

臨床懇話会

第 517 回東京医科大学臨床懇話会

多発性塞栓症を合併したレフレル心内膜炎に対する治療

Treatments for Loeffler's Endocarditis with Multiple Embolism

日 時 : 2023 年 7 月 21 日 (金曜日) 17:00~

会 場 : Zoom 開催

担 当 : 東京医科大学心臓血管外科学分野

関連診療科 : 東京医科大学病院循環器内科

東京医科大学病院血液内科

司 会 : 心臓血管外科学分野 主任教授 島原 佑介

発 言 者 : 本多 爽 (心臓血管外科)

富士田康宏 (循環器内科)

大月 俊輔 (血液内科)

島原 (司会) : 今回は心臓血管外科が担当致します。

多発性塞栓症を合併したレフレル心内膜心筋炎に対する治療を今年経験し、学ぶ事が多くありましたので、皆様にもフィードバックしたいと思い、この症例を選んでおります。

発表は、本多先生です。では本多先生、お願いします。

本多 (心臓血管外科) : よろしく申し上げます。心臓血管外科の本多です。多発性塞栓症を合併したレフレル心内膜心筋炎に対する治療についてです。

まず初めに、レフレル心内膜心筋炎についてです。心筋症診療ガイドラインで好酸球性の心筋炎のうち慢性進行性のものと定義されております。

広くは、特発性好酸球増多症候群に合併する疾患と認識されており、原因不明の骨髄での好酸球の増殖亢進を特徴とし、臓器浸潤を伴う疾患の総称とされております。

診断基準は3つあります。① 1カ月以上あいた2点で好酸球数 1,500/μl 以上、② 心臓や神経・肺や皮膚・眼・消化管など多岐にわたる臓器障害、③ その他疾患の除外です。

また、好酸球浸潤を伴う線維形成性の心内膜心筋炎とされており、主な病変部位としては心内膜及び隣接する心内膜下心筋とされております。

病期には急性壊死期、血栓期、線維性瘢痕化の3期があり、3期までに至るには平均して1年ほどと言われております。

好酸球による心筋障害につきまして、メカニズムとして一般的に言われていることをご紹介します。まず1つ目は好酸球による直接障害です。2つ目は関連物質の放出として好酸球細胞内の顆粒球中にある塩基性の蛋白によって、それらが組織の障害を引き起こすと言われております。3つ目は内因性の凝固を好酸球が活性化して、それらは血管内皮破壊と微小循環血栓の形成を引き起こすと言われております。4つ目の自己免疫系の活性化についてはまだ明確な事は分かっていないのですが、既存の免疫変化によって心筋の微小環境の変化が起こり、それが心筋の障害を来すのではないかとと言われております。

治療は、ステロイドやインターフェロン、T細胞薬、化学療法、抗がん剤治療等になります。一般的に多くの症例で予後不良な転帰をたどることが多

く、早期に診断・治療を行う事が重要となってきます。

では、今回の症例について説明します。症例は64歳男性です。主訴は右上肢・両下肢の脱力で、今年2月に時間外外来を受診しました。嗜好歴は、喫煙歴と飲酒があります。家族歴には特記事項はありません。

現病歴・既往歴ですが、まず、2017年に眼瞼結膜のMALTリンパ腫を指摘され、手術を施行しております。

また翌年には左肺野の濾胞性リンパ腫を指摘され、こちらも手術を施行しております。同年に甲状腺乳頭癌も指摘されており、こちらは経過観察となっております。

2020年に初回心不全を発症し、肥大型心筋症疑いで経過を見られております。その際の精査で左冠動脈前下行枝の軽度狭窄を認め、バイアスピリンの内服が開始されております。

2022年7月に急性下肢動脈閉塞を発症し、血栓除去を行い、ワーファリン内服を開始しております。翌月に再発し、血栓除去とステント留置をしております。

また、同年11月にはS状結腸膀胱瘻が指摘され、

手術予定でしたが、今回の主訴である右上肢・両下肢の脱力があり手術は延期となりました。

今回の主訴について説明します。今年2月に受診し、その際の精査で多発性脳梗塞の診断となり、脳神経内科に緊急入院となっております。

入院当日の頭部CTです。(図1) 明らかな梗塞や出血の所見はありませんでした。

MRIを施行したところ前大脳動脈—中大脳動脈分水嶺に多発脳梗塞所見を認めておりました。(図2)

当初は癌に伴う血液凝固能亢進によって発生する脳梗塞であるトルソー症候群が疑われ、ヘパリンの持続投与が開始されました。

入院当日の採血結果と心電図です。(図3) 採血では、白血球と好酸球の上昇を認めております。腎機能はクレアチニン1.59 mg/dlと、上昇はありますが、以前から認めているものになります。抗凝固薬であるワーファリンも内服しておりますので、凝固系のPT-INRは上昇しております。心電図では、心拍数70 bpm、V3からV6で陰性T波(赤丸部分)を認め、左室高電位の所見(青矢印部分)も認めております。

入院2日目に施行した心エコーです。(図4) 塞

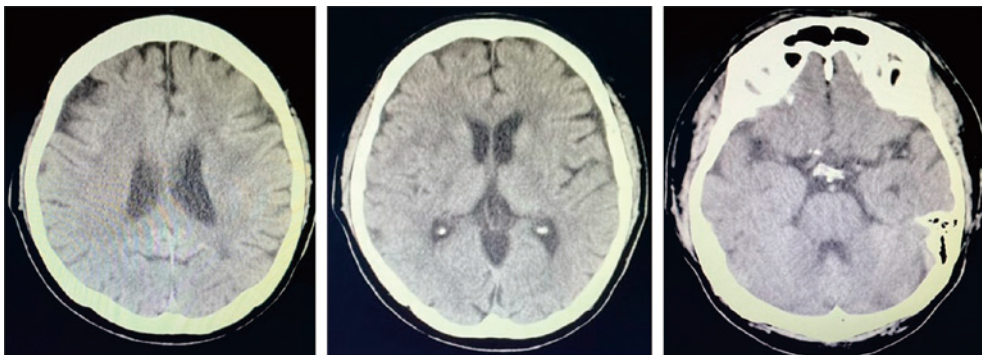


図1

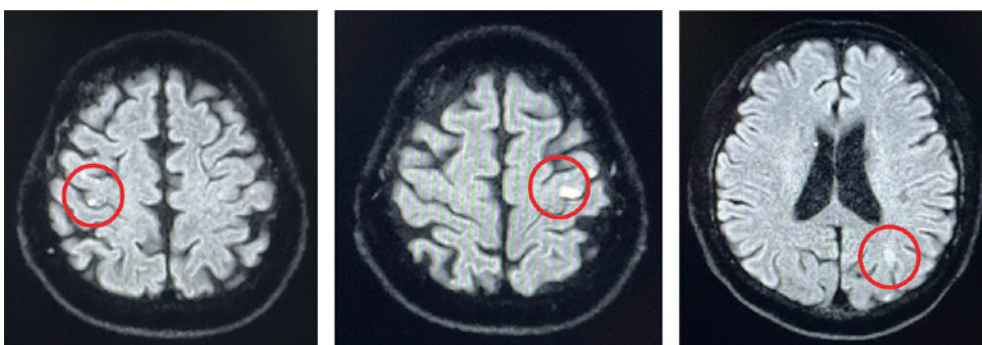


図2

WBC	13400 / μ l
Hb	13.7 g/dl
Plt	138000 / μ l
好中球	53.3 %
好酸球	24.1 % (3229/ μ L)
好塩基球	1.0 %
リンパ球	13.5 %
単球	8.1 %
CRP	0.92 mg/dl
BUN	27.3 IU/L
Cre	1.59 mg/dl
PT-INR	1.91
APTT	32.9 sec
D-dimer	0.87 μ g/ml

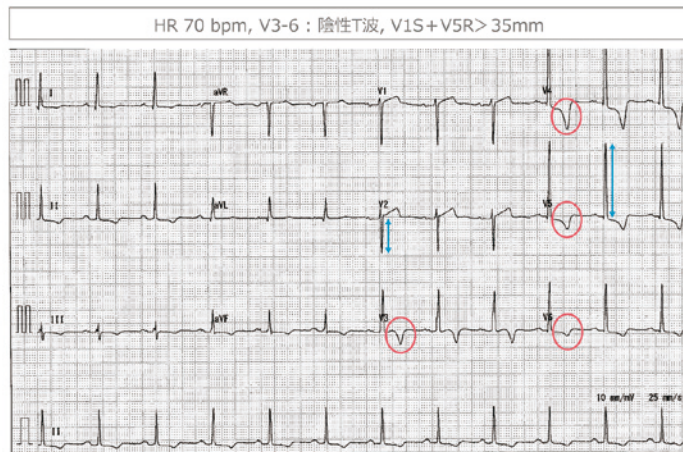


図3

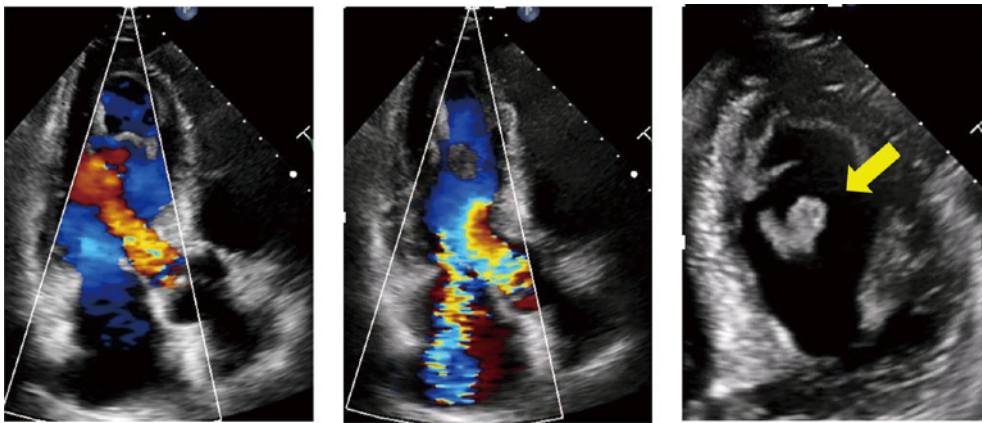


図4

栓源の検索として施行しておりますが、左室の収縮機能は保たれて、中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症と僧帽弁閉鎖不全症がありました。また、左室の乳頭筋附着部から心尖部にかけて、可動性のある血栓が疑われる所見を認めました。(黄矢印部分)

ここまでの振り返りですが、多発性脳梗塞を来し、心エコーで左室内血栓、さらに血中の好酸球の上昇という、いくつか特徴的な所見を認めました。これらが果たしてどのように関係するのかというところが疑問になってきます。

島原：今回の症例は、最初は多発性脳梗塞と診断され、右上肢および両下肢の脱力が脳梗塞による症状と疑われ、リンパ腫の既往歴があった事からトルソー症候群疑いでヘパリンが開始されたという事ですね。

本多：そうです。

島原：ところが心エコーを施行すると、左室内に血栓を疑う可動性の腫瘍があり、今回の脳梗塞は左

室内から血栓が飛んだ事による心原性脳梗塞ということになり、さらに、好酸球も多く、これは何だろうという話になったということですね。

本多：そうです。

島原：心エコーは何年か前にも施行されていまして異常はありませんでしたか。

本多：その点については後ほど紹介させていただきます。

島原：ここまでで何か質問やコメントはありますか。では進みましょう。

本多：では、次に行かせていただきます。各検査を振り返ります。

まず好酸球についてです。(図5) こちらは2018年の時点から既にHES(好酸球増加症候群)の診断基準である1,500/ μ l以上を満たしており、慢性的な好酸球増多であった事がわかりました。

次に心エコーについて(図6)、2021年の所見では左室流出路狭窄の指摘はありましたが壁肥厚の指

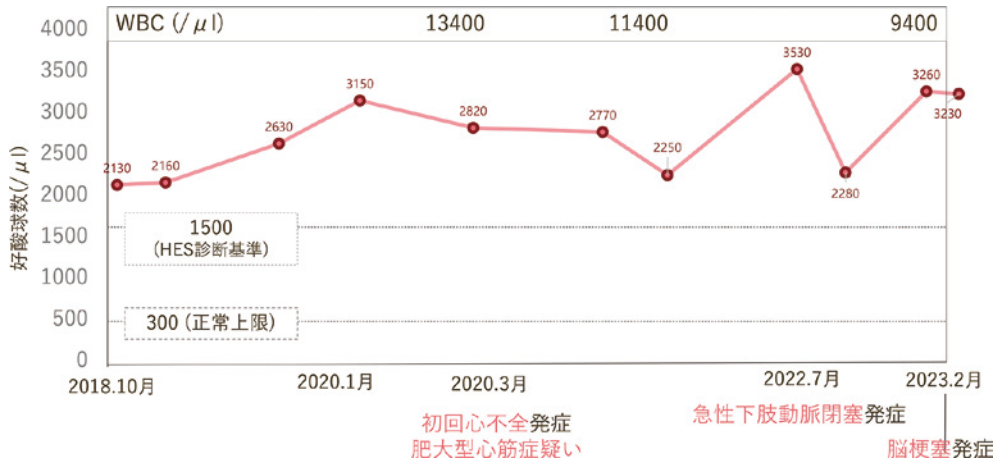


図5

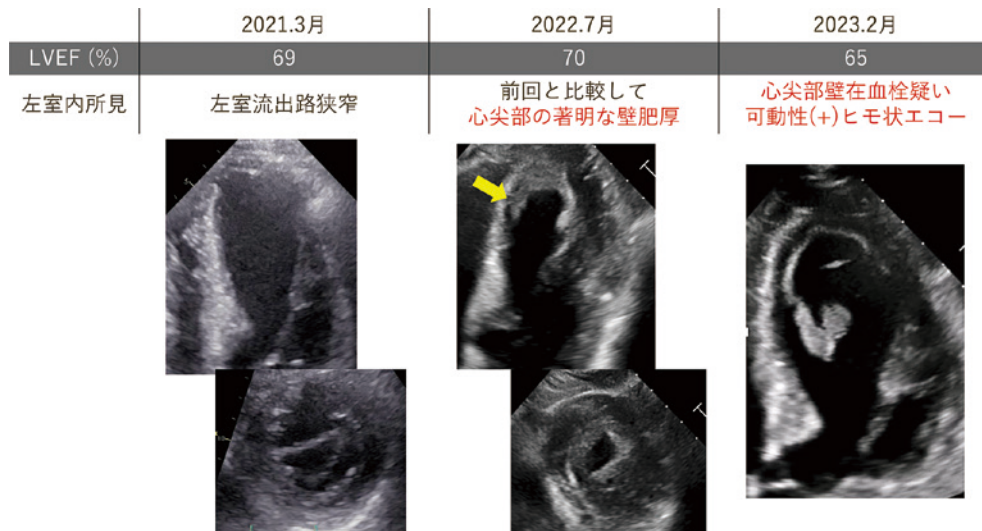


図6

摘はなく、2022年、今回の約半年前の検査で心尖部の著明な壁肥厚が指摘されておりました。この際は以前に疑われていた肥大型心筋症ではないかという事もあり、見逃されていた側面があります。そして今回の入院時に心尖部壁在血栓疑い、また可動性のあるヒモ状の所見を認めております。

島原：2021年3月の検査では肥大型心筋症疑いで、2022年7月の時点で心尖部に著明な壁肥厚というか、何か付着しているという事が見直してみると分かったのですが、この時の心エコーを施行した目的は何ですか？

本多：急性下肢動脈閉塞が心原性ではないかという精査のために施行しました。

島原：2022年7月に急性下肢動脈閉塞で血栓が足に詰まり、その精査目的に心エコーを施行したところ既に少し疑わしいものがあった、という事です

ね。このとき診療に関わっていたのは心臓血管外科だけでしたか。

本多：はい、心臓血管外科だけです。

島原：富士田先生、2022年7月の心エコーをパッと一瞬見た時に、循環器内科でしたら「これは血栓である」や「何かが付着している」と分かりますか。

富士田（循環器内科）：いえ、一瞬では難しいですが、この背景を聞いた上でエコー画像を見ると、確かに少し見にくいですが、この辺（黄矢印部分）はあまり壁についていないような印象もあります。また、私も当時は知識がなかったのですが、好酸球が高ければレフレルを疑い心エコーを確認するという事は文献にも書いており、今であれば「これは血栓ではないか」と疑いを持つ事はあると思いますが、当時は難しかったかなというのがあります。

島原：私たちがも外科なので、どうしても血栓を除

去する・血栓が詰まった足を治しに行く事ばかりに必死になってしまい、その血栓はどこから飛んだのかという事がこの時は見逃されてしまいました。今回2023年2月に分かり反省しています。

では、続きをお願いします。

本多: 続いて心臓CTです。(図7) 2020年の時点では左室内に血栓や心内膜肥厚の指摘はありませんでしたが、2022年4月には既に低吸収領域を認めている状況でした。乳頭筋付着部も2020年と比較すると2022年の画像では明らかに濃度が濃いという事がわかります。

これらのことをあわせまして、先ほどの診断基準に戻ります。まず、1カ月以上あいた2点で好酸球数の上昇というのが当てはまります。次に、左室心内膜の肥厚、血栓付着という事から臓器障害も当てはまり、様々な検査の結果、寄生虫やアレルギー、膠原病等も否定的であり、その他疾患の除外もされ、特発性好酸球増多症候群で間違いなだらうということで、レフレル心内膜心筋炎疑いで心臓血管外科にコンサルトとなりました。

コンサルト翌日に心臓CTを施行しました。(図8)

左室の乳頭筋付着部から心尖部にかけて低吸収領域を認めており、肥厚した心内膜と血栓を疑う所見でした。画像を見ますと血栓と肥厚した心内膜の区別が難しいのですが、この辺のモジヤモジヤしたもの(黄矢印部分)が血栓とされます。この辺の色(赤矢印部分)とこちらの表面の濃度(青矢印部分)が少し違うのですが、この辺(青矢印部分)が肥厚した心内膜になるのではないかと思います。

こちらが全身のCTです。(図9) 2022年8月に下肢急性動脈閉塞に対して腹部大動脈分岐部のステント留置部断端に血栓を疑う所見を認めています。これが恐らく今回の両下肢の脱力の要因となっているのではないかと思います。

次に、頸部付近の画像を確認すると右椎骨動脈の起始部末梢より鎖骨下動脈が閉塞している所見が見られ、これによって右上肢の脱力が起こったのではないかと考えられます。

また脾梗塞も認めており、多発梗塞の所見でした。

島原: つまり最初の右上肢と両下肢の脱力というのは、脳梗塞ではなく血栓閉塞による血流障害、虚血であった可能性が高いということですね。

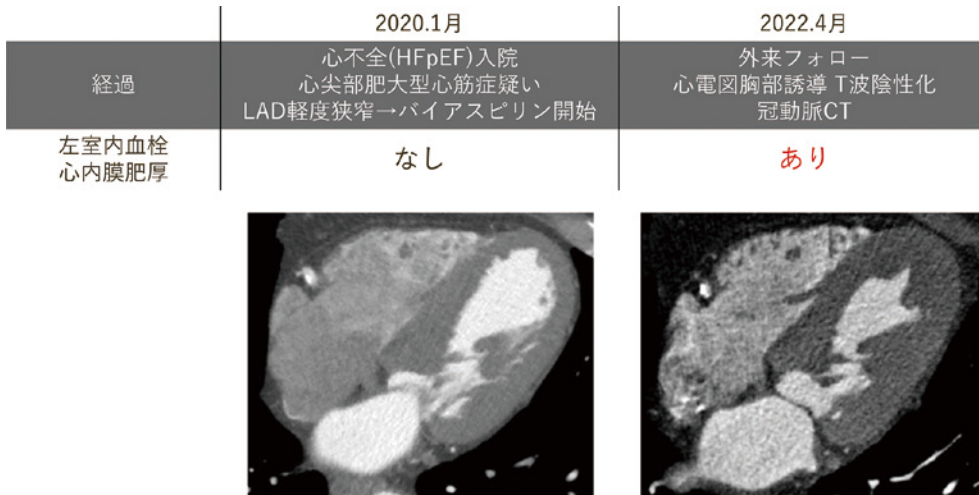


図7

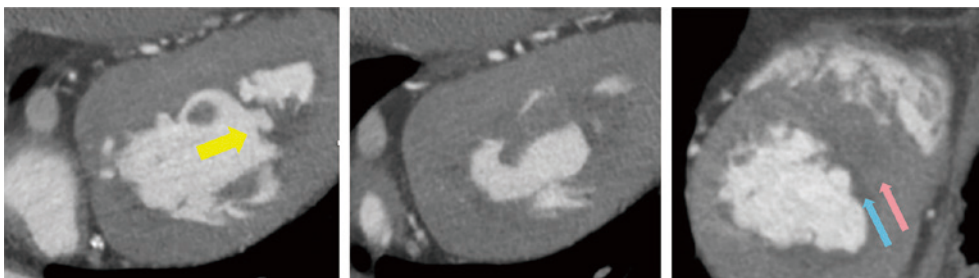


図8

本多：そうです。血栓が恐らく起因しているのではないかということでした。

島原：この辺も奥が深いというか、しっかりと見ていかなければいけないということですね。

本多：以上の経過で、全身CT撮影の翌日に準緊急手術の方針となりました。

手術画像を供覧させていただきます。左室心尖部の血栓除去です。(図10) まず、左冠動脈対角枝に沿って左室の心尖部を切開しています。(図10A)

少し白くなっているところが線維化です。(図10B) 奥に見えているのが血栓です。今取っているのは血栓です。(図10C) 血栓が全部取れて中まで見えるようになり、乳頭筋等が見えていますが(図10D) この辺が正常な左室内になります。

島原：病理の組織診断はどうでしたか。この部分の組織に好酸球はいましたか。

本多：好酸球はいませんでした。レフレル心内膜心筋炎の病期は3段階あり、後に行くにつれて好酸球が見えなくなってくるので、新しいものというよりは、少し古めの病変なのではないかという事が病理から伺えました。

島原：病理では肉芽腫の指摘はありましたか。

本多：弾性線維の増生を伴う心内膜の線維性肥厚となっていました。

島原：不思議な事は、境界線があるかの様に乳頭筋の付着部よりも心尖部側に線維性の肥厚があり、そこに血栓がついているという事です。論文等で心内膜が線維化する好発部位に関する報告はありましたか。

本多：やはり基本的には心尖部に多いようですが、報告の中では弁近くで起こると弁が破壊され、弁置換にまで至ったという症例もいくつかありまし

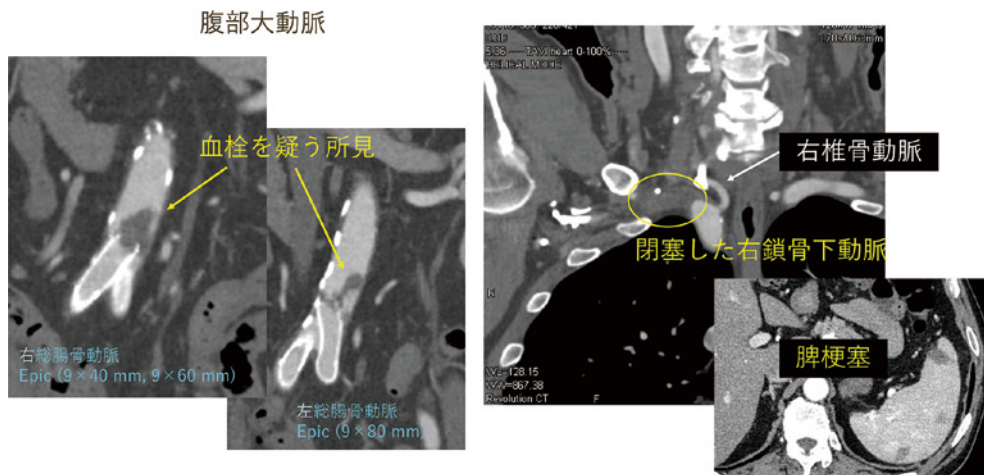


図9

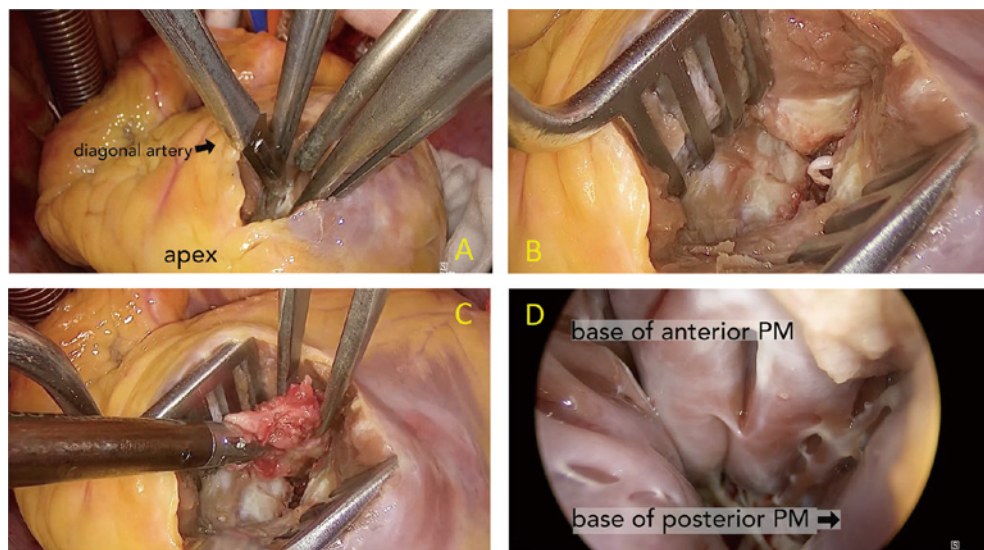


図10

た。

島原：興味深いですね。富士田先生、なぜ全体ではなくて限局された場所のできるのか、いかがでしょうか。

富士田：論文の詳細までは覚えていないのですが、弁輪部近くまで比較的広めだったと思います。

島原：そうですね。不思議です。放っておくと広がって、乳頭筋側や弁側まで線維化が進む事もあるのかなと思いながら聞いていました。

本多先生、続けて下さい。

本多：手術の際、心尖部の血栓除去後に腹部大動脈の血栓を大動脈壁に圧着させるために、ステントグラフトを留置しております。

術後経過になります。手術翌日に抜管しております。術後3日目にICUから一般病棟へ転床しております。この日からステロイドパルス10mgを3日間開始しております。また、抗凝固としてクロピドグレルとワーファリンも開始しております。術後5日目には、ステロイドを5mgに減量して内服を開始しております。

術後7日目に心臓CTを施行しております。術前に認めていた乳頭筋に付着するような血栓はなくなっている事がわかります。(図11)

島原：つまり血栓はなくなっているが、そこに左室心筋とは明らかに濃度が違う少し黒めの部分があり、それが肥厚した心内膜という事ですね。血栓と同じような濃度なので分かりづらいですが、それが肥厚した心内膜の濃度であり、この様に見えるという事ですね。

本多：その翌日、8日目に心エコーを施行してお

ります。おおむね問題なく、左室の動きも保たれて、元々あった血栓もなくなっています。

術後13日目に退院となっております。

島原：心エコーで、軽度から中等度の大動脈弁閉鎖不全(AR)が見られますが、弁のセンターから漏れる大動脈弁閉鎖不全はいつから指摘されていますか。

本多：術前から中等度以上を指摘されています。

島原：2020年の心エコーの際には指摘されてい

ますか。

本多：2021年の心エコーから指摘されています。

島原：富士田先生、2年前から既にARはあり、このARと今回の好酸球増多とはあまり関係ないという事で良いですか。

富士田：はい、そこまで好酸球が浸潤していたら、ARももっと進行していると思います。今後も外来で注意深く見ていきたいと思っています。

島原：2021年の心エコーを見て心内膜の肥厚はわかりますか。心尖部心内膜側の輝度が高いような気もするのですが…。

富士田：確かにそうです。

島原：初見でこの画像を見て「心内膜が肥厚しているのではないか」とは、なかなか難しいですね。

富士田：初見では難しいと思います。

島原：わかりました。本多先生、続けて下さい。

本多：その後、術後47日目、循環器内科に再入院し好酸球増多症に対して本格的にステロイドの治療を開始されました。この47日目というのは、開胸術後の創部感染リスクが減少する時期を見計らいステロイドを開始しております。

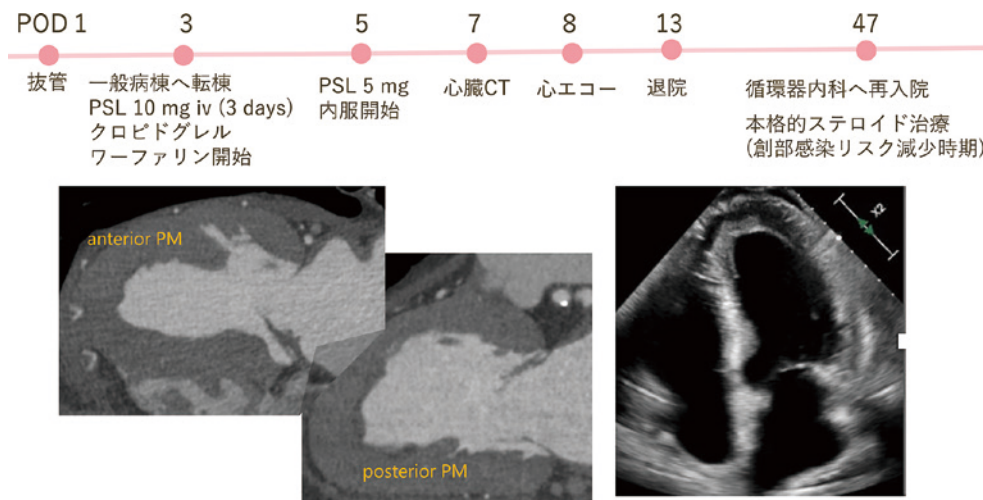


図 11

島原：心臓手術の後、いつぐらいから術後合併症が減るかという約 4 週間です。もちろん例外はありますが手術後 4 週間ぐらいすると創部感染を含めた合併症がかなり減ってくる時期なので、それを踏まえて 4 週間以上経過後にレフレル心内膜炎の再発予防のための本格的なステロイド治療を 47 日目から始めたという事です。

本多：そうです。

術後のステロイド治療中の好酸球数の推移です。(図 12) 好酸球は増加しましたが、その後はプレドニン、ステロイド 5 mg 内服下で 2,000 台を推移しておりました。

術後 47 日目、3 月 27 日の循環器内科再入院後はステロイドを 60 mg に増量し 4,060 と一度増加したので、この段階でステロイドパルス療法を施行し、好酸球は一気に 200 まで下がっております。

その後は、プレドニン 40 mg で維持投与を行い、抗アレルギー薬としてピラスチンとモンテルカストを併用しております。

経過を見ていきますと、好酸球は漸減していき、退院前には 700 台まで減少しておりました。5 月 10 日、約 1 カ月半で退院となっております。

次に、病理から推測される病期について説明致します。先ほどから何度か「レフレル心内膜心筋炎の病期は 3 期ある」という話をしておりますが、1 期目が急性壊死期で発症から平均して 5.5 カ月です。このときは発熱や全身倦怠感など、非特異的な症状が主体であるために、基本的には認識されず見逃されてしまいます。

第 2 期が血栓期、発症から大体平均 10 カ月程度で、

この時期になりますと心室の損傷した心内膜に沿って血栓が形成される段階になります。

第 3 期が線維性癒着化で、発症から平均して 24.5 カ月、大体 1 年ぐらいです。進行性の癒着化によって心内膜の線維化を引き起こすことになります。

本症例の病理所見は、好酸球の浸潤は認めませんでした。弾性線維の増生を伴う心内膜の線維性肥厚ということで、病期としては「第 2 期から第 3 期にかけて」という考察になります。

次に特発性好酸球増多症候群についての考察です。

今回はリンパ腫を既往としている症例で、リンパ系悪性腫瘍との関連を調べたところ、T 細胞のリンパ腫との関連はいくつか報告があり、T 細胞が産生する IL-5 というインヒビターが好酸球の増加に関与しているということが言われております。

ただ、本症例で認めておりました MALT リンパ腫や濾胞性リンパ腫は B 細胞由来のものになりますので、これらの関連性についてはまだわからない事が多い状況になります。

特発性好酸球増多症の治療は、第一選択はステロイドになります。文献では、短期間から長期にわたって投与し続ける症例というものがありました。また、途中で内服を終了としている症例もあり、その理由としては効果が減弱したことや、定義は不明ですが寛解したということで終了している症例がありました。

また、PDGFRA 陽性例というものが最近報告されております。このチロシンキナーゼ遺伝子異常が陽性の例では、チロシンキナーゼの阻害薬であるイ

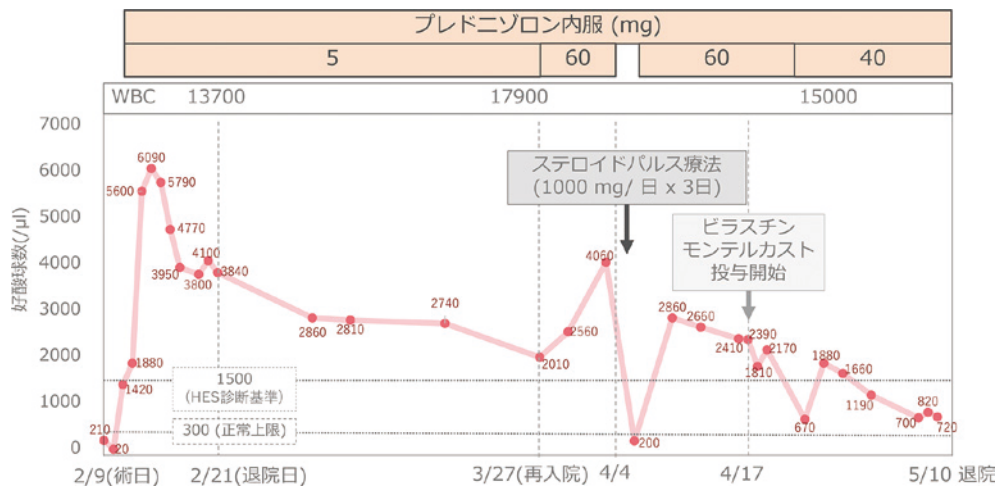


図 12

マチニブの有効性が報告されています。今回の症例では陰性だったために使用していません。

島原：血液内科の大月先生、好酸球増多症候群でリンパ系悪性腫瘍とT細胞に関連があるのではないかという報告があるのですが、ご意見お願いできますか。

大月（血液内科）：本症例はB細胞性リンパ腫であり、好酸球増多症とどこまで関連があるかはわかりませんが、一般的にリンパ系腫瘍における反応性の増多は知られています。

島原：また、PDGFRA陽性例でイマチニブの有効性等、先生は経験がおありですか。

大月：教科書的な知識のみで経験したことはないです。

島原：やはりリンパ腫に合併するような好酸球増多というのは珍しいのでしょうか。

大月：経験はないです。

島原：ありがとうございます。

富士田先生、治療についてお聞きしたいのですが、ステロイドの継続・好酸球減少後の中止のタイミング・また中止後の再発等について教えてください。

富士田：私もいくつかの文献を調べたのですが、最終的には5mgで継続という報告が多く、その予定にしていました。

島原：文献によってはステロイド中止後再発という報告もあるようです。

富士田：今回のようにもともとワーファリンを服用していたが血栓ができた症例の場合、ワーファリンとステロイドは継続服用との報告しか探せなかったもので、私も両薬とも継続を考えていました。一度血栓による塞栓症を起こしている症例ですので慎重に進めていかなければいけないと思います。

島原：ステロイド中止のタイミングも難しく、複雑な病気です。

ここまで皆様から質問やコメントなどはありますか。よろしいですか。では、次をお願いします。

本多：外科的な治療について調べました。レフレル心内膜心筋炎に対しての外科治療の文献は非常に少なく、心内膜剥離術を行った報告が2例ありました。1例は2.5年後に再発しております。もう一つは敗血症を発症という症例です。他には血栓を摘除したという症例が1例ありましたが、こちらは手術のみの報告で、経過は不明です。

また、先ほど少し述べましたが、血栓や肥厚が弁

近くにまで広がり弁置換術を施行した症例が6例ありました。大動脈弁を置換した症例が2例、僧帽弁を置換した症例が、機械弁と生体弁を合わせて4例です。機械弁術後ステロイドを服用せずに経過観察していた症例で3カ月後に脳梗塞を発症したという報告や、また、機械弁の2例で血栓弁となり、その後再手術を行い生体弁に置換したという報告がありました。

島原：報告されていない症例も多くあるとは思いますが、報告数がこれほど少ないという事は、手術はかなり珍しいと思います。心内膜剥離術とは、線維性肥厚した心内膜を心臓の筋肉から剥がすというもので良いですか。

本多：そうです。

島原：術後のステロイド服用は詳細不明ではありますが、血栓だけではなく肥厚した心内膜を左室心筋から剥いでもまた再発で肥厚するという事ですね。

機械弁置換症例で血栓トラブルが多い事について、富士田先生、ご意見頂けますか。

富士田：難しいですね。好酸球は正常化したにも関わらず起きているという事ですね。別の機序があるのでしょうか。調べていきたいと思います。

島原：ワーファリンは当然服用していると思います。大変な病気だと感じています。

本多：最後に、全身性の血栓塞栓症を発症したことを契機に、心内血栓と好酸球数増多の所見からレフレル心内膜心筋炎を鑑別に挙げて治療を行いました。

今回、改めて振り返ると、血栓や内膜肥厚等、どこかで気づけたのではないかという事もあり、今後の診療も気をつけて、しっかり見ていかなければいけないと感じました。

島原：今回の症例はステロイド治療後に好酸球は下がり一度は退院できたのですが、その後リンパ腫が悪化し現在入院中です。そのため血液内科の大月先生にも参加して頂いています。大月先生、今回悪化したリンパ腫は、既往のリンパ腫が悪くなったという事ですか。

大月：そうです。濾胞性リンパ腫がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）へ形質転換し、アグレッシブになっています。

島原：要因はステロイドや手術等、何か考えられますか。

大月：何らかの遺伝子異常を獲得した可能性などを要因に考えますが、ステロイドや手術は要因に考えないです。むしろステロイド治療を行っているにも関わらず悪化しており、かなりアグレッシブな印象に思いました。

島原：専門ではないので詳しくないのですが、リンパ腫の治療にステロイドを使いますか。

大月：はい。リンパ系腫瘍に対しステロイドは抗腫瘍効果があり用います。

島原：ステロイドを使用していたが、今回悪化し入院治療を要したという事ですね。いろいろな病気を合併し、非常に珍しいケースという事ですね。

大月：そう思います。B細胞性リンパ腫と好酸球増多症の関連は不明ですが、当科でベンダムスチンと抗CD20抗体であるリツキシマブを用いたBR療法を行い、好酸球は正常まで下がりレフレルの元は当科疾患であった可能性は否定できないです。

島原：なるほど。血液内科の治療を行い、好酸球が下がったという事ですね。

大月：はい。現在はステロイドの使用なく経過しています。

島原：ということは、今回は特発性好酸球増多症ではなく、リンパ腫に伴う好酸球増多症という事でしょうか。

大月：その可能性はあります。

島原：それに伴った心内膜炎という事でしょうか。

大月：その可能性は否定できないです。

島原：有り難うございます。非常に奥深いです。

今回調べたところ、レフレル心内膜炎は日本からの報告も多く、教科書に記載されている例もあります。しかし私も恥ずかしながら経験したのは初めてでした。

1年前に血栓ができ、心臓血管外科での急性下肢動脈閉塞の治療時に診断出来ていれば良かったところ、心エコー等で見逃してしまっていました。この事を皆様と共有し、このような病気がある事、また、当たり前の事ではありますが、血栓がある時は心原性も含めて、自分の科の治療だけではなく関連科と共に診ていく事の大切さを今回反省としてフィードバックさせて頂きました。

参加している方々で、コメント、質問など等ございませんか。

それでは、今日はこれで終了とします。ありがとうございました。この経験を皆様の今後の診療に生かして頂ければと思います。

このたびはありがとうございました。

(清水聡一郎 編集委員 査読)