悪性リンパ腫の心房浸潤により sick sinus syndromeを呈した 1 剖検例

東京大学医学部第三内科

石橋 俊◇ 湯尾 明 永井良三 大内尉義 今鷹耕二 矢崎義雄 高久史磨

東京大学医学部病理 岡 輝明

概要 51才，男性。昭和55年，頸部腫瘤などで初発し，生検にて，びまん性リンパ肉腫と診断され，放射線療法をうけていた。その後，放射線脊髄症による四肢麻痺を併発した。悪性リンパ腫は昭和57年10月より白血化し，高カルシウム血症をも伴い，昭和58年1月に死亡した。本例の経過中，昭和57年2月頃から心房細動が出現し，時に洞性徐脈や心房粗動を呈していた。同年11月には接合部調律，上室性期外収縮などの多彩な不整脈を伴い，さらに一過性の心房粗動後に洞停止によるStokes-Adams症候群をきたし，sick sinus syndromeと診断された。その後，不整脈は接合部調律で固定された。剖検上，洞房結節と房室結節を含む右心房に広範なリンパ腫細胞の浸潤が認められ，二次的にsick sinus syndromeをきたしたと考えられた。

〔日内会誌 76：100～105，1987〕

緒 言

心臓転移をきたしやすい悪性腫瘍のうちで¹⁾，腫瘍の刺激伝導系への浸潤が確認された例は少ない。今回われわれは，びまん性リンパ肉腫の経過中にsick sinus syndromeを発症し，剖検により広範な右心房浸潤を確認し得た症例を経験したので，若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者： 51才，男。

主訴： 四肢麻痺，食欲不振。

家族歴： 特記すべきことはない。

既往歴： 14才の時，長崎で原爆に被爆。

現病歴： 昭和55年5月(49才)，鶏卵大の右頸部腫瘤が出現した。同年6月に某医にて生検を施行され，diffuse lymphosarcoma, lymphoblasticと診断され，速中性子をC1～Th1の領域に対向2門で計1200rad照射され腫瘤は消失した。同年7

月に左単径部のリンパ節腫脹が出現した。リンパ管造影とガリウムシンチにて異常なく，8月に⁶⁷Coを4000rad照射された。11月のガリウムシンチで，胸骨上，右下腹部，両側頸下部に異常集積が認められ，5FUとクレスチンの投与が開始された。昭和56年3月より左下肢の温痛覚低下が出現し，以後下半身の知覚低下，排尿障害も加わり，5月に当院神経内科に入院し，radiation myelopathyの診断のもとにプレドニゾン60mgから開始，以後漸減されたが，効果なく，11月には四肢麻痺が完成した。12月に神経内科に第2回入院となり，プレドニゾン80mgを投与，以後漸減されたが効果はなかった。昭和57年2月に心房細動が出現し，digoxinを投与された。7月には洞性徐脈や心房粗動が一過性に認められた。10月にリンパ腫が白血病化し，高カルシウム血症も出現したために11月5日に当科に転科した。

〔昭和60年11月8日受稿〕本論文の要旨は第107回日本循環器学会関東甲信越地方会(昭和58年2月26日)において発表した。

Sick sinus syndrome in malignant lymphoma involving the heart

Shun ISHIBASHI, Akira YUO, Ryouzou NAGAI, Yasuyoshi OOUCHI, Kouji IMATAKA, Yoshio YAZAKI, Fumimaro TAKAKU, The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Teruaki OKA, Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

転科時現症：身長159cm, 体重53kg, 血圧108/60mmHg, 脈拍76/分, 不整, 眼瞼結膜に貧血を認めたが黄疸はなく, 頸部に静脈怒張や甲状腺腫を認めなかった。胸部で, 呼吸音と心音に異常がなく, 心雑音も聴取されなかった。腹部で, 肝脾腎は触知されなかった。リンパ節腫脹も触知されなかった。前胸部と両側大腿の皮膚に点状出血が認められた。神経学的には, 交代性Horner症候群が認められる以外には脳神経に異常はなく, 第2頸髄領域以下の温痛覚・触覚の消失と第2頸髄領域と両上肢に異常知覚が認められた。四肢は弛緩性麻痺で, Babinski反射は両側で陽性。前胸部に線維性攣縮が認められた。発汗障害のために皮膚は乾燥し, 膀胱直腸障害も認められた。

検査成績：表1に転科時の検査成績を示す。血沈は軽度亢進し, CRP 1+, 化学療法のための骨髄抑制による汎血球減少, 低蛋白血症, 中等度の腎機能低下, 高カリウム血症, γ GTP・ALPの上昇などが認められた。高カルシウム血症出現時のPTH-N末端は低値であり, %TRPの低下と合わせ考え, PTH様物質の関与が強く疑われたがOAF様物質の関与も否定できなかった²⁾³⁾。骨髄穿刺標本では16%の異型細胞が認められ, leukemic stageにある悪性リンパ腫と診断された。末梢血に異型細胞が増加した時点では, 異型細胞の核は脳回様のくびれを有していた。TB分画ではEとEAC

はともに減少しており, fluorescence-activated cell sortorによる分析で, HLA-DRとsIgを表面にもつ細胞が増加しており, pre-B cell lymphomaであることが判明した。胸部X線像ではCTR 49%で, 肺野・肺門部には異常陰影は認められなかった。心電図は, 心房細動と低電位を示した。11月22日の心エコー図では心膜水や腫瘍は認められず, 弁や心機能には異常はなかった。ガリウムシンチでは中・下縦隔に異常集積が認められた(図

図1. 転科時のガリウムシンチでは, 中・下縦隔に異常集積が認められた。

表1. 転科時検査所見

血沈	34 mm/h	生化学		内分泌	
CRP	1+	TP	5.0 g/dl	%TRP	36~63 %
血算		Alb	2.9 g/dl	PTH-N	<156 pg/ml
WBC	700 /mm ³	BUN	47 mg/dl	Ca	8.4 mEq/l
Blast	4 %	Cr	2.0 mg/dl	(11月30日)	
Stab	4 %	UA	9.1 mg/dl	TB分画	
Seg	52 %	Na	134 mEq/l	E	59.2 %
Lymph	40 %	K	5.1 mEq/l	EAC	5.0 %
RBC	277×10 ⁴ /mm ³	Cl	91 mEq/l	FACS	
Hb	8.4 g/dl	Ca	9.3 mg/dl	Leu 1	51.4 %
Plt	1.2×10 ⁴ /mm ³	P	5.1 mg/dl	Leu 2	28.9 %
Reticulo	0 %	LDH	351 U/l	Leu 3	40.9 %
骨髄		GOT	14 KU	DR	70.0 %
NCC	18.5×10 ⁴ /mm ³	GPT	17 KU	sIg	71.2 %
Mgk	20×3 /mm ³	γ GTP	217 U/l	B1	6.6 %
G/E	3.9	ALP	14.0 KAU		
Blast	16.0 %	TB	0.5 mg/dl		

1). 脳脊髄液の細胞数・蛋白量はともに正常であった。

入院後経過： 入院時には汎血球減少があり、適宜成分輸血を行なった。原病に対し、ビンクリスチン、サイクロフォスファミド、プレドニゾロンを用いたが、寛解は得られず、末梢血中の異型細胞の増加に同期して高カルシウム血症も増悪し、血清カルシウム値は最高16mg/dlにも達した。意識障害も出現したために、生理食塩水輸液とフロセミド静注を行ない、さらにカルシトニン製剤やミスラマイシンも用いた。入院時に心房細動であった調律は11月12日に、房室ブロックを伴った上室性頻拍症に変化したために、ジゴキシンを中止した。この時のジゴキシン血中濃度は0.78ng/

mlであった。11月23日に頻回に失神発作を繰り返した。心電図では、心房性の2段脈から発作性上室性頻拍に移行し、突然洞停止となり5～10秒後に2段脈や接合部調律に戻るという多彩な不整脈を呈しており、失神発作はこうした不整脈によるStokes-Adams症候群であることが判明した。sick sinus syndromeの中でも徐脈—頻脈症候群型であり、洞停止はoverdrive suppressionによる機序が考えられ⁴⁾、ペースメーカーの装着も考慮されたが、出血傾向や白血球減少があるために断念し、かわりに11月24日からジゴキシンを再開した。その後、失神発作は著減し、心房細動と種々の心拍数の接合部調律が交互に現われ、やがて接合部調律に固定された。心拍数30/分の接合部性徐

図2. 心電図経過。2月1日； 心房細動。11月17日； 心房粗動。11月23日； 心房性2段脈、(下段)上室性頻拍に続き、突然洞停止をきたした。12月4日； 接合部徐脈。12月6日； 接合部調律。

脈も認められ、眼前暗黒感を伴い、収縮期血圧も60mmHg近くまで低下したためにドブタミンを用いた。12月24日には昏睡に陥り、呼吸不全、腎不全を併発して、翌昭和58年1月4日に死亡した。

剖検所見： 悪性リンパ腫は、全身のリンパ節、肝、脾、腎、心、骨髓、精巣、精巣上体、副腎に浸潤し、肝重量は2290g、腎重量は右230g左210gに達していた。組織型はLSG分類上diffuse large cell type、WHO分類上diffuse lymphosarcoma, lymphoblasticに属するものであった。生前の頸部腫瘍の生検組織像もdiffuse lymphosarcomaであったが、これには多少結節性の要素があり、経過中に組織型の変化するRichter症候群の一種と考

えられた⁵⁾。

心重量は440gと増加しており、肉眼的には右房壁全周にリンパ腫が浸潤し、黄白色を呈し、心外膜からも内腔側からも硬結として触知された。浸潤は心房中隔・心房内腔面・上大静脈開口部におよんでいたが、内腔への突出や閉塞は認められず、弁はすべて侵されておらず、左心房・両心室ともに腫瘍は認められなかった(図3, 4)。

リンパ腫以外の所見としては、肺・消化管・膀胱にカンジダが認められ、両側の大脳基底核に血腫があり、脳室に穿孔していた。また、脊髓頸膨大部に脱髄が認められた。

考 案

悪性リンパ腫が心臓に転移して症状を呈し、生前に診断される例は極めてまれである。剖検例の20%に心転移と合併するといわれ、比較的心転移率の高い腫瘍のひとつでありながら、このように生前の診断が困難な理由としては、1) 臨床症状を呈する例が少なく、2) 仮に何らかの異常を呈してもそれが心転移に特異的な異常とはならず、心電図や胸部X線像程度の検査では診断できないことが多いが、3) 原病の性質上、侵襲的な検査は行なわれ難く、心臓生検が困難である。4) そして何よりも、心転移の可能性を常に考慮する臨床的態度が欠けがちであることなどがあげられている⁶⁾。

Robertsら⁷⁾は、悪性リンパ腫196例の剖検例を検討し、その24%に心転移を認めたと報告している。転移部位としては心外膜が最も多く、弁への転移は1例のみとしている。心転移による特異的な症状・理学所見・心電図所見は認められず、明らかに心転移によって考えられる症状を呈した例はわずか5例にすぎなかったとしている。McDonnellも150例を検討し⁸⁾、その心転移率は8.7%であり、Robertsらと同様に心転移例に特異的な所見を認めず、心電図はもちろん、タリウムシンチすらも心転移の検索には不適當であると結論している。彼らは転移様式についても、1) 直接浸潤、2) リンパ管逆行性、3) 血行性の3型に分けてその頻度と組織型を検討し、数の上ではリンパ行性が最も多いが、症状を呈した例はすべて直

図3. 心臓の病理肉眼所見。右心房全周にリンパ腫の浸潤を認める。

図4. 心臓の組織所見。洞結節周囲にはリンパ腫細胞が浸潤し、心筋細胞はばらばらになり、萎縮・消失しているものもある。(HE染色、200×)

表 2. Sick sinus syndrome を合併した悪性リンパ腫の報告例

報告年 報告者	年齢 性	心電図所見	Stokes- Adames	心不全	ペース メーカー	組織型	転移様式	心膜浸潤	白血化
1961 Coggio ¹⁰⁾	58 男	AV ブロック 洞心 房 細 止動	+	+	+	ホジキン病	直接	+	-
1971 Metzger ¹¹⁾	71 女	上室性期外収縮 上室性頻拍動 洞心 房 細 止動 洞徐脈, AV ブロック	?	+	+	細網肉腫	直接	-	-
1981 Donnelly ¹²⁾	77 女	心 房 細 動 脈 止動 洞 徐 脈 洞 徐 脈-頻脈症候群	?	-	+	Diffuse undifferentiated (non-Burkitt)	血行性 ?	+	+
1981 高橋 ¹³⁾	56 女	上室性期外収縮 洞徐脈, AV ブロック 心 房 粗 動 LBBB	+	+	+	細網肉腫	原 発 ?	+	-
自験例	51 男	心房細動, 洞徐脈 心房粗動, 2 段脈律 接合部調律 徐脈-頻脈症候群	+	-	-	Diffuse lymphosarcoma lymphoblastic	リンパ行性 血行性 ?	-	+

接浸潤型であつたとしている。

本症例は sick sinus syndrome という特異な不整脈を呈し⁸⁾, 当初は高カルシウム血症, 自律神経障害やジギタリスの関与も疑われたが⁹⁾, ガリウムシンチの結果や血清カルシウム値と不整脈の経過が一致しない点かどから, 心転移の存在が強く疑われた。

Sick sinus syndrome をきたした悪性リンパ腫の報告例は, これまでに外国で 3 例^{10)~12)}, 本邦で 1 例あり¹³⁾, その臨床的並びに病理学的特徴を表 2 にまとめた。4 例中 2 例に Stokes-Adams 症候群が認められ, 3 例に心不全が認められた。また, 全例でペースメーカーによる治療が試みられていた。1 例のみが心タンポナーデをきたしたが, 全例で心外膜浸潤が認められ, 転移様式としては, 2 例が直接浸潤で, 血行性転移と心原発と考えられる例が 1 例ずつであつた。組織型は, 2 例が細網肉腫で, ホジキン病と diffuse undifferentiated lymphocytic lymphoma が 1 例ずつであつた。全例に共通した所見は, 右心房に広範な浸潤が認められた点で, 3 例において洞結節の破壊が確認されている。

Terry ら¹⁴⁾は, 心転移による症状をきたした悪性リンパ腫と白血病の計 5 例に放射線治療を施行し, 3 例に臨床症状の改善を認めている。心臓は

放射線障害をうけにくい臓器であり, sick sinus syndrome の文献例 4 例中 3 例が心不全で死亡している点を考慮すると, 放射線治療はもつと積極的に試みられてもよいと考えられる。

結 語

悪性リンパ腫の経過中に sick sinus syndrome を併発し, 剖検にて右心房に広範なリンパ腫の浸潤を認め, 二次的に sick sinus syndrome をきたしたと考えられた 1 症例を報告した。

文 献

- 1) McAllister HA, Fenoglio JJ: Tumors of the cardiovascular system. Atlas of tumor pathology, Second series, fascicle 15. Armed Force Institute of Pathology, Washington DC, 1978.
- 2) Canellos GP: Hypercalcemia in malignant lymphoma and leukemia. Ann NY Acad Sci 130: 124, 1974.
- 3) Rossi JF and Bataille R: Unusual B-cell cancer that produce bone-resorbing factors and mimic multiple myeloma. New Engl J Med 312: 1192, 1985.
- 4) Surawicz B and Reddy CP: Bradycardia-tachycardia syndrome. Yu PN, Goodwin JF, ed, Progress in Cardiology, 8, Lea & Febiger, Philadelphia, 1975, p175.
- 5) Richter MN: Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. Amer J Pathol 4: 285, 1928.
- 6) McDonnell PJ, et al: Involvement of the

- heart by malignant lymphoma. *Cancer* 49 : 944, 1982.
- 7) Roberts WC, et al: Heart in malignant lymphoma (Hodgkin's disease, lymphosarcoma, reticulum cell sarcoma and mycosis fungoides). *Amer J Cardiol* 22 : 85, 1968.
- 8) Ferrer MI: The sick sinus syndrome in atrial disease. *JAMA* 206 : 645, 1968.
- 9) Belic N and Talamo JV: Current concept in sick sinus syndrome I and II. *Arch Intern Med* 145 : 521, 722, 1985.
- 10) Coggio AF, et al: Stokes-Adames syndrome in Hodgkin's granuloma. *JAMA* 176 : 687, 1961.
- 11) Metzger AE, et al: Sick sinus syndrome as the presenting manifestation of reticulum cell sarcoma. *Chest* 60 : 602, 1971.
- 12) Donnelly MS, et al: Sick sinus syndrome with seroconstrictive pericarditis in malignant lymphoma involving the heart. *Med Ped Onc* 9 : 273, 1981.
- 13) 高橋昌規, 他: 大腿骨の病的骨折後多彩な心電図経過をとつた心臓細網肉腫の 1 剖検例, *心臓* 13 : 36, 1981.
- 14) Terry LN and Kliegerman MM: Pericardial and myocardial involvement by lymphoma and leukemia. The role of radiotherapy. *Cancer* 25 : 1003, 1970.
-