

平成 29 年度 第 3 回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：全身性浮腫、汎血球減少をきたしたネフローゼ症候群の 1 例
報告者：児玉 一貴 指導医：山内明日香

【症例】88歳 女性

【入院年月日】2015年9月某日

【死亡年月日】入院第47病日

【病理解剖日】入院第48病日

【主訴】全身性浮腫

【現病歴】

高血圧症、脂質異常症にて近医通院中、全身性の浮腫を認めたため、利尿薬が開始されるも浮腫は増悪傾向であったため、精査加療目的に2015年3月当科紹介受診となった。当院受診時、ネフローゼ症候群、腎機能障害を認め、同年3月某日より入院加療とした。ネフローゼ症候群の原因検索を行うも、有意な所見は認めず、関節リウマチの罹患歴が長期であることと、血清アミロイドA蛋白33.7 μ g/ml(正常値:0~8 μ g/ml)と高値であったことから、アミロイド腎症によるネフローゼ症候群の疑いと診断した。蛋白制限・塩分制限と安静、利尿薬の内服にて浮腫は著名に改善し、家人に栄養指導を行い、4月某日退院となった。その後、外来にて継続加療を行うも、再度浮腫が増悪し、2015年6月某日に再入院となった。前回の入院同様、安静と蛋白制限・塩分制限にて加療を行い、利尿薬の調整を行った。ネフローゼ症候群による低アルブミン血症を認めたため、トルバプタンを導入し、用量調整を行い、病日41日目に退院、再度外来にて継続加療を行った。9月某日の定期外来受診の際に、浮腫の著名な増悪と呼吸苦を認め、胸部単純レントゲン撮影でも急激な胸水の増加を認めたため、加療目的に再度入院となった。

【既往歴・併存症】輸血歴あり

詳細不明 高血圧症

50歳頃 関節リウマチ(RA) プシラミン内服 副作用でネフローゼ症候群

1993年 左足趾手術

1997年 RA性変形性膝関節症に対して両側膝人工関節置換術

2004年8月 RA性環軸椎亜脱臼に対して環軸椎固定術

2009年2月 心臓カテーテル検査 有意な狭窄なし 当院施行

腎盂腎炎 当院にて加療

【家族歴】兄:胃癌

【常用薬】アムロジピンベシル塩酸OD錠 5mg 2錠 分2 朝食夕食後、アジルサルタン錠 40mg 1錠 分1 朝食後、アトルバスタチンカルシウム水和物10mg 1錠 分1 夕食後、フロセミド 20mg 2錠 分1 朝食後、フェブキソスタット錠 1錠 分1 朝食後、プレドニゾロン錠 5mg 1錠 分1 朝食後、ランソプラゾールOD錠 1錠 分1 朝食後、プロチゾラムOD錠 2.5mg 1錠 分1 寝る前、球形吸着炭細粒 2g 3包 分3 朝昼夕空腹時、トルバプタン錠 7.5mg 0.5錠 分1 朝食後、センノシドA・Bカルシウム塩錠 12mg 2錠 分1 寝る前

【生活歴】喫煙:なし 飲酒:なし 独居

【アレルギー】薬剤:なし 食物・その他:なし

【入院時身体所見】

身長:146.5 cm 体重:53.0 kg 血圧:121/76 mmHg 心拍数:60 /min 体温:36.1 $^{\circ}$ C SpO₂:97 % (room air)
心音:整 心尖部で収縮期雑音 呼吸音:清 四肢:全身性に高度な圧痕性浮腫を認める

【入院時検査所見】(高値に下線、低値に破線)

[血液検査]

[生化学]T-Bil 0.3 mg/dl, TP 6.9 g/dl, Alb 2.9 g/dl, ALP 288 IU/L, AST 21 IU/L, ALT 10 IU/L, LDH 286

IU/L, γ -GTP 18 IU/L, CK 86 IU/L, Na 137 mEq/L, K 4.9 mEq/L, Cl 110 mEq/L, Ca 8.4 mg/dl, BUN 70.7 mg/dl, CRE 3.03 mg/dl, e-GFR 11.8 ml/min/1.73m², UA 7.8 mg/dl, TG 208 mg/dl, HDL-CHO 82 mg/dl, LDL-CHO 75 mg/dl, LH比 0.9, AMY 251 U/L, CRP 0.22 mg/dl, 血糖 96 mg/dl

[血算]白血球数 $46 \times 10^2 / \mu\text{l}$, 赤血球数 $392 \times 10^4 / \mu\text{l}$, HGB 11.6 g/dl, HCT 34.7 %, MCV 88.5 %, MCH 29.6 %, MCHC 33.4 %, 血小板数 $20.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$, 好塩基球 0.2 %, 好酸球 3.0 %, 好中球 69.6 %, 単球 5.0 %, リンパ球 22.2 %

[免疫]血清浸透圧 306 mosm/kg, 尿浸透圧 313 mosm/kg

[尿]pH 5.5, 蛋白定性 (3+), 糖定性 (-), ウロビリノーゲン (+), 潜血 (+), ケトン体 (-), ビリルビン (-), 比重1.010, 色調 LIGHT YELLOW, 混濁 (-)

[尿生化学]蛋白定量随時尿 228.8 mg/dl, 尿TP/CRE 3.72 g/gCr, CRE随時尿 61.54 mg/dl

[心電図]HR 65/min, 上室期外収縮, 著名なST-T変化なし

[胸部Xp]心胸郭比 66.7%, 両側CPA dull, 肺うっ血所見なし, 肺野に腫瘍影なし

【入院後経過】

(第1病日)入院後、浮腫は改善傾向であり、高度の腎機能障害があることから透析を視野に治療方針を考えていた。第3病日、施行した血液検査で、Free T3 0.94 pg/ml, Free T4 0.32 ng/ml, TSH 98.69 $\mu\text{U/ml}$ と高度の甲状腺機能低下症を認めた。抗甲状腺抗体は陰性であった。第4病日に施行した甲状腺エコーでは10mm大の嚢胞変性を伴う充実性腫瘍があり、内部の血流が豊富である所見が得られ、びまん性甲状腺炎(橋本病)の疑いと、背景にアミロイドーシスがあることから、甲状腺へのアミロイド浸潤による甲状腺機能低下症と診断し、レボチロキシンナトリウム水和物錠 12.5 μg を内服開始とした。以後、安静と食事療法で浮腫は改善、体重も減少傾向であった。第10病日、胸部Xp所見上、胸水の貯留の増悪を認めたため、カテコラミン(ドパミン塩酸塩・ドブタミン塩酸塩静注薬)3 γ を開始した。カテコラミン開始時より胸部Xp所見は改善傾向がみられた。第19病日、レボチロキシンナトリウム水和物錠 25 μg へ増量した。第29病日、経口摂取不良、浮腫の増悪を認めたため、フロセミド20 mg 追加し、合計50 mg内服にて尿量を経過観察するも腎機能の改善を認めず、第33病日、右頸静脈よりブラッドアクセス留置用カテーテルを挿入した。胸水貯留が著明であり、利尿薬を内服から経静脈投与に変更・増量して経過をみるも、尿量は増えず、第35病日より限外濾過(ECUM)が開始となった。ECUMは週3回(月・水・金)3時間施行の予定となった。第39病日、CRP 19.7 mg/dl, 白血球数 $128 \times 10^2 / \mu\text{l}$ と炎症反応高値を認め、血小板数 $3.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と低値を示したため、播種性血管内凝固症候群(DIC)を疑った。尿検査にて細菌(3+)、白血球 $10^{19} / \text{HPF}$ であり、尿路感染症としてスルバクタムナトリウム/セフォペラゾンナトリウム(SBT/SPZ)1g 2回の抗生剤加療を開始した。以降の採血では汎血球減少を認め、血小板もさらなる減少を認めることから感染症型のDICの可能性も考慮し、感染コントロールを行っていた。BUNは上昇傾向であり、クレアチニンクリアランス $<10 \text{ml/min}$ であったため、第42病日に血液透析を開始した。同日、Alb 2.1 g/dlであり、Alb輸血を開始した。第46病日施行の採血で幼若血小板比率(IPF)25.3 %と高値を認め、骨髓レベルでの障害ではなく、DICや脾機能亢進が考えられた。第47病日、尿培養でESBL産生菌の出現もあり、メロペネム水和物 0.5 g \times 3回/日の点滴静注を開始したが、同日、徐々に呼吸回数が低下し、23時2分、死亡確認となった。

【臨床診断】

浮腫、慢性腎不全、ネフローゼ症候群、慢性関節リウマチ、続発性アミロイドーシス、甲状腺機能低下症、高血圧症、腎性貧血

【臨床上問題となった事項】

- ・感染を契機に汎血球減少となったが、感染との関連はあったのか
- ・汎血球減少の原因
- ・RA関連疾患を多発する本症例において、直接的死因に結びつくRA関連疾患はないか

【主剖検診断】

急性尿細管壊死、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群(微小変化)、萎縮腎(左90g:右90g)、腎嚢胞、透析状態

【副病変】

- 1.腔水症、胸水(左550ml:右750ml、淡褐色)、腹水(200ml、淡褐色)
- 2.消化管の広範なびらん性出血(食道・胃・小腸・大腸)、大腸虚血性腸炎
- 3.全身浮腫、貧血
- 4.心肥大、軽度線維性癒痕(350g)
- 5.甲状腺萎縮・腺腫(8g)
- 6.上行結腸腺腫
- 7.大動脈粥状硬化症
- 8.肝うっ血、軽度脂肪肝(950g)
- 9.脾うっ血(50g)

【考察とまとめ】

本症例は慢性関節リウマチが背景にあり、ネフローゼ症候群と汎血球減少(特に血小板減少が先行した。また定義上、好中球減少は認めていない)を認めた1例であった。剖検の結果、臨床的に疑っていた腎のアミロイド沈着は認められず、尿細管壊死による腎機能障害が直接の死因と考えられた。

全身に敗血症を示唆する所見もなく、汎血球減少であったが、骨髄性病変も示唆されなかった。臨床的、剖検的観点から肝硬変も否定的であった。第39病日より血小板数 $3.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と低値を認めたが、その所見として皮下出血や広範囲な消化管びらん、大腸の虚血性変化が認められ、入院経過中も泥状下血を認めていた点から出血傾向はあったといえる。ただし、肺や腎臓にDICを示唆する所見は認められなかった。DICの診断基準に準じて、骨髄障害なく、PT、APTTの延長も認められなかった。本症例のように感染症を契機に発症したと仮定しても、DICスコアは3点(血小板数のみ該当)であり、測定されていないトロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)、可溶性フィブリン(SF)が該当したとしてもDICの可能性を示唆する6点には達しないため、DICによる血小板減少は考えにくい。脾機能亢進の病態も考慮されたが、病理解剖上、それを示唆する所見はなかった。よって血小板減少、貧血の原因として下部消化管出血の可能性が考えられ、それとは別に感染症を契機とした炎症反応が生じていたと考える。

総じて汎血球減少を起こした原因として、DICや重症感染症を契機としたものと想定してきたが、病理所見より重症感染症を示唆する所見に乏しかったことから、原因の特定は困難である。一方で長期的な腎機能障害、腎不全がある病態では、血小板凝集能が低下し、出血傾向をきたすということが示されている。ただし、血小板数に直接的な影響は明確にされていない。

本症例はネフローゼ症候群の臨床診断があり、成人ネフローゼ症候群の診断基準(①3.5g以上の持続する蛋白尿 ②血清アルブミン値3.0g/dLの低アルブミン血症 ③浮腫)に該当している。剖検では、腎糸球体の硬化変性を認め、動脈硬化性の要素が大きいことが考えられた。蛍光抗体でIgM他が陽性であり、免疫複合体沈着による慢性糸球体腎が示唆されている。いずれにしても微小変化ではあるが、ネフローゼとの関連はあると考えられる。臨床経過上、血清アミロイドA蛋白が高値で背景に関節リウマチがあるため、全身性アミロイドーシスが考えられ、ネフローゼの原因としてアミロイド腎が鑑別として挙げられた。本症例においては腎生検が施行されていないため、確定診断には至らず、剖検においても各臓器にアミロイドの沈着を認めなかったとされているが、臨床所見上、前述のように考えることは妥当であると考えられる。よって本症例においてネフローゼ症候群の原因として1次性の場合、微小変化型ネフローゼ症候群(病理所見上)、巣状分節性糸球体硬化症(IgM沈着あり)、膜性腎症(関節リウマチの2次性、免疫複合体の沈着)、膜性増殖性糸球体腎炎(補体正常だが、10%は補体正常所見、IgMの沈着あり、ただし血尿なし)などが考えられる。

以上よりネフローゼ症候群と汎血球減少を、ある疾患を想定し一元的な解釈をすることは困難であると考えられる。しかしながら、腎機能障害が血球系統に及ぼす影響もあるため、前述の糸球体疾患と動脈硬化性変化の存在する患者において、最終的には尿細管壊死が死亡に至る原因となったことが想定される。

【参考文献】

- 1) 日本血栓止血学会編, ; DIC診断基準暫定案、血栓止血誌25 (5) : 629-646、2014
- 2) Boxer L, Dale DC: Neutropenia: causes and consequences. Semin Hematol 39: 75-81, 2002
- 3) 前島司、高橋進、他：慢性腎不全における血小板凝集能、日腎誌、13 (2) 、1991
- 4) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業進行性腎障害に関する調査研究班 難治性ネフローゼ症候群分科会：ネフローゼ症候群診療指針、日腎会誌53 (2) :78-122、2011