

Ⅲ. CPC 報告

Ⅲ. 3 CPC 報告(2019年4月～2020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: Hodgkin Lymphoma の経過観察中に消化管穿孔を呈した1例
2. 診療科、主治医: 免疫血液内科 田中康博、高根 諒
3. CPC 開催日: 2019年5月27日
4. 発表者: 臨床側(高根 諒、田中康博): 病理側(橋本公夫、勝冨浩紀)
5. 患者: 87歳、女性
6. 臨床診断: classic Hodgkin lymphoma、消化管穿孔
7. 剖検診断: classic Hodgkin lymphoma、回腸穿孔、腹膜炎
8. 臨床情報:

【現病歴】

X- 1年1月より、38℃台の発熱と食欲不振を認め、抗生剤加療にて改善なく、同年2月に当院免疫血液内科を紹介受診となった。CTにて多発リンパ節腫大および脾内腫瘍を認め、生検で classic Hodgkin Lymphoma, Stage III B と診断。BV 投与で加療行うも X 年3月の PET-CT で PD となり、以後対症療法を行いながら外来で経過観察していた。X 年5月30日午前3時頃に突然腹痛、黒色便が出現し、同日当院免疫血液内科に緊急入院となった

【既往歴】

結核性肋膜炎、脂質異常症、アレルギー性皮膚炎、メニエール病、骨粗鬆症、不眠症

【身体所見】

BT 39.7℃, HR 83/min, BP 139/84 mmHg, SpO₂ 98% (room air). 頸部リンパ節: 触知せず、心音: 雑音なし、呼吸音: wheezes (-), crackles (-)、腹部: 平坦、軟、左季肋部に1横指脾臓を触知、四肢: 両下腿浮腫あり

【検査所見】

WBC 4500/ μ l, RBC 297万/ μ l, Hb 8.8 g/dl, Ht 28.7%, Plt 5.8万/ μ l, MCV 97 fl, MCH 329.6 pg, MCHC 30.7%, CRP 22.8 mg/dl, TP 5.2 g/dl, Alb 1.9 g/dL, T-Bil 1.4 mg/dl, AST 10 IU/l, ALT 12 IU/l, ALP 564 IU/l, LDH 339 IU/l, CK 25 IU/l, AMY 113 IU/l, BUN 30 mg/dl, Cr 0.85 mg/dl, eGFR 47.5 ml/分/1.73, Na 135 mEq/l, K 5.0 mEq/l, Ca 7.2 mg/dl, sIL-2R 10800 U/ml

【画像検査】

<上部消化管内視鏡検査> 十二指腸下行脚まで挿入したが、明らかな出血、潰瘍性病変、隆起性病変は認めず。

<腹部CT> 左>右の両側胸水が見られ、肝脾周囲～右側腹部、骨盤内などにて腹水を散見。上腹部正中腹壁直下をはじめとして腹腔内には free air が散見される。上行結腸～横行結腸脾彎曲付近にかけてではガス貯留を主とする拡張が見られるが、下行～S状結腸では虚脱様となっている。

【経過・治療】

EGD では異常を認めず、5/31のCTにて free air を認め消化管穿孔と診断した。高齢でリンパ腫が末期であるため手術適応はなく、セフトリアキソン 2 g/day、PSL 30mg/day で保存的加療を行い、6月2日に永眠された。

【症例の問題点】(剖検で解明しなかった事項)

消化管穿孔の原因・場所の特定

9. 剖検情報:

1) 剖検診断と病理所見

剖検診断: classic Hodgkin lymphoma、回腸穿孔、腹膜炎

病理所見:

主病変:

1. ホジキンリンパ腫、同浸潤転移: 肝、脾、骨髄、リンパ節(両側肺門部、気管周囲、大動脈周囲、腸間膜)

2. 下部消化管穿孔に伴う腹膜炎(回腸末端から35cmの回腸、混濁した腹水800ml)

副病変:

1. 肺うっ血水腫(右: 600g / 左: 370g、胸水250ml / 300ml)

2. 腸管浮腫(上行結腸からS状結腸)

死因: 回腸穿孔に伴う腹膜炎からの敗血症

2) 担当病理医: 勝冨浩紀

3) 病理医からのコメント

本例は肝、脾、骨髄、リンパ節(両側肺門部、気管周囲、大動脈周囲、腸間膜)にリンパ腫の浸潤が認められた。免疫組織化学的には CD30 陽性

を示す Hodgkin lymphoma として矛盾しないと考えられた。回腸には穿孔に伴う腹膜炎が認められたが、リンパ腫の浸潤は認められなかった。直接死因は穿孔に伴う腹膜炎からの敗血症が考えられた。

10. 考 察

悪性リンパ腫と消化管穿孔の関係

消化管に原発する悪性腫瘍のうち、悪性リンパ腫の頻度は1～2.2%程度。しかし、消化管肉腫の中で発生頻度が比較的多く、リンパ節外原発の悪性リンパ腫のうち、消化管に初発するのが約1/4といわれている。また、消化管原発悪性リンパ腫は胃48～50%、小腸30～37%、回盲部12～13%、結腸10～12%の割合でみられ、穿孔例は25%近くに認められる。しかし、これらは非ホジキンリンパ腫に関する報告であり、ホジキンリンパ腫での報告は少ない。

本症例では悪性リンパ腫を発症している経過で下部消化管穿孔を発症したため、当初は悪性リンパ腫の浸潤が原因となり、消化管穿孔を引き起こしたと考えられた。しかし、病理解剖した結果、穿孔部位に明らかなリンパ腫の浸潤は認めず、消化管穿孔に至った原因は特定できなかった。

11. 参 考 文 献：

- 造血器腫瘍診療ガイドライン2018、
血液病レジデントマニュアル第二版 医学書院
Spontaneous intestinal perforation due to non-Hodgkin's lymphoma: evaluation of eight cases. Ara C, Coban S, Kayaalp C, Yilmaz S, Kirimlioglu V. *ig Dis Sci.* 2007 Aug;52 (8) : 1752-6. Epub 2007 Apr 10,
Jejunal perforation in gallstone ileus - a case series. Browning LE, Taylor JD, Clark SK, Karanjia ND. *J Med Case Rep.* 2007 ; 1 : 157

第2回西神戸医療センターCPC報告

1. 症 例 テ ー マ：DLBCLの中枢神経系再発後に敗血症をきたした1例
2. 診 療 科・担 当 医：免疫血液内科 田中康博、中嶋眞美
3. CPC 開催日：2019年6月3日
4. 発 表 者：臨床側（中嶋眞美）
：病理側（橋本公夫）
5. 患 者：70歳、女性
6. 臨 床 診 断：非ホジキンリンパ腫再燃、敗血症
7. 剖 検 診 断：非ホジキンリンパ腫（びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫）

8. 臨 床 情 報：

【主訴】左頸部リンパ節腫脹

【現病歴】

46歳時発症のSAPHO症候群のため当院免疫血液内科にてMTX投与され、コントロール良好であった。X-1年3月にCTにて右腎腫瘍を認め、CT下生検にて非ホジキンリンパ腫（DLBCL：diffuse large B-cell lymphoma）と診断。R-CHOP療法を計6コース施行し、同年11月のPET-CTでCRと判断した。12月末より構音障害が生じ、X年1月の頭部CT/MRIにて左側頭葉に腫瘍を認めた。開頭生検にてNHL再発と診断、大量MTX療法を3 course 施行するもPDであったため全脳照射+boost照射追加したところ症状が消失した。5月中旬頃より左頸部リンパ節腫脹が出現し、5月29日入院となった。

【既往歴】高血圧 小児喘息 子宮癌 右大腿骨転子部骨折

【身体所見】

身長162cm, 体重62.7kg, BT 36.5℃, HR 117 bpm, BP 128/78 mmHg, SpO2 96%. 眼瞼結膜：蒼白 頸部：左頸部に5cm大のリンパ節腫脹の集簇あり、同部位の疼痛あり。胸部：呼吸音清、心音明らかな雑音なし。肝臓/脾臓：腫大なし。四肢：両膝より遠位に浮腫あり、両下肢に紫斑あり、両下肢脱力あり、両肘関節痛あり

【検査所見】

〈血液検査〉WBC 11700/μl (Neut : 90.0 %, Lymp : 5.0 %) , RBC 438 × 10⁴/μl, Hb 11.4 g/dl, Plt 28.0 × 10⁴/μl, 網赤血球数 18%, CRP 0.6 mg/dl, AST 18 IU/L, ALT 20 IU/L, LDH 602 IU/L, ALP 292 IU/L, γ GTP 15 IU/L, T-Bil 0.8 mg/dl, TP 6.1 g/dl, Alb 3.8 g/dl, CK 108 IU/L, BUN 20 mg/dl, Cre 0.44 mg/dl, 血清β 2-MG 1.8 mg/L, IgG 694 mg/dl, IgA 106 mg/dl, IgM 108 mg/dl, Na 126 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Ca 9.3 mg/dl, IP 3.7 mg/dl, sIL-2R 539 U/ml

〈PET-CT経過〉

X-1/04/12（初発時）：前縦隔、心臓周囲脂肪織内、第9胸椎椎体、右上顎骨、右腎、右咽頭扁桃、肺、肝臓などへのリンパ腫浸潤を認める。右仙骨神経叢、右大腿神経の走行に一致した集積あり、neurolymphomatosisの像を考える。

X/02/13（CNS再発後）：左側頭葉領域に正常脳実質より高いFDG集積を伴う領域を認め、既知の中

中枢神経病変と考えられる。その他明らかな再発部位はなし。

X/05/29（今回入院時）：左側頭葉病変の残存あり。側頭骨尾側の軟部影、左頸部・鎖骨上の腫大リンパに高集積あり、再発病変と考えられる。また左上咽頭側面にも集積亢進を認め、波及した病変の可能性はある。

＜頭部 MRI（X/06/12）＞

前回 MRI で左大脳半球に認められた造影をうける腫瘍性病変はほぼ消失している。その一方で、今回の MRI では左頸部に腫瘍性病変が出現しており、2018/05/29 の PET-CT で指摘された病変と考えられる。

【経過】

5月29日の PET-CT にて DLBCL の左頸部リンパ節再発と診断し、サルベージ療法として第7病日より ESHAP 療法を施行した。骨髄抑制中の第17病日より発熱、血圧低下、脈拍増加が出現し、同日の血液培養から緑膿菌が検出されたことから septic shock と診断、G-CSF 皮下注と MEPM 点滴を開始した。症状は数日で軽快、左頸部のリンパ節腫脹は消失し治療効果は良好であった。AraC を減量して ESHAP 療法 2 コース目を第35病日より施行した。第42病日より発熱を認めた。血液培養陰性で、G-CSF と CFPM 点滴を開始したが発熱は持続していた。第45病日より強い腹痛と下血を認め、翌日からフェンタニル皮下注を開始するも腹痛の改善は乏しく、第48病日から尿量低下を認め、全身状態は悪化していき、第50病日の午前8時58分に永眠された。

【病理解剖目的】

- ①脳病変残存の有無 ②リンパ腫の広がり
③感染巣の有無

9. 剖 検 情 報：

1) 剖検診断と病理所見

剖検診断：非ホジキンリンパ腫（大脳、脳幹転移）、
下部消化管憩室炎、敗血症

病理所見：

左右胸腔内、腹腔内に体腔液の貯留なし。左右肺と壁側胸膜の癒着なし。腸管の癒着や穿孔は認めないが、S状結腸の漿膜面には出血痕あり。胸腹腔内にリンパ腫の浸潤を認めず。

結腸全体に憩室を多数認め、漿膜側に糞石（便）の圧排を認める。S状結腸下部では潰瘍と出血を伴う憩室炎を認める。明らかな穿孔なし。組

織学的には漿膜下組織に達する憩室を多数認める。S状結腸下部には憩室炎が認め、周囲に壊死性物質の付着あり。漿膜面にはフィブリン析出を認める。脾臓の断面に泥状物がみられ、感染が示唆される。病理組織学的に好中球浸潤はみられないが、組織球が目立つ。

骨髄は高度の低形成性を示しており、リンパ腫の浸潤は見られない。リンパ腫による腫瘍形成や明らかな節内病変（リンパ節腫大）も確認できない。病理組織学的にリンパ節にリンパ腫の浸潤は認められない。

脳は左右側頭葉、中脳から橋、くも膜下腔にリンパ腫の浸潤が認められる。多くは血管周囲性並びに血管壁への浸潤であるが、左前頭葉を中心に脳実質内へのびまん性浸潤も認められる。硬膜組織への浸潤は認められない。リンパ腫細胞は CD20 (+)、CD79a (+)、CD3 (-)、CD5 (-)、bcl2 (+)、bcl6 (-/+) を示し、Ki67 陽性率は 90% 以上と高率である。

2) 担当病理医：勝嶋浩紀

3) 病理医からのコメント

本例は左右側頭葉と脳幹、くも膜下腔に広い範囲でリンパ腫の浸潤が認められた。免疫組織化学的には CD20 陽性の DLBCL として矛盾しないと考えられた。他臓器への浸潤増生は認められなかった。下部消化管に広く憩室が認められ、固有筋層を越える侵入が認められた。S状結腸下部では高度の憩室炎が認められ、周囲には腹膜炎の所見が認められた。直接死因は重度憩室炎による敗血症と考えられた。リンパ腫の中枢神経への浸潤が死因にどの程度影響を及ぼしたかは不明である。

10. 考 察

DLBCL の中枢神経再発後の治療について

DLBCL の 2～10% で CNS 再発が起こるとされており、CD 5 陽性例や血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫は CNS 再発しやすい。全患者に CNS 再発予防を行うことは推奨されていないが高リスク群では考慮されるが確立された予防治療法はない。

本邦においては、造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 によると、多くのサルベージ療法はあるが明確な選択基準はなく前治療歴や全身状態に応じてレジメン（DHAP 療法 / ESHAP 療法 / DeVIC 療法 / ICE 療法 etc.）を選択することが多い。化学療法感受性再発例については自家末梢血幹細胞移植の適応となり、CNS 再発や原発性 CNS リンパ腫に対して

は大量 MTX 療法を可能な限り行う。

米国においては National Comprehensive Cancer Network ガイドライン (2005 年) によると、全脳放射線治療後の再発に対してはサルベージ療法が、放射線治療がなされていない再発例に対して、①以前 MTX で良好な反応を示した場合再度 MTX 治療 ②以前 MTX で反応が乏しかった場合放射線治療が推奨される。

以上より、CNS 再発の治療、予防にも大量 MTX 療法が有効とされており、大量 MTX 療法で効果不十分の場合は放射線治療併用が推奨される。

11. 参考文献

- 1) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018
- 2) 米国 National Comprehensive Cancer Network ガイドライン (2005 年)
- 3) Bay-area Lymphoma Information Network. Tomita N et al. Central nervous system event in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. Cancer Sci. 2012 Feb;103(2): 245-51.
- 4) CNS international prognostic index : A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP Norbert Schmitz et al. JCO 34 : 3150-3156. 2016.

第3回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：回盲部原発のびまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫の 1 例
2. 診療科、主治医・受持医：免疫血液内科 田中康弘、浅井真梨
3. CPC 開催日：2019 年 6 月 10 日
4. 発表者：臨床側 (浅井真梨) 病理側 (橋本公夫)
5. 患者：75 歳、男性
6. 臨床診断：回盲部びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫
7. 剖検診断：びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫
8. 臨床情報：

【主訴】倦怠感、食欲不振

【現病歴】

X-2 年 8 月消化管穿孔を契機に回盲部原発びまん性大細胞性リンパ腫 (DLBCL) と診断された。R-CHOP 療法で PR、R-ICE 療法で PD となり、R-GDP 療法 3 コース + 放射線治療 40Gy/20fr 施行

するも、X 年 3 月の PET-CT では下大静脈腹側にリンパ節腫大、右肺尖部に結節影を認め PD と判定した。

X 年 3 月 19 日胸腔鏡下に右肺上葉を部分切除し、病理組織学的に CD20 陰性 DLBCL と診断された。その後無治療経過観察となっていたが、4 月 6 日朝より右背部痛あり、造影 CT で右水腎症を認めた。5 月 1 日の単純 CT では術後の右肺尖部に新たな結節影を認め、右肩甲骨部痛が出現したため入院加療となった。CMD 療法へ移行し、外来で 5 コース施行したが症状は持続し sIL-2R は上昇傾向であった。

X 年 8 月上旬頃より頭痛、嘔気、食欲不振あり、8 月 17 日緊急入院。麻薬で疼痛コントロールを行い、右肺尖部腫瘍に対して放射線治療を開始し、40Gy/20fr 完遂した。LDH は放射線治療により 923 IU/l から 367 IU/l と低下し、右胸水も減少傾向を認めた。

入院時より発熱あり。入院 26 日目より PSL40mg/day 開始し速やかに解熱得られ、嘔気も軽減した。放射線治療終了後も右胸水貯留は残存し、入院 41 日目胸腔穿刺で胸膜浸潤と診断した。その後倦怠感が増悪したが、本氏・家族の希望あり入院 53 日目退院となった。

退院翌日に発熱、せん妄、傾眠あり、再入院となった。

【既往歴】57 歳 頸椎症

【入院時現症】意識 清明、体温 38.1℃、血圧 97/66 mmHg、脈拍 123 bpm、SpO2 96% (O2 カメラ 2L)、身長 170cm、体重 70kg、眼瞼結膜蒼白、体表のリンパ節に腫脹なし、右腋窩付近に手術痕あり、呼吸音右肺で減弱、心雑音なし、腹部 平坦・軟、肝脾腫なし、正中に手術痕あり、右下腹部に腫瘍を触れる、下腿浮腫なし、皮疹なし

【検査所見】<血液> WBC 1000/μl, Hb 10.8 g/dl, Ht 31.5%, Plt 5.3 万 /μl, CRP 7.5 mg/dl, TP 5.1 g/dl, Alb 2.6 g/dl, T-bil 0.7 mg/dl, AST 57 IU/l, ALT 23 IU/l, ALP 305 IU/l, LDH 763 IU/l, BUN 29 mg/dl, Cr 1.29 mg/dl, eGFR 42.5 ml/min/1.73m², Na 124 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Ca 8.5 mg/dl

<胸部単純写真> 右胸水貯留

<頸胸腹部単純 CT> 右肺尖部～胸壁深部にかけて軟部組織濃度域の広がり増強、連続性あり 右肺縦隔側結節様構造が増大し腫瘤様に変化あり 傍腹部大動脈部右近傍に不整形腫瘤性変化あり、4 ヶ月前と比較して増大あり

【経過】入院翌日、胸部単純 X 線で右胸水がさらに増加。血圧低下・尿量減少をきたし、同日永眠した。

【症例の問題点】病変の拡がり、CD20 陰性化の程度

9. 剖 検 情 報：

1) 剖検診断と病理所見

剖検診断：回盲部 CD20 陰性びまん性大細胞性 B 細胞リンパ腫再発

(腹腔内、右胸腔内播種)

病理所見：

〔胸部〕右胸腔に 2300ml 強の赤褐色やや混濁した胸水貯留。右肺尖部は胸壁に癒着し、壁側胸膜は横隔膜面～縦隔面を含めて腫瘍でびまん性に肥厚。縦隔では右肺門部に腫瘤形成あり、剖面を作成すると右肺下葉気管支周囲にも腫瘤形成あり。

〔腹部〕黄褐色の腹水が少量見られるのみ。回盲部手術部と考えられる腸間膜部に径 10cm 以上の一塊となった腫瘍あり。この腫瘍からの播種と考えられる腹膜病変が壁側腹膜 / 横隔膜にあり。肝臓表面に腫瘤形成あり。腫瘍部には、回盲部切除時の縫合部や、横行結腸の一部が癒着し、さらに十二指腸水平脚は巻き込まれており、粘膜面に腫瘍の露出あり。右尿管も腫瘍部に巻き込まれていた。肝臓剖面では実質内には結節形成なく、門脈の拡張とうっ血あり。十二指腸に腫瘍の露出あり。右尿管が腫瘍に巻き込まれており、強く水腎症を呈し出血が認められた実質にも萎縮あり。被膜下実質内に結節状の腫瘍の転移が認められた。

〔顕微鏡所見〕2 年前の診断時の組織では、CD20/ 10/79a 陽性・CD3/5 陰性であったが、今回の病理解剖では腫瘍細胞の CD20 陰転化を認めた。

2) 担当病理医：橋本公夫

3) 病理医からのコメント

悪性リンパ腫の回盲部術部の腸間膜に腫瘤形成が認められ、腹腔内に播種するとともに、横隔膜を越えて右胸膜に播種を起こしたものと考えられた。縦隔にも腫瘤形成が認められ、右肺にも浸潤が認められた。リンパ節腫大は腸間膜から後腹膜、気管周囲から気管分岐部に見られた。回盲部手術部の腫瘍は、剖面では多結節性で、リンパ節再発と考えられた。腫瘍の浸潤による呼吸循環不全が最終死因と考えられた。

10. 考 察

大腸原発悪性リンパ腫について

消化管原発悪性リンパ腫は胃に多く、大腸原発は 6-12% とされている¹⁾。大腸原発悪性リンパ腫は大腸原発悪性疾患の 1% 以下にすぎない²⁾。発生部位頻度は①盲腸、②直腸であり両者で全体の 70-90% を占め、リンパ組織の発達部に好発する³⁾。頻度の高い組織型は本症例のような diffuse large B-cell type; DLBCL (26-49%)、MALT リンパ腫 (37-39%) である⁴⁾。CT 所見としては、大腸壁の肥厚にも関わらず大腸内腔が確認されることが特徴である。腸管原発悪性リンパ腫の診断基準を次に示す。①表在リンパ節を触知しない ②胸部 X 線上縦隔リンパ節腫大を認めない ③末梢白血球や分画に異常を認めない ④開腹時所見で腸管病変が主体で転移は所属リンパ節に限局する ⑤肝、脾臓に病変を認めない。本症例ではいずれの項目も満たしており、回盲部原発と診断された。DLBCL では病期決定後に化学療法 / 放射線療法を行うことが基本だが、大腸原発に限ると、限局する場合にはまず外科治療で原発巣の切除と大腸癌に準じた十分なリンパ節郭清をすべきとの報告があり、おって術後補助療法を行うことが推奨されている⁵⁻⁶⁾。予後は大腸癌より不良で 5 生率が 30-40% とされている⁷⁾。

11. 参 考 文 献

- 1) Lee HJ, et al : Eur Radiol 2002 ; 12 : 2242-2249
- 2) Wong MTC, et al : Colorectal Dis 2006 ; 8 : 2462-73
- 3) Jinmai D, et al : Jpn J Surg 1983 ; 13 : 331-336
- 4) 中村昌太郎, 他 : 大腸癌 Frontier 2009 ; 2 : 153-157
- 5) 松本修一, 他 : 外科 1981 ; 43 : 7-13
- 6) 平山亮一, 他 : 手術 2007 ; 61 : 113- 6
- 7) 岩下明德, 他 : 胃と腸 1995 ; 30 : 869-886

第 4 回西神戸医療センター CPC 報告

1. 症 例 テ ー マ：間質性肺炎の急性増悪
2. 診療科、主治医：免疫血液内科 橋本朗子、山本健太
3. CPC 開催日：2019 年 6 月 17 日
4. 発 表 者：臨床側（山本健太）
病理側（石原美佐）
5. 患 者：69 歳、男性
6. 臨 床 診 断：間質性肺炎の急性増悪
7. 病 理 診 断：びまん性肺胞障害

8. 臨床情報：

【現病歴】

201X- 2年に回盲部原発びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫（DLBCL）を発症、加療後にCRを維持していたが、骨髓異形成症候群（MDS）を発症した。MDSに対しては外来フォローで経過を見ていたが、201X年4月初旬より原因不明の発熱を認めため、精査目的で4月27日に入院となった。

【既往歴】8歳：急性腎炎 42歳：脂質異常症 52歳：高尿酸血症

【身体所見】

体温 37.1℃，脈拍 83 bpm，血圧 121/68 mmHg，SpO₂ 87%（room air）。眼瞼結膜蒼白、眼瞼結膜黄染なし。頸部リンパ節を触知せず。心音：整、雑音なし。呼吸音：coarse crackles（+） fine crackles（+）。腹部：平坦、軟、腸蠕動音良好、腹痛なし。四肢：浮腫なし。

【検査所見】

〈血液検査（201X/ 4/27）〉 WBC 1000/μl（STAB 13.0%，SEG 66.0%，LYMPH 9.0%，MONO 8.0%，MYELO 3.0%），RBC 183 × 10⁴ /μl，Hb 10.9 g/dl，Plt 3.3 × 10⁴ /μl，網赤血球 12%，AST 36 IU/L，ALT 24 IU/L，LDH 510 IU/L，T-Bil 0.4 mg/dl，TP 5.8 g/dl，Alb 3.0 g/dl，ChE 209 IU/L，BUN 17 mg/dl，Cre 1.38 mg/dl，Na 137 mEq/l，K 3.1 mEq/l，Cl 102 mEq/l，Ca 8.4 mg/dl，血糖 197 mg/dl，CRP 12.4 mg/dl

〈胸部Xp（201X/ 4/27）〉 明らかな心拡大なく、両肺野の浸潤影も軽度

〈胸部単純CT（201X/ 5/ 1）〉 両側肺に浸潤影を認め、背側優位にすりガラス影が広範囲に出現 胸水貯留も認められる

【入院後経過】

入院時より PIPC/TAZ 4.5g q8h による抗生剤治療を開始、呼吸状態不良に対してはリザーバマスクにて対応した。第4病日に撮像した胸部単純CTにて両側肺の浸潤影の増悪を認め、間質性肺炎、抗生剤による薬剤性肺炎、真菌感染など疑われたため同日より MCFG 150mg を併用、呼吸管理としては NPPV に変更した。病態としては感染症契機の間質性肺炎の急性増悪と考え、第5 - 6病日に mPSL 1g/day によるステロイドパルス療法を施行した。第7病日に抗生剤を MEPM 0.5g q8h に変更し第9病日に VCM 0.5g q12h を併用したが、発熱は持続し、NPPV は S/T モードで FiO₂ 1.0 としても SpO₂ 90% を下回る状態が持続していた。第12病日にエンドキサンパルス療法を施行、第14病日

にウイルス性肺炎も考慮し GCV 500mg を追加したが臨床症状の改善が認められず、同日より緩和目的にモルヒネの投与を開始した。その後、第17病日の 17:56 に死亡確認となった。

【臨床上の問題点】 治療に対して非常に抵抗性の強かった間質性肺炎の病態に対して臨床的疑問が生じ、病理解剖を依頼した。

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

剖検診断：びまん性肺胞障害

病理所見：

両肺に間質性の病変のびまん性の拡がり認められ、胸水貯留を伴っていた。組織学的に高度のびまん性肺胞障害の像が認められ、高度の換気障害による呼吸不全が直接の死の原因となったと考えられた。悪性リンパ腫を含む腫瘍性病変は認められず、真菌や細菌、ウイルスなどの感染所見も明らかでなかった。以前より胸膜直下の網状影が画像的にみられていたこと、組織学的に胸膜下に蜂窩肺形成がわずかにみられたことなどからは、確定は困難であるが間質性肺炎の急性増悪が最も疑われた。

他臓器に直接の死因となりうる病変は認められなかった。大動脈弁のフィブリン疣贅、腹部大動脈瘤の壁血栓、腎糸球体の微小血栓などの存在からは死戦期の凝固異常の存在が疑われ、骨髓異形成症候群と相まって血小板の低下を助長したと考えられた。骨髓異形成症候群、播種性凝固症候群等による貧血も低酸素状態の急激な悪化の一因となっていたと考えられた。

2) 担当病理医：石原美佐

10. 考察

間質性肺炎の急性増悪について

間質性肺炎（以下、IP）の病理像は多彩であり、膠原病や無機・有機粉塵の曝露（職業的要因）、薬剤によるものなど原因が明らかな場合の他に原因が特定できない場合があり、原因不明のIPを特発性間質性肺炎（IIPs）と分類する¹⁾。2013年に報告されたアメリカ胸部医学会（ATS）/ヨーロッパ呼吸器学会（ERS）国際分類において、主要なIIPsに、特発性肺線維症（IPF）、特発性非特異性間質性肺炎（特発性NSIP）、剥離性間質性肺炎（DIP）、呼吸器細気管支炎関連性間質性肺疾患（RB-ILD）、特発性器質化肺炎（COP）、急性間質性肺炎（AIP）が包含される²⁾。今回の症例はIPFの一例であっ

たとえられる。IPF の経過中に、1 カ月以内の経過で (1) 呼吸困難の増強 (2) HRCT 所見で蜂巢肺所見 + 新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影 (3) 動脈血酸素分圧の低下 (同一条件下で PaO₂ 10 mmHg 以上) の全てがみられる場合、間質性肺炎の急性増悪と診断できる (ただし明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓、心不全を除外する)。IPF 患者の死亡原因は急性増悪が全体の 40% と報告されており³⁾、急性増悪を起こした群では 5 年生存率が 18.4% と極めて予後が悪い⁴⁾。急性増悪時の治療としてはステロイドパルス療法、抗繊維化薬、人工呼吸管理などが挙げられるが、急性増悪を一度起こしてしまった場合には極めて予後が不良であるため、高リスク群に対しては予防的に抗繊維化薬の投与が有効であるという報告もされている。本症例では、抗生剤やステロイドパルスなどあらゆる治療に効果が乏しく、病理組織学的に間質性肺炎の急性増悪をきたしており救命は困難な一例であったと言える。

11. 参考文献

- 1) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 改訂第 3 版, 南江堂, 2016
- 2) 千田金吾, ほか. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成 13 年度研究報告書 2002; 106-108.
- 3) Natsuizaka M, et al : Am J Respir Crit Care Med 2014; 190 (7) : 773-779
- 4) Song JW, et al : Eur Respir J 2011; 37 (2) : 356-363

第 5 回西神戸医療センター CPC 報告

1. 症例テーマ: 結腸浸潤をきたした末梢性 T 細胞リンパ腫の 1 例
2. 診療科、主治医・受持医: 免疫血液内科
田中康博、松川敦紀
3. CPC 開催日: 2019 年 7 月 22 日
4. 発表者: 臨床側 (松川敦紀)
病理側 (橋本公夫、勝冨浩紀)
5. 患者: 69 歳、女性
6. 臨床診断: 末梢性 T 細胞性リンパ腫
7. 剖検診断: 末梢性 T 細胞性リンパ腫 非特異型
8. 臨床情報:

【主訴】発熱、血圧低下

【現病歴】201X-1 年 1 月に左頸部のリンパ節腫大を認めたため、近医受診され当院へ紹介された。自

然消退を認めたが、同年 7 月の CT で再度リンパ節の腫大を認め、生検にて末梢性 T 細胞性リンパ腫と診断。8 月から CHOP 療法で治療開始。6 コース施行し、最終投与 12 月で治療終了。201X 年 1 月の PET 検査では一部に残存病変を疑う異常集積をごくわずかに認めたが、自覚症状ないため near CR と判断し経過観察としていた。2 月 8 日に血小板の著減を認めたため、精査加療目的に入院。精査で骨盤内にわずかに腫瘍細胞の浸潤の可能性を認めたが、TPO agonist 導入で血小板増多を認めたため、3 月 10 日に退院となった。3 月 30 日から発熱と血圧低下を認めたため、4 月 2 日に受診。LDH, ALP の上昇、汎血球減少の進行を認め、末梢性 T 細胞リンパ腫の増悪が疑われたため、同日緊急入院となった。

【既往歴】副甲状腺機能亢進症、結核

【入院時現症】体温 36.9℃, 脈拍 69 回 / 分, 血圧 128/64mmHg, SpO₂ 97% (room air)

【検査所見】〈血液検査〉WBC 1300/μl (網赤血球 11%, 好中球 81.1%, リンパ球 10.9%, 単球 6.6%, 異型リンパ球 検出せず), RBC 376 万 / μl, Hb 11.0g/dl, Ht 33.0%, Plt 10.8 万 / μl, 血糖 162mg/dl, CRP 2.7mg/dl, TP 6.8g/dl, Alb 3.0g/dl, T-Bil 2.1mg/dl, ChE 134 IU/l, AST 52 IU/l, ALT 29 IU/l, ALP 501 IU/l, LDH 662 IU/l, BUN 13mg/dl, Cr 0.39mg/dl, Na 133mEq/l, K 2.8mEq/l, Cl 94mEq/l, Ca 8.1mg/dl, siL-2R 6130 U/ml, β 2-MG 5.5 mg/l, PT-INR 0.9, APTT- 秒 31.5 秒, D ダイマー 1.16 μg/ml, Fib 322

〈PET-CT (201X/ 3/15)〉腸間膜脂肪織内や傍腹部大動脈部にて淡い FDG 集積を示すリンパ節を散見する。脾臓のサイズは前回同様だが、集積は全体的に亢進、遅延相でも遷延しており、リンパ腫の浸潤性変化の可能性も考えられる。両肺野に小結節様～小斑状構造を散見する。特に左肺上葉 S 3 末梢や右中下葉間胸膜沿い、左肺下葉の心背側沿いに見られる病変はリンパ腫の浸潤性変化が考えられる。

【入院後経過】

入院時下痢症状強かったため、精査すると CMV アンチゲネミア陽性であった。CMV に対する治療開始 (4/3 ~ 4/30 ホスカビル、4/4 ~ 4/6・4/25 ~ 5/2 ファンガード) したが、症状の改善を認めなかった。CMV 腸炎の症状改善を待たず、4/13 に原疾患に対する化学療法 (GEM-P) を開始した。4/24 の CT にてリンパ腫増悪を確認した。4/25 に施行された下部消化管内視鏡下での生検では、CMV-DNA が定量され、またリンパ腫の浸潤も認めた。4/27

から ICE 療法を開始した。しかし、その頃から循環動態は不安定になり、5/2 に永眠となった。

9. 剖 検 情 報：

1) 剖検診断と病理所見：

剖検診断：末梢性 T 細胞性リンパ腫非特異型

病理所見：

[胸部] 左右胸腔内に 400ml、500ml の黄褐色の胸水貯留。胸膜の癒着なし。胸腔内にリンパ腫浸潤なし。両側肺とも含気が低下し、うっ血あり。肺の剖面では、感染症や明らかなリンパ腫浸潤を疑う所見なし。病理組織学的にはリンパ腫の浸潤巣を認めず、CMV などの感染を示唆する所見なし。気管分岐部や気道周囲のリンパ節に異型リンパ球の浸潤を認める。

[腹部] 胃小弯を中心に点状出血、びらん。小腸の漿膜側から腸間膜にかけて点状出血が広く認められるが、粘膜面の点状出血はほとんど見られない。腸間膜内に腫大するリンパ節が多数認められる。上行結腸から S 状結腸にかけて斑状・低隆起の発赤が多発し、粘膜上皮の剥脱がみられる。組織学的には、回腸から S 状結腸にかけて異型リンパ球の浸潤が認められる。腸間膜内リンパ節にも背景に線維化を伴い異型リンパ球の浸潤が認められる。CMV 陽性となる封入体様の構造を有する細胞が少数ながら粘膜側で認められる。

肝臓にはうっ血を認める。組織学的に類洞の拡張が非常に目立ち、高度うっ血の所見。肝細胞には小滴性の脂肪化が見られる。明らかな肝細胞壊死は見られない。脾臓は高度の腫大が認められ (340g)、組織学的にはうっ血が認められる。左右の腎臓には、軽度の重量増加 (190g / 200g) が見られ、腎盂および尿管に点状出血が認められる。腎盂や尿管の拡張は認められない。

甲状腺には褐色調の腫瘍が認められ、組織学的には結節性甲状腺腫と診断した。病理組織学的には、いずれにもリンパ腫の浸潤は見られない。骨髄は低形成性を示しており、ごく少数の巨核球、赤芽球系、骨髄球が認められ、多くはリンパ腫細胞の浸潤である。免疫組織化学的に、各臓器に浸潤するリンパ腫細胞は CD3 (+), CD5 (+) CD4 (+), CD8 (+/-), CD79a (-) を示しており、Ki67 陽性率は 1% 以下相当である。リンパ腫による腫瘤形成や明らかな節内病変 (リンパ節腫大) は確認できない。

2) 担当病理医：橋本公夫

3) 病理医からのコメント：

本例では結腸全体と腸間膜リンパ節を主座にしてリンパ腫の浸潤が認められた。腫瘤形成や節内病変は認められなかった。免疫組織化学的には末梢性 T 細胞性リンパ腫非特異型と判断した。CMV 陽性となる細胞が少数、結腸に認められた。直接死因は結腸へのリンパ腫浸潤により下痢が引き起こされ、これに伴う脱水に対する循環不全と考えられた。

10. 考 察

末梢性 T 細胞性リンパ腫 (PTCL) はリンパ球の中の T 細胞から発生する非ホジキンリンパ腫である。欧米で頻度の高い PTCL 病型は頻度が高いものから順に、非特定型 (PTCL-NOS)、血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫 (AITL)、ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL)、ALK 陰性未分化大細胞リンパ腫 (ALCL) である。今回の症例は PTCL-NOS に当たる。病期分類は、ほかの非ホジキンリンパ腫と同様に Lugano 分類 (2014) が用いられ、PTCL は無治療で月単位の病勢進行を示すアグレッシブ リンパ腫 (中悪性度リンパ腫) に分類される。予後は DLBCL より不良である。

PTCL-NOS は他のどの疾患単位にも属さない主として節性に発生する一群の PTCL であり、腫瘍細胞はびまん性の増殖を示し、核の多形性や大小不同、多くの核分裂像、毛細血管増生などの特徴を有する。また、成人に多く節性病変が多いが、骨髄・肝臓・皮膚などの節外病変も見られ、B 症状を伴い病期進行例が多い。

PTCL はアグレッシブ リンパ腫の 10 ~ 15% を占める。米国での大規模ランダム化比較試験において CHOP 療法 (CPA, DXR, VCR, PSL) がアグレッシブ リンパ腫に対する標準治療に位置づけられたことを受けて、PTCL の標準治療も CHOP 療法であるとみなされて、現在でも広く CHOP 療法が行われている。二次治療は、CCR 4 陽性症例に対してモガムリズマブが投与される。CD30 抗原陽性症例にはブレンツキシマブベドチンの注射製剤が考慮される。2017 年 5 月よりヒト T 細胞の増殖に関与するプリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP) の経口阻害薬フォロデシンが臨床使用され、2017 年 7 月にはヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬のロミデプシンが承認された。しかし、いずれの二次治療においても治療効果は必ずしも良好とは言えず、二次治療以降の標準治療は確立されていないのが現状である。

PTCL-NOSに関してはイタリアの研究グループから提唱された病型特異的予後予測モデルであるPIT (Prognostic Index for PTCL-U) がある。PITでは、年齢 > 60歳、performance status (PS) > 1、血清LDH値 > 施設基準値上限、骨髓浸潤陽性の4つが予後不良因子として規定されている。今回の症例では、group 4に当たる。

11. 参考文献

- 1) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年
- 2) Gallamini A, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U) : a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study.

第6回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：非ホジキンリンパ腫再発の1例
2. 診療科、主治医・受持医：免疫血液内科
新里偉咲、野口 佑
3. CPC開催日：2019年7月29日
4. 発表者：臨床側(野口 佑)
病理側(橋本公夫)
5. 患者：90歳、男性
6. 臨床診断：びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫
7. 剖検診断：びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫、左肺乳頭状腺癌
8. 臨床情報：

【主訴】動悸、息切れ

【既往歴】虫垂炎術後、高血圧、糖尿病、左慢性膿胸

【現病歴】

X-12年発症の非ホジキンリンパ腫(びまん性大細胞性リンパ腫：DLBCL)に対して当院免疫血液内科でフォローされており、化学療法を施行しながら増悪寛解を繰り返していた。X年3月13日に動悸、息切れを主訴に来院し、血液検査で炎症反応の上昇と可溶性IL-2 receptor (sIL-2R)の上昇が見られた。胸部CTから右肺尖部リンパ節の増大が見られ、これによる気管支閉塞から閉塞性肺炎を伴っていた。原疾患に対して化学療法目的に同日入院となった。

【入院時現症】体温 36.3℃ 脈拍 80/分 血圧 120/68mmHg SpO2 93% (room air)

【検査所見】

〈血液検査〉WBC 10000/ μ l (NEUT 4.0% (STAB 4.0%, SEG 63.0%)), LYMPH 16.0%, MONO 16.0%,

EOS 1.0%, BASO 0.0%) , RBC 434万/ μ l, Hb 12.6 g/dl, Ht 37.6%, Plt 14.8万/ μ l, 血糖 65 mg/dl, CRP 3.6 mg/dl, TP 5.7 g/dl, Alb 3.2 g/dl, T-Bil 1.0 mg/dl, AST 27 IU/l, ALT 14 IU/l, LDH 196 IU/l, CK 41 IU/l, BUN 18 mg/dl, Cr 0.91 mg/dl, eGFR 59.1 ml/分/1.73, Na 137 mEq/l, K 4.4 mEq/l, 可溶性IL-2 receptor 8290 U/ml

〈胸部X線〉以前より左慢性膿胸の指摘あり左肺野透過性の低下を認める。右肺門部に新規の浸潤影あり。

〈胸部単純CT〉前回画像(X-1年11月28日)から指摘されている右肺尖部リンパ節腫大の増悪を認める。

【入院後経過】

DLBCL再発

悪性リンパ腫の増悪による肺尖部リンパ節腫大の気管閉塞から呼吸不全を来し、呼吸症状が出現したと考えられた。3/14原疾患に対して化学療法(R-THP-COP療法)を開始した。しかし3/31に施行した胸部単純CTでは右肺尖部リンパ節腫大は増悪傾向であり、4/5に検査提出した可溶性IL-2 receptorは13000 U/ml(入院時8290 U/ml)と増加しており治療抵抗性を示した。4/6よりR-THP-COP療法2回目を施行したが、90歳と高齢であり家族と相談し今後の積極的治療は行わない方針となった。5/11上室性頻脈を契機に心不全を認めた。5/13血圧低下を認め5/17永眠となった。5/11精査目的に撮影した胸部単純CTでは右肺心尖部リンパ節は増大傾向にあり、右肺野に新規の結節影が散見された。

【症例の問題点(剖検で解明しなかった事項)】

本症例ではこれまで治療効果を認めてきたDLBCLに対するR-THP-COP療法がまったく効果を示さなかったことが疑問に残る。さらに新規肺病変も認めるようになり2次性癌の可能性も示唆される。原疾患であるリンパ腫の広がり、2次性癌の有無について評価するため病理解剖を依頼した。

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

剖検診断：びまん性大細胞性B細胞性リンパ腫、左肺乳頭状腺癌

病理所見：

右胸腔内に300mlの黄褐色の混濁のない胸水貯留。右胸腔は胸壁から壁側胸膜にかけて腫瘍が見られており、腫瘍は縦隔に拡がり、上大静

脈合流部が癒着していた。剖面でも腫瘍が上葉、S6 優位で肺内に腫瘤を形成していた。右肺下葉は無気肺状であった。左肺は膿胸のため、胸壁強く萎縮しており、肺実質はわずかであった。胸壁との剥離時に乳白色の粘稠な液が流出した。剖面では肺門部近傍にわずかに実質が残っているのみであった。組織学的には胸壁から壁側胸膜、臓側胸膜から右肺内、縦隔にかけてみられた腫瘍は結合性が見られない中型の核を持つ細胞で、胞体は不明であるが、核周囲が淡明であった。核小体や核分裂像は目立たなかった。免疫組織化学的には増生する細胞は pancytokeratin (-), CD20 (-), CD79a (+), bcl-2 (+), bcl-6 (+), CD3 (-), CD5 (-), CD56 (-), CD7 (focal +) であった。左肺上葉肺門部からの組織では内腔に乳頭状に増生する乳頭状腺癌の所見が見られており、胞体に粘液を持つ細胞が見られた。周囲にも粘液産生が見られた。周囲あるいは肺門部に腫大したリンパ節は見られなかった。肺以外の他の部位のリンパ節や肝臓、脾臓、骨髄には見られなかった。

2) 担当病理医：病理科 橋本公夫

3) 病理医からのコメント：

本例は非ホジキンリンパ腫治療後の右胸腔内再発の所見で、腫瘍は右壁側胸膜、臓側胸膜、肺実質内から縦隔に拡がりが見られた。左肺は膿胸の状態であったが、上葉肺門部で乳頭状腺癌、粘液産生性が見られた。腺癌は局所にとどまっていた。他の臓器には死因に関係するよう有意な所見は見られなかった。腫瘍再発による右肺無気肺と水腫、左肺膿胸、残存左肺上葉の肺癌による呼吸不全が死因と考えられた。

10. 考 察

高齢者の DLBCL に対する治療法として、65 歳以上 80 歳未満に対しては標準量の R-CHOP 療法が推奨される。80 歳以上に対しては容量、あるいはコース数を減らした R-CHOP 療法が推奨される。しかし悪性リンパ腫における国際予後指標のうち、高齢(年齢>61 歳以上)が予後不良因子であり、また若年と比べ治療合併症も発生率は高くなるため治療の個別化が必要となる⁽¹⁾。本症例では発症年齢が 78 歳と高齢であり、R-CHOP 療法よりやや治療毒性が緩徐な R-THP-COP 療法が選択された。今回の入院期間で治療効果を示さなかったのには、病理結果から CD20 (-) と形質転換を認めておりリツキ

シマブの効果を期待できない状態であったことが一因に考えられる。

悪性リンパ腫と肺癌との重複は、高齢化・化学療法
の進歩により増加傾向にある。悪性リンパ腫に肺癌
の重複する頻度は約 0.8 ~ 2.1% 程度となっている。
悪性リンパ腫に重複癌の発症する理由として、患者
の免疫能の低下や、第一原発癌の治療による誘発癌
の可能性が指摘されている。本症例では左肺実質が
膿胸の影響で高度に萎縮していたため生前肺癌を発
見することは困難であった。しかし左肺はもともと
ほとんど機能していたと思われ、今回の死因のうち、
左肺癌による影響は極めて小さいと思われる。また
慢性膿胸と肺癌の関連を文献検索したが、はっきり
とした報告は見られなかった。

11. 参 考 文 献

- 1) 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版
- 2) 孤立性小結節影を呈した肺原発 diffuse large B-cell lymphoma の 1 例 The Japanese Association for Chest Surgery (JACS)
- 3) 悪性リンパ腫と肺癌の重複した 3 症例 北関東医学 39 (3) : 385-389, 1989

第 7 回西神戸医療センター CPC 報告

1. 症 例 テ ー マ : 循環器入院患者の急変原因について
2. 診療科、主治医・受持医 : 循環器内科 大末剛史、
亀井沙瑛香
3. CPC 開催日 : 2019 年 9 月 2 日
4. 発 表 者 : 病理側 (浅井沙月)
臨床側 (亀井沙瑛香)
5. 患 者 : 84 歳 男性
6. 臨 床 診 断 : うっ血性心不全、低心拍出症候群、
頻脈性心房細動、急性腎不全
7. 剖 検 診 断 : 心不全、心内膜下梗塞
8. 臨 床 情 報 :

【現病歴】

X 年 5 月 1 日より嘔吐があり、3 日に排尿困難を自覚し当院救急外来を受診された。尿閉と診断後、導尿され帰宅 (尿流出は 150ml)。4 日に同様の症状に加え、食事・水分摂取不可、立位困難、全身状態の悪化傾向あり、再受診された。

【既往歴】慢性心房細動、慢性心不全、高血圧、糖尿病、脳梗塞、前立腺癌、認知症

【診療所見】

血圧 119/52mmHg、心拍数 170 - 180 回 / 分、体温 36.3℃、SpO2 表示出ず (後に酸素 3 - 4L で SpO2 93

- 96%)、JCS II -10、末梢冷感著明、四肢浮腫なし、髄膜刺激徴候なし。心音：雑音なし。呼吸音：清。腹部：平坦、軟、圧痛なし。

【検査データ】

〈心電図〉心房細動、I / II / V4/V5/V6にST低下あり、右軸偏位あり。

〈胸部レントゲン〉心拡大あり（心胸郭比61.8%）、肺うっ血あり。

〈動脈血液ガス（酸素3L鼻カヌラ）〉pH 7.403、PCO₂ 18.4 mmHg、PO₂ 77.6 mmHg、HCO₃ 11.2 mmol/l、BE -10.8

〈血液検査〉WBC 19600 / μ l、NEUT 87.9%、RBC 464万 / μ l、Hb 13.9 g/dl、Plt 11.8万 / μ L、D-dimer 6.25 μ g/ml、PT-INR 2.3、APTT 30.2秒、CRP 3.1 mg/dl、T-Bil 1.3/dl、AST 1033 IU/l、ALT 2167 IU/l、Alb 2.9 g/dl、ChE 133 U/l、ALP 300 IU/l、LDH 1535 IU/l、AMY 221 IU/l、CK 762 IU/l、BUN 92 mg/dl、Cr 2.1 mg/dl、eGFR 24.2 ml/分/1.73、Na 130 mEq/l、K 4.5 mEq/l、Cl 101 mEq/l、Ca 8.4 mg/dl、BNP 5391 ng/l、高感度トロポニンI 13077.5 ng/ml

〈心臓超音波検査〉visual EF 25%、びまん性左室壁運動低下あり、血栓なし。AR mild、MR mild to moderate、TR mild to moderate。IVC 径 23mm、呼吸性変動< 50%、TRPG 25mmHg、推定右室圧 40mmHg

【経過・治療】

胸部X線で肺水腫を認め、新機能低下を伴っていることから心不全と診断。利尿薬（フロセミド、アゾセミド）、強心薬（ドブタミン）を投与し、胸部レントゲン上肺うっ血は改善傾向であったが、高張性高ナトリウム血症（Na 158 mEq/l）を認めたため、利尿薬を中止した。心不全が再増悪したため、ドブタミン、フロセミドを再開したが、肺うっ血の増悪と尿量低下が続いた。低心拍出状態が続き、虚血性心疾患が疑われたが、明らかなST上昇型急性心筋梗塞ではなかったため、心不全の治療後に心臓カテーテル検査を行う方針であった。（結果的には心不全改善前に死亡されたため精査は行えなかった。

頻拍性心房細動に対してはランジオロールとベラパミルを投与しレートコントロールを行い、頻脈は160-180回/分から90-120回/分程度に改善した。ボノブラザンフマル酸を内服していたが、入院8日目から黒色便を認めた。上部消化管内視鏡で出血性胃潰瘍を認めたため焼却止血した。貧血の進行は軽度で輸血は要さなかった。

経過中、CRP高値が続いたため胸腹部CTを行ったが原因は不明であった。発熱がなかったため抗生剤投与は行わなかった。上部消化管内視鏡検査で気管内に喀痰貯留があり原因として不顕性誤嚥が疑われた。

死亡日当日、収縮期血圧が90mmHg台とやや低めだったため、ドブタミン塩酸塩を0.5→2.0 ml/hへ増量し、100mmHg台まで上昇した。その後、頻拍傾向であったが、9:05にモニター上心拍数が40回/分に低下しJCS III -300、橈骨動脈触知不能、血圧測定不能となった。心臓超音波検査を施行したところ、左室内に血栓の充満と上行大動脈の一部にflap様のものを認めた。9:15にモニター上心停止となり、死亡された。

【症例の問題点（剖検で解明しなかった事項）】

- ・急変直後の心臓超音波検査で左室内に血栓充満を認めた原因について。
- ・心臓超音波検査で上行大動脈にflap様所見あり、大動脈解離の有無について。
- ・冠動脈病変による虚血性心筋症の有無について。
- ・ボノブラザンフマル酸内服中に出血性胃潰瘍となった原因と悪性所見があるかどうかについて。
- ・誤嚥性肺炎の有無について。

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見：

剖検診断：心内膜下心筋梗塞（左冠動脈主幹部狭窄）
病理所見：

主病変：

心内膜下梗塞、心室中隔から左室壁：左室心内血栓、5mm大

副病変：

心房細動：左心耳内血栓、1.5cm大

動脈硬化症：冠状動脈（左主幹部：50%狭窄、右起始部75%狭窄）

大動脈（中等度から高度。弓部大動脈、総腸骨動脈優位）

良性腎硬化症（右100g、左90g）

肝臓中心静脈周囲壊死（920g）

胸水貯留（右1100ml、褐色透明。左計測不可）

胃体中部後壁潰瘍（1.5x1.5cm、内視鏡的治療後状態）

心室中隔から左室に心内膜下梗塞を認め、同部位に心内血栓を認めた。梗塞巣は発生から約2-4週間程度の領域が主体で、一部で発生から約1-2週間程度の急性の変化を認めた。

その他、左心耳にも血栓を認め、血栓傾向の可能性が考えられたが、その他の臓器に明らかな塞栓や血栓は認めなかった。胃潰瘍部に悪性所見は認めなかった。

2) 担当病理医：浅井沙月、石原美佐

3) 病理医からのコメント：

動脈硬化症を背景に、左室の心内膜下梗塞が発生し、急性心不全をきたし死亡に至ったと考えられる。梗塞部と左心耳に血栓を認めたが、左室内を充満するような血栓は認めず、また検索した範囲で明らかな塞栓症は認めなかった。

10. 考 察

急変の原因について

- ・仮説1 急性大動脈解離；急変時のエコーで大動脈内に Flap 様所見を認めたため。
- ・仮説2 深部静脈血栓症→肺塞栓症；血栓が三尖弁に嵌頓した可能性あり、出血性胃潰瘍のため抗凝固薬を中止していたこと、長期臥床があったことから血栓傾向が強かったと考えられる。
- ・仮説3 不顕性誤嚥による窒息
- ・仮説4 急性心筋梗塞

モニター上徐々に心拍が低下したことから致死性不整脈は否定的であった。貧血や吐下血を認めず出血性ショックは否定的であった。検査結果上、電解質異常は否定的であった。急変の原因がはっきりしないため剖検を行うこととなった。

剖検の結果、急性大動脈解離や肺塞栓症は認めず、窒息の所見も見られなかった。心内膜下心筋梗塞に伴う難治性心不全状態であり、高度の冠動脈狭窄が残存していたことから、カテコラミン投与により心筋虚血の増悪を来して急変に至ったと推測される。

第8回西神戸医療センターCPC報告

1. 症 例 テ ー マ：心不全の治療経過中に、アミオダロン関連肺障害を合併した1例
2. 診療科、主治医・受持医：循環器内科
大末剛史、内山 葵
3. CPC 開催日：2020年2月3日
4. 発 表 者：病理側（浅井沙月）
臨床側（内山 葵）
5. 患 者：75歳、男性
6. 臨 床 診 断：薬剤性間質性肺炎（アミオダロン関連肺障害疑い）、慢性心不全
7. 剖 検 診 断：慢性心不全、びまん性肺胞傷害
8. 臨 床 情 報：

【現病歴】

陳旧性心筋梗塞・僧帽弁閉鎖不全症・心室頻拍などで当院循環器内科通院中の患者。2015年より心不全入院を繰り返していた。2019年2月に僧帽弁閉鎖不全症に対し経皮的僧帽弁クリップ術を施行し、以降は心不全の増悪なく経過していた。2019年9月X-5日より咳嗽、X-3日より37℃の発熱を認め、近医を受診し内服処方にて経過を見られた。咳嗽は改善傾向にあったが、発熱が続いており倦怠感も強く食事摂取不良となり、9月X日に近医を再診した。近医の胸部X線検査にて右胸水の増加を認めたため、心不全の増悪が疑われ、当院救急外来を紹介受診となった。

【既往歴】

陳旧性心筋梗塞、僧帽弁閉鎖不全症、心室頻拍、発作性心房細動、糖尿病、高血圧症、直腸癌、リウマチ性多発筋痛症、慢性腎臓病、B型肝炎、Bowen病、痛風、胆嚢炎

【診療所見】

意識レベル GCS E4V5M6, BT 37.3℃, BP 111/52 mmHg, HR 70bpm, RR 19回/min, SpO2 91%(RA). 頭頸部：貧血(-), 頸静脈怒張(-). 胸部：心音整・雑音(-), 呼吸音 右下肺 軽度 coarse crackles 聴取(+). 四肢：浮腫(-).

【主な検査データ】

〈心電図〉HR 67 bpm, 洞調律、低電位、V3-V5誘導のR波増高不良、心室期外収縮(+). QT=0.411秒。

〈血液検査〉WBC 5400/μl, RBC 346万/μl, Hb 11.0 g/dl, Ht 33.3%, Plt 8.6万/μl, PT-INR 1.5, APTT-秒 36.5秒, 血糖 144 mg/dl, CRP 5.7 mg/dl, TP 6.6 g/dl, Alb 3.4 g/dl, T-Bil 0.8 mg/dl, ChE 130 IU/l, AST 131 IU/l, ALT 114 IU/l, ALP 306 IU/l, LDH 310 IU/l, CK 122 IU/l, BUN 65 mg/dl, Cr 2.52 mg/dl, eGFR 20.4 ml/分/1.73m², Na 134 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Cl 97 mEq/l, Ca 7.7 mg/dl, 乳酸 1.5 mmol/l, トロポニン I 100.6 ng/ml, BNP 645.7 pg/ml, KL-6 258 U/ml, プロカルシトニン 1.40 ng/ml

〈静脈血液ガス検査〉pH 7.44, PCO₂ 33.9 mmHg, PO₂ 45.1 mmHg, HCO₃act 22.7 mmol/l, A-aDO₂ 9.18 mmHg

〈各種培養・迅速検査〉痰培養①：Normal flora (4+)、痰培養②：Normal flora (4+)、Stenotorophomonas maltophilia (3+)。血液培養：No growth。尿中肺炎球菌抗原：陰性。尿中レジオ

ネラ抗原：陰性。β-D グルカン：陰性。

【画像診断所見】

〈胸部 X 線検査〉右 CP angle dull、右下肺野すりガラス影を認める。CTR 67.2%。

〈心エコー検査〉visual EF 20% 程度、MR mild、TR trivial、TR-PG 14mmHg、IVC 17mm、呼吸性変動良好、心嚢水貯留なし

〈胸部単純 CT 検査〉右肺上葉に浸潤影・すりガラス影が散見され、両肺下葉にも浸潤影を認める。右胸水貯留あり。

【経過・治療】

肺炎 (s/o：細菌性 r/o：薬剤性)

入院後より CTRX 2g/day で治療開始したが発熱が持続しており呼吸状態も悪く、第2病日には CTRX を中止し MEPM 0.5g × 2/day に変更した。以降も呼吸不全増悪し第3病日には NPPV 装着となった。第4病日に胸部単純 CT を再度撮影したところ、両側びまん性すりガラス陰影の増加を認め薬剤性肺炎やニューモシスチス肺炎が疑われた。被疑薬のアミオダロンを中止し、ST 合剤 9g/day、ステロイドパルス 1000mg/day × 3day の後、PSL 60mg/day 投与を行った。ST 合剤は β-D グルカンの上昇を認めなかったため中止した。治療効果なく呼吸不全はさらに増悪し第6病日には挿管に至った。

慢性心不全、低左心機能

血圧低下を認めたため第2病日から DOB、第3病日から NAD、第4病日から DOA を開始した。昇圧剤を3剤使用し増量していったにも関わらず、血圧コントロールは不良であった。血液検査にて BNP 値は第5病日まで低下傾向にあったため心不全の増悪が主病態とは考えられなかったが、最終的に BNP も増悪傾向にあった。第7病日の血液検査では高 K 血症、代謝性アシドーシスの進行あり緊急透析の対応も考えられたが、血圧のコントロールがつかず透析困難と考えられ、昇圧薬・ステロイド・利尿薬・抗菌薬による現行治療は継続したまま症状緩和に徹する方針となった。第9病日の朝から徐々に血圧低下を認め、心電図上 A-systole となり午前 11 時 57 分に永眠された。

【症例の問題点 (剖検で解明しなかった事項)】

薬剤性間質性肺炎の有無、ニューモシスチス肺炎などの有無、心筋障害の程度

9. 剖検診断と病理所見

剖検診断：

びまん性肺胞傷害 (DAD)、慢性心不全、陳旧性

心筋梗塞、冠状動脈バイパス術後

病理所見：

心臓は大きく、心室の壁は菲薄化し、右心房、左心房、左心室に拡張を認めた。新規の心筋梗塞を示唆する所見は明らかでなかった。肺には、両側に胸水貯留を認め、両肺全葉に高度な硝子膜の形成と肺胞上皮の増殖、肺胞出血を認めた。びまん性肺胞傷害 (DAD) の像で、発症からおよそ 4 - 5 日程度と推察された。DAD の変化が強く肺胞の線維化の観察は困難であったが、慢性の経過を示唆する高度な線維化や蜂巣肺の所見は認めなかった。

2) 担当病理医：浅井沙月 石原美佐

3) 病理医からのコメント

慢性心不全が背景として、肺炎のために全身状態が悪化し、さらに DAD による呼吸不全の発生により死に至ったと考えられる。アミオダロン肺障害が疑われていたが本症例では高度な DAD の所見を認める。アミオダロン肺障害は典型的には非特異性間質性肺炎 (NSIP) あるいは剥離性間質性肺炎 (DIP) の所見を示すとされているが、本症例では DAD の変化が強く、肺胞壁の線維化の評価が困難である。DAD の契機として生前の感染症や、アミオダロン肺障害として DAD が生じた可能性が考えられるが確定に至らない。

10. 考察

アミオダロンは心房細動・心室頻拍に対する再発予防効果が高い抗不整脈薬である。副作用として肺毒性、甲状腺機能異常、視覚障害、肝障害、皮膚症状を呈することで知られている。アミオダロンによる薬剤性肺障害の発症率は報告によりばらつきがあり、低用量 (≦ 200mg/day) での発症は少ないとされてきたが、国内では低用量での発症も報告されており日本人の体質的素因が示唆される。アミオダロン投与開始 8 週以降に生じ、6 ~ 12 ヶ月で最もリスクが高いとされている。リスク因子として性別 (男性)、年齢 (40 歳以上)、基礎病変及び状態 (胸部 X 線画像上の何らかの異常、肺手術・COPD・低肺機能、吸入酸素濃度の上昇、ヨード系造影剤の投与)・用量 (平均では 500mg/day) などが挙げられている。

本症例は、基礎疾患として肺疾患の既往はないものの、虚血性心疾患、僧帽弁閉鎖不全症、心室頻拍があり、慢性心不全の病態であったが、各疾患に対して治療が行われており代償機構が働いていた。14

年前からアミオダロンを使用していたが200 mg/dayと高用量ではなかった。今回、細菌性肺炎を呈し痰培養にて maltophilia が検出され、抗菌薬治療を行ったが効果なく、薬剤性肺炎やニューモシスチス肺炎が鑑別として上がった。ステロイドパルス・PSL 継続投与、ST 合剤で治療を行ったがβ-D グルカンは陰性であり、ニューモシスチス肺炎は否定的であった。薬剤性肺炎自体の増悪と、それに伴い心不全が増悪し低心拍出量症候群を引き起こし最終的に腎不全を初めとする多臓器不全に陥ったと考えられた。

11. 参考文献：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 2013 日本呼吸器学会

第9回西神戸医療センターCPC報告

1. 症例テーマ：悪性胸膜中皮腫
2. 診療科、主治医：呼吸器内科 木田陽子、
飯尾享平
3. CPC 開催日：2020年3月9日
4. 発表者：臨床側（飯尾享平）
病理側（浅井沙月）
5. 患者：64歳、男性
6. 臨床診断：上皮型悪性胸膜中皮腫 IV期
7. 剖検診断：悪性胸膜中皮腫
8. 臨床情報：

【現病歴】

20xx年2月初旬より体重減少を自覚していたが、仕事が忙しかったため放置していた。3月7日に左心窩部痛が出現し前医を受診した。胸部単純CT検査で左胸膜のびまん性肥厚と左胸水貯留を認めため精査目的に3月12日に当院呼吸器内科を紹介受診した。PET-CT検査で左悪性胸膜中皮腫が疑われ、3月29日に施行したエコーガイド下胸膜生検で上皮型悪性胸膜中皮腫と診断された。

20xx年4月11日からCBDCA；AUC 5 day 1 + PEME500mg/m²を開始した。以後外来で6コースとPEME単剤の維持療法1コースを施行したが病勢の進行を認め、9月には全身状態がPS 2に悪化していた。20xx年10月8日ニボルマブ初回投与を開始し、在宅調整や症状緩和やニボルマブ2コース目を検討する目的で10月18日に呼吸器内科に入院となった。

【既往歴・家族歴など】

20-35歳時にアスベストに暴露する可能性のある工事現場に行っていた。

【主な検査データ】

〈血液検査〉WBC 8600 / μL, RBC 591 / μL, Hb 16.9 /dL, Plt 48.0 / μL, PT-INR 0.9, APTT- 秒 31.7 秒, Dダイマー 1.27 μg/ml, AST 23 IU/L, ALT 14 IU/L, LDH 162 IU/L, AMY 49 IU/L, CK 56 IU/L, T-Bil 0.4 mg/dL, TP 8.1 g/dL, Alb 3.4 g/dL, BUN 11 mg/dL, Cre 1.24 mg/dL, eGFR 46.5 mL/min/1.73m², 血糖 115 mg/dL, CRP 1.9 mg/dL, Na 136 mEq/L, K 4.9 mEq/L, Cl 100 mEq/L, Ca 9.9 mEq/L, シフラ 41.3 ng/mL, CEA 1.5 ng/mL

〈CT〉左胸膜・葉間胸膜がびまん性・不均一に肥厚しており、左胸腔内には複数箇所て被包化胸水様の液貯留も認めた。

〈PET-CT〉左胸膜の不整な肥厚像に一致して、FDGの高集積を認めた（SUVmax 10）。

【経過・治療】

10月18日に入院。入院前より黒色便を認めており、高度貧血の原因として消化管出血が疑われ、赤血球2単位を輸血した。10月19日、再度赤血球2単位を輸血した。10月24日に上部消化管内視鏡検査を施行し胃潰瘍の所見を得た。入院時にはPS 4であり本人ご家族と相談し緩和ケアの方針となった。10月25日1:00頃よりいびき様呼吸が見られるようになった。5:00頃より意識レベルの低下を認めた。13:00頃よりSpO₂低下、血圧、脈拍の低下を認め、14:47に永眠された。

【症例の問題点】

- ・腫瘍の浸潤の程度（対側胸郭や腹腔内への転移について）
- ・上皮型の中皮腫の診断に変更がないか。
- ・進行度が著しいため肉腫型成分はないかどうか。
- ・右肺は癌性リンパ管症であったかどうか。
- ・アスベスト小体などがあるか。

9. 剖検情報：

1) 剖検診断と病理所見

剖検診断：上皮型悪性中皮腫 左胸膜原発

浸潤・転移：左肺と左胸膜の白色領域、右肺全葉実質内、右胸膜、肺門、縦隔リンパ節、心嚢、両心室心筋内、左肋間筋、両側横隔膜、食道壁、大網、腹腔、大動脈周囲リンパ節、膀胱

1.1 腫瘍性リンパ管症（右肺；510g, 左肺；測定不可）

- 1.2 胸水貯留（右；1100ml, 黄色透明, 左；計測不可）
- 1.3 腹水貯留（150ml, 黄色白濁）
- 1.4 心嚢水貯留（60ml）

病理所見：

左胸膜は横隔膜面優位に全面が高度に肥厚しており、肥厚部主体に胸腔から腹腔に広く腫瘍細胞を認めた。腫瘍は胸膜や気管支周囲のリンパ管に高度な浸潤を示しており、リンパ管症として矛盾しない所見であった。腫瘍細胞は微小乳頭型様の構造を主体とする上皮型悪性中皮腫であった。治療効果とするような腫瘍の壊死や変性所見は目立たなかった。背景の肺には、明らかな鉄の間質への沈着を認めず、アスベスト小体も認めなかった。

- 1) 担当病理医：浅井沙月 石原美佐
- 2) 病理医からのコメント

左胸膜を原発とする上皮型悪性中皮腫を認め、胸腔内、腹腔内に広く腫瘍細胞を認める。肉腫型の成分は認めず、アスベスト小体も明らかでない。左肺の容量減少、両肺の肺胞壁への腫瘍の広がり、リンパ管症といった要因が相乗的に呼吸機能を低下させ、呼吸不全、および全身の腫瘍の広がりによる消耗により死に至ったと考えられる。

10. 考 察

悪性中皮腫は胸膜（80%）、腹膜（10%）、心膜、精巣鞘膜に発生する悪性腫瘍。年間罹患率は840人/年と報告されている。また、罹患率は年々増加しており2030年には3000人/年になると予想されている。上皮型（60%）、二相型（30%）、肉腫型（10%）の3種類に分類される。上皮型は予後が良く、5-10年以上生存する例もある一方肉腫型は予後が悪く、月単位で進行する。病期分類別の予後は、I期14.6%（n = 48）、II期4.5%（n = 22）、III期8.0%（n = 50）、IV期0.0%（n = 70）といずれも不良であることが報告されている。腫瘍マーカーは可溶性メソテリン関連ペプチド、Cyfraが挙げられる。胸水メソテリン、胸水ヒアルロン酸の上昇が有意な所見である。CEAが上昇していないことも陰性所見として重要である。造影CT、PET-CTでは肺を取り囲む全集性の胸膜肥厚や縦隔胸膜浸潤、結節状の胸膜肥厚、1cm以上の胸膜肥厚が特徴である。最終的には胸膜生検で確定診断をする。

治療について：肉眼的に腫瘍が切除可能であれば胸膜肺全摘除術や胸膜切除/肺剥皮術が推奨されるが、実際には適応症例は少ない。化学療法はPS

0-2の患者ではシスプラチン+ペメトレキセド併用療法4-6コースが推奨される。PS 0-2の患者では2nd Lineとしてニボルマブが推奨される。PS 3以上では治療について明確なエビデンスはない。

11. 参 考 文 献：

肺癌診療ガイドライン 悪性胸膜中皮腫診療ガイドライン 2018年版
厚生労働省人口動態統計、都道府県(21大都市再掲)別にみた中皮腫による死亡数の年次推移(平成7年～27年)