

Case 33

混乱、発熱、倦怠感、体重減少をきたした 57 歳男性

Joshua A Cohen 医師：57 歳男性が混乱、咳嗽、発熱、意図しない体重減少で病院を受診した。

患者は倦怠感や食欲不振が 7 週前に出現するまでは普段の健康状態であった。4 週間後、乾性咳嗽が出現し体温が最大で 37.6°C まで上昇し、別の病院を受診した。胸部レントゲンでは左下肺野に透過性低下を認めた（図 1）、加えて胸部 CT を造影剤投与なしに行い左下葉にコンソリデーションが明らかになった。患者は別の病院に移されセフジニルとアジスロマイシンの静注が最初に開始された。次の日、レボフロキサシンの経口内服に切り替えられ、その後 6 日間内服し帰宅となった。

退院後も発熱、咳嗽は持続し、患者は別の病院に再入院した。喀痰培養を採取した。レボフロキサシンの治療は中止し、ピペラシリン-タゾバクタムとバンコマイシンが投与された。非経口療法を 2 日間行った後、患者は何らかの症状緩和を認めた。ピペラシリン-タゾバクタムとバンコマイシンは中止し、アモキシリン-クラブラン酸が投与された。患者は 10 日間の抗生剤加療を完遂し、帰宅した。

疲労感、咳嗽、倦怠感は持続した。寝汗や最大で 37.8°C の発熱が毎日起こり、食欲不振は増悪、衰弱は進行し、患者は介助なしに歩くことができなくなった。2 回目の退院の 10 日後（入院の 2 日前）に患者の妻は患者が矛盾し、混乱し、怒り、敵対的になっていることに気づき、また患者が家の周りに不適切に排尿しているのを見つけた。受診日の午後には服を着たままシャワーをしているのを見つけた。緊急医療サービスに電話し、患者は他の病院に搬送された。

受診時、体温は 38.3°C、HR は 111bpm、血圧は 135/73mmHg、呼吸数は 24 回/分、S p O₂ は 94% (room air)。彼は混乱し、適切に答えることができなかった。血液検査ではトロポニン I が 13.4ng/ml（基準値 < 0.04）、乳酸値が 2.4mmol/l (22mg/dL [基準値 0.4-2.0mmol/l: 6-18mg/dl])、白血球数 21800/mm³（基準値 4500-10500）。血液培養を採取した。心電図では洞頻脈、早期心房拍動、下壁 ST 上昇が明らかになった。患者には頻拍があり、傾眠が増したため、気管挿管し、機械換気を行った。バンコマイシン、ピペラシリン-タゾバクタム、シプロフロキサシン、ロラゼパムそしてプロポフォールの静注が投与され、CAG を考慮し当院救急部にへり搬送された。

当院到着時、限られた病歴を妻より聴取した。胸痛、呼吸困難、浮腫、不整脈の症状の報告はなかった。彼は湿疹の病歴を持っていた。彼は投薬を受けておらず、薬のアレルギーはなかった。しかし、彼は蜂に対するアナフィラキシーの既往があった。患者は喫煙し、過去 41 年間毎日 1 箱吸っていた。さらにビールを 8-10 本を毎晩飲み、時々ワインを 2-3 杯飲み、毎日マリファナを吸っていた。からは農夫であり、農家を修復して馬小屋掃除した。彼は羊とヤギを飼い、かつては異国の鳥を飼っていた。癌の家族歴としては彼の姉が

乳がんで42歳に亡くなり、彼の父親は不明癌で彼が40歳の時に亡くなっている。

体温は37.2°C、HRは100bpm、血圧は120/82mmHg、呼吸数18/分、VT500ml、PEEP8cmH₂O、FiO₂ 0.80の設定で機械換気をうけてSpO₂は100%であった。瞳孔は2mmであり反応が遅い。鎮静のレベルが下がったとき、患者は目を開き、自然にしかめっ面になり、従命はなかった。脅かしに反応して瞬きしたり、有害な刺激から逃避したりはなかった。角膜反応は問題なかった。つまさきは両側とも下がっていた。発疹はなかった。残りの検査は正常であった。

リン、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ、グロブリン、リパーゼ、糖化ヘモグロビン、甲状腺刺激ホルモン、および活性化部分トロンボプラスチン時間は正常であった。そのほかの血液データは表1に示している。アセトアミノフェン、エタノール、三環系抗うつ薬、サリチル酸塩の血清試験は陰性であったが、尿毒性スクリーニングはカンナビノイド陽性であった。血液、尿、喀痰培養を採取した。鼻咽頭スワブの核酸検査はインフルエンザウイルスA、Bおよび呼吸系発疹ウイルスは陰性であった。

心電図はサイナスリズムで99bpm、II III aVFで下に凸型のST上昇とPR下降、aVRでややPR上昇、側壁、前壁誘導でサブミリ波の上行傾斜型のST上昇を認めた。(図1B)画像検査を行った。

Melissa C.Price 医師：胸部Xp写真では肺水腫、胸水の徴候がなく、左下葉に斑状の透過性亢進が持続していた。(図2A)造影剤なしの頭部CTで左中大脳動脈の領域で灰白質と白質のやや低吸収で境界不明瞭を認め、急性・亜急性脳梗塞が懸念された。頭蓋内出血の形跡はなかった。胸部・腹部及び骨盤の造影CTで左下葉にコンソリデーションを認め(図2B)前医で4週間前に施行された直近のCTより進行していた。心臓の右側にstrainの証拠はないが、区域性、亜区域性の肺塞栓症に一致する変化が右下葉に存在した。右下葉のくさび型の胸膜化のコンソリデーションは肺梗塞の所見に一致した。新しい両側に少量胸水があった。複数の脾臓及び腎臓のくさび型の低濃染領域は梗塞と一致した。(図2D)

Cohen 医師：患者が救急部にいる間、23秒間のVTエピソードがあった。アスピリンを注腸し、マグネシウムとセフェピムを静注、プロポフォール、生理食塩水とアミオダロンを投与した。カテーテル治療を考慮したが延期した。患者はICUに移され、追加の画像検査をおこなった。

Price 医師：頭頸部MRI、MRAで数多くの両側急性・亜急性脳梗塞(図2E)および小脳半球に散在する点状梗塞が明らかになった。アーチファクト感受性のあるいくつかの散在する焦点は微小出血が疑われた。ToFイメージングは左中脳動脈の上枝遠位枝で線状感受性シグナルと左中脳動脈で流入効果の喪失をみとめ、血栓症を示唆する所見であった。経食道エコー(TTE)を行った。

Danita Y. Sanborn 医師：TTEでLVEF35%、下壁に強く壁運動低下がみられた。攪拌生食投与後に行われた検査では卵円孔開存の証拠はなかった。僧帽弁尖は肉眼的に厚くなっており、軽度・中等度のMRを認めた。少量心膜滲出液が存在した。(図3A)

Cohen 医師：ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン IgM、IgG 抗体、 β 2-グ リコプロテイン IgM、IgG 抗体、抗シトルリン化ペプチド抗体、抗リウマチ抗体は陰性で あった。抗好中球抗体は 1 : 40、1 : 160 の力価で陽性であり、均一なパターンであった。 バンコマイシンとチアミンの静注とドキシサイクリンとアトルバスタチン、オメプラゾー ル、メトプロロールの経腸が投与された。

2 日目、体温は 38.4°C で血液、尿、喀痰培養を繰り返し採取した。SSA、SSB、抗 Jo1 抗体は陰性で、ブルセラとカヘキシア (Q 熱をの起炎菌)、ANCA の IgM、IgG 抗体も同様 に陰性であった。上肢と下肢のエコーで血栓は陰性であった。気管支鏡での肺胞洗浄液 (BAL) では複数の気道で血清分泌物を認めた。BAL 液のグラム染色は白血球または組織 を全く示さなかった。真菌の湿潤調製物、BAL 液の酸染色は陰性であった。これらは *Pneumocystis jiroveci* とインフルエンザウイルス A、B と呼吸系発疹ウイルスの核酸テス トが陰性であったといえる。加えて、BAL 液の直接蛍光抗体テストでアデノウイルス、パ ラインフルエンザウイルス 1、2、3 型テストが陰性だった。診断テストを行った。

鑑別診断

Tomas G. Neilan 医師：もともと健康であった 57 歳男性が数週間にかけて進行し、発熱、 肺浸潤影、心血管機能低下、そして複数の血管床の塞栓を特徴とする疾患にかかった。鑑 別診断に至るうえで、私は複数の血管領域に広がる血栓、塞栓と結びつく条件を考える。 例えば、奇異性塞栓症、抗リン脂質抗体症候群、ヘパリン誘発性血小板減少症、心筋症に 関連する壁血栓症、心房性粘膜炎、急性リウマチ熱、培養陰性感染性心内膜炎、そして非 細菌性血栓性心内膜炎である。

奇異性塞栓症

奇異性塞栓症は静脈血栓が動脈循環への通過により全身性の塞栓症を引き起こす。健常 者でも一般的にみられる卵円孔開存を通じて起こりうる。この患者は入院となり、座りが ちであり、肺炎があり、凝固亢進状態であった可能性がある。これらの特徴は奇異性塞栓 症に一致する。しかし、攪拌生食投与後に行われた心エコーでは、シャントの証拠はなく、 上肢と下肢の超音波でも血栓は陰性であった。奇異性塞栓症は本症例ではふさわしくない が、心エコーは患者が機械的換気を受けているときであり、そのためシャントの発見を強 調するバルサルバ手技がふさわしいものではない可能性があうと気づくべきである。しか し、陽圧換気は右心系の血圧を上げ、右左心房間のシャントを強調する。加えて、患者は TTE を受けたが、TTE はより卵円孔開存を見つけやすくする。最後に患者は上肢の静脈内 に攪拌生食を投与を受けたが、下肢への投与の方が卵円孔開存を見つけるうえでは感受性 がより高い。

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、網状赤血球症、塞栓が特徴である。虚血性脳卒中は弁膜性心疾患によりその場で血栓症や塞栓症となり生じる。この患者はおそらく感染はあった、感染にかかった患者は通常抗リン脂質抗体が陽性に移行する。抗リン脂質抗体症候群は本症例では除外診断である。なぜならたいてい微小血栓症であり巨大な血栓症ではない、そして患者はループスアンチコアグラントが陰性であったためである。しかし、ループスアンチコアグラントの陰性は診断の除外にはならない、なぜなら血栓症ストームになる患者の半分しか抗体を産生し抗リン脂質抗体が陽性になるという報告がされてないからです。

ヘパリン誘発性血小板減少症

ヘパリン誘発性血小板減少症は血小板第4因子とヘパリンの複合体に対する抗体によって引き起こされるプロトロンビン障害である。その症候群が認識されないとき、大血管凝固を引き起こしうる。これは最近入院した血栓症患者であればもっとも考えられます。しかしこの患者はすでに全身性の塞栓症の徴候があったであろう入院時に血小板数は比較的正常であった。注目すべきは以前にヘパリンの暴露がなかったことである。

心筋症に関連する壁在血栓

心筋症に関連する壁在血栓は、左心室血流の停滞の結果であり、広範な全身の塞栓を引き起こす可能性がある。壁在血栓の発生率はおそらく過小評価されており、左心室収縮機能不全の患者の5~8%に発生する。壁在血栓はこの症例ではそれらしくなく、なぜなら、抗凝固療法をしていない場合でさえ、壁在血栓による塞栓症のリスクは約10~15%であり、また、壁在血栓を有する患者は典型的にはEF30%未満であり、この患者は35%であったからである。さらに、TTE上の運動障害の所見はなく、心室機能不全はおそらく最近の発症であった。しかし、この患者で心エコー検査を行うための場所は限られており、左心室血栓を検出するための造影剤によるエコー検査は施行されず、また、心エコー検査は血栓の検出には心臓MRIよりも感度が低い(23%対88%)。

心房粘液腫

心臓内腫瘍がこの患者に全身塞栓症を引き起こす可能性はあるか？心房粘液腫は心臓の最も一般的な原発腫瘍であり、罹患した患者は発熱や広範囲の塞栓形成などの全身症状を呈することがある。しかし、この患者の心エコー検査の所見は粘液腫に典型的な心房中隔に付着したmassの所見はなかった。

感染による全身麻痺

急性リウマチ熱は、連鎖球菌感染の合併症として発症する炎症性疾患である。臨床症状に

は、心炎、弁膜炎、中枢神経系を含む。心筋炎は急性リウマチ熱患者の約40~50%、心膜炎は5~10%に起こる。しかし、この患者は25歳以上であり、リウマチ熱の発生率が低い米国に住んでいた。さらに、咽頭炎や発疹などの連鎖球菌感染に合致する症状を示さず、大部分の連鎖球菌に対して効果があると予想される抗菌薬治療を受けていた。

培養陰性の感染性心内膜炎は、心内膜炎の全体の2~30%を占める。この患者の病歴のいくつかの側面は、それが可能性のある診断であることを示唆している。患者はいくつかの抗菌薬で治療されていた。彼は農場の動物（ブルセラ種またはコクシエラ感染）、土壌および糞（コクシエラ）、ネコ（バルトネラ・ヘンセラ）および鳥類（オウム病クラミジア）に接触していた。彼はまた、慢性的なアルコール使用（*B. quintana*）と、結果として生じる免疫抑制（*cryptococcus*）との潜在的な肝機能障害を有していた。しかし、ブルセラおよびコクシエラに対する抗体の検査は陰性であった。さらに、培養陰性の感染性心内膜炎は、弁の病変が微妙であることと広範囲の塞栓形成や広がりとの間の不一致を考えると、ほとんど起こり得ない診断である。それにもかかわらず、培養陰性の感染性心内膜炎の診断が確立することは非常に困難であるため、これらの感染症を考慮することは重要である。

非細菌性血栓性心内膜炎

非細菌性血栓性心内膜炎はこの患者に全身塞栓を引き起こす可能性があるか？この免疫による現象は、弁尖に形成される脆弱なフィブリン血栓からなる無菌の疣贅の存在を特徴とする。それは、進行癌（衰弱性心内膜炎として知られている）および全身性エリテマトーデス（*Libman-Sacks* 心内膜炎として知られている）の患者において典型的に起こる。しかし、結核、尿毒症および後天性免疫不全症候群のようなほかの慢性的疾患によって複雑になっている可能性もある。非細菌性血栓性心内膜炎はまれな疾患だと考えられており、死後に発見されることが最も多く、その割合は0.9-1.6%である。死後剖検した症例の約50%が肺腺癌または卵巣癌があり、さらに25%が血液癌と関連している。しかし、非細菌性血栓性心内膜炎の頻度は過小評価されている可能性がある。塞栓症状と心内膜炎のないがん患者200人を対象とした研究では、対照群では2%であったのに比較して、19%に疣贅が認められた。

非細菌性血栓性心内膜炎に起因する疣贅は、典型的には脆弱であり、癒着部位での炎症反応が最小限であるため、塞栓形成の傾向が高い。これらは、典型的には弁の接合線（弁尖の合う場所）に沿って見出され、弁組織の破壊には関連していない。疣贅は典型的には小さく（直径1cm未満）、幅広く、不規則な形状をしており、僧帽弁や大動脈弁にできることが多い。右心系の弁を含む非細菌性血栓性心内膜炎の症例はまれである。房室弁の疣贅は一般に心房側に存在するが、半月弁の疣贅は通常心室側に見られる。

非細菌性血栓性心内膜炎の最も一般的な初期症状は神経症状を引き起こす塞栓症状である。この状態における全身塞栓症状の発生率は十分に研究されていないが、14~91%の範囲にあり、肺塞栓はこの状態では、心臓の右側に弁膜病変が明白に存在しないこともあるが、

50%の確率で起こる。非細菌性血栓性心内膜炎の患者は、拡散強調 MRI で広く分布した複数の脳梗塞の所見を有する傾向があるが、単一病変または巣状梗塞はむしろ感染性心内膜炎の主要な症状である。弁機能障害は、非細菌性血栓性心内膜炎の典型的な初期症状ではないことは記憶すべきである。

微妙な弁膜病変と広範な全身塞栓症状との間に顕著な不一致があること、リウマチおよび感染症は否定的であることを考えれば、この患者は非細菌性血栓性心内膜炎である可能性が高いと考える。非細菌性血栓性心内膜炎のほとんどの症例は癌と関連しており、この患者はかなり長い喫煙歴を有していたため、肺癌が基礎疾患である可能性が高いと考える。この診断を確立するために、私は TEE でさらに弁異常を評価することを推奨し、気管支鏡検査で基礎疾患としての肺病変の所見を探すと考えるだろう。

Dr. Tomas G. Neilan's Diagnosis

基礎疾患として癌を有する非細菌性血栓性心膜炎

Diagnostic Studies

Dr. Sanborn: TEE は、僧帽弁の異常をより完全に評価し、ほかの心疾患による塞栓を除外するために行われた。拡散性のエコー物質は、弁の接合線に沿って左心房前面と僧房弁後尖に視覚化された (図 3B および 3C)。この物質は、僧帽弁に幅広く接着しており、動きは最小限であった (動画 1~4、web で参照可能)。僧帽弁逆流は軽度から中等度であり (図 3D)、逆流ジェットは弁尖の中央接合点から生じていた。周囲浸潤または膿瘍は認められなかった。他の弁異常または他の塞栓の原因となるような心疾患は同定されなかった。

見た目、動きのパターン、およびエコー物質の場所に基づいて、鑑別診断には、細菌性心内膜炎、血栓症またはその両方が含まれた。血液培養が陰性で、下層の弁組織が明らかに著しく破壊されていると、細菌性疣贅があるとは考えにくい。

Dr. Athena Chen : 気管支洗浄液の細胞学的評価では、豊富な血液細胞を背景に単一および小さなクラスターと大きな非定型細胞が明らかになった (図 4A)。これらの細胞は、低分化癌の診断的特徴を有していた。つまり、中程度の凝集および類上皮細胞から多形な形態を有し、不規則で高密度かつ、小型で成熟したリンパ球の核の 5~8 倍のサイズの核を持っており、核小体を伴っていた。豊富な泡沫細胞と空胞化した細胞質の存在は、腺癌の分化を示唆していた。

Discussion of Management

Dr. Sanborn: 非細菌性の血栓性心内膜炎の診断がつくと、治療の目的は免疫による弁形成促進を停止させることであるため、基礎疾患の迅速な治療が開始される。血栓塞栓を予防するために全身的な抗凝固療法が推奨されているが、免疫による弁膜沈着を促進するプロセスが修正されるまで、抗凝固療法にもかかわらず新しい疣贅が形成されることが多い。

ワルファリンを受けている、癌に関連した非細菌性血栓性心内膜炎の患者に再発性血栓塞栓症が起こりうるため、通常、抗凝固剤はワルファリンよりも未分画または低分子ヘパリンを使う。

大型の疣贅による負荷にもかかわらず、非細菌性血栓性心内膜炎患者の弁不全の程度は、しばしば重度ではなく、正常範囲（痕跡または軽度）内でさえあり得る。この理由から、外科手術（弁形成術または切除）はほとんど施行されていないが、再発性塞栓形成を予防するか、心不全または重度弁膜症を治療する目的で、リスク・利益率および平均余命を考慮して、好ましい場合には考慮される。

Dr. David M. Dudzinski (Medicine) : コーエン博士、この患者に何が起こったのか教えてください。

Dr. Cohen: 貧血、血小板減少症、急性腎障害、および播種性血管内凝固（DIC）が含まれる。彼の神経症状は悪化し、鎮静の漸減にもかかわらず、彼は痛みに対応せず、意味のあるコミュニケーションもなかった。患者の妻と娘は彼のベッドサイドにおり、彼の活動的なライフスタイルから、彼の終末期の希望に関する以前の会話を思い出した。彼の望みに従って、快適さの基準が定められ、患者は緩和的な抜管後 1 分以内に死亡した。剖検が行われた。

Pathological discussion

Dr. Chen: 剖検では、左肺の胸膜表面に褐色白色結節が明らかであった。肺組織切片の検査では、実質に中心を置く固く充実性の結節が明らかになり、これは原発性肺癌と一致した所見であった。腫大した肺門リンパ節も同定された（図 4B）。顕微鏡検査では、多核巨細胞の集団を有する低分化だが腺形成している腺癌（図 4C）が明らかになった。転移は、複数の肺門および縦隔リンパ節において同定された。免疫組織化学染色により、腫瘍細胞はケラチン 7、TTF1、および NapsinA 陽性であることが明らかとなった（図 4D、4E、4F）。これらの所見は、肺原発の低分化腺癌の診断を支持する。

心臓は軽度拡大し、530g で、僧帽弁の心房側の表面に複数の黄褐色の顆粒状で砕けやすい疣贅を有していた（図 4G）。顕微鏡検査では、疣贅は炎症細胞のないフィブリンで構成され、僧帽弁との境界は明瞭であった（図 4H）。培養陰性および組織の特別染色が陰性であることに関して、この所見は非細菌性血栓性心内膜炎と適合する。血栓は、肺、心臓、脾臓、腎臓、および脳において同定され、その後これらの臓器の梗塞が確認された。腎臓では、フィブリン血栓が糸球体の毛細血管のループに存在し、DIC の臨床診断を支持する所見であった。

Dr. Dudzinski : Dr. Gainor, もしこの患者がこのように早く悪化しなければ、どのような治療を受けられたでしょう。

Dr. Justin F. Gainor: 一般に、非小細胞肺癌の治療は、ステージ分類、組織診断および患者の病状に基づいて選択される。本患者では左下葉に肺腺癌を有していた。この所見は、

米国の病期分類システムによると、StageIV (T4N2M1a) の非小細胞肺癌と一致していた。StageIV の非小細胞肺癌患者では、治療は典型的には、殺細胞性の化学療法、分子標的薬、または免疫療法で構成されており、腫瘍の分子を特定することで選択されている。しかし、この患者は PS も不良であり、症状も重かったため、 **Best supportive care** が治療の選択肢となった。

Anatomical Diagnosis

肺腺癌、非細菌性血栓性心内膜炎を伴う凝固亢進状態