

平成 24 年 第 4 回剖検検討会(CPC)

症 例：急性腎不全の経過中に無顆粒球症をきたした1例

報告者：高桑 章太郎 指導医：鷹尾 賢

【症 例】 年齢72歳 男性

【入院年月日】 2011年 8 月某日

【死亡年月日】 入院第65日

【主 訴】 呼吸困難

【現病歴】

2011年3月末頃より急に掻痒を伴う皮疹が全身に出現、近位皮膚科にてステロイド外用、抗ヒスタミン剤投与され加療されていた。皮膚は改善傾向であったが掻痒は持続しており6月某日に血液検査施行したところ、貧血、腎機能障害 (Cre: 11台) で2週間後当科受診した。エコーで左右水腎症、膀胱内に多量の尿を認め腎後性腎不全の診断にて泌尿器科に入院となった。カテーテル留置にてある程度は腎機能改善 (Cre: 5-6台) を認めたものの、一定以上には腎機能改善せず腎性腎不全が混在していると判断され、木沢記念病院へ紹介となった。木沢記念病院にて腎生検は行われなかったが腎後性腎不全と急性間質性腎炎の疑いでステロイド治療が開始され、当院内科へ逆紹介となっていた。2011年8月某日頃より呼吸苦がした。翌日様子をみていたら改善したため自宅で様子をみていた。翌々日朝2時頃急に呼吸苦が出現したため救急外来受診した。CTでは右肺広範な浸潤影あり、左もうっ血性所見あり。検査の間2時間程度で急速に呼吸状態の悪化を認め、呼吸管理と原因検索が必要と考えられ入院となった。

【既往歴】

骨髄炎 (20歳) 痔核 (20歳頃) アルコール性肝障害 (49歳) アルコール性膵炎 (49歳) 虫垂炎 (50歳頃) 鼠径ヘルニア (手術治療)

【内服】

プレドニン®30mg朝、タケプロン®OD15mg 1錠、TMP/SMX0.5錠朝、ザイロリック®100mg 1錠朝、アゼプチン®1mg 1錠夕[当院内科] プロレナール®5mg 6錠分3[当院眼科]

【アレルギー歴】 食物なし 薬物なし

【生活歴】

喫煙:20歳~20本/日×20年 最近禁煙を勧められ減少傾向

飲酒:50歳まで6~7合/日

【入院時身体所見】

身長156cm 体重56kg 体温36.8℃ 血圧150/90mmHg 心拍数110/分 SpO2: 100% (NPPV) 頸部リンパ節: 有意な腫脹なし 甲状腺: 触知せず 呼吸音: 明らかな副雑音聴取せず 心音: 整・雑音なし 腹部: 平坦・軟 腸蠕動音正常、自発痛・圧痛部位なし CVA叩打痛なし 下腿浮腫あり

【検査所見】

胸部Xp: CTR56.3% 右肺を中心に網状影

胸部CT: 右肺主体に浸潤影 スリガラス状態を認める 両側に胸水あり

血液検査: T-bil 0.4mg/dl TP 6.0g/dL Alb 2.7g/dL ZTT 11U ALP 404IU/L ChE 113IU/l AST 86 IU/l ALT 109 IU/L LDH 575U/l γ-GTP 103U/l CK 114U/l Fe 56 μg/dl Na 142mEq/l K 4.2mEq/l Cl 110mEq/l Ca 7.8mg/dL IP 6.4mg/dL BUN 86.6mg/dl Cre 4.93mg/dl e-GFR 9.9ml/min/l UA 7.5mg/dl T-cho 304mg/dL TG 92mg/dl HDL-cho 114mg/dl LDL計算 84mg/dl AMY 167U/l CRP 0.67mg/dl 血糖 111 mg/dl KL-6 233.4U/mL WBC 200×10²/μ RBC 354×10⁴/μ HGB 11.0g/dl HCT35.0%

MCV 98.9fl MCH 31.1pg MCHC 31.4% 血小板 $14.4 \times 10^4 / \mu$ 好塩基球0.0 好酸球0.0 好中球94.7 単球2.4 リンパ球2.9 イムノカード®マイコプラズマ (-) プロカルシトニン (-) BNP 1768.5pg/ml CMV10.11 (-) CニューモニエG1.53 (+) CニューモニエA1.21 (+) クリプトコッカス抗原 (-) β -Dグルカン19.0Pg/ml C-ANCA 10未満

[尿検査] 尿レジオネラ抗原 (-) 尿肺炎球菌抗原 (-) pH6.0 蛋白 (+) 糖 (-) ウロビリ(±) 潜血 (3+) ケトン体 (-) 赤血球100以上 白血球1~4

【入院後経過】

入院後NPPVで呼吸管理、ニカルジピンで血圧管理しPZFX、MEPMを開始した。入院時採血喀痰検査結果を参考に第5病日より抗生剤をCTRX、CPFXへ変更した。第9病日降圧薬をニカルジピン終了とし、アムロジン®、プロプレス®内服に変更した。その後炎症反応改善認めため第11病日CTRX、CPFXを終了とした。第19病日に左季肋部痛の訴えあり、胸部Xpにて左胸水の増加を認め、あわせて著名な白血球の減少を認めた(WBC:1200)。薬剤性の白血球減少を疑い、原因薬剤としてTMP/SMX、タケプロン®、ザイロリック®、アムロジン®、オルメテック®が考えられ第20病日より、TMP/SMX、タケプロン®、ザイロリック®を中止とした。白血球減少を伴った胸膜炎と考え同日よりMEPM、PZFX、ノイトロジン®開始した。第22病日高カリウム血症も出現したためアーガメイトゼリー®を内服開始し、オルメテック®も中止とした。血液疾患疑い第26病日骨髓穿刺施行し、骨髓中に顆粒球少ないが腫瘍性病変なく白血球減少の原因は不明であった(前回泌尿器科入院中慢性的な好酸球上昇を認め骨髓穿刺をおこなっていたが、異型細胞の増殖は認めず表面マーカーも腫瘍細胞の増生は認めず)。第27病日よりプロレナール®、アムロジン®も中止した。炎症反応は徐々に改善し胸水量も減少したが、一般的に薬剤性とした場合に回復してくるだろう期間が経過しても顆粒球の上昇を認めなかった。第39病日MEPM、PZFXを終了とし、自己免疫性疾患の可能性を考え(抗好中球抗体提出したが後に陰性であった)プレドニン®50mgに増量し、ノイトロジン®をグラン®に変更した。第41病日血液培養検査施行し再びMEPM開始した。第44病日より腎機能低下により薬剤が遷延している可能性を考慮し薬剤除去目的にて透析開始した。貧血増悪傾向示していたため第52病日よりネスプ開始した。全身状態は悪化なく経過していたが第40病日頃から徐々に消耗感が出現していた。第54病日よりMEPM以外のスペクトラム以外の病原菌を考えCPFX追加した。MEPMで改善傾向示さず、真菌感染も考え第55病日よりMEPMを中止とし、血液培養施行してDRPM、MCFGを開始した。いずれも効果に乏しく、第65病日より症状緩和の意味合いも含めプレドニン125mg開始した。同日14時30分急変し、15時39分死亡となった。原因として粘稠痰による気道閉塞が考えられた。

【臨床診断】 #1呼吸不全 #2腎不全 #3顆粒球減少症

【臨床上問題となった事項】

顆粒球減少の原因として薬剤性で正しかったのか

感染源は何であったのか

入院時の肺水腫は感染によるものだけでよいか

掻痒、好酸球増多と腎不全、さらに無顆粒球症との関連はあるのか

【病理解剖結果】

主剖検診断：

多臓器真菌感染症(おそらくアスペルギルス)、主気管、肺、脾、肝に真菌巣を形成、免疫抑制状態(ステロイド使用)

副病変：

- 1、粘稠痰・真菌塊による主気管閉塞
- 2、急性肺炎+真菌症、右胸膜炎(L250g, R340g)
- 3、尿細管壊死、間質性腎炎、慢性腎炎、両側水尿管・水腎症(L80g, R100g)

- 4、腔水症：左胸水（300m l、黄色透w）、腹水（200m l、黄色透明）、心嚢水（50m l、黄色透明）
- 5、心肥大（480 g）
- 6、多発性胃潰瘍
- 7、前立腺肥大
- 8、貧血、骨髓球系の抑制
- 9、脱水
- 10、帯状疱疹、全身皮膚の乾燥

【考察とまとめ】

本症例は肺炎の加療中に真菌の気道感染を起こしたか、または入院前からすでに真菌感染症となっており、約2ヶ月の経過で急速に症状が悪化し、真菌感染症による呼吸状態の悪化からの窒息が起きたと考えられる。また剖検結果から真菌はおそらくアスペルギルスである。入院経過から急速に状態が悪化したことから慢性壊死性肺アスペルギルス症とするよりは侵襲性アスペルギルス症の診断が適切であると思われる。侵襲性肺アスペルギルス症の発症リスクとしては、遷延する好中球減少症、臓器移植、長期間の高用量のステロイド、血液疾患などが挙げられている。本症例でもプレドニン使用しており免疫抑制状態であったことと、原因は不明であるが好中球減少症があったために、真菌感染症となったと思われる。真菌感染症となった時期は、入院前からか、入院中であったかは今となっては不明であるが、入院日の採血結果で β -Dグルカンが正常範囲内であったことから、入院時ではなく入院後に真菌感染症となったと思われる。診断の遅れとなった原因は β -Dグルカンが陰性であり、真菌感染症をはやくから除外しており、積極的に真菌感染症を疑わなかったことが考えられる。病理解剖の結果からは慢性腎不全のパターンとして間質性障害が主体であることが判明したが、その原因と好中球減少症との関連については解明に至らなかった。

【参考文献】

- 日呼吸会誌49（7）.2011.p496～p499
- 日呼吸会誌47（5）.2009.p399～p403
- 日呼吸会誌48（11）.2010.p842～p845
- 日呼吸誌2（1）.2013.p53～p57