右心不全によるショックにて緊急手術を施行した 巨大右心房原発悪性リンパ腫の1例

坂 本 滋 坂 本 大 輔

僧帽弁置換術，三尖弁輪形成術，C型肝炎と肝硬変の既往歴を有した巨大右心房原発悪性リンパ腫により，臨床症状出現から数日後に右心不全・ショック状態に陥った70歳女性の症例を経験した．緊急で人工心肺下に腫瘍を摘出し，EPTFEパッチによる右心房自由壁再建と腫瘍が三尖弁輪下部に浸潤していたため再三三尖弁形成術はあきらめ，生体弁による三尖弁置換術を施行した．切除病理組織検査より瀰漫性大細胞型B細胞性悪性リンパ腫と診断した．術後2カ月間は術後の肝機能異常は認めたが循環動態は安定し順調に経過した．しかし，C型肝炎による肝硬変の悪化で術後3カ月目に死亡した．心臓原発悪性リンパ腫は非常に稀で予後不良な疾患である．本来なら放射線療法や化学療法を併用した集学的治療で改善を示す症例もあるが，本例のように，手術に関して根治性は少ないが，腫瘍が三尖弁輪に嵌頓して突然死を起こす予防はできた．しかし，長期生存には繋がらなかった．今回の経験を文献的考察も踏まえて報告する．日心外会誌 43 巻 1 号：27-31 (2014)

キーワード：心臓原発腫瘍；悪性リンパ腫；右心不全；肝硬変；開心術後

A Case of Emergency Surgery for a Huge Primary Right Atrial Malignant Lymphoma with Right Ventricular Failure and Shock

Shigeru Sakamoto and Daisuke Sakamoto (Division of Cardiovascular Surgery, Kanazawa Medical University Himi Municipal Hospital, Himi, Japan)

We report a rare case of a 70-year old woman who suffered right ventricular failure and shock with a comparatively rapid course due to a huge primary right atrial malignant lymphoma occupying the right atrium. She had undergone mitral valve replacement and tricuspid valve annuloplasty due to combined valvular disease 12 years previously, and she had been treated for liver cirrhosis due to hepatitis C. The transthoracic echocardiography and the computed tomography scan revealed a huge tumor occupying the right atrial cavity and incarceration into the tricuspid valve ring. We performed an emergency operation to resect the heart tumor. As the tumor strongly adhered to the free wall of the right atrium and the tricuspid valve ring, we performed complete resection of the right atrial free wall and tricuspid valve. Therefore, we performed tricuspid valve replacement with a bioprosthesis, and reconstruction of the right free wall with an EPTFE sheet. The pathological examination of the tumor was consistent with malignant lymphoma of B-cell origin. These surgical procedures were effective to reduce acute right heart failure due to severe tricuspid valve regurgitation, but she died 3 months after surgery because of liver failure due to cirrhosis. Even though the operation was not curative, it might have been effective for preventing sudden death and acute right ventricular heart failure due to incarceration into the tricuspid valve ring of the huge right atrial tumor. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 43: 27-31 (2014)

Keywords : primary cardiac malignant lymphoma ; right heart failure ; liver cirrhosis ; incarceration into the tricuspid valve ring

2013年8月2日受付，2013年10月10日採用
Corresponding author : Shigeru Sakamoto
Division of Cardiovascular Surgery, Kanazawa Medical University
Himi Municipal Hospital
E-mail : s-shige@kanazawa-med.ac.jp
金沢医科大学氷見市民病院心臓血管外科
〒935-8531 氷見市鞍川1130

本研究において一切の利益相反や研究資金の提供はない。
None of the authors of this manuscript has any financial or personal relationship with other people or organizations that could inappropriately influence their work.

心臓原発腫瘍のなかで悪性リンパ腫は非常に稀である。心臓原発悪性リンパ腫は他臓器原発に比して臨床症状に乏しく生前に確定診断を得ることは困難とされ，その予後はきわめて不良である。われわれは腫瘍塊が三尖弁に嵌頓し重症心不全を呈した右心房原発悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：70歳，女性。

主訴：全身浮腫，食欲不振，易疲労感。

既往歴：連合弁膜症（僧帽弁狭窄症兼三尖弁閉鎖不全）

により、僧帽弁置換術、三尖弁形成術（リング）（58 歳）、C 型肝炎、肝硬変（63 歳）。

現病歴：2012 年 7 月頃より労作時呼吸困難を認め、徐々に全身の浮腫が出現してきたため当院内科を受診した。

入院時所見：意識清明、身長 138 cm、体重 51.9 kg、血圧 136/56 mmHg、脈拍 106/分・不整、体温 36.7℃、呼吸数 30 回/分、起坐呼吸を認め、NYHA IV°であった。胸骨正中に手術痕を認めた。胸部聴診上、人工弁のクリック音は清音で、呼吸音は湿性ラ音を聴取した。両側頸静脈怒張、両側下肢に著明な浮腫を認めた。肝は右鎖骨中線で 3 横指

Fig. 1 Chest X-ray

A chest X-ray showed cardiomegaly (cardio-thoracic ratio : CTR 65%) and pulmonary congestion.

触知した。体幹四肢の表在リンパ節は触知しなかった。

胸部単純 X 線写真 (Fig. 1)：心胸郭比 65%，肺鬱血が認められた。

心電図：心拍数 122/分、洞性頻脈、電気軸 61 度、PQ 間隔 0.49 秒完全右脚ブロック。

入院時血液検査：白血球数 $5,900/\mu\text{l}$ 、HCT 26.5%、Hb 8.8 g/dl、血小板数 $75.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、AST 46 IU/l、ALT 18 IU/l、ALT 173 IU/l、LDH 693 IU/l、 γ -GTP 17 IU/l、CHE 94 IU/l、CK 46 IU/l、T-BIL 1.04 mg/dl、ZTT 22.5 KU、TTT 18.6 KU、BNP 64.4 pg/dl、PT-INR 2.31、HCV-Ab (+；インデックス 81.2)、NH3 $41 \mu\text{g/l}$ 、TP 6.9 g/dl、Alb 3.5 g/dl、ヘパプラスチン (HPT) 20%、AFP 6.0 ng/dl、PVKA-II 3,672 mAU/l。

経胸壁心エコー検査 (Fig. 2)：右心房内のほぼ全域を占拠する腫瘍 (6×4 cm) を認め、拡張期に三尖弁に陥頓し、高度の三尖弁逆流 (IV°) を呈していた。駆出率は 70% で壁運動、人工弁 (僧帽弁) の運動は良好であった。

術前 CT 検査 (Fig. 3)：右心房内をほとんど占拠する辺縁不整で最大径 6 cm の腫瘍影と左心耳内にも血栓あるいは腫瘍を疑う陰影も認めた。

術前経過および手術所見：僧帽弁置換術後で C 型肝炎、肝硬変を呈していた。血液検査で血清ビリルビン値 1.04 mg/dl、血清アルブミン値 3.2 g/dl、腹水は認められるも血清アンモニア値は $41 \mu\text{g/l}$ 、栄養状態は良好で、肝性脳症は呈していない。Child 分類 A であり、開心術には耐え

Fig. 2 Two-dimensional transthoracic echocardiography

A huge tumor occupied in the right atrial cavity and incarceration into the tricuspid valve ring (white arrow).

(a) Sagittal view

(b) Axial view

Fig. 3 Enhanced computed tomography scan

Cardiac tumor occupies almost all of right atrium and involves around tricuspid valve ring, and has invaded in the left atrial appendage (white arrow).

られると判断した。また、内科での入院時のCT検査では、他臓器への転移の所見は認められないが左心耳内に低輝度の血栓あるいは腫瘍を疑わせる陰影は認められた。この右心房内を占拠する腫瘍塊が良性あるいは悪性のものを鑑別する余裕もなく、三尖弁輪に嵌頓し高度右心不全によるショック状態であった。このままの状態が継続すると突然死を起こす可能性があるため緊急手術を施行した。

手術所見：手術は胸骨正中切開でアプローチし、再手術であったが癒着は軽度であった。上行大動脈より送血し、脱血は上大静脈 (SVC) からと下大静脈 (IVC) は腫瘍がほぼ右心房内を占拠していたので右大腿静脈より施行し、体外循環を確立した。大動脈遮断、心筋保護は順行性に行い心停止を得た。SVCを遮断、右心房を縦切開すると、腫瘍は前回の手術時の右心房切開部に沿って自由壁に浸潤していたため右心房自由壁も含め一塊に摘出した。また、腫瘍は三尖弁口の一部に嵌頓しており、以前三尖弁輪縫縮してあるリングに沿い弁輪下部へ浸潤していたが三尖弁輪に留まり、右心室心筋内には浸潤していなかった。三尖弁はC-Eマグナ® #25で三尖弁置換 (TVR) した。これらの操作中の出血は心房内からIVC内に閉塞用バルーン (30 ml) を挿入し、IVCからの出血を制御しながら腫瘍摘出操作を施行した。

術前のCTで認めていた左心耳内の陰影 (腫瘍あるいは血栓) を観察するために経中隔切開で左心房へ到達した。左心房、左右の肺静脈開口部に腫瘍は認めず、僧帽弁位の人形弁の開放には異常は認められなかった。左心耳内には右心房内と同様な腫瘍塊を認めたが左心耳内に留まっており、これは容易に摘出できた。また、右心房自由壁を比較的広範囲に切除した部位はEPTFEシートで再建した。

心房内の腫瘍は外見上灰白色と暗赤色な部分が混在し、多房性弾性軟で脆弱であった (Fig 4)。右心房内の腫瘍は、前回手術時の右房自由壁切開線と癒着しており、右心

房壁からの発生が疑われた。左心耳内の腫瘍塞栓は摘出したが、右心房内の腫瘍と外観は同一であり根治性はないため、拡大手術はなるべく避けるようにした。人工心肺からの離脱は容易で、血行動態も安定していた。摘出腫瘍は110 gであった (Fig. 4)。

病理組織所見：H-E染色では大型の異形細胞が蜜で、瀰漫性増殖をしていた。免疫酵素抗体法により白血球共通抗原LCA陽性、T-cell特異抗原UCHL-1陰性、B-cell特異抗原L26陽性であり、瀰漫性大細胞型B細胞性悪性リンパ腫と診断した (Fig. 4)。

術後経過：術後、尿量が一時減少したがハンプ®を使用することで利尿がつき、循環動態も安定し、手術第2病日に気管内チューブを抜管できた。血液検査では血清ビリルビン、トランスアミナーゼの値もほぼ正常化した。術後は4週目頃まで順調に回復していたため、化学療法を予定した。しかし、腹水が貯留しはじめ、腹水穿刺を数回施行した。その頃より、血中アンモニアが上昇し、肝性昏睡状態となり、術後3カ月目に死亡した。この間、循環動態はカテコラミンなど投与しなくても安定したが、肝機能、腎機能障害、多臓器不全を呈し化学療法を開始するまでには至らなかった。また、心機能は心エコーで駆出率64%、%SF 32%、肺動脈圧27 mmHgであった。右心房内には腫瘍の再発は認めなかった。

考 察

心臓原発腫瘍のなかで、悪性腫瘍は25%といわれ、そのうち悪性リンパ腫は約1.3%と稀である。好発部位は右心系で、なかでも右心房原発が最も多く、免疫不全あるいは移植後の患者に好発するといわれている¹⁻⁴⁾。Heimannら⁵⁾は肝硬変をはじめとする慢性肝疾患には有意に悪性リンパ腫を合併する率が高いと報告している。また、C型肝炎ウイルス (HCV) の感染例ではextra-hepatic manifestationと呼ばれるさまざまな免疫異常を合併することがしられ、Silvestriら⁶⁾もHCV感染による慢性炎症がB細胞のPolyclonalな増殖を引き起こし、何らかの付加的因子によって腫瘍性クローンが発生することを報告している。自験例でも12年前の開心術後にC型肝炎ウイルス (HCV) の感染を発症し、5年後に肝硬変を併発しているがインターフェロンの治療もせず7年経過していた。入院約1年前の心エコーでは心内腫瘍は認められていなかったが、慢性の経過によるHCV感染症が存在していたことなどextra-hepatic manifestationの免疫異常でB細胞の異常増殖を起こし、このような短期間の腫瘍増大が発生したのではないかと推測された。

臨床症状は、胸痛や胸部圧迫感、不整脈、心不全症状、心タンポナーデなどがあるが、腫瘍の発生部位や大きさに

Fig. 4 Operative photograph, removal specimen and histopathological findings

(a) Intraoperative photograph: Right atriotomy and exposure of tumor. (b) Removal specimen (110 g). (c) Schema of the operative finding: A huge tumor occupying the right atrial cavity (arrowhead). (d) Histopathological findings (Hematoxylin-eosin stain, $\times 200$).

Tumor was located in the right atrial anterior free wall, infiltrating under the tricuspid valve ring and incarcerated into the valve ring. It had irregular elastic hard surface like polycystic tumor. It was resected with right atrial free wall, which weighed 110 g. The right resected free wall was reconstructed with expanded polytetrafluoroethylene sheet, and the tricuspid valve was replaced with bioprosthesis. Pathological assessment and immunostaining revealed malignant diffuse large B cell lymphoma.

より異なり、非特異的である。心臓原発悪性リンパ腫は生前に確定診断されることは困難とされ、特異的な症状も認めず、頻度もきわめて少ないため心臓原発悪性リンパ腫が想起されにくいのである。また、これにより診断、治療がさらに遅れることが予後を低下させる要因ともされる。

確定診断には病理学的検査が不可欠である。自験例のように外科的手術による摘出標本から診断されることが多いが、最近では透視下や経食道超音波ガイド下生検などによる非侵襲的検査の有用性も報告されている⁷⁾。術前にこのような方法で診断ができれば治療法が選択でき、もっと低侵襲的治療も行えたかもしれない。また、確定診断されたとしても肺や肝臓への転移や周囲へ浸潤していることが多く、予後不良であるが、化学療法、放射線療法が選択できる。もちろん腫瘍が限局性で術前に病理診断、遠隔転移の有無などの検査ができるなら計画的な手術適応があると考えられる。しかし、外科治療も腫瘍の嵌頓により突然死の可

能性があるような場合は、根治術は困難であったとしても外科的切除を考慮すべきである。また、術後に残存する腫瘍組織に対しては化学療法を施行し長期生存の報告もある⁸⁾。自験例では下肢浮腫、肝腫大、食欲不振、易疲労感などの右心不全症状を主訴に来院し、心エコーで右房内に巨大腫瘍影と、それが三尖弁輪に嵌頓し三尖弁閉鎖不全を呈し数日後に右心不全・ショック状態に陥ったことより、突然死を予防するために緊急手術を施行し、摘出検体から確定診断を得た。このような場合の手術適応に関しては本来ならば適応はないが、あくまでも救命的な判断で手術を施行した。また、術中所見で、左心耳内にも右心房と同様な腫瘍が存在していたことも手術の根治性には欠けると思われた。あくまでも救命的な手術であった。

一般的に悪性リンパ腫は化学療法、放射線治療に反応し、その予後は必ずしも不良ではない⁹⁾。しかし、心臓原発例では発見が遅れ、確定診断時には病期が進行している

場合が多く、その予後は他臓器に比較し不良と考えられる。心臓原発悪性リンパ腫の治療も心臓以外の他臓器原発の化学療法と同様であり、CHOP療法（Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone）に代表されるAnthracycline系薬剤の投与が主となる。また、近年では心臓原発悪性リンパ腫にRituximabが有用との報告もある¹⁰⁾。外科的切除は病巣が限局している症例に対して適応があり、その後、放射線治療や化学療法を併用するのが一般的である。心臓原発例に対して偶発的に発見された早期例に対しては手術を施行し良好な結果を得たとの報告もある¹¹⁾が、大部分の例は摘出が困難であり、化学療法が行われることが多い。術後に行う化学療法は手術侵襲により全身状態を見て、施行されるが、Anghel¹²⁾らの報告によれば、内科的な化学療法や放射線療法による治療では67%が部分寛解あるいは完全寛解に達し良好な結果であったが、外科治療を施行された症例では術後化学療法と放射線療法を行っても加療開始早期に死亡しており最長13カ月であった。術後に行われる化学療法は全身状態を考慮し薬剤の投与量を決定する必要がある。また、周術期は手術侵襲により全身状態が悪化していることもあり、化学療法剤の減量など考慮する必要がある。さらにその量も一定していないのが現状で、化学療法を行う前に死亡する例もある。自験例でも化学療法をできるだけ早期に行う必要があったが、肝機能の推移を見ながら投与する機会を見ていた。しかし、肝硬変による肝機能障害で腹水の貯留、血中アンモニアの上昇を認め、肝性昏睡の状態となり化学療法を早期開始できなかった。

自験例では腫瘍嵌頓による突然死を予防するために緊急手術を施行したが、本来ならば、できるだけ根治性と低侵襲治療を考慮し、手術を施行しなければならないが、血行動態からは右心房内を占拠していた腫瘍塊と三尖弁に陥頓していた腫瘍を摘出することで、急性右心不全の状態は劇的に改善できた。手術は腫瘍塊が以前手術されていた三尖弁輪のリングに沿い心房壁に浸潤していたことで腫瘍塊だけを摘出することは不可能と判断し、三尖弁輪のリングと腫瘍が浸潤していた右心房自由壁を一塊に摘出し生体弁置換した。この弁置換が術後の右心機能に悪影響を及ぼすことも考慮されたが、あくまでも救命的な処置¹³⁾であり、心房中隔まで含めた拡大手術は避け、三尖弁置換と右房自由壁再建のみで手術時間を短縮することはできた。また、三尖弁置換したことによる術後の右心機能低下による影響は認めなく、腫瘍嵌頓による急性右心不全状態は解除できたと考えられた。

心臓原発悪性リンパ腫の大部分は自験例のように完全摘

出が困難であり、術後に化学療法を必要とすることが多いが、外科治療は予後を改善しないと報告もある¹³⁾が、自験例のような心内腫瘍による高度血流障害を伴う症例では救命目的で外科的切除術も選択肢のひとつではないかと判断している。

結 語

心臓原発悪性リンパ腫は非常に稀な疾患である。われわれはC型肝炎で肝硬変を合併した右心房原発と考えられた悪性リンパ腫が三尖弁に嵌頓し、高度血流障害を呈したために救命を目的に外科的切除を経験したので報告した。

文 献

- 1) Cairns, P., Butany, J., Fulop, J. et al.: Cardiac presentation of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **111**: 80-83, 1987.
- 2) Roller, M.B., Manoharan, A. and Lvoff, R.: Primary cardiac lymphoma. *Acta Haematol.* **85**: 47-48, 1991.
- 3) Nakagawa, Y., Ikeda, U., Ubukata, S. et al.: Successful treatment of primary cardiac lymphoma with monoclonal CD 20 antibody (rituximab). *Circ. J.* **68**: 172-173, 2004.
- 4) Roh, L.S. and Paparo, G.P.: Primary malignant lymphoma of the heart in sudden unexpected death. *J. Forensic. Sci.* **27**: 718-722, 1982.
- 5) Heimann, R., Ray, M.B. and Desmet, V.J.: HBsAg, chronic lymphoproliferative disorders, and cirrhosis of liver. *J. Clin. Pathol.* **30**: 817-821, 1977.
- 6) Silvestri, F., Pipan, C., Barillari, G. et al.: Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* **87**: 4296-4301, 1996.
- 7) Daus, H., Bay, W., Haring, S. et al.: Primary lymphoma of heart: Report of a case with histological diagnosis of the transvenously biopsied intracardiac tumor. *Ann. Hematol.* **77**: 139-141, 1998.
- 8) Matsuo, T., Nishiura, R., Tsumori, Y. et al.: Disappearance of complete atrioventricular block after chemotherapy for malignant lymphoma: A case report. *J. Cardiol.* **34**: 345-349, 1999.
- 9) Kouroukis, C.T., Browman, G.P., Esmail, R. et al.: Chemotherapy for older patients with newly diagnosis, advanced-stage, aggressive histology non-Hodgkin lymphoma: A systematic review. *Ann. Intern. Med.* **136**: 144-152, 2002.
- 10) Davis, T.A., Grillo-López, A.J., White, C.A. et al.: Rituximab anti-CD 20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: Safety and efficacy of retreatment. *J. Clin. Oncol.* **18**: 3135-3143, 2000.
- 11) Ishiguro, K., Kozima, K., Tsubota, M. et al.: Malignant cardiac lymphoma. *Kyobu Geka* **53**: 233-235, 2000.
- 12) Anghel, G., Zoli, V., Petti, N. et al.: Primary cardiac lymphoma: Report of two cases occurring in immunocompetent subjects. *Leuk. Lymphoma.* **45**: 781-788, 2004.
- 13) Yanase, Y., Yamauchi, A., Uehara, M. et al.: Surgical resection of primary cardiac lymphoma presenting as a huge mass: Report of two cases. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **60**: 494-497, 2012.