

平成 30 年度 第 3 回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：急性腎障害と右上葉肺結節を認めた好酸球性多発血管炎性肉芽種症の一例
 報告者：坂口賢太郎 指導医：柴田敏朗

【症例】65歳 男性

【入院年月日】2018年3月某日

【死亡年月日】入院第17日

【病理解剖日】入院第17日

【主訴】労作時呼吸苦

【現病歴】

2002年6月から喘息症状があり近医にてサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステルにて治療を受けていた。2003年に左坐骨神経痛で当院整形外科に入院した後に心窩部痛・炎症反応高値・好酸球増多を認め当科に転科となった。多発性の胃潰瘍・十二指腸潰瘍の他に、ACR基準にて4項目(喘息・好酸球増加(8241/ μ)・多発神経炎(下肢痺れ、右下垂足)・血管外組織好酸球浸潤(小腸びらん生検)該当し、Churg-Strauss症候群の診断に至った。同年10月よりプレドニゾロン60mgによる治療を開始し、以後漸減して退院後は当科外来に通院していた。2007年10月でPSL2.5mg隔日投与を2年間継続した後にステロイド治療は終了となり、その後もサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル・テオフィリン・プラシチンにて外来フォローされていたが2008年4月の受診日に受診されず治療中断の状態となっていた。以後は近医に通院してサルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル250 μ gと頓用でPSLを使用して経過観察されていた。2018年2月頃から全身倦怠感・慢性的な呼吸苦・湿性咳嗽の増悪傾向があった。同年3月某日に呼吸苦により体動困難となっていたところを妻が発見し、救急外来受診され精査加療目的に当科入院となった。

	2003.8.	2003.9.	2003.10.	2003.10.	2004.8.	2007.1.
備考	整形外科入院時	胃十二指腸 当科入院時	PSL 60mg 開始直前	PSL 60mg 開始直後	胆石発作 当科入院時	鼻茸 耳鼻科入院時
WBC (/ μ)	14300	16200	23100	13100	11200	6400
Eosino (%)	26.7	44.8	39.0	0.1	15.9	6.9
IgE RIST (IU/ml)		736				
	2007.10.	2008.3.	2015.7.	2016.2.	2016.4.	2018.3.
備考	PSL 終了時	治療中断前 最終受診時	腸閉塞 外科入院時	小腸閉塞 外科入院時	大腸ポリープ 入院前外来時	今回入院時
WBC (/ μ)	7500	8600	9500	14200	7000	30400
Eosino % (%)	8.6	0.0	0.0	0.5	11.4	0.0
IgE RIST (IU/ml)					848	

【既往歴】

2003年 左坐骨神経痛、胃潰瘍・十二指腸潰瘍、Churg-Strauss症候群

2004年 胆石発作

2007年 慢性副鼻腔炎、鼻茸(ESS)

2015年 腸閉塞

2016年2月 小腸閉塞

2016年5月 大腸ポリープ(EMR施行/病理:腺腫)、表層性胃炎

2016年9月 H.pylori除菌治療

【現存症】高血圧症、気管支喘息

【家族歴】父:悪性腫瘍(詳細不明)、高血圧 姉:乳癌

【生活歴】喫煙:40-60本×12年(18~30歳)、飲酒:以前はビール・ウイスキー・日本酒などを大量飲酒、2018年2月以降は禁酒、職業:会社員

【内服薬】アムロジピンベシル酸塩5mg 1錠 分1 朝食後、プレドニゾロン 1mg 2錠 頓用 喘息の悪い時 1日3回まで、サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル 250 μ g 1日2回 1回1吸入

【アレルギー】パリエット・ジフルカンで肝障害

【入院時身体所見】

身長:168.0cm、体重:68.7kg、BMI:24.3

体温:36.1度、血圧:166/99mmHg、脈拍:122/min、SpO₂:82%(マスク4L)

GCS E3V2M4、半座位で頸静脈怒張あり、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜点状出血なし、両側多発頸部リンパ節腫脹あり 弾性硬 可動性乏しい 米粒大、甲状腺腫大なし、心音:整、心雑音なし、呼吸音:両肺野全体で呼吸音減弱及びwheeze・coarse cracklesあり、腹部:平坦軟、明らかな圧痛なし、両下腿浮腫あり、四肢粗大関節痛なし、手指皮膚硬化なし、手指変形なし、四肢・体幹:皮疹なし

【入院時検査所見】

〈動脈血液ガス分析(体温36.1℃、マスク 6L)〉pH 7.093、PCO₂ 62.0mmHg、PO₂ 80.9mmHg、HCO₃⁻ 18.8mmol/L、BE -11.0mmol/L、Lactate 26.8mg/dL

〈血液検査〉T-Bil 0.2mg/dl、TP 6.6g/dl、A/G比 0.2、Alb 1.3g/dl、ALP 430IU/l、AST 23IU/l、ALT 17IU/l、LDH 285IU/l、 γ -GTP 28IU/l、CK 69IU/l、CK-MB 12.5IU/l、Fe 7 μ g/dl、フェリチン 949.9ng/ml、Na 133mEq/l、K 5.0mEq/l、Cl 105mEq/l、Ca 7.7mg/dl、BUN 44.9mg/dl、Cre 2.25mg/dl、e-GFR 24.1ml/min/1.73m²、AMY 83U/l、CRP 14.84mg/dl、赤沈 140mm/h、血糖 215mg/dl、WBC 30400/ μ l、RBC 303万/ μ l、Hb 8.2g/dl、Hct 26.0%、Plt 54.7万、Baso% 0.3%、Eosino% 0.0%、Neut% 75.3%、Mono% 4.6%、Lymph% 19.8%、BNP 2620.9pg/ml、トロポニンT 0.100ng/ml、PT-INR 1.44、APTT 31.1秒、血中FDP 28.1 μ g/ml、D-dimer 18.0 μ g/ml、SF 8.0 μ g/ml、Fbg 444.0mg/dl、AT-III 56.1%、IgG 1789mg/dl、Tf 68mg/dl、IgG4 118mg/dl、IgM 108mg/dl、IgA 509mg/dl、蛋白分画(Alb 22.2%、 α 1グロブリン 10.6%、 α 2グロブリン 19.5%、 β 1グロブリン 5.9%、 β 2グロブリン 11.1%、 γ グロブリン 30.7%)、抗核抗体40倍未満、抗ds-DNA抗体 10IU/ml未満、CH50 45.6 /ml、C3 106mg/dl、C4 40mg/dl、C-ANCA 1.0U/ml未満、P-ANCA 1.0U/ml未満、抗GBM抗体 2.0U/ml未満、RF 5.0IU/ml以下、 β -Dグルカン11.0 pg/ml、T-スポット陰性、クリプトコッカス抗原陰性、CEA 2.9ng/ml、CA19-9 28.8U/ml、PSA 0.595ng/ml、SLX 32U/ml、Pro-GRP 63.0pg/ml、CYFRA 1.8ng/ml、NSE 10.7ng/ml、SCC 18.8ng/ml、可溶性IL-2レセプター 1810U/ml、フリーライトチェーン(κ 型 161.0mg/L、 λ 型 176.0mg/L)、ACE 5.6U/L

〈尿検査〉pH 5.5、蛋白定性(3+)、糖定性(-)、潜血(3+)、RBC 100以上/HPF、WBC 1-4/HPF、IgG 134mg/dl、I β MG 145.1 μ g/l、Bence Jones Protein陰性

〈喀痰塗抹検査〉GPC(1+)、チールニールゼン(-)、結核菌群PCR(-)、MAC-PCR(-)

〈血液培養検査〉一般細菌・真菌・嫌気性菌の発育を認めず

〈胸部レントゲン〉著明な心拡大あり、両側胸水あり、右上肺野に結節影あり

〈胸・腹・骨盤部CT〉右上葉結節影あり、両側胸水あり、縦隔リンパ節腫大あり

〈心電図〉HR 129/min、洞性頻脈、明らかなST-T変化なし

【臨床経過】

入院時検査結果よりネフローゼ症候群に伴う溢水傾向、EGPAに伴う喘息症状、心不全、気管支炎/肺炎のいずれかあるいはその複合が考えられた。救急外来にて気管挿管施行、人工呼吸器に接続してPC-SIMVにて管理を開始した。両側大量胸水を伴う呼吸不全を認めていたため入院日よりDOA/DOB 2.1 γ -フロセミド朝20mg/昼20mg静注を開始した。また感染症の否定ができず、PIPC/TAZ 4.5g 8時間毎の投与も開始した。診察上右側頸部リンパ節腫脹を認めたため耳鼻科コンサルトし、同日穿刺吸引細胞診を施行したところ、Class V(大細胞癌などの転移疑い)と診断された。また、蓄尿検査にて尿中蛋白1g/day程度でありネフローゼ症候群は否定的であると考えられた。以上から右上葉

原発性肺癌(大細胞癌疑い)、同リンパ節転移(縦隔・頸部リンパ節)が疑われた。急性腎障害は入院後増悪傾向が持続し、多発リンパ節転移を伴う原発性肺癌が背景にあることから血液透析の適応はないと判断され、家人とも相談の結果透析は施行せずにBest Supportive Careにより経過観察を行う方針となった。第7病日よりデキサメタゾン1.0mgを経鼻胃管から投与開始し、呼吸状態は比較的安定して経過していた。第10病日でCPAPモードに変更しても自発呼吸は保持されていたため、苦痛除去を目的として第11病日に抜管・人工呼吸器離脱を行なった。その後はリザーバマスクによる酸素投与でSpO2 90%以上を保持できていたが、同日夜間から低酸素血症の再燃を認めたためNPPVを装着し、モルヒネ持続静注による呼吸苦緩和を開始した。第17病日に低酸素血症進行し、同日死亡確認となった。

	第1病日	第3病日	第5病日	第7病日	第9病日	第11病日
WBC (/ μ)	30400	15500		15200	22600	21700
Eosino % (%)	0.0	0.0		1.1	0.1	0.0
BUN (mg/dl)	44.9	71.3	76.8	79.5	88.6	98.2
Cre (mg/dl)	2.25	3.76	4.99	6.42	7.46	8.38
e-GFR (ml/min/1.73m ²)	24.1	13.7	10.1	7.7	6.5	5.7

	第2病日	第3病日	第9病日	第10病日
尿蛋白 (g/day)	1.22	0.65	0.76	0.77

【臨床診断】

右上葉原発性肺癌(大細胞癌疑い)、同リンパ節転移(縦隔・頸部リンパ節)、急性腎障害

【臨床上問題となった事項】

- ・右上葉肺結節、縦隔・腋窩リンパ節腫大が原発性肺癌及びそのリンパ節転移であったのか。
- ・急性腎障害の原因が何であったのか。
- ・ANCA陰性でEGPAと診断された背景があり、入院期間中の病態に血管炎症候群としての要素があったか。

【病理解剖結果】

〈主剖検診断〉

肺癌(左上葉、低分化腺癌),pT4(縦隔)N3M1a、同転移:縦隔リンパ節(原発対側を含む)

〈副病変〉

- 1:両側肺胞出血、肺うっ血、肺水腫、下葉無気肺(L370,R430g)
- 2:壊死性糸球体腎炎、半月体形成性糸球体腎炎(C3、メサングウム領域陽性、L200,R220g)
- 3:胸水症、胸水(L900,R1800ml)、腹水(700ml)、心嚢水(50ml) いずれも黄色透明
- 4:DIC 5:うっ血肝(1420g) 6:全身浮腫、貧血 7:消化管浮腫、胃点状出血
- 8:うっ血脾(180g) 9:心肥大(450g) 10:膀胱浮腫 11:骨髓過形成 12:大動脈粥状硬化症

〈備考〉

肺癌は大細胞癌の充実性増殖を主体とするが、一部にPAS-AB陽性の腺管構造もあり「低分化腺癌」とする。主病変の大きさの割に縦隔リンパ節と周囲組織への浸潤が著明である。ANCA・抗核抗体等は陰性で、中小の血管炎・好酸球性炎症・肉芽腫形成はなかった。したがって、多発血管炎性肉芽腫症・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・顕微鏡的多発血管炎には該当しない。壊死性糸球体腎炎・半月体形成性糸球体腎炎の存在は明らかであり、複数臓器の毛細血管領域を首座とした血管炎症候群と考えられ、腎糸球体病変とともに肺胞出血は一連の病変であると判断した。以上、血管炎症候群に伴う急速進行性糸球体腎炎+肺胞出血→急性腎不全+急性呼吸不全により死に至ったと判断した。

【考察とまとめ】

本症例では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の既往ある患者に発生した急性腎障害の原因が問題となった。入院時尿検査より尿蛋白定性(3+)を認めており、低Alb血症・浮腫を認めたことから当初はネフローゼ症候群による急性腎

障害が疑われた。蓄尿検査の結果が判明する前からSteroid trialも検討されたが、右側頸部リンパ節腫脹の原因がリンパ腫である可能性が考慮され、生検施行した後にステロイドを使用する方針となった。しかしながら、この時点での全身状態を考慮すると生検困難な状況であり延期としている間に蓄尿検査の結果が返却され、上記の通りネフローゼ症候群は否定的であると判断されたため以降ステロイドを使用することなく経過した。

ANCA関連血管炎(AAV)はANCAがその発症に密接に関わる小型血管炎であり、顕微鏡的多発血管炎(MPA)・多発血管炎性肉芽腫症(GPA)・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA:以前のChurg Strauss症候群に該当)の3疾患がある。各AAVにおける腎病変の割合についてはMPAにて86.9%、GPAにて60.6%、EGPAにて39.0%という報告がある。また、まれではあるが臨床症状がAAVに類似し腎生検で半月体形成やフィブリノイド壊死を確認できるのにも関わらずANCAが陰性である症例があり、その場合は現在の技術では同定できないANCAが原因の可能性があると記述もある。その場合は身体所見や臨床症状をよく検討し、腎機能や検尿障害を認める場合は腎生検が検討されるべきであると記載されている。

今後既往ないしは現存症に血管炎症候群のある患者にて急性腎障害認められた場合は急速進行性糸球体腎炎の存在を考慮してsteroid trial導入することも検討されると思われる。本症例の場合全身状態を考慮すると頸部リンパ節の生検を施行することは厳しく、FNA施行後直ちにステロイド導入することで急速進行性糸球体腎炎の改善を認めた可能性はあるように思われる。しかしながら、入院時点で腎機能および全身状態が不良であったため、仮にステロイド導入されていたとしても全身状態の著明な改善は困難であった可能性が高い症例であるようにも考えられた。

【参考文献】

- 1) 高田裕子、鷺崎久美子、他：急速進行性糸球体腎炎を伴った好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例 臨床皮膚科 70(12)：943-948、2016
- 2) 武曾恵理、遠藤知美、他：ANCA関連血管炎の腎病変 日本臨床71巻 増刊号1(2013)
- 3) 湯村和子：ANCA関連血管炎の臨床病態 アレルギー 65(7) 913-920 2016(平成28)