



症例報告

間質性肺炎急性増悪の治療中に急性心筋梗塞などの 複数の血栓症を発症した非細菌性血栓性心内膜炎の一部検例

山 本 航 平^{1)*}, 長谷川 功¹⁾, 玉 垣 詩 穂^{2)**}, 塩 原 正 規^{3)***}
馬 場 正 道³⁾, 菅 佳 史¹⁾, 狩 野 友花里^{1)****}

1) 済生会滋賀県病院 呼吸器内科

2) 済生会滋賀県病院 循環器内科

3) 済生会滋賀県病院 病理診断科

※現 京都第一赤十字病院 呼吸器内科

※※現 岡本記念病院 循環器内科

※※※現 大阪公立大学大学院医学研究科 診断病理・病理病態学

※※※※現 京都第二赤十字病院 呼吸器内科

要 旨

症例は86歳、男性。呼吸困難と右手の脱力を主訴に受診した。胸部CT画像では左上葉肺癌と間質性肺炎の急性増悪を示唆する所見であったため、ステロイドで治療を行った。治療中に急性心筋梗塞を発症し、経皮的カテーテルインターベンションを行った。同時に下肢虚血や急性腎障害を合併したためヘパリンやアピキサバンで抗凝固療法を行ったが、最終的にびまん性肺胞出血で死亡した。病理解剖学的には肺癌に合併する非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE) および冠動脈塞栓症と診断した。受診理由となった右手の脱力や下肢虚血、急性腎障害もNBTEによる塞栓症状であったと考えられたが生前に診断することができなかった。NBTEに合併する悪性腫瘍として肺癌が最多である。肺癌を持つ患者で複数の血栓症を同時発症した場合には塞栓源としてNBTEを考慮する必要がある。

はじめに

非細菌性血栓性心内膜炎(non-bacterial thrombotic endocarditis; NBTE)は細菌感染が関与しない心内膜炎であり大動脈弁や僧帽弁に血栓を生じるもので75%の症例で悪性腫瘍が関与する¹⁾。感染性心内膜炎による疣贅よりも小さく、心雑音を欠くことが多いため生前に診断することはしばしば困難である²⁾。我々は急性心筋梗塞などの複数の血栓症を発症し剖検によって診断したNBTEの症例を経験したので報告する。

症 例

症 例：86歳、男性。

主 訴：呼吸困難，右手の脱力。

既往歴：脳梗塞（30年前），慢性閉塞性肺疾患，慢性腎臓病，脂質異常症，前立腺癌。

アレルギー：なし。

内服薬：アトルバスタチン，アマンタジン塩酸塩，イコサペント酸エチル，イブジラスト，トコフェロールニコチン酸エステル。

喫煙歴：60本／日×50年間，70歳で禁煙。

現病歴：半年ほど前より労作時呼吸困難を自覚し

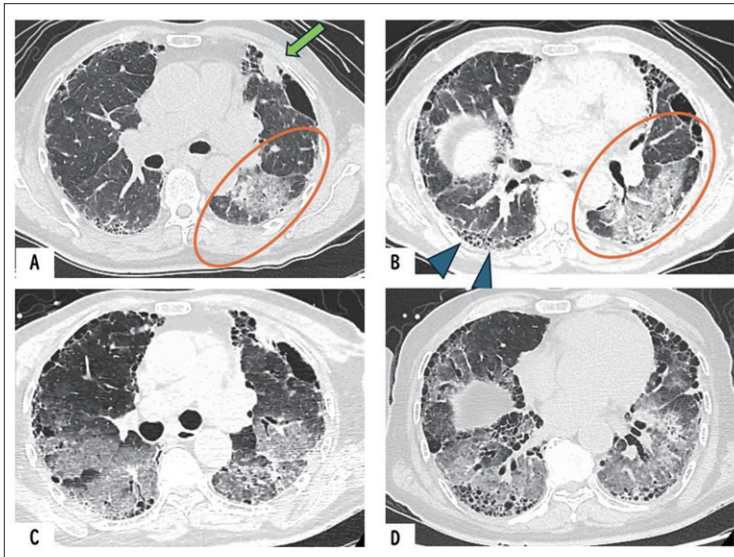


図1 胸部CT画像

A, B: すりガラス影(囲い)や蜂巣肺(青三角)を認め、間質性肺炎急性増悪を疑う。
左上葉に肺癌を疑う結節(緑矢印)。
C, D: 両側背側に優位にすりガラス影が増悪。

ていたが、近医で慢性閉塞性肺疾患によるものと考えられ、経過観察されていた。昼頃に労作時の呼吸困難を自覚したが自然軽快した。夕食中に突然右手の脱力感を自覚したが10分ほどで自然軽快した。脱力感について近医に電話相談し、脳梗塞の疑いがあるため救急受診した。

初診時現症：身長155cm、体重46.9kg、血圧190/99 mmHg、脈拍83/分 整、体温38.2℃、SpO₂ 96% (鼻カニュラ 1L/分)、呼吸数26/分。胸部：背側に fine crackle を聴取する。心音は正常であった。腹部：平坦、軟で、肝・脾は触知しない。右手の脱力は自然に軽快し麻痺症状を認めない。眼位正中、眼球運動障害なし。顔面麻痺・感覚障害なし。両上下肢に粗大な麻痺や感覚障害なし。

入院後経過：来院時に右手の脱力は改善しており、神経内科医による診察でも神経学的所見に異常を認めなかった。頭部CTで急性期脳梗塞を示唆する所見はなかったため脳梗塞は否定的と考え、頭部MRIは撮影しなかった。入院時の胸部CT画像を図1A, Bに示す。両側肺底部優位、胸膜下優位に網状影や牽引性気管支拡張、蜂巣肺を認め通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) のパターンを背景に左下葉に新規のすりガラス影があり間質性肺炎の急性増悪を疑う所見であった。左上葉に最大径2 cm大の結節があり、同

側肺門や縦隔リンパ節腫大も認め、原発性肺癌とリンパ節転移が疑われた。抗核抗体やANCA、抗ARS抗体などの膠原病マーカーは全て陰性で特発性肺線維症を背景にした間質性肺炎急性増悪と診断した。右手の脱力は呼吸不全に伴う症状の一部と考えた。プレドニゾロン50mg (≒1mg/kg) の経口投与で治療を開始後、呼吸状態は改善傾向となり、胸部X線写真でも浸潤影は消退傾向であった。その後、Day9の午前2時頃に突然、胸部絞扼感を自覚し、心電図でT波増高と新規の右脚ブロックを認めたため (図2A)、急性心筋梗塞を疑い循環器内科に相談した。ヘパリン3000単位を投与後、緊急冠動脈造影検査を行い、#7に99%の狭窄と#9に100%の閉塞を認めた (図2C)。血栓を可及的に吸引し、速やかに再開通が得られた (図2D)。胸部絞扼感の症状は消失し、バイタルサインは安定した。検査後に集中治療室に入室し、アスピリンとリバーロキサバンの内服を開始した。また、同日午前10時ごろに突然多量の咯血を認め、胸部CTで両肺背側に新規のすりガラス影が出現した (図1C, D)。抗凝固薬・抗血小板薬によるびまん性肺出血と考え、リバーロキサバンを中止後に肺出血は収束した。Day10に右下肢に色調不良と冷感を認め、Cr 2.04mg/dLと急性腎障害が出現した。腎機能や血小板の推移を含

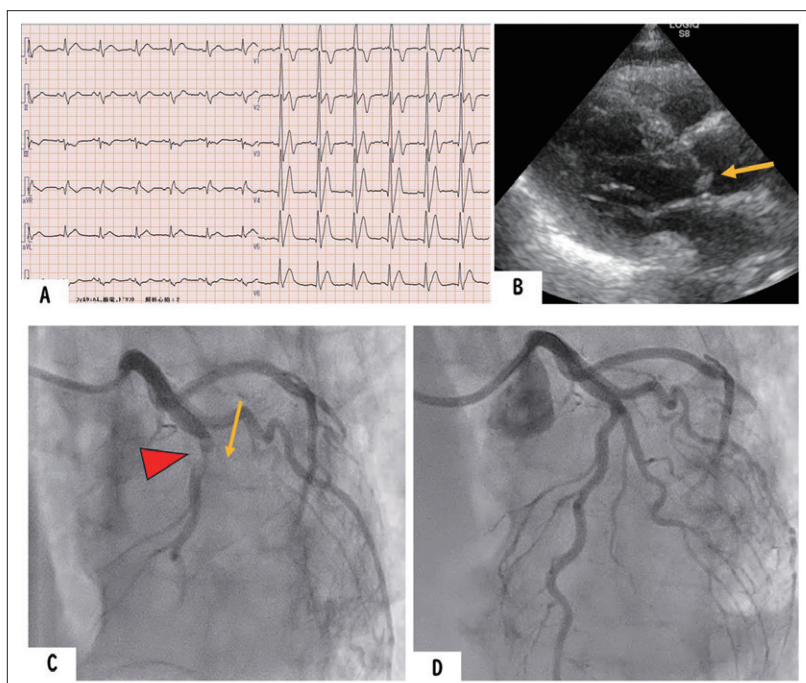


図2 心電図，経胸壁心臓超音波検査および冠動脈造影検査所見

- A：心電図：
T波増高と右脚ブロックを認める。
- B：心臓超音波検査：
大動脈弁に肥厚を認める（黄矢印）。
- C：冠動脈造影：
#7 99%狭窄（赤三角），
#9 100%閉塞（黄矢印）の
所見を認める。
- D：最終造影：
再開通が得られた。

表1 血液検査値の経過

	day 1	day 9	day 10	day 12	day 13
生化学					
CPK (U/L)	507	395	3333	3506	2618
CK-MB (U/L)		33			
hsTnI (ng/mL)		2682			
Cr (mg/dL)	1.16	1.11	2.04	4.66	4.76
BUN (mg/dL)	29.7	35.5	70.4	144.2	164.5
CRP (mg/dL)	10.28	5.21	9.46	7.82	8.2
KL-6 (U/mL)	1559				
SP-D (ng/mL)	270				
凝固					
INR	1.07	1.5	1.42	1.7	1.5
PT (秒)	13.8	18.7	17.5	20.6	18.4
APTT (秒)	22.8	87.5	26.4	27.2	24.8
血算					
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	10.2	16.8	15.2	26.6	31.6
Hb (g/dL)	10.6	10.9	7.8	9.5	9.7
Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	163	41	63	29	18
hsTnI: 高感度トロポニンI					

む血液検査所見を表1に示す。この時点では急性腎障害や下肢虚血の原因としてコレステロール塞栓症を疑い、ヘパリン12000単位/日の持続静注を開始した。しかし、Day11に肺胞出血が再燃し、大量の咯血と呼吸不全の進行を認め、高流量鼻カニュラ酸素療法を用いても呼吸状態を維持することができなかった。救命は困難と判断し、best

supportive careの方針となった。Day15に死亡した。病理解剖所見：肺では肉眼的に両肺背側肺底部を優位に蜂巢様変化を認める（図3A）。組織学的には肺胞構築の改変，気管支上皮化生，時相の異なる線維化巣を認め，UIP patternの間質性肺疾患に合致する所見であった。肺胞腔内にフィブリンの析出と扁平上皮化生，線維化を認め，間質性

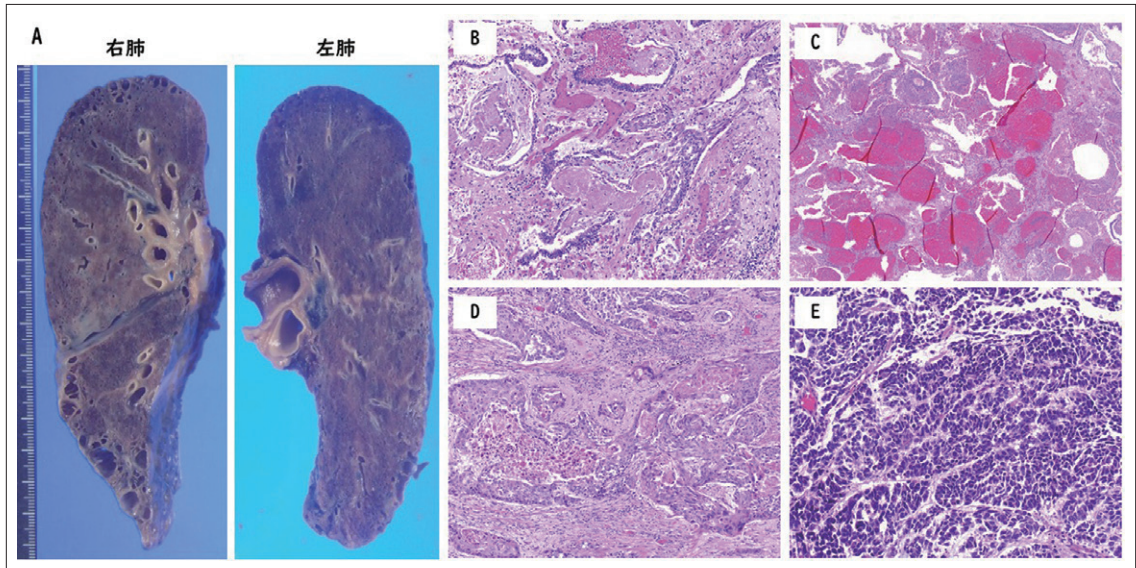


図3 肺の剖検所見

- A：肺の肉眼所見：両肺胸膜直下を中心に蜂巣様変化が分布している。
 B：間質性肺炎の急性増悪を示唆するDAD様の所見。
 C：肺胞出血の所見。
 D：角化型扁平上皮癌。
 E：肺門部リンパ節転移ではN/C比が高く、粗い核クロマチンが核内に均等に分布する特徴的な核所見を有する腫瘍細胞がリボン様の太い索状構造を形成しており神経内分泌分化の所見であった。

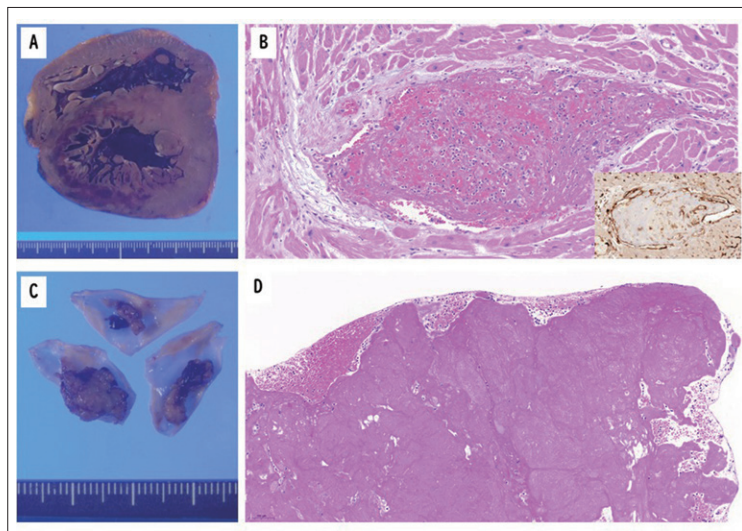


図4 心臓の剖検所見

- A：心臓断面の肉眼所見：心室中隔から左室側壁にかけて心筋梗塞を疑う赤褐色病変が帯状に広がっている。
 B：心筋内の血管内に器質化の始まった血栓を認めた。
 Inset：血栓はCD31陽性の血管内皮に囲まれている。
 C：大動脈弁三尖ともに付着している疣贅。
 D：疣贅の組織所見：完全に器質化した血栓であり、細菌は確認できなかった。

肺炎の急性増悪を考える所見であった（図3B）。気腔内に比較的新鮮な血腫や集簇を認め、肺胞出血の合併を考える所見であった（図3C）。左上葉に角化を伴う扁平上皮癌を認め（図3D）、リンパ節転移巣では神経内分泌分化を認めた（図3E）。

心臓では肉眼的に心室中隔から左室前壁にかけて急性心筋梗塞を疑う赤褐色病変が分布していた（図4A）。組織学的には心筋細胞の凝固壊死と核の消失、好中球の集簇を認め、急性心筋梗塞に合致する所見であった。心筋内の血管内には血

表2 冠動脈塞栓症の診断基準

【大項目】	
(1)血栓塞栓を疑う冠動脈造影所見かつ血栓病理検査で粥状動脈硬化成分を含まない新鮮血栓	
(2)同時多発冠動脈閉塞	
(3)AMI と同時発症の全身塞栓症	
【小項目】	
(1)冠動脈造影で責任病変以外に 25%以上の狭窄なし	
(2)経胸壁心エコー法、経食道心エコー法、CT および MRI などで塞栓源の存在が証明	
(3)塞栓リスクとなる疾患を併存：心房細動、心筋症、人工弁、リウマチ性弁膜症、卵円孔や心房中隔欠損症の開存、心臓外科手術後、感染性心内膜炎、過凝固状態など	
冠動脈塞栓症確定	除外基準
大項目 2 つ以上、大項目 1 つ+小項目 2 つ以上、または小項目 3 つ以上	血栓病理検査で粥状硬化成分を検出 冠動脈疾患の既往
大項目 1 つ+小項目 1 つ、または小項目 2 つ	血管内超音波や光干渉断層画像撮影検査でブラック破綻やびらん所見

日本循環器学会編：急性冠症候群ガイドライン（2018 年改訂版）より改変

栓がみられ、器質化が始まっていた（図4B）。冠動脈は三枝とも動脈硬化と内腔狭窄は目立たなかった。大動脈弁は三尖とも、肉眼的に疣贅が付着していた（図4C）。疣贅は組織学的には器質化が進んだ血栓であり、細菌は確認できなかった（図4D）。腎臓では肉眼的に楔状の黒褐色調病変を認め、組織学的には腎梗塞の所見であった。

考 察

非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）は細菌感染が関与しない心内膜炎であり、大動脈弁や僧帽弁に血栓を生じる。剖検によって発見されることが多く、75%の症例で悪性腫瘍が関与する¹⁾。悪性腫瘍の原発巣としては肺癌が最多の28.5%であり、肝癌が19.4%と続く¹⁾。肺癌の組織型の内訳は腺癌が80.5%、扁平上皮癌が9.8%、その他が9.8%であった¹⁾。感染性心内膜炎よりも疣贅の組織が脆弱であるため塞栓症をきたしやすく、塞栓症の頻度は脳梗塞が最も高い³⁾。悪性腫瘍に関連するNBTEの予後は6ヶ月以内死亡率87%と不良で、診断から死亡までの平均生存期間は34日であった⁴⁾。鑑別診断として感染性心内膜炎が挙げ

られるが、本症例では2回の血液培養で菌は検出されず、剖検でも病理組織学的に有意な菌体を確認できなかった。これらから、大動脈弁の疣贅は肺癌に合併するNBTEと考えられた。

冠動脈造影検査では冠動脈に動脈硬化を疑う狭窄の所見はなかったが、#7と#9に血栓性閉塞を疑う所見があり、血栓吸引により再開通が得られた。また、心筋梗塞と同時に急性腎障害や下肢虚血など、塞栓症を疑う臨床症状を伴っていた。Shibataらの提案する冠動脈塞栓症の診断基準を表2に示す⁴⁾⁵⁾。本症例では、大項目の(1)の前半部分と(3)、小項目の(1)、(2)を満たす。実際に剖検所見でも冠動脈の動脈硬化性の狭窄は軽度であったが、心筋内の血管内に器質化の始まった血栓を認めた。これらから、心筋梗塞の病因として、大動脈弁の疣贅が塞栓源となった冠動脈塞栓症の可能性が高いと考えられた。また、来院理由となった右手の脱力や経皮的冠動脈インターベンション後に生じた右下肢の色調不良、急性腎障害も塞栓症であった可能性がある。NBTEによる冠動脈塞栓症であればヘパリンによる疣贅の溶解を試みるか外科手術による疣贅の除去を行わなければ次の塞栓症をきたし得る。そのため、生前に

適切な診断をすることが重要である。本症例では剖検するまで診断することができなかった。経胸壁心臓超音波検査を見返したところ、大動脈弁に肥厚を認めたが(図2B)、疣贅は可動性に乏しく、mild ARを認めるのみで狭窄は目立たなかった。感染性心内膜炎に比べてNBTEでは弁破壊や逆流が軽度で心雑音も乏しいため生前に発見することが難しい²⁾。NBTEを疑う特徴として①担癌患者や自己免疫疾患を持つ患者 ②同時に複数の塞栓症をきたす ③動脈硬化病変は軽度などが考えられる。これらの特徴を持つ脳梗塞や心筋梗塞の場合には、原因としてNBTEが存在しないかどうか、心臓超音波検査で注意深く観察する必要がある。逆に塞栓症状を有し、心臓弁に疣贅があるにも関わらず全身性感染症が否定的な場合は、背景に肺癌を含めた悪性腫瘍の存在を検索することが重要と考えられる。

本症例では、ステロイドでの間質性肺炎急性増悪の治療中に急性心筋梗塞を発症した。ステロイドの使用歴と心血管イベントや脳卒中の発生に有意な関連があったとする観察研究が報告されている⁶⁾。特に、新規にステロイドを使用した場合に深部静脈血栓症のリスクが上昇する⁷⁾という報告もある。これらの研究はステロイドの使用と血栓イベントの発生に関連があることを示唆している。肺癌に関連して形成されたNBTEが存在していたところにステロイドを使用したことで、新規の血栓の形成や塞栓症を引き起こしたと予想される。悪性腫瘍を持つ患者にステロイドを使用する際は、血栓症について一層の注意が必要と考えられる。

結 語

間質性肺炎急性増悪の治療中に急性心筋梗塞で発症した肺癌に合併するNBTEの症例を経験した。NBTEに合併する悪性腫瘍として肺癌が最多であることに留意し、複数の血栓症を同時発症した場合には塞栓源としてNBTEを考慮する必要がある。

本報告は、済生会滋賀県病院倫理委員会の指針に従って、患者データの収集と処理を行った。

参 考 文 献

- 1) Rahouma M, Khairallah S, Dabsha A et al. Lung Cancer as a Leading Cause among Paraneoplastic Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: A Meta-Analysis of Individual Patients' Data. *Cancers* 2023; 15: 1848.
- 2) Asopa S, Patel A, Khan OA et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 696-701.
- 3) Patel M, Elzweig J. Non-bacterial thrombotic endocarditis: A rare presentation and literature review. *BMJ Case Reports* 2020; 13(12).
- 4) Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism. *Circulation* 2015; 132(4): 241-250.
- 5) 日本循環器学会編：急性冠症候群ガイドライン2018年改訂版。
- 6) Souverein PC, Berard A, van Staa, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004; 90(8): 859-865.
- 7) Johannesdottir SA, Horváth-Puhó E, Dekkers OM, et al. Use of Glucocorticoids and Risk of Venous Thromboembolism: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *JAMA Intern Med* 2013; 173(9): 743-752.

論文受付：2024年6月13日 論文受理：2024年7月23日