

Case9-2016:A 29-Year-Old Man with Dyspnea and Chest Pain

Presentation of Case

Dr. Sarah E. Turbett: 29 歳男性が重症の呼吸困難および右胸部痛のため入院した。

患者はかなり鍛えられたアスリートであり、入院の約 2 週間前までは健康であった。仕事中に胸部を打撲し、その後 3 日間頭痛と吐き気が続いた。入院約 2 週間前に、右の中腋窩線領域にピンポン球大の痛みにより、夜目が覚めることがあった。痛みは右の肩甲骨まで放散し、痛みのため呼吸が短くなっていた。目が覚めた後は、呼吸を整え、安静にしていれば、再度眠ることができた。翌日、よその町の救急病院を訪れ、筋肉の痙攣だと診断された。筋弛緩薬とイブプロフェンが処方されたが、改善しなかった。

翌日中、わずかな動作で呼吸困難が増大し、痛みは右前胸部に局限し、痛みの性状は鋭く、刺すような痛みであり、また乾性咳嗽が出現した。入院 3 日前、マサチューセッツまで 1 時間半の航空機での移動の間、足の筋痙攣に気づいたが、患者にとって飛行機での移動時にはよく起こることであった。入院日の朝、目覚めはよかったが、胸骨部に突然の鋭い痛みが増大し、胸部の強い圧迫感と一時的な動悸を自覚した。歩行時には、ひどい息切れを自覚し、増大する呼吸困難のため歩くことが困難になった。咳をしたり、笑ったり、くしゃみに伴って胸痛は増大した。午後になって、患者は精査のため別の病院を訪れ、右胸部に深呼吸にて増悪する鋭い痛みを訴えた。患者は胸の痛みを 10 段階の 8 だと伝えた。患者自身は現在のいくつかの症状は以前の胸部の打撲によるものだと考えていた。

診察上、患者は健康状態良好であり、バイタルは血圧 138/82mmHg、心拍数 89bpm、体温 36.8°C、呼吸数 18bpm、SpO₂:98%だった。他の身体所見は正常だった。ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球指数、血清電解質、血糖値、Ca、TP、Alb、T-Bil、ALT、AST は正常だった。他の検査値は table-1 に示す。心電図では洞調律で右軸偏位であった。ナプロキセン（鎮痛・解熱薬）とシクロベンザプリン（骨格筋弛緩薬）が投与され、幾分改善した。

Dr. Brian B. Ghoshhajra: 他院で撮影された正面像と側面像の胸部 Xp では、著明な肺動脈に加え後部から右肺門部にかけて境界不明瞭な腫瘤状の不明瞭像を認めた。造影 CT では主肺動脈および右肺動脈の造影欠損部を認め、右下葉後部にはまだら状で楔状の肺胞性（気腔）不明瞭像を認め、これらの所見は肺塞栓と肺梗塞に一致していた。しかしながら、血栓は近位部では、不整で中心部が増強された、右室あるいは右房まで広がっている陰影欠損部につながっていた。これらは right ventricular sign（心筋症の基礎疾患なしに右室が機能不全を起こすこと）を示していた。

Dr. Turbett: ヘパリンが静脈投与され、退院到着 4 時間後に、血栓溶解療法が考慮され本院に救急搬送された。

入院時、患者は胸膜性の胸痛を訴えたがその日の早いうちに改善した。筋痙攣に対しイブプロフェンが投与されている間、患者は食欲不振を訴え、体重が約 1.5kg 減少した。患

者は入院の約3ヶ月前にクリート(T字型の索止め)で左のふくらはぎに外傷を負っていた。ふくらはぎには小さな紫斑があったが、疼痛や腫脹はなかった。

16年前より以前に、患者は肘のあたりまでのデブリドマンが必要なほどの黄色ブドウ球菌の皮膚感染を患っていた。それにもかかわらず、患者は健康であり、身体的には活動的で、定期的にセミプロフェッショナル的なスポーツにも参加していた。患者は入院日の1週間以上前からイブプロフェンの内服を中止しており、他の内服もしていなかった。既知のアレルギーは認めていない。患者はルームメイトと他の州で暮らしており、教育に携わっていた。飲酒歴は機会飲酒で、タバコや違法薬物の摂取歴はなかった。周囲に病気の人はおらず、最近の入院歴もなかった。母方の祖母がSLE、高血圧、脳卒中、心筋梗塞、深部静脈血栓症の既往があり、父方の祖父は高血圧の既往があった。親・兄弟は健康であった。

診察時、血圧137/93mmHg、心拍86bpm、呼吸数20bpm、経鼻カニューラ(2L/min)で酸素飽和度は98%だった。頸動脈に雑音はなく、頸静脈圧は5cmH₂Oで脈波は正常だった。肺の聴診はわずかに両側で減弱しており、打診上濁音は認めなかったが右肺野の下半分はラ音を伴っていた。心拍数、リズムは不整で、左室伝導は分裂し変位はなく、右室肥大が認められた。聴診ではI音は正常で、II音の肺性分が亢進し、わずかに低音の拡張音が聞かれ、心尖部ではレバイン2度の収縮期雑音が聞かれた。下腿に腫脹、触知可能な腫瘍、静脈瘤、紅斑、圧痛、浮腫は認めなかった。残りの所見は正常だった。

血液検査では、リン、Mg、糖、CK、CKMB、トロポニンT、NT-proBNP、Fib、総ホモシステインは正常だった。その他の検査所見はtable-1に示す通りであった。尿検査ではわずかにアルブミンが検出されたが、その他は正常だった。心電図は78bpm、洞調律で、非特異的心室内伝導遅延、右軸偏位、を認めたが、虚血を示すものはなかった。ヘパリンは静脈内投与が続けられた。入院初日の間は、血清クレアチニン値およびeGFRは正常だった。入院第二日経胸壁心エコーが行われた。

Dr. David M. Dudzinski: エコーでは高度に可動性のある長径約10cmのシダ状で、不整エコー像の腫瘍を認めた。

腫瘍は右房と右室の間で前後に動いており、三尖弁付近に付着している可能性を示していた。心室中隔の位置関係から右室の圧負荷、容量負荷を示しており、心房中隔は左方に拡大していた。右室も中等度に拡大しており、運動性も低下していることから、ある程度の右心負荷が示されるが、左室は正常だった。また僅かな三尖弁逆流を認めたが、他の弁は正常であり、下大静脈に腫瘍は認めず、心エコーによる腫瘍像は静脈血栓に典型的な像ではなかった。

Dr. Turbett: 診断的検査は行われている。

Differential Diagnosis

Dr. Kenneth Rosenfield: 患者は、大きな肺動脈塞栓が示される生来健康で、よく鍛えられた29歳男性で、静脈血栓塞栓症の既知のリスクファクターを有していなかった。この患者の肺塞栓の鑑別診断を考える前に、我々はまず初めにこの患者が突然の血行動態障害や突然死の危険にあるかどうかや緊急の治療介入が必要かどうかを決定するための追加の情報が何であるかを見極める感覚を養う必要がある。

Initial Assessment of A Patient with Pulmonary Embolism

不幸なことに、単一の検査や画像により、肺塞栓が疑われる患者から代償不全におちいる可能性を正確に予測するものはない。こういった理由からこの病院では、広範あるいは亜広範な肺塞栓のそれぞれの症例に対して、臨床経過の予測を立てるために、多職種肺塞栓対策チーム(PERT)で話し合いを行っている。この患者の評価では、我々は患者の病状がどの程度で、塞栓による負荷や相対的な右室機能不全の程度を評価すると同時に患者が差し迫った死の感覚があるかどうかを決定するだろう。また、癌のような基礎疾患があるかどうかもあるだろう。PERTとしては、肺塞栓の結果を予測することは困難なことでありと学んでいる。多くの患者は健康そうに見えるが、実際には極端に状態が悪く、臨床的な直感だけでは臨床医は見落とす可能性がある。特にこの患者のように最初はよく代償されているがその後激しく状態が悪化するような若い患者においてはその可能性がある。肺塞栓の患者は安定している状態から、次の瞬間には死の危険が迫っていたりする可能性がある。

患者の症状（嘔気、頭痛、移動する疼痛）は数週間増悪と寛解を繰り返していたが、これらの症状は、微小塞栓の症状に一致しているのかもしれない。私は、Ping-pong ball と表現される疼痛の発症は大きな物質が肺動脈へ塞栓した時にみられる特徴的な現症だと思う。胸膜性胸痛、咳嗽、労作時呼吸困難は肺梗塞を示唆し、結果的に心肺機能が制限されることとなる。この患者は、バイタルサインは正常範囲内であったが、アスリートにしては脈拍 80-90/分と相対的に頻脈である。同様に、呼吸数 20/分、SpO2 98%（鼻カニューレで酸素 2L/分）も正常とは言い難い。

肺梗塞患者におけるトロポニン値の上昇は、右室心筋の障害を示唆し、Nt-proBNP 値の上昇は右室ストレインを示唆するが、この患者ではともに基準値内であった。他のラボデータも D-dimer 上昇や白血球増多などはなく特異的なものはなかった。右室偏移と著名な P2 成分は患者の右室ストレインの可能性を疑う。そのため右房右室のエコー所見は不可欠である。右心不全は肺塞栓症によって引き起こされる死因の主要因です。そのため、右室機能低下や右室拡大（この患者でみられた）の所見は重要であり、緊急治療を有する目安の手助けとなる。

この患者の場合、胸部 CT angiography にて肺塞栓が確認されたが、塞栓がどの程度の大きさであり肺動脈のどの部分に存在するかを明らかにすることが重要である。また、塞栓が静脈血栓であるのか他の物質によるものなのかどうかとも重要である。

この患者の場合、何か急激に代償不全になるようなリスクがあるのだろうか？彼の血行動態は安定しており、酸素化もまずまず、そしてトロポニン、NT-proBNP は基準値内である。しかし、症状は進行しておりバイタルサインは異常であり、右室負荷があることは確実と思われる。最も大事な所見は再度塞栓を起こしうる大きくて可動性のある mass が心内に存在するという点である。

肺塞栓症の原因

* 静脈血栓

肺塞栓症の最も一般的な原因であり、下腿や骨盤部の深部静脈で血栓が形成され、それが下大静脈→右房→右室→肺動脈へととんでいく。時に、右房や右室で動く血栓が確認され、右室の腱索や弁が引っ張られることもある。

この患者の現症のいくつかは、古典的な深部静脈血栓によるものとは考えにくい。彼は、29歳の健康なアマチュアスポーツ選手であり、大きな既往歴などもなかった。フライト後に下肢にこむらがえりが起こったことがあったが、それはよくあることであり、関連があるかどうかは明確ではない。彼は、静脈血栓の典型的なリスクファクター（座り仕事などの身体的因子、下大静脈や腸骨静脈の狭窄などの解剖学的因子、中心静脈カテーテルや下大静脈フィルター設置などの外的因子、血栓形成傾向・凝固能亢進状態などの生化学的・遺伝的因子）も持ち合わせていない。彼の祖母はループスの既往歴があり、それは静脈血栓塞栓症に関連するが、その他に血栓形成傾向の家族歴はない。また、彼は入院の3か月

前ふくらはぎに怪我を、さらに、仕事中に胸部に軽い外傷を負ったことがあったが、それらが血栓を引き起こすとは考えにくい。

この患者において深部静脈血栓に矛盾する最も特記すべきことは、心内にみられた mass のエコー所見である。サイズが大きく、無定形で葉状の不均一なエコー濃度で可動性があり三尖弁に付着しているようであり、静脈血栓がとんできたものとは非常に考えにくい所見であった。静脈血栓塞栓症ではたいてい、均一でソーセージ様の外見をとることが多い。また、典型的には血栓は右心系の心腔内を占めるというよりはむしろ肺動脈にとぶことが多い。これらの情報より、この患者の場合、肺塞栓の原因は他に考えられる。

* 心内膜炎

この患者は心内膜炎なのだろうか？ 今回の場合、三尖弁に付着した尤贅が心内膜炎に関連するものと考えられる。しかし、mass は心内膜炎でみられるものよりサイズが大きく、また、発熱や発汗などのそれらしい症状もみられず、心内膜炎を示唆する要素はほとんどない。

* 良性心臓腫瘍

肺塞栓がみられる全ての患者において、塞栓が良性腫瘍、原発性心臓腫瘍、転移性心臓腫瘍によって引き起こされる可能性があることを忘れてはならない。良性腫瘍には心臓粘液腫（全心臓腫瘍のうち約 25%）が含まれ、これは心房中隔に接していることが多いが、80%は左房に存在し、右房に存在するものは 20%程しかない。この患者でみられる不均一なエコー濃度は脆弱な粘液腫に一致するが、付着部位が診断にそぐわない。乳頭筋線維弾性腫は弁に出来る腫瘍で最も多いが、インギンチャクのような見た目が一般的でこの患者でみられる mass においても考える。しかし、この患者の mass は線維弾性腫にしてはサイズが大きく、また、発症年齢も若すぎる。脂肪腫や線維腫は一般的に可動性がない。横紋筋腫は小児に最も一般的にみられる。平滑筋腫、血管腫、奇形腫は稀でありこのケースでみられるような葉状のエコー所見は考えにくい。

* 悪性原発心臓腫瘍

悪性原発心臓腫瘍は非常に稀であり、そのうちの大部分が肉腫、ときにリンパ腫である。原発性の肉腫はこの場合考えられうるが、その他の原発性心臓腫瘍は可動性のある腫瘤としては考えにくい。

* 悪性二次性心臓腫瘍

癌のうちいくつかのタイプは心臓に移動し転移巣を形成するが、非常に稀なことである。心に転移する癌として肺癌や乳癌、腎癌、肝癌、副腎癌、胚細胞腫瘍、悪性黒色腫、肉腫、リンパ腫、扁平上皮癌、甲状腺癌などがある。その中でも腎細胞癌や肝細胞癌が最も頻度が高く、これらは下大静脈を経由し心臓や肺動脈に到達する。しかしこの患者の mass は腎静脈や下大静脈に接触していない。胸部の原発腫瘍の中には心臓に直接浸潤するものもある。私は腹部骨盤部 CT と精巣の身体的所見、超音波所見をとることが原発腫瘍を検索するためには必要であると思う。

心臓内 mass の不均一で不整なエコー所見、mass の付着部位、そして患者の全体的な臨床所見を踏まえ、CT angiography と心エコーでみられる大きな心内の mass は静脈血栓によるものではなく転移性心臓腫瘍によるものだと私は考える。繰り返す肺塞栓、肺梗塞、体重減少や血小板減少といった多くの非特異的症候が亜急性に現れたことはこの診断で説明がしうる。

Dr.Eric S.Rosenberg(pathology):

Dr.Dudzinski、あなたがこの患者をはじめに診察した時の印象はどうでしたか？

Dr.Dudzinski :

心エコーをみて、塞栓は血栓によるものではなさそうであると考えた。その代わりに癌を疑った。血小板減少、LDH 上昇はこの診断を支持するものであった。大きな mass と右室ストレーンが明らかになったとき、初めは血栓溶解が考慮されたが、例えその mass が血栓であったとしても大きすぎて血栓溶解は上手くいかなかっただろう。この患者には外科的肺塞栓摘出術が施行された。手術室で、経食道エコーにて上大静脈に侵入する大きくて可動性のある、非常に不整な mass が確認された。

臨床診断

癌転移によって生じた肺塞栓と心内腫瘍

Dr.KENNETH ROSENFELD の診断

癌転移によって生じた肺塞栓・肺梗塞、また癌転移が高い確率で関係する心内腫瘍。

Fig3 心臓、精巣切除標本

Panel A : 心腫瘍の画像。ヒモ状の構造物が絡んで腫瘍を構成している。

Panel B : HE 染色画像。異型核と鮮明な核小体 (矢印)、まれに有糸分裂 (矢印頭) をもった単核細胞。

Panel C : 心腫瘍の免疫組織化学染色画像。ヒト絨毛性ゴナドトロピンに対して強く染色された散在性の細胞。

Panel D : 分割した精巣画像。1cm 大の腫瘍 (矢印)。

Panel E : 精巣腫瘍に対して更に割を加えた画像。

Panel F : HE 染色画像。混合性胚細胞腫瘍。

Panel G : 高倍率画像。混合性胚細胞腫瘍の肉芽成分が観察。

病理学的考察

Dr.James R.Stone : 17cm、4cm、1cm で分割された腫瘍は白く、強固、ヒモ状のものが絡んだ構造で、最大厚さ 1-5 mm であった。(Fig. 3A) 組織学的検査では、腫瘍はそれぞれの細胞から構成されたもので、粘液状の間質に存在していた。細胞は多形性で紡錘形から星状であり、異型核や鮮明な核小体を持っていた。(Fig.3B) 散在して有糸分裂を起こしている細胞も観察できる。三尖弁を分割した組織学的検査では、腫瘍は三尖弁由来ではないのに三尖弁に付属する形で存在していることが分かった。弾性繊維を染める染色において、乳頭筋繊維弾性腫にみられるような弾性組織の芯となる部分は腫瘍中にはみられなかった。

一般に外科的に切除される主な心腫瘍は粘液腫である。本症例における腫瘍は粘液の間質性分を含んでいないが、そのような間質性分は非特異的であり、心腫瘍の多種多様なタイプで観察される。しかし主要な単一細胞、異型核や有

糸分裂の存在は、心臓粘液腫より悪性腫瘍を疑う所見である。心臓粘液腫では多細胞の集合体が見られる。心臓における主要な肉腫も鑑別に挙げなければならないが、心臓の悪性腫瘍は転移によるものが多数である。

Dr.Dudzinski

これらの所見に加えて、心以外の腫瘍を検索するため追加の画像検索が行われた。術後、乳酸脱水素酵素の値は減少したが、ヒト絨毛性ゴナドトロピンは966IU/L（基準値<0.7）にまで上昇し α -フェトプロテインは374ng/ml（基準値<6.1）まで上昇した。頭頸部、胸部、腹部、骨盤部のCTがオーダーされた。術前に施行された陰嚢に対する検査では3つとも陰性であったため、さらに超音波検査がオーダーされた。

Dr.Ghoshhajra

腹部および骨盤部の造影CTでは、大きく不均一な低密度の集積が頸部リンパ節や両側の傍大動脈リンパ節、右腸骨リンパ節にわたって観察された。(Fig.4A) 癌多発転移とリンパ腫の可能性ははより高くなった。というのも、精巣の超音波検査では低エコーの腫瘤がみられ (Fig4B)、原発の癌である疑いが強まった為である。

Dr.Dudzinski

この患者は睾丸摘出術を行った。

Dr.Stone

睾丸は1cm大の腫瘍を含んでおり、実質に強固に癒着していた。(Fig.3D,3E) 組織学的には、精巣腫瘍は混合性胚細胞腫瘍であり (Fig.3F,3G)、そのうち25%が奇形腫、20%が石灰化した胎児性癌、10%が肉腫、退縮し瘢痕組織となった部分が45%であった。

精巣の肉腫を伴う胚細胞性腫瘍の診断を付ける為に、次に心腫瘍の切除標本を観察し精巣腫瘍と同じ性格をもっているかを調べた。心腫瘍中の腫瘍細胞はびまん性にサイトケラチンやビメンチンが含まれていた。心腫瘍中の腫瘍細胞のおよそ20%に胚細胞マーカーであるヒト絨毛性ゴナドトロピンの強い染色作用があった (Fig.3C)。これらの腫瘍細胞ではCD31やCD34といった上皮性マーカー、心臓粘液腫や中皮 (カルレチニン)、造血幹細胞マーカー (白血球共通抗原)、その他の胚細胞マーカー (胎盤型アルカリホスファターゼや α -フェトプロテイン) の反応はみられなかった。その代わりに、デスミンやアクチンなどの平滑筋マーカーとS100や神経特異的なエノラーゼといった神経繊維マーカー

の限局した所見がみられた。電子顕微鏡では、主に線維芽細胞の相違がみられた。心の腫瘍細胞の組織学的また免疫組織学的特徴から、転移性で肉腫を形成する胚細胞腫を示唆し、さらにその所見は精巣腫瘍でも共通してみられる。

肉腫を形成する精巣胚細胞腫の心臓右側への転移は非常に稀であるが、これまで報告された例は存在する。そのような転移があることで、原発性の心肉腫の診断に迷うことがある。

FOLLOW-UP

Dr.Dudzinski

肺塞栓に対する外科的処置から 8 日目、また睾丸摘出術 2 日目、患者は親類の家へ退院した。癌センターにてエトポシド、イフォスファミド、シスプラチンの化学療法が施行された。四ヶ月後、縦隔リンパ節の腫大と後腹膜腫瘍が出現し、後腹膜腫瘍に対して切除術が行われた。腫瘍とリンパ節の病理学的所見は悪性の混合性胚細胞腫瘍に由来する肉腫の転移であることが明らかとなった。その過程に関しては難治性の乳び性腹水によって判別困難であった。

はじめに症例提示されてから 2 年が経った頃、2 箇所外科処置を行った右心房、三尖弁、上部静脈洞において腫瘍が出現した。退院後に撮られたフォローアップでの画像検索では、多数の新たな肺塞栓と右心系の乳頭筋・下大静脈弁に発生する小さな腫瘍が散見された。これらの所見は血栓と思われる。症例提示から 4 年または 4 年半した頃、腹水は改善し元気に日常生活を送り、最近になって結婚した。

解剖学的診断

胚細胞腫瘍による肺塞栓と心内腫瘍