

鳥取赤十字病院臨床・病理討議会（CPC）

CPC（A19-03）

研修医 野内 直子 池田 大樹

症例：54歳，男性.

主訴：血圧の低下，意識レベルの低下（近医より救急搬送で紹介受診）.

現病歴：

慢性腎臓病に対して，血液透析を3回/週，前医で施行されていた。以前より糖尿病の指摘はされていたが，服薬コンプライアンスが悪く，コントロール不良のまま推移していた。2019年4月頃から両下肢皮膚潰瘍の悪化を認め，近医総合病院を受診，左下肢切断術の必要性が伝えられるも拒否した。そのため，保存的治療として前医で抗菌薬の投与のみ行われていた。

2019年5月7日，前医での血液透析時に収縮期血圧100mmHg以下となり，意識レベルが低下した。敗血症性ショックと診断，救急要請され，当院に救急搬送となった。

併存症：糖尿病，高血圧症，慢性心不全，慢性腎臓病（維持透析3回/週），腎性貧血，糖尿病性網膜症，白内障。

既往歴：両足底皮膚潰瘍，両下腿蜂窩織炎。

内服薬：リナグリプチン5mg（1日量），芍薬甘草湯7.5g（透析日に内服）。

家族歴：不詳。

生活歴：不詳。

主な入院時現症：

意識：GCS E4V5M6，血圧：75/46mmHg，脈拍：96回/分，SpO₂：100%（酸素3ℓ/分鼻カニューラ），体温：37.7℃。

下腿：左第3，4指は黒色に変色，その周辺に潰瘍形成および悪臭のある浸出液を認めた。

主要な検査所見：

- ・心電図：心拍数76回/分。R-R間隔は不整，上室性期外収縮疑い。V₄，V₅でST低下，I，II，III，aVR，aVL，aVFで異常Q波を認めた。
- ・胸部単純X線撮影：心胸郭比約60%，肋骨横隔膜角は左右共に鈍，両側肺野内に血管陰影の増強を認めた。
- ・血液検査：WBC 38,890/ μ ℓ，RBC 262×10⁴/ μ ℓ，Hb 7.5g/dℓ，Ht 23.1%，Plt 16.2×10⁴/ μ ℓ，血糖 369mg/dℓ，AST 19IU/ℓ，ALT 4IU/ℓ，LDH 260IU/ℓ，T-Bil 5.4mg/dℓ，D-Bil 3.9mg/dℓ，Na 126mEq/ℓ，K 3.9mEq/ℓ，Cl 91mEq/ℓ，BUN 52mg/dℓ，Cre 4.99mg/dℓ，eGFR 10.6ml/min，CRP 18.26mg/dℓ，プロカルシトニン10.39ng/ml。

入院後経過：

左下肢の壊疽により敗血症が生じていると診断した。手術治療の必要性を再度説明するも拒否されたため，セフォゾプラン塩酸塩1gの隔日（透析後）投与による治療を開始とした。血液透析は前医同様3回/週で開始としたが，血圧の低下が見られるため，透析中はノルアドレナリン0.1mg/hの持続静注を行うこととした。また，両下肢壊疽に対しては毎日洗浄を行い，精製白糖・ポピドンヨードの塗布，ガーゼによる患部の保護を行う方針とした。第3入院日頃より傾眠傾向となるも，積極的な治療は拒否されたままのため，治療方針は変更しなかった。第11入院日の血液透析中，透析針（静脈針）を自己抜針し透析を止めてほしい旨の意思表示があったため透析を中止とした。第12入院日，徐々に血圧および意識レベルが低下し，19：45に死亡を確認した。

臨床診断名：

1. 敗血症性ショック

- # 2. 左下肢糖尿病性壊疽
- # 3. 糖尿病（維持透析3回/週）
- # 4. 慢性腎臓病
- # 5. 慢性心不全

臨床上的の推定死因：左下肢糖尿病性壊疽による敗血症性ショック。

臨床上的の疑問点：

- # 1. 慢性腎臓病の原因は何か。
- # 2. 当院初診時（2018年8月21日）に心臓超音波検査で心臓壁運動低下を指摘されているが、実際に虚血性変化はあったのか。
- # 3. ショックの原因は心原性か敗血症性か、あるいは他の原因があったのか。
- # 4. 動脈硬化の程度はどうだったか。

病理医の所見呈示と病態の解析

研修医 野内 直子 病理医 山根 哲実

病理解剖学的所見：

身長170cm, 体重76kg (推定, BMI 26.3).

皮膚は高度な黄染が見られ, 眼球結膜の黄染も認めた. 胸水は右100ml, 左300ml, いずれも黄色透明, 腹水は1,000ml, 黄褐色微混濁が各々貯留していた. 心臓は496g, 淡血性心嚢液100mlの貯留を認めた. 各内腔に血栓形成は認めず, 弁構造の異常も認めなかった. 心外膜は全周性に毛羽立ち様構造 (図1) で出血を認めた. 心膜及び心筋の心外膜側には好中球・組織球の高度な浸潤と著明なフィブリンの析出を認め (図2, 3), 心外膜炎が生じていたと考える. また, 左室下位では膠原線維の増生を認め (図4), 陳旧性心筋梗塞の所見と考える. 冠動脈は石灰化及び内腔の狭小化を認め, 冠動脈硬化が進行していたことを示唆する. 胸部大動脈では肥厚した内膜に石灰化, コレステリン結晶を伴う粥腫を認め, 動脈硬化症が進行していたと考える. 両肺+気管支は1,463gで, 強い肺うっ血・水腫が認められた. また, heart failure cellを多数認める (図5) ことから心不全が生じていたことが示唆される. 腎臓は右100g/左100gで, メサンギウム領域及び基底膜の増加による結節性病変を糸球体内に認めた (図6). また, 輸出入細動脈の硝子化も認め, 糖尿病性腎症が進行し末期腎不全になっていたと考える. 前立腺は線維増生が目立ち, 線維性過形成と考える. 肝臓は1,500gで肉眼的に肝小葉が不明瞭であり, 中心静脈中心性に

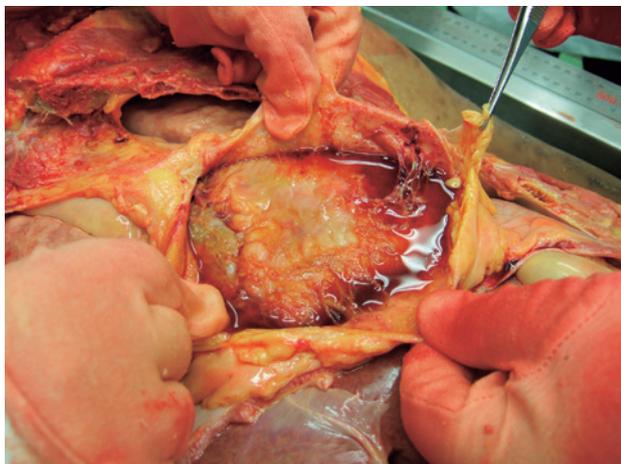


図1 心嚢・心外膜 (解剖時)
心外膜は全周性に毛羽立ち様構造であり, 心嚢との癒着を認めた.

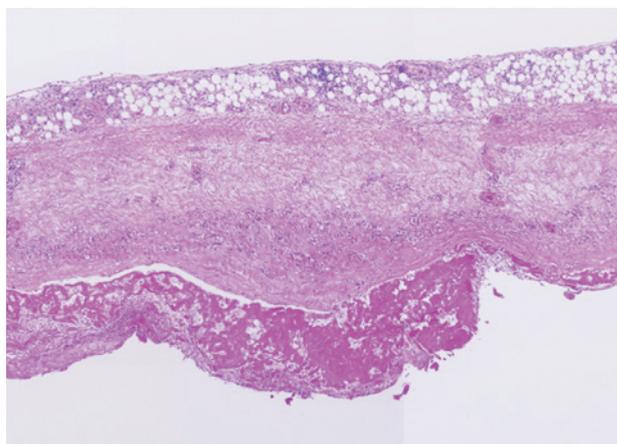


図2 心膜組織像 (HE染色, 弱拡大)
心臓側 (下側) にフィブリンの析出を認める.

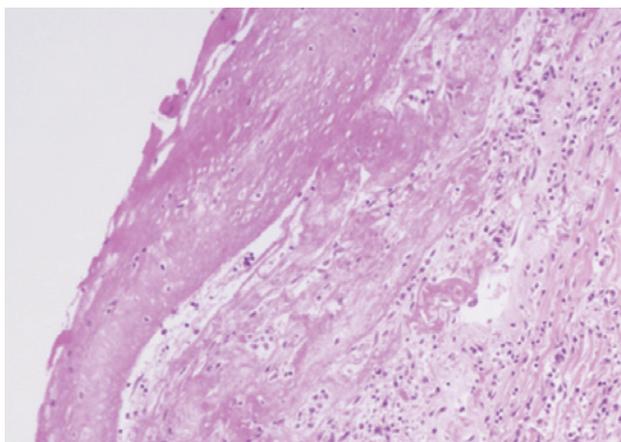


図3 右室心外膜側組織像 (HE染色, 弱拡大)
心膜側 (左側) にフィブリンの析出, 心筋への好中球・組織球の高度な浸潤を認める。

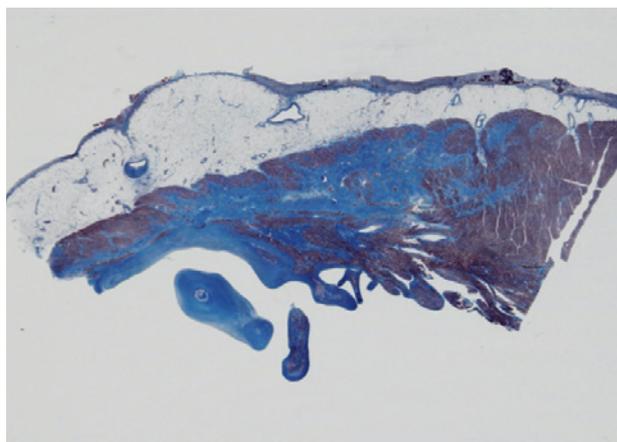


図4 左室組織像 (マッソントリクローム染色, ルーベ像)
心筋内に線維構造 (青に染色) を認める。

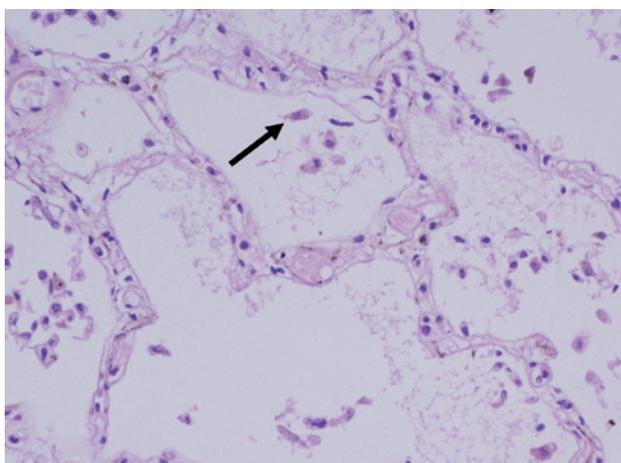


図5 左上葉 (HE染色, 強拡大)
毛細血管, 肺胞壁の拡張, heart failure cell (黒矢印) を認める。

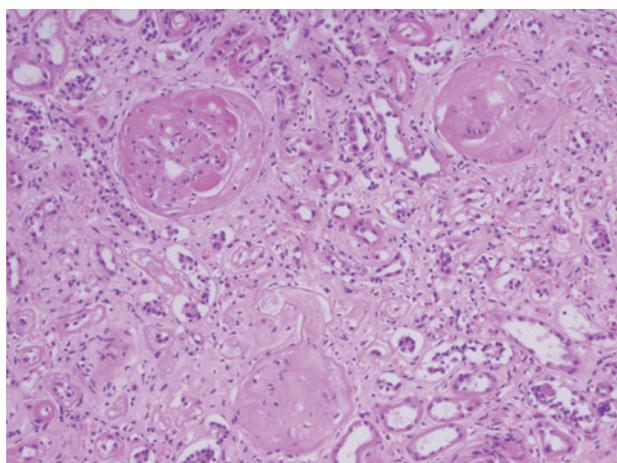


図6 右腎臓 (HE染色, 弱拡大)
糸球体の結節性病変, 輸出入細動脈の硝子化を認める。

肝細胞壊死を認め, 右心不全によるうっ血肝を示唆する. 脾臓は200gで, 赤脾髄に好中球優位の浸潤を認め感染脾と考える. 膵臓はランゲルハンス島の絶対数が少なく, 硝子変性を認めることから, 糖尿病による変化と考える. 両下肢は黒褐色に変色し, 左下腿の一部にびらん, 潰瘍形成を認めた (図7). 左下腿の潰瘍部分から悪臭のある膿性浸出液を認め, 一部培養に提出し, *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus aureus* (MRSA) が検出された. 下腿皮膚は細菌塊を散在性に認め (図8), 全層性に好中球優位の炎症細胞浸潤及び壊死を認めた. これは細菌感染による壊死像に矛盾しない. 全身には1~10mm程度の黒褐色の皮疹が散在し, 中央に白色の痂皮の付着を認めた (図9). 組織学的には, 炎症自体は表皮~真皮に局限しており (図10), 膠原線維が真皮から表皮内へ貫く様子を認める (図11) ことから反応性穿孔性膠原線維症と考える.

最終病理診断:

死因: 敗血症, 絨毛心による急性心不全

1. [糖尿病]
2. 糖尿病性腎症 (高度)
3. [慢性腎不全]: 透析患者
4. 糖尿病性壊疽
5. Reactive perforating collagenosis: 全身皮膚の皮疹
6. [敗血症]



図7 左足（解剖時）
足趾の変色，多発した潰瘍やびらんを認めた。また，浸出液を認める箇所もあった。

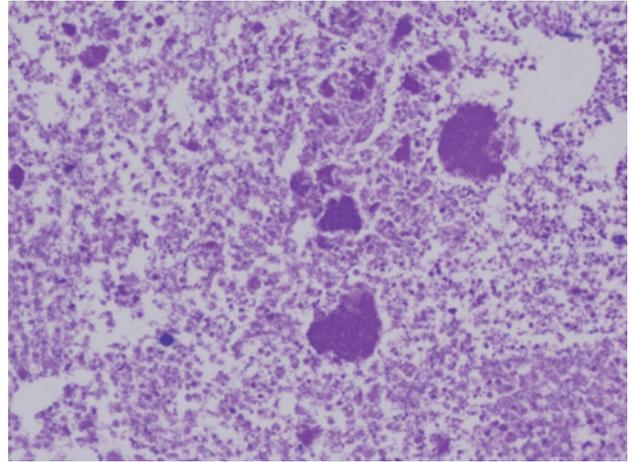


図8 左下腿皮下組織（HE染色，強拡大像）
紫色（ヘマトキシリン）で染色された細菌塊を散在性に認める。



図9 右前胸部（解剖時）
1～10mm程度の黒褐色の皮疹が散在し，白色の痂皮の付着を認めた。浸出液は認めない。

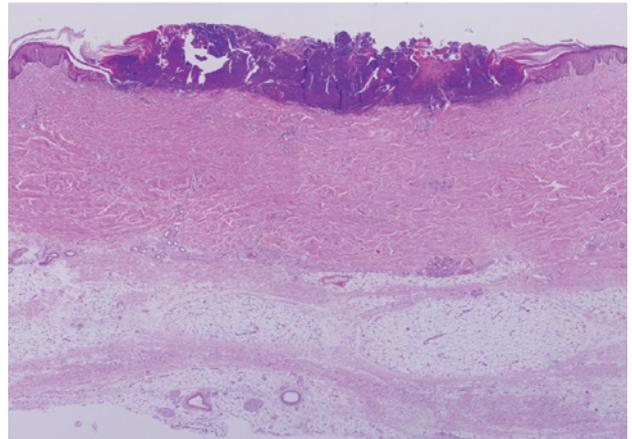


図10 右前胸部皮膚（HE染色，弱拡大像）
炎症は表皮～真皮浅層に局限している。皮疹周辺は過角化，錯角化を認める。

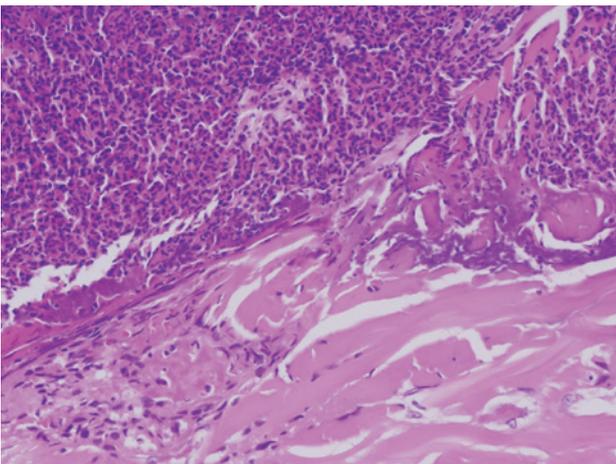


図11 右前胸部皮膚（HE染色，強拡大像）
膠原線維が真皮から表皮内へ貫く様子を認める。

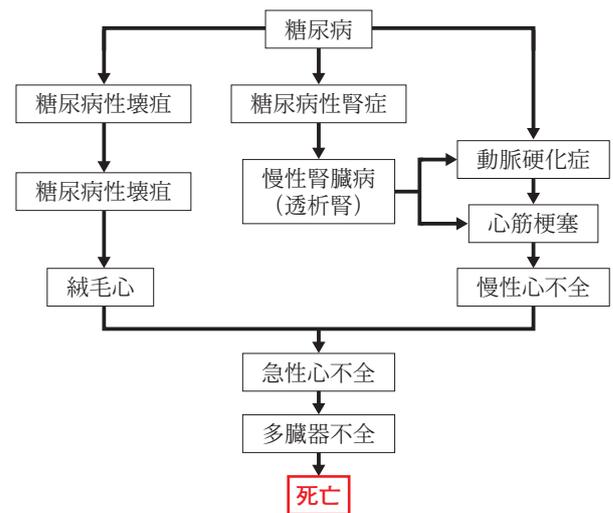


図12 本症例の推定病態図

7. 絨毛心：急性纖維素性心外膜炎・心嚢炎，心重量496 g
8. 感染脾：脾重量200 g
9. 粥状動脈硬化症（高度）
10. 陳旧性心筋梗塞：左心室前壁
11. [急性心不全]
12. 肺うっ血水腫（高度）：肺＋気管の重量1,463 g
13. 急性うっ血肝：小葉中心性肝細胞壊死（高度）
14. 腔血症：腹水（1,000ml），胸水（左300，右100ml）
15. 消化管虚血性変化：胃，小腸
16. 下大静脈壁肥厚：慢性右心不全（高度）
17. 黄疸
18. 淡血性ネフローゼ
19. 貧血
20. 睪丸萎縮
21. 化膿性膀胱炎
22. 前立腺過形成
23. メンケベルグ型動脈硬化症

総括：

本症例は，コントロール不良の糖尿病を背景として，慢性腎臓病，糖尿病性壊疽による敗血症を発症した54歳男性である。以前より左下肢切断術を拒否しており，感染巣のコントロールが不良であること，また内服治療などに対しても拒否的であることから積極的な治療が困難であり第12入院日に死亡した。

剖検時，左下腿の一部にびらん，潰瘍形成を認め，糖尿病性壊疽と考えた。壊疽部分は下腿に限局し，その他の部位に広がりを見せていなかったものの，膿性浸出液を認め感染巣の制御が出来ていなかったことを伺わせた。一方，臨床的には敗血症と診断されていたものの，心臓及び脾臓以外では感染を示す所見を認めず，諸臓器に微小膿瘍も認めなかった。心臓に絨毛心の所見があり，両肺及び肝臓に心不全によるうっ血の所見を認めた。左室下位の陳旧性心筋梗塞により慢性心不全状態となり，今回のエピソードで心臓への負荷が増大し，急性心不全となったと推測する。以上より，敗血症，絨毛心によって生じた急性心不全による多臓器不全が直接死因と考える（図12）。

臨床の疑問点に対する考察：

1. 慢性腎臓病の原因は何か。

糖尿病性腎症が進行した事による慢性腎臓病が主体と考える。

2. 当院初診時（2018年8月21日）に心臓超音波検査で心臓壁運動低下を指摘されているが，実際に虚血性変化はあったのか。

左室下位に陳旧性心筋梗塞の所見を認めた。これによる壁運動低下の可能性が高いと考える。

3. ショックの原因は心原性か敗血症性か，あるいは他の原因があったのか。

糖尿病性壊疽の所見は認めるが，全身に微小膿瘍を認めず，敗血症性ショックが直接死因となった可能性は低いと考える。

一方，以前より指摘されていた壁運動低下による慢性心不全に加え，絨毛心で拡張障害が生じ急性心不全となったことが直接死因と考える。これに関しては心原性ショック，閉塞性ショックの要素が複合したことによると考える。

4. どの程度の動脈硬化があったのか。

大動脈に石灰化及び線維化を認め，動脈硬化の程度としては高度と考える。

研修医の総合考察：

日本国内には約329万人の糖尿病患者がおり，その数は年々増加傾向である¹⁾。コントロール不良な状態で糖尿病が経過すると，合併症が生じてくる可能性が高く，糖尿病性壊疽もその一つである。糖尿病性

壊疽に至るまでには以下に記載するようないくつかの段階を経る。

まずは末梢の血流障害やそれに伴う末梢神経障害が生じる。糖尿病性神経障害の75%は遠位対称性の多発神経障害（DSP：distal symmetric polyneuropathy）である²⁾。知覚神経の障害により痛覚が減少し長時間の圧迫の原因となり、自律神経の障害が発汗の減少による皮膚の乾燥やシャント増大を来すとされている。これらにより組織の虚血が進み、感染症の原因となる。感染症は制御できなければ潰瘍などを形成する他に、蜂窩織炎や壊死性軟部組織感染症、骨髄炎、壊疽に進行する可能性が高い。これら糖尿病性足感染症の中で、壊死性軟部組織感染症、骨髄炎に至る場合は死亡リスクが高くなる³⁾。病歴聴取の際、潰瘍の既往、感覚神経障害、不整脈、末梢血管障害、足の変形、年齢（65歳以上）、血糖コントロール不良、終末器官の障害（end-organ damage）、腎臓病といった糖尿病性足潰瘍のリスク因子の有無を確認することが重要である³⁾。上記リスク因子のうち、慢性腎臓病、血糖コントロール不良（HbA1cで評価）を認める2型糖尿病患者では生存期間及び死亡率と相関が見られる⁴⁾。

本症例では、以前の入院で両足の潰瘍の既往歴があり、感覚神経障害、血糖コントロール不良、慢性腎臓病を認めた他に、末梢血管障害が疑われていた。以上より、入院前より糖尿病性足感染症が重症化するリスク因子を複数持っていたことになる。複数のリスク因子を持っている本症例のような患者の場合、本人への十分な説明によって病識をもたせ、日々の生活習慣の是正を行うだけでなく、かかりつけ医での定期的な足のチェックやケアが必要不可欠である。

なお、本症例では来院時、既に糖尿病性足感染症が進行していたと考える。仮に本症例で治療的介入を行った場合、まずは感染巣の壊死物質の除去と抗菌薬の全身投与を行う。この場合の抗菌薬は骨髄炎を念頭にした投与量とする。治療の第一選択は足切断である。しかし本症例のように足切断を望まない場合、代替療法としては高圧酸素療法が考えられるが、高圧酸素療法が有効であるとされているのはWagner分類のGrade 3までである⁵⁾。本症例ではWagner分類のGrade 4～5程度まで進行しており、高圧酸素療法は適応外と考える。

結語：

糖尿病性足感染症は進行すると治療期間が伸びるだけでなく、治療法が限られ、足切断が唯一の選択肢となる場合がある。その場合、患者のQOLが低下するだけでなく、生命予後も不良である。糖尿病性足感染症はこれまでの研究でリスク因子が分かかってきており、患者ごとにこれらのリスク因子を適切に把握することによって、十分なケアを行う必要がある。今後、糖尿病患者がますます増えることが予想され、同様のケースが出てくることが予想される。今回経験した症例を今後に活かしたい。

引用文献：

- 1) 平成29（2017）年患者調査。厚生労働省。
- 2) Bansal V. et al : Diabetic neuropathy. Postgrad Med J 82 (964) : 95–100, 2006.
- 3) Heather M. et al : Diabetic Foot Infections. StatPearls Publishing, 2020.
- 4) Yokomichi H. et al : Survival of macrovascular disease, chronic kidney disease, chronic respiratory disease, cancer and smoking in patients with type 2 diabetes : BioBank Japan cohort. Journal of Epidemiology 27 (3S) : S98–S106, 2017.
- 5) Huang E. T. et al : A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. Undersea Hyperb Med 42 (3) : 205–247, 2015.