

息を飲む診断

乳癌の局所再発の既往と最近の遠隔放射線治療歴のある 71 歳女性が、新たに労作時の呼吸困難を呈し、この 1 週間で増悪した。彼女の活動能力は、ベースの活動レベルの状態から、わずかな動作（例えば歯を磨くこと）で息切れをきたすまでに急激に低下した。彼女は時々ふらつきを自覚していたが、失神、頭痛、視力の変化、胸痛、動悸、咳嗽、発熱、嘔気、嘔吐、下肢の腫脹はなかった。

労作時の呼吸困難の原因として、心筋虚血やうっ血性心不全などの心疾患、肺炎などの肺疾患、重度の貧血など他の原因が考えられる。癌の既往のある患者では、さらなる可能性として、化学療法誘発性の肺炎や、放射線肺炎、肺へのリンパ節転移、肺塞栓症、悪性胸水、心嚢液貯留、肺転移が挙げられる。

患者には、小葉構造（エストロゲン受容体[ER]陽性、プロゲステロン受容体[PR]陽性、ヒト上皮成長因子受容体 2 [HER2]陰性）を有する右乳房の浸潤性乳管癌の既往があり、15 年前に診断されていた。生殖細胞系の遺伝子検査では、BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, SMAD4, p53 の変異は指摘されませんでした。診断の時点で、患者は右乳房の腫瘍摘出術を受けており、全乳房照射療法（計 5040Gy, 1 回 180Gy で 28 回照射）およびシクロホスファミド、メソトレキセート、フルオロウラシルを用いた補助化学療法を 6 コース施行され、その後アナストロゾールによる治療を 5 年間行った。1 年前、患者の右乳房の皮膚病変と右腋窩リンパ節生検の標本では、再発性の浸潤性乳管癌（grade 2/3）を認め、ER 陰性、PR 陰性、HER2 陰性であった。骨スキャン、CT、心エコーからは転移性腫瘍や心機能低下の所見を認めなかった。患者はシクロホスファミド、ドキシソルビシンによる寛解導入療法を 4 コース（ドキシソルビシンの累積用量：体表面積 1 m²あたり 240mg）施行され、その後週 1 回パクリタキセルによる治療を 12 週間行った。そして、右乳房切除術とリンパ節郭清を受けた。患者はリンパ管浸潤および皮膚リンパ性浸潤を伴う乳房の広範な残存病変を有しており、摘出した 6 か所の腋窩リンパ節の全てに転移した癌腫を認めた。その後、シスプラチンを 30mg/m²で 9 週間投与され、右胸壁への放射線治療を施行された。CT プランニングを用いて、心臓への曝露を最小限に抑えられた。（心臓への平均線量：76Gy）放射線治療はこの報告の 1 ヶ月前に終了した。と同時に、カペシタビンによる治療を開始した。

患者にはアレルギー性鼻炎・不安症の病歴があり、注目に値した。報告時の処方薬にはアシクロビル・ブプロピオン・セチリジン・トラゾドン・ロラゼパムが含まれていた。患者にはコデインとシクロホスファミドにアレルギーがあった。患者は結婚しており、子供と数人の孫をもうけていた。患者は喫煙、飲酒、違法薬物の使用はしていなかった。患者の家族歴として、母方の叔母が乳癌であることが注目された。

患者の最近の癌治療歴からは、様々な鑑別診断が考えられた。化学療法によりウイルス、細菌、ニューモシチスなどその他の感染症の原因となり得る。また、化学療法に起因する貧血により、頻脈や呼吸苦が生じる場合がある。心筋症は、ドキシソルビシンなどのアントラサイクリン系の化学療法でよく知られる副作用である。アントラサイクリン誘発性の心毒性のリスクは用量に比例し、特に累積用量 250mg/m²を超えると増加する。しかしながら、それ以下で中毒症状が起こり得ないという用量はない。ほとんどの症例で、心毒性は化学療法後の最初の 1 年以内に生じるが、数十年後に起こる場合もある。シクロホスファミドは出血性心筋炎の原因となり、カペシタビンは冠血管攣縮や左室機能不全の原因となり得るが、これらの合併症は稀である。シスプラチンなどのアルキル化剤、メソトレキセートなどの代謝拮抗剤、およびタキサンは、心毒性と関連することは稀だが、肺炎の特異的な原因となり得る。特定の治療部位によっては、胸部への放射線治療は、肺炎や、心臓弁膜症、急性・慢性の心膜疾患、急速な粥状硬化、刺激伝導系の疾患、拘束型心筋症によって生じる冠動脈疾患などの遅発性心臓合併症の原因となる。患者に発熱はなく、心拍は 100 回/分、血圧は 121/81mmHg、呼吸数は 15 回/分、鼻カニユ

ーラ 2L 酸素投与下で酸素飽和度 92%であった。患者は深刻な苦痛には陥っていなかったが、歩行時に症候性の息切れが生じた。患者は座位で、頸静脈拍動は胸骨切痕の 9cm 上まで上昇した。心臓の聴診では、規則的な心拍とリズム、正常な I 音、II 音、III/VI 度の全収縮期雑音を聴取した。雑音は吸気時に増強し、左胸骨境界で最も強く聴取した。呼吸音は清であった。腹部は軟で圧痛や膨満感はなく、腫瘤や臓器の腫大もなかった。下腿に浮腫は認めなかった。末梢の脈拍は正常であった。発疹は認めなかった。左側の胸壁に留置されていたカテーテルの周囲には発赤や圧痛を認めなかった。神経学的所見には明らかな異常を認めなかった。

肺の聴診で特記すべき所見が無かったことから、肺炎、胸水、間質性肺炎は考えにくい。頸静脈圧の上昇は、血管内容量の過負荷を意味する。頻脈には、原発性のもの（心筋症を引き起こし、その結果左室機能不全を生じ、過度の容量負荷につながる）の他、非代償性心不全や肺塞栓症に続発する場合があります、いずれも頻呼吸と低酸素血症を説明できる。呼吸による（吸気時の）全収縮期雑音の増強は、三尖弁逆流を示唆している。

臨床検査では Cr 0.82mg/dL (72 μ mol/L)、肝機能は正常範囲内で、NT-proBNP 5841pmol/L (49,500pg/mL) (正常値<106pmol/L [900pg/mL])、トロポニン T 0.09ng/L (正常値<0.01ng/mL)という結果だった。WBC 6420/mm³、Ht 30%、Hb 20.8g/dL、Plt 69,000/mm³であった。1週間前は、WBC 6530/mm³、Ht 32%、Plt 160,000/mm³であった。胸部レントゲンでは、浸潤影、胸水、スリガラス影は伴っておらず、以前のレントゲンと比較してわずかに増大した心陰影を認めた。心電図では、洞性頻脈、低電位、不完全右脚ブロック、V2・V3 誘導で陰性 T 波を認めた。過去の心電図で比較可能なものはなかった。

発症前の Ht 値が現在の値と同等であることから、貧血が急性の呼吸困難の原因だったとは考えにくい。胸部レントゲンと心電図は、呼吸困難の原因が心臓にあることを示している。心電図での右脚ブロックは右室の緊張を伴う肺塞栓を反映している可能性がある。これらの所見と、頻呼吸、頻脈、低酸素血症、活動性の癌患者における高い血栓症のリスクから、肺血管の造影 CT を行うべきと考えられた。

肺血管の造影 CT では、右室前壁に隣接した 5.6cm 大の低吸収の腫瘤を認め、右室流出路まで広がり狭窄を生じていた。右室径と左室径の比は 1 より大きかった。肺塞栓症、肺炎、間質性肺炎を示唆する所見はなかった。しかしながら、7 か月前の CT では認めなかった複数の低吸収結節が、縦郭・腋窩リンパ節腫大は伴わずに、両肺に認められた。右室径と左室径の比が 0.9 より大きい場合、右心系の負荷が示唆される。このことは、腫瘤が血行動態に重要な影響を与えており、検査での右心系の負荷所見を説明している。特に、以前指摘された血栓症のリスクの上昇を考えると、その腫瘤は血栓である可能性がある。新たな肺結節については、腫瘍転移の可能性はより考えられたが、肺塞栓を示している可能性がある。腫瘤の位置は、三尖弁逆流の発生に影響している可能性を示唆している。心機能の画像評価は行われるべきと考えられた。血小板減少による出血の危険性が高まるものの、血栓や塞栓形成の危険性を鑑みると、抗凝固療法を検討する必要がある。抗凝固療法を行う場合、厳重にモニタリングする必要がある。

経胸壁心エコーでは、左室駆出率 50%であった。右室でみられた高エコーを示す腫瘤については、非典型的な軟部組織腫瘤は除外できないものの、その外観は血栓に最も一致していた。右室収縮機能不全の所見が得られ、推定の右室収縮期圧は上昇した (63mmHg)。未分画ヘパリンの投与が開始された。

心エコーでは、右心系の機能低下および右室充満圧上昇を示したが、これらの所見からは、心臓内血栓か腫瘍のいずれかと考えられる腫瘤の性質は分からない。心臓 MRI は、心臓軟部組織の腫瘤の性質を最もよく反映するため、病理学的要因をより明確にするため施行するべきである。ガドリニウム増強パターンや心筋への浸潤の評

価は、腫瘍を血栓と区別するのに役立つ。

心臓 MRI では、右心室内に 5.3 cm x 5.0 cm の陰影を示し、右室流出路で肺動脈弁まで達していた。性質は T1 強調画像では均一、T2 強調画像では不均一であり、ガドリニウムの増強が遅く、不均一な初回通過灌流を示した。左室駆出率は、収縮期の中隔平坦化により 50%とやや減少した。これは右室圧負荷と一致する所見である。不均一性は中心壊死を示唆するため、MRI 所見上は腫瘍が非常に疑わしい。しかしながら、大きな血栓の存在は依然として可能性がある。ER 陰性 PgR 陰性 HER2 陰性の乳癌患者では転移性心臓腫瘍は原発性心臓腫瘍より可能性が高いと考えられる。この時点で、患者は流出路の閉塞の外科的解除を必要であると考えられた。術中組織提出によりその後の治療を導くための病理学的診断を期待した。

右室カテーテル検査は組織診断を得るために検討した。しかしその検査では確定診断に至らなかった。患者は、ウシ心嚢膜パッチを用いて右心室腫瘍の切除と心室中隔と右心室の再建を受けた。オペレコには、右心室の自由壁から発生した腫瘍が記載された。組織学的評価により、壊死領域を有する高悪性度の未分化型紡錘細胞肉腫が明らかになった (図 3)。腫瘍は切除の周辺部に存在した。

組織学的特徴は未分類肉腫であり、これは形態学的または免疫組織化学的に血管肉腫や内膜肉腫のようなタイプの分化型が存在していないことを意味する。心臓の照射は左乳房の癌でより一般的ですが、以前の胸壁の照射に関連して MYC タンパク質の過剰発現を伴う MDM2 と CDK4 の発現の欠如は、放射線関連肉腫を示唆している。ただし、これを診断する手立てはない。このような腫瘍は通常、直接放射線照射野内で発生するが、隣接して発生する可能性もある。

心臓腫瘍が放射線被曝によって引き起こされるかどうかにかかわらず、予後は不良である。心臓肉腫の治療における化学療法と放射線療法の役割は苦言を呈されており、これらの治療は通常、全生存期間の改善とは関連がない。放射線に関連した癌に対する再照射の使用は稀である。姑息的減量手術を行うこともあるが、症状の軽減は一時的であることが多い。

患者は、軽労作での呼吸困難感が遷延した。3 週間後の MRI では、右心室の腫瘍の再発、右心室流出路の小結節、左心外膜領域の新規腫瘍、肺の進行性転移、および右副腎および肝臓に新規転移が認められた。病勢進行と以前に受けた治療の侵襲性を考慮して、患者は在宅ホスピスを選び、数週間後に息を引き取った。

コメント

心肺症状は、癌罹患患者によく見られ、がんまたはその治療によって引き起こされることがあります。凝固亢進状態、化学療法、および血栓の病巣となり得る留置カテーテルのために、肺塞栓症等の血栓性合併症が一般的である。転移性疾患は、進行がんの患者の心肺症状にも寄与する可能性がある。化学療法や放射線治療により心肺症状が発症する可能性もある。呼吸困難を呈するがん患者では、経験的な抗凝固療法がしばしば考慮されるが、血小板減少があり出血リスクが高かったこの患者のようにリスクベネフィット比は慎重に評価されなければならない。

この症例は、心臓腫瘍の評価において複数種類の MRI 使用を強調している。患者の病歴とともに、MRI および腫瘍位置の特定は、しばしば生検前に可能性のある診断を確立するのに役立つ。あるいは少なくとも、今回の症例のように、血栓ではなく癌の存在の可能性を気づかせてくれる。心エコー検査は一般に初期評価には好ましいが、所見は特定の組織に限られる。心臓 MRI は、心臓の腫瘍の形態学的特徴、構造、および灌流をよりよく特徴付けることができる。コントラスト強調による心臓 MRI は、特に、腫瘍と血栓を区別するのに役立つ。本症例でも不均一性は壊死を示唆し、癌と一致していた。

心臓病変は通常複数の転移があり、疾患の負担が大きい患者に起こり、隣接する筋膜平面への直接浸潤、血行性転移、またはリンパ節転移の結果として起こり得る。ある剖検研究では、既知のがん患者の 9%に心臓転移が報

告されている。乳がんは、他のがんよりも高い割合の心臓転移を伴う。別の剖検研究では、心臓転移は乳がんのある患者の 15.5%に認められたという報告もある。転移の約 3分の2が心膜内に認められた。

対照的に、原発性心臓腫瘍は極めてまれで、全腫瘍の 0.02%未満である。これらの腫瘍の約 75%は良性で、ほとんどの場合、心房粘液腫または線維芽細胞腫である。最も一般的な心臓肉腫は血管肉腫と内膜型または未分化型肉腫である。ほとんどの未分化型肉腫は、MDM2 の増幅とそれに対応する MDM2 および CDK4 のタンパク質発現を示す。この患者の場合、MDM2 および CDK4 の腫瘍発現は見られず、MDM2 の増幅は検出されなかった。血管肉腫は右心系から発生する傾向があるが、他の心臓肉腫は通常左心系から発生する。粘液腫の大部分は左心房から発生し、心房中隔に付着している。したがって、右心系に非血栓性の心臓塊があると、悪性腫瘍の懸念が高まる。

放射線関連肉腫は全肉腫の 5%未満を占め、他の形態の肉腫と同様に一般に予後不良であると考えられている。放射線関連肉腫の最も一般的な組織型は血管肉腫と未分化型肉腫である。ほとんどの放射線関連血管肉腫と一部の放射線関連未分化型肉腫は MYC 増幅を示す（この場合には見られない）。放射線非関連性肉腫では MYC 増幅は見られない。

もし患者が放射線治療前には肉腫が発生しておらず放射線治療を受けたあと照射された領域内またはその近傍に腫瘍が発生し肉腫が原発巣と組織学的に異なる場合には、放射線が肉腫と関連していると考えられる。

放射線関連肉腫は通常、放射線療法の数年後に発症する。乳がん罹患率と乳がん治療後の予後の良さから、乳がん放射線治療は放射線関連肉腫の最も一般的な原因である。

原発性心臓肉腫の治療は解剖学的な位置によって異なる。右心系の肉腫はしばしば大きく浸潤性で、多くの場合肺に早期転移します。左心系肉腫は粘液腫と最初に誤診されることが多く、これはしばしば左心房に増殖し、循環路閉塞と心不全を引き起こす。原発性肺動脈肉腫および内膜肉腫は、肺動脈の閉塞および右心機能不全を伴って現れることがあり、肺塞栓症と間違えられることがある。切除しなければ、1年死亡率は約 90%であるが、切除しても予後は悪い。ある研究では、1年死亡率は 35%で、別の研究では、生存期間中央値は手術後 15 ヶ月であった。切除後の補助化学療法の使用は物議を醸しているが、心臓肉腫の術後管理に関連するデータは利用可能である。

本症例の場合、癌に対する根本的な遺伝的素因の可能性を考慮しなければならなかった。特に Li-Fraumeni 症候群は、TP53 の突然変異によって引き起こされる遺伝性症候群であり、一般的に閉経前乳がん、骨肉腫、軟部肉腫などの早期発症がんの集団によって特徴付けられる。この患者の p53 突然変異の検査はこの症候群をルールアウトできる。

この症例は、心肺症状を呈するがん患者では、根本的な疾患だけでなく、受ける治療の潜在的な二次的影響についても慎重に検討することが重要であることを強調している。