

Case11-2018 : 再発する肺血栓塞栓症と肺動脈瘤をきたした 48 歳女性の症例

Dr. Samir Zaidi (医師) : 静脈血栓症の既往のある 48 歳女性が咳嗽と運動耐性能の低下を主訴に当院の呼吸器科を受診しました。

この患者は今回の受診 15 か月前に、別の病院で、右下肢の深部静脈血栓症と両下肺葉に区域性・亜区域性の肺塞栓症と診断されていました。血液検査で、第 V 因子ライデン変異とプロトロンビン遺伝子変異は陰性と報告され、抗リン脂質抗体、抗カルジオリピン抗体、 $\beta 2$ グリコプロテイン抗体も同様に陰性で、プロテイン S の血中濃度は低いと報告されました。ワーファリン治療が開始されました。治療開始 3 か月後、患者は持続的な咳と労作時呼吸困難があり、再度画像検査が行われました。

Dr. Shaunagh McDermott : この受診の 12 カ月前にその他院で胸部 CT 血管造影検査が行われていました。亜区域動脈を含む、右中・下葉に拡張した葉間肺動脈の領域に肺塞栓症がありました。左下葉の肺動脈に新たな焦点拡張(直径 1.1cm)と、少量の右胸水も認めました。(Fig. 1)

Dr. Zaidi : ワーファリンは中断され、アピキサバンによる治療が開始されました。6 カ月の治療後、追加の画像検査が施行されました。

Dr. McDermott : この受診の 6 カ月前にその他院で胸部 CT 血管造影が施行されました。大きな肺塞栓子により右主肺動脈の末梢側が閉塞しており、以前に指摘された肺塞栓は改善されていませんでした。血栓のある左下葉の肺動脈の拡張に変化はありませんでした。

Dr. Zaidi : 血栓塞栓イベントの追加がアピキサバンの治療中に起こったため、この治療は中止されました。治療用皮下エノキサパリンナトリウムによる治療が開始され、その後、抗第 Xa 因子アッセイの結果が治療範囲内にあると報告されました。4 か月の治療後に再度画像検査を施行しました。

Dr. McDermott : 受診 2 か月前にその他院で胸部 CT 血管造影が施行されました。右主肺動脈は完全に血栓塞栓物質で閉塞していました。以前拡張を指摘された左下葉の血栓のある亜区域動脈だけでなく、複数の領域に梗塞に進展しつつあるコンソリデーションがありました。

Dr. Zaidi : 胸壁心臓超音波検査を施行しました。左室駆出率は 55% で、心房と右室は大きさも機能も正常でした。換気血流スキャンで右肺への血流の完全欠損と左肺底部の複数の楔状欠損がありました。この患者は精査のため、この病院の呼吸器科に紹介されました。

患者は過去3カ月の間に18kgの体重減少がありましたが、発熱、寝汗、喀血、口腔潰瘍、性器潰瘍、発疹、眼痛・充血はありませんでした。結核に暴露した記憶もありませんでした。彼女は甲状腺機能低下症と発作性疾患の既往がありました。治療歴は、皮下エノキサパリンナトリウム、レボチロキサシン、レベチラセタム、フェニトインがありました。患者は、持続的に皮下エノキサパリンナトリウムを使用し、抗Xa因子アッセイの結果は治療域にあると報告されていました。

患者は、ニューイングランド在住で、今回の精査の前年にフロリダを旅行していました。喫煙歴、飲酒歴、違法薬物の使用歴はありませんでした。彼女の母は糖尿病で、肺疾患、肺癌、肺塞栓症、深部静脈血栓症の家族歴はありませんでした。

身体所見では、体温36.9度、血圧は102/62mmHgで左右差なく、脈拍96/分、呼吸数20/分、経皮的酸素分圧96%(ambient air)でした。体重48kg、BMI17.5でした。呼吸様式に問題はありませんでした。両側の肺音は清でした。心音はI音、II音ともに正常で、雑音もありませんでした。橈骨動脈、足背動脈の拍動は正常でした。ばち指や浮腫もありませんでした。その他の身体所見は正常でした。右主肺動脈の塞栓の精査のために、画像検査が行われました。

Dr. McDermott: ガドリニウム造影の前後で胸部MRIが撮影されました。血栓塞栓症と一致する、右主肺動脈末梢側と両区域・亜区域肺動脈のほぼ完全な閉塞がありました。閉塞性の血栓塞栓物質のある領域では、平滑で厚さ2mmの主肺動脈の壁肥厚がありました(Fig.2)。主肺動脈の拡張はなく、右心負荷の所見はありませんでした。左下葉の側底区域の肺動脈に新しく動脈瘤(直径2.4cm)があり、少量の偏心した血栓塞栓物質が含まれていました。右肺に梗塞の拡大があり、周囲に少量の胸水がありました。

Dr. Zaidi: 患者は精査のためにこの病院に入院しました。電解質や血糖値、CBCおよび画像、腎・肝機能は正常でした。抗核抗体、ANCAは陰性で、HIVのタイプ1、2抗体およびタイプ1p24抗原も陰性でした。血液培養では増殖を示しませんでした。スクリーニングで行った、抗トレポネーマ抗体、結核のインターフェロンγ遊離試験は陰性で、ガラクトマンナン抗原(陰性:5.0未満)の血液検査の結果も同様でした。1,3-β-D-グルカンは31pg/ml未満(基準範囲:60未満)、赤血球沈降速度は69mm/h(基準範囲:0-20)、CRPは106pg/l(基準範囲:8未満)でした。両側の静脈超音波検査では、右膝窩静脈に部分的な閉塞性の深部静脈血栓(長さ1.0cm)がありました。

処置が行われ、診断がなされました。

Dr. Harrison W. Farber: この48歳の女性は深部静脈血栓症および肺塞栓と診断されてから15ヶ月間疲労感と労作時呼吸困難が増悪した。これらの症状は慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH)の進行に合致する。

慢性血栓塞栓性肺高血圧症

急性肺塞栓の患者のうちの少数は慢性血栓塞栓性肺高血圧症を有する。肺動脈の血栓塞栓性閉塞は、血管リモデリングおよび肺高血圧症をもたらす血管動脈症の発症に関連する状態である。もし未治療の状態が続くと、右心不全の進行および死につながる可能性がある。慢性血栓塞栓性肺高血圧症はこの患者の症状の進行に合致するが、いくつかの点において診断と合致しない。第一に、肺血管構造の著しい脆弱性と労作時呼吸困難の進行に関わらず、心エコーの所見から右心室と右心房は正常であることから、彼女は臨床的に有意な肺高血圧症を有する可能性は低い。第二に、彼女が処方された抗凝固療法を継続していた場合、凝固障害が併発していないと血栓塞栓性疾患が進行することは普通では無い。第三に18kgの体重減少と赤血球沈降速度およびC反応性タンパク質レベルの上昇を考慮すると、全身性疾患がより可能性が高い。

よって慢性血栓塞栓性肺高血圧症という診断では彼女の臨床症状を説明できないと思われる。CTで肺動脈瘤が指摘されたことはこの患者の症状のユニークな一面であり、我々を診断に導く重要な手がかりとなるだろう。それゆえ、私は肺動脈瘤の存在を中心に鑑別診断を行い、その異常な発見がこの症例の他の特徴を説明するのに役立つかどうかを見極める。

肺動脈瘤

肺動脈瘤は、血管壁の3つの層すべての局所的な拡張であるが、疑似動脈瘤はすべての層を伴わない。肺動脈動脈瘤を疑似動脈瘤から区別することは重要である。なぜなら、一般に疑似動脈瘤がより破綻するリスクが高いからである。

肺動脈瘤はまれであるが、外傷、感染、先天性心疾患、肺癌、肺高血圧症、および全身性炎症性疾患を含む、それらの発症にいくつかの条件に関連する。

この患者には肺動脈瘤を発症させるような、特に肺動脈カテーテル挿入のような、既往はなかった。動脈瘤を引き起こす可能性の高い感染症は梅毒と結核であるが、抗トレポネマ抗体の陰性スクリーニング試験は本質的に晩期の梅毒感染を除外し、陰性のインターフェロン- γ 放出アッセイでは結核は否定的であった。肺動脈系への敗血症性塞栓は肺動脈瘤を引き起こす可能性があるが、発熱なく、血液培養陰性、心エコーにて疣贅なく、この患者において否定的であった。肺動脈瘤は動脈管開存症のような先天性心疾患に関連するが、この患者にそのような既往はない。まれに肺動脈瘤は肺癌に関連する。この患者は3ヶ月間体重減少が続いていたが他の癌の兆候や症状がなく、肺の画像検査でも腫瘍は指摘されていない。肺高血圧症は肺動脈瘤を引き起こすが心エコーにて右心房、右心室共に正常の大きさ、動きでその診断と合致しない。それゆえ肺高血圧症に関連する肺動脈瘤はたいてい長期にわたり存在する重度の疾患でこの患者に初発の疾患である。

全身性炎症性疾患

肺動脈動脈瘤に関連する炎症性疾患はまれであり、高安動脈炎、ベーチェット病およびヒューズ・ストヴィン症候群を含む。高安動脈炎は大血管血管炎であり、高安動脈炎の患者に発症する肺動脈瘤は通常狭窄後部拡張であるため、肺血管狭窄がないこの患者では考えにくい。さらに、この患者は、肺循環外の動脈に関連を有さなかった。高安動脈炎は肺循環のみにしばしば生じることがあるが、一般的には全身性大血管にも影響を及ぼす。

Behçet 病および Hughes-Stovin 症候群

Behçet 病および Hughes-Stovin 症候群は、肺動脈瘤の形成に最も関連のある血管炎である。この二つの疾患は多くの特徴を共有しており、Hughes-Stovin 症候群は Behçet 病から部分的に現れた形態と考えられていて、Hughes-Stovin 症候群は「Behçet 病の血管症状」や「不完全 Behçet 病」と呼ばれている。この患者は、アフタ性口腔潰瘍、性器潰瘍、または眼または皮膚病変のような、Behçet 病の他の臨床症状を有していなかったため、古典的 Behçet 病は考えにくい。私は Hughes-Stovin 症候群が非常にまれな疾患であり、症例報告は 40 例未満であるが、この症例の診断であると考えられる。

Hughes-Stovin 症候群の動脈瘤は、単一または複数であり、片側または両側であり得る。それらは通常、肺動脈および気管支動脈に関与するが、全身循環のどこにでも起こり得る。Hughes-Stovin 症候群には、静脈血栓性静脈炎を特徴とする初期相、大きな肺動脈瘤および気管支動脈瘤の形成を特徴とする第 2 相、および大量の喀血および死につながる動脈瘤破裂を特徴とする第 3 相の 3 つの段階がある。この患者は、第 1 相および第 2 相の疾患の証拠を有していた。Hughes-Stovin 症候群の未治療患者の主要な死因は第 3 相である。この患者は、Hughes-Stovin 症候群において、肺動脈閉塞による虚血に起因する動脈瘤の破裂および気管支への侵食、血栓症をもたらす活動性血管炎、または気管支動脈肥大によって引き起こされ得る喀血はなかった。

Hughes-Stovin 症候群の診断検査はなく、この患者で行われた手術は左肺動脈の動脈瘤の管理に関連していると考えられた。しかしながら、完全に閉塞した右肺動脈は、2 つの複雑な問題を呈した。

第 1 に、心臓出力の大部分は、肺動脈の 1.1cm 拡張と肺動脈の 2.4cm 動脈瘤の両方の部位であった左肺に向いており、流入が増加したことにより圧が上昇し破裂の危険性が高くなった。第 2 に、右肺への血流は本質的になく、左肺への血流が損なわれていたため、左肺への塞栓術中の問題は壊滅的であり得る。

私は、左肺動脈の動脈瘤を管理する前に、右肺への肺循環を再確立するための手術が肺トロンボンド手術であると考えた。

Dr. Meridale Baggett (Medicine) : Dr. Witkin、この患者の肺動脈瘤の管理における最初のアプローチは何だったか？

Dr. Alison S. Witkin : この病院への入院時に、我々は肺動脈瘤の破裂の可能性を最も懸念

した。我々は、即時外科的介入、塞栓形成、および基礎疾患の管理による経過観察を含む、いくつかの治療選択肢を検討した。近位主肺動脈の動脈瘤の場合、一次的な外科的修復が実現可能であり得る。動脈瘤が肺の 1 つの領域に限定されている場合には、葉切除術を行うことができる。しかし、この患者の動脈瘤は一次修復のために遠位であり、左下葉切除術は実施不可能であると考えられた。なぜなら、唯一の残存灌流は左上葉へのものであり右肺への灌流がないためである。この患者の肺動脈瘤の塞栓は、左下葉の完全塞栓術は、肺葉切除術と同様の結果をもたらす。しかし、この患者の動脈瘤の急速な進行を考慮すると、観察だけでは生命を脅かす破裂のリスクがかなり高くなる。

肺トロンボド摘出術で右肺への灌流を回復させ、左肺動脈の動脈瘤の管理を追求することを決定した。

Dr. Harrison W. Farber の診断

Hughes-Stovin 症候群

Dr. Noreen P Kelly: 肺血栓内膜摘出術を始める前に、経食道エコーを行った。動脈内腔を閉塞した右肺動脈近位部にエコー源性の腫瘤を認めた。(ビデオ 1.2 および NEJM.org のこの記事の全文を参照) 心臓エコーでの腫瘤の出現は血栓、腫瘍、疣贅と一致する。患者は心肺バイパスと超低体温循環停止を用いて血栓内膜摘出術を受けた。右肺動脈からプラグ状の物体を摘出し、術中凍結切片を調べたところ、その物体は血栓と一致した。術後の経食道エコーでは右肺動脈近位部に明らかな残存血栓は認めなかった。しかしながら、動脈壁は異常に厚く、潜在的な炎症過程を示唆する所見であった。(図 3) 右肺動脈より生検標本を得た。

Dr. James R. Stone : 生検標本は主に広範囲の慢性炎症に伴う組織化された血栓で構成されていた。(図 4) 血栓中の炎症は主に CD3+ の T リンパ球と CD68+ のマクロファージであった。形質細胞も存在していたが数は少量であった。IgG4+ の形質細胞もあったが非特異的であった。マクロファージの多くはヘモジデリンを含んでいた。標本中には局所的に接着した肺動脈壁があり、T リンパ球とマクロファージの両方を伴う中膜の治癒障害を示していた。特殊染色では微生物は存在せず、活動性の血管炎の確定的な特徴は特定されなかった。このケースで見られた病理学的特徴がベーチェット病や Hughes-Stovin 症候群により一致しているかを考えることは重要である。なぜなら両方の状態が肺血管壁の損傷や炎症によって特徴づけられるからである。ベーチェット病は壊死性血管炎によって特徴づけられ、好中球、リンパ球、マクロファージ、好酸球、形質細胞を含む炎症細胞の混合をしばしば認める。ベーチェット病はさらにリンパ球性血管炎や好中球性白血球破壊性血管炎によっても特徴づけられるかもしれない。ベーチェット病の臨床診断基準を満たさない Hughes-Stovin 症候群の患者は、確実な活動性血管炎がしばしば同定されず、肺動脈への

炎症浸潤は主として泡沫上のヘモジデリンを含むマクロファージを伴うリンパ形質細胞性が典型的である。それゆえ、これらの2つの状態が密接に関連しているように見えるが、それらは別個の存在であるかもしれない。この患者では病理学的特徴は Hughes-Stovin 症候群により一致していた。

Dr. Eli M. Miloslavsky: Hughes-Stovin 症候群の患者に対する治療戦略は Hughes-Stovin 症候群の稀少性とベーチェット病との類似点を考慮して、ベーチェット病のマネジメントにおける経験から派生している。なぜならベーチェット病における血栓と動脈瘤の形成は凝固亢進状態というよりはむしろ炎症によって引き起こされるという大きな証拠があるため、免疫抑制が治療の基礎となる。ベーチェット病における抗凝固薬の役割は不明である。

肺動脈瘤は破裂に起因する罹患率や死亡率が原因で積極的に治療される。この患者はグルココルチコイドとシクロホスファミドの併用で治療された。このレジメンにも関わらず、動脈瘤はサイズが縮小しなかった。ごく最近、いくつかの小規模な症例でベーチェット病による動脈瘤を有する患者に TNF α 阻害の有効性が示された。それゆえ、インフリキシマブがシクロホスファミドの代わりに開始された。

Dr. Witkin: 血栓摘出後、患者は良好に回復した。彼女は術後 10 日目で歩行可能となり、酸素補給の必要もなく自宅に退院した。残念なことに術後の換気血流スキャンで右肺への再灌流は認めなかった。それゆえ左肺動脈の動脈瘤への介入は不可能であった。彼女の呼吸困難と断続的な咳嗽は依然として安定している。患者は手術後 6 週間プレドニゾン治療をし、同時にシクロホスファミドを加えた。しかし、彼女の CRP と赤血球沈降速度は上昇したままであり、胸部 CT で動脈瘤の拡大を認めた。インフリキシマブによる治療後、患者の炎症マーカーは改善し、repeat imaging で動脈瘤のサイズはわずかに縮小した。

解剖学的診断

肺動脈瘤で Hughes-Stovin 症候群が原因として最も可能性が高い。