

## Case 11-2020: 顔の下垂、構音障害、腎不全を伴う 37 歳男性

顔の下垂、構音障害、腎不全を主訴に 37 歳男性が病院に運び込まれた。

受診 1 週間前まで元気だったが、歩行時のバランス障害と共に右手、腕の脱力があった。受診 2 日前に電話中に話し方が不明瞭であることを家族に気付かれ、受診当日、2 ヶ月前には見られなかった顔面の非対称性を新しく認め、加えて、返答するまでに長時間反応がなくなり、話し方もゆっくりで不明瞭になっていることを家族に気づかれた。家族は診察のため当院救急外来に患者を運び込んだ。

問診では、倦怠感と無気力感を訴えており、救急外来で 1 度嘔吐したが、嘔気や腹部、側腹部痛は認めなかった。発熱、悪寒、頭痛、視野障害、排尿困難、血尿、頻尿や尿意切迫感は認めなかった。既往にうつ病、不安症、ADHD あり。

16 歳の頃からヘロインを静注しており、しばし注射中に静脈から外れていた。受診当日の朝もヘロインを使用していた。ごくまれに、コカイン、MDMA、LSD、アンフェタミン、オピオイド、ベンゾジアゼピン、マリファナを使用していた。20 年間毎日 1 箱喫煙していたが、アルコールは滅多に飲んでいなかった。以前はホームレスだったが、問診時はアパートに 1 人暮らしだった。無職だったが、以前は国際非営利団体で働いていた。性的活動をしたことはなし。患者の父、兄弟姉妹、父方の伯父は物質使用障害があるが、母は健康的だった。薬は飲んでおらず、既知の薬物アレルギーもなかった。

体温 36.8 度、血圧 130/86mmHg、脈拍 92 bpm、呼吸数 18 回/分、SpO<sub>2</sub> 99% (RA)  
BMI は 26.6。慢性的に病的な感じであり、感情の起伏がない様子だった。覚醒と意識状態は正常だったが、前週のことを言うのが困難だった。遅れを伴って簡単な指示に従うことができた。話し方はゆっくりで構音障害があり、右顔面に下垂を認めた。瞳孔は同等で丸く、対光反射正常。MMT は右腕が 4+で右足が 5-。回内筋下降を右側に認めた。MMT は、左側正常で、感覚と深部腱反射は正常。バビンスキー反射は右側で認め、踵クロウヌスは右側 7 回、左側 3 回だった。約 10 秒間に右足に間欠的自発性振戦を認めた。皮膚検査では、変動や圧痛を認めない、散在性の硬化性紅斑を伴う跡を多数、腕に認めた。他の検査は正常。

肝機能、尿・血中薬物検査も正常だった。BUN124mg/dL、Cr16.1mg/dL、二酸化炭素が 9mmol/L だった。4 年前 Cr は正常レベルだった。他の結果は Table1. と 2. に記載。尿沈渣では細胞円柱はなかったが、顆粒円柱、散在性白血球を認めた。抗核抗体、抗 dsDNA 抗体、ANCA 抗体、RF は陰性。C3、C4、LD、糖化 Hb は正常。血培を取った。HIV type1、2 抗体、p24 抗原は陰性、HIV type1RNA は未検出。HBc-IgM、HCV 抗体、梅毒抗体、トキソプラズマ抗体は陰性。IGRA 陰性、β-D-グルカン陰性、画像検査を行った。

頭部単純 CT では、左側深部前頭白質および線条体の不明瞭な低減衰を認めた。頭部単純 MRI では、T2 強調と拡散強調、ASL (動脈スピンラベリング) と関連する左側深部の灰色の核と深部白質の膨張性病変を認めた。その病変部内に左側淡蒼球と左内包の後肢に局限した拡散像を認めた。左外側脳室に部分的に強調された質量効果と、右に 7mm 変異した正中線

が認められた。

患者は入院し、バンコマイシン、セフェピム、メトロニダゾールを投与した。抗生剤投与7時間後にルンバールを施行した。初圧23cm、透明、糖と蛋白は正常だった。全有核細胞は1/mL、赤血球は61/mL、グラム染色では、中等度の単核細胞を認めたが、多核細胞はほぼなく、細菌はなかった。

次の日、腎エコーを施行し、通常の実質エコー像を持つ中等度の拡大した腎(右腎:12.7cm 左腎:13.5cm 参考として正常腎:10.1-12.8cm)を描出した。左腎には多数の嚢胞を認めたが、水腎症はなかった。胸腹部骨盤部の単純CTでは脾腫はあったが、他は特記すべきことはなかった。

3日目、経胸壁心エコーでは、左室EFは66%で、弁異常はなく、経食道心エコーでも同様であった。この後3日間では神経症状の改善を認めなかった。炭酸水素ナトリウム入りの輸液を静注した。二酸化炭素は19mmol/Lまで上昇、Crは10.5mg/dLまで減少した。尿中にBence Jones蛋白は認められなかった。72時間前の血培、CSF培養は生えなかった。4日目さらなる倦怠感を訴え、会話は悪化し、返答がさらにゆっくりになった。頭蓋から膝までのPETでは多結節がある甲状腺腫に中程度の非特異的集積を認めたが、他の異常はなかった。

6日目、脳卒中様行動が認められ、ロラゼパム、レベチラセタムを投与した。再度血液検査を行ったところ、 $\beta$ -D-グルカンが256pg/mLまで上昇していた。CTガイド下に左内包の定位的脳生検を行い、化膿性物質を吸引した。病理検査で、大量の好中球と菌糸がわかった。

## **鑑別診断**

薬物使用の既往のある37歳男性がおそらく真菌脳膿瘍による重症腎不全によって引き起こされた顔面下垂、右側の中等度脱力、構音障害をともなって来院した。鑑別診断するのに最初にたつ疑問は全て説明できる1つのプロセスを持つのか、2つの関連性のない生命を脅かす病気を持つのかどうかである。いくつかの特徴は究極的に正しい診断へ導いてくれるが、腎臓病の原因にフォーカスを当てようと思う。というのも重度の蛋白尿を持つ腎不全と脳膿瘍を説明する診断を特定するためである。

4年前の腎機能が正常であることを考慮すると、いくつか疑問点が湧き上がる。腎不全は急性なのか慢性なのか。腎臓のどの構造がやられたのか。糸球体が関与するならば、炎症性なのか非炎症性なのか。

## **腎不全**

急性腎不全の臨床的特徴は、画像にて腎体積の減少がなく、乏尿、最近の症状発症や他の明らかな現象の全身発症である。重度の高窒素血症や腎臓のサイズが小さいといった特徴を持っているにもかかわらず、尿症状がない患者は急性より慢性腎不全をより疑う。尿

検査は非常に有用であり、例えば異型赤血球や赤血球円柱は急性糸球体腎炎を示唆する。他のルーティーンの検査はあまり識別できない。例えば、重度の貧血は急性でも慢性でも見られうる。今回の患者では、ネフローゼの範囲の蛋白尿であり、比較的”緩やかな”尿沈渣であり、非炎症性糸球体疾患を示唆していた。

### 薬物関連腎疾患

いくつかの腎疾患は薬物と関連しており、また、HIV、HCV、HBV も特異的な糸球体疾患と関連している。HIV 関連腎症では、進行性の腎不全とネフローゼ範囲の蛋白尿を認める。しばしエコーにて正常大もしくは腫大した腎臓が描出され、しばしば充実性成分として描出されるが、今回の患者では認めなかった。典型的な腎生検の所見は巣状分節性糸球体硬化症であり、通常、拡張した尿細管と広範囲の慢性間質性腎炎を認める。急性免疫複合体媒介糸球体腎炎も起こりうる。

HCV、HBV を持った患者の腎疾患には膜性増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、結節性多発動脈炎を含む。ヘロイン関連腎症は HIV 関連腎症といくつか臨床的病理学的特徴が共通するが、ここ最近一般的でなくなった。薬物注射に関連した細菌感染や滅多にないが真菌感染は急性免疫複合体媒介半月体形成糸球体腎炎を引き起こしうる。真菌は肉芽腫性間質性腎炎を引き起こしうる。血栓性微小血管症はコカインの仕様と関連しており、他の薬では可能性が低い。ANCA 関連血管炎はコカインやコカインに混ざるレバミゾールと関連している。

今回の患者のネフローゼ範囲の蛋白尿を考慮すると、鑑別診断は糸球体疾患を考える。この患者は非 Alb 蛋白尿の臨床的に重要な成分を持っていた。これが認められるのは尿中に免疫グロブリンの軽鎖の存在のためと考えられるが、この患者の検査では陰性であり、尿細管由来の尿蛋白に関連する、異常量の低分子蛋白の尿排泄を引き起こす、随伴尿細管間質性疾患の可能性を示唆している。本患者で見られたように  $\kappa \cdot \lambda$ -軽鎖の血中濃度上昇は腎機能が低下した患者に典型的に認められ、 $\lambda$  より  $\kappa$  の方が上昇し、 $\kappa/\lambda$  比が上昇する。加えて、高血糖を認めないにもかかわらず、尿糖が認められた場合、糖がネフロンで通常再吸収されることを考慮すると、近位尿細管障害に伴う尿細管間質性疾患の可能性を示唆する。

### 原発性糸球体疾患

神経症状や脳病変は説明できないが、IgA 腎症や FSGS、MN といった原発性糸球体腎炎も鑑別に上がる。これらの疾患では重症腎不全やネフローゼレベルの蛋白尿がみられる。浮腫や血尿などを主訴に早期から治療を受けることが多いが、晩期になって受診することもある。今回の患者の年齢層では IgA 腎症、FSGS、MN が原発性糸球体疾患の 50%以上を占める。M タイプホスホリパーゼ A2 レセプター抗体（抗 PLA2R 抗体）は MN に感度がやや高く、特異度が非常に高い検査である。IgA 腎症と FSGS を確定診断できる血液検査はなく、腎生検が必要である。IgA 腎症と MN の一部では急速進行性管内増殖性糸球体腎炎を呈す

る。

### **感染関連免疫複合体媒介糸球体腎炎 (Infection-Associated Immune Complex- Mediated Glomerulonephritis)**

薬物の使用は糸球体増殖や半月体形成を起こす急性免疫複合体媒介増殖性糸球体腎炎のリスクである。これは感染性心内膜炎、皮膚感染症、他の表層・深部細菌感染、まれに真菌感染に合併する。低補体血症が見られることが多い。近年は IgA や IgA と IgG または C3 の複合した糸球体沈着物に関連する腎炎と認識されている。この糸球体腎炎は MRSA やまれに MSSA や他の Staphylococci 感染と関連している。患者の中には、c-ANCA や p-ANCA や抗核抗体などが陽性の人もある。

### **AA アミロイドーシス**

血清アミロイド A は主に肝臓で作られる急性期蛋白である。炎症性疾患があると血清レベルは約 0.03 から 100~200mg/dL まで上昇する。全身性 AA アミロイドーシスは血清アミロイド A タンパクのフィブリンの沈着によっておこる。主に慢性炎症性疾患や慢性感染症を有することが多いが原因不明例もある。最近では治療の進歩で AA アミロイドーシスの合併が減った疾患もある。しかしここ 10-20 年、skin popping(違法薬物の皮下注射)や muscling(違法薬物の筋注?)に関連する皮膚等の慢性感染症に合併する AA アミロイドーシスが増加している。

典型的な AA アミロイドーシスの患者では腎形態は保たれたままネフローゼレベルの蛋白尿を呈する。顕微鏡的潜血を呈することも稀にある。多くの患者は数ヶ月で末期腎不全に至る急速進行性慢性腎臓病を呈する。近位尿細管不全や腎性尿崩症などを呈する患者もいる。ごく稀に糸球体毛細血管の破綻による pauci-immune の半月体形成糸球体腎炎も報告されている。

薬物使用に関連する AA アミロイドーシスは、ヘロインが最も多く、中でも”ブラックタール”という種類が AA アミロイドーシスを起こしやすい。HIV 感染と HBV 感染はあまり合併しないが HCV 感染と関連が強い。

今回の症例では、ヘロイン使用に関連する AA アミロイドーシスが重症腎不全の原因と考えられる。検査として、腹部脂肪吸引は全身性アミロイドーシスの診断に有用であるが、今回の症例では腎生検の方が有用と考えられた。この例に限ったことではないがアミロイドーシスを有する患者の腎生検の際は出血のリスクも評価する。

### **真菌脳膿瘍**

真菌脳膿瘍の併発については不幸にも薬物使用により 2つの疾患を併発したと考えられる。真菌が薬物注射により侵入し血行性に脳に広がったと考えられ、アシドーシスや重症腎不全により悪化した可能性がある。

## クリニカルインプレッション

この患者の腎病変についてまとめると糖尿病と高血圧の既往がなく、腎臓はやや腫大してネフローゼレベルのアルブミン尿がみられている。

以上から腎病変についての鑑別診断として、HIV 関連腎症、感染関連免疫複合体媒介糸球体腎炎、そしてリンパ腫、サルコイドーシス、アミロイドーシスなど蓄積型の腎疾患が上がった。診断のため腎生検が有用であると考えられた。

## Pathological Discussion

### 腎生検

光顕では、44 個の糸球体を確認でき、そのうち 1 つは全体的に硬化しており、41 個は部分的もしくは全体的なメサンギウム増殖、薄い好酸性の不定形物質の沈着している係蹄壁の肥厚を認めた (Fig. 3)。動脈にも同様の沈着がみられた。不定形物質は PAS 染色で薄く染まり、Congo-red 染色が強陽性で偏光顕微鏡にてアップルグリーンの複屈折を呈した。アミロイドーシスと考えられた。Congo-red 染色では間質部にもアミロイド沈着を認めたが、尿細管基底膜にはほとんど認めなかった。部分的癒痕、半月体、壊死、血栓は認めなかった。癒痕部では間質の線維化、尿細管萎縮、中等度の間質の炎症を認め、大多数のリンパ球、少数の好酸球、形質細胞の浸潤を認めた。尿細管は管腔が拡張し、刷子縁の消失、上皮細胞の平坦化を認め、尿細管への障害が考えられた。

凍結切片で行われた免疫染色では、アミロイド A の細胞外メサンギウム強陽性で、IgG, IgA, IgM, C3, C1q, 免疫グロブリン軽鎖などの沈着はなかった。管腔内もアミロイド A が部分的に陽性であった。電顕では、アミロイドによる 10.6nm 前後の無分岐性原繊維が広範囲にランダムな配列で沈着し、糸球体基底膜にそった沈着も認めた。沈着は広範囲の足突起消失と関連していた。EDD は認めなかった。尿細管の基底膜にも部分的にアミロイドの沈着を認めた。

総評として糸球体、血管、尿細管間質にまで広範囲に及ぶ AA アミロイドーシスの所見と合致しており、加えて急性尿細管障害や慢性進行性の実質障害を示す所見があった。慢性の活動性間質性炎症所見を認めたが、アミロイドには典型的ではない (しかし報告はある)。

### Microbiologic findings

左脳内包を含む検体の HE 染色にて多数の菌糸を含む脳膿瘍を認めた (Fig. 4)。菌糸は 5-15  $\mu\text{m}$  で、多くは幅広く分岐し、時にリボン様、まれに中隔形成したものを認めた。Gomori 染色では菌糸の輪郭が弱く染まった。Rhizopus などのケカビ目の pauciseptate hyaline mold が疑われる所見であった。

真菌培養では未検出であり、凍結脳切片を真菌 PCR にかけて、Rhizopus oryzae を検

出した。広範囲真菌 PCR では、パラフィン固定も凍結脳切片も検出されなかった。

*R. oryzae* は土壌や腐った果物などどこにでも生息する病原体である。生体内での発育が早く進行すると致死率が高い。真菌感染のある患者の多くはコントロール不良の糖尿病、癌、臓器移植の既往、薬物注射使用などの易感染性状態である。この患者はリスク因子に加えて、代謝性アシドーシスの状態であることで血清鉄の増加と食細胞の機能不全により、*R. oryzae* の増殖を促進する状態であった。

## マネージメント

### 感染症

ムコール真菌症では、アムホテリシン B 投与と早急に外科的コントロールを行う。追加の微生物学的データを待っている間にエンピリカルな抗菌薬治療を継続する。アムホテリシン B の代替薬としては同等の効果を示すイサブコナゾールがある。(しかし最近では治療失敗も報告されている。) サルベージ治療としてポサコナゾールがありアムホテリシン B の後の維持療法として使用されることもある。

本症例では外科的デブリドマンをし、*R. oryzae* の確定診断をした後、6 週間アムホテリシン B の治療を受けた。維持療法として、経口ポサコナゾールに変更した。この治療期間は臨床症状を鑑みて決定された。

### 腎臓

腎生検の結果ヘロイン使用に関連する AA アミロイドーシスであると診断された。しかし注射の使用を止める以外に特異的な治療がないため生検結果で腎管理は変わらなかった。真菌関連脳膿瘍の治療に関しては、リゾプス属はアシドーシスを好むので等張重炭酸を静注し、血中重炭酸を 21-28mmol/L に保った。尿排泄は保たれており、2 週間以内に血中 Cr 濃度は段階的に 6.5mg/dL まで改善し、腎代替療法は不要だった。腎機能の改善は急性尿細管障害の改善のためと思われた。しかし次の 4 週間の間に血中 BUN と Cr は上昇しクレアチニンクリアランスは 8ml/分になり、腹膜透析を導入した。入院 2 ヶ月後にカテーテルを挿入し、3 ヶ月後に開始した。

この間に中毒治療コンサルトを行い、メサドンとサボキソンを提案したが、断られた。8 ヶ月後、治療を終え、神経症状もほぼ改善し、家で定期的に腹膜透析を行なっている。

## 最終診断

真菌性脳膿瘍に合併した AA アミロイドーシス