

65 歳男性 失神、呼吸困難、下腿浮腫

65 歳男性が失神、呼吸困難、下腿浮腫を認めた。咳嗽が始まった入院約 1 ヶ月前まで患者は健康であった。1 週後、下肢の腫脹と疼痛が増大した。起座呼吸のない労作時呼吸困難が増悪し、7kg の体重増加を伴っていた。患者は別の病院のプライマリケア医の診察を受けていた。身体所見では、新たな心雑音が聴取された。検査データを table1 に示す。フロセミドとリシノプリルによる治療が開始され、心エコーと胸部画像検査が予定された。今回の入院四日前に他院で撮影されたコントラスト増強した胸部 CT によって、縦隔と両側肺門部にびまん性リンパ節腫脹、右中葉の肉芽腫疾患の証拠となる微細な肺の網状影、心肥大、甲状腺結節、左副腎の不明確な腫大を認めた。

入院日の午前中、朝早い時間の飛行機に乗ってる間に突然意識朦朧となった。その後すぐに、意識消失し、左側の通路に倒れたが、頭部外傷はなかった。彼の妻によると、彼が目を開いたまま痙攣しており 10 分ほど意識不明だったとのことだった。意識を再び回復した後、胸痛、動悸、悪心・嘔吐、尿・便失禁、混乱はなかった。救急隊員によってこの病院に搬送された。

朝食は食べていなかった。約 3 年間高血圧があり、内服薬はカルベジロール、リシノプリル、フロセミド、アスピリン。アレルギーはなし。既婚で仕事で頻繁に旅行していた。飲酒は適度で、違法薬物の使用なく、年間 50 パックの喫煙歴あり、5 年前に禁煙していたが時々葉巻を吸っていた。彼の妹はクローン病にかかっているが、心臓病、不整脈、突然死の家族歴はなかった。

検査で患者は覚醒し分別のつく状態で、両側の萎縮があり慢性病のように見えた。血圧は 113/61mmHg、HR:53bpm、BT:36.3°C、RR:20/min、SpO<sub>2</sub>:94% (ambient air) だった。粘膜は乾燥しており、下顎リンパ節腫脹を認めた。頸静脈圧は 15cmH<sub>2</sub>O で C-V 波 (収縮期脈動) が観察された。肺底部にはびまん性の湿性ラ音が聴取された。心臓のリズムは遅いが洞調律で、II 音の増大、心基部で最大となる収縮中期駆出性雑音 (grade 3/6)、吸気時に増大する左胸骨下部で全収縮期雑音 (grade 3/6)、心尖部で全収縮期雑音 (grade 3/6) を認めた。右心室の拡張と肝臓の脈動を認めた。両足の pitting edema(3+)と鼠径リンパ節腫脹があり、ふくらはぎの圧痛はなかったが、下腿に治癒傾向のある潰瘍を複数認めた。他の所見は全て正常であった。心電図は左心室肥大の疑いを除いては正常であった。ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、血小板、脂質は正常だった。カルシウム、リン、全タンパク、アルブミン、グロブリン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、尿酸、トロポニン T と糖化ヘモグロビンなど他は Table1 に示す。

Dr Suhny Abbata

胸部レントゲンは、右肺葉輪郭、広範囲の縦隔、肺門部リンパ節腫脹と、肺水腫を示唆する所見として間質の間裂の肥厚を伴った網状影を認めた。心胸郭比の増加は心肥大を示唆していた。

胸部 CT は、肺塞栓の手順で施行されたが肺動脈内に陰影欠損を認めず、肺塞栓は可能性として下がった。(Fig.1) 両側下葉の中と右の minor fissure に沿った領域に多数の石灰化した結節があった。これらの所見は、肉芽腫性疾患の既往と一致するものであり、また持続性の縦隔リンパ節腫脹もあった。肺動脈は 3.5cm に拡大し、その所見は肺高血圧に一致するもので、おそらく左側にうっ血することによる背圧が原因だろう。左心房・左心室は拡大、冠動脈のアテローム性硬化性の石灰化と僧帽弁輪・大動脈石灰化もあり、複数のレベルの胸椎前方で流線型の骨棘を伴い、これは

DISH（広汎性特発性骨増殖症）と一致するものであった。溶解性や芽細胞性を疑う病変はなかった。胸部 CT では心電図通りではなかったが、隣接した心筋と比較して、心室中隔基部の肥厚を認めた。収縮期に、軸断面で僧帽弁前尖の前方運動を認めた。(Fig.1)

#### Dr.Rhee

次の3日間で心筋梗塞と結核の検査は陰性だった。3秒以上の長いポーズのある徐脈を認めたためカルベジロールは中止したが、遠隔測定で非連続性VTを認めた。リシノプリルを一度投与し、カプトプリルに変更した。心エコーを施行した。

#### Dr.Gary

経胸壁心エコーで左室上部中隔優位の非対称性心肥大（中隔：厚さ24mm、後壁：厚さ16mm 正常値：どちらも<11mm）を認め、それらは肥大型心筋症に一致する所見であった。左室はよく動いており、EF:81%で、心室中部と心尖部の閉塞を認めた。僧帽弁前尖の収縮期前方運動を認め、左室流出路の圧較差は100mmHg以上あり、どちらの所見も閉塞性肥大型心筋症に一致するものだった。(Fig.2) 広範囲の僧帽弁石灰化が僧帽弁後尖を障害しており、左室流入圧較差のピーク値：21mmHg,mean:8mmHgの中等度僧帽弁狭窄症があった。僧帽弁後尖の揺れがあり、重度の僧帽弁逆流と左房拡大を認めた。弁に明らかな疣贅はなかった。重度の三尖弁逆流と重度の肺高血圧があり、右室収縮期圧は122mmHgと心室中隔の圧排を認めた。右心室は軽度拡張し、運動低下を認めた。

4日目に再度経食道心エコーを実施し、著しい左室の非対称性心肥大と僧帽弁前尖の収縮期前方運動を認めた。僧帽弁後尖の揺れは、腱の異残物を伴っていた。偏心性定方向性のジェットで、重度の僧帽弁逆流があり、重度の三尖弁閉鎖不全症、右室拡大、機能不全を認めた。

#### Dr. Rhee

5日目に末梢血フローサイトメトリーを施行しても、モノクローナルB細胞や異常なT細胞集団は見つからなかった。HIV抗体と血液培養は陰性だった。

次の日、ある診断が下された。

この 65 歳男性の失神は、一時的、自己限定的、非外傷性の意識喪失であった。失神は、低血圧、あるいは心拍出量の減少による脳の血流の低灌流に起因する。なぜこの患者が失神したかを決定するには、彼の既往歴や身体検査報告による所見が不可欠である。

この患者の妻は、失神のエピソードを目撃しており、その説明は単なる発作を示すものではなかった。この患者は最近、咳、呼吸困難、浮腫、新規の心雑音があった。彼は心不全に対して、アンギオテンシン変換酵素阻害薬と利尿薬を用いた経験的治療を受けていた。

失神患者の予後は基礎疾患に依存するため、失神の正確な原因を特定することが重要である。死亡率は器質的心疾患や心血管系障害による失神を有する患者の間でより悪いが、心原性を考えることは非常に重要である。

#### 心臓所見

この患者は、著名な P2 所見（心音第 II 音、肺動脈成分）、頸動脈圧上昇、吸気時に増大する胸骨左縁下の収縮期雑音、拍動性の肝、浮腫といったことを含んだ、身体検査上、いくつかの主要な調査結果があり、これらはすべて右心不全に一致していた。胸骨左縁下で聞かれた収縮期雑音は、吸気時に増大していたことから、三尖弁逆流と一貫性がある。彼にはまた、左室閉塞、僧房弁閉鎖不全症に起因する雑音もあった。彼の既往と上記の身体所見だけを考えても、左心より右心において深刻な心不全が存在すると自信をもって述べるができる。この患者が処方された利尿剤、血管拡張薬は、通常は心不全症状を改善する。しかし、この患者がこれらの薬剤を飲んでいいる間に失神が生じたという事実は、他に根本的な原因が存在するかもしれないことを示唆している。

この患者の心電図所見は比較的正常であった。胸部単純 Xp は、肺浮腫、肺門部膨満感・リンパ節腫脹を示した。肺門部膨満感・リンパ節腫脹は主に肺におけるプロセスを示唆し、精査する必要がある。

#### リンパ節腫脹

びまん性のリンパ節腫脹はこの患者においておそらく最も印象的な異常所見であり、このケースにおいて主要な手がかりであると私は考える。以前より健康で熱もない高齢男性の患者に顎下リンパ節腫脹を見つけることはきわめてまれである。彼は臨床的に重要な喫煙歴があり、彼にはタバコ関連疾患の危険性があった。彼は仕事のため渡航するので、感染や環境因子に曝露する危険があったが、詳細な旅行歴といったものは記録されてはいなかった。家族歴に明らかにされているものはなく、遺伝的疾患の可能性は低かった。さらに、どの身体所見も、心内膜炎、心膜摩擦、脾腫、発疹あるいは関節異常を示唆しない。

この患者の既往歴、身体検査所見、画像検査所見に基づき、左心より右心に重度な、一般的な心不全治療薬に反応しない心不全が存在していることがわかる。画像や心エコー所見は彼に肥厚性閉塞性心筋症、肺高血圧症、リンパ節腫脹があることを示唆している。失神は、後負荷軽減と利尿作用による機能的左室流出路閉塞によるものであり、この原因は駆出性雑音の存在からも後押しされる。肺高血圧症はおそらく混合僧房弁閉鎖不全症、目立った壁肥厚、腔内勾配によって引き起こされる左室圧の上昇によるものである。遠隔測定法にて筋組織

浸潤、その他の表現型でみられる持続型心室頻拍、徐脈があることがその患者で発覚した。このプレゼンでは、顕著なリンパ節腫脹の説明との組み合わせで、心臓より肺で質量効果を引き起こす根本的な全身性疾患を我々に指摘している。

#### 肺における質量的影響

肺における質量効果を引き起こす癌は、原発性肺癌、リンパ腫、肉腫、胸腺腫、胚細胞腫瘍がある。この患者には臨床的に重要な喫煙歴はあったものの、画像上原発性肺癌を示唆する証拠はなかった。また、おそらくリンパ腫を除いて、他の診断をサポートするレントゲン写真はなかった。リンパ節腫脹の程度を考慮すると、リンパ腫はこの場合否定はできない。しかしながら、画像所見、フローサイトメトリーの正常結果に基づき、私はおそらく癌ではないと考える。

その患者は、HIV 感染に対する検査陰性、結核に対する検査陰性、心エコー上疣贅もなかった。このように私の疑った根本的感染の背景もまた否定された。

このケースにおける 2 つの他の診断の考察事項は、血清電気泳動における M タンパクの存在から POEMS 症候群（多発性神経炎、臓器腫大、内分泌障害、M タンパクの存在、皮膚障害）を含み、またびまん性リンパ節腫脹の存在からキャッスルマン病も含まれる。またキャッスルマン病は POEMS 症候群の主要な基準の一つである。この患者は血清電気泳動で小さな M タンパクがあり、軽鎖の軽度だが等しい比率で上昇していることに注目すべきである。POEMS 症候群も多中心性キャッスルマン病もどちらも全体的なプレゼンテーションで容易に同一視はされない。POEMS 症候群は多発性神経障害、臓器腫大、内分泌疾患、皮膚色素沈着があり、多中心性キャッスルマン病はしばしば HIV 感染がみられる。

この患者はサルコイドーシスやアミロイドーシスといった全身の浸潤疾患があるのか。びまん性リンパ節腫脹、心室壁肥厚の原因となるアミロイドーシスよりもサルコイドーシスの方が可能性としては高いが、このケースでみられるより重症な拡張型心筋症が典型的である。この患者では ACE は正常であったが、サルコイドーシスの患者で上昇しないこともありうるし、ACE は病期に相互関係を示さない。サルコイドーシスの患者には高カルシウム血症よりも高カルシウム尿症がしばしばある。サルコイドーシス心筋症は伝導異常、右脚ブロック、心室頻拍のある若い患者に疑われるものである。左室壁肥厚の増大は浸潤性心筋症と一貫性がある。肺高血圧症はまたサルコイドーシス特有の要因によって引き起こされうる。そして肉芽腫性浸潤や腺症による外因性圧縮のためにおこる血管症も含まれる。しかしながら、サルコイドーシスは典型的な心臓のプレゼンが存在しないと言うのに十分なほど非典型的である。

サルコイドーシスの決定的な診断検査は 1 つのみではないが、正しく診断する 3 つの要件がある。まず、患者は互換性のある臨床的、X 線的症候発現が存在しなければならない。この患者は網状影、肺門・縦隔リンパ節腫大があった。次に、堅牢な鑑別診断を行う必要があり、他の病気の可能性を排除しなければならない。第三に生検する必要があり、生検結果にて非乾酪性肉芽腫性疾患の証拠がある必要がある。私は次の診断検査としてリンパ節の切

除生検を勧める。

Dr リー、この患者を評価したときの印象はどのようなものでしたか。

この患者の評価を行ったとき、彼のリンパ節腫脹の程度におどろいた。我々は、心室壁肥厚、リンパ節腫脹の双方を統一診断できる全身性疾患を考えた。我々が最も可能性が高いと考えていたのは心サルコイドーシスと心アミロイドーシスの2つである。診断のために患者に容易にアクセス可能なリンパ節の生検を受けることを提案した。

臨床診断

心サルコイドーシス・心アミロイドーシス

Dr ステファニームーアの診断

サルコイドーシス

病理組織学的検

可能であるなら、抹消リンパ節の生検はこの患者で疑われるサルコイドーシスに推奨されるルーチン検査である。

この患者において、褐色で、ゴムのような右鼠径リンパ節（最大 3.8cm）が切除生検によって得られた。リンパ節検査にて多数の合流する乾酪性肉芽腫があった。いくつかは活発な細胞成分であり、いくつかは古く、硝子化していた。全体的に見て、組織学的に大いにサルコイドーシスを示唆するものであった。コンゴレッド染色はアミロイドに対して陰性であった。いくらかの肉芽腫も鼠径部の脂肪組織に存在していた。

生検に加え、FDG PET が絶食状態で行われ、むらのある無冠動脈心筋の分布にとっても強い異質の FTG の摂取が明らかになった、このパターンはサルコイドーシスにみられる。しかし、縦隔や肺門リンパ節には重要な代謝亢進活動はなかった。

リウマチ学部門の相談で、私たちはその患者さんに大量のグルココルチコイドを経口投与する治療と、炎症マーカーと ACE マーカーのモニタリングによる治療の反応を評価することに決めた。最初に私たちはカプトプリルを中止して ACE をチェックした。61U/L 上昇した。退院後、鼠径部リンパ節生検の部位で感染がひろがった。その患者さんは心臓病患者の ICU に敗血症で再入院した。デブリードマンと抗生剤治療、保存治療することに決めた。なぜなら、その患者さんは頻繁に心室頻拍や洞停止が植え込み型除細動器での遠隔測定でみられたからである。次のデバイスの検査は、発作性心房細動を明らかにした。グルココルチコイド療法 6 週間後、左心室壁の厚みは減った。(中隔の厚さ 17 mm、後壁の厚さ 13 mm)しかし、まだ安静時に 77 mm Hg の左室流出路勾配がみられた。重症僧帽弁逆流症による体液量過剰への利尿薬と血管拡張剤の投与は肥大型心筋症の患者さんにはとても挑戦的である。なぜなら両方の薬剤は左室流出路閉鎖を悪化させるからである。最終的に心室中隔金切除を伴う僧帽弁修復術が行われた。

僧帽弁修復術が行われた時、左室流出路閉鎖を治療するために心室中隔の筋切除術も行われた、将来の全身性血栓塞栓のリスクを減らすために左心耳は切除された。左心耳と筋切除標本の病理学検査は非乾酪性肉芽腫や巨細胞を含む肉芽腫性炎症の存在を明らかにした。微生物の特殊染色は陰性だった。また、心室中隔には間質性線維症や心内膜線維の肥厚もあった。コンゴレット染色は左心耳のアミロイドに対して陽性を示したが、心室中隔のアミロイドには陰性を示した。これらの結果は心房性ナトリウム利尿因子 ANF に由来するアミロイドの沈着によって分離された非特異性の心房アミロイドーシスの存在を示す。通常巨細胞性心筋炎や感覚敏感な心筋炎の劇症型の中にみられる急性心筋壊死はない。唯一、中隔内に限局性の筋細胞の乱れがみられる、これは肥大型心筋症の病理診断をするには不十分である。標本の病理学的特徴は最も心臓障害性のサルコイドーシスの特徴に合致する。サルコイドーシスの患者さんのほとんどは心臓病変を伴うことはないということ覚えておくことが重要である。ある広く知られた剖検集では、サルコイドーシス患者のたった 27% しか心臓病変の病理学的兆候を持たないと示されている。サルコイドーシスにおける心臓病変が病理学的に確認されると、予後不良と思われていた。

サルコイドーシスの存在は肥大型心筋症の患者さんには稀なことである。たいていサルコイドーシスは拡張型心筋症を起こし、特発性拡張型心筋症と誤って診断される。

ある大きな剖検集によると、サルコイドーシスは心臓移植をした患者さんから取りだされた心臓の 2% にみられた。また、心サルコイドーシスの組織上は不整脈源性右室心筋症似している。サルコイドーシスの肉芽腫性炎症に関係するサイトカインは心筋細胞の接着斑たんぱく質の再分配を起こす、不整脈源性右室心筋症で見られる接着斑たんぱく質の変化に似ている現象である。

そしてサイトカインはサルコイドーシス患者における心室リズム障害の頻度を明らかにする可能性がある。遺伝性のサルコメアの肥大型心筋症に組織的に似ている心サルコイドーシスは報告されているが、めったに見られない。今回のケースを起こしたようなサルコイドーシスの中隔筋切除での同定標本はとても稀である。302 の中隔筋切除標本を含む叢書において、サルコイドーシスの症例は1つも同定されなかった。

リー先生、この患者さんに何が起こったのか教えていただけますか？

この患者さんは心臓の手術後よくなった。彼はこの病院のサルコイドの外来診療と肥大型心筋症の外来診療で観察されている。退院後、最終的には復職し、奥さんとの旅行を再開した。彼は毎日利尿薬をのんでいる。追跡検査の心エコー図は左心室壁の厚さは心室中隔部で15 mmまで、後壁で12 mmまで減ったことを示した。軽度の僧帽弁逆流だけが起こり、16 mm Hg の腔内勾配を呈した。しかし、重大な未解決の肺高血圧がみつかった(右室の収縮期血圧、85 mm Hg)これは長年の僧帽弁疾患によって起こりうる可能性がある。さらに私たちは右心カテーテル検査による結果を評価した。カテーテル検査では22 mm Hg という高い肺動脈楔入圧や肺動脈の内因性の抵抗によって肺動脈圧は84 mm Hg となった。その患者さんは僧帽弁の手術後約18ヶ月プレドニゾロンをやめていた。しかし、心エコー図の肺動脈圧は変化しなかった。

その患者さんの血清遊離軽鎖比率は正常である、これによってIgG レベルは上昇しているが、骨髄腫という診断を本質的に排除し、軽鎖アミロイドーシスを疑うこととなる。このことは多クローン性の疾患を暗示している。2つの状態が存在し、どちらの場合も遊離κと遊離λは上昇するが、割合は標準である。その2つの状態は軽鎖が過剰されず腎臓に漏れ出してしまう腎性疾患と軽鎖が過剰産生されたことによるサルコイドーシスである。

軽鎖の割合は血液がんの可能性を低下させるのに役立つ。

その患者さんはACE阻害薬をのんでいて、ACEは検出できなかった。どうして臨床医はサルコイドーシスを疑った患者さんがACE阻害薬をのんでいるときにどのようにACEレベルを解釈すべきなのですか？

ACE阻害薬をのんでいる患者さんでは血清のACEは有意に減っている。この結果、そのような患者さんではサルコイドーシスを除外するためのACEレベルの陰性適中率は信頼できない。

この病院では閉塞性肥大型心筋症の特徴を持つサルコイドーシスの患者をどのくらいの頻度で見ますか？

肥大型心筋症に類似したサルコイドーシスの症例報告はあるが、正確に血行動態的に閉塞性肥大型心筋症に類似したサルコイドーシスはほとんどない。私たちのプログラムは400人の閉塞性肥大型心筋症患者さんを含む1000人の肥大型心筋症患者さんを評価した。これ

がこの特徴をサルコイドーシスとして認識する唯一の症例である。

**最終診断**

**胸郭、鼠径リンパ節を巻き込んだ心サルコイドーシス**