

## 第8回（平成31年2月22日）

### 自家末梢血幹細胞移植後に多発脳梗塞と急性呼吸不全をきたした1例

研修医	遠藤 理恵	西川 理菜	立澤 奈央
指導医	村松 彩子	内山 人二	
病理指導医	樋野 陽子	浦田 洋二	
司 会	内匠千恵子	福田 互	

患者：71歳，男性

臨床診断：多発性骨髄腫

既往歴：59歳 高血圧・高尿酸血症・脂質異常症，  
63歳 肋膜炎 65歳 右手骨折

内服歴：アスピリン，フェブキソスタット，ラベ  
プラゾール Na，アシクロビル，  
スルファメトキサゾール，アムロジピン，フルコ  
ナゾール，ベザフィブラート

アレルギー歴：なし

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙 5本/日 x 48年 飲酒 ビール  
350mL + 焼酎 70mL 職業 配達業

現病歴：20XX年7月中旬より発熱があり近医を受  
診。血液検査にて総蛋白の増加(9.1g/dL)と蛋白分  
画でM peakを認め(γ分画：39.0%，3471mg)，  
8月14日当院血液内科紹介受診。精査の結果，

骨髄中形質細胞25.4%，電気泳動にてM蛋白を  
認め，9月にIgG-κ型の多発性骨髄腫と診断した。  
くすぶり型として外来で経過をみていたが  
症候性の判定となり，VRD-lite5コースを施行し  
20XX+1年9月10日自家末梢血幹細胞移植目的に  
入院となった。

入院時現症：身長159.8cm，体重57.5kg，BMI  
22.5，体温36.2℃，血圧133/78mmHg，脈拍70/分・  
整，SpO<sub>2</sub> 96%（室内気），意識清明，眼球結膜黄  
染なし，眼瞼結膜蒼白なし，頸部リンパ節腫脹な  
し，心音整，心雑音なし，呼吸音清，腹部平坦，  
下腿浮腫なし，神経学的所見に異常なし

入院時検査所見：血液検査（表1）は有意な所見  
なし，胸部X線&胸腹部CT：明らかな異常なし

表1 入院時検査所見

【生化学】	【血液】	【免疫・血清学】	【凝固】
TP	5.7g/dL	WBC	4360/μL
Alb	3.9g/dL	Neut	68.4%
AST	23IU/L	Lymph	19.0%
ALT	12IU/L	Mono	11.0%
LDH	219IU/L	Eosin	0.9%
γGTP	29IU/L	RBC	322万/μL
T-bil	0.4mg/dL	Hb	10.6g/dL
T-Cho	317mg/dL	Hct	31.3%
BUN	23mg/dL	MCV	97.2fl
CRE	1.30mg/dL	MCH	32.9pg
Na	137mEq/L	MCHC	33.9%
K	4.2mEq/L	Plt	19.6万/μL
Cl	105mEq/L		
CRP	0.05mg/dL		
血糖	133mg/dL		
		KL-6	170IU/mL
		FT3	1.92pg/mL
		FT4	1.06ng/dL
		TSH	0.248μIU/mL
		BNP	14.9pg/mL
		IgG	443mg/dL
		IgA	39mg/dL
		IgM	21mg/dL
			【外注】
			遊離κ型 15.0mg/L
			（初診時 1230）
		U-CRE	117.08mg/dL
		遊離λ型	10.6mg/L
		尿蛋白定量	2mg/dL
			（初診時 11.8）
		尿蛋白定量	17mg/dL
		κ/λ比	1.42
		（CRE補正）	（初診時 104.24）

経過(図1)

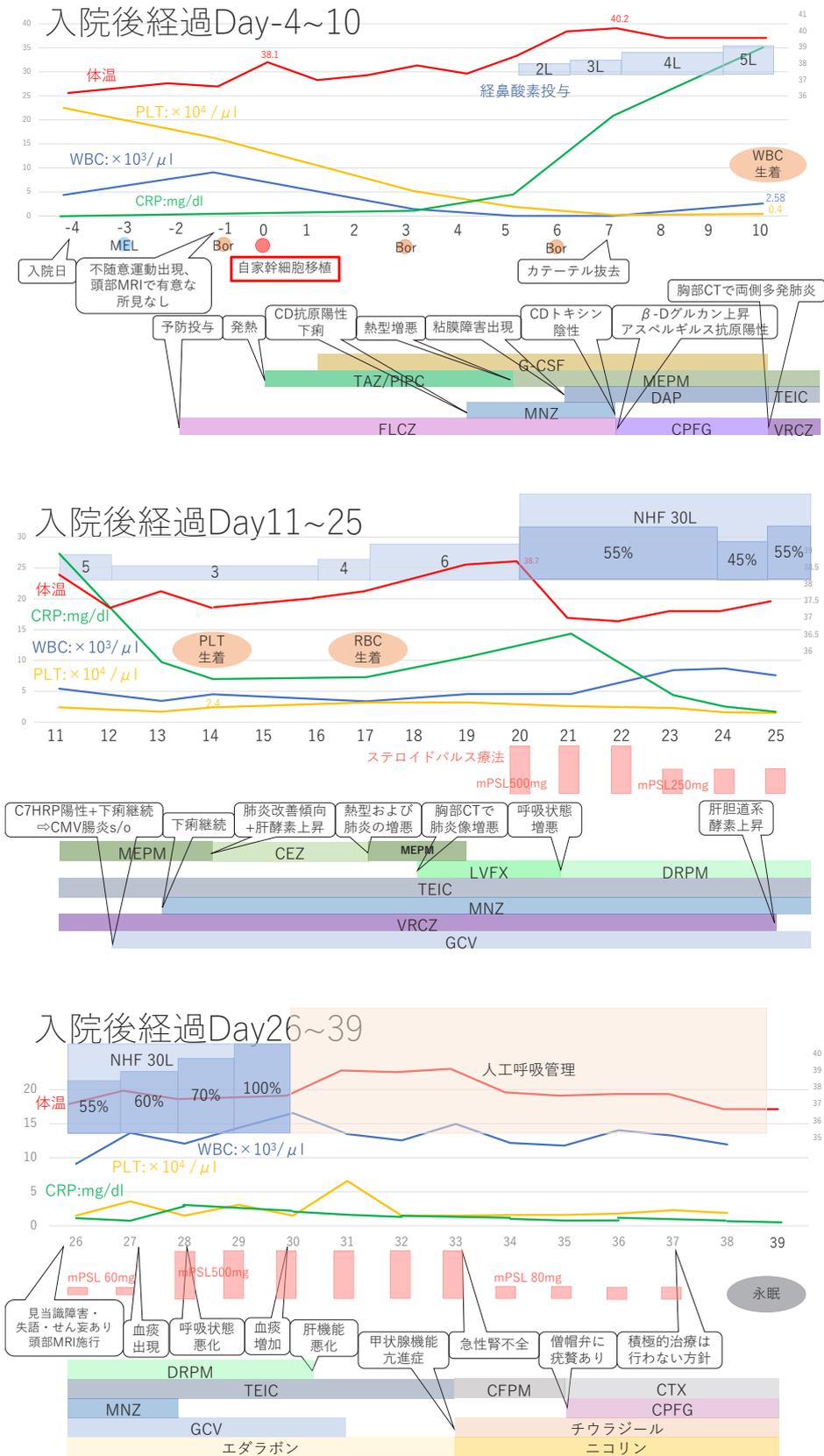


図1 臨床経過

移植前 3 日メルファラン (MEL) と 1, 3, 6 日ボルテゾミブ (Bor) 投与し, 移植前 1 日に不随意運動を認めたとが, 頭部 MR では異常所見は認めず, 自家末梢血幹細胞移植 (0 病日) を行った. G-CSF 投与 (1-10 病日) し, 10 病日に WBC 生着, 14 病日に PLT 生着, 17 病日に RBC 生着した. 0 病日より発熱を認め, 抗生剤や抗真菌剤の投与を行い, CD 抗原陽性でメトニダゾール投与を行ったが改善はみられず, 5 病日より酸素吸入を開始し, 10 病日の胸腹部 CT で両側肺に多発陰影を認めた. 下痢も持続し C7HRP 陽性で CMV 腸炎としてガンシクロビルを投与した. 抗生剤の変更により 14 病日には解熱傾向となり肺炎も改善傾向となったが, 再び 17 病日に発熱し, 18 病日の胸腹部 CT (図 2, 図 3)

で両側肺の多発陰影の悪化と脾臓に円形の低吸収域を認めた. 更に呼吸状態が悪化して nasal high flow (NHF) 酸素療法に変更しステロイドパルスを行い, 一旦解熱した. 26 病日に見当識障害・失語・せん妄あり, 頭部 MR (図 4) で多発脳梗塞を認めた. 出血性梗塞と血尿があり, ヘパリン投与はせずエダラボンのみ投与とした. 28 病日の胸部 CT (図 2) で両側肺にスリガラス影が加わり呼吸状態が再増悪したため, 集中治療室に入室し, 30 病日に気管内挿管・人工呼吸器管理となった. 血性痰を認めて肺胞出血が疑われ, 33 病日に腎機能が急激に悪化. 34 病日に経食道心エコーで僧帽弁に最大 8mm 程度の疣贅を認めた. 37 病日に更に全身状態が悪化し, 39 病日に死亡した.

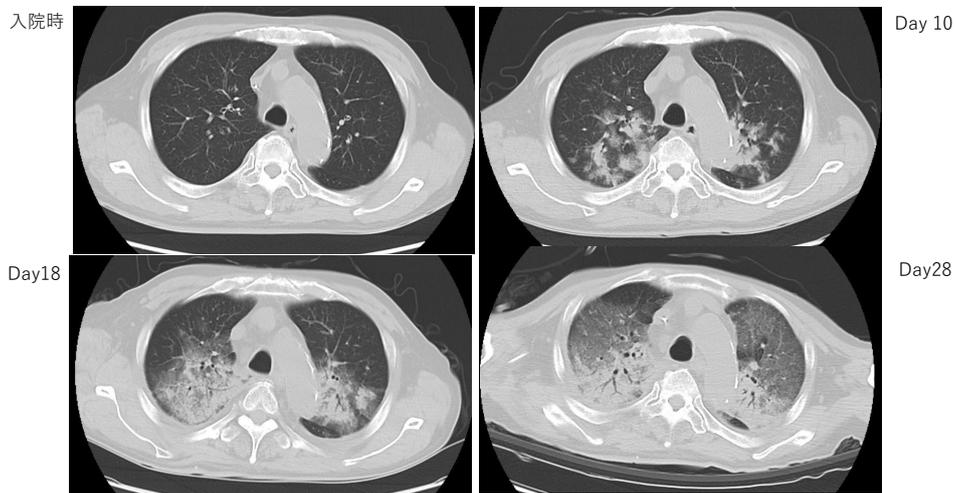


図 2(a) 画像経過

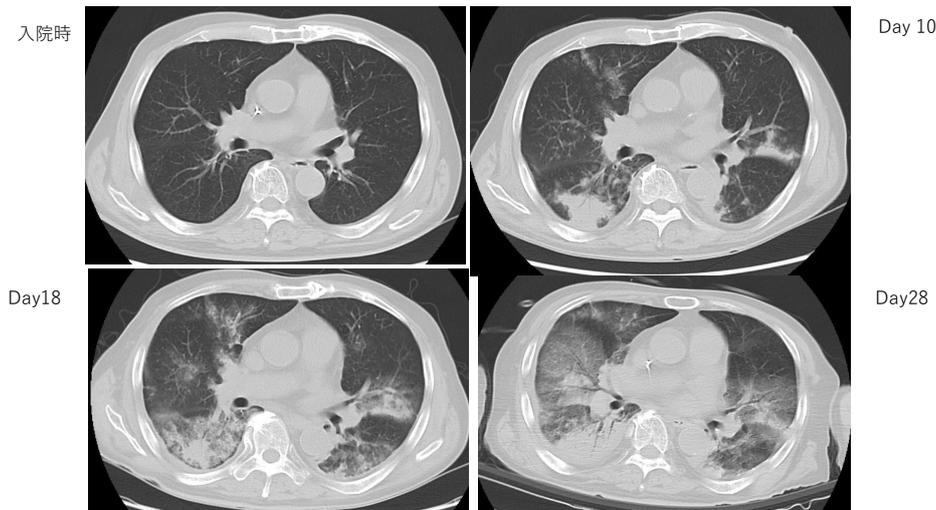


図 2(b) 画像経過

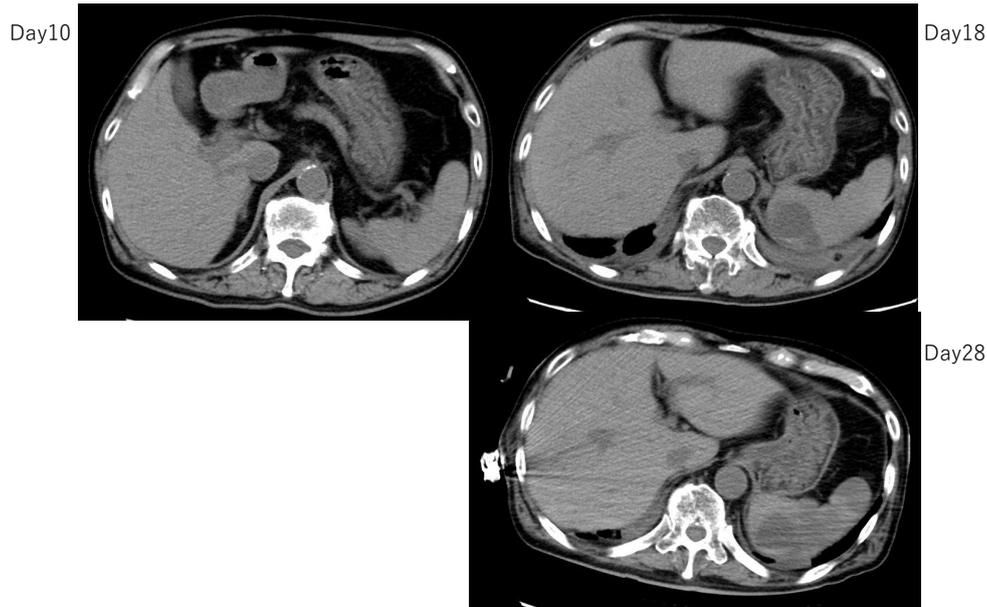


図3 腹部 CT：脾臓に経時的に複数の低吸収域を認め増悪傾向を認める

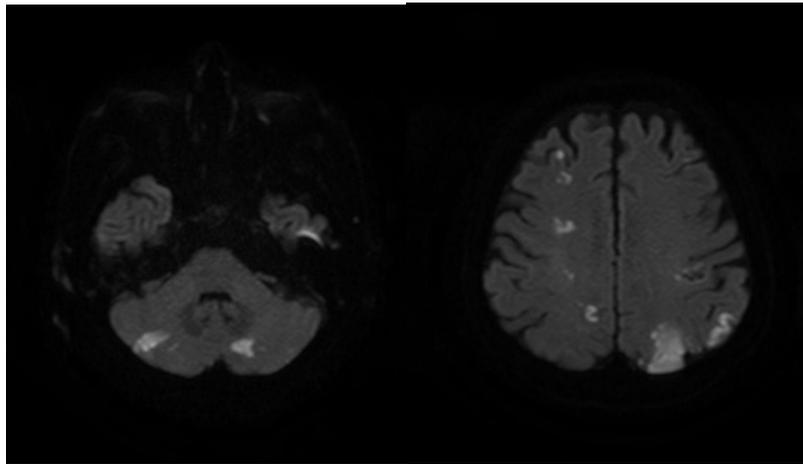


図4 頭部 MR（自家幹細胞移植後 26 日目）：両側大脳や小脳に多数の高信号を認める

#### プロブレムリスト

- # 1. 呼吸不全
- # 2. 両側多発脳梗塞
- # 3. 心臓の疣贅
- # 4. 脾梗塞
- # 5. 下痢
- # 6. 肝機能障害

#### 鑑別診断

- # 1. びまん性肺胞出血, # 2. 細菌性・真菌性肺炎, # 3. 心原性脳梗塞, # 4. 感染性心内膜炎, # 5. 非細菌性血栓性心内膜炎, # 6. DIC, # 7. 感染性腸炎, # 8. CMV 腸炎, # 9. 薬剤性肝機能障害

#### 死因に対する考察

多発性骨髄腫で自家末梢血幹細胞移植の前処置として高用量の化学療法を行うため、①血管内皮の障害、②易感染性となる。本症例は血管内皮が障害され、凝固系異常により非感染性心内膜炎 (NBTE) を引き起こし、多発性脳梗塞・脾梗塞から多臓器不全となり、また血管内皮障害により非感染性肺合併症として肺胞出血が起こり呼吸不全を引き起こし死亡に至ったのではないかと考えた。

### 臨床から病理への疑問

- ①心臓の疣贅の培養の結果は感染性か非感染性か
- ②なぜ心臓に疣贅ができたのか
- ③肺は感染性か非感染性か
- ④ Trousseau 症候群の原因になるような固形腫瘍はなかったか
- ⑤多発性骨髄腫の病勢について

### 病理解剖所見

1. 多発性骨髄腫, PBSCT 後, 残存あり  
(骨髄で有核細胞の 10% を占める)
2. 非細菌性血栓性心内膜炎 (図 5)
3. 器質化肺炎, 浮腫と focal な出血を伴う,  
右: 960g, 左: 990g (図 6)
4. 多発脳梗塞, 1380g (図 7)
5. 脾梗塞

心臓では, 三尖弁, 僧帽弁に数 mm から 15mm 程度までの疣贅が多数みられ, 器質化のない血栓の付着もみられた. 疣贅の培養結果は陰性で, 組織学的にも弁の破壊はなく非細菌性血栓性心内膜炎であった.

肺は, 全体的に含気は乏しく, 下葉は硬度が増加し肝臓様であった. 肺には全体的に浮腫を認め, 出血巣が散見された. 炎症細胞浸潤はごく軽度みられるのみで, 単核球が主体であり, 肺胞上皮の剥離と硝子膜の形成はみられるが部分的であった. 下葉を主体として肺胞腔内の線維化がみられ滲出物の器質化像と考えられた. 剖検時に採取した肺組織の培養結果は陰性であり, 免疫組織化学や特殊染色を追加検討したが, CMV, 真菌, 血管炎はみられなかった. 下葉を主体とする気管支肺炎が陳旧化し出血浮腫を伴ったものと考えた.

脳には, 左頭頂葉を主体として両側大脳や小脳に多発する梗塞巣が認められた. 上記 2. によるものと推定される.

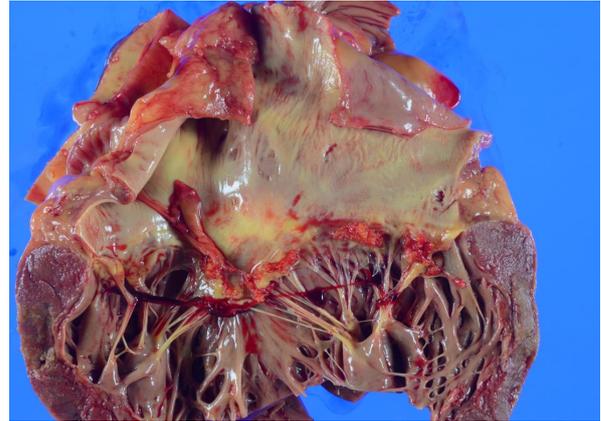


図 5 非細菌性血栓性心内膜炎, 僧帽弁に疣贅と血栓を認める

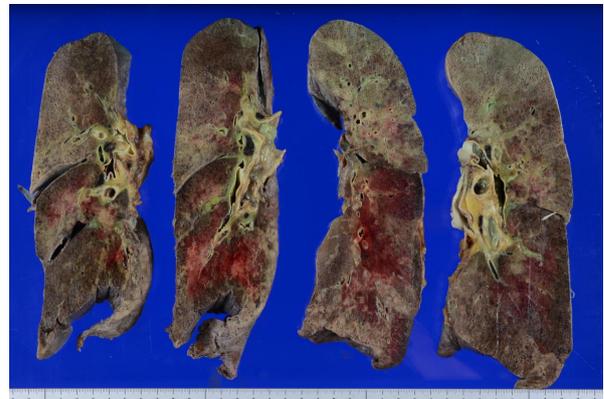


図 6 固定後肺の剖面, 含気は乏しく, 出血巣が散見される

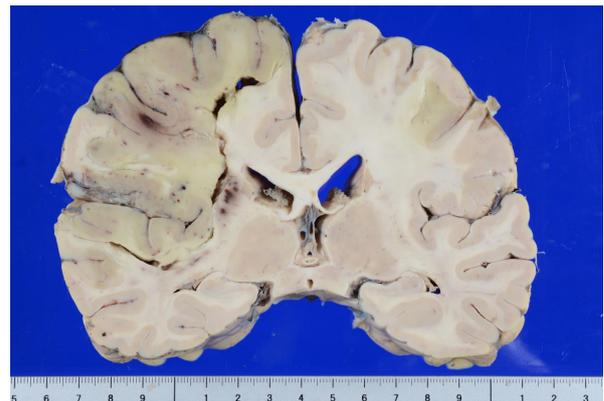


図 7 大脳冠状断, 左頭頂葉を主座に梗塞巣がみられる