

## 平成 29 年度 第 2 回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：急性肺炎にて呼吸不全が悪化した間質性肺炎の1例  
報告者：上谷遼 指導医：今泉俊則

【症例】85歳 男性

【入院年月日】2016年4月某日

【死亡年月日】入院第12日

【病理解剖日】入院第12日

【主訴】呼吸苦

【現病歴】

2014年5月に近医より橋本病の加療依頼で当院内科を紹介され受診した。この際、上腹部不快感および心窩部痛を自覚していた。胸部CTで両肺散在性に蜂巣肺を指摘され、腹部CTでは閉塞起点を伴わない総胆管拡張を認めた。血液検査ではALP 732 IU/L、 $\gamma$ GTP 243 IU/Lと胆道系酵素の上昇やCRP 18.41 mg/dLと炎症反応の上昇を認めた。急性肺炎や胆道感染の疑いで、セフメタゾール2 g/日およびガレノキサシン (GRNX) 400 mg/日を投与し、治癒したため退院した。入院後の精査でIgG4 92.4 mg/dLと正常高値であり、MRCPで肝内胆管拡張を認めたため原発性硬化性胆管炎の可能性が考慮された。退院時よりウルソデオキシコール酸150 mg/日の内服を開始した。

2015年10月某日より発熱を認め、3日後の定期受診日の血液検査でCRP 18.64 mg/dLと炎症反応が著明に高値であり、胸部レントゲンおよび胸部CTで両上肺野・上葉を中心にすりガラス陰影を認めた。感染を契機とした間質性肺炎の急性増悪の可能性を考え入院加療とした。抗菌薬(メロペネム<MEPM> 1 g/日およびGRNX 400 mg/日)を投与し、心不全の可能性も考慮して循環作動薬(ドパミン 3  $\mu$ g/kg/min、ドブタミン 3  $\mu$ g/kg/min)も投与開始したが奏功せず、ステロイドパルス療法を施行した。以後、全身状態は改善したため、後療法としてプレドニゾン<PSL>40 mg/日の内服を開始した。PSL 27.5 mg/日まで潮減したが、酸素療法は離脱出来ず、在宅酸素療法(安静時1 L/分、体動時4 L/分)を導入して退院した。尚、入院時に提出した採血項目で、SP-D 75.7 ng/mL、 $\beta$ -D-グルカン9.6 Pg/mL、抗核抗体80倍、抗ds-DNA IgG 10 IU/mL、抗Sm抗体陰性、抗Scl-70抗体陰性、抗Jo-1抗体陰性、C-ANCA< 1.0 U/mL、P-ANCA< 1.0 U/mLと有意な所見は得られなかった。その後PSLを22.5 mg/日まで漸減していたが、2016年3月某日の定期受診の際に血液検査でCRP 2.96 mg/dLと炎症反応高値を認め、画像検査では両肺散在性にair bronchogramを伴う浸潤影を認めた。以上の所見から細菌性肺炎と診断し、再度入院した。セフトリアキソン1 g/日+アジスロマイシン500 mg/日の投与により奏効し、PSLを27.5 mg/日に増量をした上で4月某日に退院した。14日後(入院1日前)の夜間から呼吸苦を自覚し始め、翌日に当院に救急搬送された。胸部CTで左下葉に浸潤影を認め、重症肺炎の診断で同日、内科に入院した。

【既往歴・併存症】

2001年 高血圧症

2010年 橋本病

2014年5月 原発性硬化性胆管炎疑い

2015年5月 帯状疱疹後神経痛

2015年7月 大腸ポリープ

2016年2月 腰椎圧迫骨折

【家族歴】特記すべきことなし

【内服薬】

ウルソデオキシコール酸300 mg/日、ラベプラゾール10 mg/日、アムロジピン2.5 mg/日、レボチロキシシン50  $\mu$ g/日、バルサルタン80 mg/日、エルデカルシトール0.75  $\mu$ g/日、プレドニゾン27.5 mg/日、パンテチン200 mg/日、酸化マグネシウム1,320 mg/日、アログリプチン25 mg/日、ツロブテロールテープ2 mg、カルボシステイン1,500 mg/日、アンブロキ

ソール45 mg/日。

**【生活歴】**

飲酒・喫煙歴なし。

職業歴:元建築技術者。

妻と二人暮らし。食事は自立、手すり歩行は可能。

認知機能は問題なく、意思疎通も可能。

**【アレルギー】**食品・薬剤アレルギーなし。

**【入院時身体所見】**

身長:155.0 cm 体重:47.0 kg

血圧:118/56 mmHg 脈拍数:95回/分 体温:36.8 °C

SpO<sub>2</sub>:93 % (5 L/分)

心音:整、心雑音なし。

呼吸音:両側前胸部肺尖部領域で水泡音と捻髪音を聴取する。

左側胸部～背部肺底部領域で肺胞呼吸音の減弱を認める。

四肢:遠位側優位に圧痕性浮腫を認める。

**【検査所見】高値に下線、低値に破線**

●血液検査 入院日

[生化学] T.Bil 1.3 mg/dL、TP 4.5 g/dL、Alb 2.1 g/dL、ALP 188 IU /L、AST 12 IU /L、ALT 19 IU /L、LDH 432 IU /L、γGTP 41 IU /L、CK 22 IU /L、Na 148 mEq/L、K 3.8 mEq/L、Cl 110 mEq/L、Ca 8.4 mg/dL、BUN 33.8 mg/dL、CRE 0.44 mg/dL、e-GFR 133.1 mL/min/1.73m<sup>2</sup>、AMY 21 U /L、CRP 28.52 mg/dL、血糖 247 mg/dL、乳酸16.3 mg/dL、KL-6 290.8 U/mL

[血算] 白血球数 259×10<sup>2</sup>/μL、赤血球数 275×10<sup>2</sup>/μL、HGB 9.9 g/dL、HCT 30.8 %、MCV 112.0 %、MCHC 32.1 %、血小板数12.5×10<sup>4</sup>/μL、BASO 0.1 %、EOSINO 0.0 %、NEUT 96.2 %、MONO 2.2 %、LYMPH 22.2 %

●動脈血液ガス分析 入院日

pH 7.484、pCO<sub>2</sub> 38.4 mmHg、pO<sub>2</sub> 54.0 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 28.1 mmol/L、BE 4.6 mmol/L、A-aDO<sub>2</sub> 186.7 mmHg、AnGap 11.0 mmol/L、FiO<sub>2</sub> 40 %

●迅速インフルエンザ抗原検査A型(-) B型(-)

入院2日目

[免疫] PCT 3+ (≥10 ng/mL)、f-T3 0.82 pg/mL、f-T4 0.47 ng/dL、TSH 0.48 μU/mL、BNP 89.5 pg/mL、CニューモニエIgG 177(+)、CニューモニエIgA 5(-)、T-スポット陰性、IgG 482 mg/dL、IgM 66 mg/dL、IgA 85 mg/dL、IgG4 ≤ 3.0 mg/dL

●尿検査 入院2日目

pH5.0、蛋白定性(2+)、糖定性(-)、ウロビリ(1+)、潜血(1+)、ケトン体(-)、ビリルビン(-)、比重1.034、色調DARK YELLOW、混濁2+、赤血球5～9/HPF、白血球50～99/HPF、扁平上皮1～4/HPF、円柱0/WF、細菌(-)、真菌(3+)、尿中レジオネラ抗原(-)、尿中肺炎球菌抗原(-)

●心電図:心拍数116回/分、洞頻脈および上室性期外収縮あり、ST-T変化なし。

●胸部レントゲン:臥位、A→P

左肺野は下肺野を中心に透過性低下あり、右中下肺野外側に僅かなすりガラス陰影あり。

●CT:左下肺侵潤影増悪認める、左胸水著明、両肺びまん性に間質性病変の軽度増悪あり、心嚢液貯溜あり、縦隔リンパ節腫大あり、肝内石灰化あり、胆管拡張は著変なし、甲状腺腫大あり。

●心エコー:左室駆出率62.9 %、明らかな壁運動異常なし、左心室後壁に心嚢液あり、左胸水貯溜。

●MRCP 2014年5月某日

総胆管・左肝内胆管に軽度拡張あり、結石や占拠性病変は認めない。

主血管は広狭不整で、脾実質は萎縮している。

脾尾部に仮性嚢胞を疑う嚢胞を認める。

#### 【入院後経過】

入院当日より臨床所見から細菌性肺炎を疑いMEPM(1 g 8時間毎)を投与していたが、入院第2日目には低酸素血症の進行や血圧低下があり、血液検査でAST 2,058 IU/L、ALT 1,595 IU/L、LDH 2,023 IU/L、BUN 46.5 mg/dL、Cre 1.54 mg/dLと著明な肝・腎機能の増悪を認めた。敗血症に伴う全身状態の悪化が考えられ、細胞外液投与を行ったところ血圧は上昇傾向だったが、乏尿が持続したためカテコラミン(ドパミン・ドブタミン 3  $\mu$ g/kg/min)の投与を開始した。また細菌性肺炎に伴う間質性肺炎急性増悪が生じていると考えられたため、同日よりメチルプレドニゾン 1,000 mg/日のステロイドパルス療法を3日間施行した。家人との面談の結果、NPPVを含めた人工呼吸器管理は施行しない方針となった。

全身状態および血液検査結果は次第に改善を認めていたが、入院時に提出した $\beta$ -D-グルカンが96.7 pg/mLと高値であることが判明したため入院第4日目よりミカファンギン(MCFG)(150 mg 24時間毎)の投与を開始した。その後、入院時に提出した喀痰培養より緑膿菌が2+、血液培養の好気ボトル2本よりCandida speciesが陽性であると判明した。眼科でカンジダ眼内炎を評価したが認めなかった。

同時期より再度低酸素血症が進行し、意識レベルの低下が見られた。感染のコントロールができず、入院第10日目には抗真菌薬をホスフルコナゾール(200 mg 24時間毎)に変更した。全身性浮腫も増悪を認め、入院第11日目にはリザーバーマスク15 L/分でSpO<sub>2</sub> 80 %未満と低酸素血症が著明となった。同日 $\beta$ -D-グルカンが300 pg/mL以上の高値であることが分かり、真菌感染が主病態である可能性が考慮された。

入院第12日目にアスペルギルス抗原 2.9(+)が判明したが、同日午前9時00分死亡確認となった。なお、入院9日目提出のカンジダ抗原4倍、クリプトコックス抗原陰性、入院10日目提出の*P. jirovecii* DNA-PCR検査は陰性と後日判明した。

#### 【臨床診断】

- #緑膿菌性肺炎
- #間質性肺炎急性増悪
- #敗血症
- #カンジダ症

#### 【臨床上問題となった事項】

- ・呼吸不全の誘因と間質性肺炎急性増悪、急性肺炎の関連性
- ・深在性真菌症の原因微生物と感染巣
- ・原発性硬化性胆管炎疑いに関する剖検所見

#### 【病理解剖結果】

- ・解剖部位 頭部を除く全身
- ・主剖検診断 多発性骨髄腫(非分泌型)
- ・副病変
  - 1.間質性肺炎(PSL使用中)、両側アスペルギルス感染性肺膿瘍、うっ血、水腫、無気肺、肺出血、喉頭浮腫(左 450 g、右 460 g)
  - 2.腔水症:胸水(左 550 mL、右 350 mL、黄色混濁)、心嚢水(少量黄色混濁)、腹水(100 mL 黄色透明)
  - 3.肝うっ血、胆道鬱滞、アスペルギルス感染性微小膿瘍(860 g)
  - 4.全身浮腫、陰嚢水腫
  - 5.貧血
  - 6.アスペルギルス感染性胃炎、胃びらん
  - 7.脾萎縮(60 g)
  - 8.脾管過形成(170 g)
  - 9.空腸憩室(2箇所)、S状結腸憩室、S状結腸腺腫

## 10.大動脈粥状硬化症

## 11.慢性甲状腺炎(40 g)

## 12.仙骨部褥瘡

・硬化性胆管炎を示唆する所見を認めない

・両側肺、胃、肝臓にアスペルギルス感染による膿瘍を認めた。

カンジダの存在は明らかではない

・骨髄(腰椎)に異型を伴った形質細胞増殖を認める。免疫染色やin situ hybridizationで $\kappa$ や $\lambda$ 等のモノクローナルであることを証明はできない。

## 【考察とまとめ】

本症例では広域抗菌薬およびアゾール系抗真菌薬で感染コントロールがつかず、剖検の結果、肺や肝臓、胃にアスペルギルスを検出した。従って臨床経過も踏まえると急速に進行する侵襲性アスペルギルス症であったと推定される。

肺アスペルギルス症は呼吸器感染症の中でも死亡率が極めて高く、重要な深在性真菌症である。また抗アスペルギルス活性をもつ抗真菌薬はポリエン系、アゾール系、キャンディン系に限られており、最近ではアゾール系薬に耐性を示すアスペルギルスの報告もある<sup>1)</sup>。ただ現状では複数のアゾール系薬に耐性を示す株は臨床的に稀であり、初期治療で耐性株を考慮する状況には陥っていない。いずれにせよ、本例ではミカファンギン、ホスフルコナゾールが有効ではなく、耐性を示していた可能性が考慮された。

またステロイド大量長期投与や免疫抑制剤投与、生物学的製剤投与、肺などの臓器移植後は慢性肺アスペルギルス症のリスクとなり、悪性造血器疾患や造血幹細胞移植後の好中球減少状態などが侵襲性アスペルギルス症のリスクと言われている<sup>2)</sup>。一般にステロイド長期投与により血中の総T細胞数が減少し、特にナイーブCD4+T細胞から減少が始まることが知られている<sup>3)</sup>ため、ステロイド使用者はウイルスや真菌などによる日和見感染症を起こしやすい。また液性免疫にも影響を及ぼし、小児症例ではあるがステロイド長期投与が血中IgG値を25%程度減少させたとの報告がある<sup>4)</sup>。本症例では病勢に反して免疫グロブリン値が正常であった。これはステロイド大量長期投与が行われていたことも関連性があると考えられるが、病理解剖結果から多発性骨髄腫による骨髄抑制が生じていた可能性が高いと考えられた。

本症例では異型形質細胞の増殖が見られるが、モノクローナルな細胞増多を認めなかったために非分泌型多発性骨髄腫と判明した。初発症候性骨髄腫患者に対するレナリドミド治療の併用大量デキサメタゾン療法(40 mg/日;第1~4日、第9~21日、第17~20日)と少量デキサメタゾン(DEX)療法(40 mg/日;第1、8、15、22日)を比較した試験では、1年の中間解析時点で生存割合が大量DEX療法群は87%、少量DEX療法群は96%と少量DEX療法群の方が有意に良好であった<sup>5)</sup>。長期的なステロイド使用者の多発性骨髄腫併発に関する報告は乏しいが、少なくとも本症例のステロイド使用量(PSL 22.5~40 mg/日)であれば部分的に病勢を抑えていたとも推察される。

以上より原因不明の呼吸不全、特に長期ステロイド使用者では侵襲性肺アスペルギルスを考慮して真菌学的検索を初期の段階から行うこと、および造血器腫瘍の精査のため骨髄穿刺も行うことが臨床的に重要である。

## 【文献】

- 1) 田代将人、泉川公一：総説薬剤耐性アスペルギルスの現状 Medical Mycology Journal Vol. 57J : J103-J112、2016
- 2) 安藤常浩：呼吸器領域におけるアスペルギルス症に対する診療指針 日本化学療法学会雑誌 VOL.62 (6) : 657-662. 2014
- 3) Olnes MJ, Kotliarov Y, et. al : Effects of Systemically Administered Hydrocortisone on the Human Immunome. Sci Rep. 6 : 23002, 2016
- 4) Berger W, Pollock J, et. al : Immunoglobulin levels in children with chronic severe asthma. Ann Allergy 41 (2) :67-74, 1978

5) 日本血液学会編：造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版、金原出版、東京、2013