

IV. CPC報告

IV. 3 CPC報告 (2015年4月～2016年3月) (西神戸医療センター)

第1回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：終末期に形質転換をきたした濾胞性リンパ腫の1例
2. 診療科、主治医・受持医：免疫血液内科 田中 淳
田中康博
3. CPC開催日：2015年7月27日
4. 発表者：臨床側 (田中 淳)
病理側 (橋本公夫)
5. 患者：73歳、男性
6. 臨床診断：濾胞性リンパ腫
7. 剖検診断：悪性リンパ腫
8. 臨床情報：

1) 現病歴

2008年6月に鼠径リンパ節生検で濾胞性リンパ腫 (grade2) と診断されたが、無治療で経過観察の方針となった。

2010年6月に腹部膨満感が出現したため、下記治療を開始した。

2010年7月 R-CHOP 6コース →PR
2011年8月 R-Benda 6コース →PR
2012年8月 R単独 6コース+ゼヴァリン →PR
2013年6月 R-Benda 6コース
2014年4月 血清sIL-2R上昇傾向
2014年6月 末梢血中に異常細胞が出現

2014年7月6日頃より腹部膨満感が出現し、増悪傾向であったため7月15日受診。エコー、CTにて著明な腹水を認め、腹水コントロールおよび化学療法目的に同日入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】糖尿病、左側腹部脂肪腫

【内服薬】トリメトプリム・スルファメトキサゾール配合顆粒 (1g) 1包、パラシクロピル (500mg) 1錠、ランソプラゾール (15mg) 1錠、アロプリノール (100mg) 1錠、乳酸菌製剤3錠、プロチゾラム (0.25mg) 1錠、ミグリトール (50mg) 3錠、グリメピリド (1mg) 2錠

3) 診療所見

身長158.5cm, 体重59kg, 体温37.2℃,
血圧132/64, 脈拍数106, SpO2 95%.
眼瞼結膜：貧血なし
呼吸音・心音：異常なし

腹部：軟、膨満あり、肝脾触知せず

四肢：浮腫なし、皮疹なし、表在リンパ節触知せず

4) 主な検査データ

WBC 4300/μL (Neut 23.0%, Lymph 25.0%, Mono 20.0%, Aty 4.0%, other 27.0%), Hb 10.7g/dL, Plt 3.7x10⁴/μL, Ret 8%, CRP 9.4mg/dL, TP 4.6g/dL, Alb 2.8g/dL, T-Bil 1.0mg/dL, AST 80IU/L, ALT 19IU/L, γ GTP 115IU/L, LDH 1173IU/L, CK 18IU/L, BUN 22mg/dL, Cre 1.04mg/dL, Na 130mEq/L, K 5.4 mEq/L, Ca 7.7mg/dL, P 3.8mg/dL, PT-INR 1.0, APTT 30.3sec, Fib 206mg/dL, D-dimer 5.22μg/mL, IgG 383mg/dL, IgA 19mg/dL, IgM 4mg/dL, sIL-2R 14500U/mL

5) 画像診断所見

【腹部超音波検査】腹腔内リンパ節腫脹を多数認める。腹水貯留あり。肝S5,6,7,8区域に低エコーの腫瘤を認める。脾腫あり。胆石あり。

【2008年リンパ節生検】CD20陽性、t (14;18) 遺伝子変異98.3% 陽性

【今回の骨髓生検】淡明な核を持ち核小体が明瞭な大型細胞が認められる。フローサイトメトリーにてCD20 0.0%, CD30 80.3%, CD138 64.6%。FISH法にてt(14;18) IGH/BCL2融合シグナルを69.1%に認める。

6) 経過・治療

腹水貯留に対してフロセミド20mg/day div、発熱に対しDEX 7.6mg/day divを開始した。第11病日の血液検査にて汎血球減少、ALP/LDHの急激な上昇を認め、腹部症状も増悪傾向であったため、化学療法施行は困難と判断され、家族・本人と相談した結果、Best Supportive Careの方針となった。第13病日に40℃台の発熱と血痰が出現し、次第にSpO2低下、血圧低下を呈した。血圧は昇圧薬や輸液にも反応なく、徐々に脈拍数も低下し、同日21時09分に永眠された。

7) 手術所見：

手術施行せず

8) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

悪性リンパ腫の形質転換の有無。肺胞出血の検索

9. 剖検情報:

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】

悪性リンパ腫

<浸潤>肝臓、脾臓、腎臓、膀胱、骨髄、リンパ節 (全身)

【関連病変】

胸水貯留 (両側: 150mL)、腹水貯留 (200mL)
全身貧血

【副病変】

1. 房室結節の石灰化
2. S状結腸低異型度管状腺腫
3. 出血 (肺)

【死因】

悪性リンパ腫再燃

2) 担当病理医: 橋本公夫

3) 病理医からのコメント

大型の軽度多形性が見られる核胞体比の高い大型のリンパ球の浸潤が、全身の腫大したリンパ節、肝臓、脾臓、左腎臓、膀胱漿膜下、骨髄に認められた。死亡直前のLDH、ALP上昇は肝門脈域への浸潤によるものと考えられる。骨髄では広範な出血および壊死を伴っており、死亡直前の発熱の原因とも考えられた。大型のリンパ球はCD20(-), CD10(-), bcl-2(+/-), bcl-6(-/+), CD3(-), CD30(+), Alk(-), Granzyme B(-), TIA(-), EBER(-)である。初診時(2008年7月)の鼠径リンパ節生検では、異型リンパ球は小型でCD20(+), CD10(+), bcl-2(+), bcl-6(+), CD30(-)であり、死亡直前の骨髄穿刺及び解剖時に認めた異型リンパ球とは形態・細胞表面抗原いずれも異なっているため、濾胞性リンパ腫の形質転換が起きたと考えられた。最終死因としては悪性リンパ腫の進行、および左右肺下葉の肺胞出血に伴う呼吸不全と考えられた。

10. 考察:

終末期に形質転換およびCD20陰性化を認めた濾胞性リンパ腫 (FL) の一例を経験した。

FLは診断が得られても、grade 1~2であれば臨床経過は非常に緩徐であり、短期的な生命予後は問題とならない。Brice Pらの報告では、①B症状 ②腫瘍径>7cm ③腫瘍径>3cmかつ≥3個 ④脾腫 ⑤圧迫症状 ⑥胸水 ⑦リンパ球25000/μL ⑧Neut<1000/μLまたはPlt<10万/μLの8項目をいずれも満たさない (=low tumor burden. 1項目でもあればhigh) 症例におい

て、watchful waiting (WW) 群、IFN-α 2b投与群、prednimustine内服治療群の3群で比較して全生存率(OS)に差は認められず (Brice P, et al. J Clin Oncol. 1997; 15: 1110-1117)、rituximabによる早期治療介入もOSの延長は認めなかった (Ardeshtna KM, et al. Lancet Oncol. 2014; 15: 424-435)。こうした結果から、FLではhigh tumor burdenと判定されるまでWWとする方針が通常とられ、本症例において初診時の時点でWWとしたことはこれに矛盾しない。またこの他に、①年齢>60歳 ②stage III ③リンパ節病変>4個 ④Hb<12g/dl ⑤LDH>正常上限の5項目からなるfollicular lymphoma international prognostic index (FLIPI)で2項目以上 (intermediate/high) を満たすことも治療開始の基準となりうる。

FLの形質転換は年間3%に認められ、診断から何年経っていても発生することがある (Link BK, et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 3272)。濾胞性リンパ腫以外のindolentな悪性リンパ腫 (小リンパ球性リンパ腫や辺縁帯リンパ腫など) でも形質転換はきたしうる。形質転換を来したとしても、ほとんどの場合元の悪性リンパ腫との関連が認められ、本症例のようにIGH/BCL2転座があるFLでは、形質転換後もそれが保たれていることが多い (Lestou VS, et al. Br J Haematol. 2003; 122: 745)。形質転換と診断された後の予後の中央値は50ヶ月で、特に初期治療に反応しない例では8~11ヶ月と予後不良である。

CD20陰転化はリツキシマブ使用後の27%に認められる (Maeshima AM, et al. Cancer Sci. 2009; 100: 54-61)。投与後早期再発例が多く、再発までの期間の中央値は3~5ヶ月とされる (Maeshima AM, et al. Am J Surg Pathol. 2013; 37: 563-570)。節外病変を伴うものが多くリツキシマブ抵抗性となり、予後は比較的不良である (Hiraga J, et al. Blood. 2009; 113: 4885-4893)。抵抗性の機序としては、11q12染色体の欠失によるCD20遺伝子の欠失 (Nakamaki, et al. Eur J of Haematology. 2012; 89: 350-355) など様々な機序が提唱されているが確立されていない。

第2回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ: ARDSの一剖検例
2. 診療科、主治医・受持医: 呼吸器内科 濱場千夏
中野貴之
3. CPC開催日: 2015年9月7日
4. 発表者: 臨床側 (濱場千夏)
病理側 (橋本公夫)

5. 患者：66歳、男性
6. 臨床診断：カリニ肺炎
7. 剖検診断：びまん性肺胞障害
8. 臨床情報：

1) 現病歴

慢性腎不全・関節リウマチに対して加療中であった。MTX 8mg/weekおよびSASP 1000mg/dayで関節症状は安定していたが、血小板減少のためMTXを減量し、2014年6月末で中止された。

以前から咳嗽は自覚しており、6月から増悪傾向にあったが、7月27日にさらに呼吸困難感を生じ、30日朝には歩行困難となったため当院呼吸器内科を受診した。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】2型糖尿病、慢性腎不全、前立腺肥大症、高尿酸血症

【家族歴】特記事項なし

【生活歴】喫煙：20本/day x 46年間（20歳～現在）、飲酒2合/day、アレルギー：特記事項なし

【内服薬】サラゾスファピリジン、メトトレキサート、メトホルミン塩酸塩、グリメピリド、クレメジン細粒、アロプリノール、フオリアミン、ナフトビジル

3) 診療所見

身長：約170cm 体重：約80kg BMI：27.7

意識清明 体温37.6度 脈拍86/分 血圧117/64mmHg

呼吸数27/分

SpO₂ 90%（室内気下）→96%（リザーバーマスク15L/分）

眼瞼結膜：蒼白なし 眼球結膜：黄染なし

口腔内：乾燥あり、明らかな汚染なし

頸部：頸静脈怒張、頸部リンパ節腫大、圧痛なし

呼吸音：両側胸部で吸気時にfine crackle聴取

心音：整、IIP音亢進なし、雑音なし

腹部：平坦、軟、圧痛なし、手術痕なし、腸蠕動音良好

四肢：浮腫なし、冷感なし、皮疹なし

4) 主な検査データ

【血液検査】WBC：8700/ μ l, RBC：358万/ μ l, Hb：10.7g/dl, Ht：29.9%, Pit：12.8万/ μ l, MCV：84fl, PT-INR：1.3, APTT：30.4秒, D-dimer：2.52pg/ml, 血糖：139mg/dl, CRP：12.7mg/dl, TP：7.3g/dl, Alb：2.2g/dl, T-Bil：0.6mg/dl, ChE：61IU/l, AST：56IU/l, ALP：334IU/l, LDH：444IU/l, CK：

46IU/l, AMY：47IU/l, BUN：51mg/dl, Cr：2.95mg/dl, Na：125mEq/l, K：5.2mEq/l, Cl：99mEq/l, Ca：9.0mg/dl, トロポニンI：negative, BNP：34.3pg/ml, KL-6 1790U/ml, SP-D 377ng/ml, β -Dグルカン72.7pg/ml, アスペルギルス抗原：negative, フェリチン：618ng/ml, RF 80IU/ml, 抗CCP抗体 40.3U/ml

【動脈血液ガス】(O₂リザーバー15L投与下) pH：7.425, PCO₂ 27.6mmHg, PO₂ 79.6 mmHg, HCO₃ 17.7mmol/l, BE -5.5

【尿検査】性状：淡黄褐色 比重1.016, pH 5.5, 糖-, 蛋白2+, 潜血±, ウロビリノーゲン±, ビリルビン-, ケトン体-, 沈渣：赤血球0-1/HPF, 白血球0-1/HPF, 扁平上皮0-1/HPF, 細菌-, 顆粒円柱1-4/HP, 硝子円柱:-

5) 画像診断所見

【心電図】113/min NSR右脚ブロック、V1-2で陰性T波

【CXR】両側下肺野優位のすりガラス影を認め、両側胸水を認める。

【胸部単純CT】両側のやや上肺野有意にすりガラス影が地図状に分布している。胸膜直下の炎症性変化は中枢部分と比較し低い。濃度上昇域の内部には牽引性気管支拡張像も見られる。明らかな蜂巣肺は認めず。縦隔リンパ節の反応性腫大を認める。

【気管支肺胞洗浄】肺洗浄液細胞分画

Stab：0%, Seg：50%, Lymph 10.5%, Mono 7%, Eosino：5.5%, Baso 0.5%,

上皮細胞 1.5%, マクロファージ 25%,

CD3 60%, CD4 25%, CD8 28%,

CD4/8比0.8

Grocott染色：陰性、ニューモシスチス-PCR：陽性

6) 経過・治療

慢性腎不全・関節リウマチに対してサラゾスファピリジン・メトトレキサートにて加療中であった患者において、進行性の呼吸不全を生じたという経過から、リウマチ肺の増悪、薬剤性肺障害、ニューモシスチス肺炎などの感染症が原因と考えられた。両側肺の浸潤影を伴う重急性の呼吸不全があり、非心原性であると考えられたため、気管支鏡下肺胞洗浄を施行した。ニューモシスチス-PCR陽性からニューモシスチス肺炎と診断した。腎機能低下を考慮した上で、第1病日からST合剤を6g/dayで開始したが、腎機能増悪および血小板減少を来したため、4g/dayに減量した。また、

リウマチ肺の増悪も否定できず、第1病日からmPSL 500 mg/dayのパルス療法3日間を投与し、以降は漸減した。

呼吸管理として、入院後当初はリザーパーマスク、NPPV (S/Tモード) を用いたが、マスクフィットがうまくいかず、頻呼吸が持続し、SpO₂ 70%台であったため、第2病日に集中治療室へ転室の上、気管支挿管、Assist/Controlモードで人工呼吸管理とした。換気設定としては呼吸回数:12回、PEEP:12cmH₂O、FiO₂:100%でTV:500~700ml/min、MV:15Lであり、SpO₂ 90%以上を維持するようにSpO₂を徐々に下げていったが、0.5以下に減量することが困難であり、呼吸状態はほぼ横ばいで経過した (P/F比=100~150)。

ステロイドに対する反応性が不十分と考えられ、第8病日にシクロホスファミド静注 (250 mg/m²) を投与したが、奏効しなかった。

以降は徐々に血圧が低下していき、第13病日の午前4時15分に死亡された。家人の同意を得て病理解剖を行った。

7) 手術所見:

手術施行なし

8) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

1. 呼吸不全の直接原因がニューモシスチス肺炎でよいのか。それ以外に間質性肺炎の介在はあるのか。
2. ARDSに矛盾しない病理組織学的結果が得られるか。

9. 剖検情報:

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】びまん性肺胞障害、器質化期 (カリニ肺炎は確認されない)

【関連病変】気管支肺炎; 両肺下葉、巣状

【副病変】

1. 心筋巣状線維化
2. 皮下浮腫; 上下肢
3. 消化管うっ血性カタル
4. 肝うっ血、脾うっ血
5. 死戦期膵炎
6. 慢性腎盂腎炎性癍痕

【死因】びまん性肺胞障害 (器質化期) による呼吸不全

2) 担当病理医: 橋本公夫

10. 考察:

免疫抑制剤での加療中に両肺のびまん性すりガラス影を生じ、肺胞洗浄液でのニューモシスチス-PCRが陽性であったことから、ニューモシスチス肺炎と診断し、治療を行ったが奏功せず、死に至った症例である。

PCR法は定着と感染との鑑別が困難であるため、陽性的中率は高くない (51.5%) 反面、陰性的中率は高い (98.75%) と報告されている。したがってPCR陽性のみでは確定診断にはならないが、本症例では血清β-Dグルカンも高値であった。血清β-Dグルカン値の感度は92%、特異度は86%とされており (Tasaka S, et al. Chest. 2007; 131: 1173)、画像所見などと合わせて、ニューモシスチス肺炎の臨床診断に矛盾はない。剖検にてニューモシスチス菌体は証明されなかったが、これはニューモシスチス肺炎に対する治療が奏功していたためと推測された。ARDSの原因はニューモシスチス肺炎以外の疾患であった可能性が高い。メトトレキセート等による薬剤性肺炎や急性間質性肺炎が鑑別にあげられるが、いずれも確定困難であった。原因は不明とせざるを得ない。

ARDSの標準的治療は発症の原因となった疾患や病態を治療し、原因を除去し、適切に呼吸管理を行うことである。2000年のARMA studyでは低用量換気法 (1回換気量を6~8 ml/kg) が有効とされ、プラトー圧を30cm H₂O以下に制限することが推奨されている。本症例ではAssist/Controlモードで管理し、FiO₂ 0.5~0.6%、呼吸回数10~12回、TV 500~700ml/min、PEEP 10~12cm H₂Oで一旦改善を認めたが、厳密に低用量換気法を実践するのは困難であった。

第3回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ: 原因不明の出血性心外膜炎の一部検例
2. 診療科、主治医・受持医: 循環器内科 阪上由可子
相田 健次
3. CPC開催日: 2015年11月16日
4. 発表者: 臨床側 (阪上由可子)
病理側 (橋本公夫)
5. 患者: 79歳、男性
6. 臨床診断: 心タンポナーデ
7. 剖検診断: 収縮性出血性心外膜炎
8. 臨床情報:

1) 現病歴

2011年1月に狭心症に対して、当院循環器内科にて冠動脈前下行枝 (#6) にPCIを施行され、その後半年ごとに外来にてフォローされていた。

2015年1月6日頃より全身の浮腫を認め、体重が約10日間で5～6kg増加した。その後、労作時呼吸苦が出現し、階段昇降が困難となったため、1月13日に循環器内科外来を受診した。心嚢水貯留と心不全徴候を認め、フロセミド40mg/日とスピロラクトン25mg/日の内服を開始し、翌週の外来受診予定となった。1月21日に再度外来受診をした際にも、下腿浮腫、両側胸水貯留、心嚢水貯留を認め、精査加療目的に同日入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】1990年頃虫垂切除術、

2011年1月狭心症（#6PCI）、

2014年左鼠径ヘルニア手術、

軽度～中等度大動脈弁狭窄症、

脂質異常症、痔核手術

【薬剤歴】アスピリン100mg/日、ラベプラゾールナトリウム10mg/日、アトルパスタチン10mg/日、ピソプロロールフマル酸塩2.5mg/日

1月13日よりフロセミド40mg/日とスピロラクトン25mg/日を開始。

【生活歴】喫煙：なし、飲酒：機会飲酒、職業：震災前後に建築解体業を行っていた。

【家族歴】なし

3) 診療所見

意識清明、体温36.7度、血圧121/71 mmHg、

呼吸数16/分、SP02：96%（室内気）

眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし。

呼吸音：両側下肺野でやや減弱。ラ音を認めず。

心音：減弱、洞調律、雑音なし。

腹部：平坦、軟。自発痛なし、圧痛なし、反跳痛なし、筋性防御なし。

下腿浮腫著明。

4) 主な検査データ

【入院時血液検査】WBC 10700/ μ l, RBC 462万/ μ l, Hb 13.5g/dl, Hct 40.7%, Pit 19.2万/ μ l, 血糖 237mg/dl, CRP 5.2mg/dl, 総蛋白 6.8g/dl, Alb 3.3g/dl, AST 287U/l, ALT 347U/l, T-Bil 1.6mg/dl, ChE 206IU/l, AMY 29IU/l, ALP 1027IU/l, LDH 517IU/l, CK 207IU/l, BUN 43mg/dl, Cr 1.45mg/dl, Na 138mEq/l, Cl 99mEq/l, K 4.2mEq/l, Ca 8.4mg/dl, BNP 142.0pg/ml,

【その他の血液検査】TSH 0.381 μ IU/ml, FT 41.5ng/dl, CEA 3.0ng/ml, CA19-9 9.8U/ml, ヒアルロン酸 70.4ng/ml, CYFRA 3.6ng/ml, SCC 抗原 1.0ng/ml, NSE 23.6ng/ml, sIL-2R 610U/ml, 結核菌 IFN- γ (-), 抗核抗体価 40倍, Homogenous (+), Speckled (-), Centromere (-), Nucleolar (-), Peripheral (-), Granular (-), 核膜型 (-)

5) 画像診断所見

【胸部レントゲン】心拡大、両側胸水貯留、右葉間胸水を認める。

【胸腹部単純CT】左優位に両側胸水貯留を認める。胸水よりわずかに高吸収な大量の心嚢液貯留を認める。腹水貯留や全身の皮下組織にも浮腫性変化が見られ、心不全の印象。縦隔リンパ節は小さなものが散見されるが、有意な腫大ともいえず。胆嚢内はやや高吸収で、胆泥などの貯留を疑う。左鼠径管内に小腸が迷入しており左鼠径ヘルニアを疑う。その他、明らかな腫瘍性病変を認めず。

【心電図】HR 82/分、低電位、左軸偏位。有意なST-T変化を認めず。

【心エコー】HR 60/分、洞調律。EF=60%。心嚢液は右心側を首座に全周性に中等量貯留しており、内部には明らかな異常エコーを認めず。右室、右房、左房は軽度虚脱。左房は全周性壁肥厚と内腔狭小を認める。全体的な収縮能は維持されており、明らかな局所壁運動の低下を認めない。拡張能は軽度低下している。右心系の拡大を認めず。RVP=37mmHg。IVCが著明に拡張しており、呼吸性変動を認めない。ARI度、MR(-)。A-Aoの拡張なし。

【心嚢穿刺】漿液性、比重 1.020, pH 7.53, 糖 203mg/dl, 蛋白 2.2g/dl, LDL 102IU/l, ADA 8.0, ヒアルロン酸 6400ng/ml, CEA 1.8ng/ml

【胸水穿刺】血性、比重 1.036, pH 7.8以上, 糖 205mg/dl, 蛋白 4.3g/dl, LDH 2363IU/l, ADA 56.0, ヒアルロン酸 40600ng/ml, CEA 1.2ng/ml, AFP 0.9ng/ml, CA19-9 3.1U/ml, CYFRA 16.2ng/ml, NSE 549ng/ml, SCC 5.4ng/ml
培養検査はいずれも細菌、結核菌ともに

陰性。

細胞診では炎症細胞のみ認められた。

6) 経過・治療

心不全のコントロール：入院前より開始していたフロセミドでは尿量得られず、1/26よりドパミン、1/27よりドブタミンを開始した。心嚢水貯留が持続するため、2/3に心嚢ドレーンチューブを留置し、その後は毎日50-100mlの血性心嚢水を手動的に排液した。胸水貯留も増悪し、2/10に胸腔ドレーン留置したが、同日再膨張性肺水腫を発症したためNPPVを導入したが、2/16には離脱した。その後一日400mlの胸水を排液した。心膜開窓術・心膜生検術を予定したが、全身状態不良で中止となった。

2/16よりトルバプタン15mgを開始し、尿量が増加したが、肝酵素上昇し、2/21に7.5mgへ減量した。2/20ドパミン中止、2/23ドブタミン中止した。2/26に急激に左心不全が増悪し、同日呼吸不全で永眠された。

経過中、血性心嚢液、胸水貯留の原因精査を行った。1/22、1/27、2/3に心嚢液を検査に提出した。ヒアルロン酸が約2-4万ng/mlと高値を認め、ADAも約30-60IU/lと高値であり、NSE、CYFRAなどの腫瘍マーカーも高値であったことから、心膜悪性中皮腫や、結核性胸膜炎が鑑別に上がったが、細菌培養や抗酸菌培養、細胞診ではすべて陰性であった。また、1/21、2/4、2/9に胸水を採取し検査に提出したが、こちらも細胞診などがすべて陰性であり、特異的な所見を認めなかった。2/2の全身造影CTでは、右胸膜に造影効果を有する軽度の肥厚を認めたが、マージンが小さく、エコーガイド下胸膜生検は困難であった。その他には、腫瘤影や肺炎像を認めなかった。死亡するまで、診断に結びつく所見を得ることができなかった。

7) 手術所見：

手術施行なし

8) 症例の問題点(剖検で解明しなかった事項)

- ・血性心嚢水が貯留した理由は何か
- ・出血点が生じた心膜に存在したのか
- ・心嚢液のヒアルロン酸が軽度高値であったが、心膜中皮腫の所見はあるか
- ・結核性心膜炎など感染性心膜炎の所見はあるか

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】出血性心外膜炎による収縮性心外膜炎

【関連病変】

1. 血性心嚢水；フィブリン析出を伴う
2. 左胸水貯留；450ml, 血性

【副病変】

1. 繊維性出血性胸膜炎；横隔膜面、右壁側胸膜、アスベスト（-）
2. 老人性肺気腫
3. 粥状動脈硬化症；冠動脈
4. 僧帽弁、大動脈弁石灰化

【死因】出血性心外膜炎に続発した収縮性心外膜炎

死亡約1時間45分で病理解剖が行われた。皮膚は貧血様であるが、黄疸は認められない。顎関節に硬直が見られた。開胸すると左胸腔内には約450mlの血性の胸水貯留が認められた。右胸膜は癒着しており、胸水貯留は見られなかった。心嚢内には血性胸水とフィブリン析出が見られ、心外膜と心膜に癒着が見られた。心外膜表面には出血を伴った大量のフィブリン析出が認められる。剖面では、心外膜直下心筋との境界部に出血の見られる部位が認められる。明らかな線維組織の増生は認められない。心臓内腔には血栓形成は認められない。僧帽弁と大動脈弁に石灰化が認められる。冠動脈は左冠動脈起始部で強い動脈硬化性の内腔の狭窄が認められる。組織学的には、心外膜には出血性の減少とフィブリン附着は見られるものの、中皮細胞の増生や異型細胞の浸潤増生は認められない。心外膜下脂肪組織への炎症細胞浸潤は形質細胞、リンパ球以外には認められない。心筋はいずれの部位でも、ほぼ保たれており、A-V node周囲でわずかに心筋の脱落と線維化が認められるが、末梢冠動脈の狭窄や壁肥厚は認められない。冠動脈は左冠動脈起始部で強い動脈硬化性変化がみられており、石灰化を伴っている。内腔は狭小化している。僧帽弁や大動脈弁では弁尖から弁輪にかけて石灰化が認められる。炎症細胞浸潤は認められない。

左葉肺は剖面では含気は比較的保たれているものの、胸膜には左右とも肥厚が認められ、左胸膜面では一部出血やフィブリン析出が認められる。組織学的には、胸膜面にも明らかな中皮の腫大は認められず、壁内を浸潤する異型細胞も見られない。左右肺共に心膜の癒着が見られ、心膜面には

フィブリン析出が見られるが、周囲脂肪方向への拡がりは見られず、炎症細胞浸潤や異型細胞、中皮細胞の増生は見られない。線維化は見られない。右肺胸膜には線維性肥厚は見られるが、出血やフィブリン析出は見られない。胸膜中皮細胞の増生は見られない。肺内にも炎症所見や腫瘍性病変は見られない。胸膜下に弾性線維の帯状の増生が見られる。アスベスト小体は確認されない。横隔膜面や右側壁の胸膜にプラークの形成が見られるが、組織学的には線維組織の増生のみで、少子化が強く見られる。炎症細胞浸潤や中皮細胞の増生は見られない。アスベスト小体は見られない。食道には異常は見られず、組織学的にも扁平上皮に増生や異型性は見られない。外膜側での癒着や中皮細胞の増生は見られない。甲状腺には異常は見られない。

2) 担当病理医：橋本公夫

3) 病理医からのコメント

本例の心外膜には出血性心膜炎の所見が見られており、大量のフィブリン析出と心膜の癒着が見られ、収縮性心外膜炎の状態となっていた。心膜炎の原因と考えられる腫瘍性病変や特異的炎症所見は見られず、出血が前景に出た状態で、原因は特定できなかった。左胸膜にも出血性、フィブリン性胸膜炎の所見がみられた。検索した範囲に中皮腫の所見はなかった。プラークは見られたが、検索範囲でアスベスト小体は確認されなかった。

10. 考 察：

原因不明の血性心嚢水貯留をきたし、収縮性心外膜炎の血行動態を示した一部検例を経験した。心嚢水とは2枚の心膜の間にできる空間、すなわち心嚢に貯留する液体で、健常人にも30-50mlの生理的心嚢液が存在している。成分は主に血漿の濾液であり、心臓の拍動による臓側心膜と壁側心膜の摩擦を軽減させる意義がある。しかし、生理的範囲を超えて心嚢水が貯留すると、心室の拡張障害を来し、血行動態に影響を与えることがある。心嚢水の貯留の原因には、感染症、悪性腫瘍、心疾患、自己免疫性疾患、尿毒症、甲状腺機能低下症、医原性、外傷性、特発性と様々なものがあるため、原一疾患の検索が必要となる。Atar Sらの報告によると、心嚢水貯留による心タンポナーデを来した150人のうち、96人が血性心嚢水であった。その内訳は、31%が医原性、26%が悪性腫瘍、11%が動脈硬化性心疾患、10%が特発性で、その他結核もいたとあるが、血性心嚢水についてまとまった報告は数が少な

く原因疾患の内訳も報告によってさまざまである。症例報告レベルでは、心膜原発悪性中皮腫や、結核感染症、SLEなど自己免疫性疾患による血性心嚢水貯留が報告されている。本症例においても、アスベスト曝露歴があり、心嚢水中ヒアルロン酸値が、特異的とは言えないものの、高値であったため、心膜原発悪性中皮腫の可能性を考慮したが、解剖結果においてもそのような所見は得られず、また、その他にも血性心嚢水貯留の原因を指摘することはできなかった。

また、本症例では、大量に貯留した心嚢水によって、心臓の拡張が制限され、滲出性収縮性心膜炎の血行動態を示したと考えられた。心膜生検かつ症状緩和のために、心膜開窓術を予定したが、全身状態不良により中止となった。

本症例のように、死亡後も原因不明になってしまう症例もあるが、やはり異常な心嚢水貯留を認めた場合には、様々な鑑別疾患が存在するため、心不全コントロールに加えて、原疾患の検索が重要である。

第4回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：Ruxolitinibを使用した骨髄線維症の一例

2. 診療科、主治医・受持医：免疫血液内科 平中孝明
新里偉咲

3. CPC開催日：2015年12月7日

4. 発表者：臨床側（平中孝明）
病理側（橋本公夫）

5. 患者：72歳、女性

6. 臨床診断：肺高血圧、骨髄線維症

7. 剖検診断：骨髄線維症、びまん性肺胞障害

8. 臨床情報：

1) 現病歴

骨髄線維症、肺高血圧症にて当院免疫血液内科にてフォロー中であった。肺高血圧症のため在宅酸素療法で3Lの酸素需要があったが、2014/10/10より労作時呼吸困難が出現してきた。10/24より安静時にも呼吸困難が出現し、救急搬送となった。酸素需要は変わらないが、胸部レントゲンにて肺水腫の所見を認め心不全の加療目的に入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】 洞不全症候群（pacemaker植え込み術後）、
甲状腺機能低下症

【内服】 チラーゲンS 1.5T, フェブリック20mg, フルイ
トラン 1 mg, ラシックス40mg, アドシルカ

20mg, ワーファリン 3 mg, ワソラン40mg x3

【生活歴】喫煙：なし. アルコール：なし

【アレルギー】特記事項なし

3) 診療所見

眼瞼結膜軽度貧血あり

心：整、収縮期雑音あり

肺：両側下肺野で呼吸音減弱、wheeze (-)

腹部：膨満、肝脾臓触知可能

皮膚：下腿 slow pitting edema+/-

4) 主な検査データ

【血液検査】WBC 13500/ μ l, RBC 254万/ μ l, Hb 7.3g/dl, Ht 22.4 %, plt 30.3万/ μ l, PT-INR 0.9, 血糖150mg/dl, CRP 0.1mg/dl, TP 7.4g/dl, アルブミン 3.5g/dl, T-Bil 0.3mg/dl, AST (GOT) 5IU/l, ALT (GPT) 7IU/l, ALP 392IU/l, LDH 457IU/l, BUN 63mg/dl, Cr 3.12mg/dl, Na 136mEq/l, K 5.1mEq/l, Cl 104mEq/l, BNP 403.0pg/ml

5) 画像診断所見

【胸部レントゲン】butterfly shadowあり、左2弓突出

【腹部CT】肝脾腫著明。脾腫により左腎が圧排。両側胸水、腹水が貯留。

【経胸壁心エコー】著大な右心負荷所見あり (TR severe, RVP=131 mmHg)。右室壁は肥厚し慢性肺高血圧の所見。左室収縮能良好、有意な弁機能異常なし。

【骨髓生検】全体に過形成骨髓。背景に線維芽細胞の増生が見られる。銀染色にて嗜銀線維の増生が見られる。

6) 経過・治療

10/24より利尿薬にて肺うっ血は改善したが、酸素需要は変わらなかった。脾腫の改善目的に10/29~11/14まで放射線治療 (脾照射) を行った。0.3Gy/回、計8回、2.4Gy。その後も脾腫の著明な改善とは至らずに、11/18よりruxolitinib 10mg/day内服開始した。12/27に退院後もruxolitinib 10mg/day継続した。1/2血小板減少による口腔内出血ありruxolitinibの休薬となった。その後慢性腎不全の急性増悪により再度入院。1/16透析導入したが1/29呼吸状態の急性増悪を認め心肺蘇生試みるも死亡となった。

7) 手術所見：

手術施行なし

8) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

呼吸不全の原因として、骨髓線維症や肺高血圧がどう関与していたか。

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】

骨髓線維症

【関連病変】

髓外造血：脾臓、肝臓、両肺

びまん性肺胞障害：肺高血圧の血管病変に乏しい

心嚢水貯留 (150ml)

肝うっ血などの右心負荷所見なし

【死因】両肺うっ血、出血を伴うびまん性肺胞障害による呼吸不全

2) 担当病理医：橋本公夫

3) 病理医からのコメント

本例は骨髓線維症で、骨髓球系の増生が有意に見られたが、明らかな芽球の増生は見られなかった。骨髓球系細胞は両肺、肝臓、脾臓にも集簇が見られた。肺では肺高血圧症に伴う血管の変化は確認されず、右心系のうっ血からの肝うっ血などは見られなかった。両肺にはうっ血と巣状の出血が見られ、初期のびまん性肺胞傷害の所見が見られた。心嚢水が約150ml貯留しており、収縮性心外膜炎様の拡張不全が見られた可能性が考えられた。死因は両肺うっ血、巣状出血、びまん性肺胞傷害による呼吸不全と考えられた。

10. 考察：

剖検の結果を考慮すると、本症例の病態は骨髓線維症により肝脾腫を合併し、門脈圧亢進により右心系圧亢進をきたし、心嚢水貯留、心拡張不全をきたした結果、肺うっ血をきたした点、さらに肺への直接の骨髓球浸潤による肺胞障害や血小板減少により肺胞出血をきたした点などにより、呼吸不全が死因と考えられた。本症例では治療中でruxolitinibを使用したか、COMFORT-I Clinical Trialsによると、骨髓線維症患者において、ruxolitinibはプラセボと比較して脾臓を縮小させ、骨髓線維症に関連する消耗性の症状を改善し、全生存率を改善することによって、有意な臨床的利益をもたらすと報告されている。しかし本症例では、治療経過にて血小板減少の副作用を認め、脾腫の著明な改善を認めないままに、中止せざるをえない状況に陥った。

骨髓線維症に肺高血圧症を合併する報告もなされており、その機序は肺微小血管における巨核球や

myeloid progenitor cellの蓄積による、1) 肺での髄外造血、2) サイトカインを介した肺血管症が関与しているといわれている。また、剖検では、肺小血管の内膜の増殖や巨核球で閉塞した肺毛細血管、および肺での髄外造血を認めたと報告されている。Myeloid progenitor cellは低用量の放射線に感受性があることが知られており、最近、骨髄線維症に肺高血圧症を合併した症例の肺に、低用量の放射線を照射すると心不全症状や肺高血圧が改善したと報告されている。本症例では剖検にて肺での髄外造血を認めており、低用量の肺への放射線照射により、心不全や肺高血圧の改善を認めていた可能性は残る。

第5回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：原因不明の腎不全を伴った悪性リンパ腫の一例

2. 診療科、主治医・受持医：免疫血液内科

吉開友羽子

田中 康博

3. CPC開催日：2015年12月21日

4. 発表者：臨床側（吉開友羽子）
病理側（橋本公夫）

5. 患者：77歳、男性

6. 臨床診断：マンツル細胞リンパ腫

7. 剖検診断：マンツル細胞リンパ腫

8. 臨床情報：

1) 現病歴

2013年6月初旬発熱・倦怠感が出現し近医を受診、Gaffky 2号が判明。6月～8月中旬に当院隔離病棟でINH 300mg + RFP 600mg + EB 750mg + PZA1.2g/dayで入院加療した。9月中旬便鮮血検査が陽性となり、CFで回腸末端に隆起性病変を認めたため、9月下旬に当院免疫血液内科を紹介受診、回盲部切除術施行し、MCL (Mantle Cell Lymphoma), Stage IVAと診断された。R-THP-COP療法を行うもPRであった。最終治療は2014年2月6日であったが、その頃より排尿時の違和感、血尿が出現し、近医に入院したが、多量の黒色便を認め、2月16日に当院を紹介受診。採血にてCRP 54.2と炎症反応高値、Cre 4.40と腎機能悪化と呼吸状態の悪化を認め、同日緊急入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】 COPD+喘息。74歳両側鼠径ヘルニア手術。
75歳S状結腸憩室穿孔のためstoma造設術

施行

【アレルギー歴】 薬物なし、造影剤なし、食べ物なし。

【嗜好歴】 喫煙：2箱/日。飲酒：機会飲酒。

【内服薬】 シングレア錠10mg 1錠分1、テオフィリン徐放錠100mg 2錠分2、シムビコートタービュヘイラー60吸入1日2回朝夕1回3吸入、メブチンエアー10 μ g吸入100回発作時1回2吸入、フェキソフェナジン塩酸塩錠60mg 2錠分2、マグミット錠330mg 3錠分3、パクタ配合顆粒1包分1、アロプリノール錠100mg 1錠分1、ランソプラゾールOD錠15mg 1錠分1、バラクルード錠0.5mg 1錠分1

3) 診療所見

身長：170cm 体重：62.9kg 体温：36.9 $^{\circ}$ C

脈拍：113/min 血圧：151/87mmHg、呼吸数：26回
SpO₂：96% (3L O₂)

意識清明。眼瞼結膜貧血あり。眼球結膜黄染なし。

咽頭発赤腫脹なし。口腔内に白苔あり。

頸部リンパ節腫脹なし。心音：整no murmur。呼吸音：清

腹部：平坦、軟、上腹部に軽度圧痛あり、ストマ内に黒色便あり

四肢：下肢にpitting edemaあり。皮膚：発疹なし

4) 主な検査データ

【血液検査】 WBC 14000/ μ l, RBC 365万/ μ l, Hb 8.7g/dl, Hct 25.7%, Plt 9.0万/ μ l, Neut 87%, Lymph 6.0%, CRP 54.2mg/dl, TP 5.1g/dl, Alb 2.0g/dl, AST 33IU/l, ALT 16IU/l, LDH 543IU/l, BUN 76mg/dl, Cre 4.40mg/dl, Na 133mEq/l, K 5.4mEq/l, Ca 8.4mEq/l, β 2-MG 27.8 μ g/l, IgG 268mg/dl, IgA 34mg/dl, IgM 5mg/dl, C3 109mg/dl, C4 28mg/dl, CH50 49.4U/ml, RF 11IU/ml, C-ANCA(-), P-ANCA(-), ANA <x40, 抗GBM抗体(-)

5) 画像診断所見

【胸部X線】 右下肺野にすりガラス影。少量胸水あり

【胸腹部CT】 右肺下葉で浸潤影が増強しており、肺炎合併が疑われる。両側少量胸水貯留あり。縦隔リンパ節の腫大は前回とほぼ同様。右優位に両側腎盂・上部尿管が軽度拡張あり。腸管壁の不整肥厚は認めず。

【胃食道内視鏡検査】 食道には全体的に白苔付着。下

部食道に2か所の潰瘍を認めた。胃にも食道と同様の潰瘍あり。十二指腸に異常所見なし。

生検では、明らかな巨細胞封入は認めず。炎症細胞は認めるが、明らかな異型細胞もなし。

6) 経過・治療

入院時の検査よりCreの上昇と右優位の水腎症が見られたため、腎後性腎不全除外のため、泌尿器科コンサルトし、右尿管にステント留置した。また発熱はないもののCRP 54.4と高値であり、喀痰培養から緑膿菌が検出されていたため、肺炎としてセフエピムを開始した。さらに胃食道内視鏡検査にて白苔を認め、サイトメガロウイルス(CMV)感染症を疑う所見であったため、ガンシクロビルを投与開始した。その後速やかに黒色便は改善した。右尿管ステント留置しても無尿で、補液やhANP投与にも反応が見られず、入院4日目には、Cre 10台と腎機能低下を認めた。血液検査でも代謝性アシドーシスの所見を認めたために緊急透析を行った。さらに8日目より胸水が出現し始め、心エコーでIVCの拡張を認めたため、透析で水分調整を行うも変化は見られなかった。10日目に発熱が出現し、血液・尿培養より腸球菌が検出されたため、セフエピムからメロペンに変更し、バンコマイシンも追加した。16日目にも胸水の改善を認めず、リンパ腫による胸水の鑑別も兼ねて胸水穿刺施行した。しかし漏出性であり、マントルリンパ腫によるものや感染による胸水は否定的で、うっ血性心不全によるものであると判断した。15日目にCMVアンチゲネミア陰性となったため、ガンシクロビル中止とした。胸腹部CT撮影を行ったが、両側水腎に変化はなくリンパ節腫大も前回と著変なく、リンパ腫の再燃も否定的であった。血液・尿培養の腸球菌陰性を確認し、解熱も認めたため、バンコマイシンを中止した。その後、急性腎不全や肺炎の原因として結核再燃の可能性も考え、喀痰培養や尿培養を繰り返すも結核菌は検出されなかった。しかし、徐々に自尿の増加、胸水の減少を認め始めた。33日目にシャント造設。抗生剤の感受性が判明し、メロペン中止し、モダシンに変更した。43日目透析を中止してみたが、自尿あり、透析を離脱できた。46日目胸水もかなり改善したためFDLカテーテル除去した。48日目、全身状態良好にて、モダシン中

止し、入院以降続いていた酸素投与も不要となった。60日目に再度発熱を認めたため、CMVアンチゲネミア再度提出。しかし、すぐに解熱認め経過観察となった。66日目に再度悪寒を伴う発熱を認め、その時の喀痰培養は陰性であったが、60日目に提出したCMVアンチゲネミアが陽性となったため再度ガンシクロビル投与開始した。しかし入院時と同様に再度尿量低下も認め始めた。翌日(4/24)、朝8時頃より呼吸状態の悪化を認めた。X線では溢水の所見のみであったが、急速に呼吸不全進行し、9時半に死亡した。

7) 手術所見:

手術施行なし

8) 症例の問題点(剖検で解明しなかった事項)

マントル細胞性リンパ腫の転移の有無
急性腎不全の原因検索

9. 剖検情報:

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】

マントル細胞リンパ腫:浸潤転移;十二指腸乳頭部、直腸、全身リンパ節(後腹膜、腸間膜、脾頭部、直腸下部、縦隔)

【関連病変】

回腸切除後、人工肛門造設後

【副病変】

Cytomegalic inclusion disease; 両肺、食道、腎臓、膀胱

右肺下葉出血性壊死性肺炎;細菌性(Gram陽性球菌)
右胸水貯留;100ml、上行性腎炎、貧血

【死因】マントル細胞リンパ腫の進展を背景とした全身性サイトメガロウイルス感染症、右肺下葉出血性壊死性細菌性肺炎

2) 担当病理医:橋本公夫

3) 病理医からのコメント

本例はマントル細胞リンパ腫術後で、後腹膜腔から腸間膜根部、縦隔にかけて多発するリンパ節腫大が認められ、十二指腸乳頭部や直腸下部にもlymphoid polyposisが認められ、マントル細胞リンパ腫の遺残再発と考えられた。両肺、腎臓、食道などにサイトメガロウイルス感染(再活性化)が確認された。右肺下葉には細菌性肺炎が認められ、出血や壊死を伴っており、最終死因と考えられた。

10. 考察:

本症例における直接死因は肺炎増悪に伴う窒息死で

あったと考えられるが、ここでは急性腎不全について考察する。

マントル細胞性リンパ腫はAggressive non Hodgkin lymphomaでnon Hodgkin lymphomaの2～4%とされている。好発は60歳前後で中高年男性に多い。生存期間の中央値は5年未満で、生存曲線の平坦化はみられず、予後は悪い。治療はR-CHOPで再発にbendamustineなどが用いられるが、節外臓器への浸潤も高頻度で化学療法での治癒は困難とされる。

サイトメガロウイルス感染においては、日本の既感染率は90%以上とされる。子供の頃に症状を認めずに感染することが多く、その後体内の様々な場所で潜伏感染している。基本的に弱毒ウイルスであるため、宿主が高度の細胞性免疫不全の場合に再活性化し、回帰感染する。血液関連腫瘍患者で非造血幹細胞移植患者の感染率は0.2～0.3%とされ、ほとんどは同種造血幹細胞移植患者で問題となる。造血幹細胞移植と出血性膀胱炎についての報告は幾つか存在している。Ting-Ting Hanらによると、造血幹細胞移植後の出血性膀胱炎の罹患率は7～49%とされ、出血性膀胱炎の原因はBKウイルス、アデノウイルス、サイトメガロウイルスに多いと言われている。54人の造血幹細胞移植後の患者のうち34人がサイトメガロウイルス血症に罹患し、出血性膀胱炎に罹患した21人の患者のうち12人がサイトメガロウイルス血症であったと報告している。

Bendamustineとサイトメガロウイルスの関連については、H Saitoが、再発、難治性B細胞性リンパ腫orマントル細胞リンパ腫56人におけるBendamustine使用後の検討を行っており、3コース以上使用後にサイトメガロウイルス感染症を発症、CD4陽性細胞低下が関連、CD4回復には7～9ヶ月必要と述べている。またその間に27%でCMVアンチゲネミア陽性、尿路感染を2%に認めた。さらに、トレアキシン点滴静注用100mg副作用発現一覧より、膀胱炎や出血性膀胱炎となった症例を8例認めており、bendamustineと膀胱炎の関連が示唆される。

今回、サイトメガロウイルス感染症と腎不全の直接的な関連についての文献は見つけられなかったが、以上のことを踏まえると、本症例についてはbendamustine使用後にCD4陽性細胞が低下し、造血幹細胞移植後の患者レベルにまで免疫が低下していた可能性がある。そのためにサイトメガロウイルスの再活性化が起り、出血性膀胱炎を引き起こし、上行性に腎臓に感染、尿細管を閉塞させることによって腎後性の腎不全を起こしていた可能性がある。

第6回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：転移性頸椎腫瘍を契機に発見され、剖検にて診断された胆嚢腺扁平上皮癌の一例
2. 診療科、主治医・受持医：消化器内科 杉野太亮
井上貴裕
3. CPC開催日：2016年1月18日
4. 発表者：臨床側（杉野太亮）
病理側（橋本公夫）
5. 患者：77歳、女性
6. 臨床診断：原発不明癌
7. 剖検診断：胆管癌
8. 臨床情報：
 - 1) 現病歴
2014年7月頃より頸部痛を自覚し、整形外科や整骨院を受診したが改善を認めなかった。近医のCTで巨大な肝腫瘍を認め、10月3日に当院消化器内科外来を紹介受診した。各種画像検査を施行し、外来を再診する予定であったが、10月4日に頸部痛、ふらつきが強く、中央市民病院へ救急搬送された。早急な精査が必要と判断され、10月7日に当院消化器内科に緊急入院となった。
 - 2) 既往歴・家族歴など
【既往歴】30代虫垂切除+右付属器摘出
【家族歴】母：子宮癌、姉：大腸癌
【生活歴】喫煙：なし、飲酒：なし
【内服薬】なし
 - 3) 診療所見
身長：146cm、体重：53kg
Vital sign：体温 36.8℃、血圧 159/95mmHg、脈拍 77/分、SpO2 95%（室内気）
意識：清明。眼瞼結膜：貧血なし、眼球結膜：黄染なし
頸部：後頸部に自発痛あり。呼吸音、心音：異常なし
腹部：右季肋部及び下腹部正中に手拳大の腫瘤を触知する。圧痛なし、腸蠕動音正常。四肢：右半身のしびれ及び右上下肢の筋力低下あり
 - 4) 主な検査データ
【血液検査】WBC 7400/ μ l、RBC 448万/ μ l、Hb 14.0g/dl、Hct 42.0%、Plt 15.9万/ μ l、PT-INR 1.0、APTT 28.7秒、CRP 0.6mg/dl、T-Bil 0.6mg/dl、AST 88IU/l、ALT 97IU/l、 γ -GTP 504IU/l、ALP 344IU/l、LDH 721IU/l、AMY 55IU/l、BUN

21mg/dl, Cr 0.69mg/dl, Na 136mEq/l, K 3.9mEq/l, Cl 103mEq/l, CEA 4.1ng/ml, CA19-9 257.3U/ml, AFP 7.1ng/ml, PIVKA-II 21mAU/ml, sIL-2R 762U/ml, HBV(-), HCV(-)

5) 画像診断所見

【頸椎CT】頸椎C2の右側を主体として骨破壊を伴った軟部病変が広がっており、転移性骨腫瘍が疑われる。腫瘍は脊柱管内に著しく進展し、頸髄の圧排を生じている。

【腹部造影CT】肝内には内部壊死を伴う乏血性腫瘍が多発している。胆嚢内に胆石あり。胆嚢内に明らかな隆起性病変や腫瘤形成は指摘できず。また、肝腫瘍が隣接しており、胆嚢壁肥厚の有無は評価困難であった。腹部傍大動脈領域、肝門部をはじめ、腹腔内に多数のリンパ節腫大を認め、それに伴い胆道狭窄、肝内胆管拡張を認める。子宮には比較的境界明瞭モザイク様の腫瘤性病変あり。

【骨盤MRI】T2強調画像で子宮体部に約12cm大の低信号結節を認め、変性を伴った子宮筋腫が疑われる。

【腹部超音波検査】肝内に低エコー領域が多発。肝床側の胆嚢壁肥厚あり。明らかな隆起性病変は指摘できず。また骨盤内に20cm大の低エコー領域を認める。

【経皮的肝腫瘍生検】核胞体比の大きな異型細胞が、線維性間質を介して大小の胞巣状や帯状に増殖する像が認められたが、明らかな腺腔構造や篩状構造は見られない。

【免疫組織学的所見】 pancytokeratin(+), CK7(+), CK20(-), CEA(-), CA19-9(focal+), CAM5.2(+), EMA(focal+), p40(-), ER(-), PgR(-), Synaptophysin(-), Chromogranin A(-), α SMA(-), Desmin(-), S100p(-), Melan A(-), D2-40(-), CD3(-), CD20(-)

6) 経過・治療

入院3日目より右上肢麻痺、しびれが増悪した。右椎骨動脈が頸椎腫瘍内を走行しており、整形外科的には腫瘍摘出は困難であり、また予後を考慮すると、姑息的な椎弓切除術の適応はなく、同日より頸椎C2腫瘍に対し放射線照射を開始した。

5日目に呼吸状態が急速に悪化したため、酸素投与を開始した。10日目に四肢が完全麻痺、会話も困難な状況になったため、これ以上の積極的治療は困難と判断し、12Gy/4Frで放射線療法を終了

した。13日目に呼吸状態の増悪により、永眠された。

死因は頸椎C2腫瘍の頸髄圧排による呼吸不全と考えられた。

7) 手術所見：

手術施行なし

8) 症例の問題点（剖検で解明しなかった事項）

原発巣の同定、及び組織型診断目的

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】胆嚢癌

組織型：低分化腺癌（一部扁平上皮癌への分化を伴う）

浸潤転移：肝臓、両肺（毛細血管内）、骨髓（頸部）とその周囲軟部組織、リンパ節（肝門部～脾周囲、腸間膜根部～後腹膜、縦隔～気管分岐部）

【最終死因】胆嚢癌頸椎転移による腫瘍死

肉眼所見：胆嚢は全体に硬化し、断面ではほぼ全体が腫瘍で置換されており、原発巣として最も疑わしいと考えられた。肝門部から肝臓にかけて腫瘍が多発しており、肝表面に臍窩を形成し、転移性肝腫瘍が疑われた。また肝門部～脾周囲、腸間膜根部～後腹膜、縦隔～気管分岐部のリンパ節腫大を認める。頸椎C2は白色の組織に置き換えられていたが、腫瘍の有無は不明瞭であった。子宮には大きな筋腫が認められた。

組織学的所見：胆嚢や肝臓、腫大リンパ節に腫瘍組織を認め、大部分は結合性の乏しい核胞体比の大きな細胞がみられており、部分的に索状あるいは管腔様の構造が認められた。さらに一部に好酸性の広い胞体をもち、細胞境界明瞭な扁平上皮への分化が認められた。また、頸椎周囲軟部組織から骨髓内及び末梢肺毛細血管内にも同様の腫瘍組織が認められた。免疫組織学的には腫瘍細胞はpancytokeratin(+), CK7(+), CK20(-), CA19-9(+), EMA(+), CAM5.2(+), Synaptophysin(-), Chromogranin A(-), p40(-), p63(focal+)であった。

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考 察：

本症例は、転移性頸椎腫瘍を契機に発見され、診断に苦慮した胆嚢腺扁平上皮癌の一例である。胆嚢癌は腺癌が大多数を占めるが、3.6~4.2%程度に癌の一部に扁平上皮癌成分をもつ腺扁平上皮癌が認められる。胆嚢腺扁平上皮癌は、胆道癌取扱い規約では扁平上皮癌が少なくとも病巣の1/4を占めることが必要とされている。腺組織における扁平上皮癌の組織発生については、①化生性扁平上皮からの癌化説、②胎生期に迷入した異所性扁平上皮の癌化説、③腺癌から扁平上皮癌への化生説、④未分化な基底細胞からの癌化説などが考えられているが、いまだに結論は出ていないのが現実である。

本症例のように進行した胆嚢扁平上皮癌/腺扁平上皮癌の予後は腺癌と比較して不良とされている。Juanらによると、胆嚢扁平上皮癌/腺扁平上皮癌の平均生存期間は23ヶ月（1~112.5ヶ月）で中央値は4ヶ月、腺癌の平均生存期間は50ヶ月（1~160ヶ月）、中央値12ヶ月で、有意差が認められている。その理由としては、扁平上皮癌が腺癌の約2倍の増殖能をもつために、腺扁平上皮癌は急速に発育浸潤し高度に進行したものが多いためと考えられている。

本症例では頸椎転移によるパフォーマンス・ステータスの著しい低下により、EUSやERCPによる肝胆道系精査が施行できず、生前に診断をつけることが不可能であった。胆嚢扁平上皮癌や腺扁平上皮癌は積極的に根治手術をすることによって長期生存が期待しうるとの報告もあり、早期発見、早期治療に努める必要がある。

第7回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：リツキシマブによる治療後、悪性リンパ腫（DLBCL）が再発し肺胞出血を起こした一例
2. 診療科、主治医・受持医：免疫血液内科 佐藤宏紀
新里倅咲
3. CPC開催日：2016年2月1日
4. 発表者：臨床側（佐藤宏紀）
病理側（橋本公夫）
5. 患者：31歳、女性
6. 臨床診断：悪性リンパ腫
7. 剖検診断：悪性リンパ腫

8. 臨床情報：

1) 現病歴

2013年7月19日施行のCTで傍大動脈リンパ節、左腸骨リンパ節の腫大を認め、7月22日左腸骨リンパ節生検し、DLBCLと診断した。2014年1月までにR-CHOPを6コース施行しCRとなった。2014年11月14日から両側浮腫が出現し徐々に体重増加を伴ってきた。11月16日のPET-CTでは多発するリンパ節、多臓器への集積を認めた。11月21日血液検査にてpancytopenia、LDHの上昇を認めたためDLBCLの再燃が考えられ、輸血および化学療法目的に同日入院となった

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】特発性血小板減少性紫斑病（1998年）

好酸球性肺炎（2012年5月より湿性咳嗽出現。当院呼吸器内科で精査中も原因不明）

VSD 1才6ヶ月時手術

先天性の低グロブリン血症あり

【アレルギー歴】ペニシリンアレルギー

3) 診療所見

BT 39.2℃, HR 93bpm, BP 88/42, SpO2 99% (RA)
general : bad

眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜貧血なし。

口腔内：乾燥なし

頸部リンパ節腫脹なし

呼吸音：清、ラ音なし。心音：整、収縮期心雑音あり

腹部：平坦、軟、CVA tenderness (-)

四肢：下腿浮腫著明、疼痛あり、皮疹なし

4) 主な検査データ

WBC 1900/ μ L, RBC 282万/ μ L, Hb 6.5g/dL, Ht 20.4%, Plt 3.1万/ μ L, MCV 72fl, MCH 23.0pg, MCHC 31.9%, 血液像 NEUT (STAB 24.0%, SEG 45.0%), LYMPH 17.0%, MONO 12.0%, EOS 0%, BASO 0%, ATLYLYMP 2.0%, CRP 9.3mg/d, TP 3.7g/dl, A/G 1.64, アルブミン 2.3g/dl, T-Bil 0.6 mg/dl, AST 31IU/L, ALT 22IU/L, γ -GTP 64IU/L, ALP 333IU/L, LDH 319IU/L, CK 148IU/L, AMY 83IU/L, UA 2.7mg/dL, BUN 9mg/dl, Cr 0.51 mg/dl, eGFR 111.5ml/分/1.73, Na 126mEq/L, K 3.0mEq/L, Cl 92mEq/L, Ca 6.9mg/dl, 血清 β 2-MG 4.4mg/l, IgG 41mg/dl, IgA 5mg/dl, IgM 2mg/dl, sIL-2R 17500U/ml

5) 画像診断所見

腹部エコー：多発リンパ節腫脹あり、肝腫大あり、

脾腫は著明、その他明らかなSOLなし

胸部レントゲン：両側下肺野にすりガラス影。

PET-CT：多発リンパ節、腎、肺、骨浸潤あり。

DLBCLの再燃の可能性あり。

6) 経過・治療

入院後Hb6.5低値であり、11月21日輸血RCC2単位施行。21～25日ユナシン2g/day投与するも解熱得られず38℃後半の発熱持続。26～27日セフトラジジム2g/dayの投与を開始した。27日には解熱しており、DLBCLの再発に対してCHOP施行開始した。28日血小板10U輸血し、CVポート埋め込み施行した発熱はなかったが化学療法による好中球減少が予想され、予防的に抗菌薬メロペン3g/day+バクタ2包（月水金）で開始した。12月1日メロペン1.5g/day+バクタ、RCC2単位輸血施行。12月2日、口腔内～消化管カンジダが生じ、ファンギゾンガーグル+イトリゾール内用液20ml/日で内服開始した。3日プロジフは800mg/dayでローディング開始し、好中球の減少認めグラシリン57μg皮下注施行した。4日より発熱のため、ロキソニン3錠分3で定期内服を開始した。5日プロジフ400mgに減量し7日に投与終了。12日WBC200であり再びグラシリン75μg投与。10日より発熱持続するため、ソル・メドロール静注用125mgを朝に投与するようにした。15日にソルメド終了、発熱なく経過していたが、22日より40℃の発熱あり、24日よりソル・メドロール静注用40mg投与し26日まで継続。26日肝酵素の上昇のため消化器コンサルト、ウルソ6錠分3で開始。12月30日より2015年1月3日まで外泊し、発熱なし。1月5日40℃の発熱あり、ソル・メドロール静注用125mg使用、翌6日よりソル・メドロール静注用40mg使用した。1月10日～13日外泊、ステロイド終了翌日より発熱あり、再開。1月23日リツキサン投与、WBC1000グラシリン使用。24日よりプレドニゾン15mg内服に変更。29日WBC900であり、グラシリン使用、効果判定のため骨髄穿刺施行し明らかな骨髄への浸潤は認められなかった。発熱は持続し2月2日メロペン1.5g/dayで使用再開、3日ウルソ3錠分3に減量。6日WBC700に低下、グラシリン使用。12日Hb5.5まで低下、RCC2単位輸血施行。19日肝酵素上昇、腹水あり、腹部エコー施行、肝臓に腫瘤形成が認められた。2月20日リツキサン投与、

RCC2単位、PLT10単位輸血。血液検査上LDHの上昇傾向、汎血球減少が認められ、原疾患の進行が認められていた。21日血痰2回あり、胸部Xp上浸潤影、心拡大あり、肺胞出血、心不全が疑われた。血小板輸血20単位2月22日/23日連日、赤血球輸血2単位2月22日2単位、γグロブリン5000mg x 3日で治療が開始された。23日早朝、血便大量にあり、7時頃左腹部痛が生じた。血液検査上LDH4000台、Plt 1.1万であり、腹壁は板状硬、緊急造影CT施行し、多発する脾梗塞を認めた。11：43痙攣発作あり、腫瘍塞栓による脳塞栓症が原因と考えられ、意識レベル低下が生じた。その後血圧も徐々に低下し14：05心肺停止、死亡確認となった。

7) 手術所見：

手術施行なし

8) 症例の問題点（剖検で解明しなかった事項）

1. 肝脾腫著明。悪性リンパ腫浸潤の有無は
2. 全身リンパ節腫大の有無
3. 肺出血の原因は
4. 悪性リンパ腫再発の有無

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】悪性リンパ腫 CD30陽性CD20陰性リンパ腫（びまん性大細胞性B細胞リンパ腫治療寛解後、再発）

浸潤臓器：脾臓、肝臓、肺、全身リンパ節（傍気管、傍大動脈など）、両側腎臓、心筋、直腸、骨髄

【副病変】

1. 肺胞出血、びまん性肺胞傷害
2. 胸腹水貯留（腹水；1000ml+α、右胸腔；350ml）
3. 出血傾向（血液凝固能低下）

【随伴病変】

1. 肺線維化（炎症後瘢痕様、右下葉、左上下葉）
2. 肝脂肪化（10%未満）
3. 小腸粘膜出血（空腸<回腸）

【死因】

悪性リンパ腫再発、他臓器浸潤による多臓器不全、特に肺浸潤、肺胞出血による呼吸不全

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考察：

DLBCLにおいて治療の重要な薬物となる、リツキシマブの作用機序は大まかに3つに分類される。(A)

B細胞による補体依存性細胞障害（CDC）では、抗原抗体複合体が古典経路を活性化し膜侵襲複合体を形成し、細胞膜に孔を形成し、イオンや細胞障害性の分子を透過させ、細胞を破壊する。（B）FcR-依存性の抗体依存性細胞障害（ADCC）では細胞が標的細胞の表面抗原に結合した抗体のFc部位に結合し、細胞障害性のある細胞による（溶解酵素、TNF、パーフォリン、グランザイム）等を分泌し細胞を破壊する。（C）カスパーゼによるB細胞のアポトーシス。耐性獲得機序は上記の作用機序に対するもの、補体依存性細胞障害（CDC）への耐性、抗体依存性細胞障害（ADCC）への耐性、アポトーシスへの耐性、および標的となるCD20の変異、欠失、ダウンレギュレーションが挙げられる。本症例においては、患者がリツキシマブによる長期的な治療により、CD20+の細胞が形質転換を生じたものと、もともとの細胞集団としてCD20-、CD30+の集団が治療により残存し、白血病化することで急激に増殖した可能性が考えられた。

以下で、それぞれの細胞表面マーカーについて検討を行う。Johnsonらによる272人の原発性のDLBCLの患者を対象とした研究では、フローサイトメトリで43/272（16%）人がCD20の発現が低下しており、その群ではR-CHOP施行後の生存期間中央値が3 yearsであり、通常と比較して有意に予後不良であった。さらに、5年間で124例のリツキシマブを含むレジメンで治療されたB cell lymphomaを検討した研究では36人（29%）が再発した。再生検された19例のうち5例（DLBCL 3例、FL 2例）でCD20が陰転化し、いずれの患者も1年以内に死亡したと報告されている。以上よりCD20が治療途中で陰転化することは予後不良と関連すると考えられた。一方で、CD30発現は903 de novo DLBCL患者を検討したコホート研究で予後良好因子であった。CD30は14%の患者に発現しておりCD30+ DLBCLの患者は5年生存率（CD30+, 79% vs CD30-, 59%）PFSともに優れていた。しかし、この研究はde novoの患者におけるものであり本症例の経過とは合致しない部分もある。

剖検によって死因と考えられた肺胞出血は、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。肺の細動静脈や肺胞隔壁の小血管の炎症や障害により肺胞・毛細血管基底膜が破たんすることによって起きると考えられている。びまん性肺胞出血の院内死亡率は20~50%と致死率の高い疾患である。この疾患は病理学的に3つに分類されている。①Pulmonary capillaritis pattern：肺胞隔壁及びそ

こを走行する毛細血管への好中球の浸潤を主体として、そこからの肺胞腔内への出血を示す。②Bland pulmonary hemorrhage pattern：肺胞隔壁が全く破壊されず肺胞内への出血のみ認められる。③Diffuse alveolar damage pattern：肺胞隔壁の浮腫・硝子膜の形成に肺胞腔内への出血を伴う。本症例では、病理学的に硝子膜の形成、肺胞内の出血を認め、③と考えられた。一般的に肺胞出血の症状は、発熱51.6%、呼吸困難71.3%、咳嗽35.7%、血痰30.0%と言われており、そのすべてを本症例では認めることができた。原因としては、免疫学的異常36%（血管炎、抗GBM抗体症候群、膠原病）、非免疫学的異常64%（肺血管圧上昇、感染、凝固異常、薬物性）などであり今回の症例の癌2%と珍しいものとする。

リツキシマブを含むレジメンによる治療後、リンパ腫が再発しCD20-、CD30+の細胞が多臓器に浸潤し、肺胞出血を起こしたDLBCLの一例を経験した。

第8回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：MSSA敗血症治療中に脳出血を起こし死亡した一例
2. 診療科、主治医・受持医：一般内科 山西俊介
井手口周平
3. CPC開催日：2016年2月15日
4. 発表者：臨床側（山西俊介）
病理側（橋本公夫）
5. 患者：71歳、男性
6. 臨床診断：敗血症
7. 剖検診断：両側腸腰筋膿瘍
8. 臨床情報：

1) 現病歴

2014年11月23日に猟友会メンバーとイノシシ鍋を食べた。26日より38℃の発熱が出現。27日より腰痛、全身の痛み、呂律困難を自覚し、A病院を受診。脳血管障害疑いにてB病院を受診し、頭部CTおよびMRIを施行されるも明らかな異常を指摘されず、帰宅となっていた。28日に全身の痛みのため起き上がることができなくなりA病院に救急搬送された。意識レベル低下を生じ、血液検査でCRP 36 mg/dl、血糖 431mg/dl、血小板 12000/ μ lと異常値を認めたことから、原因精査目的に当院に転院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】2003年左人工股関節置換術

【内服歴】なし

【生活歴】喫煙：20本/日x 8年（28歳で禁煙）。飲酒：ビール350mlと焼酎2杯/日。趣味：猟友会メンバーであり、週に2回は飼い犬を連れて狸や猪を狩っている。その他：齲歯があり歯科治療中。明らかな虫刺されや川へ入水した事実はない。

3) 診療所見

身長 175cm, 体重 70kg, 体温 36.6℃, 血圧 128/67mmHg, 脈拍 90回/分(整), 呼吸数 32回/分, SpO2 96% (室内気)

意識レベル：GCS E4V4M6

眼瞼結膜蒼白(-), 眼球結膜黄染(-)

頸部：リンパ節触知(-), 右頸部に圧痛(+), 項部硬直(+)

胸部：心音整, 雑音(-), 肺音清, ラ音(-)

腹部：平坦・軟, 圧痛(-), 肝脾腫(-), CVA叩打痛(-/-)

四肢：両側肘関節に圧痛(+), 下腿浮腫(+), 紫斑(+)

4) 主な検査データ

【血液検査】WBC 4600/ μ l (neut 75%, lymph 20%), RBC 307万/ μ l, Hb 12.0g/dl, Ht 32.6%, Pit 1.0万/ μ l, PT-INR 1.5, APTT 44.3sec, D-dimer 10.82 μ g/ml, CRP 31.4mg/dl, Alb 2.1g/dl, T-Bil 1.8mg/dl, AST 103IU/l, ALT 48IU/l, ALP 495IU/l, LDH 463IU/l, CK 407IU/l, BUN 71mg/dl, Cr 1.82mg/dl, Lac 4.8mmol/l, Na 129mEq/l, K 3.7mEq/l, Ca 8.9mg/dl, BS 441mg/dl, HbA1c 9.8%, BNP 1754.3pg/ml, ANA <40倍, Fe 10 μ g/dl, UIBC 91 μ g/dl, フェリチン 1220ng/ml, sIL-2R 575U/ml, PCT 29.8ng/ml, β -D グルカン <0.6 pg/ml

【血液培養 (11/28)】MSSA (メチシリン感受性黄色ブドウ球菌) 陽性 (2/2セット)

5) 画像診断所見

【レントゲン】両側下肺を中心に浸潤影あり

【心エコー】僧帽弁に疣贅なし。EF：69%と左室収縮能は良好。有意な弁機能異常なし。右心負荷所見なし。

【頸部～骨盤部単純CT】C7レベルの右頸部、左腸腰筋、脊柱管内にairあり。肝臓の辺縁不整。両側胸水あり。

【頭部単純CT】明らかな出血性病変なし。

【頭部MRI】T2強調画像で左乳突蜂巣に中耳炎を示唆する高信号あり。拡散強調画像で右尾状核頭に陳旧性の梗塞巣あり。主要脳血管に異常所見なし

【髄液検査】キサントクロミー(+), 赤血球(+), 細胞数42/3 μ l, 単核38/3 μ l, 多核4/3 μ l, 糖221 mg/dl, 蛋白 2066 mg/dl, クロール126 mmol/l

【骨髄検査】有核細胞459400/mm³, 巨核細胞80/mm³, M/E比1.15. マクロファージによる血球貪食像あり

6) 経過・治療

敗血症、髄膜炎を疑い、empiricにMEPM 1g/day +VCM 2g/dayによる治療を開始した。11月29日には血液培養からMSSAが検出され、抗生剤をLZD 1.2g/day+ VCM 2g/dayに変更した。30日に意識レベル低下を生じ、気管挿管、ICU管理となった。12月2日の造影CTでは入院時単純CTのair部位に一致して膿瘍形成が見られた。12月10日腰椎穿刺を施行。髄液中に菌は検出されなかったが、蛋白高値であり細菌性髄膜炎が疑われた。また、入院以降、血小板減少を呈しており、DICの併発と考えられ、リコモジュリン19200U/day投与を開始した。しかしその後も低値が持続したため、12月8日に胸骨より骨髄穿刺を施行。マクロファージによる血球の貪食像から血球貪食症候群が疑われ、メチルプレドニゾン1000mg/day点滴を3日間施行。血糖の著明な上昇に対してはインスリン持続静注にて対処した。12月11日に意識レベルが改善し、12日に抜管、17日に一般病棟へ転棟した。しかし、膿瘍腔は徐々に増大傾向であり、硬膜外にまで進展した。12月25日左腸腰筋膿瘍に対して、12月27日右頸部深部膿瘍に対してドレナージを行い、血液培養結果を参考に、感受性のある種々の抗生剤を併用するも感染コントロールが得られない状態が続いた。2015年1月25日突然の意識レベル低下および呼吸状態増悪を生じ、頭部CTにて広汎な左脳出血が認められ、同日死亡した。

7) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

起炎菌の検索、感染巣の特定目的

死亡時の血球貪食症候群の可能性は？

MDSなど血液疾患や、血管内リンパ腫など悪性腫瘍の有無は？

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】

1. 多発膿瘍形成；両側腸腰筋、右頸部、後腹膜膿瘍、化膿性脊椎炎、腰椎レベルの化膿性硬膜炎

2. 血球貪食症候群;骨髄、脾臓

【関連病変】

1. [敗血症]
2. 左人工骨頭置換術後;関節周囲軽度炎症所見

【副病変】

1. [脳出血]
2. 全身皮下浮腫
3. 右肺上葉気管支肺炎;非膿瘍化、軽度、両肺下葉うっ血水腫
4. 腔水症;腹水;3500ml、胸水(右;400ml、左;300ml)
5. 心筋散在性線維化、粥状動脈硬化症;大動脈
6. 消化管うっ血性カタル
7. 脂肪性肝硬変症;アルコール性 (s/o)
8. [糖尿病]

【死因】脳出血(解剖時開頭せず)

- 2) 担当病理医:橋本公夫
- 3) 病理医からのコメント

右頸部に頸椎周囲にまで広がる変色部が見られ、組織学的には壊死を伴う膿瘍と考えられた。右400ml、左300mlの黄色から黄褐色の混濁のない胸水貯留があったが、胸膜癒着はなかった。左右肺は腫大し、特に下葉背部を中心に強いうっ血あり。気道内閉塞物および内部に明らかな限局性の病変なし。組織学的には特に下葉に高度のうっ血水腫を、右肺上葉に好中球浸潤を伴う感染を認めたが、膿瘍形成および細菌の存在はなかった。心臓の僧帽弁や大動脈弁に疣贅形成はなく大動脈弁に軽度の動脈硬化性変化が見られたのみであった。腹腔内に3500mlの腹水貯留あり。胃から小腸にかけて、うっ血性カタル性変化があるも、腫瘍性病変および強い炎症所見なし。肝腫大は軽度だが肝表面に軽度の凹凸があり、組織学的に肝細胞への脂肪浸潤が高度であった。胞体内の好酸性封入体構造や炎症細胞浸潤なく、アルコール性肝障害の可能性が最も考えられた。肝内に限局性の結節性病変や膿瘍形成、貪食球なし。脾臓に強い腫大や出血、梗塞、腫瘍性病変なし。組織学的に赤脾髄の拡大と多数の形質細胞の浸潤、組織球の増加があるが、明らかな血球貪食はなかった。両側腸腰筋内に強い壊死性変化および、周囲にフィブリン析出を伴う反応あり。壊死中心部に変色部あり、膿瘍と考えられた。炎症所見は周囲後腹膜から脊椎、硬膜に波及していたが、脊髄実質内への拡がりはなかった。組織学的に、強い壊死を伴

い好中球や組織球の反応、周囲に軽度の線維化および形質細胞の浸潤あり。骨髄の造血能は保たれていたが、形質細胞の増加およびマクロファージによる血球貪食像あり。免疫組織化学的には、骨髄や脾臓に浸潤した形質細胞の κ 鎖 λ 鎖に偏りはなかった。

以上の所見から、頸部や腸腰筋内の膿瘍は、周囲の後腹膜から脊椎、硬膜へと拡がっていたが、全身への散布なし。侵入門戸は分からなかった。骨髄と脾臓には組織球の増加があり、骨髄では血球貪食像が見られた。全身には強い循環不全すなわち、両肺のうっ血水腫や、消化管のうっ血性カタルが生じていた。脳出血については、開頭されていないため、確定には至らず。その他に、12月8日の骨髄穿刺のクロット標本や解剖時の骨髄、脾臓、硬膜下に形質細胞の増生を認めたが、単クローン性はなく、その病的意義は不明であった。

10. 考 察:

膿瘍の起因菌として黄色ブドウ球菌は多く、皮下膿瘍527例中、起因菌の63%がMRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)で15%がMSSAであったとするデータや急性硬膜外膿瘍の2/3が黄色ブドウ球菌由来とされる。組織への侵入経路として、直接移植(汚染物質による穿通性外傷)、隣接感染からの拡大、遠位部位からのリンパ行性または血行性の播種、自然障壁破壊による常在菌叢存在部位から隣接部位への移動などがある。宿主防御機構の低下、異物の存在、正常な排泄機構の閉塞(尿路、胆道、気道)、組織の虚血または壊死、過剰な体液貯留は膿瘍形成リスクとなる。主な治療は、膿瘍の排膿、壊死組織切除、異物の除去(血管カテーテルを含む)、および抗生物質投与である。抗生物質の初期選択および用量設定は、感染部位、疾患の重症度、および菌の耐性化などによる。一般的にMSSAに対してはCEZ(セファゾリン)が第一選択薬であるが、髄液移行性が悪く、髄膜炎を合併しているときはCTR(セフトリアキソン)の使用が望まれる。

敗血症、低血圧や臓器不全を伴った重症敗血症、敗血症性ショックの死亡率はそれぞれ15%、20%、40%との報告があり、早期の診断と治療が必要な疾患と言える。敗血症のリスク因子として菌血症、65歳以上、免疫不全、糖尿病、悪性新生物、市中肺炎、入院の既往が挙げられる。本患者は65歳以上、糖尿病、入院の既往といったリスク因子を持ち、DICを合併した重症敗血症であった。敗血症にDICを合併した症例では死亡率が外傷、熱傷、手術によるそれと比較し2.5倍とさ

れる。

脳出血の原因として①高血圧性、②AVM、③動脈瘤、④もやもや病、⑤腫瘍、⑥出血傾向、⑦外傷性、⑧出血性梗塞、⑨海綿状血管腫、⑩アミロイドアンギオパチーが挙げられるが、本患者の脳出血の原因は発症直前のバイタルサインや頭部MRIなどの検査所見から①、③、⑥、⑧が挙げられる。死亡約1ヶ月前の12月24日の頭部MRIでは動脈瘤は認められていないが、感染性動脈瘤であれば約2週間で形成された症例や、急速に進行したとする報告もあり、可能性は十分にあると推測される。感染性脳動脈瘤は1885年にOslerが細菌性脳動脈瘤をmycotic aneurysmと報告して以来種々の報告がされている。細菌性脳動脈瘤の発生機序として、(1)Bohnfalkらの報告による、血管内膜にbacterial embolusが付着し内膜側から血管壁破壊をきたすとする説と、(2)Molinariらによる、血管外膜の栄養血管(vasa vasorum) 経由で外膜にbacterial embolusが付着し、外膜側から血管壁破壊がすすむという説がある。また感染性心内膜炎により生じる免疫複合体が関与する説も提唱されている。Jonesらは細菌性脳動脈瘤の多数例は破裂するまで無症状であり診断は極めて困難と報告している。細菌性脳動脈瘤の予後は極めて不良で、死亡率は約60%であり、破裂した場合は80%以上と報告されている。

MSSA敗血症、多発膿瘍及びDICを呈した一例を経験した。適切な抗生剤使用と排膿を行ったが感染のコントロールが得られず、脳出血で死亡した。病状が極めて重篤であったことが主因と考えられた。