

【鑑別診断】

① 薬剤の影響

本患者は 22 種類もの内服薬を服用している。

タクロリムス

副作用としては、腹痛・食欲不振・脱毛・徐脈が挙げられる。

しかし、患者の血中タクロリムス濃度は移植後の時間を考えると治療域として適切であり、この程度の濃度では副作用の出現の可能性は低いと考えられる。

ミコフェノール酸モフェチル

患者の訴えの中で筋痛・腹痛・徐脈・脱力はミコフェノール酸モフェチルの副作用として説明できる

しかし、腎移植患者に対するミコフェノール酸モフェチルの投与量は他の臓器の移植患者に対する投与量より少なく、副作用出現の可能性は低いと考えられる。

その他、βブロッカー、カルシウム拮抗薬、ループ利尿薬、静脈拡張薬など本患者の多様な症状に寄与しうる薬剤を数多く内服しており、これらの影響については完全に否定することはできない。本患者の低血圧と徐脈についてはβブロッカーやカルシウム拮抗薬の影響も考えられたが ED でのグルカゴン投与に対して反応は得られなかった。

② 感染

免疫抑制に伴う感染やその他の原因による感染の可能性は考慮しなければならない。

JC virus infection

移植後でミコフェノール酸モフェチルを服用中の患者に多い。亜急性に不明瞭言語や脱力を呈しうる。

腎移植後の患者には比較的少ない。典型的には発作、運動失調、視覚障害、脳神経異常、半側麻痺を呈する。

その他、播種性結核・EBV・CMV・クリプトコッカス脳症などについても考慮すべきである。本患者の症状の多くはこれらのいくつかの感染によって説明しうるが、本患者の低血圧と徐脈については敗血症を合併した場合を除いては感染によってはっきりとした説明がつかない。本患者が感染症を繰り返していることと免疫抑制状態であることから敗血症によるショックの可能性は十分に考えられる。

③ 悪性腫瘍

69 歳の喫煙歴のある男性ということからも、免疫抑制状態に関連する悪性腫瘍に加えその他の悪性腫瘍についても考慮する必要がある。

免疫不全状態に関連する悪性腫瘍

免疫抑制療法は悪性腫瘍のリスクを上昇させ、腎移植レシピエントの約 1/5 が移植後 10 年間で悪性腫瘍を発症する。皮膚癌が移植後の悪性腫瘍としては最も多いが、移植後リンパ増殖性疾患 (PTLD) が固形癌の移植レシピエントの 1% に発症し抗胸腺細胞グロブリンとタクロリムス投与患者に多いといわれている。ゆえに、本患者においてこのような悪性腫瘍の可能性は否定できない。

進行癌

本患者の非特異的な症状発現を説明するものとして、肺癌、直腸癌、膵臓癌などの進行癌も考えられる。本患者が大腸内視鏡検査を受けているかどうかは不明である。肺癌については胸部 X 線検査の所見から否定的で

ある。また、脱毛・徐脈・低血圧・膠質液の導入に対する反応の欠如はこれらの癌によっては説明がつかない。

④ 内分泌疾患

副腎不全と甲状腺機能低下症の2つは十分考慮する必要がある。ともに患者の症状の多くを説明しうる疾患である。

副腎不全

本患者の場合では、薬剤性のもの（長期間のグルココルチコイド使用歴がある）と自己免疫疾患によるもの（Addison病）が考えられる。また、CMV感染も副腎不全を呈しうる。プレドニゾン5mgという投与量は生理学的濃度に近いものであるが、副腎のストレスに対する反応（グルココルチコイド産生）を損なう可能性がある。慢性的な胸骨上の傷からの感染ストレスに対する相対的な副腎機能不全が、本患者の体重減少・食欲不振・悪心・活力不足の原因と考えることもできる。

しかしながら、もし臨床的に明らかな副腎不全が長期的に存在していた場合には、ACTHによる手や皮膚の癩への色素沈着がみられるはずである。

著者は、副腎不全の病態は確かに存在していたが本患者の症状の主要な要因ではなかったのだと考えている。本患者の初期治療において輸液に対する反応が得られなかったのは、入院してグルココルチコイド置換療法を開始した後効果を発現するまでに数時間かかることが原因と考えられる。

甲状腺機能低下症

尿毒症の進行による代謝の混乱によって、末期の腎疾患への進行に伴い甲状腺機能低下症が発症する可能性がある。本患者の入院前のグラフト機能の悪さを考慮すると、末期腎不全によってもたらされた甲状腺機能低下症は本患者の病態の成因として十分に考えられる。しかしながら、自己免疫性の甲状腺機能低下症（橋本病）が最も可能性の高い診断であり、本患者の脱力・抑うつ症状・全身性の非特異的な痛み・便秘・徐脈・脱毛を説明しうるものである。実際、甲状腺ホルモンの欠乏により副腎性のグルココルチコイドの効果が延長することで潜在的に副腎不全の発症を予防しているとも考えられる。

また、甲状腺機能低下症は本患者の肺高血圧・心不全・高炭酸ガス血症・貧血についてもある程度説明しうる。本患者においては持続的な肺高血圧が虚血性心疾患に関連している。甲状腺機能低下症は肺高血圧の原因として認められているが、そのメカニズムについては十分に明らかになっていない。実際に甲状腺機能低下症の治療により肺動脈圧の低下が得られる。同様に甲状腺機能低下症は心収縮力を損ない、ホルモン置換療法を行うことで心収縮力の低下は改善する。心筋や他の筋と同様に呼吸筋も甲状腺機能低下症によって影響を受け、これによって高炭酸ガス血症がもたらされていると考えられる。さらに、甲状腺機能低下症の患者は貧血をよく合併する。これについては、代謝活動の低下により組織の酸素需要が減り、エリスロポエチン分泌が低下するためと考えられている。一般的には甲状腺機能低下症に伴う貧血は正球性であるが、小球性や大球性の場合もあり得る。

以上より、本患者の症状を最もよく説明する疾患であるといえる。

これらを総合すると、診断は

重度の甲状腺機能低下症（と相対的な副腎不全）

となる。

行うべき診断的手技

甲状腺機能検査

【甲状腺機能検査結果】

TSH $132 \mu\text{U/ml}$ と著明に上昇（正常： $0.4\sim 5.0 \mu\text{U/ml}$ ）

total T4 $1.2 \mu\text{g/dl}$ と低下（正常： $4.5\sim 10.9 \mu\text{g/dl}$ ）

total T3 26ng/dl と低下（正常： $60\sim 181\text{ng/dl}$ ）

より、原発性甲状腺機能低下症の所見と一致。

抗 TPO 抗体は陰性。放射線暴露歴や頸部手術歴もなく、甲状腺機能低下症の原因となる薬剤の服用歴もなく、本患者の甲状腺機能低下症の原因についてははっきりしなかった。

【副腎機能検査結果】

入院当日の午後の時点で血中コルチゾル値は $3.7 \mu\text{g/dl}$ と低下が認められた（正午～8:00pm での正常値は $5\sim 15 \mu\text{g/dl}$ ）。血液採取時に患者が危機的状況にあったことを考慮するとこのコルチゾル値は不適切に低い値と考えることができる。しかしながら、午後の血中コルチゾル濃度測定の診断的意義は低い。加えてこのサンプルは methylprednisolone の導入後に得られたものであり、内因性のコルチゾル分泌が抑制されていた可能性もある。ゆえにこの検査結果が副腎不全の診断には不十分である。もし血中コルチゾル値を再度早朝に測定し、値が低いままであったら副腎不全の診断に有用であると考えられる。

【経過】

甲状腺機能低下症の診断後、levothyroxine 静注を開始した。入院 3 日後には昇圧薬の離脱に至り、入院 4 日後には重度のアシドーシスと電解質異常の改善のため開始していた静脈血液濾過の離脱に至った。Levothyroxine の開始後、それまで甲状腺機能低下症によってマスクされていたと考えられる間欠熱がみられるようになった。入院 5 日後に施行した胸部 CT 検査において左肺上葉を中心とした両側性のすりガラス状陰影を認めた。喀痰培養では、stentrophomonas, pseudomonas, MRSA が検出された。これに対して、vancomycin, cefepime, trimethoprim-sulfamethoxazole, voriconazole が投与された。

入院 8 日後には ICU から一般病棟に移動となるも気道の粘液栓のため入院 17～21 日後は ICU に戻された。再び一般病棟に戻るもその後 10 日で感染に関連して徐々に精神状態が悪化した。患者の家族との相談の上、患者の肉体的・精神的観点から治療を緩和療法のみに移行した。入院 31 日後に患者は死亡した。

《甲状腺機能低下症について》

- ・甲状腺機能低下症を疑うべき臨床症状と徴候

表 335-5 甲状腺機能低下症の症状と徴候(頻度順)

症状	徴候
疲労、虚弱	乾燥したきめの粗い皮膚、冷たい四肢末梢
乾燥皮膚	むくんだ顔、手、足(粘液水腫)
寒気	びまん性脱毛
脱毛	徐脈
集中力や記憶力の低下	末梢浮腫
便秘	腱反射弛緩相の遅延
食欲不振にもかかわらず体重増加	手根管症候群
呼吸困難	漿液腔の滲出液
嗄声	
月経過多(後に希発月経または無月経)	
異常感覚	
聴力障害	

・甲状腺機能低下症の原因

表 335-4 甲状腺機能低下症の原因

<p>原発性</p> <p>自己免疫性甲状腺機能低下症：橋本甲状腺炎，萎縮性甲状腺炎</p> <p>医原性：¹³¹I 治療，甲状腺亜全摘または全摘，頸部のリンパ腫や癌への外部放射線照射</p> <p>薬物：ヨウ素過剰（ヨウ素含有造影剤や amiodarone など），リチウム，抗甲状腺薬，<i>p</i>-aminosalicylic acid，インターフェロンαやその他のサイトカイン，aminoglutethimide</p> <p>先天性甲状腺機能低下症：甲状腺無形成，異所性甲状腺，ホルモン合成障害，TSH 受容体突然変異</p> <p>ヨウ素欠乏</p> <p>浸潤性疾患：アミロイドーシス，サルコイドーシス，ヘモクロマトーシス，強皮症，シスチン症，Riedel 甲状腺炎</p> <p>幼児の血管腫でみられる III 型脱ヨウ素化酵素の過剰発現</p> <p>一過性</p> <p>分娩後甲状腺炎を含む無痛性甲状腺炎</p> <p>亜急性甲状腺炎</p> <p>正常な甲状腺を有する個体への levothyroxine 治療の中止</p> <p>Graves 病への ¹³¹I 治療や甲状腺亜全摘後</p> <p>続発性</p> <p>下垂体機能低下症：腫瘍，下垂体手術または放射線照射，浸潤性疾患，Sheehan 症候群，外傷，遺伝的下垂体ホルモン複合欠損症</p> <p>TSH 単独欠損症または不活性</p> <p>bexarotene 治療</p> <p>視床下部疾患：腫瘍，外傷，浸潤性疾患，特発性</p>
--

《甲状腺機能低下症と副腎不全が併存する場合》

甲状腺ホルモンを先に投与するとステロイドホルモンの代謝が促進され、ステロイド欠乏がより顕著となり急性副腎不全を呈する危険性がある。

→必ず副腎皮質ステロイドの補充を先に開始する