

Case 29-2006: A 43-Year-Old Woman with Painful Nodules on the Fingertips, Shortness of Breath, and Fatigue
(Volume 355: 1263-72)

【鑑別診断】

#1. 血管炎

SLE における血管の疾患は大きく炎症性と塞栓性の 2 つに分けられる。

SLE の患者における血管炎は免疫複合体の形成の結果として起こり、腎、肺、消化管、心、血管を侵しうる。本患者では、皮膚の病変は血管炎によるかもしれないが、線状出血は血管炎では説明できない。

SLE の患者では混合性クリオグロブリン血症 (通常は type3) が生じ、小血管炎を引き起こしうる。これは臨床的に触知可能な紫斑と指虚血を来たしうるので、本患者の病変を説明可能である。本患者では cryoprotein 陰性だが、試料を運ぶ際に冷やされることによる偽陰性はよくある。

#2. 塞栓性血管病変

SLE における塞栓性血管病変の大部分は抗リン脂質抗体による。およそ 30% の SLE 患者は生きている間に検出可能な抗リン脂質抗体を持っている。本患者の抗リン脂質抗体はネガティブであったが、力価は疾患と治療依存性に変動し、それぞれのネガティブテストの価値は低い。

Protein C, Protein S, V 因子 Leiden, アンチトロンビン III の欠損による過凝固状態は、動脈よりも静脈の塞栓性血栓症と関連がある傾向にあるが、これらは本ケースを説明できそうになく、laboratory test でも除外される。しかし、悪性疾患による過凝固状態は、動脈性の塞栓性血栓症を引き起こし、本臨床症候を説明しうる。

本ケースのもう一つの可能性は、いわゆる凍瘡ループス (chilblains lupus) であり、これは SLE において寒冷な湿度の高い環境に暴露されると指の紫斑と結節が生じるものである。組織学的には、乳頭と深部皮膚の T 細胞の浸潤、皮膚の浮腫、壊死した角化細胞を認める。また、抗 Ro(SS-A) 抗体、レイノー現象、爪ひだの毛細血管の変化と関連がある。本患者は抗 Ro 抗体を持たず、線状出血は通常凍瘡ループスで見られないうえに、夏の暮れに現れたので、秋や冬に好発する凍瘡ループスは可能性が低い。

#3. 心内膜炎

爪床の線状出血と古典的なオスラー結節を示唆する指の病変の存在から、細菌性心内膜炎が疑われる。僧坊弁に頻度の高い無菌性疣贅が特徴の Libman-Sacks 心内膜炎は抗リン脂質抗体と関連しており、血栓性の合併症、弁の機能不全、心不全、細菌感染を引き起こしうる。細菌性あるいは非細菌性の心内膜炎が、本ケースの皮膚の病変を説明しうる。経胸壁の心エコーでは弁の疣贅は明らかとならなかったが、経食道心エコーはより感度が高い。

#4. リンパ節腫張と肺結節

SLE によるリンパ節腫張は特に頸部および腋窩に現れる。びまん性の反応性過形成と、拡大性の壊死が特徴で、リンパ節生検が感染性や悪性を除外するのに有用である。本患者のような、縦隔の大きなリンパ節腫張は SLE のみではまれである。結核検査で陽性の既往もあり、プレドニゾンを数ヶ月投与されているので、再活性化のリスクはある。本患者では、リンパ節腫張のほかに、左肺に 2 つの病変と胸水が認められるが、SLE における肺病変の発現は Table 3 にまとめられている。典型的あるいは非典型的の病原体による肺炎が一般的である。本患者の肺内の浸潤と浸出性胸水は SLE の兆候かもしれないが、リンパ節腫張と血管病変を伴っているので、がんの可能性を考えるべきである。ループスの患者は non-Hodgkin リンパ腫と肺癌のリスクが高い。理由は明らかでないが、遺伝的素因、原因となる物質への暴露、免疫機能不全などが関与しているのかもしれない。加えて本患者は喫煙者であるので、肺癌のリスクが上昇する。

筆者の意見をまとめると、肺およびリンパ節を巻き込んだ新生物あるいは感染に、心内膜炎を合併したものが鑑別診断のトップに挙がる。

肺あるいはリンパ節の組織生検と浸出性胸水の細胞診を行った。

Table 2. Differential Diagnosis of Acutely Worsening or Severe Raynaud's Phenomenon.

Condition	Associated Findings or Cause
Secondary Raynaud's phenomenon	Connective-tissue diseases (e.g., SLE, rheumatoid arthritis, scleroderma [diffuse or limited], Sjögren's syndrome, mixed connective-tissue disease, polymyositis, dermatomyositis)
Small-vessel vasculitis	SLE, rheumatoid arthritis, vasculitis related to antineutrophil cytoplasmic antibodies, cryoglobulinemia, polyarteritis nodosa, Takayasu's arteritis, giant-cell arteritis, drug-induced vasculitis
Hypercoagulable state	Antiphospholipid antibodies, factor V Leiden, antithrombin III deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency
Endocarditis	Bacterial, fungal, or marantic cause
Embolic disease	Atrial myxoma, cholesterol emboli
Hyperviscosity syndrome	Polycythemia, paraproteinemia, essential thrombocytosis
Chilblains	Idiopathic or "chilblains lupus"
Vasospasm	Cocaine use, ergotism

Table 3. Pleuropulmonary Manifestations of SLE.

Pleuropulmonary Manifestation	Comment
Pleuritic chest pain or pleurisy	Common in patients with SLE, with or without effusion or friction rub
Pleural effusion	Mildly exudative (if not associated with underlying infection); unilateral or bilateral
Acute pneumonitis	Uncommon; presents with fever, nonproductive cough, infiltrates, hypoxia; cultures are negative; high mortality rate
Pulmonary emboli or infarction	Common in those with antiphospholipid antibodies
Pulmonary hypertension	Insidious onset of dyspnea on exertion, chronic fatigue, weakness, palpitations, edema; more common in patients with mixed connective-tissue disease
Interstitial lung disease	Insidious onset of dyspnea on exertion, nonproductive cough, pleuritic chest pain
Pulmonary capillaritis or diffuse alveolar hemorrhage	Rare, but poor prognosis, associated with antiphospholipid antibodies
Lymphadenopathy	Cervical and axillary common, may correlate with disease activity; massive mediastinal lymphadenopathy rare in patients with SLE alone
Shrinking-lung syndrome	Causes unclear — possibly diaphragmatic weakness; occurs in patients with long-standing SLE
Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia	Can be difficult to diagnose in patients with SLE; requires biopsy; responds to corticosteroids
Infection	Due to immune dysfunction and immunosuppressive medications; typical and atypical pathogens
Malignant tumor	Lung cancer; lymphoma more common in patients with SLE

【臨床的診断】

気管支鏡下針吸引生検の試料からは、腺癌に一致した大きな悪性細胞の存在が明らかとなった(Figure 2A)。胸膜浸出液の細胞診断も行われ(Figure 2B)、腺癌陽性であった。

非細菌性の塞栓性心内膜炎は悪性疾患の過凝固状態の兆候の一つであり、20%までの患者に検査的にDICの証拠があった。本患者では、入院4日目に計ったDダイマーのレベルが非常に亢進していた(3712 ng/ml (normal: <500ng/ml))。診断的技技とは、経食道心エコーであった(Figure 3)。

診断：非小細胞癌による非細菌性塞栓性心内膜炎。

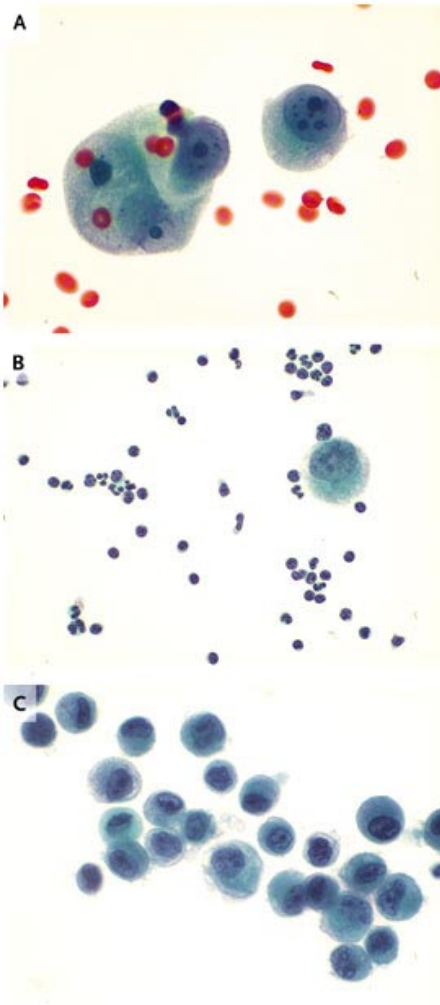


Figure 2. Cytologic Analysis (Papanicolaou's Stain).

Cytologic analysis of the transbronchial needle aspirate (Panel A) showed large malignant cells present singly and in small groups. Cytologic analysis of the pleural effusion obtained 4 days after the bronchoscopy (Panel B) showed only a few malignant cells admixed with many lymphocytes. Cytologic evaluation of the pleural effusion obtained 4 months later (Panel C) showed abundant malignant cells.

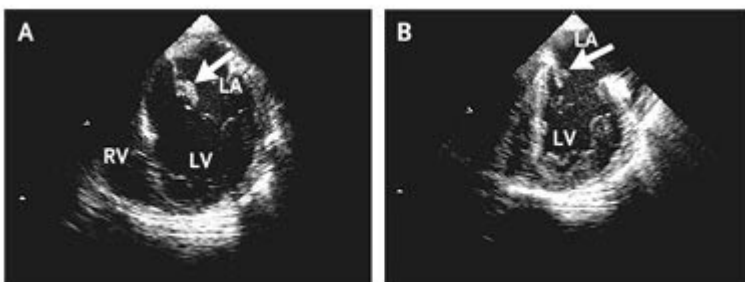


Figure 3. Transesophageal Echocardiogram.

Mild thickening of the mitral-valve leaflets is present, with a broad-based vegetation on the anterior mitral leaflet (Panel A, arrow). The commissural view of the mitral valve shows another vegetation, with a nodular appearance, attached to the posterior mitral leaflet near its base (Panel B, arrow). LA denotes left atrium, LV left ventricle, and RV right ventricle.

【本疾患の治療とその後】

がん患者で、塞栓血栓症候を持つ者は、持たないものに比べて予後が悪い。オランダの大規模研究では、がんの診断時に塞栓症を伴って受診した患者は、1年生存率がたったの12%、コントロールグループで36%であった。静脈の塞栓血栓症を伴った患者の44%は遠隔転移があり、その他の患者では35%だったので、予後の悪い大きな理由はより進行したがんにあるといえる。

診察のための生検と経食道心エコーを行った後、病変のステージを決定する検査を行った。

¹⁸F-FDG-PET を入院後6日に行い、右鎖骨上リンパ節と、すべての縦隔リンパ節、左肺門リンパ節、左下葉の上部の結節に著大な取り込みを認めた。

The American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy は、非細菌性の塞栓性心内膜炎と全身性あるいは肺血栓の患者にヘパリンを薦めている。本患者には低分子量ヘパリンによる抗凝固療法が用いられた。

塞栓の再発を予防する為には、背景にあるがんのコントロールが重要である。本患者は手術不可能なステージ IIIB の非小細胞肺癌であり、白金ベースの化学療法が標準的治療法である。これにより、Supportive care 単独に比べて、生存率とQOLが改善する。現在のレジメンでは、performance status が良好な患者で、response rate 30%、生存期間中央値9-10ヶ月、1年生存率30%が見込まれる。

本患者は入院10日目に退院し、2週間後に oncology 外来を受診した時には、指先の病変と線状出血が低分子量ヘパリンによる治療後に劇的に改善した。

本患者は臨床試験に組み入れられ、カルボプラチンとパクリタキセル、研究薬物の TLK286 を使用した。2サイクルの化学療法の間、彼女はエネルギーレベルが増し、息切れが減った。再評価 CT で partial response を示し、その後2サイクルの化学療法の後、CT と PET で病気の進行が明らかとなった。最初の受診から4ヵ月後、セカンドラインの化学療法を受け始める前に、進行性の息切れと労作性呼吸困難が増悪し、CT で大きな、左側の浸出性胸水及び左肺の虚脱が見つかった。Chest tube が置かれたが、呼吸状態が進行性に増悪、低血圧が進行、酸素飽和度が減少、意識清明度が低下した。家族と話し合いの後、以前からの本人の希望に沿って、モルヒネ静注して次の日に亡くなった。

【解剖学的診断】

非小細胞肺癌と、それに関連した非細菌性塞栓性(marantic)心内膜炎