

慢性甲状腺炎の甲状腺ホルモン過剰期および好酸球増多が原因と考えられた難治性多枝冠攣縮の1例

Multi-Vasospastic Angina Refractory to Medical Therapy Caused by Hyperthyroid Stage of Chronic Thyroiditis and Hypereosinophilia: A Case Report

岡田 尚之
小金井博士
吉岡佐知子
遠田 賢治
鈴木 和仁
加藤 丈二
岡 俊明

Hisayuki OKADA, MD
Hiroshi KOGANEI, MD
Sachiko YOSHIOKA, MD
Kenji ENTA, MD
Kazuhiro SUZUKI, MD
Johji KATO, MD
Toshiaki OKA, MD

Abstract

A 49-year-old woman with bronchial asthma was followed up at our hospital. After 3 years, she experienced an attack of chest pain with ST elevation in the precordial leads of electrocardiography. After admission, the chest pain and ST elevation disappeared, but the chest pain recurred after 6 days. Coronary angiography revealed no significant stenosis in the coronary arteries. After discharge, she had the chest pain repeatedly. ST elevation in the II, III, aVF leads was recorded. The diagnosis was coronary multi-spasm. The chest pain was refractory to medical therapy. Hypereosinophilia developed and bronchial asthma worsened. After steroid administration, the angina and bronchial asthma ceased. She has lost about 15 kg during 1 year. Laboratory data revealed low thyroid-stimulating hormone, high thyroid hormone, positive thyroglobulin antibody, and negative thyroid-stimulating hormone receptor antibody. The diagnosis was chronic thyroiditis.

The multi-vasospastic angina refractory to medical therapy was caused by the hyperthyroid stage of chronic thyroiditis and hypereosinophilia.

J Cardiol 2000; 35(3): 189-196

Key Words

■ Coronary vasospasm

■ Blood cells (hypereosinophilia)

■ Thyroid hormones

はじめに

甲状腺機能亢進症に合併した冠攣縮性狭心症の報告^{1,2)}によると、その原因は甲状腺ホルモン高値による心筋酸素需要増加およびカテコールアミン放出によって起こる交感・副交感神経系の不均衡と考えられている。また、高好酸球血症による血管トーン亢進が原因である冠攣縮の報告³⁾も散見される。

今回我々は、慢性甲状腺炎および好酸球増多が重畳し、難治性多枝冠攣縮をきたした1例を経験したので報告する。

症 例

症 例 49歳, 女性
主 訴: 胸痛
家族歴: 胃潰瘍(父)

聖隷浜松総合病院 循環器科: 〒430-8558 静岡県浜松市住吉2-12-12

Department of Cardiology, Seirei Hamamatsu General Hospital, Shizuoka

Address for reprints: OKADA H, MD, Department of Cardiology, Seirei Hamamatsu General Hospital, Sumiyoshi 2-12-12, Hamamatsu, Shizuoka 430-8558

Manuscript received July 19, 1999; revised September 16 and October 14, 1999; accepted October 15, 1999

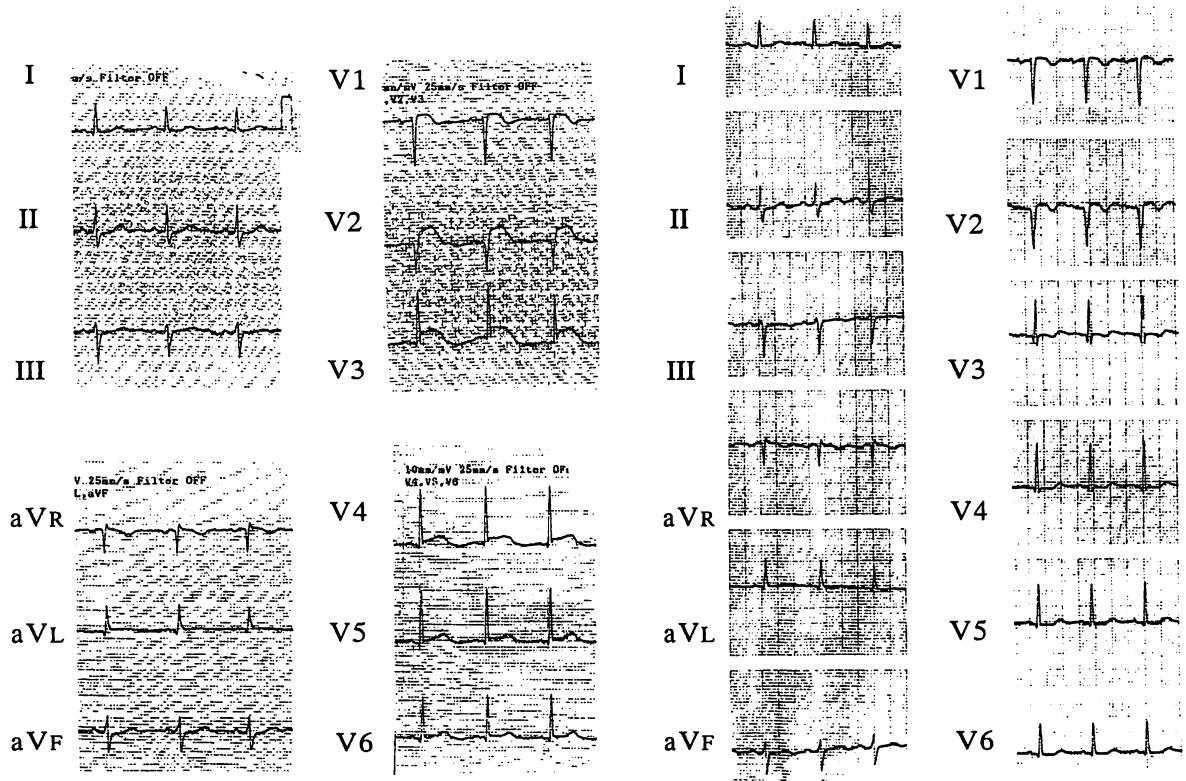


Fig. 1 Electrocardiograms on first admission in the emergency room and coronary care unit
Left: In the emergency room; ST elevation in the precordial leads, QS pattern in the V_2 leads, and poor R progression in the III and aVF leads.
Right: In the coronary care unit; negative T wave in the precordial leads.

既往歴：1994年，右乳房腫瘍手術（良性腫瘍）
 嗜好：タバコは1995年より禁煙，それ以前3-15/day
 職業：化粧品販売
 生理：不順
 現病歴：1995年8月より咳が出現し，当院呼吸器内科を受診した。血液検査上，白血球数7,800/mm³，好酸球28%と好酸球増多を認め，臨床所見と併せ，気管支喘息と診断された。1997年8月，喘息発作が重積したが，プレドニゾン内服で改善した。プレドニゾン中止後，喘息発作が再発し，同年10月，呼吸器内科入院となった。入院後，経気管支肺生検によって好酸球の浸潤が確認され，プレドニゾン20mg/dayの内服で喘息発作は消失した。以後プレドニゾンは漸減中止された。1998年6月中旬，午前4時に胸痛が出現して覚醒した。症状は約30分持続した。同月28日午後6時，安静時に同症状が出現したため，午後7時に救急車で来院した。来院時胸痛あり，心電図上 V_1 -

V_6 でST上昇が認められた（Fig. 1-左）。ニトログリセリン1錠舌下で徐々に胸痛は軽減し，当科緊急入院となった。
 入院時身体所見：身長155cm，体重43kg。血圧110/60mmHg，脈拍80/min，整。頭頸部，胸部，腹部，四肢のすべてに異常なし。皮疹，筋力低下もなく，心不全徴候も認められなかった。
 胸部X線所見：心胸郭比48%，肺うっ血なし。
 心電図所見：前胸部誘導のT波終末は陰転化していた（Fig. 1-右）。
 血液検査およびその他の所見：好酸球の上昇を認めた（Table 1）。
 心エコー図検査所見：左室前壁運動の軽度低下を認めた（Table 1）。
 経過：冠疾患集中治療室入室時には胸痛は消失，前胸部誘導のT波終末は陰性化しており（Fig. 1），硝酸イソソルビド，ヘパリンの点滴とジルチアゼム90mgの内服で保存的治療を行った。症状出現から8

Table 1 Data from the laboratory, echocardiography and cardiac catheterization

[June 28th, 1998]	Mg	2.0 mg/dl	CAG : #7 25% stenosis,
Complete blood count	CRP	0.0 mg/dl	RCA dominant
WBC	maxCK	490 U/ml (onset 8.5 hr)	LVG : #2, 3, 6 hypokinesis, EDVI 77,
(Neu 36.8%, Eos 26.7%, Lym 32.3%, Mono 0.7%, Baso 0.7%, Luc 0.0%)	maxCK-MB	64 U/ml (onset 8.5 hr)	ESVI 32, EF 59%
RBC	Immunological findings		Hemodynamics : RA (2) mmHg, RV
4,510,000/mm ³	ANA : Negative		28/EDP 1mmHg, PA 27/5 (14) mmHg,
Hb	Rheumatoid factor : Negative		PCW (4) mmHg, LV129/EDP 7mmHg
13.1 g/dl	C3	57 (40-82)	Ao 107/66 (82) mmHg,
Ht	C4	29 (14-53)	CO 5.7l/min, CI 4.0 l/min/m ²
40.3%	CH50	44 (20-41)	
Plt	IgG	1,025 (1,000-2,200)	[July 15th, 1998]
180,000/mm ³	IgA	157 (50-300)	Fecal parasite : Negative
MCV	IgM	164 (100-400)	
89	IgE	159 (<300)	[June 11th, 1999]
MCH	C-ANCA : Negative		Tumor marker
29.1	MPO-ANCA : Negative		AFP, CEA, CA, 19-9, SCC, CA 125 :
MCHC	Catecholamines		All normal
32.6	ADR : Normal		Computed tomogram (systemic) :
Coagulation system : Normal	NAD : Normal		No malignant tumor, no fibrotic lesions
Serum chemistry	DOPA : Normal		Ga-scintigram : No malignant tumor
TP	Arterial blood gas (room air)		Thyroid functions
6.9 g/dl	pH	7.49	TSH <0.03 μ IU (0.49-4.67)
Protein electrophoresis : Normal	Po ₂	75.5 mmHg	fT3 3.3 pg/ml (1.45-3.48)
Alb	PCO ₂	28.4 mmHg	fT4 2.28 ng/dl (0.71-1.85)
4.4 g/dl	BE	0.2 mEq/l	Thyroid test 100 (< \times 100)
D-bil	O ₂ Sat	96.2%	Microsome test 102,400 (< \times 100)
0.4 mg/dl	Echocardiogram		Thyroglobulin antibody 5.7 U/ml (<0.3)
T-bil	LV : anterior wall slightly hypokinetic, valve normal		TSH receptor antibody : Negative
0.1 mg/dl			Ultrasound : Bilateral lobe atrophy
GOT	[July 3rd, 1998]		Scintigram (Tl-201, Tc-99m) :
25 U/ml	Cardiac catheterization		Radioactive iodine uptake normal
GPT			
16 U/ml			
LDH			
348 Δ pH			
γ -GTP			
16 U/ml			
ChE			
0.91 U/ml			
CK			
269 U/ml			
CK-MB			
29 U/ml			
AMY			
72 mg/dl			
BUN			
12 mg/dl			
Cr			
0.7 mg/dl			
Na			
140 mEq/l			
K			
3.1 mEq/l			
Cl			
103 mEq/l			

Eosinophil percentage was high. Creatine kinase (CK) and MB type of creatine kinase (CK-MB) became maximum level after 8 hr 30 min on acute myocardial infarction. Left ventricular angiogram indicated slight hypokinesis of anterior wall motion. Data of hemodynamics was normal. Thyroid-stimulating hormone (TSH) level was low, free-triiodothyronine (fT3) and free-tetraiodothyronine (fT4) levels were high. Microsome test and thyroglobulin antibody were positive. TSH receptor antibody was negative.

時間30分後に最大クレアチンキナーゼ(creatine kinase: CK)は490 U/ml, 最大CK-MBは64 U/mlまで上昇し, 小さな梗塞であった。しばらく経過観察したが, 第6病日に前胸部誘導のST上昇を伴う胸痛発作が再発したため緊急冠動脈造影を行った(Fig. 2)。冠動脈に有意狭窄は認められず, 冠攣縮性狭心症と診断した。その後も数回, 前胸部誘導でのST上昇を伴う胸痛発作(Fig. 3)が出現したが, ニトログリセリン舌下で速や

かに改善した。最終的に硝酸イソソルビド80mg, ジルチアゼム120mg, ニコランジル40mgの処方で, 7月18日, 退院となった。入院中喘息発作はなかった。その後も胸痛発作が出現し, 入院退院を繰り返した。9月の第2回入院中, 心電図上II, III, aVfのST上昇(Fig. 3)を認め, 多枝冠攣縮と診断した。以後, ニフェジピン40mgを追加した。1999年1月の第3回入院中には, 発作時にノルエピネフリン⁴⁾, アトロピン⁵⁾,

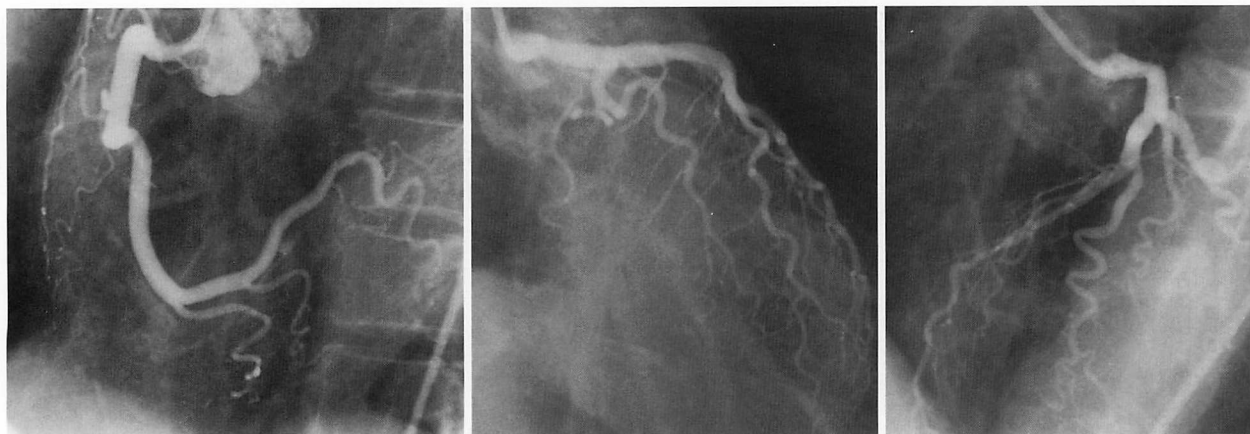


Fig. 2 Coronary angiograms

No obvious lesion was seen in the right coronary artery on the left anterior oblique 60° view (*left*).
The left anterior descending artery and the circumflex artery were intact on the left anterior oblique 60° (*middle*), and right anterior oblique 30° views (*right*).

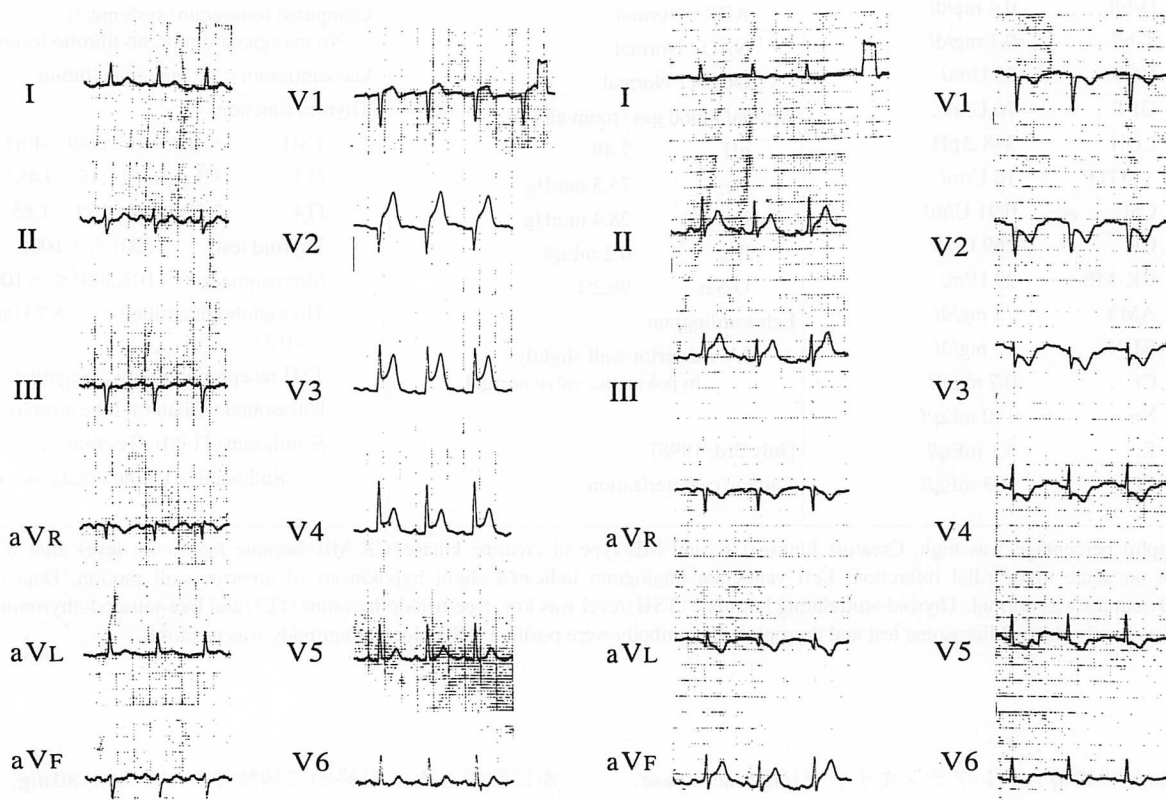


Fig. 3 Electrocardiogram during anginal attack

ST elevation in the precordial (*left*) and limb leads (*right*).

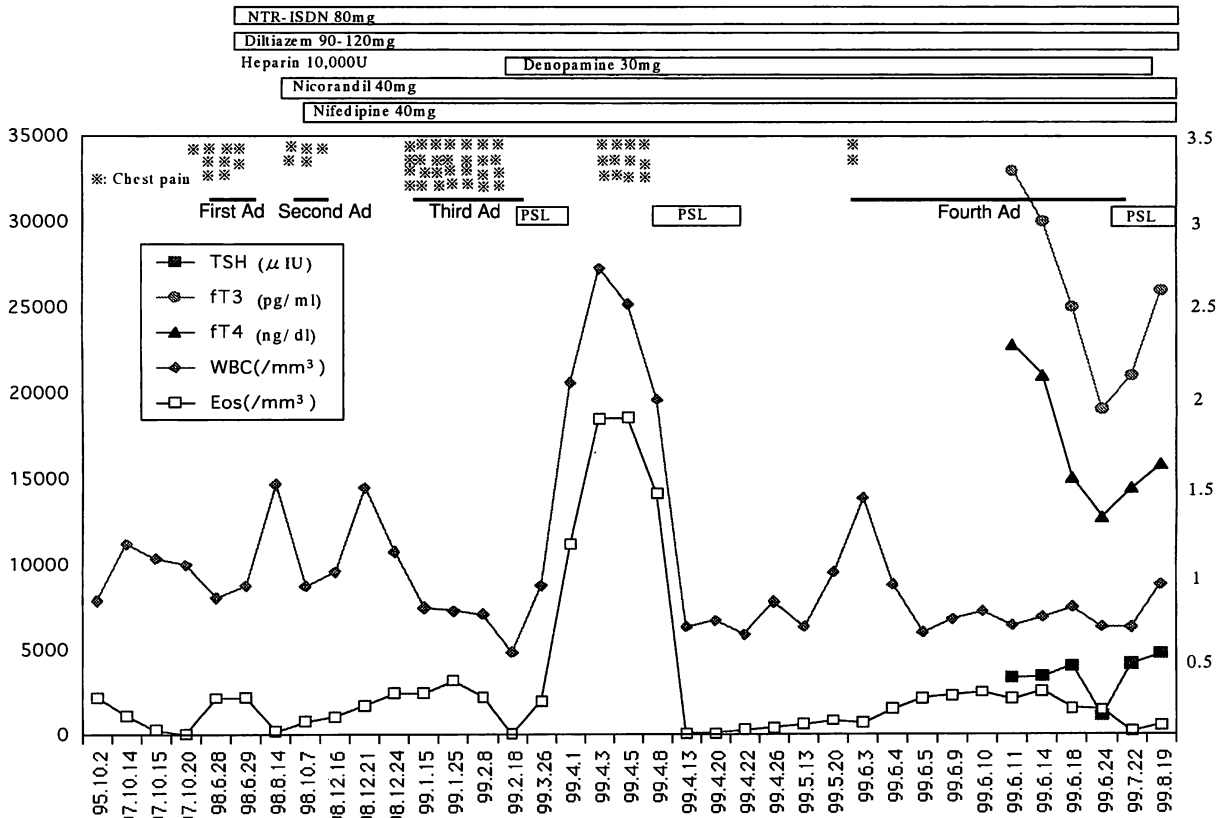


Fig. 4 Clinical course

Eosinophils (Eos) were under 30% of white blood cells (WBC), but 50–74% in April 1999. After steroid administration, eosinophils fell to under 1% and chest pain disappeared. In June 1999, TSH level was low, and fT3 and fT4 levels were high.

ISDN = isosorbide dinitrate; Ad = admission; PSL = prednisolone. Other abbreviations as in Table 1.

Mg⁶静注を試したが、無効であり、さらにニフェジピン10mgを4時間ごと、ビタミンE⁷、ビタミンC⁸、デノパミン⁴30mg内服の予防効果もなかった。また、その頃喘息発作が出現し、ヒドロコルチゾン、アミノフィリンにも抵抗性であったためプレドニゾロン20mgの投与を開始したところ、翌日に喘息および狭心症発作は鎮静化した。また好酸球も最終的に0.7%まで減少し、硝酸イソソルビド80mg、ジルチアゼム120mg、ニコランジル40mg、ニフェジピン80mg、デノパミン30mg、プレドニゾロン20mgの処方退院となった。

プレドニゾロン内服中は、喘息および狭心症発作なく経過し、以後プレドニゾロンは呼吸器内科で漸減中止された。しかし、徐々に好酸球が再増加し、1999年4月には50–74%となり (Fig. 4)、喘息および狭心症発作が再発した。化粧品・薬剤アレルギーを疑って

順次化粧品の使用を禁止、抗喘息薬も減量したが、好酸球数は不変であった。抗喘息薬減量とともに喘息発作が増悪し、プレドニゾロン20mgの再開によって喘息および狭心症発作は消失し、好酸球も減少した。その後、経過は良好で、プレドニゾロンは漸減中止されたが、発作はなく、好酸球数も10–20%であった。これらの経過中、体重が約15kg減少していた。

1999年6月3日、狭心症発作が再発して第4回入院となった。発作は入院当日のみであった。体重減少の原因検索を行ったところ、甲状腺刺激ホルモン低値、フリートリヨードサイロニン、フリーテトラヨードサイロニン高値、サイログロブリン抗体陽性、甲状腺刺激ホルモンレセプター抗体陰性であり、慢性甲状腺炎の甲状腺ホルモン過剰期との診断に至った (Table 1)。現在プレドニゾロン5mg投与で発作はなく、順調に経過している。

考 察

冠攣縮性狭心症の多くは、Ca拮抗薬、硝酸薬、ニコランジルの投与によって発作を寛解または予防することが可能である。しかし、一部の症例では、通常の治療に抵抗を示すものがある。

本例の冠攣縮の機序は、好酸球の顆粒中に含まれるmajor basic proteinやeosinophil cationic protein⁹⁾によって冠動脈血管内皮損傷が起こり、好酸球から放出されるヒスタミン、セロトニンなどのオータコイドが血管を収縮させる³⁾のではないかと考えられる。一方、本例は冠攣縮頻発時に甲状腺ホルモンの測定を行っていないが、その後の体重減少の精査によって甲状腺ホルモン高値、甲状腺刺激ホルモン低値、マイクロゾームテストおよびサイログロブリン抗体高値が認められ、慢性甲状腺炎の確定診断に至った。甲状腺組織が破壊され、甲状腺ホルモンの過剰期に冠攣縮が起こりやすい状態にあったのではないかと考えられる。甲状腺機能亢進症における狭心症の合併は5-10%¹⁰⁾とされ、心筋虚血の機序として、甲状腺ホルモン過剰による心拍数増加と基礎代謝亢進のため心筋酸素需要が高まり、心筋において低酸素状態が惹起されるという説や、心筋における酸化-リン酸化過程が解離され、アデノシン三リン酸産生の抑制・ミトコンドリアの酸化亢進が、エネルギー利用の非効率化を招くとの説¹¹⁾がある。また、交感神経系の賦活化および血中カテコールアミン濃度上昇により、冠動脈壁の α 受容体の活動性亢進および β 受容体の活動性低下が生じ、冠攣縮が生じやすい状態にあるとする説²⁾などがある。

本例の好酸球増多の原因として、好酸球性白血病、寄生虫感染および悪性腫瘍については否定的であった。薬物アレルギーも考慮したが、当院初診時から好酸球増多があつて、薬物アレルギーの可能性は薄い。その他、高好酸球血症またはChurg-Strauss症候群が鑑別疾患として挙げられるが、前者は肉芽腫性血管炎が著しく、男性に多く(91%)¹¹⁾、中枢神経障害や脾腫が高率で、気管支喘息はまれであるとされ¹²⁾、本例に一致しない。Lanhamら¹³⁾、長澤ら¹⁴⁾は、Churg-Strauss

症候群の診断として、1)気管支喘息の先行、2)末梢血好酸球増加($>1,500/\mu l$)、3)2つ以上の臓器の血管炎症状を重視しており、本例は経気管支肺生検での好酸球浸潤および冠動脈造影上の冠動脈壁不整像を加えると1)-3)を満たす。冠攣縮を起こす部位には血管内皮傷害が存在する¹⁵⁾といわれているが、壁不整を血管炎とすることには多少問題がある。また、Churg-Strauss症候群は血管炎出現時にミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体(MPOP-ANCA)¹⁶⁾、免疫グロブリンE高値、リウマチ因子(RF)陽性となる¹⁴⁾ことが多い。本例は経過中に免疫グロブリンEの軽度上昇を認めたが、MPO-ANCA、RFは陰性であった。その他の臨床症状として、発熱、多発性単神経炎、消化器、皮膚症状が高頻度^{14,17)}とされている。

本例は入院中内視鏡にて慢性胃炎の所見が認められたが、皮膚、神経症状はみられなかった。Churg-Strauss症候群はステロイドによく反応し¹⁷⁾、ステロイド中止により再発しやすいといわれ¹⁴⁾、本例は合致する。一方、詳細な発生機序は未解明であるが、好酸球浸潤に伴い甲状腺炎をきたすまれな病態として慢性甲状腺炎の一亜型¹⁸⁾であるRiedel's thyroiditis¹⁹⁾がある。甲状腺組織に好酸球が浸潤²⁰⁾、後腹膜、頸部など全身に線維性病変を合併する^{18,21)}。本例では、線維性病変は現在存在せず、未承諾のため甲状腺生検は施行できていないが、本疾患も疑われる。

Churg-Strauss症候群の皮膚・神経病変は遅れて出現するとの報告²²⁾が多く、今後外来で注意深く観察し、時期をみて生検を行うなど線維性病変の出現にも注意が必要と考えられる。将来、本例は甲状腺機能低下の時期が来た際に甲状腺ホルモン補充療法が必要となるが、補充療法開始早期に狭心症が増悪した報告²³⁾もあり、この点にも注意が必要である。

結 語

本例は慢性甲状腺炎の甲状腺ホルモン過剰および好酸球増多が重畳することにより、難治性多枝冠攣縮をきたしたと考えられ、ステロイドが有効であった。

要 約

症例は49歳，女性．気管支喘息発作出現から約3年後に，胸痛を伴う前胸部誘導のST上昇で入院となった．入院後，症状は消失し，ST上昇も改善しており，保存的治療を行った．第6病日，胸痛発作が出現し，その際の緊急冠動脈造影では有意狭窄は認められなかった．その後も胸痛発作を繰り返し，多剤抵抗性であった．経過中に心電図上II，III，aVFでのST上昇も検出され，多枝冠攣縮と診断した．好酸球高値とともに狭心症および喘息発作は増悪したが，ステロイド投与開始によって好酸球は減少し，発作は消失した．しかし，ステロイド中止によって発作は再発した．一方，経過中に体重が15kg減少したため，精査したところ，甲状腺刺激ホルモン低値，甲状腺ホルモン高値，サイログロブリン抗体陽性，甲状腺刺激ホルモンレセプター抗体陰性の所見が認められ，慢性甲状腺炎と診断した．

以上，慢性甲状腺炎の甲状腺ホルモン過剰および好酸球増多が重畳することにより，多剤抵抗性多枝冠攣縮をきたしたと考えられ，ステロイドが有効であった1例を経験した．

J Cardiol 2000; 35 (3): 189-196

文 献

- 1) Hoch FL: Thyrotoxicosis as a disease of mitochondria. *N Engl J Med* 1962; **266**: 498-505
- 2) 日浅芳一, 石田孝敏, 原田道則, 相原 令, 矢野勇人, 和田達也, 森本真二, 板東正章, 中井義廣, 片岡善彦: 甲状腺剤投与により冠動脈攣縮が原因の心筋梗塞を併発した僧帽弁置換症例. *心臓* 1986; **18**: 1211-1217
- 3) Egashira K, Tomoike H, Yamamoto Y, Yamada A, Hayashi Y, Nakamura M: Histamine-induced coronary spasm in regions of intimal thickening in miniature pigs: Roles of serum cholesterol and spontaneous or induced intimal thickening. *Circulation* 1986; **74**: 826-837
- 4) Inoue S, Miyazawa Y, Iguchi N, Kasahara S, Kodama S, Haruta S, Kato J, Hirokawa K: Refractory vasospastic angina relieved by denopamine. *Kokyu to Junkan* 1994; **42**: 387-391 (in Jpn with Eng abstr)
- 5) Tanaka E, Mori H, Mohammed MU, Ito K, Sekka T, Shinozaki Y, Tobita K, Haruyama S, Chujo M, Yamakawa A, Nakazawa H: Quantitative relationship between neurotransmitter and coronary vascular resistance during cardiac sympathetic stimulation. *Kokyu to Junkan* 1996; **44**: 1183-1188 (in Jpn with Eng abstr)
- 6) Miyagi H, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Goto K, Oshima S: Effect of magnesium on anginal attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. *Circulation* 1989; **79**: 597-602
- 7) Miwa K, Miyagi Y, Igawa A, Nakagawa K, Inoue H: Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation* 1996; **94**: 14-18
- 8) Kugiyama K, Motoyama T, Hirashima O, Ohgushi M, Soejima H, Misumi K, Kawano H, Miyao Y, Yoshimura M, Ogawa H, Matsumura T, Sugiyama S, Yasue H: Vitamin C attenuates abnormal vasomotor reactivity in spasm coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 103-109
- 9) Tai PC, Hayes DJ, Clark JB, Spry CJ: Toxic effect of human eosinophil products on isolated rat heart cells in vitro. *Biochem J* 1982; **204**: 75-80
- 10) Summers VK, Surtees SJ: Thyrotoxicosis and heart disease. *Acta Med Scand* 1961; **169**: 661-671
- 11) Chusid MJ: The hypereosinophilic syndrome: Analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975; **54**: 1-27
- 12) Spry CJ: The hypereosinophilic syndrome: Clinical features, laboratory findings and treatment. *Allergy* 1982; **37**: 539-551
- 13) Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR: Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984; **63**: 65-81
- 14) 長澤俊彦, 吉田雅治: アレルギー性肉芽腫性血管炎の本邦症例の臨床像と臨床診断基準の提唱. *日内会誌* 1989; **78**: 352-356
- 15) Tomoike H, Egashira K, Yamamoto Y, Nakamura M: Enhanced responsiveness of smooth muscle, impaired endothelium-dependent relaxation and the genesis of coronary spasm. *Am J Cardiol* 1989; **63**: 33E-39E
- 16) 長澤俊彦: ANCA関連血管炎. *病理と臨床* 1998; **16**: 262-266
- 17) 橋本博史, 長澤俊彦, 安部 達, 柴田整一, 三島好雄: 結節性多発動脈炎, ウェゲナー肉芽腫症, アレルギー性肉芽腫性血管炎, 悪性関節リウマチの臨床像と経過・予後の比較. *リウマチ* 1988; **28**: 145-155
- 18) Best TB, Munro RE, Burwell S, Volpe R: Riedel's thyroiditis associated with Hashimoto's thyroiditis, hypoparathyroidism, and retroperitoneal fibrosis. *J Endocrinol Invest* 1991; **14**: 767-772
- 19) Volpe R: Invasive fibrous (Riedel's) thyroiditis. *in* Thyroid Function and Disease (ed by Burrow GN, Oppenheimer JH, Volpe R), 1st Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1989; pp208-210
- 20) Heufelder AE, Goellner JR, Bahn RS, Gleich GJ, Hay ID: Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in Riedel's invasive fibrous thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 977-984
- 21) de Lange WE, Freling NJM, Molenaar WM, Doorenbos H: Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's struma): A manifestation of multifocal fibrosclerosis?: A case report with

- review of the literature. *Q J Med* 1989; **72**: 709-717
- 22) 小泉富美朝, 深瀬真之, 若木邦彦, 三輪淳夫, 仲間健, 高橋芳右, 荒木 彦, 岡田保典, 梶川欽一郎: 著明な心病変をきたしたアレルギー性肉芽腫性血管炎と考えられる2剖検例. 厚生省特定疾患, 系統的血管内病変に関する調査研究班, 1979年度研究報告書. 1980; pp243-248
- 23) Levine HD: Compromise therapy in the patient with angina pectoris and hypothyroidism: A clinical assessment. *Am J Med* 1980; **69**: 411-417