

症例 33—2018 意識混濁、発熱、気分不良、体重減少を認めた 57 歳男性

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

この従来健康であった 57 歳の男性は数週間にわたって進行し、発熱、肺野陰影、心臓や弁膜の機能不全、多くの血管床の血栓症を特徴とする疾患に罹患している。疾患鑑別をすすめていく中で、多くの血管領域にわたる広範囲の血栓症あるいは塞栓症を起こしうる疾患、例えば奇異性塞栓症や抗リン脂質抗体症候群、HIT、心筋症関連の壁在血栓症、心臓粘液腫、急性リウマチ熱、血液培養陰性の感染性心内膜炎、非感染性血栓性心内膜炎などが鑑別として挙がる。

### ・ 奇異性塞栓症

奇異性塞栓症は動脈系循環への静脈血栓塞栓症の短絡路の存在によって起こり、全身性の塞栓症を引き起こす。奇異性塞栓症は比較的よく見られ、卵円孔開存で起こりうる。この患者は入院後はあまり動いておらず、凝固系が亢進しているような状態であった。こうした経過は奇異性塞栓症に一致している。しかしながら、入院後に実施されたエコー検査でのマイクロバブルテストではシャントはなく、四肢の血栓も存在しなかった。この症例では奇異性塞栓症は否定的であったが、患者が人工呼吸中にエコー検査を実施したということに注意すべきで、シャント同定の感度を高めるために Valsalva 手技まで行った可能性は低い。しかしながら、陽圧換気は右房圧を高めて、右→左心房間シャントを増やしていたかもしれない。加えて、経食道心エコーの方が卵円孔の開存の同定には感度が高いが、この患者では経胸壁心エコーを行っていた。最後にこの患者では腕の上腕からマイクロバブルの注入を行ったが、卵円孔開存の同定には足からの注入の方が感度が高い。

### ・ 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群は血栓症、血小板減少症、網状皮斑、塞栓症といった特徴がある。虚血性脳卒中は弁膜症性心疾患による血栓症、塞栓症によるものかもしれない。この患者は感染があった可能性があり、感染患者では一過性に抗リン脂質抗体が出現する可能性もある。しかし、この症例の患者が抗リン脂質抗体症候群と診断される可能性は低い。なぜなら、抗リン脂質抗体症候群はた

いていは macrothrombosis ではなく、microthrombosis を引き起こすからである。また、この患者ではループスアンチコアグラントの検査が陰性である。しかしながら、抗体の消費のために、thrombotic storm を起こした患者の半分以上しか抗リン脂質抗体症候群の可能性があると報告されないので、ループスアンチコアグラント検査の陰性は除外診断にはならない。

#### ・ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)

HIT は血小板第 4 因子とヘパリンの複合体に対する抗体が原因で引き起こされるプロトロンビンの障害である。この疾患が気付かれなると大血管血栓症を引き起こす可能性がある。この疾患は最近血栓症で入院した患者で可能性があると考えられる。しかしながら、この患者では、すでに全身性塞栓症が見つかった入院時には比較的血小板数は正常であった。さらに患者には過去にヘパリン使用歴がなかった。

#### ・心筋症に関連した壁在血栓症

心筋症に関連した壁在血栓症は、左室内の血流状態に起因し、広範囲の全身性塞栓症を引き起こす。壁在塞栓症の発生率はおそらく低く見積もられている。壁在塞栓症は、左室収縮不全のある患者の 5-8% に起こっていると考えられる。しかし、この患者では壁在血栓症の可能性は低いと考えられる。その理由としては、壁在血栓症の塞栓症のリスクは抗凝固が欠損した状態でおおよそ 10-15% であること、壁在血栓症は典型的には LVEF が 30% 未満の患者に起こるが、この患者では LVEF が 35% あったことである。さらに、経胸壁心エコーでは奇異性運動の領域はなく、心室機能不全はおそらく最近起こったものであった。しかしながら、この患者では心エコーで観察を行うウィンドウが限られていたこと、左室内血栓を同定するための超音波造影剤は使用しなかったこと、心エコーは、心臓 MRI に比べて、血栓同定の感度に劣ること (23% vs 88%) には注意すべきである。

#### ・心房内粘液腫

この患者の心臓内の腫瘍が全身性の塞栓症を引き起こすだろうか？心臓粘液腫は原発性の心臓腫瘍の中でもっとも数が多く、罹患患者は発熱や広範囲の塞栓症といった全身症状を引き起こす。しかしながら、この患者では、典型的な粘

液腫の心エコー所見は見られなかった。典型的には、心房中隔に接する塊で診断されることが多い。

#### ・感染が原因の全身性塞栓症

急性リウマチ熱は溶連菌感染による合併症として発症する炎症性疾患である。臨床診断基準に心筋症、弁膜症、中枢神経系障害が含まれる。心筋症は急性リウマチ熱の患者のおよそ 40-50%に起こり、心膜炎はおよそ 5-10%に起こる。しかしながら、この患者は 25 歳以上で、リウマチ熱の発生率の低いアメリカに住んでいる。加えて、この患者には溶連菌感染に合致するような咽頭炎、発疹といった症状は入院時になく、多くの溶連菌に効果があると思われるような抗菌薬による治療も受けていた。

血液培養陰性の感染性心内膜炎は感染性心内膜炎全体の 2-30%を占める。この患者の病歴のいくつかは血液培養陰性の感染性心内膜炎の可能性を示唆するものである。この患者はいくつかの抗菌薬で治療を受けた。彼は農場の動物（ブルセラ属やコクシエラの感染と関連）、土壌やわら（コクシエラ）、猫（バルトネラ・ヘンセラ）、鳥（オウム病）に接触していた。彼はアルコール常飲者（バルトネラ・クインターナ）で、肝不全からの免疫抑制（クリプトコッカス）の可能性もあった。しかしながら、ブルセラやコクシエラに対する検査は陰性であった。また、わずかな弁膜所見と全身性塞栓症の不一致があるので、血液培養陰性の感染性心内膜炎の可能性は低い。しかしながら、これらの感染の存在は考慮しておくことは重要である。なぜなら、血液培養陰性の感染性心内膜炎の診断は難しいことで有名だからである。

#### ・非感染性血栓性心内膜炎

非感染性血栓性心内膜炎がこの患者で全身性の塞栓症を引き起こすでしょうか？この免疫系を介する現象は、弁尖に形成されるフィブリン-血小板血栓血栓からなる無菌性疣贅で特徴付けられる。この疾患は典型的には進行癌を持った患者（衰弱性心内膜炎）や全身性エリテマトーデスの患者（Libman-Sacks 心内膜炎として知られる）において起こる。しかしながら、この疾患では結核や尿毒症、後天性免疫不全症状群といった他の慢性疾患の合併もあるかもしれない。非感染性血栓性心内膜炎は通常でない状態と考えられ、たいていは死後に見つかり、剖検では 0.9-1.6%の率である。死後の症例の 50%近くは肺や卵巣の

腺癌と関連しており、25%は血液腫瘍と関連がある。しかしながら、非感染性血栓性心内膜炎の頻度は低く見積もられているかもしれない。臨床的な塞栓症や心内膜炎がなかった担癌患者 200 名の研究では、弁膜の疣贅がコントロール群の 2%に対して、19%の患者で見つかった。

非感染性血栓性心内膜炎による疣贅は付着部での炎症が少ないため、典型的にはもろく、塞栓症の頻度が多い。非感染性血栓性心内膜炎は古典的には弁接合線に沿って見られ、(弁尖が合わさる位置) 弁組織の破壊は伴わない。疣贅は典型的には小さく (1cm 以内)、基部が広く、形が不規則で、僧帽弁もしくは大動脈弁に位置することが多い。右心系の非感染性血栓性心内膜炎の発症例は珍しい。房室弁の疣贅は心房側の表面に存在するのが一般的であるが、半月弁の疣贅は心室側の表面にたいてい存在する。

非感染性血栓性心内膜炎の最も一般的な初期症状としては、神経症状を引き起こす塞栓イベントである。この状態での全身性塞栓症の発生率は研究不足であるが、14-91%の範囲と考えられ、50%の症例で肺塞栓症が起こっており、時折右心系の弁膜病変は伴わない。非感染性血栓性心内膜炎の患者では、MRI 拡散強調像で多発性に広範囲に広がる脳梗塞が起こる傾向にある。一方、単発病変や部分的な梗塞巣はより感染性心内膜炎に特徴的である。注目すべきは、原発性心臓弁膜疾患は、非感染性血栓性心内膜炎の初期症状として典型的でないことである。わずかな弁膜病変と広範囲にわたる全身性塞栓症の著明な解離とリウマチおよび感染が否定的であったことを考慮すると、この患者では非感染性血栓性心内膜炎の可能性が高いと考えられる。非感染性血栓性心内膜炎の大部分の症例では、癌が関与しており、この患者ではタバコの重喫煙歴があり、疾患背景として肺癌の可能性があるのではないかと考えられる。この診断を行うために、弁膜異常の精査のために TEE をすすめ、肺病変の同定のために気管支鏡検査を考慮した。

## 予想診断

癌による非感染性血栓性心内膜炎

## 診断のための検査

僧房弁の異常を精査し、他の心原性の塞栓症を除外するために経食道エコーを

行った。びまん性高輝度エコー物質が僧房弁前尖と後尖の心房側表面、弁の接合線に沿って可視化された。(Fig. 3B and 3C) その物質は僧房弁に付着する広範な基部があり、ほとんど可動性がない。(Video 1-4 参照) 僧房弁逆流の重症度は mild から moderate で (Fig. 3D) 逆流ジェットは弁尖接合中心部より発生していた。弁周囲の浸食や膿瘍はなかった。他の弁膜異常や塞栓の原因となる心臓疾患は特定されなかった。

外見、可動性のパターン、高輝度エコー物質の場所に基くと、鑑別疾患として、感染性心内膜炎あるいは血栓症、もしくは両方があがる。血液培養が陰性であることおよび明らかな弁膜組織の破壊がないことから、感染が原因の疣贅の可能性は低い。

気管支洗浄液の細胞学的評価では、多くの血液を背景に小さい細胞集塊の中に単独で大きな異形細胞が存在していた。(Fig. 4A) これらの細胞は低分化癌と診断できる特徴を持っていた。すなわち、少し凝集し、類上皮細胞から多形性細胞までの形態をとっており、不規則で、成熟リンパ球の5-8倍の大きさの濃染核があり、しばしば明瞭な核小体を持つといった特徴である。泡状から空胞化細胞質の存在は腺癌への分化を示唆している。

### 治療方法についての議論

非感染性心内膜炎の診断がついたため、治療の目標は免疫が介在する弁膜への疣贅沈着の過程を止めることであったので、即座に背景にある疾患の治療が開始された。全身抗凝固療法が血栓塞栓症を防ぐためにすすめられたが、免疫が介在する弁膜への疣贅沈着の過程が是正されるまでは、抗凝固療法を行っても、新たな疣贅が頻繁に形成されるということには注意しなければならない。選択肢となる抗凝固療法は、たいていはワーファリンよりは未分化ヘパリンか低分子ヘパリンである。ワーファリンを内服している癌関連非感染性心内膜炎の患者では血栓塞栓症を再発しやすいことが知られているからである。

巨大な疣贅の発育による負荷の増大に関わらず、非感染性心内膜炎の患者の弁機能の低下はしばしばそれほど重症ではなく、正常範囲でさえあるかもしれない。(trace-mild) こうした理由のため、外科手術(弁のデブリや除去)はめったに適応がない。しかし、再発する塞栓症、心不全、あるいは重度の弁機能不全を防ぐことができ、リスク-ベネフィットや生命予後が好ましい症例におい

ては外科手術を考慮してもよいかもしれない。

貧血、血小板減少、急性腎不全、播種性血管内凝固症候群がこの患者では進行している。患者の意識状態は悪化していき、鎮静を浅くしていったにもかかわらず、疼痛に反応せず、意味のある反応を取らなかった。ベッドサイドに居合わせた患者の妻と娘は、彼のアクティブなライフスタイルに基づいた終末期の彼の希望についての過去の多くの会話を思い起こしていた。彼の希望に沿って、安楽死を開始し、姑息的人工呼吸から抜管を行って、1分以内に亡くなった。

### 病理学的議論

剖検で、黄褐色から白色の結節が左肺の胸膜表面に明らかであった。肺組織の部分的検査で、原発性肺癌に合致する所見をもつ、堅く肉厚な結節性病変が見つかった。増大したリンパ節も同定された。(Fig. 4B) 顕微鏡的観察では、低分化ではあるが、部分的に腺形成している多形性の巨細胞の集塊を伴う腺癌が見つかった。(Fig. 4C) 遠隔病変が多数の肺門部および縦隔リンパ節に見つかった。免疫化学組織的染色で腫瘍細胞はケラチン7、甲状腺転写因子1、ナプシンAが陽性出ることが判明した。(Fig. 4D,E,F) これらの発見は肺原発の低分化型腺癌の診断を支持するものである。

心臓は少々肥大し、530gで、僧房弁の心房側表面に多発する黄褐色から黄色の顆粒状のもろい疣贅があった。(Fig. 4G) 顕微鏡での観察で、疣贅は炎症を伴わない無細胞のフィブリンで構成され、僧房弁とは境界がはっきりしていた。

(Fig. 4H) 培養と生命体のための特殊染色が陰性であったことからすると、これらの所見は非感染性心内膜炎に合致する。血栓が肺、心臓、脾臓、腎臓、脳で同定され、これらの臓器は血栓に続いて起こる塞栓症もあった。腎臓ではフィブリン血栓が糸球体糸球体ループに存在し、播種性血管内凝固症候群の臨床的診断を支持する発見であった。

もしこの患者がそこまで急激に病状悪化していったとすれば、一般的には癌のステージ、組織型および患者のPSに基づいた治療が行われる。今回の症例はAJCCに基づくと、非小細胞性肺癌 stageIV (T4N2M1a)に該当する。stageIVの非小細胞性肺癌でPSがいい患者では、典型的には細胞毒性を持つ化学療法あるいは癌細胞の持つ分子プロファイルに対する免疫療法による治療を行う。

しかしながら、この患者ではPSが悪く、臨床的に衰弱していたので、治療は best supportive care からなっていた。

#### **病理学的診断**

非感染性心内膜炎を伴う凝固亢進状態を合併した肺腺癌