

## 平成 25 年 第 1 回剖検検討会 (CPC)

症 例：顕微鏡的多発血管炎の経過中に急激に労作性呼吸困難をきたし、加療中に多発性脳梗塞をきたした一例

報告者：阪 哲彰 指導医：川上 剛, 牧谷 光晴

【症 例】 年齢60歳 男性 元喫茶店経営

【入院年月日】 2013年 2月某日

【死亡年月日】 入院第5日

【主 訴】 呼吸苦・湿性咳嗽・微熱

【現病歴】

2010年7月、持続する湿性咳嗽・微熱の持続により当院入院しP-ANCA陽性・抗核抗体陽性・IgG高値・腎生検にてANCA関連腎炎として矛盾しない所見を得たため、顕微鏡的多発血管炎の診断を受けた。2010年8月某日からプレドニン (PSL) 60mg/day+エンドキサン (CPA) 100mgの大量療法を施行されたが、施行中にステロイド精神病をきたしたためステロイド投与を維持量まで急いで減量した。その後2年間かけてPSL・CPA漸減し2012年9月某日 PSL投与終了しCPA50mgの隔日投与にて経過を観察されていたところであった。

2013年1月下旬から労作性呼吸苦と乾性咳嗽を自覚。様子を見るも症状憎悪傾向にありご家族が心配されたため 2月某日救急外来受診した。受診時PO<sub>2</sub>が36.3mmHgと著明な低酸素血症を認めたため入院加療となった。

【既往歴】 #1.顕微鏡的多発血管炎 ステロイド+CPA使用 #2.ステロイド精神病 須田病院入院歴あり #3.爪白癬

【内服】 パリエット10mg/ベイスン0.2mg/セレコックス錠100mg エンドキサン50mg(隔日)

【アレルギー】 なし

【入院時身体所見】

【Vital sign】

GCS：15 (E：4 V：5 M：6) 身長150cm 体重55kg 体温38.5℃ 血圧 120/70mmHg 脈拍 80/分 呼吸数 34/分 SpO<sub>2</sub>：80~92% (リザーバーマスク10L)

【system review】 嘔気 (-) 体動時呼吸困難強い 乾性咳嗽

【頭頸部】 瞳孔：右：5mm 左：5mm 眼球結膜充血・黄染なし 眼瞼結膜蒼白。

咽頭発赤・腫脹なし 口腔内乾燥・白苔なし 頸静脈怒張なし 頸部リンパ節腫脹・圧痛なし

【胸部】 心音：整 S1→S2→S3 (-) S4 (-) Hugh-Jones IV度 呼吸音：両側下肺野を中心にfine crackles

【腹部】 平坦・軟 腸蠕動音減弱 打診痛・圧痛なし

【四肢】 下腿浮腫なし・紫斑なし 感覚左右差 (-) 四肢末端：冷感さほどでない

【血液・尿検査所見】 KL-6・LDH上昇著明。WBC上昇はさほどではないがCRP上昇は著明で間質性肺炎急性増悪の存在を示唆する。

T-Bil 1.4mg/dl, TP 6.6 g/dl, Alb 3.2 g/dl, ALP 345IU/l, AST 23IU/l, ALT 14IU/l, LDH 660IU/l, γ-GTP 20IU/l, CK 299IU/l, Na 141mEq/l, K 4.0mEq/l, Cl 102mEq/l, BUN 40.0mg/dl, CRE 0.90mg/dl, CRP 27.33mg/dl, 血糖 177mg/dl, 乳酸 68.1mg/dl

白血球数 76×10<sup>2</sup>/ul, 赤血球数 301×10<sup>4</sup>/ul, Hb 10.1 g/dl, 血小板数 18.5×10<sup>4</sup>/ul, NEUT% 80.3%, PT-INR 1.10

尿検査 細菌 (-), 尿レジオネラ (-), 尿肺炎球 (-), PH 6.0 蛋白定性 (1+), 糖定性 (-), ウロビリ (+-), 潜血 (1+), ケトン体 (1+)

尿沈渣：赤血球 1~4/HPF 白血球 1~4/HPF 硝子円柱 1+：1~9 WF

喀痰培養：性状M2, Viridans Streptococcus Group 2+, Neisseria species 2+, Haemophilus parainfluenzae 1+, Staphylococcus aureus (not M) 極少, Enterobacteriaceae 極少, チールネルセン陰性 血液培養：明瞭な菌の発育なし

#### 【動脈血ガス】

Anion gap 開大した代謝性アシドーシスあり。

低酸素血症を認めるがCO<sub>2</sub>の貯留は過換気により代償されている。

pH：7.433 PCO<sub>2</sub>：25.6mmHg PO<sub>2</sub>：36.3mmHg HCO<sub>3</sub>：16.7mmol/l BE：-6.1

#### 【画像所見】

胸部Xp：CTR 56% CPA sharp 肺野の透過性は以前よりもあきらかに低い。胸腹部CT：全体的に間質性のスリガラス影あり、気管支拡張像を伴っている。右下肺野に蜂窩肺らしき病変あり。間質性の病変は比較的均一である。2011年CTでも軽度間質性の病変は散在されるが増悪傾向である。

#### 【臨床経過】

免疫抑制剤使用下での比較的重急性に発症した労作性呼吸困難・発熱であり、通常の非定型肺炎のほか、以前よりあった間質性病変からの急性増悪やニューモシスチス肺炎が鑑別として挙げられた。SpO<sub>2</sub>低下の進行は急激であり状況によっては人工呼吸管理が必要になることが初期の時点から予想された。

2013年2月某日入院後リザーバーマスク10L・MEPM 1g×3にて対応したところSpO<sub>2</sub> 96%まで改善した。

第2病日RR40台と頻呼吸、体動・会話・咳嗽時にSpO<sub>2</sub> 70%台まで低下するも安静時にSpO<sub>2</sub> 90%台を維持することができたため安静臥床にて対応した。

第3病日カリニPCR・CニューモニエIgG (ELISA)・CニューモニエIgA (ELISA)・p-ANCA・β-D-グルカン・CMV抗原C10、C11提出ののちGRNX・ST合剤の内服を開始した。12時頃RASS+3程度の不穏あり、診察上神経症状なく血液ガス上pCO<sub>2</sub> 31.9mmHg pO<sub>2</sub> 45.6mmHgと低酸素であったため低酸素による不穏と判断した。リザーバーマスク 15Lへ上昇させたところ不穏はRASS+1程度に治まった。18時の時点でpCO<sub>2</sub> 36.0mmHg pO<sub>2</sub> 85.4mmHgと換気は維持されていたもの呂律困難の残存あり。NIHSS：2点（言語不明瞭な呂律困難）であり脳梗塞の可能性を疑ってCT-MRI撮影検討したが体動強く安静な体位をとることが困難であり、鎮静を行えば呼吸抑制が起こることを危惧し経過観察とした。

第4病日 8時頃Xpにて右肺野の浸潤影の増強に加え、呂律困難・右口角の下垂・右上肢麻痺認め NIHSS：8点（右上肢下垂・言語不明瞭な呂律困難・右口角明らかに下垂）と神経症状の進行が認められた。体動は落ち着いていたためCT・MRI緊急で施行したところ、左小脳・左前頭葉・両側側頭葉をはじめとした多発性の脳梗塞を認めた。心原性脳塞栓症が疑われ心エコー施行するもAfなく、大動脈弁に全周性の高輝度領域を認める以外には有意な疣贅・心内血栓の描出はできなかった。MRA上血管像は保たれていたが既往の血管炎の存在を加味し血管炎の影響による多発性の動脈狭窄と判断し、抗血小板療法を開始した。これ以上の症状増悪があればステロイドパルスやNPPV導入などを考慮する必要が出てくると判断し御家族と話したところ、これ以上の呼吸状態増悪があってもステロイドパルス・NPPV装着・気管挿管までは行いたくないという結論となった。

第5病日2時ごろより呼吸苦・過換気強くなりSpO<sub>2</sub> 56%まで低下あり、60台から改善みられなくなった。動脈血液ガス分析上もPCO<sub>2</sub>：33.5mmHg PO<sub>2</sub>：63.6mmHgとやや低酸素認められたが上記のとおりNPPV装着・気管挿管は行わなかった。意識状態はまだ明瞭であったため緩和としての鎮静を行いながら経過を観察した。7時頃より努力呼吸から下顎呼吸へ変化しSpO<sub>2</sub>測定不能・HR・BP急激に低下した。7時38分 RR0となり HRもその後すぐに0となった。御家族全員到着ののち死亡判定行い8時40分死亡とした。

**【臨床診断】**

免疫抑制剤使用下での比較的亜急性に発症した労作性呼吸困難・発熱

→間質性肺炎急性増悪・急性肺炎・ニューモシスチス肺炎・サイトメガロ肺炎疑い

# 2.顕微鏡的多発血管炎 CPA50mg隔日

# 3.ステロイド精神病の既往

**【臨床上の疑問点】**

・加療中に突如多発性脳梗塞を来した原因が臨床上ははっきりしなかったが、病理学的に何か原因となるようなものが指摘されたか。

・急激な呼吸困難をきたした原因の同定は臨床検査上困難であったが、病理学的に病原体となるようなものが指摘されたか。

・エンドキサン使用下では細胞性免疫不全が起こりやすいとされているが、今回の間質性肺炎の原因は細胞性免疫不全による感染に励起されたものであったか。

**【病理解剖結果】**

主剖検診断：急性間質性肺炎 びまん性肺出血 肺硝子膜症 無気肺 気管支上皮扁平上皮化生 (L490g R730g)

副病変：

1. 諸臓器の多発性微小血栓 (心・肺・腎) ・凝固能亢進状態
2. 心肥大 (440g) ・大動脈弁疣贅 ・僧帽弁疣贅
3. 顕微鏡的多発血管炎 (ステロイド治療後) ・微小腎梗塞 ・両側腎膿胞 (L130g R130g)
4. 多発性脳梗塞 (1100g)
5. 両側副腎軽度委縮 (L5g R5g)
6. 膀胱点状出血
7. 貧血
8. 両側軽度胸水 (L50ml R50ml 黄色透明)

**【考察・まとめ】**

顕微鏡的多発血管炎の経過中に、間質性肺炎の急性増悪により労作性呼吸困難をきたし、加療中に多発性脳梗塞をきたした一例を研究した。本症例の直接の死因は急性間質性肺炎の増悪にともなう呼吸不全であることは明確であったが、増悪の引き金となった因子に関しては結局明瞭なものは特定できなかった。ただし肺への硝子膜形成・気管支上皮扁平上皮化生が至る部分で散見されていたことから慢性の経過をたどり徐々に肺の換気能が低下してきていたことが推測された。

間質性肺炎の原因としては一般的に特発性・ウイルス感染・腫瘍・膠原病・アレルギー・薬剤などが挙げられるとされる<sup>1)</sup>。今回の入院前の胸部CTを再度確認してみると少なからず間質性陰影は前から散見されていたようであり、顕微鏡的多発血管炎に合併したものと考えるのがもっとも自然であると思われる。しかし病理所見上顕微鏡的血管炎の炎症像は安定しており、各々独立して存在していたと考えても矛盾しない所見であった。

多発性脳梗塞を起こした主因として心臓の大動脈弁・僧帽弁への疣贅が同定できたが内容物として細菌塊というよりはフィブリンが主体であったこと、肺・心・腎・脳に血栓が多発していたことから急激に全身の凝固亢進があったものと思われた。原因を問わず間質性肺炎をはじめとした肺の線維化には病巣活動部位においてPDGF、IL-1 $\beta$ 、bFGF、TNFなどの炎症性サイトカインの産生が活性化しているとともにTGF- $\beta$ 1の産生が亢進していることが知られている<sup>2)</sup>。一般的に敗血症などの凝固能亢進性のDICではLPS、TNF、IL-1などの炎症性サイトカインの作用により単球・マクロファージの血管内皮から大量の組織因子が産生されることによって著しい凝固活性化をきたす状態になる<sup>3)</sup>。この2点を踏まえれば、本症例では臨床所見上や病理学的所見上明瞭な感染兆候を示唆する所見は得られなかったが、間質性肺炎の

急性増悪により、あるいは急性増悪を起こすより前に何らかの理由でサイトカインストームが起こり、敗血症性DICに近い凝固能亢進の状況が形成されたと考えられる。しかし脳梗塞を起こした時点での凝固能の亢進を示唆する検査所見が得られておらず、TAT・PIC等の検査項目の提出も行っていなかったためDICの診断基準を満たしていたかどうかは定かではなく、あくまで推測の域を出ない。

病態の進行が急激でありなかなか十分な検査・診断ができず、悪化を食い止めることができずに終わってしまったことが悔やまれてならない症例であった。

最後に初期研修の2年間で、剖検にて御遺体を提供してくださった御霊の方々とご遺族の方々に畏敬の念を表し、ご冥福をお祈りすることで結語とさせて頂きたい。

#### 【参考文献】

- 1) 間質性肺炎に関する診断と治療のガイドライン 日本呼吸器学会
- 2) Border, W.A, et al. Transforming growth factor- $\beta$  in tissue fibrosis. N Engl J Med 331:1286-1292, 1994
- 3) 血栓と止血の臨床 日本血栓止血学会 南江堂