

## 鳥取赤十字病院臨床・病理討議会 (CPC)

## CPC (A17-03)

研修医 岸野 幹也

症例：88歳，男性

主訴：下腿浮腫，血液検査異常

既往歴：大動脈弁閉鎖不全症，S状結腸穿孔術後，ストーマ造設状態，脳梗塞，喘息

家族歴・生活歴：特記事項なし

現病歴：2017年12月19日 外科に定期受診した際訴えあり。心不全疑いで循環器科紹介となったが心不全は否定的であった。しかし，原因検索を含め入院加療となった。

内服薬：ピランテロール，フロセミド，ラベプラゾール，ゾルピデム

入院時現象：身長148cm，体重40kg，BMI 18.3，体温38.2℃，血圧112/44mmHg，脈拍84/min，SpO<sub>2</sub> 98% (RA)，呼吸数22回/分，GCS E4V5M6，瞳孔不同なし

胸部：呼吸音 清，明らかな心雑音なし

腹部：平坦，軟，圧痛なし，ストーマ造設状態

四肢：下腿浮腫++

入院時検査所見：表1，図1に示す。

画像所見：胸部X線 (図2)，Gaシンチグラフィ (図3)，全身CT (図4) を表示する。

診断：DIC，ショック状態を呈している臨床所見，貧血，血小板減少，高度低蛋白，Dダイマー高値，炎症反応上昇，門脈ガス像，腸管気腫症，腸管拡張より広範な腸管壊死が考えられた。

入院後経過：第1病日：38度台の原因不明の熱発あり血液培養施行

第2病日：リコモジュリン・スルバシリン・プレドニン投与開始

第3病日：酸素化不良にて酸素投与開始

第7病日：IL-2レセプター 11,194u/ml

同日16時頃：今後の治療方針について話し合い

同日19時夕食後：腹痛・腹部膨満あり・圧痛なし，胃管挿入

第8病日4時：徐脈化

同日4時44分：死亡確認，病理解剖が行われた。

病理解剖目的：DIC・貧血・不明熱の原疾患の特定

非閉塞性腸間膜虚血 (NOMI) 疑いについて診断確定

悪性リンパ腫の有無

表1 入院時血液検査所見

WBC	5,800 / $\mu$ l	血糖	120 mg/dl	TP	4.7 g/dl
RBC	264 $\times 10^4$ / $\mu$ l	AST	72 IU/l	Na	139 mEq/l
Hb	7.8 g/dl	ALT	44 U/l	K	3.6 mEq/l
Ht	24.00 %	LDH	636 IU/l	Cl	103 mEq/l
MCV	90.9 fl	T-Bil	1.1 mg/dl	補正Ca	10.7 mg/dl
MCH	29.5 pg	CRP	12.38 mg/dl		
MCHC	32.5 %	BUN	47 mg/dl		
PLT	6.7 $\times 10^4$ / $\mu$ l	Cr	1.41 mg/dl		
PT	65 %	Amy	36 IU/l		
INR	1.26	CPK	170 IU/l		
Dダイマー	38 $\mu$ g/ml				

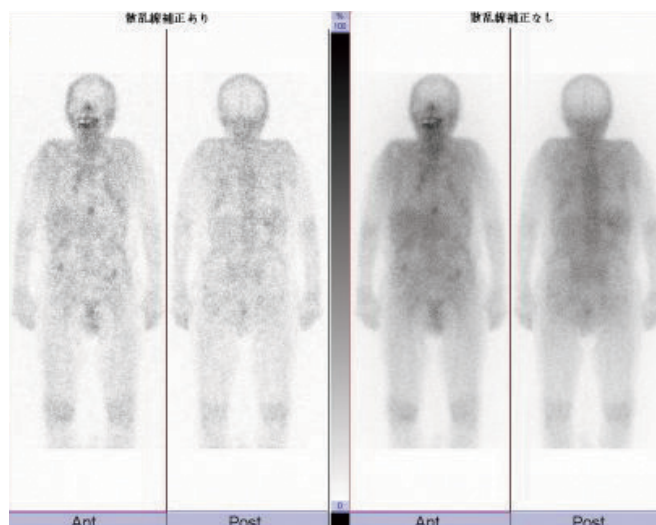
	12月19日	12月20日	12月21日	12月22日	12月23日	12月24日	12月25日
BT (°C)	38.2	38.1	39.1	38.2	37.9	38.2	37.3
BP	95/62	96/42	104/47	91/48	116/52	104/46	98/47
HR	83	70	94	84	80	80	91
WBC	5,380	5,550	7,510	7,680	7,220	5,660	4,260
Hb	7.8	7.2	8.1	7.9	8.1	7.7	7.4
Ht	24	22.3	24.2	24.1	24.4	24	22.7
Plt	6.7	5.8	6.1	4.6	3.1	2.2	1.6
FDP	38	28	53	58	61	40	29
AST	72	62	71	80	69	53	54
ALT	44	35	35	30	30	23	29
TP	4.7	—	—	—	—	—	4.1
ALB	1.9	—	—	—	—	—	1.4
BUN	47	46	47	55	67	80	98
CRE	1.41	1.36	1.21	1.32	1.33	1.42	1.67
eGFR	37	38	44	40	39	37	31
Ca	10.7	—	—	—	—	—	12.2
CRP	12.38	—	15.21	14.01	13.93	13.95	—

Intact-PTH	22
PTH-rp-Intact	12.7
可溶性IL-2レセプター	11,194
抗核抗体	40

図1 経過表



図2 入院時胸部X線写真

図3 Gaシンチグラフィ  
下顎骨に集積を認めた。図4 全身CT  
門脈ガス・著明な腸管拡張，腸管壁在気腫，腹水を認めた。

## 病理医の所見呈示と病態の解析

病理医 山根 哲実

剖検：2017年12月26日 死後4時間36分

### (1) 肉眼的所見の概要

外表所見 (図5)：身長144cm，体重44kg (推定) (BMI 21)。皮膚及び眼球結膜は蒼白あり。

前脛骨部皮膚に浮腫あり。腹部は高度な膨満あり。

腹腔内所見：400mlの黄色透明腹水を認めた。

胸腔内所見：左300ml，右550mlの黄色透明胸水を認めた。

### (2) 臓器所見の概要

1) 胃・小腸 (図6, 7, 8)：広範な虚血性変化あり。

2) 腸間膜：血栓を認めない。

3) 肝臓：肝は重さ1,160gで，断面はびまん性に斑紋様で，急性うっ血肝様であった。肉眼的には腫瘍を疑わせる結節性病変なし。肝門部リンパ節の腫大はなかった。顕微鏡的にグリソン鞘あるいは類洞にリンパ球様の異型細胞の浸潤をみる (図9)。免疫染色の結果を表2，図10, 11, 12に示す。

4) 心臓：慢性心外膜炎，大動脈弁閉鎖不全，左心室壁厚は25mmと著しく肥厚し，高度の高血圧性心肥大の所見を呈する。

5) 大動脈：粥状動脈硬化症 (高度) [アテローム斑 (+)，顕微鏡的石灰化 (+)]



図5 体表肉眼像  
腹部皮膚にびらん潰瘍がみられ，S状結腸ストーマ造設を認める。



図6 小腸肉眼像  
著変なし。

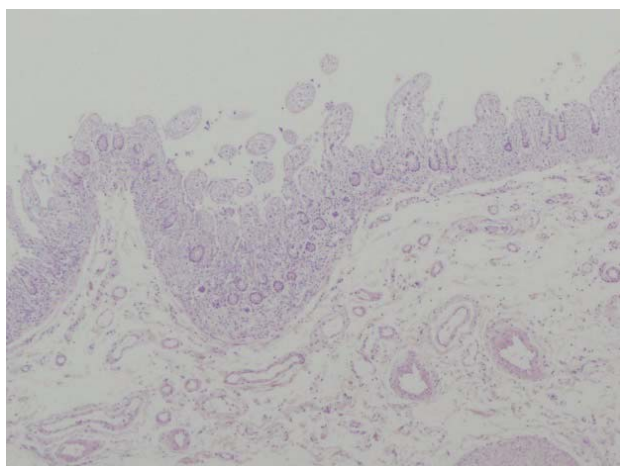


図7 空腸組織像  
虚血性変化あり。

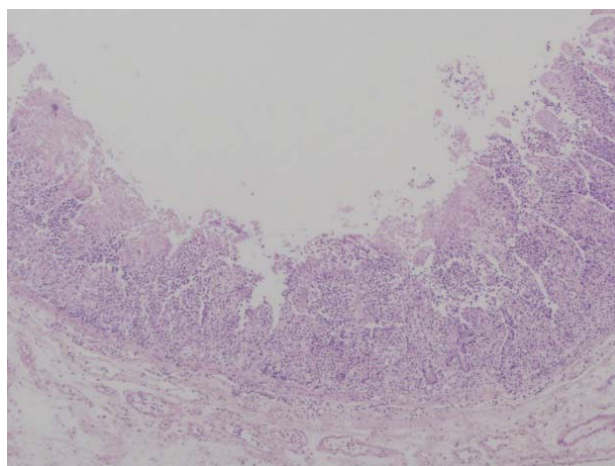


図8 回腸組織像  
虚血性変化あり。

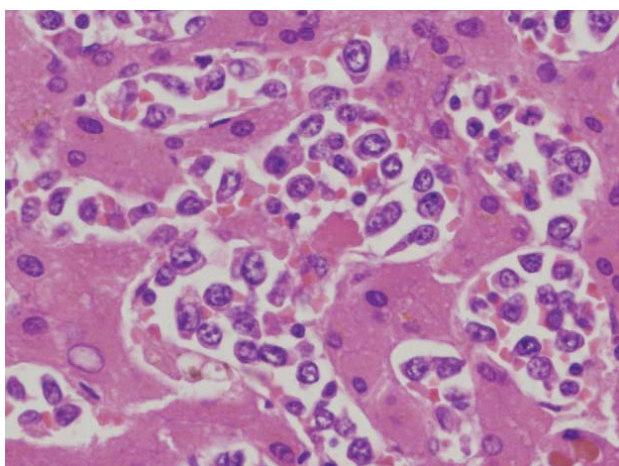


図9 肝右葉組織像  
類洞に浸潤するリンパ球様細胞は異型性が強く悪性リンパ腫であることを示唆する。

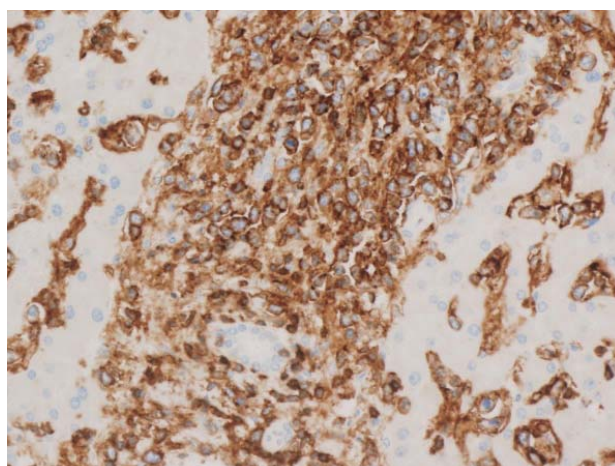


図10 肝グリソン鞘のCD45染色  
浸潤するリンパ球様細胞はCD45陽性であった。

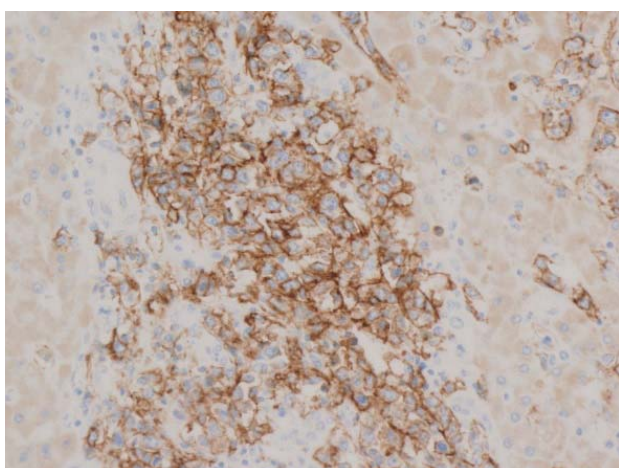


図11 肝グリソン鞘のCD20染色  
浸潤するリンパ球様細胞はCD20陽性であった。

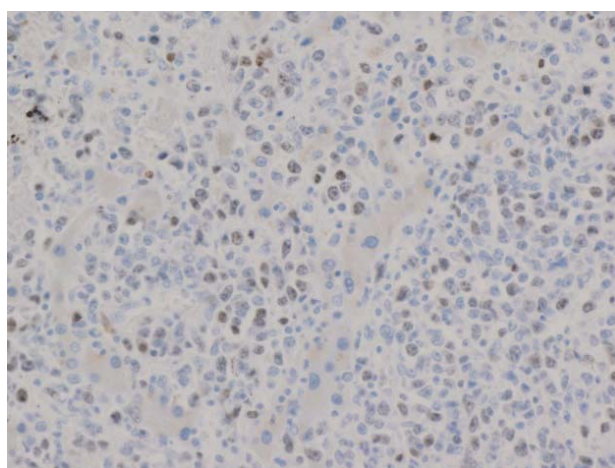


図12 肝グリソン鞘のKi-67 (MIB-1) 染色  
浸潤するリンパ球様細胞のKi-67 (MIB-1) のL.I.は30-50%であった。

表2 免疫染色の結果

抗体	結果	抗体	結果
CK (AE1/AE3)	-	CD45	+
CK (CAM5.2)	-	CD45RO	-
C-kit	-	CD68	-
vimentin	-	CD79a	-
CD3	-	CD138	-
CD5	-	CD163	-
CD10	-	Cyclin D1	-
CD15	-	Bcl-6	-
CD20	+	MUM-1	-
CD31	-	Ki-67 (MIB-1) L.I.	30~50%
CD34	-		

- 6) 呼吸器：肺うっ血・水腫，肺肉芽腫，肺気腫性変化，肺異所性骨形成，慢性胸膜炎を認めた。  
7) 舌・食道・胆嚢・膵臓・脾臓：著変なし。  
8) 骨髄（図13）：肉眼的には著変がみられないが，顕微鏡的にはリンパ球細胞の浸潤がみられた。



図13 骨髓肉眼像  
著変なし。

### (3) 病理所見まとめ

1. 高血圧性心肥大：心431g，左室壁厚25mm
2. 粥状動脈硬化症（高度）：石灰化（3+），粥腫（3+），潰瘍形成（+）
3. [陳旧性脳梗塞]：平成23年
4. 大動脈弁閉鎖不全
5. [S状結腸穿孔術後状態]：平成23年S状結腸切除術＋人工肛門造設術
6. 悪性リンパ腫（死因）：肝原発  
組織亜型：びまん性大細胞型B細胞性， non-GCB type  
免疫染色の結果：CK (AE1/AE3)－， CK (CAM 5.2)－， c-kit－， vimentin－， CD3－， CD5－， CD10－， CD15－， CD20＋， CD31－， CD34－， CD45＋， CD45RO－， CD68－， CD79a－， CD138－， CD163－， cyclinD1－， bcl-6－， MUM-1－， Ki-67のL.I.は50%であった。  
Involvement：脾， 骨髓（白血病化）
7. DIC：腎糸球体， 小腸の細小血管にフィブリン血栓
8. 貧血
9. 虚血性小腸炎：[NOMI]
10. 低栄養状態
11. 肺うっ血・水腫：両肺＋気管が630g
12. 肺肉芽腫：炭粉沈着症
13. 肺気腫性変化
14. 肺異所性骨形成
15. 慢性胸膜炎・慢性心嚢炎
16. 腔水症：腹水 [黄色透明， 400ml]， 胸水 [黄色透明， 左300ml， 右550ml]， 心嚢水 [黄色透明， 15ml]
17. 胃ポリープ：Tubular adenoma, low grade
18. 慢性腎盂腎炎（軽度）
19. 睪丸萎縮
20. 慢性副腎炎

### (4) 病理医による臨床上の疑問点に関する考察

DIC・貧血・不明熱の原疾患の特定：肝原発の悪性リンパ腫と判断する。

NOMI疑いについての診断確定

元々高血圧症を基礎として高度の粥状動脈硬化症のある患者で末梢循環不全を来しやすいところに，肝のグリソン鞘と類洞にびまん性に広がる悪性リンパ腫が合併し，高度の門脈循環不全を来したと推定される。所謂NOMI様病態を来していたものと推定される。

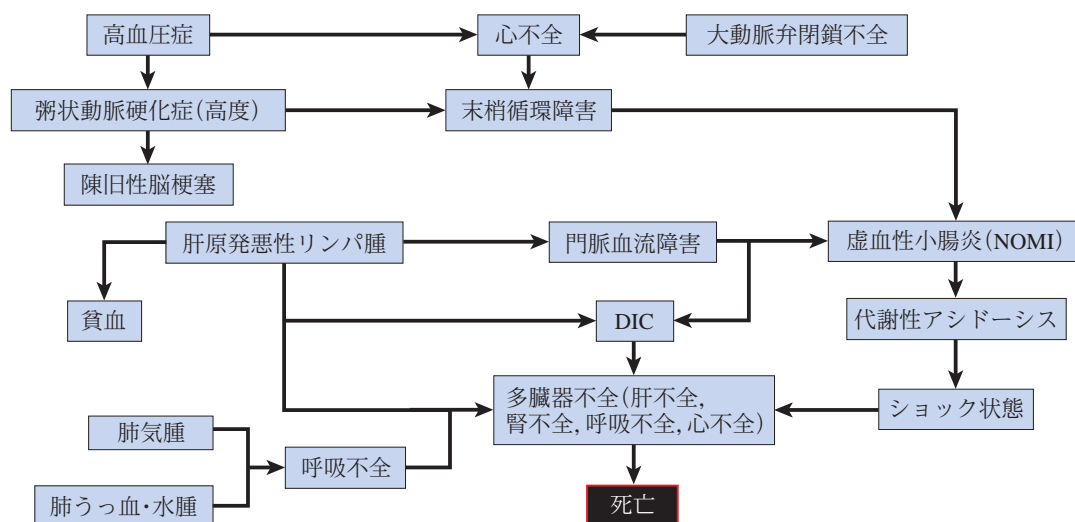


図14 推定病態図

## 悪性リンパ腫の有無

肝のグリソン鞘と類洞にびまん性に広がり、腫瘤非形成性の、稀な広がり方を示す悪性リンパ腫が存在し、脾臓と骨髄に進展していた。推定病態図を図14に図示する。

## 研修医による考察とまとめ

## 1) 悪性リンパ腫について

病態：血液のがんで、細菌やウイルスなど病原体を排除するなどの機能をつかさどる免疫システムの一部であるリンパ系組織とリンパ外臓器（節外臓器）から発生するものである。

頻度：年間10万人あたり約10人とされている。

原因：まだ明らかではないが、一部にはウイルス感染症が関係することや、免疫不全者に多い<sup>1)</sup>。

分類：悪性リンパ腫には30種類以上の病型がある

大きくホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫の2種類

ホジキンリンパ腫

日本では少なく、悪性リンパ腫のうちの約10%

ホジキンリンパ腫は非ホジキンリンパ腫に比べ、治癒する可能性の高い（約65～80%）

危険因子：家族内の遺伝的な要因とEBV（Epstein-Barr Virus）の感染

予後：5年生存率はI期で91.4%，II期で84.6%，III期で65.3%，IV期で44.7%とされており全症例の平均5年生存率は76.0%

非ホジキンリンパ腫

日本では、悪性リンパ腫のうち約90%を非ホジキンリンパ腫が占める。ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫とも全身に広がる可能性があるが、非ホジキンリンパ腫のほうがその可能性が高い。

～臨床経過からみた非ホジキンリンパ腫の分類～

低悪性度（年単位で進行）：濾胞性リンパ腫，MALTリンパ腫 他

中悪性度（月単位で進行）：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫，未分化大細胞型リンパ腫 他

高悪性度（週単位で進行）：リンパ芽球性リンパ腫，成人T細胞白血病・リンパ腫・パーキットリンパ腫 他

危険因子：免疫不全・細菌感染・ウイルス感染・農薬及び化学物質の暴露，ダイエットや生活習慣  
予後：5年生存率はI期が86.7%，II期が74.3%，III期が64.0%，IV期が54.6%とされており、全症例の平均5年生存率は68.3%とされている<sup>2)</sup>。

## 2) 臨床上の疑問点に対する考察

本症例は悪性リンパ腫が原因となりDICを引き起こし、急性腸管壊死を来した1例であった。急性腸管壊死を来す疾患として腹部急性血管疾患として今回はNOMIが疑われた。NOMIは低心拍出状態や循環血液量の減少に伴い腸間膜血管が攣縮することによって発症する。一方、NOMIとの鑑別が難しい壊死型虚血性腸炎は高血圧・糖尿病・動脈硬化などの血管因子と腸管内圧の上昇や腸内細菌などの腸管側因子が互いに作用することにより腸管壊死に進展するものとされている<sup>3)</sup>。危険因子として動脈硬化性疾患、不整脈があることなど、共通の危険因子が認められる。文献によると壊死型虚血性腸炎とNOMIは現時点では病態的にも臨床的にも鑑別は困難とされ、壊死型虚血性腸炎はNOMIの一部とも考えられており一定した見解が得られていない。相違点として、壊死型虚血性腸炎は連続性の病変であるのに対し、NOMIは非連続性の病変を呈することが多いとされることだ<sup>4)</sup>。本症例はNOMIや壊死型虚血性腸炎を疑うが、2疾患の概念が定まっていないこともあり、NOMIも考えられると判断する。壊死性虚血性腸炎は虚血性腸炎の約10%で高齢者に多く、基礎疾患として高血圧、心疾患、脳梗塞、糖尿病などの動脈硬化性疾患を50~85%と高頻度に合併する。また、経時的に病変が拡がること、漿膜側より粘膜側のほうが病変は広範囲であることが特徴である。SIRS所見陽性、血中乳酸値異常高値が診断に有用で、非壊死型と比較して陽性率は有意に高い。また、救命率は発症から手術までの時間が24時間以内の症例は、24時間以上に比し有意に良好で、重要な予後予測因子である。治療は壊死粘膜を完全に含めた広範囲の腸管切除、人工肛門造設である<sup>5)</sup>。また本症例では門脈ガスを著明に認めていた。門脈ガス血症を認めた症例の死亡率は75%とされ、さらに腸管壊死に至った場合の死亡率は90%を超えるとされ、急性腹症に門脈ガスを認めた場合は、早期診断・治療が重要となる。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は月単位で進行していく疾患であり、予後因子のうち年齢・血清LDH高値・Performance Status・病期・節外病変数があるが、本症例は4項目は該当しており予後不良であった。当初はNOMIが死亡原因として考えられていたが、剖検によって、死因となる肝原発の悪性リンパ腫が確認された症例であった。

## 結語

患者は高度な動脈硬化・脳梗塞・S状結腸穿孔術後でstoma造設状態の既往があった。

IL-2レセプターは外注検査であり異常高値の結果が判明し、今後の治療方針を決めようとしていた際に急激な状態変化を起こして死亡した。全身状態は悪く、入院時に診断がついていたとしても化学療法導入は困難であり救命は難しかったものと思われる。

剖検により、肝の腫瘍非形成性の悪性リンパ腫があることが確認された。上腸管膜動脈、上腸管膜静脈、門脈にはいずれも血栓性閉塞の所見なく、組織学的に小腸に高度の虚血性変化が確認され、虚血性小腸炎と病理診断した。虚血性小腸炎についてはNOMIと考えて矛盾しない。

患者は最終的にNOMIの病態を生じ、それを続発する腸管組織の壊死が進行し、代謝性アシドーシスを来し、急性循環不全、心肺停止となって、死亡に至ったものと推定する。

## 文献

- 1) 造血管腫瘍診療ガイドライン 2018年版
- 2) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/index.html)
- 3) 鈴木修司 他：非閉塞性腸管虚血 (non-occlusive mesenteric ischemia: NOMI) の診断と治療。日本腹部救急医学会雑誌 35 (3) : 177—185, 2015.
- 4) 古畑智久 他：小腸-小腸疾患診断のコツ 虚血性腸疾患。臨床と研究 86 (11) : 1444—1448, 2009.
- 5) 上田健太郎 他：壊死型虚血性大腸炎に対する早期診断と予後因子の検討。日本救急医学会雑誌 24 (3) : 141—148, 2013.