

2022/02/15 内科カンファ抄読会

56歳 女性

【主訴】吐き気、心窩部痛、呼吸困難、体重減少

【現病歴】

HIVの既往があり、局所浸潤性乳管癌に対して乳房切除術とドキソルビシンとシクロホスファミドのアジュバント治療を行い、現在はパクリタキセルを使用している方。吐き気、心窩部痛、呼吸困難の悪化により他院から転院してきた。患者は当院と別の病院の両方に複数回入院し、過去2か月間に胃腸（GI）出血と、43ポンドの体重減少があり、また起坐呼吸と発作性夜間呼吸困難を伴う進行性の呼吸困難にて入院となった。

この患者は、局所乳癌に対する乳房切除術後の化学療法レジメンに関連して、2つの症状群を呈している。

① 吐き気、心窩部痛、体重減少

パクリタキセル化学療法後の症状発現

→パクリタキセルの自律神経障害による胃不全麻痺などの上部消化管機能不全を示唆。上部消化管出血を考慮すると、他の病因の評価が必要。

- ・消化性潰瘍疾患
- ・胃の悪性腫瘍（乳癌の胃転移は可能性が低く、限局性乳がんで最近化学療法を終えたこの患者において、既知のがんによる胃排出口閉塞の機械的原因は考えにくい。）

腹部CTや食道・胃・十二指腸内視鏡検査（EGD）にて精査が必要。

② 呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、起立呼吸

最近ドキソルビシンで治療したことから心不全を示唆。

→アントラサイクリン系による心筋症の可能性

駆出率の低下を調べるために経胸壁心エコー（TTE）が必要。

【入院までの経過】

8カ月前に grade3 の Triple negative（エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、ヒト上皮成長因子受容体2）の浸潤性乳管癌と診断され、センチネルリンパ節生検陰性の乳房切除術が施行された。ドキソルビシンとシクロホスファミドの術後補助療法を4サイクル終了し、直近ではパクリタキセルの化学療法を3サイクル終了した。HIVは

dolutegravir/rilpivirine の抗レトロウイルス薬でコントロールされており、20年間ウイルス量が検出されていなかった。

【生活歴】

喫煙：past smoker 過去1年間の喫煙

飲酒・違法薬物：摂取なし

【家族歴】

父親：膵臓癌

父方の祖母：子宮内膜癌

【移住歴】

メキシコ出身だが、27歳時にイリノイ州に移住

〈検査結果〉

【胸部単純CT】

・両側とも広範なびまん性間質性肥厚とすりガラス状の混濁あり

【気管支鏡検査】

・肉眼的な以上なし

・気管支洗浄では細菌，真菌，ニューモシスチス・イロベチイ，抗酸菌，癌は陰性

【TTE】

・駆出率は65%から70%で、肺動脈収縮期血圧が45mmHgであったことだけが有意

〈診断〉

パクリタキセルによる肺炎

→プレドニゾン50mg/日、ダブソン、パントプラゾール、鼻カニューレによる2L酸素吸入で自宅退院となった。

2週間後、コーヒー残渣様の嘔吐と心窩部痛のため再度入院した。Hgbは5.9g/dLで、赤血球を3単位輸血された。EGDでびまん性十二指腸炎による出血を認め、アルゴンプラズマ凝固法で治療した。両側の肺塞栓と下肢の深部静脈血栓症も認められた。下大静脈フィルターが設置され、退院した。1週間後、下血で再入院し、再度のEGDで多発性十二指腸潰瘍を認めたが、活動性出血はなかった。大腸内視鏡検査は正常であった。プレドニゾンの漸減を試みると低血圧を来すため、1日40mgの投与を継続した。

転院時、吐き気と心窩部痛の悪化、食後腹痛の増強、体重減少、労作時呼吸困難の悪化、発作性夜間呼吸困難、起立性呼吸困難があり外来を受診した。当時は消化管出血の症状は否定していた。

彼女の画像はパクリタキセルによる急性肺炎に特異的ではないものの、一貫している。
持続する呼吸困難はこの肺炎の悪化によるのかもしれない。

消化管出血と心窩部痛の持続→消化性潰瘍の悪化

PPI 投与中に複数の十二指腸潰瘍から出血を繰り返している。

・ Helicobacter pylori, HSV, EBV, CMV 感染, クローン病, リンパ球増殖疾患など
EGD で生検した検体から病理組織検査、ウレアーゼ検査、ウイルス培養を行うのがよい。
また、消化性潰瘍、特に十二指腸潰瘍の進行には稀ではあるが、Zollinger-Ellison 症候群のようにガストリノーマによる酸分泌過多の状態も考慮する。

【身体診察】

BT:35.4°C HR:112bpm BP:135/96mmHg RR:34bpm SpO2:97%(RA)

外観悪く、軽度呼吸困難と重度の筋力低下

- ・ 頸部および鎖骨上リンパ節腫脹は認めず ・ 心音は正常で雑音を認めない
- ・ 頸静脈圧は約 7cmH₂O ・ 下肢の浮腫はない
- ・ 呼吸音：両側からびまん性の Rhonchi が聴取され、crackle や wheezing はなし
- ・ 腹部は軟らかく、心窩部には軽い圧痛があり、腸音は正常

【Labo data】

白血球数 5,050/ μ L (好中球 3,600/ μ L、リンパ球 560/ μ L、好酸球 560/ μ L、Hgb 8.7g/dL、
平均体積 89.3fL、PLT40 万 2000/ μ L)

Na 127 mmol/L, K 4.0 mmol/L, Alb 2.0 g/dL, Ca 8.6 mg/dL, Cr 0.41 mg/dL, AST 11 U/L,
ALT 17 U/L, 血清浸透圧 258 mOsm/kg, リパーゼ 30 U/L, lac 0.8 mmol/L

この時点で、患者は多発性肺塞栓症と十二指腸潰瘍による消化管出血の再発を認め、胸部画像からタキサンによる肺毒性が示唆されると診断。

呼吸困難は、タキサン系薬剤による肺疾患の悪化である可能性があるが、感染症、心不全、肺塞栓が併発している可能性もある。→ CT 肺血管造影を実施すべき

診察では、呼吸困難、ほぼ軽度の低体温、頻脈があり、聴診でゴロゴロ音が聞こえる
→ 肺疾患の悪化や感染症を反映している可能性がある。

心窩部圧痛、上部消化管症状、貧血があり、十二指腸潰瘍の持続が懸念される。

→ 潰瘍の有無、最近の出血の有無、潰瘍の合併症（狭窄、閉塞、穿孔など）を評価するた

めに再度の EGD が必要。異常を認めない場合は腹部 CT 撮像すべき。

貧血は、前回の EGD 以降の継続的な出血か、感染症による炎症状態の可能性もある。また、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PD) 欠損の有無にかかわらず溶血を引き起こす可能性のあるダブソンの使用も懸念され、これを除外する必要がある。

入院 3 日目、腹痛はさらに悪化し、疝痛を伴い、非血性胆汁性嘔吐が 2 回発生した。その後 48 時間、腹痛と圧痛はびまん性に悪化したが、硬直や腹膜の徴候はなかった。軽度の腹部膨満が認められた。腹部 X 線検査では、小腸閉塞を疑わせる大便と腸管拡張の増大が認められた。経鼻胃管を留置し、腹痛・腹部膨満は初期に改善した。入院 6 日目の朝、約 100mL の吐血があった。直ちに 50s/20s の低血圧となり、経鼻胃管から約 400mL の血の混じった液体が吸引された。直ちに輸液と適合赤血球 2 単位を静脈内投与し、血圧を正常化させ、医療集中治療室 (MICU) に移された。その日のうちに EGD を受けたところ、大量の血栓と十二指腸の狭窄を伴う重度の十二指腸の擦過傷が確認された。十二指腸生検が行われた。

肺炎の既往があり、急性疾患における副腎機能不全が懸念されたため、メチルプレドニゾン 30mg の点滴投与を継続した。その後 3 日間、血圧は正常で Hgb も安定し、吐血もなかった。一般病棟に転棟した。1 日後、Hgb が 6.4g/dL に減少したため、クロスマッチ赤血球を 1 単位追加投与する必要があった。翌日、急性呼吸困難を呈し、低酸素性呼吸不全のため挿管し、MICU に再入院した。

Hgb の低下は、十二指腸からの出血が続いているためか、肺炎に合併したびまん性肺泡出血 (DAH) のためと思われる。呼吸状態の悪化は、ステロイド治療にもかかわらず死亡例が報告されていることから、タキサン系肺炎の悪化 (DAH や急性呼吸窮迫症候群を合併している可能性) を示している可能性がある。

呼吸困難の原因として輸血関連急性肺障害 (TRALI) も考えられる。

輸血後 24 時間以降に発症した場合は、その可能性はかなり低くなる。TRALI の症状は、輸血開始後 1~2 時間以内にほとんど発症し、多くは数分以内に始まる。呼吸困難は輸血終了後 6~12 時間以内に発症し、一般に心臓や腎臓に基礎疾患を持つ患者が大量の輸血を受けるため、輸血後 24 時間以降に発症したことから、輸血に関連した循環器系過負荷も考えにくい。

十二指腸の病理検査で *Strongyloides stercoralis* 感染が判明し、イベルメクチンの投与

が開始された。重症で副腎機能不全が懸念されたためステロイドを継続投与し、その後敗血症性ショックとなった。気管支鏡検査も施行し、検体から *S. stercoralis* が検出された。播種性 *S. stercoralis* 感染による敗血症性ショックを発症し、血管内圧の上昇を必要とした。腹腔内出血や十二指腸穿孔が疑われ、腹部膨満感も悪化した。その後、患者の安定化を図るが、最終的に心停止に至り死亡した。

患者はストロングロイド病の過剰感染・伝播により死亡した。化学療法と高用量ステロイドの投与が過剰感染の危険因子となり、自己感染が抑制されずに進行した。

スーパーインфекションは、治療を受けても死亡率が 85%に上るため、高い疑いを持って診断することが最も効果的である。従って、予防が最良の治療法である。疫学的な曝露を受けた無症状の患者や流行地域からの患者は、免疫抑制治療を開始する前に、*S. stercoralis* の経験的治療について考慮されるべきである。

Strongyloides stercoralis は、世界中で最も見過ごされている熱帯病の一つを引き起こす蠕虫（ぜんちゅう）である。ストロングロイデス・ステルコラリスの感染症は、典型的な非特異的な皮膚、肺、消化器症状によって特徴づけられ、慢性感染ではしばしば無症状となる。一旦感染が成立すると、*S. stercoralis* 特有のライフサイクル全体がヒト宿主の体内で起こり、内因性自己感染のサイクルを形成し、宿主は何十年にもわたって慢性的に感染し続けられる。我々の患者はおそらく 27 年間慢性的に感染していたが、最大で 75 年間も感染し続けている例が報告されている。土壌の糞便汚染や不衛生が一般的な社会で確認されることが多いが、*S. stercoralis* は、流行地域に旅行したことのある人々や免疫不全の人々の間で考慮されるべきものである。感染症や播種性疾患は、肺や消化管内で幼虫が急速に増殖して起こるが、播種性疾患の場合、肝臓、脳、腎臓に移行することもある。一般的には、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) などの既往症や薬剤によって細胞性免疫が低下し、幼虫の増殖が抑制されないために起こることが多いようである。副腎皮質ステロイドは、免疫力を低下させ、幼虫の増殖を直接的に増加させると考えられているため、感染症への進展リスクを高めることが知られている一般的な薬剤の 1 つである。本症例は、肺症状に対して長期間のステロイド投与を受け、急性期には副腎機能不全を懸念して投与量を増やしていたため、感染症亢進症候群への移行をさらに助長した可能性が高い。さらに、この患者は化学療法により免疫力が低下していた。さらに、*S. stercoralis* 感染症との関連で議論のある HIV にも感染していた。以前は AIDS を定義する疾患であったが、有病率のデータから *S. stercoralis* と HIV の共感染率はかなり高いが、HIV が高感染症への進行を増加させるとは考えにくい。

S. stercoralis 感染症の診断は、広く認められたゴールドスタンダードがないため、困難である。従来、診断は便の顕微鏡検査による幼虫の直接観察に頼っていた。しかし、この方法で十分な感度を得るためには、最大 7 回の連続検便が必要であり、患者、費用、効率の面から非現実的である。便サンプルの濃縮、便寒天培地、PCR による便分析など、他の便べ

一スの手法も感度は向上するが、すべての便ベースの研究は、慢性感染に伴う断続的な幼虫の排出と低い虫体負担によって制限されている。一方、血清学的検査は感度が高いが、他の蠕虫との交差反応の可能性や幼虫の駆除後も抗体が残存するため、特異度が低くなる懸念がある。S stercoralis 感染が疑われ、画像上肺浸潤が認められる患者では、喀痰培養で幼虫が確認できることがある。最終的な診断方法としては、内視鏡や気管支鏡による生検で直接確認する方法があり、便検査が陰性でも疑いが強い場合に推奨される。本症例は便検査で S stercoralis が陰性であったため、十二指腸生検で診断した。

症状の非特異性から検査対象者の決定は困難であるが、感染症が進行すると死亡する可能性があるため、極めて重要である。固形臓器移植や高用量ステロイドの投与が検討されている患者で感染が強く疑われる場合、イベルメクチンによる予防的治療を検討する必要がある。本症例は、非特異的で多様な症状、検査の限界、流行地域への遠隔渡航歴の可能性から、S stercoralis 診断の難しさを浮き彫りにしている。また、ステロイドを含む免疫抑制剤の投与は、粘膜深部に潜んでいた慢性感染症を致死的な高感染状態にまで加速させる可能性があり、医療従事者の警戒が必要であることが強調された。