

第20回

関節リウマチの経過中、心不全・腎不全に感染症を合併し、死亡した一剖検例

▶九州医療センター CPC から

西田佳奈子 池田裕史 浦佳莉子 桃崎征也* 中山 勝

IRYO Vol. 65 No. 2 (109-113) 2011

キーワード：二次性アミロイドーシス，慢性炎症，関節リウマチ

Key Words : secondary amyloidosis, chronic inflammation, rheumatoid arthritis

2010年11月8日に行われた九州医療センター第161回CPCの記録です。

臨床担当者：腎臓内科 西田佳奈子

病理担当者：病理部 桃崎征也

司会：腎臓内科 池田裕史

参加者：研修医，レジデント，医師など約30名

症例提示

【症例】77歳 女性

【現病歴】昭和61年（53歳）から関節リウマチに対して加療開始，平成14年からプレドニン（PSL）5 mg/dayの内服をしていた。平成15年 Mobitz II型の房室ブロックを指摘され，経過観察となった。このときCr0.9mg/dl，尿蛋白(-)，潜血(-)。平成16年右人工膝関節全置換術を施行，その後創部感染のため13回の入退院を繰り返したが治癒が得られず，平成21年7月に右大腿切断術を施行。この間，感染の増悪・軽快にともない炎症反応が変動しており，おおむねCRP1.0～8.0mg/dl程度で経過していた。大腿切断術施行時の腎機能としてはCr1.1mg/dl，尿蛋白(2+)，潜血(-)だった。また，以上の経過中

に腸管アミロイドーシスと診断された（詳細不明）。その後は他院でリハビリを継続していた。平成22年7月初旬より全身浮腫が出現，7月中旬には呼吸状態の悪化がみられるようになり，当科へ転院となった。

【既往歴】高血圧症（詳細不明）

69歳胃ポリープ，陳旧性小脳梗塞

【生活歴】【家族歴】特記事項なし

司会

ここまでで何か質問はありませんか。

研修医1

前医ではどのような治療をされていたのですか。

臨床担当者

利尿剤の投与が行われていました。反応は乏しかったです。

司会

ほかにはありませんか。

国立病院機構九州医療センター 腎臓内科 *病理部
別刷請求先：中山 勝 国立病院機構九州医療センター 腎臓内科
〒810-8563 福岡市中央区地行浜1-8-1
(平成23年2月2日受付，平成23年3月11日受理)

A Case of Death Accompanied with Heart Failure, Renal Failure and Infection during Course of Rheumatoid Arthritis
Kanakō Nishida, Hirofumi Ikeda, Yoriko Ura, Seiya Momosaki* and Masaru Nakayama, NHO Kyushu Medical Center

では、次に入院時の所見をお願いします。

【身体所見】意識レベル：JCS I-3～II-3

vital sign：血圧136/80mmHg，心拍数74/min，体温35.6℃，SpO₂ 97%（O₂カニューラ 4L/min）

心音：正常，心雑音なし

肺音：呼吸音弱，rale(+)

腹部：膨満，腹鳴(-)，圧痛なし

皮膚：顔面・四肢・体幹に著明な pitting edema(+)，仙骨部に褥創(径1cm程度)

【検査所見】

【検尿】pH8.0，比重1.010，潜血(3+)，蛋白(2+)，ケトン体(-)

【尿生化学】U-Na71mEq/l，U-K22.7mEq/l，UP/UCr3.09

【血算】WBC9400/ μ l (Neut93.5%)，RBC260万/ μ l，Hb8.0g/dl，Plt18.8万/ μ l

【生化学】TP5.4g/dl，Alb2.5g/dl，T-Bil0.2mg/dl，LDH279IU/l，AST30IU/l，ALT14IU/l，BUN88mg/dl，Cr2.3mg/dl，Na127mEq/l，K5.5mEq/l，Cl91mEq/l，Ca7.8mg/dl，Glu59mg/dl，CRP2.14mg/dl，TSH93.980 μ IU/ml，FT4 0.44ng/ml

【動脈血液ガス分析（O₂カニューラ 4L/min）】pH7.416，PaCO₂ 41.6mmHg，PaO₂ 67.9mmHg，HCO₃⁻26.2mmol/l，SaO₂ 93.7%，K4.9mEq/l，Na125mEq/l，Cl94mEq/l，Ca1.05mmol/l

【心電図】洞調律，心拍数55/min，低電位

【心エコー】心室中隔と後壁は肥厚（IVS15mm，LVPW15mm），壁運動は全周性に低下（EF50.2%，E/A43/66），下大静脈は虚脱（IVC8mm），AR(-)，MR I-II°，TR trace-I°

【画像所見】[胸部 X 線写真] [胸部 CT] (図1)

司会

入院時の所見に関して何か質問はありませんか。

研修医 2

腹部の膨満に関しては，腹水が貯留していたのですか。

臨床担当者

胸部X線写真



胸部単純CT

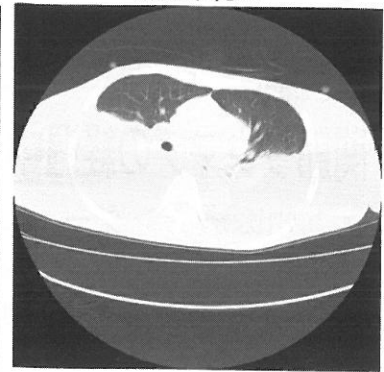


図1 入院時画像所見

腹部単純 X 線写真では著明な腸管ガス像がみられました。腸管アミロイドーシスと診断された既往があるので，その影響を考えました。

消化器科医師

腸管ガスは通常，肺からも抜けていきますので，これだけ胸水が貯留した状態では抜けきれない腸管ガスがたまっていてもおかしくはありません。

司会

腸管アミロイドーシス以外の影響も考えられるのですね。

では，入院後の経過をお願いします。

臨床担当者

入院時の評価です。

呼吸状態悪化に関しては，画像所見より胸水による影響を考えました。また，全身に著明な浮腫もみられ，これらは腎不全，心不全，低アルブミン血症の影響と考えました。慢性腎不全の原疾患としては，関節リウマチの経過が長いこと，多量の尿蛋白を認めることから，腎アミロイドーシスを疑いました。また，心不全の原因としても，伝導障害や壁肥厚を認めることから，心アミロイドーシスとして矛盾はありませんでした。低アルブミン血症に関しては，尿蛋白で喪失している影響や，消化管アミロイドーシスによる吸収不良を考えました¹⁾。

2つ目の問題点として，炎症反応の軽度上昇がみられました。以前より関節リウマチによる CRP 高値はみられており，また，白血球・好中球上昇は PSL による影響を考えました。しかし感染症の可能性も考えられ，血液，痰，尿の細菌培養検査を提出しました。

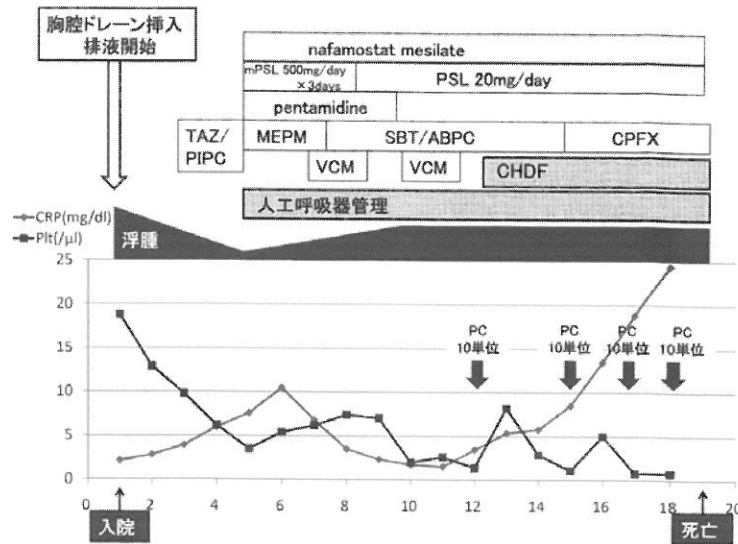


図2 入院後の経過

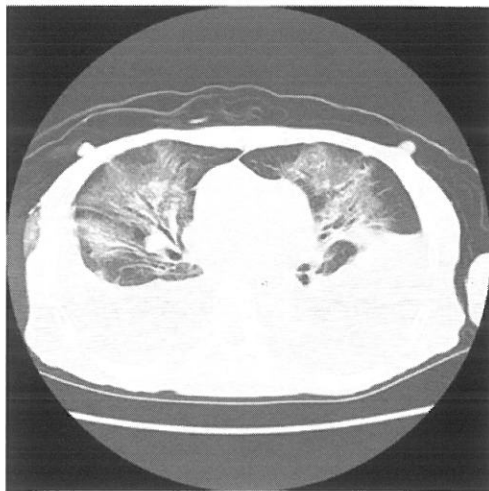


図3 胸部単純CT (第5病日)

3つ目として、入院後、徐脈と低体温がみられ、甲状腺機能が低下していることが判明し、チラーゲンSの内服を開始しました。甲状腺にもアミロイド沈着をきたし、機能が低下している可能性を考えました²⁾。

入院後の経過です (図2)。

入院初日に胸腔ドレーンを挿入し胸水の排液を開始、呼吸状態は速やかに改善しました。同時に適宜アルブミン製剤投与や輸血を行いつつ利尿剤の投与を行い、浮腫は改善傾向でした。

経過とともに徐々にCRPの上昇を認め、咳嗽がみられること、意識レベルが不良であることから誤嚥性肺炎を疑いTAZ/PIPC (注射用タズバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム) の投与を開始しました。しかしCRPはさらに上昇し、第5病

日より呼吸状態の悪化がみられるようになりました。同日の胸部単純CTでは両肺野にスリガラス状陰影を認め (図3)、病歴 (PSL 長期内服、低栄養状態) と併せてニューモシス肺炎を疑いました。第5病日に人工呼吸器での呼吸管理を開始し、ニューモシス肺炎疑いに対してステロイド投与と pentamidine 投与を開始しました。また、細菌性肺炎の合併、増悪も考えられたためTAZ/PIPCをMEPM (注射用メロペネム) に変更しています。さらに播種性血管内凝固症候群 (DIC) の所見を認め、nafamostat mesilate の投与を開始しました。

炎症反応および呼吸状態は改善傾向であり、カリニ遺伝子検査陰性が判明した後に pentamidine を中止、痰細菌培養検査の結果が出た後にMEPMをVCM (バンコマイシン) と SBT/ABPC (アンピシリン・スルバクタム) に変更しました。

第12病日炎症反応が増悪傾向に転じました。腎機能は横ばいで経過していましたが代謝性アシドーシスの進行がみられ第13病日に持続的血液濾過透析 (CHDF) での治療を開始しました。痰細菌培養検査を再度提出し抗生剤をCPFX (塩酸シプロフロキサシン) に変更しましたが、炎症反応、DICはさらに増悪しました。第18病日から粘膜出血や血性胸水がみられるようになり呼吸状態がさらに悪化、カテコラミン投与にても血圧を保つことができなくなり、第19病日に永眠されました。

臨床診断は以下のとおりです。

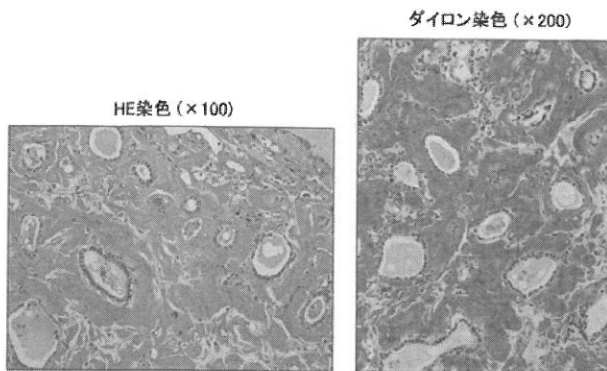


図4 甲状腺組織

【臨床診断】

- # 1. 細菌性肺炎
- # 2. 播種性血管内凝固症候群 (DIC)
- # 3. 慢性腎不全急性増悪
- # 4. うっ血性心不全
- # 5. 関節リウマチ
- # 6. 続発性アミロイドーシスの疑い (腎, 心, 消化管, 甲状腺)
- # 7. 右膝感染性関節炎右大腿切断術後

臨床担当者

剖検を申し込んだ際の疑問点としては、以下のとおりです。

- ①死因となった感染症は肺炎だけだったのか。痰細菌培養の結果をもとに抗生剤投与を行いました。感染の増悪がみられ、ほかに focus があつた可能性は否定できませんでした。
- ②アミロイドーシスの程度について、各種臓器の機能低下がみられ、アミロイド沈着が疑われました。
- ③腎組織における病理診断について。

以上3つの疑問点から、病理解剖を依頼しました。

司会

ありがとうございました。何か質問はありませんか。

研修医3

この症例では結核やサイトメガロウイルス感染症は調べられたのでしょうか。

臨床担当者

結核もサイトメガロウイルス検査も陰性でした。

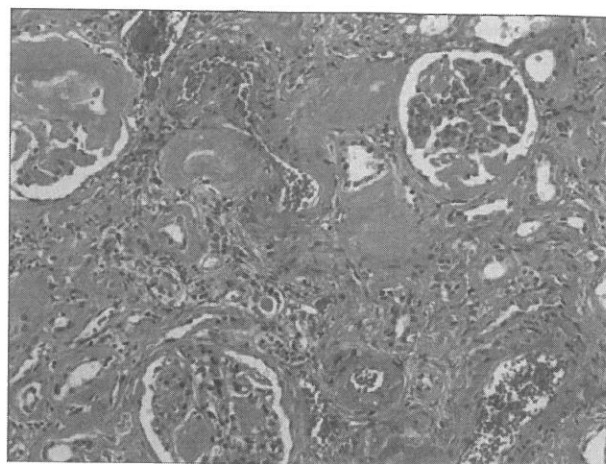


図5 腎組織 (HE 染色) (×200)

司会

ほかにはありませんか。では、剖検の所見をお願いします。

病理担当者

肉眼所見としては、右大腿切断術後であり、全身の皮膚に点状の紫斑がみられました。胸を開くと両肺は水腫状で含気に乏しく、胸水は左右併せて2400 ml 認めました。甲状腺は腫大していました。その他、肝臓や脾臓に腫大は認めず、心臓、腎臓に関しても平均的な重量でした。

組織所見に移ります。まず甲状腺ですが、無構造で均一な沈着物を大部分に認め、甲状腺構造は破壊されていました。沈着物はダイロン染色で橙色に染まり (図4)、偏光顕微鏡で蛍光緑色に観察され、アミロイドであることがわかります。かつ過マンガン酸での前処置にて染色性の減弱がみられ、免疫染色では Amyloid P 陽性、Amyloid A 陽性で、AA アミロイドの所見でした。同様の AA アミロイド沈着は心臓の心筋線維間や血管壁、肺の血管壁、肝臓の門脈域血管壁、胆嚢、膵臓、脾臓の壁内・間質や血管壁、食道・胃・下部消化管の粘膜と血管壁、腎臓の間質と糸球体 (図5)、子宮の血管壁にもみられました。

なお、肺には硝子膜形成と好中球浸潤がみられ、びまん性肺胞障害、気管支肺炎を認めました。加えて、うっ血性水腫による気腔の減少を認めました。また、下葉では線維化や無気肺も混在していました。

以上、関節リウマチにともなう二次性アミロイドーシスの症例であり、全身に AA アミロイド沈着がみられる状態でした。死因としては、肺炎、肺水腫、びまん性肺胞障害や胸水貯留による呼吸不全が考えられます。

病理解剖依頼時の疑問点の返答としては、①感染源は肺のみで、他臓器に感染の所見はありませんでした。②③アミロイド沈着は全身の臓器に認められ、とくに甲状腺、腎臓、心臓に顕著でした。

病理診断は以下のとおりです。

【病理診断】

1. 関節リウマチ
2. 続発性アミロイドーシス (心, 肺, 腎, 肝, 胆嚢, 膵, 脾, 食道, 胃, 小腸, 大腸, 甲状腺など)
3. びまん性肺胞障害, 気管支肺炎, 肺うっ血水腫
4. 慢性腎不全
5. 肥大型心筋症
6. 右大腿切断術後
7. 腔水症 (胸水2400ml, 腹水1000ml)
8. 胆石症
9. 子宮平滑筋腫

司会

ありがとうございました。病理解剖所見に関して質問はありませんか。

研修医 4

胸水の性状はどうだったのですか。肺炎からの滲出性胸水も考えられると思ったのですが。

病理担当者

胸水に混濁はみられず黄色透明で、滲出性胸水を示唆するような所見はありませんでした。

アルブミンも低かったことから、漏出性胸水と考えられます。

消化器科医師

消化管粘膜へのアミロイド沈着は軽度だったようですね。低アルブミン血症の原因として、消化管アミロイドーシスによる吸収不良も考えられていたようですが、そのような物理的な原因での吸収不良は考えにくいと思います。

司会

貴重なご意見をありがとうございます。低アルブミン血症の原因としては他の要因の影響の方が強かったのかもしれませんが、さまざまな病態が重なり、状態が悪化した症例でした。

では、これで本日のCPCを終わります。

まとめ

症例は77歳、女性。53歳からの長期にわたる関節リウマチとステロイドの内服歴があった。また、難治性の感染性膝関節炎に対して大腿切断術を施行されており、慢性的に炎症を有している状態だった。平成22年7月に呼吸状態の悪化がみられ、九州医療センター腎臓内科へ入院となった。入院時、著明な全身浮腫と多量の胸水貯留がみられ、腎不全、心不全、低アルブミン血症の影響が考えられた。また、それらの原因として、画像所見、血液・尿検査所見から、腎アミロイドーシス、心アミロイドーシス、消化管アミロイドーシスが疑われた。また、甲状腺機能低下症がみられ、これらが病態のさらなる悪化を招いた可能性が考えられた。腎不全、心不全、甲状腺機能低下症に対する治療に加えて、合併していた肺炎に対する治療を行ったが、感染のコントロールは困難だった。DIC (disseminated intravascular coagulation: 播種性血管内凝固症候群) を合併し、入院第19病日に永眠された。病態としては、長期ステロイド内服および消化管アミロイドーシスによる吸収不良・低栄養状態による易感染状態があり、そこに感染症を発症、腎不全、心不全の増悪をきたしたものと考えた。さらに、多量の尿蛋白や低栄養状態による低アルブミン血症、甲状腺機能低下の影響もあり腎不全、心不全、全身浮腫のさらなる増悪をきたした可能性が考えられた。剖検では腎、心、消化管、甲状腺にAAアミロイドの沈着を認め、二次性アミロイドーシスの所見であった。加えて、肺、肝、胆嚢、膵、脾、子宮にも同様の所見がみられ、全身にアミロイドーシスをきたしていたことが判明した。また、感染コントロール困難だったため肺以外の感染源も疑ったが、その他の臓器に感染症の所見はみられなかった。易感染性とアミロイドーシスによる臓器機能障害が生命予後に影響したと考えた。

【参考文献】

- 1) Hayman SR, Lacy MQ, Kyle RA et al. Primary systemic amyloidosis: a cause of malabsorption syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 535-40.
- 2) Kimura H, Yamashita S, Ashizawa K et al. Thyroid dysfunction in patients with amyloid goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 769-74.