

【Differential Diagnosis】

本症例は、妊娠が大きく関わるのか、それとも本当は妊娠に関係ないものなのかに則って考える。

I 妊娠に関わる鑑別診断

妊娠、陣痛、分娩において母子両方に対して有害となりうる心血管疾患

- ① 重篤な特発性肺高血圧
- ② Eisenmenger 症候群, 他のチアノーゼ性先天性疾患
- ③ 重篤な大動脈弁狭窄症 (他の左心の閉塞性病変)
- ④ 重篤な症候性の大動脈弁閉鎖不全症で、特に左室収縮機能障害を伴うもの; EF<0.40)
- ⑤ 重篤な症候性の僧帽弁狭窄症で、特に右室収縮期圧が収縮期血圧の 75%以上のも
- ⑥ 重篤な症候性の僧帽弁閉鎖不全症で、特に左室収縮機能障害を伴うもの; EF<0.40
- ⑦ 重篤な症候性の肺動脈弁狭窄症
- ⑧ 拡張型心筋症 (EF<0.40) で New York Heart Association class IIIか class IVの症状
- ⑨ 大動脈起始部拡張症を伴うマルファン症候群
- ⑩ 抗凝固が必要な機械弁

①~⑩の何れも今回の所見では認められない。

妊娠による心血管合併症

- ① 高血圧
- ② 妊娠高血圧腎症
- ③ 溶血性貧血 (hemolysis), 肝逸脱酵素上昇 (elevated liver-enzyme), 血小板低下 (low platelet count); (HELLP 症候群)
- ④ 静脈血栓塞栓症
- ⑤ 大動脈解離/冠動脈解離
- ⑥ 周産期心筋症

①: 妊娠によく認められる合併症であり、母体の死の原因になりうる。妊娠 20 週以後に発症し、蛋白尿を伴わずに 140/90mmHg 以上、妊娠後 12 週までに消失する。本症例では、高血圧の既往はなく、入院時に高血圧を認めないため、否定される。

②: 血管内皮細胞の障害であり、高血圧と蛋白尿 ($\geq 300\text{mg}$) を認める。抗血管新生因子, レニン・アンジオテンシン系, インスリン抵抗性の異常が関わりとされる。リスクファクターとしては、未経産, 高齢, 多産, 肥満, 妊娠前の高血圧がある。HELLP 症候群が生じることもある。本症例では蛋白尿は認めていないので否定される。

③: 原因不明で高血圧に連関するが、高血圧なしでも発症しうる。本症例でも血圧上昇を認めたが、その詳細な情報は得られなかった。また、帝王切開前の肝逸脱酵素上昇は右心充満圧と心拍出量低下による肝鬱血に起因すると考えられる。これらを疑って帝王切開が行われたが、この診断は誤りと考えられる。

④: 妊娠は相対的に凝固系が亢進し、静脈血栓塞栓症になりやすい。特に、元々血栓形成傾向の強い患者には起こりやすい。循環虚脱や右心不全の徴候があると、肺塞栓が考えられるが、本症例においては、この診断では X 線写真, 心エコーの所見の説明がつかない。下肢で DVT を認めなかったことから肺塞栓は否定

的である。頸静脈と心房に認められた血栓は HIT によるものと考えられ、静脈血栓塞栓症は否定される。

⑤：40 歳未満の女性の大動脈解離の 1/4 から 1/2 は妊娠中、特に、出産前 3 ヶ月～出産直後に起こる。妊娠によるホルモン系のリモデリングにより、エラスチンの統合や機能に変異が生じ、血管の解離、拡張、破裂につながりうる。症状は非妊娠時と変わらない。強烈な胸の痛みを訴えるのが普通で、本症例のような胸部不快感では否定される。大動脈解離による心嚢血腫はタンポナーデを来しうるが、本症例の心嚢液は血液状でなく漿液血液状であった。大動脈解離後の血腫は心臓や大血管を包みこんで、本守礼のような縦隔拡大、異常エコー像を呈しうる。

冠動脈解離は、大動脈解離と同じ要因で出産前 3 ヶ月～出産直後に起こりうる。左前下行枝 (LAD) が一番起こりやすく、突然の強烈な胸痛を訴え、ST 上昇を来す。本症例では否定される。

⑥：出産前 1 ヶ月～出産後 5 ヶ月に始まる免疫学的な要因で起こる拡張型心筋症である。リスクファクターとして、高齢、アフリカ系、多胎、多産、妊娠前的高血圧、妊娠高血圧腎症、があるが、本症例では何れも認めない。本症例では経過中に収縮機能低下が幾度と見られたが、心室拡張は認めず、また、所見が見られた時期からも否定される。

以上より、妊娠に関わる疾患であったのかは疑問を呈さざるを得ない。

II 妊娠と独立した鑑別診断

縦隔拡大、心肥大、胸水増加を認め、3 週間にわたって心臓と大血管を覆う影を認め、血行動態悪化、過負荷、低酸素血症、両心室収縮機能低下、上大静脈症候群がおこったことから、本症例は妊娠による二次的な心疾患ではなく、妊娠に独立したものと考えられる。感染、自己免疫の何れも経過をたどれないので、悪性疾患が最も疑われる。よって、エコー上見られた 3cm 大の mass の生検を行うことが、有用であろう。

・ Primary mediastinal large-B-cell lymphoma (原発性縦隔大細胞型 B 細胞性リンパ腫)

縦隔腫瘍の中で目にしやすく、本症例の経過が当てはまるのはリンパ腫である。本症例の年齢、性、浸潤の範囲と速度、肺外疾患を認めないことから、Primary mediastinal large-B-cell lymphoma (原発性縦隔大細胞型 B 細胞性リンパ腫) が鑑別に上げられうる。本疾患は胸腺髄質の B 細胞から生じると考えられ、非 Hodgkin リンパ腫の 2~4% を占める。平均発症年齢 35 歳、男女比 1:2 であり、患者は、しばしば肺、胸膜、心膜に浸潤した巨大な縦隔腫瘍で受診する。骨髄や縦隔外のリンパ節への転移は稀である。腫瘍細胞は表面免疫グロブリンを欠き、80% 以上の症例で CD30 発現を認める。これは Hodgkin リンパ腫よりも少ない。

Hodgkin リンパ腫、T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫も縦隔腫瘍として起こるが、頻度は少ない。

Hodgkin リンパ腫では、殆どこのような急速な経過、びまん性の浸潤を認めることはなく、T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫は若い男性に多く、白血病に伴うことが多い。

胚細胞腫瘍や胸腺腫といった他の縦隔腫瘍も頻度としては低い。

本症例が、妊娠に偶然伴ったものなのか、それとも妊娠による免疫不全や妊娠時のホルモン環境によるものなのかは議論の余地がある。

直ちに胸骨切開からの組織診断を行い、心不全状態を改善する為に標的療法を始める必要がある。

(・吸入炭疽 (Inhalation anthrax) : 炭疽菌吸入により、縦隔拡大、血性でタンポナーデに至る心外膜液、出血性壊死を来した縦隔リンパ節 (CXR で結節状) を見ることがある。本症例では炭疽菌への暴露もないこと、経過が吸入炭疽ほど急速でないことより、否定される。)

【Clinical Diagnosis】

浸出液性収縮性心外膜炎と難治性心不全を伴う縦隔腫瘍。リンパ腫の可能性が高く、Primary mediastinal large-B-cell lymphoma に血栓を伴うヘパリン起因性血小板減少症の合併したものと考えられる。

【入院後経過その後・病理診断】

胸骨切開施行され、前縦隔の mass は固く、胸腺の脂肪と置き換わり、心膜、心外膜まで広がっていた。Mass と肥厚した心膜の標本では、大型の異型細胞のびまん性浸潤を認めた。卵円から不定形で、多形性の分葉核を持ち、クロマチン凝縮、細胞質は透明であった。壊死をしている箇所を認めた。腫瘍細胞は CD45, CD20, CD30 を発現し、Bcl-6, Mum-1, Bcl-2 陽性、サイトケラチン, CD10, CD15, CD23, EBVRNA 陰性であった。フローサイトメトリーでは表面免疫グロブリン軽鎖を欠いた CD19+, CD20+ の B 細胞が多く見られた。びまん性 B 大細胞型リンパ腫 (DLBCL) の所見であるが、縦隔腫瘍が見られるとき、primary mediastinal large-B-cell lymphoma と診断する。

重篤な状態であったため、生検後直ぐに R-CHOP 療法 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) が始められた。R-CHOP を 3 サイクル施行し改善を認めたが、強直間代性発作がみられたため頭部 MRI を施行した。MRI 上、ガドリウム造影で両側の前頭葉の白質に T2high の部分を認め、拡散強調画像、生検よりリンパ腫の転移が疑われた。腎機能低下により MTX 投与はせず、エトポシド投与と全脳照射を行ったが、2 ヶ月後、肺、肝、腎にリンパ腫再発を認め、発症から 10 ヶ月で死亡した。

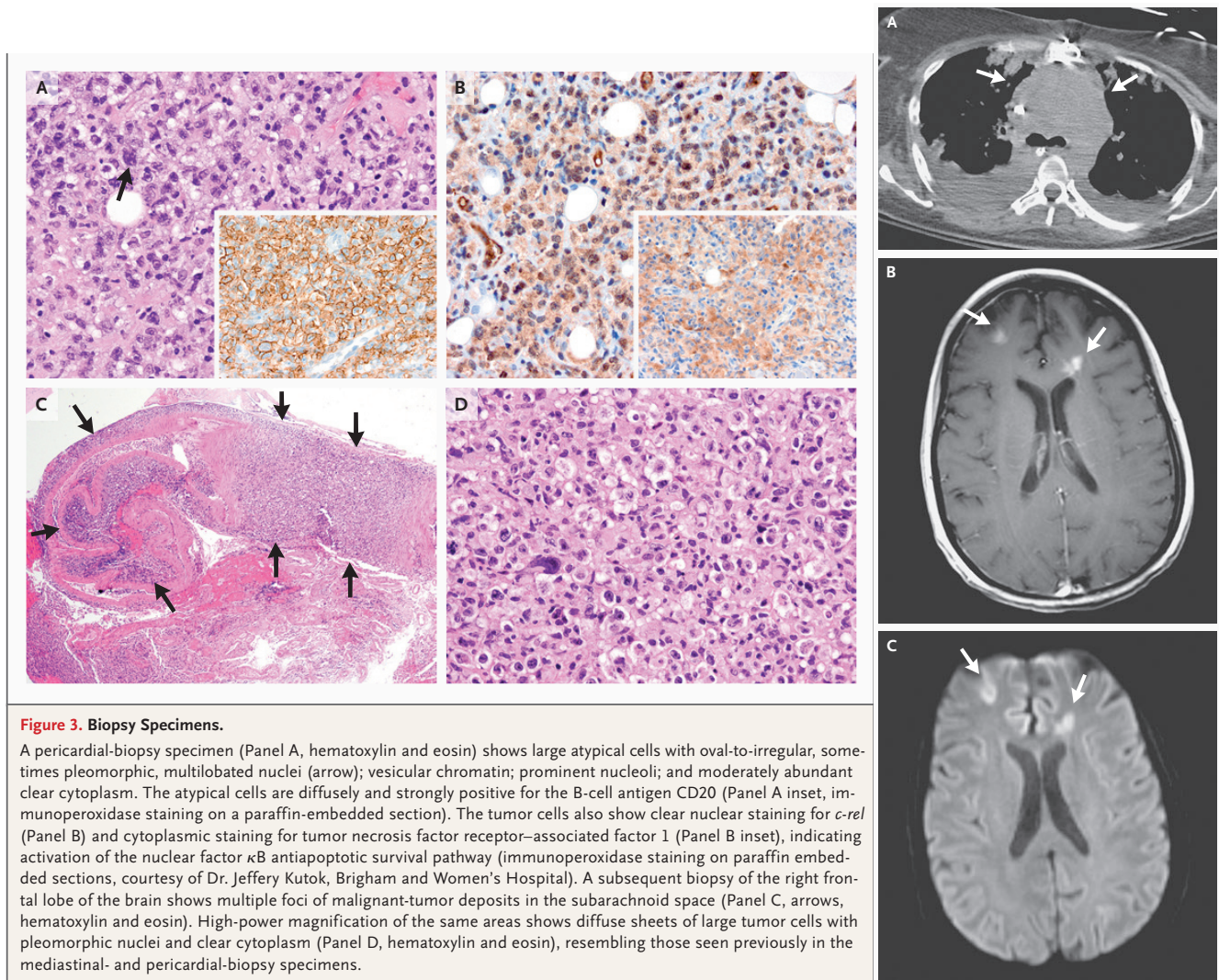


Figure 3. Biopsy Specimens.

A pericardial-biopsy specimen (Panel A, hematoxylin and eosin) shows large atypical cells with oval-to-irregular, sometimes pleomorphic, multilobated nuclei (arrow); vesicular chromatin; prominent nucleoli; and moderately abundant clear cytoplasm. The atypical cells are diffusely and strongly positive for the B-cell antigen CD20 (Panel A inset, immunoperoxidase staining on a paraffin-embedded section). The tumor cells also show clear nuclear staining for *c-rel* (Panel B) and cytoplasmic staining for tumor necrosis factor receptor-associated factor 1 (Panel B inset), indicating activation of the nuclear factor κ B antiapoptotic survival pathway (immunoperoxidase staining on paraffin embedded sections, courtesy of Dr. Jeffery Kutok, Brigham and Women's Hospital). A subsequent biopsy of the right frontal lobe of the brain shows multiple foci of malignant-tumor deposits in the subarachnoid space (Panel C, arrows, hematoxylin and eosin). High-power magnification of the same areas shows diffuse sheets of large tumor cells with pleomorphic nuclei and clear cytoplasm (Panel D, hematoxylin and eosin), resembling those seen previously in the mediastinal- and pericardial-biopsy specimens.