

A rapid change in pressure

74歳の女性は、6週間にわたる増悪する労作時の呼吸困難を認めました。症状出現の8週間前、彼女はイタリアを旅行し、1日に4マイルまで歩いていました。彼女が米国に戻った後、労作時の増悪する呼吸困難が進行していました。また、過去6か月間の乾性咳嗽、疲労、食欲不振、および9kgの体重減少を認めました。彼女には、発熱、悪寒、寝汗、咯血、喘鳴、胸痛、動悸、呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、下肢の腫脹、腹痛、吐き気、嘔吐、血便はありませんでした。この症状の4週間前に、彼女は別病院の救急外来を受診し、そこで画像検査が行われました。胸部X線検査では肺炎は認めず、下肢静脈エコーでは深部静脈血栓症は認められませんでした。プレドニゾンとアジスロマイシンを5日間処方されました。しかし、彼女の症状は悪化し続け、安静時に呼吸困難を認め始めました。

呼吸困難には幅広い鑑別診断があり、肺疾患（例、感染症、閉塞性または拘束性肺障害、または胸膜疾患）、肺血管の疾患（例、肺高血圧または肺塞栓症）、心疾患（例、うっ血性心不全、心筋虚血、不整脈、または心嚢液貯留）、血液疾患（例、重度の貧血）、または代謝性疾患（例、酸塩基障害または酸化性ミオパシー）。患者の最近の旅行歴から肺塞栓症懸念されるため、下肢静脈エコーでは否定されましたが、胸部造影CTで追求すべきです。起坐呼吸や発作性夜間呼吸困難、および下肢の浮腫がないため、心不全は関連しないようにみえます。間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、肺高血圧などの慢性進行性経過を考慮する必要があります。意図しない体重減少は、悪性腫瘍も考えられます。この年齢層の女性の間で最も一般的ながんは、乳がん、結腸がん、肺がんです。特に結腸癌は、呼吸困難を引き起こす進行性貧血を引き起こす可能性があります。

患者には、咳喘息（乾性咳嗽として現れる反応性気道疾患）、高血圧、および高脂血症の既往がありました。彼女の薬には吸入アルブテロール、アムロジピン、吸入器を介して投与されるブデソニド・ホルモテロール、およびロバスタチンが含まれていました。彼女は15年間の喫煙歴がありましたが、40年前に完全に禁煙していました。彼女の家族歴は、父親の結腸がんと70歳の母親の原因不明の肺高血圧があります。自己免疫疾患の家族歴はありませんでした。

咳に関連した喘息の診断がいつどのように行われたかを知ることは有益でしょう。喘息の新しい診断は40歳以降は珍しく、咳に起因する喘息は診断が特に難しい場合があります。過去の喫煙歴を考えると、彼女はCOPDなどの代替慢性肺疾患に罹患している可能性があります。意図しない体重減少に加えて結腸がんの家族歴も悪性腫瘍を示唆しています。患者が年齢に応じたがん検診を受けたかどうかを知ることは有益でしょう。最後に、患者の母の肺高血圧症の病歴は、BMP2（エンコード骨形成タンパク質受容体2型）、ACVRL1

(アクチビン受容体様キナーゼ 1 をコードする)、または他の遺伝子の生殖細胞変異のような遺伝性の肺動脈高血圧症を考えるが、このような遺伝性疾患がこの年齢で初めて現れることはまれです。

身体検査では、彼女の体温は 37° C、血圧は 113/69 mm Hg、脈拍数は毎分 108 回、呼吸数は毎分 24 回、酸素飽和度は 88%(room air)、BMI 23.5 でした。粘膜は湿っていて、鼻咽頭と中咽頭には潰瘍や滲出液はありませんでした。頸静脈圧は 6 cmH₂O と推定されました。心臓検査では、頻脈、P2 (II 音の肺の成分) 増強と、心雑音のない整のリズムでした。補助筋を使用しない頻呼吸が認められた。両側肺の基部に吸気時 crackles がありました。喘鳴や ronchi はありませんでした。腕、手、脚、足のばち状指やチアノーゼ、浮腫は認められませんでした。

患者には頻脈、頻呼吸、低酸素血症があり、これらは呼吸困難を示唆しています。著名な P2 増強は肺高血圧症を示唆しています。しかし、僧帽弁または大動脈弁逆流などの目立たない A2 (II 音の大動脈成分) の原因を除外することが重要です。通常頸静脈圧は、うっ血性心不全に起因する体積の過負荷を起こしにくくします。したがって、両側の吸気時 crackles は、無気肺または肺泡または間質の気道疾患が原因である可能性が最も高くなります。

血液検査はすべて正常範囲内でした。患者が周囲の空気を呼吸している間に行われた動脈血ガス分析の結果は、肺泡動脈勾配の計算値について、pH 7.51、pCO₂ 30 mm Hg、および pO₂ 61 mm Hg でした。51.2 mm Hg (患者の年齢に基づいて、予想される勾配は約 23 mm Hg です)。Dダイマーは 1392 ng/ml (正常 < 500 ng/ml) でした。心電図は III、aVF、V₁、V₂、および V₃ に T 波反転を伴う洞性頻脈を示しました。入院の 3 日前に行われた肺機能の検査は、肺活量測定と肺容量で正常な結果を示しましたが、一酸化炭素の拡散能力はわずかに減少しました。

患者が休んでいるときに血液ガスが測定されました。したがって、肺泡動脈勾配の上昇は、肺泡虚脱、肺泡充満、または間質性線維症や肺高血圧などのガス交換を損なう間質性または血管性変化の結果である可能性がある換気・灌流ミスマッチまたは肺内シャントを示唆しています。血液ガス測定では、急性呼吸性アルカローシスが示されており、これは短期間 (おそらく数日) にわたって過換気が存在していることを示しています。Dダイマーの上昇は非特異的であり、それは静脈血栓塞栓症の可能性を示します。ただし、高い D-dimer は、癌、うっ血性心不全、または感染症などの他の状態でも見られる場合があります。右側の前胸部および下部のリードにおける T 波の反転は、虚血、右心負荷、および代謝異常や他の疾患でも見られます。肺活量測定および正常な肺容量の正常な結果を伴う右前胸部

および下側の T 波反転、sinus の頻拍、および一酸化炭素の拡散能力の低下の組み合わせは、急性肺塞栓症またはほかの原因による肺高血圧症と関連する右心負荷と一致する可能性があります。鑑別診断は依然として広いが、急性症状を考えると、肺塞栓症が最も可能性の高い診断である。肺動脈性肺高血圧症および間質性肺疾患も可能性があり、さらなる胸部肺血管造影 CT や経胸壁心エコーなどさらなる画像検査が必要となります。

肺血管造影 CT では、肺塞栓症が認めなかった。軽度の両側肺底部の無気肺、右心室の拡大、および椎体内の多発性硬化病変が認められました (図 1A および 1B)。経胸壁心エコーでは、左心室駆出率 70%、中等度の収縮機能低下を伴う右心室の中程度の拡張と右心室収縮期圧を計算するために不十分な TR があり、心嚢液貯留は認めませんでした。

心エコーでみとめた正常な左心室機能を伴う右心負荷は、特発性肺動脈高血圧症または慢性血栓塞栓性肺高血圧症などの肺高血圧症の前毛細血管または毛細血管の原因を示唆しています。椎体の多発性硬化病変は、転移性癌を示唆し、これは、静脈血栓塞栓症の主要な危険因子であり、肺腫瘍血栓性微小血管症(PTTM)と呼ばれるまれな状態と関連する可能性があります。慢性血栓塞栓性肺高血圧症では、肺血管造影 CT は非常に高い特異性を持ちますが、小さな血管の閉塞を見逃す可能性があるため、中程度の感度しかありません。同様に、肺腫瘍血栓性微小血管障症(PTTM)では、腫瘍微小塞栓は小さな末梢亜区域血管に留まるため、CT 肺血管造影では肺塞栓が見られないことがよくあります。したがって、この場合は換気・灌流シンチグラフィを実施する必要があります。肺動脈高血圧症の重症度を判断し、標的療法をガイドするために、心臓の右側のカテーテル法も実行する必要があります。この時点では、慢性血栓塞栓性肺高血圧症と肺腫瘍血栓性微小血管障害は、さらなる評価なしでは区別できません。肺動脈カテーテルがくさびの位置にあるときに吸引された血液の細胞学的検査により、肺腫瘍血栓性微小血管障害の診断を確認できる可能性があります。偽陰性の結果が生じる可能性があります。

換気血流シンチグラフィでは、換気血流ミスマッチ領域が複数示された。これは肺塞栓症の可能性が高いことを示唆している (図 1C)。心臓の右心カテーテルでは、15 mm Hg の右心房圧 (正常値: ≤ 5)、19 mm Hg の右心室拡張期圧 (正常範囲: 0~5)、47 mm Hg の平均肺動脈圧 (正常値: ≤ 20) を示した。肺動脈楔入圧 9 mm Hg (正常値: < 15)、肺血管抵抗 1050 $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ (正常値: < 250)、心拍出量は 3.11 L/分 (基準値: 4~8) で、吸入された一酸化窒素に対する反応はなかった。肺動脈カテーテルが肺動脈楔入部にあるときに得られた血液サンプルの細胞学的検査では、悪性細胞の証拠は示されなかった。PET-CT では、胸部、腹部、骨盤の複数のリンパ節、左副腎、胆嚢底部における複数の散乱性硬化性骨病変に対する 18 F-フルオロデオキシグルコース (FDG) の取り込みを示した。(図 1D)。

20 mm Hg を超える平均肺動脈圧であるが肺動脈楔入圧が正常であることから、肺血管系内の抵抗増加が考えられる。これは、最も一般的には前毛細血管性肺高血圧症を示すが、肺毛細血管腫や肺静脈閉塞性疾患といった肺毛細血管や肺細静脈等の特定の障害でも見られる。対照的に、左心室機能不全または線維化縦隔炎に起因する肺高血圧症は、肺毛細血管楔入圧の上昇に関連している。換気血流シンチグラフィは複数領域の肺の異常灌流を示したが、PET-CT の広範囲に転移した疾患を考えると、血栓塞栓性疾患、特に肺腫瘍血栓性微小血管症が強く考えられる。乳房、肺、甲状腺、腎臓の癌は一般的に骨に転移するが、胆嚢基底部分での異常な FDG の取り込みは胆管がんを示唆する。基礎疾患の治療が基本であるため、椎骨硬化病変または副腎の転移の生検が次の診断検査になる。

組織診断が得られるか経験的薬学療法が開始される前に、進行性低酸素血症が発生し、ニーザルハイフローから 100% の酸素が投与された。グルココルチコイド、ヘパリンの静脈内投与、エポプロステノール吸入、続いてトレプロスチニルが静脈投与されたが、効果はなかった。患者の家族と話し合った後、蘇生禁止・挿管禁止となった。低酸素血症は悪化し、最終的に心停止となり死に至った。剖検により、脊椎・リンパ節・左副腎・胆嚢底部・胆道系に複数の腫瘍沈着物が認められた (図 3)。顕微鏡検査により、胆嚢または嚢胞内の原発腫瘍による転移性低分化腺癌が確認された (図 3C)。最も注目すべきは、悪性細胞の凝集体および再疎通されたフィブリン血栓からなるびまん性腫瘍微小塞栓が両方の肺血管全体に存在し、肺腫瘍血栓性微小血管症と診断されたことだ(図 3A)。

肺腫瘍血栓性微小血管症は致命的だ。根底にあるがんを標的とした化学療法を除いて、特定の治療法はない。今回の場合、この病気は急速に進行するため救命は不可能であった。

解説

肺血管系の腫瘍微小塞栓によって引き起こされる肺性心 (基礎となる肺疾患に起因する右心不全) を伴う急速進行性の肺高血圧症は、早期に特定することが難しく非常にまれである。この病気はしばしば劇症であり、本症例患者でみられたように予後は非常に悪い。症例報告および小規模症例シリーズに示されているように、肺腫瘍血栓性微小血管症の患者は通常、労作時および低酸素血症時に呼吸困難を呈し、3 週間から 6 ヶ月にわたって発症する。発症から死亡までの平均時間は 1 か月である。組織学的に、本疾患は線維内膜増殖に関連する腫瘍微小塞栓が特徴的であり、肺血管を徐々に閉塞し肺血管抵抗の増加をもたらす。血管・リンパ管を介して広がり、胸管を介して静脈系に入ると考えられている。癌細胞の付着は内皮損傷を引き起こすとされており、組織因子の発現と放出のために凝固カスケードが活性化される。腫瘍細胞は、血管内皮成長因子 (VEGF)、血小板由来成長因子、

オステオポンチンなどのサイトカインも発現し、マクロファージの動員と線維内膜の増殖をもたらす。このプロセスは、亜急性肺高血圧症と右心不全といった進行性の管腔狭窄を引き起こす。(図 4)。小規模な剖検シリーズでは、患者の 70%が亜急性肺高血圧症を示唆する肺動脈の内側肥大を有し、45%が右心室肥大および拡張を有していた。

肺腫瘍血栓性微小血管症の診断は、この疾患の希少性とそれに関連する非特異的な初期所見により困難である。心電図検査では右心負荷を示す場合がある。肺機能の検査により一酸化炭素の拡散能力が低下するが肺容積は比較的正常で、肺活量測定の結果は正常と示される場合がある。検査室分析により、微小血管障害性溶血性貧血と播種性血管内凝固が明らかになる場合がある。通常、心エコーでは右心負荷を認め、右心カテーテルでは平均肺動脈圧上昇 (> 20 mm Hg) と正常な肺動脈楔入圧を認める (< 15 mm Hg)。肺腫瘍血栓性微小血管症の診断は肺動脈カテーテルからの吸引血液の細胞学的検査に基づいて行うことができるが、偽陰性が発生する可能性がある(小さなケースシリーズで最大 80~88%の感度が報告された) PET-CT では代謝が活発な転移性疾患の部位を示すが、小血管の腫瘍細胞は急速に増殖していないため肺での拡散代謝活性は通常見られない。

急速進行性で致命的な経過をとるため、これまで肺腫瘍血栓性微小血管症は転移性疾患患者の死後診断であった。既知の転移性がん患者の剖検では有病率は約 1~3%であり、これは臨床的に診断不足である可能性を示唆している。最も一般的には腺がん、特に胃がんに関連している。胃がん患者の 16~27% (より一般的には粘液性、印環、および低分化サブタイプ) の剖検で同定された。その他の関連がんには、卵巣明細胞がんと尿路上皮がん及び乳腺・肺・胆嚢の腺がん等が含まれる。

生前に肺腫瘍血栓性微小血管症と診断されたまれなケースでは、肺高血圧症の治療に対して肺血管拡張薬による支持療法を行い、原疾患である癌に対して標的化学療法を行うが、ほとんどの患者は最終的に転移がんで死亡する。原疾患の癌において、多くの患者は診断時に化学療法を受けることができるほど十分なパフォーマンスステータスではない。症例報告では、チロシンキナーゼ阻害薬 (イマチニブ) とエンドセリン受容体拮抗薬 (例、ボセンタンまたはアンブリセタン) の組み合わせ、またはデキサメタゾン・ワルファリン・アスピリンを組み合わせた化学療法で治療された胃癌患者の生存期間は 6~12 ヶ月であると報告されている。別の症例報告では、結腸直腸癌に罹患し、VEGF 阻害剤であるベバシズマブとイマチニブ、ボセンタン、およびタダラフィルの併用で治療された患者の 12 ヶ月生存が報告されている。

本症例では、特に悪性疾患既往のない患者における、肺腫瘍血栓性微小血管症の診断と管理の困難さを示している。肺静脈血栓塞栓症の症状を呈するが肺血管造影では陰性の結果

を示す転移癌患者では、肺腫瘍血栓性微小血管障害の診断を考慮し、換気血流シンチグラフィを施行する必要がある。診断が下されたならば、予後が非常に悪いことを考慮して初期での緩和的集中治療を検討する必要がある。