

臨床病理検討会報告

アルコール中毒患者意識障害の1例

臨床担当：小笠原尚志（研修医）・鈴木 伸章（研修医）・井上 弘行（救命科）
 病理担当：下山 則彦（臨床病理科）

A case of Consciousness Disturbance of the Alcoholism

Takashi Ogasawara, Nobuaki Suzuki, Hiroyuki Inoue, Norihiko Shimoyama

Key words: Alcoholism - Cirrhosis - Consciousness disturbance - Malnutrition

臨床経過および検査所見

【症 例】 60歳台 男性 175cm 73kg

【主 訴】 意識障害

【既往歴】 昭和60年：アルコール性肝障害（2度入院歴あり）、痛風

【生活歴】 最近は何らかの病院への通院は認められない。大酒家で焼酎を一日一本。仕事をやめてから10年近くたっている。

【家族歴】 詳細不明

【現病歴】

入院前数日間水分、食事をとらないで日本酒を飲んでいるという状態であった。また、詳細は不明だが最近下痢が続いていた。第一病日も日本酒を5合、朝から摂取していた。第一病日11：15トイレに入ったが、15分経過してもでてこない。同居している妹が様子を見にいったところ男性は便器に座ったまま壁にもたれかかっていた。身体に便が付着してはいたが嘔吐の形跡はなかった。自発呼吸あるも意識がない状態であったため市立函館病院救命救急センターに搬入された。

【来院時現症】

意識はJCS300。瞳孔径L/R 3/3mm 瞳孔不動（-）。下顎呼吸、SpO₂ 97%、呼吸数30回/分。口の周りに吐物付着。（リザーバー10lにて）脈拍100回/分、sinus rhythm 血圧60/31 体温34.5

Blood Gas Analysis : pH6.8, pO₂ 240, pCO₂ 20, BE : Base Excess 測定不能 - 29.0 (乳酸化リンゲル液1500ml 輸液後), Hb11.5, BS102

著明な代謝性アシドーシス認められる。飢餓状態に一致する所見。

Child-Pugh score にて8点~11点 GradeB orC(詳細不明)で肝硬変と考えられた。

【来院時画像所見】

胸部Xp : CTR 55%, CPA;dull, 左肺透過性やや低下
 腹部Xp : colon gas 多量に認められる。

心電図 : 91洞性頻脈, V1~V3 ; QSパターンあり。

ST 軽度上昇あり。左室肥大 SV1+ RV5 ; 4.26mV (> 3.5)

心臓超音波検査 (UCG) : LVH mild, wall motion good, asynergy (-), EF70%

頭部 CT : 明らかな high density area なし。

【初療経過】

ショック状態ということで乳酸化リンゲル液 (LR) 500ml にて輸液しながらエフェドリン 4 mg iv したところ血圧100台にまで血圧上昇認められた。まずは心原性ショック否定を行った。心筋梗塞迅速判定キット : ラピチェック (+), トロポニンT (+)。ECG 上V1~3でQSパターン, ST 軽度上昇ではあったが、循環器大久保 Dr. にコンサルトしたところ, UCG 上LV wall motion good, asynergy (-) とのことで緊急を要する虚血性心疾患は否定できる可能性が高いということであった。また頭部 CT にて異常所見認められなかった。

LR による急速輸液後 JCS20まで改善。左鎖骨下より中心静脈ライン確保し、さらに輸液続けたところ JCS 1 となった。尿に関してはLR2,000ml にて尿量 0 ml。肝性脳症も疑い、分岐鎖アミノ酸製剤 (アミノレバン) 500ml を開始し、ラクツロース150ml + 微湯湯350ml にて洗腸を行った。その後再び意識状態悪化 (JCS10), さらに徐脈 (30~40) 認められ、血圧も低下。硫酸アトロピン計 1 mg, エフェドリン 4mg iv した。気管内挿管し ICU 入床となった。

【来院時検査所見】

WBC : 19000/μl CRP : 3.7mg/dl RBC : 343万/μl

Hb : 11.2 g/dl Ht : 36.1% Plt : 8.4万/μl

BUN : 21mg/dl Cre : 5.6mg/dl K : 2.6mEq/l

Na : 142mEq/l Cl : 88mEq/l GOT : 487IU/l

GPT : 74IU/l LDH : 885IU/l T-Bil : 4.0mg/dl

ALP : 390IU/l -GTP : 472IU/l CPK1852 μ/ml

TP : 6.0g/dl Alb : 3.2g/dl Glucose : 108mg/dl

Blood Gas Analysis : pH6.8, pO₂ 240, pCO₂ 20,

BE 測定不能 - 29.0 (乳酸化リンゲル液1500ml 輸液後), Hb11.5, BS102

WBC, CRPの上昇あり。炎症反応の原因としては感染症は否定できない。脱水があるのにHbさほど上昇せず。血小板は肝硬変による肝機能低下のためと考えられる。腎機能低下認められるがKの上昇は認められず、むしろ低K。下痢が激しいものであったと推測してもよいかもしれない。脱水あると考えられるのにBUNさほど上昇せず。肝で合成されていない可能性がある。肝酵素上昇, 胆道系酵素上昇あり。肝機能の低下を示唆。

またCPKも上昇している(アルコール性ミオパチーの可能性あり)。

【入院後経過】

第1病日, ICU入床後もpH 7.2前後と依然としてアシドーシス。血圧は入床後ドーパミン(D₀A)持続静注開始したが70~80前後(6~8にて)。腎不全は高度でループ利尿薬にまったく反応せず、無尿状態であった。LR大量補液継続, 抗生剤開始。CHDF開始となった。

第2病日pH 7.3とアシドーシスの改善認められたが、血小板減少しほぼDIC状態。FiO₂ 1.0にてpO₂ 50前後SpO₂ 82と高度な呼吸障害認められたためCT施行。左胸腔に多量の胸水貯留と確認したため左胸腔ドレーン留置したところ淡血清の浸出液が200ml吸引された。ドレーンより15cmH₂Oにて陰圧持続吸引行ったところSpO₂ 100%と酸素化改善。その後再びSpO₂の低下認められ、右にも胸腔ドレーン留置。しかし、その後はpO₂ 60台と改善認められず、血圧も60~70台に低下したためノルアドレナリン0.2で持続静注開始。血圧80以上となった。22:00頃より心房細動が認められ、その後PVCが多発した。

第3病日未明脈拍低下, 徐脈となり心静止となった。エピネフリン1mg ivしACLS施行したが心拍再開認められず、死亡した。

【画像所見】

胸部CT(第2病日)

左胸腔に胸水多量に貯留。右胸腔にも胸水貯留認められた。

心肥大認められる。大腸ガス貯留あり。腸管壁全体的に浮腫状。肝, 腎も浮腫状。

膀胱直腸窩に軽度腹水貯留認められた。

【DIC】

- 基礎疾患: あり... 1点
- 臨床症状: 出血症状なし... 1点
臓器症状あり... 1点
- 検査成績 血清FDP値(μg/ml): 不明... 点,
血小板: 30,000 (<50000)... 3点
血清フィブリノーゲン値:
150(150 >100)... 1点,
INR 1.80 1.67... 2点

表. 入院後検査所見の推移

	第1病日		第2病日
	急患室にて	ICUにて	ICUにて
T-bil (mg/d)	4.0	4.0	4.8(3.7)
TP (g/dl)	6.0	5.6	4.3
Alb (g/dl)	3.2	3.0	2.1
ALP (IU/L)	390	373	301
GOT (IU/L)	487	525	3881
GPT (IU/L)	74	81	354
LDH (IU/L)	885	920	2784
-GTP (IU/L)	472	438	408
AMY (IU/L)	955	925	738
Na (mEq)	142	143	143
K (mEq)	2.6	2.7	2.5
Cl (mEq)	88	89	101
BUN (mg/d)	21	20	24
Cre (mg/d)	5.6	5.3	4.5
Ca (mg/d)	8.6	8.3	6.7
CPK (IU/L)	1852	2122	4072
CRP (mg/d)	3.7		
血中アンモニア		>400	85
CK-MB (ng/m)	176.3	174.4	222.7
PT(sec) (秒)	12.4		21.4
APTT (秒)			39.8
フィブリノーゲン(mg/d)			150
INR	1.08		1.80
D-ダイマー (ng)			16.1
AT (%)			27
WBC	19000	22000	3800
RBC (×10 ⁴)	343	327	328
Hg (g/dl)	11.2	10.7	10.8
Ht (%)	36.1	34.1	31.9
Plt (×10 ⁴)	8.4	7.6	3.4
MCV (fl)	105.2	104.3	97.3

- 診断のための補助検査・所見 D-dimer: 16.1, 数日間での血小板の急激な減少傾向
- * 肝硬変のため3点減点とする 9 + - 3 6 + (点); DICの疑い~ DIC

【SIRS:systemic inflammatory response syndrome】

- 体温: 34.5, 脈拍 100回/分, 呼吸数30回/分, pCO₂ 20, WBC 19,000/μlでいずれもSIRSの診断基準を満たしていた。

【肝硬変】

Child-Pugh score 7点~13点でありGradeB or Cの肝硬変症の所見であった。

【培養】

後日, 喀痰培養, 胃液培養にてKlebsiella sp. 検出された。

【臨床診断】

- ショック(敗血症)
- SIRS
- 多臓器不全
- 肺水腫

・ 臨床上的の問題点

意識障害の原因:

トイレに入っていた15分間のうちに何が起こったの

か。意識障害の原因となるような基礎疾患が存在したかどうか、あるいは急性に何らかの疾患が生じたのかということについて病理解剖にて確認したい。

1. SIRSの原因:

SIRSにいたった原因としては感染症の可能性が高いが、それを裏付ける病理学的所見が存在するのか。

ひいては敗血症であったとしても、これほどまで急激に病状を悪化させるような基礎疾患が存在したのであろうかということについて確認したい。

2. 肺水腫, 胸水貯留にいたった原因:

肺水腫が生じ、さらにこれほどまでに急激に胸水の貯留が起こったことの原因としては肝硬変による影響が強いものなのかあるいは肺が敗血症の初発感染巣であったことからきたのかということについて剖検により確認したい。

以上より

- ・肝硬変の種類と状態
- ・肺における感染巣の有無
- ・腎不全の評価
- ・心疾患の有無
- ・イレウスの有無

について精査目的で病理解剖を施行した。

・病理解剖所見

【肉眼的および組織学的所見】

1. 肝臓

1,925g, 24×20×11cm, 胆汁の流出は良好で、胆管拡張は認められず、閉塞性の所見は認められなかった。肉眼的に偽小葉の形成が明らかで肝硬変の所見。壊死性の結節と思われる黄白色の結節が散見された。

組織学的にも偽小葉が形成され、Mallory bodyは認められなかったが多量の脂肪沈着と膠原繊維の増生が認められた。(Mallory Azan 染色) また、アポトーシスをうかがわせる所見あり、炎症細胞の浸潤も認められた。

2. 肺

左肺1,050g, 26×18×6cm, 右肺805g, 25×15×4.5cm, 左右とも背側部に著明な浮腫が認められ肺水腫の所見である。肺尖部のみ正常に近く、死因となりうる所見であった。組織学的にはGrocott 染色にて染色される微生物をマクロファージが貪食しているという像が認められた。また、気管支にも炎症性細胞浸潤が認められた。微生物培養検査ではKlebsiella が検出された。

3. 心血管系

心臓415g, 14×10×6cm, 弁に異常は認められない。左室壁1.6cm, 右室壁0.6cm とやや厚い。明らか

な梗塞巣は認められず、冠動脈硬化症も明確ではなかった。病歴と心肥大からはalcoholic cardiomyopathyが予想された。組織学的には冠動脈基部の硬化は認められなかったが、心筋内末梢動脈の中膜外膜側の肥厚と周囲の線維形成が認められた。また、心筋の変性も認められ、アルコール性心筋障害が疑われた。大動脈粥状硬化症はほとんど認められなかった。

4. 内分泌系

副腎左4.5g, 右9g。lipidの減少があり、皮質の黄色調が減少し、皮質萎縮の所見であった。甲状腺も8.5g, 睾丸も左24g, 右24gとやや萎縮傾向であった。

5. 腎臓

腎臓左175g, 11.5×6×4cm 皮質7mm, 腎臓右190g, 11×6.5×4cm 皮質7mm, 右腎は明らかなedemaが認められた。組織学的にはメサングウム領域に結節性病変が認められ、Kimmelstiel Wilson腎硬化症様の所見であった。尿細管には水腫様変性が認められた。

6. 骨髄

実質性であり、組織学的には正形成性骨髄。

7. 腸管の変化

腸管粘膜にはびらんが認められた。組織学的には粘膜下組織の血管増生が認められた。壊死性の変化はなく麻痺生イレウス状態であったことが推測される。

【病理診断】

1. アルコール性肝硬変症 + 肝細胞壊死
2. Klebsiella 肺炎 + 肺水腫 左1,050g 右850g
3. 心肥大 (アルコール性心筋障害疑い)
4. 内分泌臓器萎縮 (甲状腺, 副腎, 睾丸)
5. 尿細管水腫様変性 (慢性腎不全)
6. 二次性骨髄線維症 (軽度)
7. 麻痺性イレウス + 粘膜びらん

・臨床病理検討における討議内容のまとめ

1. SIRSの原因

SIRSの原因は敗血症と考えられた。病理所見にて真菌あるいはKlebsiella属と思われる所見が認められ、肺を初発とする敗血症が生じていた可能性が高い。通常は感染源となりえないこの微生物が感染源となりえた理由としては多量のアルコール摂取に起因する低栄養にあると思われる。アルコール性肝硬変, 心肥大, 内分泌臓器の萎縮がそれにあたる。また、腎臓についても尿細管に水腫様変性認められ、急性というより慢性の変化を示唆する所見であった。

2. 肺水腫, 胸水貯留にいたった原因

病理所見・細菌培養所見ではクレブシエラによる呼



図1 肝臓 1925g 偽小葉の形成

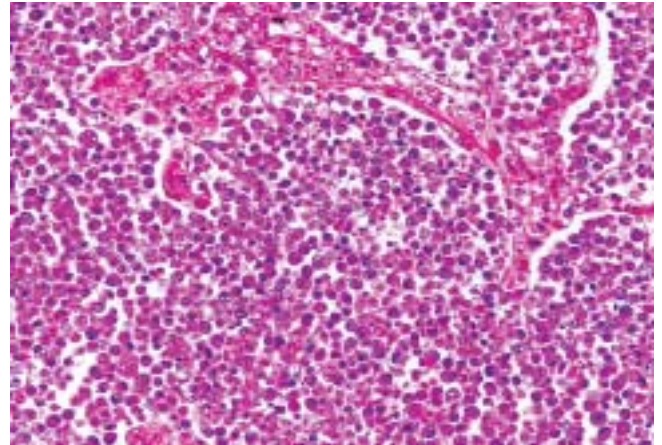


図5 肺胞内マクロファージ集簇 (HE 染色)

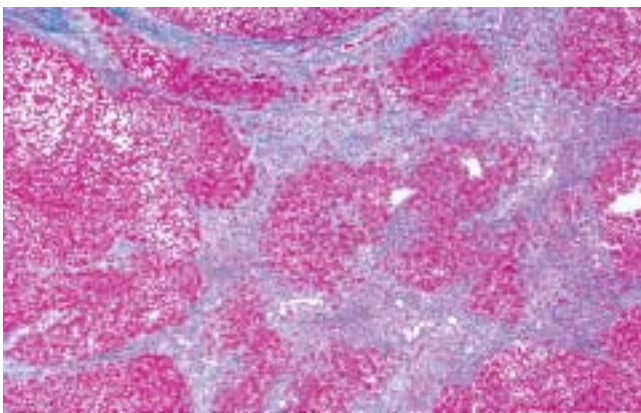


図2 肝硬変 (Mallory Azan 染色)

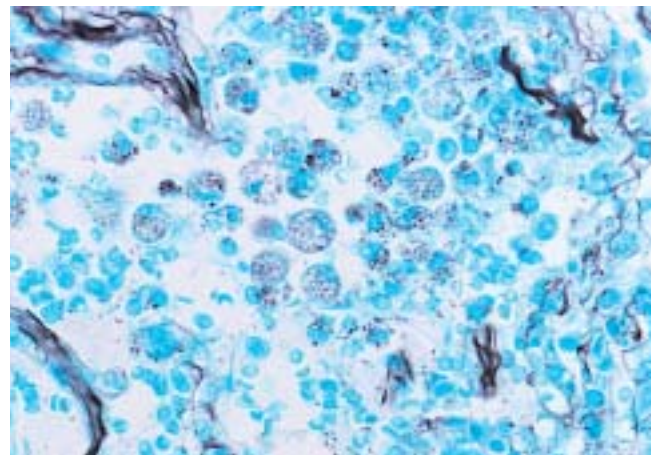


図6 肺胞マクロファージに貪食された
Klebsiella 属細菌 (Grocott 染色)



図3 左肺 1050g, 右肺 805g

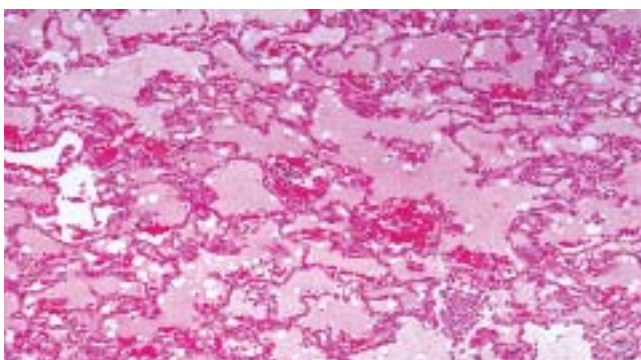


図4 肺水腫 (HE 染色)

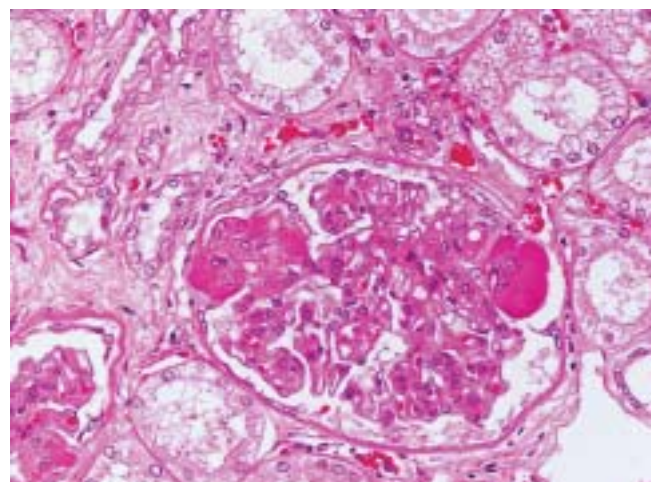


図7 腎糸球体 Kimmelstiel Wilson
腎硬化症様病変 (HE 染色)

吸器感染がおきていた。肺水腫、胸水貯留もまた、低栄養という基礎疾患があるために感染症罹患を引き金に一日で呼吸不全が生じるほどの激しいものとなったことが考えられる。

3. 腎不全について

尿細管に水腫様変性が認められ、慢性的な経過が予想される。特記すべきは臨床的に糖尿病が認められずまた病理組織でも膵臓に糖尿病所見が認められないにもかかわらず、メサンギウム領域に結節性病変が認められ、Kimmelstiel Wilson 腎硬化症と同様の所見であったことである。この成因についてはビタミンB1欠乏が関与している可能性があると考えられた。

4. 意識障害の原因

既往歴、現病歴、経過を振りかえると、本症例の病態を一元的に説明することができる疾患はビタミンB1欠乏症だろうという意見がだされた。

ビタミンB1欠乏症は偏食、慢性アルコール中毒などを背景として発症する。症状としては神経系の障害と心血管系の障害に分けられる。神経系障害についてはさらに末梢神経障害と中枢神経障害 (Wernicke 脳症) に分けることができる。今回の意識障害は Wernicke 脳症である可能性はあるが脳は剖検時摘出しておらず、病変の有無は確認できていない。しかし、心血管系障害は明らかに存在しており、ビタミンB1欠乏による心筋不全である可能性は否定できないと考えられた。

・症例のまとめと考察

【臨床経過】

62歳男性、意識障害を主訴に救急外来に搬送された。低栄養状態を基礎に敗血症、代謝性アシドーシス、腎不全、ショック状態と病態が進行し、胸水貯留。第1病日より呼吸状態悪化し、第2病日、死亡した。

【病理解剖所見】

肺は両側とも著明な浮腫が認められ肺水腫の所見であった。組織学的に Grocott 染色陽性微生物がマクロファージに貪食される像が認められた。肝臓は偽小葉の形成が明らかでアルコール性肝硬変の所見。心臓は心筋の変性も認められアルコール性心筋障害の疑いが強く、大動脈粥状硬化症はほとんど認められなかった。副腎、甲状腺、睾丸といった内分泌系臓器の萎縮も認められた。全体的に低栄養を示す所見と思われた。腎臓は Kimmelstiel Wilson 腎硬化症と同様の所見が認められ、尿管には水腫様変性が認められた。腸管の変化は壊死性の変化はなく麻痺生イレウス状態であった。

【直接死因】

肺を初発とする感染症により敗血症性ショックに陥り、肺水腫となり、呼吸不全をきたしたと考えられる。

【考察】

1. 意識障害について

今回の意識障害についてビタミンB1欠乏という観点からさらに検討してみる。ビタミンB1欠乏と搬入時の著しい代謝性アシドーシスについては大きな関連性があることが推測できる。今回の意識障害は Wernicke 脳症以外にも、急激な乳酸蓄積にともなった乳酸性アシドーシスによる昏睡という捉え方ができると考えられる。事実、ICU 入室時、乳酸は24mmol/l と異常高値を示していた。アルコール多量摂取によるビタミンB1不足をもとにして肝硬変、感染症といった疾患がさらなる乳酸の蓄積を助長した可能性が考えられる。

2. 起病菌について

組織学的に Grocott 染色にてマクロファージ内に黒色の微生物の貪食像が認められた。喀痰培養、臨床所見から考えるとクレブシエラによる感染の可能性が高い。中年以降の男性、大酒家、急激な発症と大葉性肺炎、非常に重篤な胸水貯留はクレブシエラによる感染の特徴である。

3. 腎病変について

Kimmelstiel Wilson 腎硬化症様病変について検討する。臨床所見からは糖尿病が否定できる。糖尿病は細胞内への Glucose の取り込み自体が阻害されることによって生じる。それに対してビタミンB1欠乏症では細胞内での Glucose 代謝が阻害される。両者ともに Glucose 代謝が阻害されている点では共通点があり、従って、ビタミンB1欠乏が Kimmelstiel Wilson 様病変形成に関わっている可能性が考えられた。

【まとめ】

今回の症例は剖検症例の検討会の場で、ビタミンB1欠乏症の可能性が指摘されその可能性は高いと思われた。病歴から病態を推測し、確認することが如何に大事であるかが改めてわかる事例であった。

【参考文献】

- ・内科学書：中山書店
- ・救急初期診療：医学書院
- ・レジデントのための感染症診療マニュアル：医学書院
- ・サンフォード感染症治療ガイド2004：ライフサイエンス出版
- ・標準神経病学：医学書院
- ・ハリソン内科学：メディカル・サイエンス・インターナショナル
- ・救急医学9月号 Acute on chronic：へるす出版