

令和元年度 第2回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：腎不全、心不全が急激に悪化した肥大型心筋症の1例
報告者：梁成秀 指導医：堀谷幸宏、柴田敏朗

【症例】85歳 男性

【入院年月日】2018年11月某日

【死亡年月日】第18病日

【病理解剖日】第18病日

【主訴】体幹部の掻痒感を伴う皮疹、腎機能の増悪、湿性咳嗽

【現病歴】

2018年10月下旬から前胸部や腹部、背部、下肢に掻痒感を伴う皮疹を認めていた。11月中旬ごろより感冒症状があり前医を受診。肺炎と診断されてピペラシリン(2g/日を5日間)点滴、外来通院で治療が開始された。肺炎治療開始後より体幹部の皮疹の増悪、掻痒感の悪化を認めた。炎症反応の改善が乏しく、腎機能悪化傾向も認められたため、入院2日前にピペラシリン中止、レボフロキサシンの内服が開始され、精査加療目的に当院内科へ紹介受診となった。

【既往歴・現存症】

詳細不明 心室性期外収縮、慢性心不全、慢性腎不全

1961年(28歳) 急性虫垂炎に対して虫垂切除術

30歳代 高血圧症、高尿酸血症、脂質異常症、不整脈を指摘

2007年(74歳) 胃癌に対して前医にて内視鏡的粘膜切除術

2008年(75歳) 両側白内障に対して白内障手術

2009年(76歳) 急性腎盂腎炎、急性前立腺炎

2011年(78歳) 前立腺肥大症に対して当院にて経尿道的前立腺切除術

【家族歴】

父:胃癌、母:胆道癌

【生活歴】

職業:30歳代まで農業、30歳代～60歳代まで砥石工場(粉塵暴露あり)

【嗜好歴】

飲酒:なし、喫煙:20歳～55歳 20本/日

【アレルギー】

食物・薬剤アレルギーなし

【常用薬】

ランソプラゾール 15mg分1朝食後、フェブキソスタット 10mg分1朝食後、プレガバリン 25mg分1朝食後、フルバスタチン 10mg分1夕食後、メキシレチン 300mg分3朝昼夕食後、

ポリスチレンスルホン酸カルシウム 16.2g分3朝昼夕食後、リマプロストアルファデクス 15 μ g分3朝昼夕食後
2018/11より

フェキソフェナジン 120mg分2朝夕食後

【輸血歴】なし

【入院時身体所見】

身長:167.0cm、体重:56.7kg、血圧:95/71mmHg、脈拍:94/min、不整、体温:37.3 $^{\circ}$ C、意識清明

頭頸部: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:不整 雑音聴取せず

呼吸音:ラ音聴取せず

腹部:軟、圧痛なし

体幹部、大腿:下腹部を中心に癒合する鱗屑を伴う紅斑あり(掻爬の影響の可能性あり)

下腿:両側浮腫軽度あり

【入院時検査所見】

●胸部レントゲン検査

両側CPangle sharp、CTR 51.3%、左中肺野に網状影を認める

●心電図

HR 95/min、洞調律、整、R-R間隔:626ms、P-R間隔:226ms、QRS:97ms、cQT:447ms

PR延長、II,III,aVfでP波の増高、I,aVLで陰性T波、V4,V5,V6でST低下を認める

●心臓超音波検査

IVS 26.5mm、LVDd 37.9mm、LVDs 31.3mm、PW 16.8mm、AoD 30.9mm、LAD 37.9mm、EF 44%、

LVEDV 43ml、LVESV 24ml

心筋内に高輝度エコーを認め、その他、弁・心房中隔の肥厚、左房拡大を認める

また、全周性に液貯留を軽度認め、EF低下と両室拡張能の高度低下を認める

心アミロイドーシスを強く疑う

●頸部超音波検査

びまん性甲状腺腫大を認め、内部はやや不均一で血流を認める

両葉で左優位に境界不明瞭な低輝度領域が散在し、左側頸部に最大7mm弱の血流を伴う充実性の低輝度リンパ節を認める

橋本病の疑い

●胸腹骨盤部CT検査

胸部:

左S1+2に区域性浸潤影を認める、左S5の区域気管支周囲に浸潤影を認める

その他、両肺の末梢気管支周囲に粒状影、すりガラス影、斑状影を散見し、細気管支炎の疑いあり

明らかなリンパ節腫脹、胸水は認めず、心嚢水の貯留を軽度認める、心拡大を認める

腹部・骨盤部:

肝嚢胞を認める

肝、胆、脾、腎、副腎に異常所見を認めない、明らかなリンパ節腫脹、腹水を認めない

●検体検査 高値に下線、低値に波線

尿所見(2018/11):

比重 1.016、蛋白(1+)、糖(-)、潜血(-)、ケトン体(-)、細菌(-)

血液所見(2018/11):

RBC 426x10⁴/μL、Hb 13.0g/dL、Hct 37.1%、MCV 87.1fL、WBC 11,500/μL、

Eosino 8.2%、Neut 77.5%、Mono 4.6%、Baso 0.2%、Lymph 9.5%、Plt 34.8万/μL

PT-INR 1.17、APTT 35.1秒、D-ダイマー 4.5μg/mL

T-Bil 0.6mg/dL、TP 6.2g/dL、Alb 2.8g/dL、ALP 346U/L、AST 18U/L、ALT 17U/L、

LDH 178U/L、γ-GTP 32IU/L、CK 73U/L、Na 124mEq/L、K 5.7 mEq/L、Cl 92 mEq/L、

Ca 10.8mg/dL、Mg 1.8mg/dL、IP 5.1mg/dL、UA 6.0mg/dL、BUN 45.6 mg/dL、

Cre 2.60 mg/dL、e-GFR 19.1、AMY 61U/L、CRP 11.78 mg/dL、Glu 74 mg/dL

CEA 3.6ng/mL、CA19-9 5.6U/mL、PIVKA-2 8mAU/mL、BNP 893.7pg/ml、PCT定性(1+)

抗デスモグレイン1抗体 3.0未満U/mL、抗デスモグレイン3抗体 3.0未満U/mL、

抗BP180抗体 3.0未満U/mL、RPR(-)、TPAb定性(-)、HBsAg定性(-)、HCVAb定性(-)

尿所見(2018/11);

Na 45mmol/L、K 43.9 mmol/L、BUN 686.3mg/dL、CRE 96.64 mg/dL

血液所見(2018/11);

T-スポットTB 陰性、 β -D-グルカン 8.4pg/mL、抗核抗体 40倍、

C-ANCA 1.0未満U/mL、P-ANCA 1.0未満U/mL

血液所見(2018/11);

Na 126mEq/L、K 5.0 mEq/L、Cl 94 mEq/L、ACTH 13.6pg/mL、ADH 5.3pg/mL、血清浸透圧 270mOsm/L
コルチゾール 18.6 μ g/dL、アルドステロン 63.0pg/mL、レニン活性 4.3ng/mL/Hr

尿所見(2018/11);

Na 29mmol/L、K 37.4 mmol/L、CRE 128.89mg/dL

血液所見(2018/12);

RBC $383 \times 10^4/\mu$ L、Hb 11.5g/dL、Hct 33.3%、MCV 86.9fL、WBC 18,200/ μ L、

Eosino 2.8%、Neut 86.9%、Mono 4.6%、Baso 0.1%、Lymph 5.8%、Plt 28.0万/ μ L

PT-INR 1.08、APTT 32.5秒、D-ダイマー 8.0 μ g/mL、Alb 1.8g/dL、Ca 12.8mg/dL、IP 5.4mg/dL、

sIL-2R抗体 7069U/mL、Fbg 369.9mg/dL、AT-III 59.7%、FDP 10.3 μ g/mL、IgG 876mg/dL、

IgM 36 mg/dL、IgA 180 mg/dL、C3 124 mg/dL、C4 35 mg/dL、PSA 0.574 ng/mL、Free T3 0.83pg/mL、

Free T4 0.51pg/mL、TSH 5.12 μ U/mL、フェリチン 134.2ng/mL、INTACT-PTH 6pg/mL、

エリスロポエチン 18.4mIU/mL、蛋白分画:Alb 42.0%、 α 1グロブリン 12.2%、 α 2グロブリン 16.4%、

β 1グロブリン 5.5%、 β 2グロブリン 6.9%、 γ グロブリン 17.0%、HTLV-1 陰性

血液所見(2018/12);

PTH-rP 1.0pmol/L以下

血液所見(2018/12);

シフラ 1.1ng/mL、SCC 4.3ng/mL、PRO-GRP 54.6pg/mL

【入院後経過】

入院後、薬疹が疑われたためレボフロキサシンを中止とした。細気管支炎、腎機能増悪に関して、血管炎などを疑い、ANCA、自己抗体を測定したが、異常は認めなかった。入院時に施行した心臓超音波検査では心アミロイドーシスを疑う所見を認め、採血上もBNP 893.7pg/mLと高値を認めており、心疾患を指摘された。入院時にK 5.7mEq/Lと高値を指摘されていたが、カリウム吸着剤の内服ができていなかったことが入院後判明し、内服再開で改善を認めた。入院時血液検査で補正Caが12mg/dLと高値を認めており、併せてBUN 45.6mg/dL、Cre 2.60mg/dLと腎機能の著明な低下を認めていたが、明らかな症状なく経過観察とした。

その後、Ca、腎機能は軽度増悪傾向であり、第7病日より意識レベルの低下、血液検査で補正Ca 14.4mg/dL、BUN 71.7mg/dL、Cre 2.88mg/dLとCaの高値と腎機能の著明な増悪を認めた。また、第8病日より上肢の痙攣を認めたため、同日より高Ca血症に対してエルカトニン、ゾレドロン酸、生理食塩水+フロセミドを投与開始し、その後Ca、腎機能の改善傾向を認め、補正Caは第15病日に9.7mg/dLまで、BUNは第10病日に71.0mg/dLまで、Creは第11病日に2.31mg/dLまで改善した。

また、第7病日の血液検査にてCRP 22.33mg/dL、白血球24,900/ μ Lと炎症反応の上昇を認め、胸部Xpでは下行大動脈のシルエットサイン陽性、心拡大を認めたため、第9病日よりメロペネム1g/dayを投与開始した。投与後より炎症反応は経時的に改善し、第12病日の時点でCRP 7.02mg/dL、白血球8,800/ μ Lまで改善を認めたが、全身の皮疹が増悪したため、薬疹を疑い第12病日にメロペネムを中止とした。

ALP 346U/L、LDH 178U/Lと上昇は乏しいものの、高Ca血症の急速な進行から悪性腫瘍、血液疾患を疑い、同日可溶性IL2-R抗体を測定し7069U/mlと著明高値であった。悪性リンパ腫を疑い、再度身体診察、画像検査を行ったが、明らかなリンパ節の腫脹は指摘できず、蛋白分画検査でもMピークは認めなかった。

第12病日の血液検査で、腎機能の再度増悪、Dダイマー 70.5 μ g/mLと著しい上昇を認めた。

第14病日に下痢症状あり、第15病日CDトキシン陽性を確認したため、CD腸炎に対してメロニダゾール内服を開始した。原因検索のため、骨髄穿刺、甲状腺細胞診、皮膚生検などを検討していたが、状態悪化著しく見送りとした。第18病日に永眠される。

【臨床診断】

心アミロイドーシスの疑い

悪性リンパ腫の疑い

悪性腫瘍によるサルコイド反応の疑い

ベリリウム肺の疑い

【臨床上問題になった事項】

可溶性IL-2R抗体高値の原因は何か

慢性腎不全、慢性心不全の原因は何か

症状増悪の原因は感染であったのか

【病理解剖結果】

・解剖部位 頭部を除く全身

・主剖検診断

心肥大(アミロイド心+巨細胞性肉芽腫)、全身性アミロイドーシス、全身性巨細胞性肉芽腫

・副病変

1.胸水(L600ml、R400ml黄色透明・漿液)

2.両側下葉無気肺、限局性器質化肺炎(L480g、R470g)

3.左腎委縮(110g)

4.左腸骨動脈動脈瘤、大動脈粥状硬化症

5.多発大腸憩室

6.慢性甲状腺炎(35g)

7.胃潰瘍瘢痕

8.播種状紅斑丘疹(薬疹疑い)

・心臓をはじめとした諸臓器にアミロイドーシス+巨細胞性肉芽腫を認めた。(但し、リンパ節は除く)

しかし、それらの成り立ちと互いの因果関係は不明であった。

・可溶性IL-2R抗体上昇の原因として全身的肉芽腫性炎症が考えられるが、リンパ腫などは存在しない。

・高Ca血症の原因として、マクロファージによるPTH非依存性ビタミンD様物質産生が考えられる。

【追加病理解剖報告】

びまん性に広がるDFS染色で赤染色に染まるアミロイド沈着を間質に認める。アミロイド周囲には多核巨細胞とマクロファージを伴って肉芽腫を形成している。肉芽腫内部には免疫染色でCD68陽性のマクロファージで構成された多核巨細胞、CD3陽性のT細胞が存在し、前者は異物巨細胞に相当すると思われる。Epicardiumの心臓静脈のアミロイド沈着部位に巨細胞の充満が認められ、また心筋層内の冠動脈壁にも多核巨細胞を伴う炎症の波及がみられる。アミロイドはATTR陽性で、巨細胞内部にもATTR陽性部分がみられ、アミロイドを貪食していることを示唆する所見がみられる。全体的にはアミロイド周囲に多核巨細胞を伴う肉芽腫形成がみられており、TTRアミロイドを異物と認識した反応性肉芽腫が考えられる。

【考察とまとめ】

本症例では心臓を含めた全身(但し、リンパ節は除く)にアミロイド沈着を認めていること、病理にてアミロイドがATTR陽性であることから、老人性全身性アミロイドーシス(SSA)が考えられる。SSAは、主に高齢者に認められる全身性アミロイドーシスで、変性した野生型トランスサイレチン(TTR)が心臓を中心とした全身臓器に沈着する予後不良な疾患である。また、根本的な治療法が存在しないため積極的な臨床診断がなされることは少なく、正確な頻度や臨床像は不明な点が多い。SSAは80歳以上の非冠動脈疾患性心不全の主要な原因と考えられていたが、50-60歳代に発症する

SSA患者の報告も散見される。性別では男性の比率が高く、心不全に先行して手根管症候群(CTS)で発症する症例が多いことが明らかになっている。関島らの報告では、全SSA患者(14例)の男女比は男性が64%(9例)であり、発症平均年齢が71.6歳で6例が60歳代での発症であった。診断時の平均年齢は77.5歳であった。また、CTSを合併した症例は10例あり、うち9例が初発症状であった。本症例ではCTSに関する評価はなされていないが、自覚症状は訴えておらず、顕著なCTSを認めない症例であると考えられる。

また、本症例では心臓をはじめとした諸臓器に巨細胞性肉芽腫を認めている。これら多核巨細胞を伴う肉芽腫はアミロイド周囲に形成されており、病理所見からTTRアミロイドを異物と認識した反応性肉芽腫と考えられる。国立循環器病研究センターで報告されているATTR陽性アミロイドーシス生検症例40例およびALを含めた部検例32例の中で肉芽腫形成を形成している症例はなく、本症例は大変稀な症例であると考えられる。

【文献】

デニスL.カスパー他 ハリソン内科学 第5版,メディカル・サイエンス・インターナショナル,東京,2017 (738-743)

高岸勝繁 ホスピタリストのための内科診療フローチャート 第2版,シーニュ,東京,2019 (630-632)

非家族性全身性アミロイドーシスの疫学と臨床 関島良樹 臨床神経学51巻11号,2011 (1130-1133)