

Ⅲ. CPC報告

Ⅲ. 3 CPC報告(2017年4月～2018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：肝障害で発症したホジキンリンパ腫の1例
2. 診療科、主治医・受持医：免疫血液内科 田中康博
免疫血液内科 上野由香里
3. CPC開催日：2017年6月19日
4. 発表者：臨床側（上野由香里）
病理側（橋本公夫）
5. 患者：80歳、女性
6. 臨床診断：ホジキンリンパ腫、肝不全
7. 剖検診断：ホジキンリンパ腫
8. 臨床情報：

1) 現病歴

【主訴】全身倦怠感

【現病歴】

X年9月2日に体重減少、慢性疲労感、皮膚黄染を主訴に前医を受診し、肝胆道系酵素の上昇と腹部CTで左鎖骨下・肝門部・傍大動脈から腸骨に至るリンパ節腫大を認めた。10月3日に施行した開腹下リンパ節生検でホジキンリンパ腫と診断され、加療目的に10月14日に当院免疫血液内科に紹介受診となった。10月24日に救急外来を受診した際に全身状態不良であったため、緊急入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】高血圧 【家族歴】なし

3) 診療所見

身長143cm, 体重72kg, JCS 10-20
BT 37.5°C, HR 74 /min, BP 122/76 mmHg, SpO2 87% (RA) ->95% (2L)
眼瞼結膜蒼白なし、眼球結膜黄染著明。顔面浮腫あり、頸部リンパ節腫脹あり。
肺：両下肺で coarse crackles を聴取。
心音：整、雑音なし。
腹部膨隆、軟、右季肋部に圧痛あり、波動あり。
全身の黄染著明、両側上下肢 pitting edema 著明。

4) 主な検査データ

<血液検査 (10/25)>

WBC 16300/ μ l (STAB 14.0%, SEG 83.0%, LYMPH 1.0%, MONO 1.0%, MYELO 1.0%), RBC 330万/ μ l, Hb 10.8g/dl, Plt 14.5万/ μ l, Ret

31%, PT-INR 2.2, APTT- 秒 64.8 秒, D-dimer 13.16 μ g/ml, CRP 12.6 mg/dl, Alb 1.3 g/dl, T-Bil 8.7 mg/dl, ChE 20 IU/l, AST 139 IU/l, ALT 50 IU/l, γ -GTP 117 IU/l, ALP 918 IU/l, LDH 871 IU/l, AMY 14 IU/l, BUN 58 mg/dl, Cr 1.40 mg/dl, eGFR 28.2 ml/分/1.73, UA 8.6 mg/dl, Na 136 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 108 mEq/l, Ca 6.8 mg/dl, IP 3.6 mg/dl, NH₃-N 95 ng/dl, IgG 2483 mg/dl, IgA 1264 mg/dl, IgM 65 mg/dl, sIL-2R 9200 U/ml

<尿検査>

比重 1.018, pH 6.0, 糖 (-), タンパク (+), 潜血 (+-), ウロビリノーゲン (+-), ビリルビン (3+), ケトン (-), 赤血球 2-4 /HPF, 白血球 5-9 /HPF, 細菌 (+)

5) 画像診断所見

<腸間膜リンパ節生検 (10/3)>

CD30 (+), CD15 (-/+), CD20 (-/+), CD3 (-), CD68 (-), SI00p (-), EMA (-). 古典的ホジキンリンパ腫。

<胸骨骨髓穿刺 (10/25)>

軽度過形成性骨髄。少数の CD30 陽性異型細胞の集簇を認め、ホジキン細胞の浸潤と考えられる。

6) 経過・治療

ホジキンリンパ腫 # 2 肝不全：

入院時から全身状態不良であったため、X年10月25日にステロイドパルス (mPSL 1000 mg/day x 3 days) を施行した。酸素5-9LでSpO2 97%と酸素需要はあったものの意識状態は改善傾向であったため、10月29日に減量したABV療法 (ビンブラスチン7mg、ドキシソルビシン30mg、ブレオマイシン10mg) を施行した。意識状態も改善していたが、11月1日15時頃突然SpO2が低下し、診察時には眼球が上転していた。頭部CTでは出血など明らかな病変は認められず、pH 6.9の乳酸アシドーシスと低血糖を認めたため、補正を試みたものの改善することなく、同日17時54分に死亡した。

3 菌血症

X年10月24日にレントゲン上明らかな肺炎は認めず、尿培養は陰性であったが、血液培養でE.coli

が検出されたため、同日から CTRX 2g/day で治療を開始した。翌日以降解熱したが、原疾患のコントロール不良状態であることから、酸素需要や炎症反応の高値が持続していた。

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】

ホジキンリンパ腫（混合細胞型から結節硬化型への移行期）治療後遺残（頸部・縦隔・腹腔内リンパ節、肝臓、脾臓、肺）

〔リンパ節〕

肉眼的に頸部から腹腔内リンパ節が腫大。正常のリンパ節構造は消失し、大型の核小体を有する大型核細胞の散在性の増生あり。胞体は淡好酸性。背景に一部で結節状を示す微細な線維化や多彩な炎症細胞浸潤あり。免疫組織化学的には CD30(+), CD15(-/+), CD20(-/+), CD 3 (-), S100 (-), EMA (-)。

〔肝臓〕

肉眼的にはびまん性腫大、黄褐色調の 2-3 mm 大の微小結節によって全体が置換されており、尾状葉で腫瘍が露出している。右葉尾側の被膜直下に黒色領域を認めた。病理組織学的に小葉構造は破壊され、比較的太い血管周囲に炎症細胞浸潤、線維化、毛細血管増生、CD30 陽性の大型細胞が認められ、その周囲には不規則な島状に肝細胞が壊死していた。残存する肝細胞には大小不同、胞体の腫大を認め、胆汁うっ滞やヘモジデリンの沈着も見られた。肝門部以降の胆管には閉塞や胆汁うっ滞の所見を見られなかった。

〔肺〕

左気管支に血性物を認めたが、気道内の閉塞物や肺動脈、肺静脈内の血栓は認められなかった。両側下葉優位に強い鬱血が見られた。病理組織学的には、左肺下葉に広範囲の肺腔内に出血しており、右肺上葉に多彩な炎症細胞浸潤、線維化、CD30 陽性大型細胞の浸潤が認められた。両側いずれの肺葉にも核内封入体を有する大型核の細胞が多数見られ、免疫組織化学的に CMV 陽性であった。

【死因】

サイトメガロウイルス肺炎に伴う肺出血・肺うっ血による呼吸不全。

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考 察：

●ホジキンリンパ腫（HL）の分類

HL は大きく、結節性リンパ球優位型 HL と古典的 HL の 2 種類に分けられる。結節性リンパ球優位型 HL は CD19, 20 の B 細胞関連抗原が陽性、CD15, 30 が陰性の、予後良好なタイプである。古典的 HL は HL の 95% を占め、特徴的な RS 細胞は CD30, 15 が陽性、CD45 が陰性、CD20 は 20% で陽性となる。

古典的 HL も 4 種類のタイプに分類される。最も多いのが 40% を占める結節硬化型で、膠原線維による結節性病変や lacunarcell が特徴的な病変である。混合細胞型は多彩な炎症細胞の増生が見られる。リンパ球優位型は 5% と珍しいが、古典的 HL の中で最も予後良好である。小リンパ球の増生がリンパ節全体に見られ、RS 細胞は少ないのが特徴である。1% 以下と最も珍しいのがリンパ球減少型で、高齢者に多い。RS 細胞やその variant が多く、最も予後が悪い。

●HL と肝不全の相関

〔HL の肝浸潤〕

HL は頸部リンパ節が原発であることが多く、連続的に進展するのが典型的な経過である。悪性リンパ腫の中では多臓器浸潤を来しにくく肝浸潤の頻度は 5-30% と幅はあるが非ホジキンリンパ腫 (NHL) と比較しても高くない。HL の中ではリンパ球減少型が最も肝浸潤を来しやす。また肝浸潤を来しても急性肝不全様の経過をたどることは非常に稀であり、肝不全を発症すると予後は非常に悪くなる。

〔肝浸潤を来した際の臨床的・病理学的特徴〕

悪性リンパ腫が肝浸潤を来した場合の臨床的特徴としては、圧痛を伴う肝腫大、胆道系酵素 (ALP) の著明な上昇、CRP の強陽性、白血球の減少、LDH の著明な上昇、致命的な乳酸アシドーシスがある。また病理学的特徴としては、RS 細胞の存在、門脈域優位の炎症細胞浸潤、広範囲の小葉間胆管の炎症 (胆管消失症候群) などがある。RS 細胞以外の特異的所見はなく、肝不全の原因が指摘しえない場合は早期に肝生検や骨髄生検を施行することが、治療開始や生命予後に大きく関わる。

〔肝不全の機序〕

HL による肝不全は様々な機序が考え得る。異型リンパ球の浸潤、腫瘍細胞の直接浸潤、腫

瘍細胞の脈管（門脈域や類洞）浸潤による虚血、エンドトキシン血症からの急性広範性肝細胞壊死（臓器 Schwarzman 反応）、腫瘍細胞が産生するサイトカインによる肝細胞障害、DIC といったものが推察されているが、明確な機序は指摘されていない。

本症例は上記の特徴を全て呈しており、また病理所見からは腫瘍細胞の門脈や類洞への浸潤による肝細胞虚血が肝不全の大きな要因となったと考えられる。

11. 参考文献

- 磯部泰司、佐々木純、塚田信弘：リンパ系腫瘍診療ハンドブック、中外医学社
- D. R. Thompson, et al : Clinical Lymphoma, 2 : 123-128, 2001
- P. Karmacharya, et al : Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspective, 4 : 25821, 2014
- N. H. Dich, et al : Cancer, 64:2121-2126, 1989
- 結城暢一ら：肝臓、29 巻、1 号、92-97, 1998
- 大森里紗ら：肝臓、57 巻、3 号、125-131, 2016
- 安藤洋子ら：肝臓、34 巻、10 号、29-34, 1993
- 樋上義伸ら：肝臓、22 巻、5 号、1981

第2回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：臨床診断が困難であった血管炎の1例
2. 診療科、主治医・受持医：
内分泌・糖尿内科 辻 和雄
内分泌・糖尿内科 寺本昇生
3. CPC 開催日：2017 年 6 月 26 日
4. 発表者：臨床側（寺本昇生）
病理側（橋本公夫）
5. 患者：88 歳、女性
6. 臨床診断：呼吸不全、肺炎または肺水腫の疑い
7. 剖検診断：肺胞出血、血管炎症候群
8. 臨床情報：

1) 現病歴

【主訴】

発熱、倦怠感、四肢浮腫、呼吸苦

【現病歴】

2016 年 3 月、左眼視力低下を自覚した。精査の結果、両側耳側半盲を認め、下垂体腫瘍が判明した。同年 4 月 5 日に下垂体腫瘍切除術施行した。術後発熱持続、四肢浮腫出現し、5 月に不明熱、尿崩症として内科紹介入院となった。

尿路感染症疑いとして当院で入院抗生剤治療されたが 37℃ 台の発熱は継続した。6 月中旬に 36℃ 台後半となったため退院したが、再度発熱と胸水貯留増悪見られ、入所中の施設で SpO2 低下を認めたために、7 月 31 日救急搬送となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】 高血圧症、認知症、両側白内障（73 歳時）、右頰部皮膚がん（75 歳時頃 無治療）

【家族歴】 特記事項なし

3) 診療所見

身長 148cm, 体重 43kg, 意識清明, 体温 37.4℃, 脈拍 104 bpm, 血圧 122/53 mmHg, SpO2 94 % (O2 カメラ 1 L, 呼吸苦あり)

瞳孔 3 mm / 3 mm, 対光反射正常、眼瞼結膜貧血なし、黄染なし。咽頭発赤なし、扁桃腫大なし。頸部リンパ節腫脹なし。項部硬直なし。心音整、心雑音なし。呼吸音両下肺で coarse crackles 聴取。腹部平坦・軟、圧痛なし。四肢体幹明らかな外傷所見なし、両側上下肢に浮腫あり

4) 主な検査データ

<血液検査>

WBC 39700/μl, RBC 302 万 / μl, Hb 7.9 g/dl, Plt 25.0 万 / μl, 血糖 94 mg/dl, CRP 8.4 mg/dl, Alb 1.3 mg/dl, T-Bil 0.4 mg/dl, AST 14 IU/l, ALT 3 IU/l, LDH 157 IU/l, CK 6 IU/l, BUN 33 mg/dl, Cr 2.3 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 4.2 mEq/l

<血液培養検査>

2 セット 4 度採取したがいずれも No Growth であった。

<免疫検査>

RF 52 IU/ml, 抗核抗体 Speckled 型陽性, 補体 (C3/C4) 低下なし, C-ANCA 陰性, P-ANCA 10.0 U/ml

<胸水検査>

比重 1.015, pH 7.71, 糖 110, 蛋白 1.6, LDH 51, ヒアルロン酸 5960, CEA 0.9, CYFRA 6.9, NSE 1.3, TPA 492

5) 画像診断所見

<胸部 Xp >

両側 CP angle は dull で、両側下肺に胸水の貯留を認めた。

<胸部単純 CT >

両側に大量の胸水貯留している。明らかな肺炎所見なし。体幹部皮下の浮腫も高度で、肺門・縦隔リンパ節の有意な腫大はなし。

<上部消化管内視鏡検査>

十二指腸に潰瘍認めた。生検病理では炎症所見のみ認めた。

<ガリウムシンチ>

悪性所見なし。

6) 経過・治療

1. 下垂体ラトケ嚢胞術後から原因不明の炎症と全身の浮腫を生じた。炎症は抗生剤投与に関わらず改善しなかった。

2. アルブミン製剤投与で四肢浮腫は改善するも、肺野で陰影改善は見られず、呼吸状態が悪化し、死亡に至った。

3. 臨床診断としては、肺炎または肺水腫による呼吸不全疑いであった。

9. 剖検情報:

1) 剖検診断と病理所見

剖検では肺、骨盤内臓器を主体に血管炎所見が見られた。また両側肺内には多量の胸水貯留を認め、肺胞出血を認めた。体内臓器に悪性腫瘍の転移は認めなく、体内臓器に感染症を示唆する所見は認めなかった。血管炎による肺胞出血が死因と判断された。

2) 担当病理医: 橋本公夫

10. 考察:

本邦における血管炎の相対頻度としては、結節性動脈炎はわずかに約2%に過ぎない。結節性多発動脈炎の認定は主要症候、組織所見、血管造影所見より行う。主要症候には、38℃以上、2週以上の発熱と6か月以内6kg以上の体重減少、高血圧、急速に進行する腎不全、脳出血/梗塞、虚血性心疾患・心不全、胸膜炎、消化管出血、多発性単神経炎、皮下結節/紫斑、筋炎がある。主要症候2項目以上と中小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在により診断確定となる。主要症候2項目以上と血管造影所見の存在、もしくは主要症候のうち、発熱体重減少を含む6項目以上の存在で疑いとなる。本症例では組織生検を施行しておらず、主要症候も4項目合致と、疑いにも当てはまらず、臨床的に結節性動脈炎と判断するのは困難であった。

本症例では臨床診断の主体となる皮膚病変や神経所見に乏しく、また組織生検、間質性肺炎の評価や神経速度検査等が十分に施行できなかった。さらに低栄養状態や感染症、腫瘍を合併していたため、血管炎の診断に至ることが困難であった。不明熱の鑑別に血管炎は上がるが、臨床診断にたどり着く例は

少なく今回の症例同様、病理解剖で発覚するケースも多いと考えられる。

11. 参考文献

上田剛士: ジェネラリストのための内科診断リファレンス, G10: 425-429, 2016

第3回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ: 原因性差に苦慮した呼吸不全の1例

2. 診療科、主治医・受持医: 循環器内科 吉開友羽子
循環器内科 森 彩

3. CPC開催日: 2017年7月10日

4. 発表者: 臨床側(森 彩)
病理側(橋本公夫)

5. 患者: 74歳、男性

6. 臨床診断: 呼吸不全、劇症型抗リン脂質抗体症候群の疑い

7. 剖検診断: 誤嚥性肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、成人呼吸促迫症候群

8. 臨床情報:

1) 現病歴

【主訴】呼吸困難感、浮腫

【現病歴】

X年9月当院循環器内科でうっ血性心不全のため入院。経過中に、胸部レントゲンで右肺野すりガラス陰影と血液検査で炎症反応の上昇を認めた。精査するも、明らかな異常を認めず無治療にて軽快したため10月12日退院した。10月18日帯状疱疹後のペインクリニック受診の際に、下腿浮腫と右肺野の呼吸音減弱があり胸部CTで右肺野優位のすりガラス陰影を認めたため、当院呼吸器内科紹介された。酸素需要は無く、待機的に気管支鏡検査を行うこととなったが、10月19日下腿浮腫増悪のため受診。炎症反応が上昇していたため入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】

脳梗塞、脊髄梗塞、心筋梗塞(冠動脈バイパス術施行後)、うっ血性心不全、慢性腎不全、心房細動、高血圧、帯状疱疹

3) 診療所見

心音: 不整、no murmur. 呼吸音: 右肺全体でfine crackle (+). 両下肢: 浮腫軽度(+)

4) 主な検査データ

<血液検査>

WBC 10700/ μ l (NEUT 81.5%), RBC 408万/ μ l,

Hb 12.9 g/dl, Ht 36.7 %, Plt16.4 万 / μ l, PT-INR 1.3, APTT 秒 27.8 秒, D-dimer <0.50 μ g/dl, CRP 27.9 mg/dl, TP 6.1 g/dl, アルブミン 2.9 g/dl, LDH 364 IU/l, CK 67 IU/l, BUN 15 mg/dl, Cr 1.14 mg/dl, eGFR 48.9 ml/分 /1.73, Na 136 mEq/l, K 3.6 mEq/l, Cl 99 mEq/l, Ca 8.3 mg/dl, BNP 480.15

5) 画像診断所見

<胸部レントゲン検査>

右肺野全体に軽度のすりガラス陰影。

<胸部 CT>

右肺優位に見られたすりガラス影が部分的に濃度上昇し、すりガラス影の範囲がやや増大。左肺上葉優位に見られたすりガラス影は縮小し、肺尖近傍で小範囲に濃度が上昇。両側胸水が増加。

<気管支鏡検査>

気管支にびまん性の点状出血。気管支肺泡洗浄液は血性。

6) 経過・治療

CTRX1g q12h 投与で入院後、一旦炎症反応の改善を認めたが、呼吸困難感の増悪を認めたため、10月29日よりLVFX250mg/day 内服に変更。その後、炎症反応は横ばいとなったが、11月6日に再度上昇し呼吸困難感も著明に増悪し SpO₂ 91%まで低下。ABPC/SBT1.5g q12h に変更して投与したところ再度炎症反応は改善したが、11月9日の胸部レントゲンですりガラス陰影が増悪したため、肺胞出血と間質性肺炎の疑いでプレドニン 40mg 点滴を開始。11月13日の胸部レントゲンですりガラス陰影の増悪を認めたため、プレドニン 125mg 点滴に増量。β-D グルカン陽性を認めたため、ST 合剤 18mg 分 3 内服を開始。入院後、ワーファリン内服を続けていたが、PT-INR の値が安定せず肺胞出血を発症している可能性もあるためヘパリン投与に変更。その後、炎症反応は改善傾向であったが11月15日に嚥下機能評価を行ったところ、不顕性誤嚥が認められたため、中心静脈カテーテルを挿入して絶食管理とした。夜間に呼吸状態が増悪し、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) を開始。11月17日の血液検査で炎症反応が著明に増悪したため11月19日より FLCZ の内服を開始し、抗菌薬も TAZ/PIPC6.75g q8h に変更。

既往歴と腎機能低下、抗カルジオリピン抗体が陽性、CL-β 2 GPI 高値であることから抗リン脂質抗体症候群を疑った。ヘパリン使用後 APTT 値は目標値で安定していた。その後、一度炎症反

応は改善したが、次第に増悪し、呼吸状態も増悪傾向であり、11月26日に永眠となった。

7) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

今回の症例では、既往歴に脳梗塞、心筋梗塞、脊髄梗塞を認めていること、腎機能障害の増悪を認め、抗カルジオリピン抗体も陽性であったことから抗リン脂質抗体症候群による肺胞出血により呼吸不全に陥ったとの臨床診断であった。呼吸不全の原因検索のため病理解剖となった。

9. 剖検情報:

1) 剖検診断と病理所見

両肺はボリュームがあり、いずれもうっ血が認められ、一部出血も認められた。下葉はやや硬く触知された。組織学的には、上葉を中心として、間質の肥厚と肺胞上皮の腫大が認められる。軽度のフィブリン析出を認められる。巣状の出血を伴っている。出血部を優位として肺胞上皮あるいは間質の細胞に大型化が認められ、胞体の好塩基性の増加や、核内封入体様構造が認められる。免疫組織学的にサイトメガロウイルス抗体で陽性所見が認められる。右肺中葉と両肺下葉は高度の好中球浸潤が見られており、好中球に混在して、角質と考えられる組織が確認できる。一部では膿瘍化が認められる。免疫組織化学的にはこの部位にも、サイトメガロウイルスが認められる。血栓症は認められない。肺梗塞巣も確認できない。劇症型後リン脂質抗体症候群に見られる3臓器以上にわたる深部血栓症は確認できなかった。

1. 診断: 肺すりガラス影、呼吸状態の原因:

サイトメガロウイルス肺炎、誤嚥性肺炎

2. 劇症型高リン脂質抗体症候群の疑いが有り、3臓器以上に血栓症を認めるか?: 認められなかった。

3. 死因: 呼吸不全

2) 担当病理医: 橋本公夫

10. 考察:

抗リン脂質抗体症候群は生体の構成成分であるリン脂質あるいは蛋白質に対する抗体の存在により血液凝固が亢進する疾患群である。診断基準は下記のとおりである。

1. ループスアンチコアグラントが12週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。

2. 中等度以上の力価の IgG 型又は IgM 型の抗カルジオリピン抗体が12週間以上の間隔をおいて2回以上検出される。

3. 中等度以上の力価の IgG 型又は IgM 型の抗 β 2-GPI 抗体が 12 週間以上の間隔をおいて 2 回以上検出される。

(本邦では抗 β 2-GPI 抗体の代わりに、抗カルジオリピン β 2-GPI 複合体抗体を用いる。)

抗リン脂質抗体症候群を疑い、上記検査を行うのは、

低リスク：高齢者の静脈・動脈血栓症、

中リスク：偶然見つかった aPTT 延長、頻回の早期流産、他に原因の考えられる若年者 (< 50 歳) の静脈血栓症、

高リスク：他に原因の無い若年者の血栓症、通常できない部位の血栓症、中後期の流産、自己免疫疾患 (SLE, RA, ITP, AIHA) の血栓症や流産の場合である。

治療としては、低用量アスピリン療法 60 ~ 100 mg/日の投与もしくは未分画ヘパリン 5,000 単位を 12 時間ごと (1 万単位/日) に注射する方法がある。血栓症の既往の無い抗リン脂質抗体陽性患者の治療に関してはエビデンスが無い。症例ごとに血栓症の危険因子などを考慮したうえでの判断が必要となる。抗リン脂質抗体症候群の血栓症は再発することが多く、予防が重要となる。

今回は、1 回目の抗カルジオリピン抗体は陽性であったが、2 回目の検査をする前に死亡し、確認できなかったため臨床的には診断できなかった。また、病理組織学的にも、2 臓器以上の血栓を認めず、診断には至らなかった。入院後の経過を振り返ると、ステロイドの投与を開始してから呼吸状態、炎症反応共に増悪していることから、サイトメガロウイルス感染症や誤嚥性細菌性肺炎の増悪を来し、死亡となったと考えられる。抗菌薬投与でも炎症反応の改善と増悪を繰り返していたのは、不顕性誤嚥があったため抗菌薬で一旦改善しても再度誤嚥し肺炎を起こしていたと考える。肺炎は市中病院でよく遭遇する疾患であるが、適切な抗菌薬の投与を行わないと死に至ることもあること、また抗菌薬が奏功しない場合は真菌、ウイルスも検討すべきであると考ええる。

第 4 回西神戸医療センター CPC 報告

1. 症例テーマ：多発肝転移を呈した膵腺扁平上皮癌の 1 例

2. 診療科、主治医・受持医：消化器内科 猪股典子
消化器内科 原田樹幸

3. CPC 開催日：2017 年 7 月 31 日

4. 発表者：臨床側 (原田樹幸)
病理側 (橋本公夫)

5. 患者：60 歳、男女性

6. 臨床診断：G-CSF 産生膵腺扁平上皮癌、多発肝転移

7. 剖検診断：膵腺扁平上皮癌、多臓器不全

8. 臨床情報：

1) 現病歴

【主訴】食欲不振、右側腹部痛

【現病歴】

2016 年 1 月頃より食欲不振と右側腹部痛を中心とした腹痛が出現したため、近医を受診した。施行した血液検査で炎症所見の上昇と軽度の肝機能障害を認めたため、同年 4 月 11 日に当院消化器内科を紹介受診。精査加療目的に 4 月 14 日に入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】高血圧症

【家族歴】特記事項なし

3) 診療所見

意識：清、体温：37.4 度、血圧：92/55 mmHg、

脈拍数：75 回/分、SpO₂：99% (room air)

身長：155 cm、体重：62 kg、眼瞼結膜：蒼白なし、

眼球結膜：黄染なし。腹部：平坦、軟、圧痛なし、

明らかな腫瘍性病変の触知なし。

4) 主な検査データ

WBC 13800 / μ l, RBC 340 万 / μ l, Hb 10.0 g/dl, Ht 30.7%, Plt 28.0 万 / μ l, 血糖 139 mg/dl, CRP 19.1 mg/dl, TP 7.2 g/dl, アルブミン 2.5 g/dl, T-Bil 1.1 mg/dl, ChE 170 IU/l, AST 32 IU/l, ALT 45 IU/l, LDH 180 IU/l, ALP 563 IU/l, CK 52 IU/l, AMY 31 IU/l, BUN 14 mg/dl, Cr 0.87 mg/dl, eGFR 51.3 ml/分 /1.73, Na 133 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 98 mEq/l, Ca 8.7 mg/dl, CEA 15.7 ng/ml, AFP 1.8 ng/ml, CA19-9 4057.0 U/ml, エラスターゼ I 210 ng/ml, DUPAN-2 122 U/ml, PIVKA-II 6.0 mAU/ml

5) 画像診断所見

<腹部エコー検査 (2016/04/11)>

脂肪肝あり。両葉に halo を伴う高輝度エコー

腫瘍多発。傍大動脈リンパ節腫大なし。腹水なし。
＜胸腹部 CT 検査 (2016/04/11)＞

両肺に数 mm 大の粒状・小結節状陰影を散見する。dynamic study で腓体尾部移行部領域に早期相で相対的に低吸収、後期相で正常腓実質とはコントラストがやや不明瞭になる境界不明瞭な病変あり。腓周囲や肝門部、傍大動脈領域に多数のリンパ節腫大あり。胸水・腹水の貯留なし。

＜病理学的検査＞

・肝生検 (2016/04/14) :

poorly differentiated carcinoma, favor adenosquamous carcinoma consistent with metastatic from pancreas.

・骨髓生検 (2016/05/02) :

mildly hypocellular marrow without metastatic cancer.

6) 経過・治療

#1. G-CSF産生膵腺扁平上皮癌・多発肝転移・多発肺転移:

2016年4月27日より全身状態を考慮してGEM単剤により化学療法を開始した。GEMを合計8コース施行したが、腫瘍マーカーの上昇を認めており、腫瘍縮小傾向が乏しいと判断し、GEM+nab-PTXを1コース投与した。しかし、血液毒性のため、休薬している間に全身状態の増悪を認め、Best Supportive Careの方針となり、診断から123日後の8月23日に永眠となった。

7) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

本症例の剖検の目的は、原発巣の確定、転移巣の同定、発熱の原因精査である。

9. 剖 検 情 報 :

1) 剖検診断と病理所見

肉眼所見では、肝臓は著明に腫大しており、白色充実性の結節性病変を多数認めている。組織学的には、いずれの病変も核腫大・核型不整を伴う異型細胞の増生が見られている。また、多核や奇怪な核を含む細胞がやや多く見られ、角化を認める部分や腺管構造を認める部分も散見された。背景肝には肝硬変は見られてなかった。肝門部リンパ節に腫大は認められなかった。肝門部での門脈や胆管の閉塞も見られなかった。G-CSFの特殊染色でG-CSF陽性細胞が散見された。膵臓の肉眼所見では、膵頭部から9 cmの膵体部において、膵表面の陥凹を伴う腫瘍が認められ、断面では1.0 x 1.5 cmの白色充実腫瘍が認められた。組織学的には、腺癌成分と扁平上皮成分が腫瘍の一部に認

められ、腺扁平上皮癌と矛盾しない所見であった。また、細胞は分化度の低い細胞が多くの割合を占めていた。免疫染色では、G-CSF染色陽性であり、G-CSF産生膵腺扁平上皮癌と考えられる所見となっていた。膵臓は、肉眼的には転移を疑わせる白色充実性の多発結節を認めており、組織学的にはいずれの病変も核腫大・核型不整を伴う異型細胞の増生が見られ膵癌の転移と考えられた。傍大動脈リンパ節の組織学的所見では腫瘍細胞の集簇を認め、リンパ節転移と考えられた。肺には明らかな転移巣は確認されなかった。

以上の所見から、本症例の剖検所見は膵体尾部癌、多発肝転移、脾転移、リンパ節転移であった。

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考 察 :

【G-CSF産生膵腺扁平上皮癌について】

膵腺扁平上皮癌は膵原発の悪性腫瘍の約2%と言われている。男女比は1.53:1とやや男性に多い。平均年齢は62歳であり、好発部位は膵頭部が44.6%、膵体部が29.2%、膵尾部が26.3%と膵頭部に最も多く発生している。発生機序としては円柱上皮と扁平上皮への分化能をもつ細胞から生じる説、異所性扁平上皮あるいは正常膵管上皮化生の癌化説、腺癌の直接扁平上皮癌化説などが挙げられているが、諸説あり確立した発生機序は不明である。

G-CSF産生腫瘍の診断は、①著明な白血球増多、②G-CSF活性化の上昇、③腫瘍切除による白血球減少、④腫瘍内G-CSF産生の証明を認めることとされている。また、G-CSF産生腫瘍ではIL-1やIL-6などのサイトカインの上昇を伴う例もあり、発熱などの炎症反応や悪液質の誘発を促している可能性も指摘されている。G-CSFはautocrine growth factorとして腫瘍の急速な増殖や転移に関与すると考えられており、G-CSF産生腫瘍の予後が一般の膵癌と比べて不良である原因であると考えられている。

治療に関しては、G-CSF産生膵腫瘍に対して確立された化学療法レジメンはないが、GEM投与が有効であったとする報告が散見されている。

【本症例について】

本症例ではG-CSF産生腫瘍の診断項目の内、①著明な白血球増多、②G-CSF活性化の上昇、④腫瘍内G-CSF産生の3項目を満たしていた。③腫瘍切除による白血球減少については切除する

ことができなかつたため4項目すべてを満たして
おらず、確定診断には至らなかつた。

11. 参考文献

- ・日本膵臓学会癌取り扱い規約第6版
- ・G-CSF 産生腫瘍：別冊日本臨床血液症候群 (1998)
- ・強い炎症反応を伴った G-CSF 産生食道癌肉腫の
1例：日臨床外会誌 (2003)
- ・Achieves of Surgery (1999)
- ・Eur J cancer (1971)

第5回西神戸医療センターCPC報告

1. 症 例 テ ー マ：呼吸不全をきたした急性リンパ性
白血病の1例

2. 診療科、主治医・受持医：

免疫血液内科 田中康博

免疫血液内科 金 甫妍

3. CPC 開催日：2017年9月11日

4. 発 表 者：臨床側 (金 甫妍)
病理側 (橋本公夫)

5. 患 者：80歳、女性

6. 臨 床 診 断：急性リンパ性白血病

7. 剖 検 診 断：急性リンパ性白血病

8. 臨 床 情 報：

1) 現病歴

【主訴】発熱、倦怠感

【病歴】

肺腺癌、リンパ節転移に対し左肺上葉切除
術、術後化学放射線療法を施行し、PRの状態
で当院呼吸器内科で経過観察中であった。2016
年8月9日の血液検査にて芽球の出現とLDH
上昇を認め、精査の結果急性リンパ性白血病
(pro-B ALL) と診断した。CHOP療法、6-MP
+ PSL + MTX による治療を継続していたが、無
効となり、2017年3月15日朝より38°C台の発
熱が出現したため、同日緊急入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】高血圧

【家族歴】娘 (9歳時AMLで永眠)

3) 診療所見

身長158cm, 体重46kg, BT 37.0°C, HR 66bpm,
BP 114/56mmHg, SpO2 98% (room air)

結膜：貧血なし。頸部リンパ節腫大なし。心音：整、
雑音なし。呼吸音：清、ラ音なし。

腹部：平坦、軟、肝脾腫触れず。下肢：浮腫なし。

皮膚：皮疹なし。

4) 主な検査データ

<血液検査 (2017/3/16) >

WBC 1000 / μ l (Blast 41.0%, Stab 3.0%, Seg 2.0
%, Lym 53.0%, Mono 1.0%, Ebl/100 WBC 4.0%),
RBC 269万 / μ l, Hb 8.3g/dl, Ht 23.8%, Ret 7.0%
Plt 2.5万 / μ l, MCV 89fl, MCH 30.9pg, PT-INR
1.0, APTT- 秒 25.3秒, Fib 351mg/dl, D-ダイマ
ー 13.56 μ g/ml, CRP 10.1mg/dl, TP 5.8g/dl, アル
ブミン 3.0g/dl, T-Bil 0.8mg/dl, AST 31IU/l, ALT
242IU/l, ALP 242IU/l, LDH 3194IU/l, BUN 14
mg/dl, Cr 0.74mg/dl, eGFR 76.7ml/分 /1.73, Na
138mEq/l, K 3.7mEq/l, Ca 8.3mg/dl, IP 2.5mg/dl

5) 経過・治療

2017年3月16日に免疫血液内科入院とし、補
液と抗生剤 (CFPM) 点滴にて治療開始したが、
入院時の血液培養検査でRaoultella ornithinolytic
が検出されsepsisと診断した。感受性は良好で
あったため、CEPMを継続したところ3月20日
より解熱した。しかし、末梢血中の芽球は増加し
LDHも上昇向であった。3月26日午後より呼
吸苦が出現し、3月27日朝より38°C台の発熱が
出現した。胸部Xpにて右肺野全体に浸潤影とB
lineを認め、肺浸潤と考えた。その後SpO2は低
下傾向となり、3月28日8時51分に永眠された。

9. 剖 検 情 報：

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】

1. 急性リンパ性白血病 (proB-ALL)

浸潤；両肺、肝臓、脾臓、両腎、脾臓、精
巣、骨髄、心外膜

2. 浸潤性肺癌術後；左肺上葉、腺癌

転移；気管分岐部リンパ節 (再発、放射線
治療後)

【関連病変】

1. 両肺出血

2. 胸水貯留 (右；40ml、左；300ml)

【副病変】

1. 結腸低異型度管状腺腫；

上行結腸、S状結腸、直腸

2. S状結腸憩室

3. 消化管うっ血性カタル

4. 左腎梗塞、肝右葉下面壊死性結節

5. 前立腺結節性過形成

6. 肝単純性嚢胞

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考 察 :

【急性白血病の肺浸潤】

肺合併症は急性白血病患者の80%に生じ、急速に進行し呼吸不全をきたし、死因となることが多い。白血病患者の剖検例での白血病肺浸潤の割合は24-64%と報告されているが、白血病浸潤、出血、うっ血、細菌性肺炎等の肺合併症の確定診断を生前に行うことは困難である。白血病肺浸潤は、末梢血中芽球比率の高い(>40%)例、白血病コントロール不良例で多いことが報告されている。発熱、咳嗽等の感染性肺炎に似た症状を呈することもあり、剖検により白血病肺浸潤を認めた症例のうち、呼吸器症状を示した例は10%未満、胸部Xpで異常陰影を示した例は8-22%である。胸部Xpでは、白血病肺浸潤はびまん性陰影を呈することが多いが、これのみでは感染性肺炎や肺出血など他の肺病変との鑑別は難しい。確定診断としては経気管支肺生検などの検査が必要であるが、出血傾向をきたしているため現実的でない例も多い。経気管支肺生検により白血病肺浸潤と診断された症例に関する研究では、抗がん剤の投与にて改善が見られた例が多数報告されている。白血病肺浸潤の病理所見の特徴としては、間質、より細かい気管支・血管周囲に浸潤しやすく、胸膜下浸潤は特に多い。肺出血を合併していない限り、肺胞内に白血病細胞が見られることは稀である。また結節を形成する傾向がある。

本症例は、急性白血病の経過中に原因不明の呼吸不全をきたし、病理解剖によって白血病肺浸潤と判明した症例である。既出の研究で報告されている白血病肺浸潤の特徴と照らし合わせると、末梢血中芽球比率は3月16日時点で41%(>40%)と高く、抗がん剤無効の白血病コントロール不良例であり、胸部Xpではびまん性陰影を呈していた。発熱もあり、感染性肺炎の否定ができなかったが、病理結果では感染を示唆するような好中球浸潤は認めなかった。病理では、既出の研究で示されている他の白血病肺浸潤の例と同様に、胸膜や胸膜下から広がるように肺内に浸潤しており、また既出の研究では肺胞内に白血病細胞が見られることは稀とされているが、肺胞内にも白血病細胞の浸潤を認めた。限局性の結節や腫瘤形成は認めなかった。両肺全葉で出血が見られており、肺浸潤による出血が原因で呼吸不全をきたし、死因となったと考える。

11. 参 考 文 献

- Rosenow Eu, Wilson WR, Cockerill FR: Pulmonary disease in the immunocompromised host. Mayo Clin Proc 60: 473-87, 1985.
- Barcos, Maurice, et al.: An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). Cancer 60 (4): 827-837, 1987.
- Kovalski, Raymond, et al.: Localized leukemic pulmonary infiltrates: diagnosis by bronchoscopy and resolution with therapy. Chest 97 (3): 674-678, 1990.
- Bodey, Gerald P, et al.: Pulmonary complications of acute leukemia. Cancer 19 (6): 781-793, 1966.
- Green, Robert A., and Norman J. Nichols: Pulmonary involvement in leukemia. American Review of Respiratory Disease 80 (6): 833-844, 1959.
- Kovalski, Raymond, et al.: Localized leukemic pulmonary infiltrates: diagnosis by bronchoscopy and resolution with therapy. Chest 97 (3): 674-678, 1990.

第6回西神戸医療センターCPC報告

1. 症 例 テ ー マ : 呼吸困難と全身浮腫で発症した原発不明癌の1例
2. 診療科, 主治医・受持医: 免疫血液内科 田中 淳
免疫血液内科 東野真志
3. CPC 開催日: 2017年10月23日
4. 発 表 者 : 臨床側 (東野真志)
病理側 (橋本公夫)
5. 患 者 : 84歳、女性
6. 臨 床 診 断 : 原発不明癌
7. 剖 検 診 断 : 未分化型大細胞性リンパ腫
8. 臨 床 情 報 :

1) 現病歴

【主訴】呼吸困難

【現病歴】

X-1年より左耳下腺部腫瘍、リンパ節腫大を自覚した。当院での耳下腺、リンパ節生検で上皮肉芽腫を認め、サルコイドーシスを疑われていたが、確定診断には至らなかった。その後は外来で間欠的にステロイドを投与し、経過観察されていた。X年から全身浮腫により体動困難を生じ、A病院に入院した。1週間後に呼吸困難を呈し、CT検査で縦隔・腹腔内のリンパ節腫大、肝内の多発腫瘍影、胸腹水貯留、sIL-

2 R 16000 U/mL と上昇を認めたため悪性リンパ腫を強く疑われ、当院の免疫血液内科に紹介となり緊急入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】 高血圧、狭心症、白内障、外傷性小腸破裂 (30 年前に交通事故、手術)

【家族歴】 なし

3) 診療所見

体温 36.6°C、脈拍 97/min、血圧 83/51 mmHg、呼吸数 16/min、SpO₂ 97 % (酸素 3 L/min 投与下)。意識清明。身長 145 cm、体重 57 kg。結膜蒼白 (-)。頸部リンパ節腫脹多数触知。呼吸音清。心音 no gallop、no murmur。腹部平坦・軟、正中に手術創あり。下腿浮腫 (+)。

4) 主な検査データ

<血液検査>

WBC 16000/ μ L (Stab 32.0 %, Seg 64.0 %, Lymph 2.0 %, Mono 2.0 %), RBC 375 万/ μ L, Hb 11.4 g/dL, Ht 33.5 %, Ret 27 %, Plt 10.5 万/ μ L, CRP 11.2 mg/dL, TP 3.9 g/dL, Alb 1.8 g/dL, AST 15 IU/L, ALT 11 IU/L, T-Bil 1.3 mg/dL, ChE 22 IU/L, LDH 257 IU/L, CK 7 IU/L, BUN 69 mg/dL, Cr 2.19 mg/dL, eGFR 17.0 mL/分 /1.73m², sIL-2R 20400 U/mL, IgG 467 mg/dL, IgA 465 mg/dL, IgM 65 mg/dL, PT-INR 1.8, APTT 59.4 秒, D-dimer 5.95 μ g/mL, Fib 404 mg/dL, 可溶性フィブリン 9.9 μ g/mL, Na 134 mEq/L, K 3.5 mEq/L, Cl 97 mEq/L, Ca 7.0 mg/dL, P 4.7 mg/dL

<尿検査定量>

Cr 100 mg/dL, Na 11 mmol/L (FENa 0.18 %), NAG 163.7 U/L, β -2 MG 1952 μ g/L

5) 画像診断所見

<胸部レントゲン>

右横隔膜挙上と肺野の透過性低下、両側肋骨横隔膜角 dull

<単純 CT>

頸部～鎖骨上窩、縦隔、腹部傍大動脈リンパ節の腫大あり。両側胸水、腹水あり。肝両葉に低吸収域が多発。腎萎縮なし。明瞭な低吸収域を認め、腎嚢胞を疑う。水腎、膀胱拡張なし。

<腹部 MRI>

肝内に T2WI で淡い高信号が多発し、肝転移を疑う。T2WI 高信号、T1WI 低信号の両側腎嚢胞あり。T2WI で胸腰椎に高信号が多発し、骨

転移の可能性あり。

<腹部エコー>

硬変肝を背景に肝内多発腫瘍あり。胆石あり。腹水多量。両側腎嚢胞あり。

<胸水穿刺>

総量 300 mL、色調淡黄色、比重 1.020、pH 7.64、糖 111 mg/dL、蛋白 2.2 g/dL、LDH 104 IU/L、ヒアルロン酸 9670 ng/mL、CEA 1.1 ng/mL、CA19-9 0.9 U/mL、NSE 2.3 ng/mL、ADA 5.5 IU/L、細菌・結核培養陰性、細胞診陰性、(Light の基準 1/3 項目合致: 蛋白/血清蛋白 0.56>0.5、LDH/血清 LDH 0.4、LDH> 2/3 血清 LDH 上限 <160)

<腹水穿刺>

総量 50 mL、色調淡黄色、比重 1.014、pH 7.67、糖 77 mg/dL、蛋白 1.4 g/dL、LDH 92 IU/L、CEA 0.8 ng/mL、CA19-9 1.8 U/mL、ADA 5.5 IU/L、細菌培養陰性、細胞診疑陽性 (正常リンパ球、異型細胞が混在)、(Light の基準 0/3 項目合致: 蛋白/血清蛋白 0.35、LDH/血清 LDH 0.35、LDH> 2/3 血清 LDH 上限 <160)

<胸水細胞表面マーカー検査>

カップー鎖、ラムダ鎖の単クローン性の増殖は認めず、B cell 系腫瘍は同定できない。

<心電図>

脈拍 101/分、完全右脚ブロック、低電位、右軸偏位あり。

<心エコー>

EF 67 %。相対的壁肥厚あり。推定右室圧 25 mmHg、壁菲薄化や浮腫性肥厚なし。心嚢水貯留なし。

6) 経過・治療

何らかの悪性腫瘍に伴う血管内脱水による腎前性腎不全をきたしていると考え、サルコイドーシスや感染の関与も疑われたため、アルブミン補充および MEPM 0.5 g/隔日、mPSL 125 mg x 3 days → DEX 19 mg/body で治療をおこなった。しかし反応尿は全く得られず、徐々に酸素需要の上昇および徐脈化を認め、Day 9 に死亡を確認した。透析は希望されなかった。直接の死因としては急性腎不全であろうが、その背景には悪性腫瘍 (頸部、縦隔、傍大動脈リンパ節腫脹、耳下腺腫脹、多発肝結節、胸腰椎の結節、胸腹水貯留) による高度の血管透過性亢進による血管内脱水があったと考えられた。生前に確定診断を得ることができなかった。

7) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

#1. 悪性腫瘍の有無、原発巣の検索。#2. 腎不全の原因検索。#3. 感染合併の有無。

9. 剖 検 情 報 :

1) 剖検診断と病理所見

#1. 悪性腫瘍の有無

組織学的には縦隔・腹腔内リンパ節、肝多発結節、脾結節、腹膜播種 (ダグラス窩、大腸漿膜面、横隔膜)、骨髄に多形性の強い腫瘍細胞の浸潤を認めた。免疫組織学的には、腫瘍細胞は cytokeratin (-), CD 3 (-), CD 4 (weak +), CD 5 (-), CD 8 (-), CD15 (-), CD20 (-), CD45 (-), CD68 (-), CD30 (+), Granzyme B (+), TIA-1 (-), EMA (-), ALK (-) で、anaplastic large cell lymphoma, ALK negative と診断した。

#2. 腎不全の原因検索

腎糸球体には鬱血の他、特記すべき所見は認めなかった。尿細管、間質にも炎症所見や器質的疾患を認めなかった。腎前性の腎不全が考えられる。

#3. 感染合併の有無

全身臓器に明らかな感染所見を認めなかった。

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考 察 :

未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL: Anaplastic large cell lymphoma) は、非ホジキンリンパ腫のうち、末梢性 T 細胞リンパ腫に分類される¹⁾。ALK (未分化リンパ腫キナーゼ) 蛋白の発現過剰の有無で大別され、ALK 陽性全身性 ALCL は若年発症で予後良好 (5 年生存率約 70%)、ALK 陰性全身性 ALCL は高齢発症で、予後が不良とされる (5 年生存率約 30%)。免疫組織学的には末梢性 T 細胞リンパ腫のマーカーの他、CD30 (+), CD15 (-) が陽性である。一方、Hodgkin リンパ腫の腫瘍細胞も CD30 (+) を示すが、CD15 (+) が相違点である。形態学的には大型で豊富な細胞質、多型性でしばしば馬蹄形の核を持つリンパ腫細胞の増殖を認める。染色体異常としては t (2; 5) (p23;q35) が知られている。

治療方法は CHOP 療法や放射線療法であるが、近年、CD30 に対する分子標的薬ブレンツキシマブ-ベドチンが開発され、日本では 2014 年 1 月から、再発、難治性の CD30 陽性の Hodgkin リンパ腫、ALCL への使用が承認された²⁾。ブレンツキシマブ-ベドチンは抗 CD30 抗体と微小管阻害作用をもつ低分子薬剤の複合体で、腫瘍細胞表面の CD30 に結合した

後、インターナリゼーション (リガンド媒介性のエンドサイトーシス) により、腫瘍細胞内へ取り込まれる。細胞内でリソゾームへ輸送され、加水分解酵素によりリンカーが切断されると、モノメチルアウリスタチン E (MMAE) が細胞内に放出される。MMAE はチューブリンに結合し微小管形成を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。

本症例はリンパ節生検で確定診断を得られなかったために治療を行えず、救命できなかった。結果論ではあるが、生検可能な腫瘍は類部リンパ節しかなく、病勢が強くなる前に再検を行ってもよかつたかもしれない。

11. 参 考 文 献

- 1) 血液内科学テキスト長崎大学医学部原研内科平成 23 年 7 月 1 日
- 2) Younes A, Gopal AK, Smith SB, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, Ramchandren R, et al: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 30 (18) : 2183-9, 2012

第 7 回西神戸医療センター CPC 報告

1. 症 例 テーマ：慢性骨髄単球性白血病浸潤による呼吸不全で死亡した一例
2. 診療科、主治医・受持医：
免疫血液内科 田中 淳
免疫血液内科 三好悠太郎
3. CPC 開催日：2017 年 11 月 13 日
4. 発 表 者：臨床側 (三好悠太郎)
病理側 (橋本公夫)
5. 患 者：73 歳、男性
6. 臨 床 診 断：慢性骨髄単球性白血病
7. 剖 検 診 断：慢性骨髄単球性白血病
8. 臨 床 情 報：

1) 現病歴

【主訴】労作時呼吸苦

【現病歴】

2016 年 3 月に労作時呼吸苦を自覚し、かかりつけの B 病院を受診した。そこで白血球と Hb の低値を指摘され、骨髄穿刺により CMML と診断された。A 病院に紹介となり、5 月から Aza による治療が開始された。11 月に Aza 6 コース目を投与後に FN となり入院したが、20 日ごろから呼吸苦が出現した。CT では両側の

すりガラス影は見られたが原因は不明であり、抗菌薬やステロイドによる治療も奏功しなかった。治療および診断困難であることと、家族のセカンドオピニオン希望により、2017年1月16日に当院免血内科に転院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】DM (51歳)、HL、狭心症 (65歳時 PCI)

【家族歴】不明

3) 診療所見

身長 180.3 cm, 体重 71.20 kg, BMI 21.9

意識レベル JCS 0, BT 36.8 °C, PR 89/min, BP 126/58 mmHg, SpO2 96 % (room air)

4) 主な検査データ

WBC 1200/ μ l (Neut 1.0 %, Lymph 25.0%, Mono 63.0 %, Myelo 3.0 %), RBC 250 万/ μ l, Hb 7.2 g/dl, Plt 2.0 万/ μ l, CRP 2.4 mg/dl, 血糖 181 mg/dl, Fib 299 mg/dl, D-dimer 61.63 μ g/ml, PT-INR 1.1, APTT 31.4 sec, TP 7.1 g/dl, Alb 3.0 g/dl, T-Bil 1.0 mg/dl, AST 18 IU/l, ALT 16 IU/l, LDH 462 IU/l, BUN 27 mg/dl, Cr 1.85 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Ca 8.1 mg/dl, CMV (-), Asper (-), β -D グルカン 24 pg/ml

5) 画像診断所見

<胸部 Xp・胸部 CT (1/16) >

CTR 54 %, 両側 CPA dull, 右下肺野に結節影あり。両下肺野に浸潤影あり。

<腹部 CT (1/16) >

肝脾腫無し、有意なリンパ節腫大無し

<骨髄生検 (1/19) >

Blastic proliferation with myelodysplasia, suggestive of AML (RAEB-t)

6) 経過・治療

#1. 慢性骨髄単球性白血病 #2. 間質性肺疾患

上記 # 1 に関しては、Aza によりある程度の病勢のコントロールはついていると判断した。Aza による間質性肺疾患の疑いもあるため、いったん Aza を中止として様子を見て、貧血や DIC 傾向が顕在化すれば intensive chemotherapy を行う方針とした。

また、上記 # 2 に関しては、①原疾患の浸潤 ②薬剤性 ③感染 ④出血、の鑑別をあげて精査する方針とした。

β -D グルカンが高値であったことから侵襲性肺アスペルギルス症を否定できず、1月21

日から VRCZ を使用した (初日 600 mg, 2日目から 400 mg)。BAL から *S. maltophilia* が陽性となり、病的意義ははっきりしなかったものの免疫不全者でもあるため、ST 合剤と MINO による抗生剤治療を開始した。22日に発熱が見られ、Xpでも肺炎所見があったため CFPM も開始 (2 g/day) し、25日に薬疹疑いのため TAZ/PIPC に変更した。2月2日から数日間発熱があり、Xpでも軽度増悪傾向であったため、さらに広域の MEPM (1 g/day) に抗生剤を変更した。しかし2月7日には酸素需要が 12 L まで増悪し、同日からステロイドパルス (500 mg/day) を3日間行った。9日からは呼吸状態の改善を待たずにエトポシド (50 mg/day) を開始したが、治療反応に乏しく2月13日に永眠となった。死亡前日の胸部 X-P では、両肺の胸水貯留が著明であった。

7) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

呼吸不全の一因と考えられる、肺の間質性陰影・結節性陰影の原因は何か。

9. 剖検情報:

1) 剖検診断と病理所見

【主病変】

慢性骨髄単球性白血病 (浸潤; 骨髄、肝臓、脾臓、両肺、腎臓、腎盂)

【関連病変】

1. 胸水貯留 (右; 200 ml 穿刺後、左; 2000 ml 血性)
2. 両肺下葉優位で軽度の器質化肺炎
3. 両肺無気肺

【副病変】

1. 粥状動脈硬化症; 大動脈、冠動脈
2. 続発性ヘモジデリン沈着; 両肺、肝臓、脾臓、骨髄
3. 皮膚蒼白、上下肢末梢浮腫
4. 出血傾向; 皮膚
5. 前立腺結節性過形成

[マクロ像]

右 200 ml、左 2000 ml の胸水が見られたが、胸膜癒着はほとんど観察されなかった。また、肺には明らかな出血や感染を示唆する所見は無かった。心嚢液は 70 ml であり、心臓への浸潤所見は見られなかった。肝胆脾には明らかな浸潤所見は無かったが、脾臓および腎被膜・腎盂には白血病細胞の浸潤所見を認めた。

また、骨髄は赤色髄となっており、造血の亢進が疑われた。

【ミクロ像】

白血病細胞は多彩で、核胞体比の大きな芽球様細胞は認められるが、好酸性の胞体を持つ細胞や核に切れ込みのみられる細胞も認められた。肺組織でも同様の芽球様細胞と、核に切れ込みのみられる細胞が見られた。骨髄ではヘモジデリンを貪食する組織球の反応も比較的強く見られた。白血病細胞は免疫組織化学的にはMPO (+) 細胞が多く、一部CD68 (+), lysozyme (+) 細胞が見られたが、芽球がほとんどを占める部位はいずれの部位でも認められなかった。

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考 察：

【本症例での呼吸不全の原因およびCMMLに関する考察】

本症例では病理解剖の結果からは、呼吸不全の原因として原疾患（CMML）の浸潤が疑われた。

CMMLは古くは1983年のFAB分類において、MDSの一部として定義されたことから始まるが、2008年にはMDS/MPNの中の一疾患として定義されることになった。MDS/MPNとは、文字通りMDS（骨髄異形成症候群）とMPN（骨髄増殖性疾患）の中間に位置する疾患群であり、骨髄での造血は亢進しているが、末梢血での細胞数は増加することも減少することもあるとされる。CMMLはその中の一疾患であり、単球の増加と血球の異形成を特徴とし、以下のような診断基準が存在する¹⁾

- ① 持続する末梢血中の単球 $> 1000/\mu\text{l}$
- ② Ph染色体陰性
- ③ PDGFRA や PDGFRB の遺伝子再構成を認めない
- ④ 芽球 $< 20\%$
- ⑤ 1つ以上の骨髄球系細胞に異形成が認められる。

また疫学としては、65-75歳の高齢男性に多く発症するとされ（男女比2:1）、年間発症率は0.3人/10万人である²⁾。原因は不明な点も多く、特異的な遺伝子変異も判明していない。

唯一根治的治療として認められているのが同種造血幹細胞移植であり、10生率を未治療の6%から39%に引き上げるとされている³⁾。しかし

これはデータも古く、また子供を対象にした研究でもあることから、エビデンスレベルには疑問が残る。また、同種造血幹細胞移植は様々なリスク要因や合併症などの制限をクリアしなければならず、一般的には本症例のようなアザシチジンやハイドロキシウレアでの対症療法がおこなわれることが多い。

最後にCMMLと胸水貯留の関連についてであるが、一般的にCMMLは髄外造血をきたしやすいとされており、本症例の胸水貯留も胸膜浸潤によるものが疑われた。またCMMLでは、白血球数の多い一部の症例において胸腹水を伴いやすいとされ、血球コントロールにより胸腹水もコントロール可能となるとされている⁴⁾。本症例でも入院後半にかけては白血球、特に単球および芽球数が増加しており、病勢に伴って胸水貯留が顕在化していったものと考えられた。

11. 参 考 文 献

- 1) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press; 2008
- 2) Epidemiology of myelodysplastic syndromes and chronic myeloproliferative disorders in the United States, 2001-2004, using data from the NAACCR and SEER programs. Blood 112 (1) : 45, 2008
- 3) Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. European Working Group on Myelodysplastic Syndromes in Childhood (EWOG-MDS) . Blood 89 (10) : 3534, 1997
- 4) Chronic myelomonocytic leukemia with myelofibrosis resulting in sudden massive pleural effusion during cytoreductive therapy with Hydroxycarbamide. Jpn J Cancer Chemother 43 (10) : 1223-1226, 2016

第8回西神戸医療センターCPC報告

1. 症 例 テ ー マ：胸水貯留による呼吸不全をきたしたIgG- κ 型骨髄腫の1例
2. 診療科、主治医・受持医：
免疫血液内科 田中康博
免疫血液内科 白畑 航
3. CPC開催日：2017年12月11日
4. 発 表 者：臨床側（白畑 航）
病理側（橋本公夫）
5. 患 者：77歳、男性
6. 臨 床 診 断：IgG- κ 骨髄腫

7. 剖 検 診 断：多発性骨髄腫

8. 臨 床 情 報：

1) 現病歴

【主訴】左股関節痛

【現病歴】

2013年10月左肋骨の形質細胞腫と高Ca血症で発症し、IgG-κ型骨髄腫と診断され、2014年1月よりVMP療法を施行し、VGPRとなった。2015年3月に再発しRd療法に変更するも改善に乏しく、2016年9月より腰痛が出現しXpにて病的骨折による圧迫骨折と診断。10月には左大腿骨にも病的骨折を併発した。11月17日より血球減少が進行し、PC輸血依存性となっていた。

2017年1月2日、自宅で転倒して同日ERを受診。人工関節脱臼のため1月12日に整復術を施行し、その際に行われた骨髄生検で増悪を認めたため、原疾患コントロール目的で1月27日免疫血液内科へ転科となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】特記事項なし 【家族歴】不明

3) 診療所見

身長 155 cm, 体重 47 kg, BT 36.5°C, PR 88/min, BP 133/61 mmHg, SpO₂ 97% (room air)

結膜:蒼白 (-)。呼吸音:清。心音:整、雑音なし。

腹部:平坦・軟。肝脾腫触知せず。下肢:下腿浮腫 (-)。表在リンパ節触知せず。皮疹なし。

ADL:意思疎通可能。要介護4。介助にて車イス移乗

4) 主な検査データ

WBC 2800/μl (Neut 55.0%, Lymph 32.0%, Mono 10.0%, Eos 2.0%), RBC 240万/μl, Hb 7.6 g/dl, Plt 2.4万/μl, CRP 7.2 mg/dl, TP 8.2 g/dl, Alb 2.0 g/dl, T-Bil 0.5 mg/dl, AST 17 IU/l, ALT 20 IU/l, LDH 155 IU/l, BUN 12 mg/dl, Cr 0.63 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 3.5 mEq/l, Ca 8.4 mg/dl, IgG 5051 mg/dl, IgA 61 mg/dl, IgM 40 mg/dl

5) 画像診断所見

<胸部 Xp>

左肺上部に胸壁より連続する腫瘍を認める。胸水少量貯留。

<PET-CT>

左大腿骨転子下に集積亢進が見られる。その他、L3やTh8椎体、上位頸椎をはじめとするその他の脊椎や両側の肋骨にも集積亢進を散

見し、骨髄腫に伴う骨病変と考えられる。

<骨髄生検>

核が偏位し、核周囲明庭のある形質細胞あり。染色ではCD138 (+), κ (+), λ (-), IgG (+), IgA (-), IgM (-)

<フローサイトメトリー>

CD56 (+), CD38 (+), CD138 (+), CyIgκ (+), CyIgλ (-).

<染色体検査>

46, XX, add (17) (p11.2) [2]

/49, XX, +5, +7, +9, +9, -10, add (12) (p11, 2), -13, +15, -16, -17, +19, der (?) t (?;1) (?;q21) [2]

/47,50, XX, +7, +8, +9, add (12), -13, +15, -16, -17, +der (19) t (1;19) (q21;q13, 1), +der (?) t (?;1) [cp6]

/46, XX[10]

6) 経過・治療

骨髄腫の治療に関しては本人・家族の希望により、対症療法の方針とした。

2月8日よりDex 20 mg 隔週投与を開始。その後CRPは徐々に上昇していたが、発熱なく、3月6日頃より酸素需要が生じ、3月8日より意思疎通不能となり、3月13日に永眠された。IgGは常に高値だった。胸部Xpでは、入院時には胸水はほとんど見られなかったが、呼吸苦が出現した2月半ばには左肺の半分ほど、亡くなる1週間前には、左肺は完全に無気肺となっていた。3月2日に施行された胸部～骨盤部単純CT検査では左第4肋骨の腫瘍が著明に増大しており、左胸腔内に大量の胸水が貯留していた。明らかな肺炎像は認めなかった。

7) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

骨髄腫はどこまで進展していたのか。また、高値であったCRPは感染が原因なのか、骨髄腫の増悪なのか。

9. 剖 検 情 報：

1) 剖検診断と病理所見

[マクロ像]

左胸腔内には約2400mlの血性の胸水貯留が認められた。左4-5、7-8肋骨に最大10cm大の腫瘍が見られており、周囲胸壁に拡がりが見られた。左肺は無気肺状で肉眼的には腫瘍の浸潤は確認されなかった。右胸水貯留は見られず、右肺は腫大しており、剖面では水腫と

巣状の炎症が見られた。脊髄には構造的には異常は認められなかった。

【ミクロ像】

組織学的には左胸壁から周囲に骨髄腫の拡がりが見られており、左肺の一部にも腫瘍の浸潤が見られた。右肺は下葉、上葉優位で気管支肺炎が高度に見られた。気道内には閉塞物は見られなかった。リンパ節には腫瘍の浸潤は見られなかった。骨髄では圧迫骨折部を含めて異型細胞の浸潤が高度に見られた。やや偏在する核と核周囲明帯を認め、形質細胞腫の所見であった。

【骨髄腫の拡がり】

腫瘍性病変は、左胸壁肋骨周囲の軟部組織に拡がっており、一部左肺にも浸潤している。左胸水貯留を認め、左無気肺を起こしている。

【感染症の有無】

右肺に高度な気管支肺炎を起こしている。

【最終死因】

骨髄腫の左肺浸潤による胸水貯留と右気管支肺炎による呼吸不全

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考 察：

本症例では病理解剖の結果からは、呼吸不全の原因として原疾患（IgG- κ 型骨髄腫）の浸潤が疑われた。IgG- κ 型骨髄腫は多発性骨髄腫の一種である。多発性骨髄腫は骨髄中で形質細胞が腫瘍化し、不要なM蛋白を産生する疾患であり、そのうち、重鎖がIgG、軽鎖が κ 鎖で構成されているものがIgG- κ 型となる。多発性骨髄腫の中では、割合としては37%程度と最も多く、IgA型、BJ型、IgD型と続く。

骨髄腫の髄外病変としては、肝臓、腎臓、リンパ節に好発し、その他の部位に生じることはまれ¹⁾。特に胸腔内への進展は頻度が低く、肺に進展するのは4.5%、心臓は2.3%、胸膜は0.9%と報告されている²⁾。胸腔内腫瘍形成は胸骨、肋骨、胸椎に生じ、連続的に胸膜浸潤を認める例が多くなっている³⁾。そこで、いかにして胸水が貯留するかというと、骨髄腫の場合は胸壁腫瘍から臓側胸膜に直接浸潤し、胸膜の透過性亢進やリンパ液への吸収低下をきたし、胸水が貯留すると考えられている。型としてはIgD型に多く、肺、胸膜、肝、腎など髄外腫瘍形度が極めて高い、特に胸腔内腫瘍の頻度は一般骨髄腫の10倍にも上っている。

本症例の胸水貯留も胸膜浸潤によるものが疑われた。また、胸水を伴った多発性骨髄腫は予後不良で、

本邦の報告例では胸水貯留からの平均生存期間はわずか3.5か月である。本症例でも胸水貯留の増悪をきたしてからは状態が悪化し、それに気管支肺炎を合併したことによって急速に呼吸不全が進行したものと考えられた。

11. 参 考 文 献

- 1) Plasma cell myeloma and the myeloma proteins. *Semin Oncol* 13:259, 1986
- 2) Hayes DW, Bennett WA, Heck FJ: Extramedullary lesions in multiple myeloma - Review of literature and pathologic studies. *Arch Pathol* 53:262-272, 1952
- 3) 胸水中に骨髄腫細胞を認めたIgD- κ 型骨髄腫の1例. *肺癌* 26:421-426, 1986

第9回西神戸医療センターCPC報告

1. 症 例 テ ー マ：肺炎入院中に突然の呼吸不全となった低形成性白血病の1例
2. 診療科、主治医・受持医：
免疫血液内科 橋本朗子
免疫血液内科 益田隆広
3. CPC開催日：2018年1月29日
4. 発 表 者：臨床側（益田隆広）
病理側（橋本公夫）
5. 患 者：66歳、男性
6. 臨 床 診 断：呼吸不全、急性骨髄性白血病
7. 剖 検 診 断：低形成性急性骨髄性白血病
8. 臨 床 情 報：

1) 現病歴

【主訴】発熱

【現病歴】

201X-2年3月発症の急性骨髄性白血病。輸血依存であったが、骨髄低形成であったことと、本人の長期入院に対する理解が得られなかったため、通常の寛解導入療法は行わず。201X-1年11月よりアザシチジンでの治療を行ったところ、4コース目には輸血依存が完全にとれた。しかしその後13コース目を行う201X-1年11月に再度輸血依存出現し、201X-1年12月より入院でSPAC内服とした。再度血液学的な寛解を得られ、201X年2月に退院としたが、その後201X年3月再度輸血依存出現。201X年5月よりアザシチジン再投与を行ったが汎血球減少の増悪を認めた。201X年7月肺炎発症したが、入院加療は拒否され外来で抗菌薬加療を

継続した。201X年7月24日発熱にて救急外来受診し、入院加療をつよく勧められ、同日入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】

胆石症（平成4年胆嚢摘出）、深在性真菌症、慢性閉塞性肺疾患、結核（201X-1年12月に化学療法目的で入院中に不明熱あり診断）

3) 診療所見

身長 175 cm, 体重 58 kg, BMI 18.9, JCS 0
BT 40.7°C, PR 131/min, BP 133/64 mmHg, SpO2 96 % (room air), RR 28-34/min

4) 主な検査データ

<血液検査 (7/24) >

WBC 100 / μ l (Neut -%, Lymph 98.0 %, Mono -%, Eos -%, Baso -%, Metamyelo -%), RBC 218 万 / μ l, Hb 6.6 g/dl, Ht 19.8 %, Plt 1.9 万 / μ l, MCV 91 fl, MCH 30.3 pg, PT-INR 1.2, APTT 秒 31.4 sec, APTT% 63.8 %, D-dimer 2.83 μ g/ml, BS 133 mg/dl, CRP 14.2 mg/dl, TP 6.9 g/dl, Alb 3.2 g/dl, T-Bil 0.4 mg/dl, AST 18 IU/l, ALT 15 IU/l, LDH 128 IU/l, Amy 32 IU/l, BUN 23 mg/dl, Cre 1.16 mg, Na 137 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 101 mEq/L, Ca 8.5 mg/dl

<血液培養 (7/23) >

ESBL 産生 Escherichia coli

<尿培養 (7/23) >

no growth.

<痰培養 (7/28) >

normal flora

5) 画像診断所見

<胸部レントゲン検査 (7/23) >

既知の左上肺野の浸潤影以外に著変なし

6) 経過・治療

入院時より MEPN 1g/day, mPSL 1 g/day にて治療開始した。入院同日より血圧低下を認め、NAも使用開始した。第3病日より右下肺野に新規の浸潤影を認め、徐々に呼吸不全が増悪し第4病日よりNPPV装着する。第7病日血圧安定したため昇圧剤中止できた。第8病日 18:00 肺炎が比較的改善していると判断し、呼吸状態も軽快してきていたため、NPPVを中止し、通常のマスク換気での管理をすることにした。第9病日 AM 1:00 発汗につじつまがあわなくなっていた。AM 3:00 呼吸状態が悪化し、通常のマスク換気では対

応できなくなったため再度NPPVの装着をすすめたが患者拒否される。AM 5:00 せん妄のような状態がさらに悪化してきていた。AM 9:00 主治医訪室時眼球上転し血圧測定できなくなっているところを発見。血液検査、昇圧剤使用などの指示をだしたが、AM 9:30 Asystole となり死亡確認。

7) 症例の問題点（剖検で解明しなかった事項）

呼吸不全、右下肺野の浸潤影は改善傾向にあったにも関わらず、突然呼吸不全が悪化し、急変したのはいかなる病態であったかに臨床的疑問が生じ、病理解剖を依頼した。

9. 剖 検 情 報 :

1) 剖検診断と病理所見

本例は骨髄で低形成性の芽球の増生が認められるものの、全身の臓器に芽球の浸潤は認められなかった。

右肺下葉に出血を伴ったびまん性肺胞傷害の所見がみられており、右優位で肺内の末梢気道内を閉塞する分泌物がみられており、解剖時に喉頭に粘稠な喀痰が認められたことから、右肺下葉のびまん性肺胞傷害とともに、分泌物の気道閉塞を起こし、分泌物の喀出ができず、窒息状態となったと考えられ、急激な呼吸不全の原因と考えられた。

2) 担当病理医：橋本公夫

10. 考 察 :

肺胞出血について

肺胞出血は様々な原因により肺胞毛細血管や肺動静脈などの小型血管に障害をきたし、そのために肺胞腔内に血液が充満する病態を呈する臨床的な症候群である。（呼吸器症候群第2版 日本臨床社）まれな病態であるが、一旦発症すると重篤な呼吸不全を呈することが多く、迅速な診断と治療が必要な病態である。死亡率は25-50%と報告されている。（Curr Opin Pulm Med 6 (5) :430, 2000）検査所見としては、炎症所見（赤沈亢進、CRP上昇、白血球数増加）や貧血を認める。胸部CTでは、すりガラス陰影、浸潤陰影を認める。画像上肺胞出血を疑う陰影のある肺葉で、気管支肺胞洗浄（BAL）を3回行い、気管支肺胞洗浄液（BALF）の色が、1回目から3回目にかけて、出血による赤色が濃くなることで、肺胞出血の診断となる。BALFの細胞診で、ヘモジデリン貪食マクロファージを認めることも、肺胞出血の特徴である。（Am J Respir Crit Care Med 151 (1) :157, 1995）ただし、BALは、肺胞出血の診断に有用

だが、原因の特定に役立つ事は少ない。原因としては膠原病（SLE、抗GBM抗体病、ANCA関連血管炎）、感染症（免疫不全者の日和見感染、ウイルス性肺炎）、薬剤（抗凝固薬、アミオダロン、プロピルチオウラシル）、ARDS、特発性肺ヘモジデロシス、僧帽弁狭窄症、肺静脈閉塞症などが鑑別に挙がる。治療としては原因が判明すれば、原因を治療する。つまり、薬剤の中止、抗凝固療法のリバース、感染症の治療など行う。膠原病や薬剤性のびまん性肺胞出血では、ステロイドなどによる免疫抑制療法を行う。

【今回の症例は救命可能であったか？】

本症例では、ESBL産生大腸菌による菌血症から肺炎を発症し、その後びまん性肺胞障害を背景に右肺下葉を中心に肺胞出血を生じたことが直接死因となったと考えられる。仮に感染症治療がうまくいったとしても出血は避けられなかった可能性が高い。また血液状態の回復が得られない場合には新規感染症（MRSA、MDRPなどのほかの多剤耐性菌の発生）の発生はおそらく避けられなかった。本症患者が高度の免疫不全状態が数か月の単位で継続していた点、また汎血球減少をきたし、容易に出血を起こしうる状況であった点を鑑みると、おそらくは救命はできなかったと考えられる。

第10回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：骨髄異形成症候群に合併した多発化膿性筋炎の1例

2. 診療科、主治医・受持医：

免疫血液内科 田中康博

免疫血液内科 片山素子

3. CPC開催日：2018年2月5日

4. 発表者：臨床側（片山素子）

病理側（橋本公夫）

5. 患者：77歳、男性

6. 臨床診断：多発化膿性筋炎、骨髄異形成症候群

7. 剖検診断：急性骨髄性白血病

8. 臨床情報：

1) 現病歴

【主訴】発熱、左膝の腫脹・疼痛

【現病歴】

X-13年10月に近医より血小板減少で免疫血液内科紹介受診。10月28日に骨髄穿刺を施行しMDS（不応性貧血）と診断。以後無治療で

経過観察中であった。

X年7月5日朝より左鼠径部痛を自覚し、疼痛増悪、倦怠感を主訴に救急外来を受診した。感冒症状、外傷歴はなく、炎症反応の上昇を認めなかったため、LVFX内服の上、帰宅となった。7月11日、同部位の疼痛と、1週間持続する発熱でADL低下を認めたため、救急搬送となった。身体所見では左大腿内側に発赤・腫脹と、左膝にも腫脹を認め、血液検査でWBC 600/ μ l、CRP 21.4 mg/dlと炎症反応高値であり、造影CTで左大腿部にring enhancementを認めた。左大腿部膿瘍と診断し、同日整形外科に緊急入院となった。

2) 既往歴・家族歴など

【既往歴】72歳狭心症

3) 診療所見

眼球結膜：黄染(-)、蒼白(-)。体表面のリンパ節腫脹(-)。肺：呼吸音良好、crackle(-)。心音：no murmur。腹部：soft & flat、Liver/Spleen：not palpable。四肢：左膝近位側に腫脹、発赤、疼痛あり、edema(-)。

4) 主な検査データ

WBC 600/ μ l (NEUT 50%, LYMPH 38.0%, ATYLYMPH 2.0%, MYELO 1.0%, Other (芽球) 2.0%), RBC 296万/ μ l, Hb 8.9 g/dl, Ht 27.1%, Plt 9.8万/ μ l, 血糖 135 mg/dl, CRP 21.4 mg/dl, TP 6.1 g/dl, Alb 2.0 g/dl, T-Bil 2.3 mg/dl, AST 23 IU/l, ALT 44 IU/l, ALP 290 IU/l, LDH 142 IU/l, CK 116 IU/l, AMY 18 IU/l, BUN 17 mg/dl, Cr 0.65 mg/dl, eGFR 89.3 ml/分/1.73, Na 134 mEq/l, K 3.3 mEq/l, Cl 104 mEq/l, Ca 7.6 mg/dl

5) 画像診断所見

<造影CT (7/11)>

左大腿内側部の皮下脂肪組織の腫脹と濃度上昇を認め、蜂窩織炎の所見。左大腿骨前内側に接して内側広筋もしくは中間広筋内に約20cm大の膿瘍形成。左半膜様筋内にも径12mmの球形の膿瘍。

6) 経過・治療

入院第1日目、左大腿部膿瘍に対して切開排膿術を施行したところ、同部位の培養からMRSAが検出された。2日目よりDPT 300 mg/dayの点滴を開始した。発熱性好中球減少症を併発していたため、G-CSFの投与を8日目まで継続したが、好中球数の回復は見られず。間欠熱が持続す

るため、11日目からハイドロコートン 100 mg/day 点滴を開始したところ、平熱化した。14日目にはCRP 7.9 mg/dl まで改善したが、その後再増悪傾向。25日目頃より左背部痛が出現したため、造影CTを施行したところ、僧帽筋膿瘍と両側の胸水を認めた。また同時期より pancytopenia となり、以降輸血依存性となった。28日目より再度発熱が出現したため、翌29日に僧帽筋膿瘍の切開排膿術を施行した。同部位の膿汁からMRSAのDPT耐性が判明したため、35日目からLZD 600 mg/day に変更した。CTでは膿瘍は縮小傾向であったが全身状態は悪化し、経口摂取不良となった。発熱が続くためハイドロコートンからブレドニン 10 mg X 2/day に変更し、50 mg/day まで増量したが、解熱せず。41日目より全身の浮腫が目立ち、呼吸困難を自覚するようになり、胸部レントゲンでも両側胸水の増加を認めた。45日目以降は酸素需要の状態となり、59日目に血痰が出現。60日目に呼吸状態と循環状態の悪化を認め、死亡された。入院経過中に経時的に血液培養を採取したが、いずれも陰性であった。

7) 症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)

両側胸水の原因検索

9. 剖検情報:

1) 剖検診断と病理所見

[肉眼的所見]

左大腿部膿瘍 10 x 6 cm、左肩甲骨部膿瘍 4 x 3 cm。左胸腔内に 1300 ml、右胸腔内に 1000 ml の淡紅色の胸水。肝うっ血および肝嚢胞 (1590 g、腹水 400 ml)、脾腫 (190 g)

◎骨髓: 過形成骨髓であり、巨核球はほとんど認められず、赤芽球も著明に減少。骨髓球系優位の増生が認められ、多数の芽球出現が認められた。骨髓異形成症候群を背景にして急性転化が生じ、白血病化したものと判断できる。正常の分葉核球はほとんど認められない。

◎肺: 肺の剖面では感染症や腫瘍浸潤を疑う所見はなかった。病理組織学的には両側全葉にうっ血水腫が認められ、右肺下葉には軽度出血も認められた。感染を示唆する明らかな所見は認められなかった (免疫組織化学的にCMV陰性)。

◎消化管: 食道下部から上行結腸にかけて出血を伴うびらんないし浅い潰瘍性病変が認

められ、潰瘍面にはカンジダと考えられる真菌塊が随所に認められた。

【主病変】

急性骨髓性白血病 (骨髓異形成症候群からの急性転化)、同浸潤転移 (骨髓のみ)

【副病変】

1. 肺うっ血水腫 (490 g : 690 g、胸水 1300 ml : 1000 ml)
2. 真菌感染 (食道胃接合部、胃、小腸、上行結腸)
3. 消化管潰瘍および粘膜出血 (下部食道から上行結腸まで)

【死因】肺うっ血水腫による循環不全

2) 担当病理医: 橋本公夫

10. 考察:

本症例では基礎疾患にMDSを有していたが、不応性貧血に分類され、遺伝子異常もdel(20)と予後良好な型であった。今回、おそらく何らかの新たな遺伝子異常が付加され、急性転化が起きたと考えられる。

本症例はMDSの急性転化に伴う貧血により心負荷増大をきたし、循環、呼吸不全で亡くなった症例である。入院時からの経過では多発筋膿瘍が主病態であったと思われたが、切開排膿とDPT、リネゾリドの抗菌薬投与によりCTでは膿瘍は改善傾向であった。一方、28日目前後より輸血依存性となり、その頃よりステロイド不応性の発熱がみられるようになった。おそらくMDS急性転化による正常造血抑制による血球減少と腫瘍熱であったと考察される。

化膿性筋炎は、熱帯地域において若年健常者に多く見られる感染症であるが、近年は非熱帯性の化膿性筋炎の報告例が増加している。非熱帯性での外傷の既往は25~50%に留まり、リスク因子として糖尿病、血液疾患、膠原病、HIV感染症が挙げられている^{1, 2)}。好発部位は大腿四頭筋、腸腰筋、殿筋、体幹筋など比較的大きな骨格筋で、通常は1つの筋のみが侵されることが多いが、15~43%の症例で多発性に生じる²⁾。

化膿性筋炎の臨床経過は3期に分類される。第1期 (浸潤期) には局所の疼痛、腫脹、微熱が見られる。発症10~20日後の第2期 (化膿期) に入って初めて筋に膿瘍を形成するため、漸く造影CTで診断できるようになる。第3期 (敗血症期) では高度の筋痛、局所、全身の炎症症状、昏睡、敗血症が起こる。化膿性筋炎の発症機序は、微小な菌血症が筋膜損傷や筋挫傷に波及するためと考えられているが、詳細

は不明である。膿瘍部から同定される起因菌は黄色ブドウ球菌が70%以上を占め、A群溶連菌、大腸菌、インフルエンザ桿菌、表皮ブドウ球菌が続く。

診断にはMRIが有効であり、第1期の早期の時点で筋の炎症を反映してT2強調像にて高信号の病変を示す。造影CTは前述したとおり、膿瘍形成期に入るまでは早期の炎症を捉えることは困難である。血液検査では筋融解が起きているにも関わらず、CKの上昇を認めないことが多い。

治療としては第1期では適切な抗菌薬投与で軽快することが多いが、第2、3期では抗菌薬投与とともに膿瘍切除、ドレナージが推奨される¹⁾。

本症例は、多発筋膿瘍はドレナージと抗菌薬投与である程度のコントロールはついていたと考えられ、病理解剖の結果MDSの急性転化が死因の主病態であったと考えられた。

11. 参考文献

- 1) Souid AK, et al : Obturator internus muscle abscess : a case report and review of the literature. Am J Dis Child 147 : 1278-1279, 1993
- 2) Pyogenic abscesses in the myelodysplastic syndrome. BMJ ; 299, 1989
- 3) Bickels J. et al : Primary Pyomyositis. J Bone Joint Surg Am 84-A : 2277-2286, 2002
- 4) Pyomyositis associated with hematological malignancy : case report and review of the literature. International Journal of Infectious Diseases 12 (2) : 120-5, 2008