

CPC

平成17年第12回埼玉医科大学臨床病理検討会(CPC)

平成17年7月26日 於 埼玉医科大学第五講堂

感冒様症状で発症し、急激な経過を辿った1症例

出題 症例呈示担当：萩原 由貴（研修医2年）

病理担当：茅野 秀一（病理学教室）

指定発言A：金沢 実（呼吸器内科）

指定発言B：前崎 繁文（感染症科）

司会・まとめ：鈴木 洋通（腎臓内科）

症例呈示

症例：50歳代、男性

主訴：無尿、低血圧

現病歴：当科入院7日前に38℃以上の発熱と全身倦怠感が出現し、5日前にA病院を受診した。感冒と診断され、内服薬を処方され、35℃台まで解熱したが3日前の朝39.8℃まで再び熱発し、嘔吐・下痢も出現したためB病院を受診し入院した。同院にて点滴加療したが乏尿であり、BUN/Cr：46.1/3.27から59.0/6.47と腎機能の増悪、血圧81/49mmHgと低下を認め、当院に転院となった。

既往歴：30歳時ネフローゼ症候群にて入院歴あり。その後入院1年前の健診まで一度も蛋白尿を指摘されたことはなかった。50歳時右白内障。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：ベトナムより帰化。化学系企業に勤務。

入院時身体所見：身長164cm、体重57.5kg、体温38.5℃、心拍数86回/分・整、呼吸数20回/分、血圧81/49mmHg、眼瞼結膜：貧血なし、眼球結膜：黄染なし、頸部表在リンパ節：触知せず、胸部・腹部：異常所見なし、四肢：浮腫なし、神経学的所見：明らかな異常認めず。

入院時血液検査所見：WBC 20970/μl（好中球95.7%、リンパ球2.5%、単球1.4%、好酸球0.2%、好塩基球0.1%）、RBC 380万/μl、Hb1 1.1g/dl、Ht 32.5%、MCV 85.5fl、MCH 29.2pg、MCHC 34.2g/dl、Plt 17万/μl、AST 40IU/l、ALT 42IU/l、LDH 302IU/l、T.Bil 0.5mg/dl、

D.Bil 0.2mg/dl、TP 4.1g/dl、Alb 1.5g/dl、BUN 67mg/dl、Cr 7.26mg/dl、UA 10.8mg/dl、Na 134mEq/l、K 3.6mEq/l、Cl 98mEq/l、Ca 5.8mg/dl、P 4.0mg/dl、T.cho 161mg/dl、CK 88IU/l、CRP 30.14mg/dl、PT時間16.4秒、PT% 63%、INR 1.40、APTT 50.2秒、IgG 616mg/dl、IgA 386mg/dl、IgM 57mg/dl、C3 78mg/dl、C4 37mg/dl、抗核抗体（-）、リウマチ因子（-）、C-ANCA（-）、MPO-ANCA（-）、抗GBM抗体（-）、TPHA（-）、HCV-Ab（-）、HBs-Ag（-）、HIV（-）。

BGA(nasalO₂ 2l/min)：pH 7.47、PaCO₂ 25.1mmHg、PaO₂ 86.5mmHg、HCO₃ 18.8mEq/l。尿検査：比重1.028、PH 6.0、蛋白（3+）、糖（-）、潜血（2+）。胸部レントゲン：両側肺うっ血（+）、両側胸水（+）、CTR 66.6%。心電図：洞調律、HR 121回/分、ST変化（-）。心エコー：LV wall motion normal、LVEF 71%、LVDD/Ds 52/31mm、LVH（+）、IVST/PWT 13/13mm、valve：AR trace、MR trace、心嚢水（-）。腹部エコー：胆嚢内胆砂様エコー、腎臓両側11cm大。

入院後経過：急性腎不全、血圧低下に対し持続透析を開始。また、肺炎の合併を認めたため、CTM、GMにて加療した。炎症反応は低下したが、第8病日より再度CRPの上昇を認め、MEPM、VCMを開始し喀痰よりカンジダが培養され、血中カンジダ抗原も陽性となったためFLCZを開始した。同時期より意識障害、血小板減少、末梢血への破碎赤血球の出現を認めたためTTPを疑い、血漿交換を40単位3日間行った。軽度の意識障害の改善は認めたが、腎機能の改善はなく透析離脱はできなかった。第21病日より抗生物質をPZFX

に変更したが、胸部レントゲン上、肺炎像は更に悪化し、第28病日よりメチルプレドニゾロン500 mgのパルス療法を3日間行った。一時的に炎症反応、呼吸不全の改善を認めたが、その後炎症反応の再上昇があり β -Dグルカンも600以上と上昇したため、真菌感染症を疑い第34病日よりFLCZを追加した。しかし、呼吸不全は進行し第40病日永眠された。

経過中の各種培養では、入院後より喀痰・尿・糞便よりエンテロコッカス及びカンジダが培養され、第40病日の喀痰からはアスペルギルスが培養された。血液培養、IVHカテーテル・透析用ダブルルーメンカテーテル先端からは一度も菌は検出されていなかった。

病 理

剖検時に最も顕著であったのは肺の重量増加(左650 g, 右540 g)と含氣の低下と、胃から直腸に及ぶ消化管粘膜のビランで、血性内容を伴っていた。アメバ感染や腸管出血性大腸菌感染症などが肉眼的に疑われた。しかし、組織学的には肺および腸管壁の血管内、腹膜表面に無数のアスペルギルス塊を認めた(図1, 2)。肺は硝子膜の形成、器質化肺炎像を伴っていたが、空洞形成は認められなかった。腸壁では真菌塞栓の部位に一致して虚血性変化が分布していた。以上から侵襲性アスペルギルス症と考えられた。肝、腎などの他臓器には明らかなアスペルギルスの増殖は確認出来なかった。腎糸球体には微小血栓を有するものが少数認められ(図3)、間質には浮腫と炎症性細胞浸潤を認めたが、尿細管上皮の核の消失や変性壊死は軽度で部分的に認められるのみであった。

臨床的に感冒様症状が消化器症状に先行していることから、肺に生じた侵襲性アスペルギルス症が消化管および腹膜へと進展したものと考えられた。肝、腎の組織像はそれぞれ重篤な感染とこれに伴う急性腎不全治療後の所見として矛盾のないものと考えられた。

剖検診断

主病変 侵襲性アスペルギルス症

副病変 1. 急性腎不全(HUS)透析後状態(糸球体微小血栓、間質浮腫と細胞浸潤), 2. 血球貪食症(骨髄、脾), 3. 肝小葉中心性壊死+類洞の白血球動員, 4. 出血傾向(左腸腰筋、精巣など), 5. 右心室肥大+拡張(330 g)

指定発言A

胸部画像所見の経過を参考にして、肺病変に関する鑑別診断を行なう。入院時の胸部レントゲン写真では、右下肺野に浸潤影が疑われたが、確定的な所見ではない。入院の7日前から発熱、入院時にみられた白血球数や好中球増加、CRP増加などから上気道炎に引き続いた細菌性気管支炎はあったと思われるが、肺炎とはいえないかった。但し、急性腎不全に伴う肺うつ血

はあったと考えられる。第8病日の胸部レントゲン写真でも明らかな肺炎像はみられなかった。

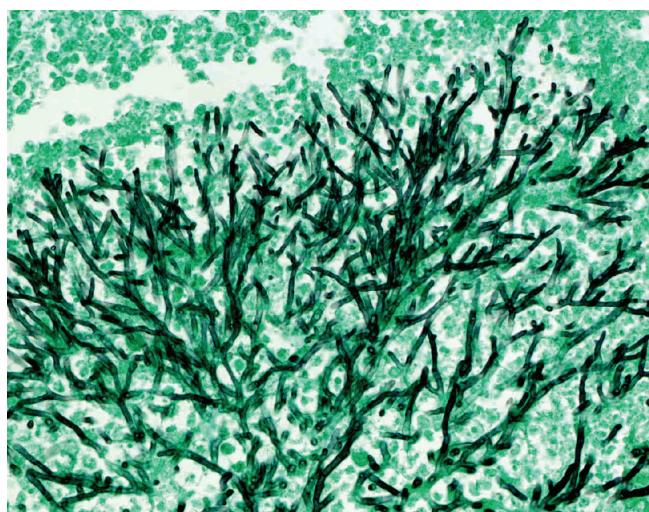


図1. ゲロコット染色。

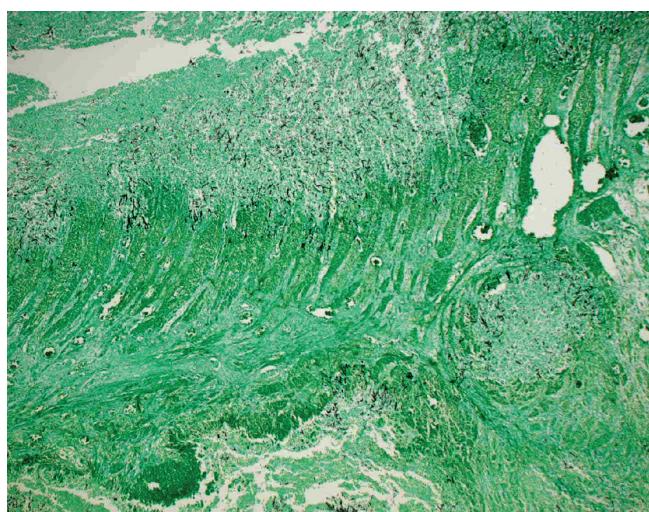


図2. ゲロコット染色。

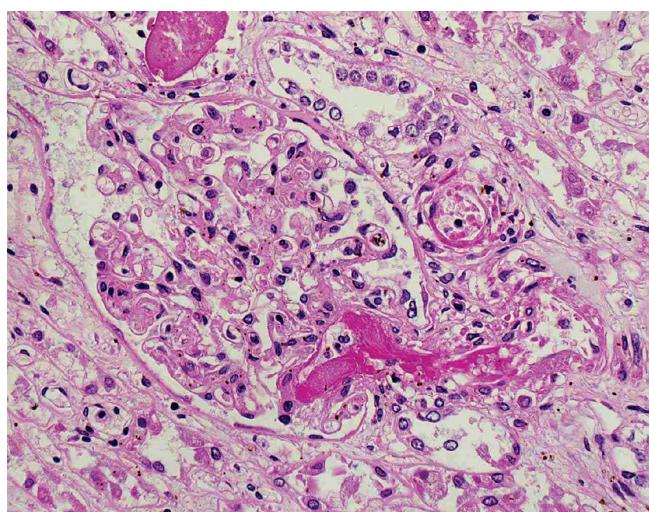


図3.

第14病日には、両側性で上肺野優位の浸潤影が出現した。心拡大ではなく、急性呼吸促迫症候群(ARDS)病態を疑う。左右対称性陰影であることから肺外性の肺傷害刺激がまず考えられ、敗血症、ショック、輸液過剰などが疑われる。また肺性の病態も否定できず、重症肺感染症、誤嚥などが疑われる。さらにいわゆる肺腎症候群を呈したことから、顕微鏡的多発血管炎、Wegener肉芽腫症、Goodpasture症候群などに伴う肺胞出血も鑑別になるが、血痰・喀血のないこと、ANCAや抗GBM抗体などの上昇のないことから否定してよいと思われる。従ってこれらの原因の中では敗血症が最も疑われるが、抗菌薬投与中で細菌の検出はなく、また血中のエンドトキシンも検出されず、確定診断には至らない。

第24病日にはCTが撮られた。この時点では陰影は斑状で不均一になり、提示された写真ではエアーブロンコグラムを中心とした気道中心性分布を示す箇所もあり、二次性の感染症の合併が疑われる。死亡直前には β -Dグルカンの増加があり、日和見感染症としての真菌感染症が起こったことが推定される。

指定発言B

今回の症例に関しては最終的に剖検の結果からは侵襲性アスペルギルス症であったが、臨床経過からは発症の段階からアスペルギルス感染症がどれほど関与していたかは若干疑問がある。最終的にはステロイド投与と患者の全身状態の悪化などの免疫不全状態がアスペルギルス感染症を発症させた要因と考えられるが、発症時の発熱や炎症反応の結果からは、一般的には細菌感染症(劇症型A群溶連菌感染症など)が最も考えやすいと思われる。また、発症時に胸部レントゲン写真からも明らかな肺炎像は認められず、その点から呼吸器感染症から全身に播種するアスペルギルス症は発症時に存在したとは考えにくいと思われる。また、 β -Dグルカンなどの血清診断も発症時は陰性であることから他の感染症を疑う。最終的には侵襲性アスペルギルス症が発症しているが、腸管への播種と発症時の消化器症状の因果関係はないものと思われる。大量のス

テロイド薬で治療中の日和見感染症としてはカリニ肺炎、サイトメガロ感染症、肺アルペルギルス症などを考え、また肺アスペルギルス症の診断には血清中のアスペルギルス抗原の測定が有用であり、治療にはアムホテリシンBやミカファンギンなどの抗真菌薬の投与が有効と考えられる。

まとめ

本症例は50歳代の健常男子が入院7日前に38°C以上の発熱と全身倦怠感が出現し、その後感冒薬の投与にて一時期熱が引いたが再度高熱が下痢、嘔吐とともに出現し他院に入院した。その時にもうすでにクレアチニンが3.27 mg/dLと上昇し入院時にはさらに上昇し6.47 mg/dLであり、血圧も81/49 mmHgとショック状態であった。過去の既往としては30歳の時にネフローゼ症候群といわれているが、これは本人がベトナム出身者であり、正確な医療情報と既往歴は得られていない。

本症例はまず3つの大きな問題点があげられる。一つはこの急性腎不全の原因がいかなるものによるのか、一つはその後続発した肺炎に対する化学療法が適切であったのか、最後に直接の死因となるような肺病変は何であったのかに分けられると思われる。そこで第一にこの急性腎不全の原因というものを考えてみたい。

急性腎不全はよく知られているように腎前性、腎後性、腎性に分けられるが、本症例では腎性もしくは腎前性が疑われる。すなわち、血圧が低くショック状態で、長期に下痢が長く続いており、入院中にアルブミンが1.2 mg/dLであった。さらに、その前に感冒薬なども投与されていることから、おそらく腎前性、あるいは腎性と2つの要素が合併すると考えられる。これはしばしば臨床ではあり得ることであるが、そういう状況で恐らく急性腎不全に陥ったのではないかと考えられる。そしてそのような急性腎不全状態に肺炎を発症している。肺炎およびその後の感染症の治療に関しては指定発言のとおりである。