

平成 26 年度第 4 回剖検検討会 (CPC)

症 例：細菌性胸膜炎の治療中に腎不全が進行した肝硬変の 1 例

報告者：熊谷 信利 指導医：川上 剛

【症例】78歳 女性

【入院年月日】2014年 2 月某日

【死亡年月日】入院第19日

【主治医】川上 剛

【主訴】倦怠感、胸水指摘

【現病歴】肝硬変(非B非C非アルコール原因不明)、糖尿病にて古川病院通院中であつた。アミノレバンも処方されていたが、あまり飲めておらず、入院 2 日前に嘔吐、水溶性下痢を認め、入院前日古川病院受診。胃腸炎として点滴を受けて、オゼックス、ビオフェルミンRの処方を受けた。入院当日朝に転倒、その後歩行困難となり、当院救急搬送となった。整形外科的には明らかな圧迫骨折は無いが、骨粗鬆症が著明であり、微小骨折の可能性のある程度で安静、経過観察の方針となった。その際の検査で、右側多量胸水、炎症反応を認められ、内科にて精査加療目的に入院となった。

【入院時現存症】

○肝硬変:HBs-Ag,HBs-Ab,HBc-Ab,HCV-Ab全て陰性、2009年 抗核抗体陰性、抗ミトコンドリア抗体陰性、抗平滑筋抗体40倍(基準値40倍未満)

○糖尿病:ネシーナ内服中

【既往歴】

○胃癌:1998年 9 月幽門側胃切除+胆摘術、BillrothI法再建 根治度A

○顔面痙攣:2004年 9 月ボトックス注射

○肝S6 肝細胞癌:2009年 4 月某日 生検で低分化HCCと診断、一週間後 TAIでリピオドール+エピルビシン使用、8 月某日 造影3PhaseCTにて消失を確認

○食道静脈瘤:2009年 4 月、2 週間後、5 月 EVL、6 月アルゴンプラズマレーザー焼却、

○両側大腿骨頸部骨折術後:人工骨頭置換右2012年 6 月、左2012年 9 月

【生活歴】アルコール歴なし 喫煙歴なし

【職業歴】製菓業→木材加工(つまようじなど)

【家族歴】特記すべきことなし

【アレルギー】特記すべき所見なし

【常用薬】①ウルソ 3.0g/分3、②アミノレバンEN 2包/分2、③タケプロンOD(15) 1T/朝④ラシックス(20) 1錠/朝、⑤ネシーナ(12.5) 1錠/朝

【入院時現症】身長:147cm、 体重:44.2kg、体温:37.3℃、脈拍:105/分(整)、血圧:123/78mmHg、結膜:貧血なし、黄疸なし、頸静脈怒脹:なし、頸部リンパ節:触れず 甲状腺:触れず、心音:雑音聴取せず、呼吸音:ラ音聴取せず、右呼吸音減弱、腹部:平坦、軟 下腿浮腫:なし、胸腰椎移行部正中叩打痛あり

<血液検査>T-Bil:2.7 mg/dl、TP :6.5 g/dl、A/G:0.5、Alb :2.2 g/dl、ALP :350IU/l、AST:50IU/l、ALT:28IU/l、LDH:278 IU/l、 γ -GTP:90 IU/l、CK:138IU/l、Na:136 mEq/l、K:2.5 mEq/l、Cl:100 mEq/l、Ca:8.1 mg/dl、BUN:30.7 mg/dl、CRE:0.82 mg/dl、e-GFR:51.0ml/min/l、AMY:39U/l、CRP:10.76 mg/dl、血糖:108 mg/dl、白血球数:99 X10²/ μ l、赤血球数:345 X10⁴/ μ l、HGB:10.8g/dl、HCT:30.8%、MCV:89.3 fl、MCH:31.3 pg、MCHC:35.1 %、血小板数:5.2 X10⁴/ μ l、BASO%:0.0 %、BASO#:0X10²/ μ l、EOSINO%:0.0%、EOSINO#:0 X10²/ μ l、NEUT%:89.5 %、NEUT#:88X10²/ μ l、MONO%:3.9%、MONO#:4X10²/ μ l、LYMPH%:6.6 %、LYMPH#:7X10²/ μ l、PT秒:17.9 秒、PT%: 47.0%、PT INR: 1.47、APTT秒:39.7 秒、A1C :5.6%、PIVKA2(E :67mAU/ml、TPHA:-、HBs-Ag-、HCV-Ab-

<血液ガス>pH:7.546、PCO₂:27.8mmHg、PO₂:55.4mmHg、HCO₃:23.5mmol/l、BE:1.5mmol/l、O₂SAT:92.7%

<尿検査>PH:6.0、蛋白定性:(1+)、糖定性:(1+)、参考値:100 mg/dl、ウビリ:(1+)、潜血:(-)、外ン体:(1+)、ビリビン:(-)、比重:1.031、色調:YELLOW、混濁:-、赤血球:1~4/HPF、白血球:1~4 HPF、扁平上皮:5~9/ HPF、硝子円柱:1~9/WF 1+、細菌:(-)、尿細管上皮:1~4/HPF、

<胸水>外観:黄色混濁調、胸水多核:7951 / μ l、胸水単核:1224/ μ l、胸水RBC:4000 / μ l。胸水PH:7.2、胸水比重:1.017、胸水TP:1.9 g/dl、胸水糖:105 mg/dl、胸水LDH:187IU/L、胸水AMY:21 U/l、胸水CEA:1.1 ng/ml、胸水SCC:0.9 ng/ml、胸水CA19:2.0 U/ml、ADA胸水:12.1 U/l

<心電図>HR102 洞性頻脈 肢誘導低電位、<胸部Xp>大量胸水

<胸腹部CT>腰椎、仙骨、腸骨:骨折なし、骨粗鬆症はある 右大量胸水、下葉の圧排あり 肝萎縮、S3境界比較的鮮明なLDA、S4境界不鮮明なLDAあり、腹水少量あり 左胸水はない

【入院後経過】入院時の胸水所見より細菌性胸膜炎が第一に疑われた。重症感染症としてMEPM 0.5g×3開始した。第2病日、右第7肋間中腋窩線から、22Frダブルルーメントロッカーカテーテルを挿入。持続吸引にて排液とした。電解質補正のためラシックスを中止し、アルダクトン内服開始、ネシーナ、タケプロン、ウルソ、アミノレバンENの内服を継続とした。入院後、38℃台の発熱が見られたが、第5病日頃には消失した。ロッカーカテーテルの黄色混濁調の排液は1000~2000ml日続いた。食事はきざみ菜を3割~10割程度摂取していたがアミノレバンENは飲めず、第6病日にはアミノレバン500ml/日の点滴静注を開始した。第8病日にほとんど経口摂取が出来なくなり、CRPは3.01mg/dlと低下傾向にあったが、WBCは18100/ μ lと改善しなかった。またNa:120mEq/l、K:5.8mEq/l、BUN:101.8mg/dl、Cr:0.99mg/dlとBUN/Cr高値が見られた。内服アルダクトンAは中止とした。ロッカーカテーテルからの排液は1000ml/以上続いており、こちらからの水分、ナトリウム分喪失によるものと考え、生理食塩水500mlの負荷を開始した。第10病日から、血糖測定を開始したが、初回から496mg/dlと高値であり、レギュラーインスリン4単位をその場で使用し、同夜からは超持効型インスリン(トレシーバ)4単位から開始した。この頃から食事がほとんど取れなかったが、血糖300台が続き、徐々にトレシーバ増量とした。第13病日、カリウム6.7mEq/lとなり、レギュラーインスリン6単位を生食内に混注したが、カリウム、血糖共あまり下がらず。末梢ルート確保も困難となった。第14病日、右内頸静脈から中心静脈カテーテルを留置、持続補液は生食500ml+アミノレバン1000mlとした。第15日、アニオンギャップ開大のない代謝性アシドーシスを認め、カリウム排泄低下による高カリウム血症を併せて考え、腎尿細管性アシドーシスIV型、原因としては間質性腎炎、糖尿病性腎症、アルダクトンAの作用の遷延などを考えた。ロッカーカテーテルからの排液が清澄となり、700ml/日程度の排液はあったがMEPMを中止とした。また、アシドーシスにたいして、メイロンを適宜使用した。入院第17病日には意識レベル低下、経口摂取も全く困難となった。採血上は脱水が疑われ、アミノレバン1000ml+生食1000ml+ソルデム1500mlを負荷したが、同日尿量430ml/日と低下。また前日まで300mg/dl台であった血糖が、同日には90mg/dl台となり、前日まで12単位のトレシーバを同日は6単位とした。第18病日には朝血糖22mg/dlとなり、10%TZ1500ml+生食500ml+アミノレバン1000mlとしたが、血圧が60mmHg台と低下。急速に尿が出なくなり、顔面の浮腫が目立つようになった。御家族と相談し、積極的な治療を断念し、補液を10%TZ500ml+アミノレバン500mlに減量した。低血圧、無尿状態が遷延し、第19病日23時48分逝去された。御家族の承諾を得て、病理解剖を施行した。

【臨床上問題となった事項】

- ①急速に進んだ腎不全と先行した代謝性アシドーシス、高カリウム血症の原因
- ②初日の胸水試験穿刺で、糖低下がなく、胸水培養でも起因菌は同定できず。前医でTFLXの先行投与があったためと考えたが、細菌性以外に考えられる胸膜炎の要因はあるか。
- ③生前各種検査にて不明であった肝硬変の原因。

肉眼的主要所見は肝硬変、最終診断:腎尿細管性アシドーシスによる急性腎不全

【主剖検診断】**【異時性三重癌】**

- 1、胃癌術後(1998年)、幽門側胃切除術、Billroth-I法再建+胆嚢摘出、根治度A、転移なし
- 2、肝細胞癌(2009年)、低分化、S6、(リピオドール+エピルピシン注入塞栓術)、転移なし
- 3、胆管嚢胞腺癌(左葉、S2)、転移なし

【副病変】

- 1、急性尿細管障害、(脱水)、(R100、L80g)
- 2、DIC(肺・腎の微小血栓)
- 3、肝硬変、門脈血栓(750g)
- 4、急性膵炎、膵導管過形成、ラ氏島障害(糖尿病)(150g)
- 5、巣状心筋障害(陳旧性心筋炎疑い)(300g)
- 6、左肺上葉真菌症(アスペルギルス)(R210、L220g)
- 7、右側胸水、トロツカー持続吸引状態
- 8、びまん性大腸出血(虚血性大腸炎)
- 9、十二指腸びらん
- 10、食道びらん、急性食道炎
- 11、慢性膀胱炎
- 12、慢性甲状腺炎
- 13、脾腫(180g)
- 14、右頸部中心静脈栄養カテーテル留置
- 15、大動脈粥状硬化症
- 16、両前腕皮下出血
- 17、両側大腿骨骨頭置換術後

【考察とまとめ】

以下考察をまとめる。まず、生前の検査にて確定診断を得られていない肝硬変について、抗平滑筋抗体が40倍であるため自己免疫性肝炎の可能性はあげられる。自己免疫性肝炎の臨床経過は軽症から重症まで多様であり、経過から判断することは難しい。また病理学的な所見の鑑別についてもすでに肝硬変に至っているため困難とのことであった。診断基準からは抗 γ グロブリン血症、特にIgG>2g/dlであればより強く疑うことはできる。本症例の主病態とは異なるため測定していないが、生前に追加できる検査として診断に有用であったと考えられる。

胸水については病理検査、臨床状況より細菌感染症が示唆されている。今回の症例ではlight基準に則して滲出性胸水と判断している。Lightの基準は25%の漏出性胸水を滲出液と誤認する可能性があり、今回の症例の場合、背景に肝硬変を認めるため、漏出性胸水であった可能性も否定できない。肝硬変で腹水を呈する患者の約5%に胸水をみとめる。主な機序としては横隔膜の小孔を通して胸腔内に直接移動することである。また診断のつかない胸水患者の鑑別診断で最もよく見落とされる疾患として肺塞栓症があげられる。本症例において入院時PT-INR、血小板数よりDIC傾向を認めている状態であったため鑑別として挙げる必要はある。またウイルス感染に伴う二次性胸水も原因不明の滲出性胸水の原因と考えられている。滲出性胸水の約20%では確定診断がつかず、これらの胸水は自然軽快する。臨床上的可能性としては滲出性胸水であれば、細菌性胸膜炎が最も疑わしく、漏出性胸水であれば肝硬変による胸水と考えられる。

急速に進行した腎不全と代謝性アシドーシス、高カリウム血症に関しては、第8病日の血液検査上、急激な変化を認めたためこの時から進行していったと考えられる。アニオンギャップ正常のアシドーシスとして尿細管性アシドーシスが考えられ、さらに高カリウム血症をきたしていることから、4型尿細管性アシドーシスが考えられる。4型尿細管性アシドーシスはアルドステロン欠損もしくはアルドステロン不応

答性に起因する。また、カリウム、酸の排泄障害による、GFRの減少とは不釣り合いな高カリウム血症をきたす。原因としては原発性副腎不全、低レニン性低アルドステロン症、慢性尿細管間質性腎炎、糖尿病性腎症、閉塞性尿路疾患、薬剤（NSAIDs、ACE阻害薬、カリウム保持性利尿薬など）などがあげられる。本症例では糖尿病腎症、アルダクトンの使用歴があるためこれらが原因であった可能性がある。

病理結果より本症例の直接死因として脱水による尿細管障害とDICがあげられている。また胸水、心筋障害の原因として細菌感染が示唆されている。主となる病態は細菌感染であると考えられ、本症例のように原因菌が同定できない状態は治療を非常に困難にするため、繰り返し培養を提出しできる限り原因菌を同定し感受性を確認することが重要である。

今回の症例は非常に複雑な病態であり、病態をすべて一元的に説明することは非常に困難であり、さまざまな可能性が考えられた。複雑な病態について考える臨床的なアプローチは非常に重要な能力であり、今後も一つ一つの症例に対して深く考察することの重要性を学んだ。

【参考文献】

ハリソン内科学第4版、2239-2242、1886-1888、308-311

自己免疫性肝炎(AIH)診療ガイドライン、2013、P11