

平成26年度 第2回ミニ（剖検検討会）CPC

症 例：肺小細胞癌治療中に急性増悪しARDSに至った1例
報告者：伊東 政也 指導医：川上 剛

【症例】60歳 男性

【入院年月日】2013年7月某日

【死亡年月日】入院第20日

【病理解剖日】死亡同日

【主訴】体重減少、頸部リンパ節腫脹、腹部膨満感

【現病歴】

2013年6月までは特に問題なく通常通りの生活を送っていた。7月になってから、持続的な嘔気、腹部膨満感で小食となり体重減少（5月から6kg減少）をきたし、原因検索のため2013年7月近医を受診した。診察上、乾性の咳嗽・吃逆、咳嗽時の肋間痛に加え両鎖骨上窩に数個の硬い可動性不良なリンパ節・上腹部の腫瘤の触知を認め、精査加療のため当院紹介となった。撮影された胸腹部CT上、左肺中樞側に結節影・肝内に多発性の腫瘤影を認め、肺腫瘍・肝転移の可能性を示唆され入院加療となった。2012年に健康診断を受けたが、その時の胸部レントゲンでは異常の指摘はなかった。

【既往歴】甲状腺機能亢進症

【普段のADL】4METs以上 PS:0

【生活歴】喫煙:20本/日×40年 飲酒:ビール1本/日

【家庭状況】

電機店経営 妻、母、娘2人

【アレルギー】なし

【内服】なし

【入院時現症】

身長174cm 体重68kg 体温36.5℃ 血圧128/69mmHg 脈拍85/分
呼吸数28/分 SpO2 90%(room air)

乾性咳嗽軽度、白色喀痰あり 嘔声・呼吸苦はなし 吃逆間欠的に出現

瞳孔:右5mm左5mm 眼球結膜充血・黄染なし 眼瞼結膜貧血所見なし

咽頭発赤・腫脹なし 頸静脈怒張なし

両側前頸部に母指頭大にやや硬、可動性やや不良な圧痛ないリンパ節を触れる

心音:整S1→S2→S3(-)S4(-)

Hugh-Jones I~II度

呼吸音:清 明瞭な副雑音なし

腹部平坦・軟 腸蠕動音正常 心窩部・左季肋部に圧迫感あり

腹部正中部に肝を約3横指触知

下腿浮腫なし・紫斑なし 感覚左右差なし 両側上肢の末梢の痺れ・腫脹・浮腫なし

血液検査:T.Bil 1.0mg/dl D-Bil 0.4mg/dl TP 6.5g/dl Alb 3.5g/dl ALP 938IU/l ChE 274IU/l AST 144IU/l
ALT 117IU/l LDH 942IU/l γ -GTP 483IU/l CK 211IU/l Na 135mEq/l K 4.6mEq/l Cl 101mEq/l Ca 9.9mg/
dl IP 3.6mg/dl BUN 16.4mg/dl CRE 0.79mg/dl e-GFR 77.5ml/min/1.73m² AMY 78U/l CRP 2.88mg/dl 血糖
91mg/dl HbA1c 5.5% WBC 65×10³/ μ l RBC 465×10⁴/ μ l Hb 14.6g/dl Ht 42.2% MCV 90.8fl MCHC
34.6% Plt 16.5×10⁴/ μ l BASO 0.6% EOSINO 1.1% NEUT 59.5% MONO 9.4% LYMPH 29.4% PT 61.7%
PT-INR 1.25 APTT 31.7秒(control 31.3秒) CEA 146.1ng/ml CA19-9 1195.9U/ml SCC 0.7ng/ml SLX 51U/

ml CYFRA 9.8ng/ml NSE 590ng/ml Free-T3 2.87pg/ml Free-T4 0.99ng/dl TSH 2.70 μ U/ml

動脈血液ガス分析:pH 7.502 pCO₂ 32.0 pO₂ 61.5 HCO₃ 24.5 BE 2.1 O₂Sat 93.8% (RA)

尿定性:pH 5.5 蛋白定性(1+) 糖定性(-) ウロビリ(2+) 潜血反応(-) ケトン体(±) ビリルビン(-) 比重1.029 色調 YELLOW 混濁- 尿沈渣:赤血球1~4/HPF 白血球1~4/HPF 扁平上皮細胞1未満/HPF 硝子円柱1+:1~9/WF 細菌(-)

【入院後経過】

入院時はPS0であったが、肺癌の進行期であることが強く疑われ、各種検査を行なった。

MRI検査では脳転移は認められなかったが、骨シンチ検査では、上腕骨、肋骨、脊椎骨に集積を認めた。右頸部リンパ節生検では神経内分泌性の上皮性腫瘍、肺小細胞癌頸部リンパ節転移と診断された。途中、血中Ca濃度が上昇傾向であったため、ゾレドロン酸、エルカトニンを開始した。第6病日から軽度呼吸苦を認めたため酸素2L持続投与とツロブテロールテープを使用した。シスプラチン（以下CDDP）+イリノテカン（以下CPT-11）の化学療法を開始予定としたが、第14病日の事前採血でT.Bil 5.3、CRP 12.16と急激な上昇を認めた。このためCPT-11開始基準を満たせず、CDDP+CPT-11を断念。Second lineであるカルボプラチン（CBDCA）+エトポシド（ETP）を選択した。ただしETPにおいてもT.Bil 3以上では使用は望ましくないとされる報告があり、また減量基準なども明瞭に定められてないため通常量の50%で治療を開始することとした。第17病日にCBDCA450mg+ETP70mg+グラニセトロン・デキサメタゾン8mg、第18,19病日にETP70mg+グラニセトロン・デキサメタゾン8mgを投与した。いずれの投与時にも有害事象発生せず終了した。しかし同日、撮影したCTにて以前よりあった間質性肺炎が健側の左側への浸潤を認め、夜間から呼吸状態が悪化した。酸素マスク5L、ステロイドパルス（1000mgコハク酸メチルプレドニゾン）を開始した。一時的に呼吸状態が改善したが再度、呼吸苦が出現した。酸素増量しても症状の回復は認めず、さらなる呼吸苦の増強を認めたがBiPAP（S/T IPAP10 EPAP4 I/E比1:3 Fio₂ 100% P/F 100）装着で改善した。第20病日の採血で胆道系酵素の上昇+プロカルシトニン陽性+乳酸貯留を認め、細菌感染合併の可能性も示唆された。肝転移によりDICの評価は困難であり、多臓器不全が疑われた。同日夕方、呼吸状態が悪化し16時17分に死亡確認とした。

【臨床診断】小細胞癌による多臓器不全

【臨床上問題となった事項】

- 1.急激な呼吸状態の悪化の原因はなにか。
- 2.呼吸状態悪化時での対応はどうだったか
- 3.microレベルでの直接死因はなにか

【病理解剖結果】

主剖検診断:右中葉、肺癌、小細胞癌

同転移:左肺、肝臓、脾臓、両側副腎、胃、腎、骨髄、骨(多発)

リンパ節転移:両側頸部、両側腋窩、縦隔、腹部大動脈周囲

副病変:

- 1.肺硝子膜症、肺うっ血、肺水腫、肺出血、無気肺(左780g、右700g)
- 2.DIC
- 3.うっ血肝(4500g)
- 4.消化管浮腫、急性食道炎、大腸憩室、虫垂憩室
- 5.喉頭浮腫
- 6.黄疸・貧血
- 7.右胸水(600ml、淡血性)
- 8.軽度心肥大(360g)
- 9.慢性甲状腺炎(10g)

10.大動脈粥状硬化症

11.足白癩

【考察とまとめ】

本症例では、肺小細胞癌の多発転移に対して化学療法を行ったが、治療効果出現前にADLが良好の状態から約1ヶ月（治療開始後数日）の急激な経過で呼吸不全になった。本症例では癌性リンパ管症による肺胞障害とDICによる肺水腫、出血が主な原因でARDSが生じ、直接的死因としては、びまん性肺胞障害による肺硝子膜化でガス交換不良となったと考えられる。ARDSは様々な要因で多量のサイトカインで血管透過性の亢進が生じる。その結果、肺水腫が生じ、病理組織的にはDAD（びまん性肺胞障害）が起こり、肺硝子膜化に至ることが多い。AIP（急性間質性肺炎）とは異なり、肺胞上皮傷害の病態である。そのため硝子膜の主たる構成成分は、サイトケラチンやSP-A,EMA,KL-6、これに血液由来のⅧ因子関連抗原が加わったものである。硝子膜形成過程は、滲出期、器質化期、線維化期に分けられる。滲出期は発症から1週間以内と定義されている。一方で、肺硝子膜形成の器質化は、筋線維芽細胞によってなされ、血管や間葉系細胞の硝子膜内侵入は全て障害された肺胞口を通じてなされる。線維化期になると壁在性になった硝子膜表面には肺胞上皮の再被覆や肺胞壁からも直接的な線維化が生じうるが、呼吸機能の回復は困難であり、膜状や輪状の線維化が遺残するのみである。感染や間質性肺炎の合併によっては線維化成分を含むものもある。特発性や炎症性などの硝子膜形成過程は全て同様ではないことは病理学的にも観察される。以上をふまえると、本症例では経過、病理診断からARDS（ $P/F \leq 200$ ）の中でも病期は滲出期と考えられる。そのため、臓器の局所的に急激で大きな変化（肺硝子膜化）が生じたことで、症状も急激な経過をとったと思われる。肺硝子膜が生じると吸収され始めるまでには、3日かかるとの報告もあり、元々の全身状態が不良であるためARDSは治療だけでなく、予防に注意が必要である。しかし2012年にARDSの診断基準が変更されたが、それに伴う予防や治療方法は未だ確立されていない。症例を振り返ると、第6病日の軽度呼吸苦は肺水腫の悪化によるものと考えられるが、この時点では経過的にARDSに至るほどの肺胞傷害には至っていないと思われる。治療については、ARDS発症初期に酸素化の改善目的で行われるステロイドパルス療法は予後の改善がなく、発症後72時間以内の少量から中等量のステロイド投与が有効の可能性ありとの報告がある。ステロイドの予防的投与によって死亡率上昇するとの報告もある。本例では、有害事象なく3日間の化学療法を終えた後の状態変化に対して、報告があったような治療を行ったとしても、あまりにも急激な状態悪化に追いつかない可能性が高いと考えられる。現在、ARDSに有効な予防策にはっきりしたものはなく、本例のような転帰に至っている症例は多くあると推察され、ARDSは治療だけでなく予防策の研究が急がれる。

【参考文献】

- 1) 間質性肺疾患診療マニュアル 改訂第2版、南江堂
- 2) Peter,J.V.et al. : Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis BMJ 336 : 1006-1009, 2008
- 3) 一門和哉 : 急性呼吸促迫症候群 (ARDS) ー画像と予後ー 日本呼吸器学会誌 2 (5) : 502-512、2013
- 4) 本田泰人、鈴木明 : 各種肺疾患における肺サーファクタントの動態 Therapeutic Research 11 (9) : 2951-2962、1990
- 5) 中村康寛、斉藤靖之、他 : 肺硝子膜症の修復過程について 小児科臨床 40 (8) : 2101、1987
- 6) 橋美紀子、川本雅司 : Diffuse alveolar damage 病理と臨床 32 (9) : 995-999、2014.
- 7) 菊池直、関谷宗之、他 : びまん性肺胞障害 (DAD) 病態における臨床的特徴 日本呼吸器学会誌 3 (suppl) : 163-163、2014