 時ごろに救急外来を受診した。来院時Room AirにてSpO₂ 60%であり、酸素投与を開始した。リザーバマスク10L/minにてSpO₂ 94%まで改善を認めたが、血液ガス検査ではPaO₂ 71.7 Torrを、胸部CTでは右肺全域及び左肺下葉にスリガラス影の広がり、血液検査では炎症反応の上昇を認め、間質性肺炎の急性増悪、日和見感染症または癌性リンパ管症の疑いにて精査加療目的で入院となった。

【入院時現存症】

67歳～ 糖尿病・痛風

68歳～ 高血圧症

69歳～ 脂質異常症

【既往歴】

23歳 十二指腸潰瘍

73歳 左鼓室形成術

【常用薬】

ロキソプロフェンNa錠 60mg 3錠 分3、レバミピド錠 100mg 3錠 分3、耐性乳酸菌製剤 3錠 分3、クロチアゼパ 5mg 2錠 分2、セフジニル 100mg 3CP 分3、ピサコジル坐剤 10mg、酸化マグネシウム錠 250mg 6錠 分3、ピコスルファートナトリウム水和物内用液 10mL 1本

【生活歴】喫煙:20歳～50歳 Brinkman Index:20本×30年=600

アルコール:焼酎1合 アレルギー:なし

【家族歴】父:肺癌

【家族構成】妻と二人暮らし

【職業歴】現在:無職 退職前:地方公務員

【入院時身体所見】

身長:153.5 cm 体重:54.5 kg

体温:37.0 °C 脈拍:110 回/min 整 血圧:170/83 mmHg 呼吸数:35 /min

SpO₂:60% (Room air) → 94% (リザーバー10L/min)

意識清明、発語良好 来院時チアノーゼあり、頸静脈怒張なし 結膜:貧血なし 黄染なし 頸部リンパ節:触知せず
呼吸音:両側肺野にfine crackle聴取 心音:整 腹部膨隆、圧痛なし 下腿浮腫あり

【入院時検査所見】

○血液検査(入院当日)

T-Bil 0.3 mg/dl、TP 5.8 g/dl、Alb 2.0 g/dl、ALP 303 IU/L、AST 27 IU/L、ALT 10 IU/L、LDH 490 IU/L、 γ -GTP 2 IU/L、Na 136 mEq/L、K 4.4 mEq/L、Cl 104 mEq/L、Ca 7.9 mg/dl、BUN 21.3 mg/dl、Cre 0.73 mg/dl、e-GFR 79.0 ml/min/1.73m²、CRP 7.99 mg/dl、Glucose 206 mg/dL、白血球数 $155 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、赤血球数 $359 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 10.6 g/dl、ヘマトクリット 32 %、MCV 89.7 fl、MCHC 32.9 %、血小板数 $37.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、好塩基球 % 0.2 %、好酸球 % 2.5 %、好中球 % 89.3 %、単球 % 4.4 %、リンパ球 % 3.6 %、KL-6 858.3 U/mL、BNP 260.6 pg/mL、プロカルシトニン(-)、尿レジオネラ抗原(-)、尿肺炎球菌抗原(-)、マイコプラズマ抗原(-)、PT% 75.4 %、PTINR 1.17、APTT秒27.6秒

○血液ガス(入院当日)

pH 7.363、pCO₂ 33.9 mmHg、pO₂ 71.1 mmHg、HCO₃⁻ 18.9 mmol/L、BE -5.7、Lactate 61.4 mg/dL、AnionGap 17.0、FiO₂ 80.0%

○心電図

正常洞調律、心拍数:86 回/min、左軸偏位あり、ST-T 変化なし、心室性期外収縮あり

○胸部Xp

右肺野に透過性の低下を認める。右上肺野・下肺野に浸潤影を認める。左肺中葉にスリガラス影を認める。

○胸部CT

右肺全域及び左肺下葉にスリガラス影を認める。縦隔リンパ節の腫脹を認めない。腋窩リンパ節の腫脹を認めない。わずかな右胸水を認める。

○心エコー

<LV Wall Motion>

収縮:normal(右室拡大による中隔圧排所見あり)

<Comment>

IVS/PW(9.1/9.0)、LVDd/Ds(37.9/24.5)、EF(65.5%)、RV function(sys):RV-FAC(21.8%:正常35%以上)、RVD(43.9)、RAD(46.1)、TRPG=29.0mmHg、IVC(23.0/変動あり)、推定RVSP=34.0mmHg

明らかなPHは呈していないが、右室の収縮低下と右室拡大を呈している

<Diagnosis>

MR(trivial)、TR(Mild強)、RV systolic dysfunction、RV&RA dilatation

【入院後経過】

#間質性肺炎急性増悪

リザーバーマスク10L/minにてSpO₂ 94%程度であり、CPAPを導入した。PEEP 4cmH₂O、FiO₂ 60%より開始

し、細菌性肺炎の合併を疑ってスルバクタム/アンピシリン 3.0g*3/dayを、非定形肺炎のカバー目的にシプロフロキサシン 300mg*2/dayを開始した。また放射線化学療法後・術後・糖尿病などの病歴からPneumocystis jirovecii Pneumonia (以下PcP)も鑑別に挙げ、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合錠 3T/分3を開始した。また間質性肺炎の急性増悪に対してはメチルプレドニゾロン 1000mg/dayにてステロイドパルス療法を開始した。入院当日の心エコーにて、TR-PG 29.0 mmHgとTR-PGの著明な上昇は認めないが、右室拡大に伴う中隔圧排所見を認め、肺性心を疑う所見を認めた。LDH 490 IU/L、CRP 7.99 mg/dl、WBC $155 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、KL-6 858.3 U/mLと上昇を認め、間質性肺炎の急性増悪やPcPを疑わせる所見であった。

第2病日に胸部Xpで肺野の浸透性の悪化を認めず、一時FiO₂ 55%まで減量するも、FiO₂ 60%にてPaO₂ 69.1mmHgと徐々に酸素化が悪化し、FiO₂ 65%まで増量した。第3病日に胸部Xpでは更なる肺野の透過性の悪化を認め、酸素化も悪化しFiO₂ 70%まで増量した。血液検査においてCRP 7.99 mg/dlとやや改善みられるも、LDH 733 IU/L、WBC $233 \times 10^2 / \mu\text{l}$ 、とさらに上昇を認めた。ステロイドパルス療法の効果も乏しく、同日21時頃よりさらなる酸素化の悪化を認め、FiO₂ 100%まで増量するもSpO₂ 70%台まで下降した。家人(妻・娘・弟)と面談を行い、苦痛の緩和目的でミダゾラム 12.5mg/hrにて鎮静を開始し、緩和ケアを開始した。

第4病日に救命センターより一般病棟に転棟し、プレドニゾロン 50mg、スルバクタム/アンピシリン 3.0g*3/day、シプロフロキサシン 300mg*2/dayは継続した。SpO₂ 80%台を保つも、左下肢のチアノーゼは著明であった。第5病日に心拍数は徐々に低下し、0時5分に呼吸停止、1時15分に心停止となった。同日午前1時54分死亡確認した。

【死後に判明した検査項目】

○喀痰検査

Viridans Streptococcus Group 極少

Candida species 極少

喀痰:PCP・PCR陰性

○血液培養

一般細菌・真菌の発育を認めず。

○外注血液検査

SP-D 857 ng/mL、CMV10.11 陰性、カンジダ抗原 陰性、クリプトコッカス抗原 陰性、アスペルギルス抗原 1.7(陽性)、β-Dグルカン 43.9 Pg/mL(陽性)、抗核抗体 40倍未満、CH50 45.4/mL、C-ANCA 1.0 U/mL未満、P-ANCA 1.0 U/mL未満、抗GBM抗体 2.0 U/mL未満、T-スポット 陰性、C.pneumoniae抗体(IgG) 43(±)、C.pneumoniae抗体(IgA) 8(±)

【臨床診断】間質性肺炎急性増悪

【臨床上問題となった事項】

○間質性肺炎の急性増悪の臨床診断が正しかったのかどうか。鑑別に挙げたPcPや癌性リンパ管症の可能性はないのか。

○2014年1月のCTにて肺底部にわずかに間質性陰影を認めるが、直腸癌の手術後の3月に化学療法を開始してから急激に悪化をしている。化学療法との関係性はあったのか。

【病理解剖結果】

【主剖検診断】

直腸癌(Rb)、腺癌、放射線・化学療法先行、Miles手術術後、左腹部ストマ、再発なし。

リンパ節転移なし、前立腺浸潤あり。

cT4N1M0→ypT4bN0M0(ypStage IIIa)

【副病変】

- 1.びまん性肺胞障害/急性間質性肺炎 (DAD/AIP) +急性肺炎 (L750, R880g)
- 2.急性尿細管壊死 (L170, R170g)
- 3.多臓器微小血栓 (心、肺、腎、小腸、DIC：播種性血管内凝固症候群)
- 4.血球貪食症候群
- 5.心肥大、浮腫、冠動脈硬化症、僧房弁血栓性疣贅 (550g)
- 6.胸水 (両側50mL、漿液性黄色透明)
- 7.貧血
- 8.臓器うっ血 (肝1150g、脾80g)
- 9.大動脈粥状硬化症
- 10.左上下肢皮下出血

【考察とまとめ】

本症例では直接死因として急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia : AIP)と急性肺炎に加え、急性尿細管壊死が挙げられた。今回の死因の一端と考えられるAIPに関して文献的考察を行う。

AIPは、1986年にKatzenstein らによって提唱された臨床病理学的疾患概念であり、急性呼吸促迫症候群(acute respiratory distress syndrome : ARDS)と同様の臨床症状と病理所見を呈するが、ARDSとは異なり敗血症や肺感染症などの誘因や基礎疾患は認められない。病理学的には、びまん性肺胞障害(diffuse alveolar damage : DAD)の所見を呈し、病変の時相は均一である。AIPの肺障害は重篤であるものの、同時にその組織障害の可逆性が注目される病変であり、慢性の経過をとる特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)とは異なる疾患である。AIPがIPFに進展することはない。鑑別疾患として、IPFの急性増悪、ニューモシスチス肺炎などの感染症、心不全、腫瘍性疾患が挙げられる。病理所見として、AIP/DADは病変が均一であるのに対し、IPF/UIP(usual interstitial pneumonia)などの慢性の肺線維化病変の急性増悪では、背景に部分的に密な陳旧性の線維化病変などが混在し、多様となる。IPFの急性増悪の誘因としてはステロイドの減量や手術後、BALなどの検査手技後に急性増悪が生じる可能性が指摘されている。また、ゲフェチニブ、エルロチニブ、レフルノミド、エタネルセプトやインターフェロングなどの投与による急性増悪が知られている。

AIPに対する治療で確立されたものはないが、人工呼吸管理においては、ARDSに準じて行われ、1回換気量の制限やPaCO₂増加の容認をし、肺障害の予防を行うことが挙げられる。近年、気管内挿管を要しない非侵襲的陽圧換気法(NPPV)が注目され、ARDS や AIP の呼吸管理にも有用である。ステロイド治療の意義はARDS同様確立していないが、IPFの急性増悪の場合に準じて行われることが多く、IPFの急性増悪では一般的にステロイドと免疫抑制剤が用いられる。

本症例では、2014年1月のCTにおける間質影に関しては、発見時にサルコイドーシスや膠原病などの除外が行われておらず、間質性肺炎かどうかの確定診断はできないが、当時自覚症状や身体所見がない状態で侵襲の大きい気管支鏡検査や外科的肺生検を行う意義はないと思われる。また今回の直接的な死因とは関係がないが、仮にIPFが背景にあったならば上記の通り人工肛門増設術や化学療法によりIPFが増悪する可能性がある。本症例では臨床的診断から間質性肺炎の急性増悪を考慮してメチルプレドニゾン 1000mg/dayの投与が行われたが、AIPでも同様の治療が行われるため、治療法としては適当であったと考えられる。AIPの診断には感染症の除外が必要であるが、実際の臨床現場では入院早期に厳密な感染症の除外は不可能な場合も多い。したがって今回のように急性期はempiric therapyとして起炎菌不明時の重症市中肺炎治療に準じた広域抗菌薬併用が現実的な対応であると思われる。

本症例を通じてAIPの急激な病状の悪化を痛感したが、現在でもいまだ確立された治療法は存在していない。再燃を繰り返す症例や進行性に悪化する症例の報告もあり、今後AIPに対する治療法とその予防策の早期確立が望まれる。

【文献】

- 1) Askin FB: Back to the future : the Hamman-Rich syndrome and acute interstitial pneumonia. *Mayo Clin Proc* 65 : 1624-1626, 1990
- 2) Hamman L., Rich AR. : Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 74 : 177-212, 1944
- 3) Katzenstein AL., Myers JL. et al : Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10:256-267, 1986
- 4) Olson J., Colby TV, et al : Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 65 : 1538-1548, 1990
- 5) Katzenstein AL., Myers JL. : Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1301-1315, 1998
- 6) 磯部全、須賀達夫、他 : 経過中再燃をきたした急性間質性肺炎の1例 *日本呼吸器学会雑誌* 45 : 772-778、2007
- 7) Katzenstein AL: Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. In: Katzenstein AL, ed, *Katzenstein & Askin's Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease*. 3rd ed, WB Saunders, Philadelphia, 1997;14-47
- 8) 谷口博之、近藤康博、他 : 間質性肺炎 - 急性増悪の臨床、井村裕夫他監修、最新内科学体系、プログレス11、呼吸器疾患、中山書店、東京、1997、206-264
- 9) Kondoh Y., Taniguchi H, Kawabata Y, et al: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis : . Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 103 : 1808-1812, 1993