

Case 30-2019

A 65-Year-Old Woman with Lung Cancer and Chest Pain

(N Engl J Med 2019;381:1268-77.)

(1) Differential Diagnosis

	緊急対応必要	緊急対応は必ずしも必要でない
循環器	心筋梗塞・狭心症・大動脈解離・肺塞栓・心筋炎	急性心膜炎・脾梗塞
消化器	特発性食道破裂	GERD・胆嚢炎/胆管炎、・Mallory-Weiss 症候群
呼吸器	緊張性気胸・肺炎	肺がん
筋骨格系・その他		肋軟骨炎・胸膜炎・縦隔気腫・帯状疱疹・パニック障害

★虚血性心疾患

急性冠症候群の症状は男性よりも女性で多彩となる傾向がある。

家族歴・高コレステロール血症・喫煙歴とアテローム性硬化のリスク因子を複数有する。一方、胸痛が数日間持続する、主に側胸部に局在する、触診で圧痛を認める、ニトログリセリン舌下投与など虚血性心疾患に対する治療に反応しない、心エコーでの壁運動低下領域に一致した心電図変化を認めないなど、虚血性心疾患に典型的ではない所見を多数認める。冠血管攣縮や冠動脈解離も本患者の病態を説明できない。

★肺塞栓症

がんは血栓塞栓症のリスク因子であり、胸痛・呼吸困難・頻拍・D-ダイマー上昇は肺塞栓症を示唆する所見であるものの、造影 CT で肺血栓症を示唆する所見はなく、頸静脈怒張もみられておらず、否定的。

★心膜炎

典型的には、心膜炎の疼痛は、座位・前屈姿勢で軽減し、仰臥位で増強する。また、心膜摩擦音は急性心膜炎の患者の85%において経過中のいずれかの時点で聴取されるが、しばしば一過性である（前傾姿勢・呼気の終わりで最もよく聴取される）。心電図所見では、広範なST上昇と、鏡像変化のST低下が aV_R でのみ認められる。本患者では典型的な所見に乏しく、第一に考えられる診断ではない。

★肋骨への転移の増大

可能性の1つではあるが、心筋トロポニンTの上昇を説明できない。

★心筋炎

心筋炎は、ウイルス・原虫感染、心毒性物質、自己免疫疾患などによる慢性炎症などを原因とすることが多い。そのうちの多くはウイルス感染によるものであり、先行する感冒様症状や消化器症状をしばしば認める。心症状には、①心不全徴候、②心膜刺激による胸痛、③頻拍・徐脈・不整脈などの脈拍異常を認めることが多い。血液検査所見では、LDH, CK-MB, 心筋トロポニンなどの心筋障害マーカーの上昇が見られる。心電図では広範ないし限局性のST上昇がしばしば見られ、房室ブロックなどの不整脈が生じる場合もある。心エコーでは炎症部位に一致した一過性の壁肥厚と壁運動低下が特徴的である。ガドリニウム造影心臓MRIでは、T2強調像で炎症部位に一致した高信号域が認められる。しかし、症状や兆候には非特異的なものが多く、患者ごとのばらつきが大きいため、典型的な所見の組み合わせから心筋炎の診断が明白な場合は稀である。したがって、鑑別診断に挙げておくことが非常に重要である。

本患者では先行感染を示唆する病歴はないが、免疫チェックポイント阻害剤（抗PD-1抗体）ニボルマブを化学療法不応性の非小細胞肺癌に対して2ヶ月前から投与されている。PD-1は活性化T細胞の表面に発現し、PD-L1と結合するとT細胞の免疫機能を抑制する。ニボルマブはPD-1の機能を阻害し腫瘍細胞による免疫回避を抑制するが、副作用として自己免疫機序による炎症を生じることが報告されている。その副作用の中には心筋炎も含まれ、不整脈・心ブロック・心原性ショック・死亡の原因となったとの報告もある。

胸痛・心筋トロポニンT上昇・洞性頻拍・左室壁運動低下領域の散在など、本患者で認められる所見は心筋炎により一元的に説明可能であると考えられる。

【Clinical Diagnosis】 Non-ischemic chest pain most likely due to myocarditis associated with the use of an immune checkpoint inhibitor.

(2) Clinical Course

第2病日から第6病日にかけて胸痛と背部痛が持続し、痛みによる体動のため心臓MRIを施行できなかった。心筋トロポニンTの上昇は続き1.08ng/mlに達した。第6病日には下側壁誘導のST低下がさらに顕著となり、冠動脈造影検査が施行されたが、冠動脈病変は微小な非閉塞性のものであった。同日からメチルプレドニゾン1mg/kg体重の投与を開始されたが、第8病日に心室固有補充調律を伴う完全房室ブロックが出現し、心筋トロポニンTも1.68ng/mlに上昇した。第10病日に心内膜生検が施行された。

(3) Pathological Discussion

第10病日の右心室心内膜生検では、マクロファージとリンパ球主体の炎症細胞浸潤が認められ、心筋細胞の傷害も伴っていた。ウイルス性心筋炎を示唆する巨細胞は見られなかった。リンパ球はCD3陽

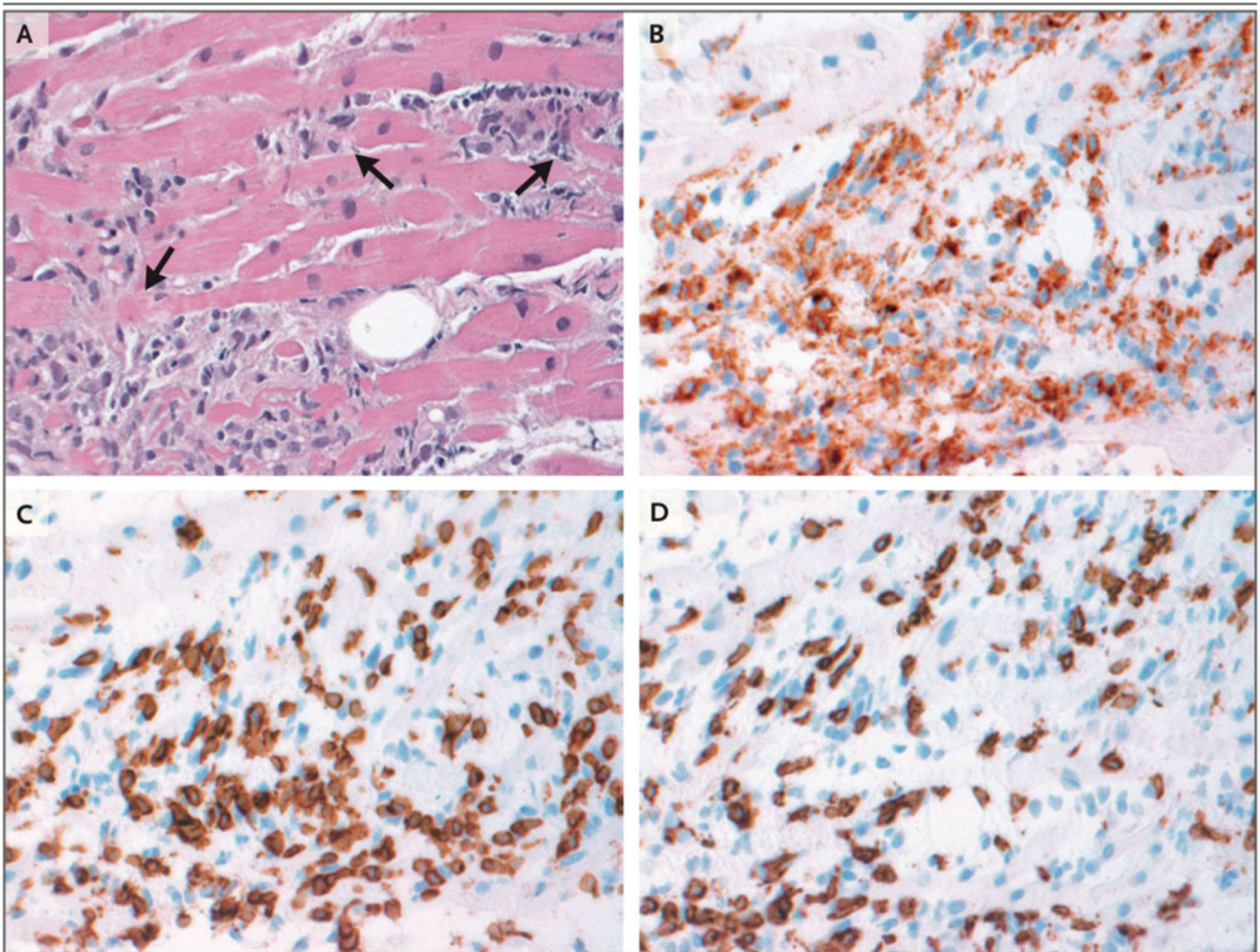


Figure 4. Endomyocardial-Biopsy Specimen.

Hematoxylin and eosin staining of the endomyocardial-biopsy specimen (Panel A) shows an inflammatory infiltrate that appears to be attacking and killing myocytes (arrows). Immunohistochemical staining shows that the inflammatory infiltrate is composed primarily of CD68-expressing macrophages (Panel B, in brown) and CD3-expressing lymphocytes (Panel C, in brown). A high proportion of the lymphocytes are CD8-expressing cytotoxic T cells (Panel D, in brown).

性 T 細胞が主体であり、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞が多く認められた。

(4) Discussion of Management

プラチナ製剤による化学療法に不応であった非小細胞肺癌患者において、ニボルマブ単剤のドセタキセル単剤に対する優位性を示した CheckMate 057 試験およびその後 2 年間のフォローアップにおいて、免疫関連の有害事象は 5%以下であったと報告されている。しかし、その後多くの PD-1 阻害剤・PD-L1 阻害剤がセカンドラインとしての認可を受け、また PD-1 阻害剤ペンブロリズマブはファーストライン治療薬としての認可を受けていることから、有害事象の頻度は少ないといえども絶対数の増加は確実である。

免疫チェックポイント阻害剤による心筋炎の報告は 2014 年に最初になされ、その後も多くの報告がなされているが、依然としてデータは不足しており、免疫チェックポイント阻害剤を投与された患者のうち心筋炎を発症した割合は 0.06%から 1.1%まで幅がある。また、無症候性の心筋トロポニン T 上昇から心原性の突然死まで、症候は様々である。国際間多施設のレジストリのデータからは、高用量ステロイドが、免疫チェックポイント阻害剤を原因とする心筋炎による有害事象の頻度を抑制することが示唆されている。それ以外にも、抗 CD52 モノクローナル抗体・血漿交換・抗胸腺細胞グロブリン・インフリキシマブなどが免疫抑制の手段として挙げられているが、その根拠は現時点で症例報告のみである。

第 10 病日の心筋生検施行後、メチルプレドニゾロンを 1000mg/日に増量し、心筋トロポニン T は 0.51ng/ml に低下した。房室ブロックは引き続き見られており、心室固有補充調律は 70/min であった。治療を経口プレドニゾン 60mg/日に変更し、それに伴って心筋トロポニン濃度も上昇した。家族も交えた検討が重ねられ、永久ペースメーカーの埋め込みや別の免疫抑制療法が提案されたが、本人と家族がそれ以上の治療介入を求めなかったため、現行の内服治療にホスピスサポートを追加し自宅退院となった。退院の約 1 ヶ月後に患者は死亡した。剖検は家族により拒否された。

(5)参考文献

- Dennis L. Harrison's Manual of Medicine, 19e. Chapter 19: Chest Discomfort, Chapter 287: Myocardiopathy and Myocarditis
- 日本循環器学会「急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン(2009年改訂版)」
- Cooper Jr, Leslie T. "Myocarditis." New England Journal of Medicine 360.15 (2009): 1526-1538.