

平成 28 年度 臨床病理検討会 (CPC)

症 例：原疾患不明のネフローゼ症候群に対する、ステロイド治療中、敗血症の合併が疑われた1剖検例

報告者：戸原 遼 指導医：今泉 俊則

【症例】 93歳 男性

【入院年月日】 2015年7月某日

【死亡年月日】 第19病日

【病理解剖日】 第19病日

【主訴】全身性浮腫、呼吸苦

【現病歴】

2015年5月下旬より介護老人保健施設に入所していた。6月某日以降、1ヶ月に5 kg の体重増加を認めていたが、7月初旬頃から全身性の浮腫と尿量減少を認め始めた。7月某日の血液検査では、Cre 2.16 mg/dL、eGFR 22.7 mL/min/1.73m² と腎機能低下を認めたため、同日よりフロセミド 20mg 2錠/日に増量したが、尿量は減少していた。翌日より浮腫の増強があり、体重は1週間で 7.7 kg 増加し、51.6 kg となっていた。また、喘鳴もみられ、胸部レントゲンで左胸水貯留、血液検査で K 6.2 mEq/L と高カリウム血症も認めていた。フロセミド増量するも改善しないため、同日に当院に紹介され、救急搬送となった。検査結果でネフローゼ症候群の診断となり、精査加療のため入院となった。

【併存症】高血圧症、アルツハイマー型認知症、糖尿病、脂質異常症、肺気腫、左臬径ヘルニア、腓分岐型多発腓管内乳頭粘液性腫瘍

【既往歴】

1945年 原爆被爆

2000年3月 横行結腸癌(横行結腸切除術、胆嚢摘出術)

2008年9月 肺炎球菌性肺炎

2010年1月 下行結腸癌 大腸イレウス (下行結腸切除術・人工肛門造設術)

2011年 右耳前有棘細胞癌 手術施行

2015年 右大腿骨頸部骨折

2015年1月 右後脛骨静脈血栓症

【生活歴】飲酒:1合/日(45年間)、喫煙:10本/日(20歳-74歳)、アレルギーなし

【内服薬】フロセミド 20 mg 2錠 分1朝食後、アンブロキシソール塩酸塩 15 mg 3錠 分3毎食後、L-カルボシステイン 3錠 分3毎食後、スピロラクソン 25mg 0.5錠 分1朝食後:第1病日より中止、NaCl 3g 分3 毎食後:第1病日より中止

【入院時身体所見】心拍数 73回/分、血圧 177/94 mmHg、体温 36.2 °C、SpO₂ 96 % (room air)、意識レベル JCS I-3、眼瞼はやや浮腫状、眼瞼結膜は若干充血気味、眼球結膜の黄染はなし、頸部リンパ節の腫大はなし、甲状腺の腫大はない。心音は整で雑音はなく、微弱である。両側背部で肺胞呼吸音の減弱があり、吸気時に水泡音あり(右>左)。腹部は平坦、軟で圧痛はなく、肝は触知しない。Traube三角の打診で鼓音あり。体幹はやや浮腫状で、両側前脛骨部・足背部に圧痕を残す浮腫を認める。両側四肢はやや冷感あり、手指はばち状である。

【主要な入院時検査所見】

・血液検査

T-Bil 0.4 mg/dL、TP 4.9 g/dL、Alb 1.8 g/dL、ALP 254 IU/L、AST 30 IU/L、ALT 21 IU/L、LDH 242 IU/L、 γ GTP 1026 IU/L、CK 43 IU/L、CK-MB 10.0 IU/L、Na 138 mEq/L、K 6.2 mEq/L、Cl 112 mEq/L、Ca 7.8 mg/dL、BUN 60.6 mg/dL、Cre 2.16 mg/dL、eGFR 22.7 mL/min/1.73m²、TG 113 mg/dL、HDL-CHO mg/dL、LDL-CHO 145 mg/dL、AMY 90 U/L、CRP 0.11 mg/dL、白血球数 4000 / μ L、赤血球数 453 \times 10⁴ / μ L、HGB13.1 mg/dL、HCT 40.3 %、MCV 89.0 fl、MCH28.9 pg、MCHC 32.5 %、血小板 12.5 \times 10⁴ / μ L、好塩基球 0.3

%、好酸球 2.5 %、好中球 73.4 %、単球 5.8 %、リンパ球 18.0 %、PT秒 12 秒、PT-INR 1.05、APTT秒 33.0 秒、血清浸透圧 302 mosm/kg、BNP 557.1 pg/mL、HBs抗原 陰性、HBs抗体 0.2 mIU/ml、HBc抗体 陰性、HCV抗体 陰性、TP抗原 陰性、RPR 陰性、IgG 1447 mg/dL、IgM 120 mg/dL、IgA 357 mg/dL、C3 86 mg/dL、C4 30 mg/dL

・尿検査

尿浸透圧 343 mosm/kg、尿TP/Cre 28.41 g/gCre、Na_{24h} 27mEq/L、K_{24h} 78.9mEq/L、Cl_{24h} 55 mEq/L、BUN_{24h} 247.1 mg/dL、Cre_{24h} 98.90 mg/dL、UA_{24h} 38.7 mg/dL、PH 6.5、蛋白定性 4+、糖定性 ±、糖参考値 30 mg/dL、ウロビリノーゲン ±、潜血 3+、ケトン体 -、ビリルビン -、比重 1.030、混濁 1+、赤血球 50~99 /HPF、白血球 100以上 /HPF

・動脈血液ガス分析

pH 7.346、pCO₂ 37.4 mmHg、pO₂ 75.2 mmHg、HCO₃⁻ 20.2 mmol/L、BE -5.2 mmol/L、AnGap 13.3 mmol/L

・心電図:心拍数 72 /分、正常洞調律、左軸偏位を認める、V1-2でR波増高不良

・胸部単純X線写真(A-P):心胸郭比 49.5 %、左全肺野の透過性減弱あり、右第4・5肋軟骨の石灰化あり、右上中葉間線状に陰影あり

・CT

頭部:両側硬膜下に水腫あり、明らかな出血は認めない、占拠性病変は認めない

胸部:右上中葉間に胸水を認める。右下葉に蜂巣肺あり、左優位の胸水貯留を認める。左下葉に無気肺あり、心嚢液の貯留なし、肝表面はやや不整で肝表面に腹水あり、腓骨分岐型多発腓骨管内乳頭粘液性腫瘍を認める。右腎に4個、左腎に3個嚢胞を認める。骨盤内腹水あり

・心臓超音波:下大静脈径は 5 mm で呼吸性変動はなし、左室駆出率は目視で50%程度

・一般細菌検査:グラム陰性桿菌、グラム陽性球菌の貪食能を認める

・抗酸菌検査(7/8-7/10):チールネルゼン染色陰性

【入院後経過】

入院時、血清Alb<3.0 g/dL、尿蛋白>3.5 g/gCre であったこと、全身性浮腫や高コレステロール血症を認めたことからネフローゼ症候群の診断となった。フロセミド 10 mg、ドパミン/ドブタミン 2.4 μ で治療開始としたが、乏尿が持続した。また、K 6.2 mEq/Lと高値を認めたため、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム内服を開始した。高齢、認知症の存在から腎生検は施行困難であり、ネフローゼ症候群の原疾患の特定は困難であった。乏尿が持続しており、第2病日からはプレドニゾロン 50 mg/日(1 mg/kg/日)内服を開始とした。また、入院時提出の喀痰結核菌PCR陽性の結果より陰圧室管理での治療となった。第4病日からは補助療法として、高血圧に対し、テルミサルタン 40 mg を、高LDL血症に対し、アトルバスタチン 10 mg を開始とした。

以後も乏尿が持続し、第6病日にはフロセミド 200 mg/日まで増量としたが、反応尿は得られず、投与を中止した。また、入院日の血液検査から、selectivity index は、0.34>0.2 であり尿蛋白の選択性の低下が認められた。入院時に提出した抗核抗体、C-ANCA、P-ANCA は陰性と判明した。尿量は増加せず、同日の血液検査でCre 4.57 mg/dl、eGFR 10.0 mL/min/1.73m² まで腎機能増悪した。有効な利尿が得られていないことや、薬剤性腎障害のリスクを考慮し、第6病日で、ドパミン/ドブタミン、フロセミドを終了とした。第7病日の尿検査でも尿 TP/Cre 17.03 g/gCre と高度な蛋白尿が持続した。また、Dダイマー上昇を認め、下肢静脈血栓症の既往があるため、予防のためにワーファリン 2 mg/日の内服を開始とした。第8病日、Cre 5.59 mg/dL、eGFR 8.0 mL/min/1.73m² と腎機能はさらに低下を認めた。この頃より食事摂取量が減少した。その後も腎機能の増悪は続き、第10病日の尿検査では尿 TP/Cre 10.06 g/gCre と高度な蛋白尿が持続した。また、呼吸苦が出現し、胸部レントゲンで肺野の透過性低下を認め、胸水貯留による呼吸苦が疑われた。

第12病日、血清K 2.7 mEq/L と低カリウム血症を認めたため、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム内服を中止した。また、PT-INR 5.30 と著明な延長を認めたため、ワーファリンを中止し、メナテレン 2 mg の内服を開始とした。以後、腎機

能の増悪傾向や、高度蛋白尿が持続した。

第18病日からは、CRPの上昇、白血球数の低下、左方移動を認めた。血小板 $6.5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ と低下を認め、何かしらの感染を契機としたDIC状態と考えられたが、診察上明らかな感染を疑う所見はなく、隔離中のため、CT検査への搬出が困難であったことなどから、感染巣の特定には至らなかった。第19病日には血圧の低下、SpO₂低下を認め、敗血症性ショック状態が疑われた。血液培養は著明な全身性浮腫のため採取困難であった。隔離中であったことや、低血圧であったことから、透析導入は見送られた。瞳孔不同、低血糖を認め、炎症反応や血小板減少は増悪傾向となった。経口摂取できない状態であり、末梢静脈路確保も困難であったため、経鼻胃管の留置を行った。

18:00 上肢痙攣あり、対光反射も弱く、瞳孔は散大傾向となった。簡易血糖測定で 25 mg/dL と低血糖を認め、経鼻胃管より繰り返しブドウ糖投与を行ったが低血糖の改善が得られず、20:10 瞳孔散大・心停止・呼吸停止を確認し死亡確認となった。

【臨床診断】

ネフローゼ症候群、敗血症の疑い

【臨床上問題となった事項】

- ・ネフローゼ症候群の原疾患
- ・敗血症をきたした感染巣の所見
- ・腎障害の原因を示唆する所見

【剖検診断】

【異時性三重癌】

- 1:横行結腸、詳細不明
- 2:下行結腸、高分化腺癌、転移なし、再発なし
- 3:右耳前部皮膚有棘細胞癌、転移なし、再発ない

【副病変】

- 1, DIC(腎臓微小血栓)
 - 2, (敗血症)
 - 3, (低血糖)
 - 4, 胸膜炎, 肺うっ血, 肺気腫, 炭粉沈着, 下葉無気肺(L 230 g; R 340 g)
 - 5, 腔水症(胸水 L 800 mL 黄色軽度混濁, R なし, 腹水 750 mL 黄色軽度混濁, 心嚢水 50 mL 黄色透明)
 - 6, ネフローゼ症候群, 微小糸球体変化, びまん性尿細管障害, 腎嚢胞(L200 g; R200 g)
 - 7, 軽度心肥大, びまん性心筋障害(370 g)
 - 8, 食道カンジダ(高度)
 - 9, 粘液産生性脾腫瘍(腺腫), 脂肪浸潤(160 g)
 - 10, 大動脈粥状硬化症, 腹部大動脈・腎動脈動脈分岐部以下動脈瘤
 - 11, 全身浮腫, 喉頭浮腫
 - 12, 貧血
 - 13, 出血傾向(皮膚, 回腸~上行結腸)
 - 14, 上行結腸腺腫
 - 15, 前立腺過形成
 - 16, 慢性膀胱炎
 - 17, 低形成性骨髄
 - 18, 肝臓紫斑病
 - 19, 右大腿骨人工骨頭置換術後

【考察】

本症例ではネフローゼ症候群の原因を特定することに難渋した。

ガイドラインによると、一次性ネフローゼ症候群を呈する疾患としては、微小変化型ネフローゼ症候群、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、増殖性糸球体腎炎などが挙げられる。本例では、既往歴や、入院時の検査所見から、selectivity indexが、 $0.34 > 2$ と高値を認めたこと、治療経過でステロイド抵抗性を示したこと、また二次性ネフローゼ症候群を示唆する臨床所見に乏しかったことから膜性腎症などが原因として考えられた。高齢認知症患者であることや、入院時の喀痰結核菌PCRが陽性であり陰圧管理が必要になったことから腎生検は困難であり、確定診断に至らなかった。病理解剖診断ではびまん性尿細管障害を認めたものの、糸球体にはほぼ変化を認めず、微小変化型ネフローゼ症候群の診断となった。

ネフローゼ症候群とselectivity index (SI)に関する文献の中に、微小変化型ネフローゼ症候群の中には、SIが高値のケースがあり、SIが高くなるにつれて治療成績が悪く、寛解率が低下するという報告がある。

本症例は糸球体変化を認めなかったものの、SIが高値でステロイド治療抵抗性を示しており、これは上記文献と結果が一致している。現在のわが国での臨床では、腎生検による組織学的診断から治療効果を予測することが多いが、本症例のように組織診断ができない場合、SIを調べることにより、治療効果を予測することができるため有益な指標であると考えられる。

また、本症例はステロイド治療中、感染に伴う敗血症からDIC、低血糖を来し死に至った。診察上明らかな感染を疑う所見はみられず、喀痰結核菌PCR陽性で陰圧室に隔離中であったため、十分な感染源の検索を行うことができなかった。病理解剖では内臓に敗血症のフォーカスは特定できず、感染巣は明らかにならなかった。死亡時に下腿の腫脹、発赤を認めており、蜂窩織炎などの皮膚軟部組織感染が原因として疑われた。ネフローゼ症候群により高度の全身性浮腫を認める場合、皮膚軟部組織感染の診断が困難となることもあり、感染そうとして留意する必要がある。

【参考文献】

エビデンスに基づくネフローゼ症候群 診療ガイドライン 2014

Claudio Bazzi, Concetta Petrini al. : A modern approach to selectivity of proteinuria and tubulointerstitial damage in nephrotic syndrome *Kidney International*, Vol. 58 : pp. 1732-1741, 2000