

## 令和元年度 第4回臨床病理検討会 (CPC)

症 例：血痰で発症し、血管炎が疑われた1例

報告者：清水里香 指導医：伊藤公大、柴田敏朗

【症例】84歳 男性

【入院年月日】2019年4月某日

【死亡年月日】第9病日

【主訴】下肢浮腫、血痰

【現病歴】

高血圧症、狭心症、大動脈弁閉鎖不全症などで近医通院中であった。

入院10日前から全身倦怠感を自覚。入院7日前頃から下腿浮腫が増悪し、入院5日前に近医を受診した。点滴施行し、プレドニゾロン・イルソグラジンマレイン酸が処方された。入院前日夕刻より血痰が3回出現した。入院当日朝から両側下腿浮腫が増悪し、体動困難になったため救急要請となった。当院ERへ搬送となった。救急外来では39.2℃の熱発、両側下腿浮腫、起坐呼吸を認めたことから感染に伴う心不全が疑われた。胸部レントゲンでは心拡大、肺野すりガラス陰影を認めた。胸部CTで右肺炎が認められたため、治療目的に同日入院となった。

【現存症】

# 高血圧症

# 狭心症

# 大動脈弁閉鎖不全症

# 紅皮症

【既往歴】

# 左頬部挫傷 50年前

# 大動脈解離 [2002/3入院]

# 気管支肺炎 [2018/4入院]

# 高PSA血症 [2018/4]

# 前立腺肥大症

【生活歴】

喫煙:1日20本 2002年に禁煙

飲酒:1升瓶の日本酒が1週間でなくなる

職業:40代-65歳まで土木業に従事。トンネルや鉱山などに従事歴あり

【アレルギー】

特記事項なし

【内服薬】

アムロジピン5mg 1T朝、アムロジピン2.5mg 1T朝、エナラプリルマレイン酸塩5mg 2T朝、バルサルタン80mg 1T朝、アスピリン100mg 1T朝、フロセミド20mg 1T朝、クロピドグレル25mg 1T朝、プレドニゾロン5mg 2T分2朝夕、イルソグラジンマレイン酸 2mg 2T分2朝夕、ルパタジンフマル酸塩10mg 1T眠前

【入院時身体所見】

身長:156cm 体重56.3kg

体温:37.4℃、血圧:173/66mmHg、脈拍数:91回/分、SpO2:95%(room air)

意識レベル:GCS E4V5M6

頭部:眼瞼結膜蒼白なし 眼球結膜黄染なし

頸部:頸静脈怒張明らかでない 頸部リンパ節腫大なし

胸部:心音 整 明らかな心雑音なし

肺音 右肺呼吸音の減弱あり 両側でrhonchiがやや目立つ

右上肺野で明らかなcoarse crackleを聴取

腹部:軽度膨満 軟 圧痛なし 肝叩打痛なし

背部:CVA叩打痛(-/-)

下肢:骨盤部から足背にかけてpitting edema著明、下肢感覚左右差なし

皮膚:四肢体幹部に皮膚湿潤のある軽度苔癬化した皮疹を認める。掻痒感を伴う。

#### 【入院時検査所見】

##### ○血液検査(第1病日)

T-Bil 0.8mg/dL、TP 6.9g/dL、Alb 2.6g/dL、ALP 404IU/L、AST 169IU/L、ALT 100IU/L、LDH 709IU/L、 $\gamma$ -GTP 89IU/L、CK 138IU/L、Na 141mmol/L、K 3.3mmol/L、Cl 106mmol/L、Ca 8.2mg/dL、BUN 24.2mg/dL、CRE 0.84mg/dL、eGFR 65.8ml/min/1.73m<sup>2</sup>、AMY 47U/L、CRP 15.05mg/dL、血糖 122mg/dL、乳酸29.2mg/dL、白血球数  $10.9 \times 10^3/\mu\text{L}$  (Neu 86.6%、Ly 7.0%、Mo 4.2%、Eo 2.1%、Baso 0.1%)、赤血球数  $3.78 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、HGB 11.1g/dL、Hct 33.0%、血小板数  $219 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、PT-INR 1.02、APTT秒 27.4秒、BNP 368.9pg/ml  
血液ガス分析 (FiO<sub>2</sub> 55%)

pH 7.490、pCO<sub>2</sub> 29.2mmHg、pO<sub>2</sub> 121.8mmHg、HCO<sub>3</sub>- 21.3mmol/L、BE -0.4mmol/L、pO<sub>2</sub>(A-a) 234.5mmHg

(第2病日)

IgG 1399mg/dL、IgM 40mg/dL、IgA 312mg/dL、IgE RIST 7309IU/ml

(第3病日)

抗デスモグレイン1抗体 3.0U/ml未満、抗デスモグレイン3抗体 3.0U/ml未満、  
抗BP180抗体 3.0U/ml未満、

(第4病日)

RF 5.0 IU/ml以下、血中 $\beta$ MG 3.2mg/l、尿中 $\beta$ MG 13866.7 $\mu\text{g/l}$

抗核抗体 40倍、Homogeneous type 40倍、Speckled type 40倍

ds-DNA抗体 10IU/ml未満、C-ANCA 1.0U/ml未満、P-ANCA 3.3U/ml

抗GBM抗体 2.0 U/ml未満、抗CCP抗体0.6U/ml未満

(第5病日)

CMV-IgM 0.50(-)、CMV-IgG 19.7(+)、CMV-C10.11 (-)

クリプトコッカス抗体(-)、アスペルギルス抗体(-)  $\beta$ -Dグルカン9.2pg/ml

T-SPOT (-)

(第6病日)

SP-D 902ng/ml

##### ○尿検査

pH 6.5、蛋白定性(2+)、ウロビリノーゲン(1+)、潜血(1+)、細菌(-)、混濁(-)、

比重1.014、赤血球 10-19/HPF、白血球 1-4/HPF、顆粒円柱 1-9/WF、尿TP/Cre比 2.17g/gCr

##### ○一般細菌検査

(喀痰)Staphylococcus aureus MRSA 2+ Viridans Streptococcus Group 4+

Neisseria species 3+ Haemophilus parainfluenzae 1+

Candida species 2+

(血液培養)発育を認めず(抗菌薬投与後)

(尿培養) 発育を認めず

## ○抗酸菌検査(第1-3病日)

喀痰チールネルゼン(-)、抗酸菌PCR(-)、MAC-PCR(-)

## ○心電図

心拍数 103/分、上室性期外収縮頻発、左軸偏位あり

## ○胸部Xp(P→A)

CTR 61.0%、CPangle左dull、左第1弓突出、右上肺野に浸潤影を認める

## ○単純CT(胸腹骨盤部)

血管:大動脈弓部近位から腹部大動脈分岐部まで慢性大動脈解離を認める。(Stanford B)

胸部大動脈では動脈径以前と比べて軽度拡張を認める。

肺野:右上葉、中葉で濃度上昇しており、炎症性変化を疑う。

両側少量胸水を認める。気腫性変化あり。

腹部・骨盤:肝に小嚢胞、骨盤底に少量腹水を認める。

## 【入院後経過】

COPD、急性肺炎と判断し第1病日よりスルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム(SBT/ABPC)9g/day、プロテカロール塩酸塩ネブライザー吸入、酸素投与を開始した。心不全に対しフロセミド10mg静注施行し自尿700mlを得た。喀血継続しており第2病日よりカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムの点滴を開始、クロピドグレル内服は中止とした。喀痰細胞診の結果は、軽度炎症像を認めるものの悪性像は認めなかった。第3病日よりSpO2 70%台まで低下を認め酸素投与4~7L/分まで増量。胸部Xpでは右上肺野を中心とした浸潤陰影が拡大、左上肺野にも浸潤影出現を認めた。右肺胞出血持続による左肺野への血液流入を疑い右側側臥位での左肺野への血液流入予防を行った。第3病日掻痒感を伴う皮疹に対し皮膚科高診し、デスマグレイン抗体など検査追加されたが陰性であった。紅皮症としてプレドニゾン内服継続の方針となる。第4病日より酸素投与リザーバー10L/分+カヌラ6L/分まで増量するもSpO2 80%台を推移。同日よりアスピリン内服も中止とした。低酸素状態が継続していたため同日夜間よりネーザルハイフローを装着したが酸素化不良、呼吸苦持続。肺胞出血症候群、自己免疫疾患を疑いステロイドパルス療法を施行する方針となり、第4-6病日メチルプレドニゾン1000mg点滴投与。SBT/ABPCは第6病日より中止となった。第5病日より症状改善を認め胸部Xpでも浸潤影の改善を認めた。左中指に有痛性皮疹を認め感染性心内膜炎を疑い超音波検査を実施したが明らかなvegetationは認められなかった。第7病日、外注検査結果では抗核抗体40倍、他有意な自己抗体上昇は認めなかった。昼食時、誤嚥と思われるエピソードがあった。同日夜間酸素化不良、呼吸苦増悪があり一時SpO2 58%まで低下を認めた。血液ガス分析では呼吸性アルカローシスの経時的な悪化、乳酸値の上昇を認めた。ネーザルハイフロー40Lから50Lに変更するも酸素化不良継続。第8病日午前2時より呼吸緩和のためモルヒネ持続皮下注開始となった。全身浮腫著明でありフロセミド20mg静注。1000ml以上の尿排出を認めた。胸部Xpでは右肺野の浸潤影増強、左下肺野に浸潤影出現を認めた。発語可能であるが内服・食事摂取困難となり食事・内服中止。12時頃よりSpO2 50-60%台に低下を認めた。ベタメタゾン静注、補液開始するも夜間徐々に血圧低下、心拍数低下を認めた。第9病日永眠される。

## 【臨床診断】

#肺胞出血

#急性肺炎

#紅皮症

## 【臨床上問題となった事項】

- ・肺胞出血の原因は何か。
- ・急性に呼吸不全が進行した原因は何か。
- ・血管炎症候群など自己免疫疾患の可能性はあるか。

## 【病理解剖結果】

## [主剖検診断]

前立腺癌、中分化腺癌(粘液癌を含む)、ラテント癌、pT2c、転移なし

## [副病変]

- 1、びまん性肺泡出血、肺硝子膜症、間質性肺炎、肺気腫(L 800g, R 1300g)
- 2、心肥大、冠動脈硬化症、大動脈疣贅、大動脈粥状硬化症、大動脈解離(Stanford B)
- 3、胸水(L 400ml, R 150ml、黄褐色透明、漿液性)
- 4、左良性腎硬化症(L 140g, R 170g)
- 5、肝うっ血、うっ血性肝細胞障害(1.350g)、脾うっ血(100g)

○前立腺癌はラテント癌に分類され今回の生命予後とは関連性はない

○直接死因は肺泡障害+肺硝子膜症+間質性肺炎に伴う換気障害である。肺泡上皮はびまん性に障害されており通常の肺泡構造が観察されない。間質には線維芽細胞が増生。P-ANCA軽度高値から血管炎関連のびまん性肺泡出血も推測されるがすでにステロイド治療がなされて改築が進行しており初期の状態の特定はできない。腎糸球体に半月体形成は認めずグッドパスチャー症候群は該当しない。

○心肥大はあるが大動脈解離は陳旧像のみで直接死因とは関連を認めない。

## 8. 考察とまとめ

肺泡出血とは肺毛細血管から漏れ出した赤血球がびまん性に肺胞腔内に蓄積する疾患である。肺泡出血の背景疾患としては免疫学的異常が約37%を占める。免疫学的異常の内訳としては約7割が血管炎症候群、約1割が抗GBM抗体症候群、約2割が膠原病によるものである。また非免疫学的異常で最も多い原因は肺血管圧上昇、続いて感染症、薬剤性である。本症例は抗核抗体40倍、P-ANCA弱陽性と軽度の免疫学的異常を認めたが、剖検上は強く血管炎を疑う病理像は認められず血管炎症候群が肺泡出血の原因と断定するのは困難であった。また $\beta$ 2-MGの上昇を認め尿細管壊死による腎機能障害を発症していたが腎糸球体の半月体形成は認められず抗GBM症候群も否定的である。本症例では皮膚生検、剖検などが検討されていないが入院後皮疹症状が認められたことから膠原病に伴う間質性肺炎、肺泡出血の可能性は否定できない。

本症例は急性の経過をたどったが短期・長期の生存率は背景疾患によりばらつきがある。しかしいったん発症すると重篤な呼吸不全を呈することが多く、死亡率は25-50%と報告されている。肺泡出血に伴うSLEの死亡率は50%、Wegenerでは未治療の場合90%に達するという報告もある。繰り返す肺泡出血は不可逆性の間質線維化となる。また顕微鏡性多発血管炎により肺泡出血を繰り返すと、重症進行性閉塞性肺疾患と気腫肺を発症することがある(肺泡出血後症候群)。本症例でもびまん性肺泡出血による間質の線維化が認められ、気腫像も呈していたことから病態は肺泡出血後症候群に至っていたと想定される。

## 9. 文献

- 1) 永田一真、富井啓介：びまん性肺泡出血 困難な診断・治療に対するエビデンスからの検討 INTENSIVIST 5 (4) : 86-878、2013
- 2) Lichtenberger JP 3rd, Digumathy SR et al : Diffuse pulmonary hemorrhage : clues to the diagnosis. Curr Probl Diagn Radiol. 43:128-139,2014
- 3) Schwarz MI, Mortenson RL et al : Pulmonary capillaritis. The association with progressive irreversible airflow limitation and hyperinflammation. Am Rev Respir Dis. 148(2):507-11,1993.