

逆たこつば型の一過性左室壁運動異常を呈した褐色細胞腫の1例

Pheochromocytoma With Reversal of Tako-Tsubo-Like Transient Left Ventricular Dysfunction: A Case Report

竹野 靖子
榎野 新
本藤 達也
松田 圭司
圖師 尚美

Yasuko TAKENO, MD
Shin ENO, MD
Tatsuya HONDO, MD
Keiji MATSUDA, MD
Naomi ZUSHI, MD

Abstract

A 59-year-old male was admitted to the emergency department because of sustained chest oppression. Electrocardiography revealed J type ST depression and peaked T wave in leads I, aVL, and V4-V6. No stenosis was found in the coronary arteries by urgent coronary angiography. Left ventricular abnormal wall movement with akinesis in the base and hyperkinesis in the apical area was observed and improved on the 12th day. Myocardial scintigraphy with iodine-123-metaiodobenzylguanidine showed completely defective images and decreased accumulation in the base with combined thallium-201 and iodine-123-beta-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid. Myocardial biopsy on the 12th day disclosed contraction band necrosis. The diagnosis was catecholamine-induced cardiomyopathy caused by pheochromocytoma.

J Cardiol 2004 Jun; 43(6): 281-287

Key Words

- Cardiomyopathies, other (tako-tsubo-like left ventricular dysfunction, catecholamine-induced)
- Neoplasms (pheochromocytoma)

はじめに

褐色細胞腫のカテコラミンクリーゼによるカテコラミン心筋症は急性心筋梗塞に類似した症状、心電図変化を伴い、一過性壁運動異常をきたすことはよく知られている。褐色細胞腫に合併する一過性左室壁運動異常は、我々が調べた24例では男女差はなく、好発年齢が平均40歳代と若く、壁運動異常はさまざまな形態を呈していた。壁運動異常の局在性が認められる例もあるが、その局在性は一様ではなかった。

今回、褐色細胞腫に合併し、冠動脈の分布では説明できない心基部無収縮・心尖部過収縮の“逆たこつば型”一過性左室壁運動異常を呈し、急性期からの経過

を観察しえた症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 59歳、男性、会社員

主 訴 前胸部圧迫感。

家族歴・既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 1998年頃、数分間の動悸・胸痛を自覚し、近医を受診したことがある。断層心エコー図検査、マスター負荷心電図、ホルター心電図などが施行されたが、異常はなかった。このとき初めて高血圧を指摘され、アムロジピン5mgの内服治療が開始された。2002年9月頃から出張が続いており過労気味であった。同年12月14日、就寝時に数分間の動悸を数回自

中国労災病院 循環器科: 〒737-0193 広島県呉市広多賀谷1-5-1

Department of Cardiology, Chugoku Rosai General Hospital, Hiroshima

Address for correspondence: TAKENO Y, MD, Department of Cardiology, Chugoku Rosai General Hospital, Hirotagaya 1-5-1, Kure, Hiroshima 737-0193

Manuscript received January 29, 2004; revised March 17, 2004; accepted March 17, 2004

覚したが、放置していた。翌15日午前6時30分から前胸部圧迫感が出現して持続するため、午前7時30分、当院の救急外来を受診した。

来院時理学的所見：身長167cm、体重67kg。血圧190/98mmHg、脈拍73/min、静脈血酸素飽和度99%（室内気）。意識清明、心雑音はなく、肺野にラ音は認められなかった。腹部は平坦軟で、腫瘤は触知しなかった。神経学的には異常はなかった。

来院時検査成績：血液学的検査の結果をTable 1に示す。白血球数の増多がみられたが、C反応性蛋白は陰性であった。クレアチンキナーゼは軽度上昇、血清Kは低下していた。ウイルス抗体価は、アデノウイルス（補体結合反応）、インフルエンザウイルスA、B（補体結合反応）、コクサッキーウイルスB1、B2、B3、B4、B5（補体結合反応）、エコーウイルス6、 α 中和反

応)を検索したが、いずれも陰性であった。

胸部X線写真所見：心胸郭比は63%で、明らかな肺うっ血像は認められなかった。

心電図所見 (Fig. 1 - A)：Ⅰ, Ⅱ, aF, 4-6でJ

Table 1 Laboratory findings on admission

Complete blood count		LDH	215 IU/l
WBC	17,600/ μ l	BUN	21 mg/dl
RBC	487 \times 10 ⁴ / μ l	Cr	1.35 mg/dl
Hb	15.9 g/dl	Na	140 mEq/l
Ht	42.8%	K	3.2 mEq/l
Plt	221 \times 10 ³ / μ l	Cl	98 mEq/l
Blood chemistry		CK	324 IU/l
TP	8.0 g/dl	CK-MB	0 IU/l
Alb	5.0 g/dl	Glu	357 mg/dl
AST	34 IU/l	CRP	0.2 mg/dl
ALT	41 IU/l	Troponin T	(-)

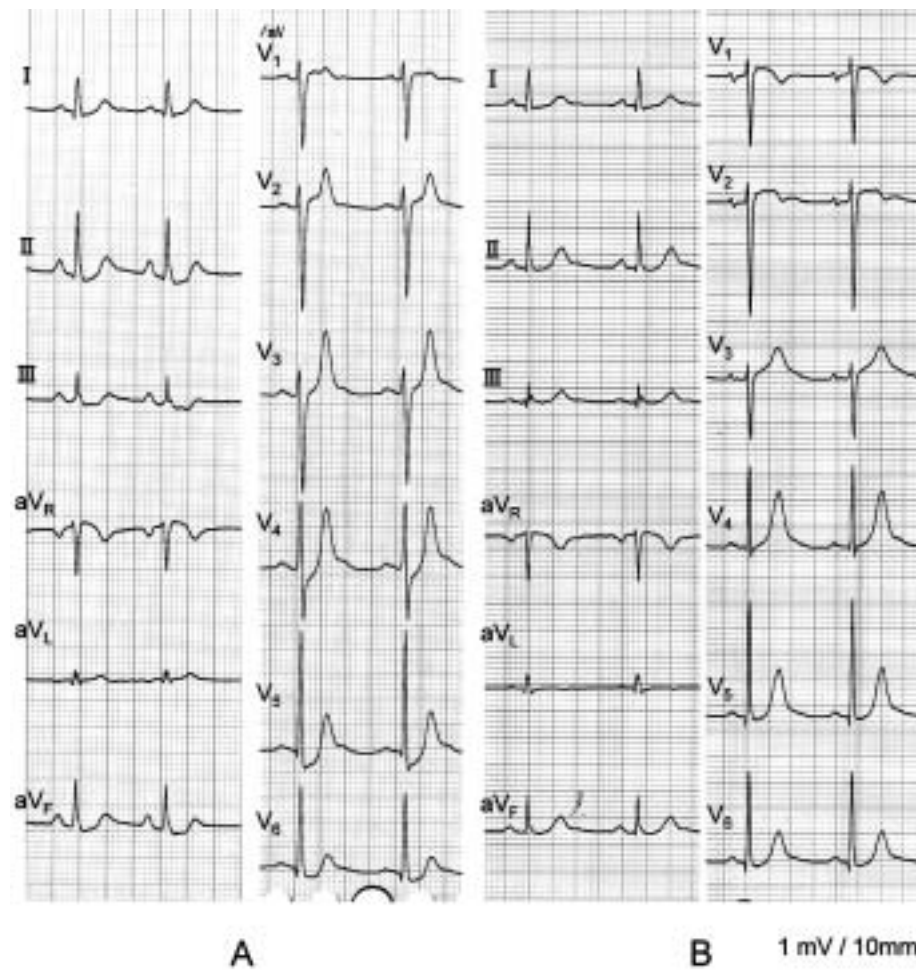


Fig. 1 Electrocardiograms

On admission, the ST-segment was depressed in Ⅰ, Ⅱ, aF and 4-6.
A: On admission. B: After 3 days.

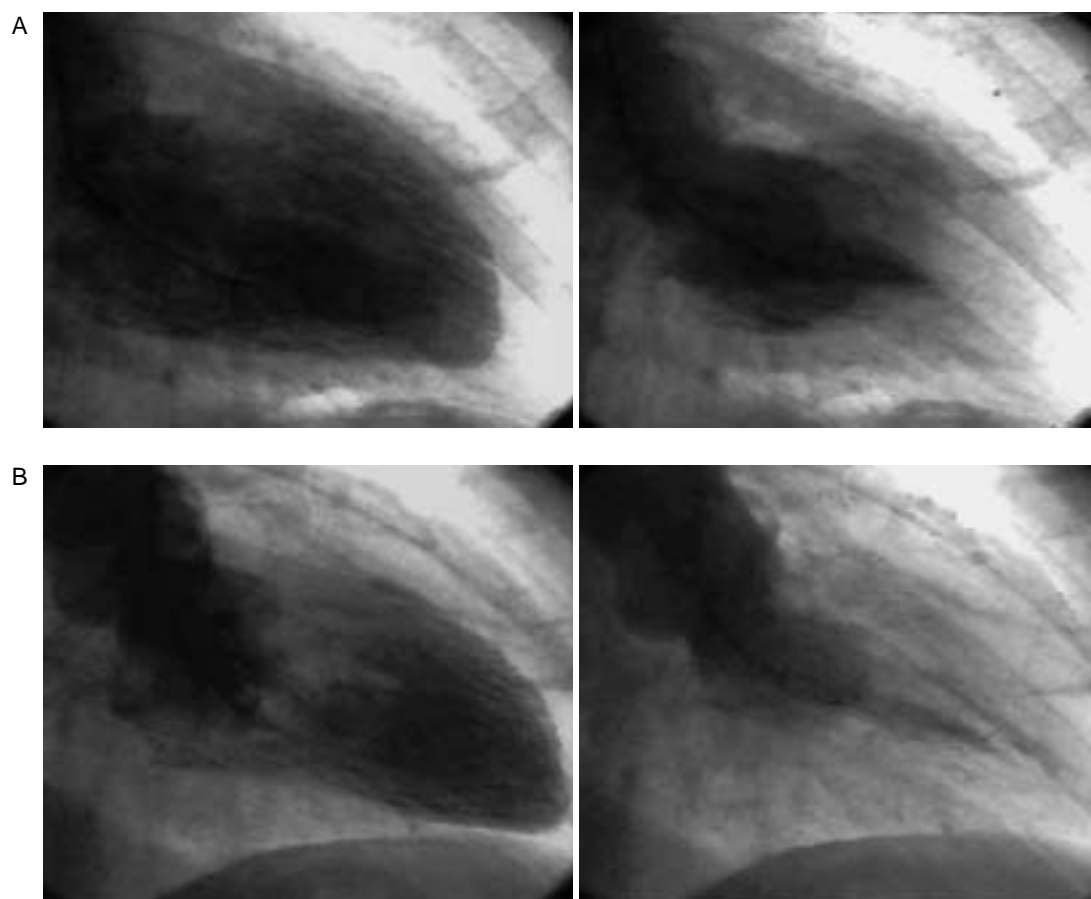


Fig. 2 Left ventriculograms

A: Left ventriculogram on admission showing the basal area was akinetic and the apical area was hyperkinetic.

B: Left ventriculogram 12 days after admission showing normal wall motion.

Left column: Diastolic phase.

Right column: Systolic phase.

タイプのST低下と胸部誘導で尖鋭したT波が認められた。

断層心エコー図所見: 左室壁運動は心基部無収縮・心尖部過収縮であり, 左室の拡大や肥大はなかった。

心臓カテーテル検査所見: 胸部圧迫感の持続, 心電図上のST変化, 断層心エコー図の左室異常収縮から急性心筋梗塞を鑑別するため, 緊急心臓カテーテル検査を行った。左右冠動脈に有意狭窄は認められなかった。イソソルビドの冠動脈内投与を行ったが, 投与前後の症状や心電図の変化は著明ではなかった。左室造影は断層心エコー図検査の所見と一致して, 心基部無収縮・心尖部過収縮の逆たこつぼ型壁運動異常を示した(Fig. 2 - A)。心臓カテーテル検査終了後も胸部圧迫感は持続していた。

心筋シンチグラフィ所見: 第2病日に ^{201}Tl , ^{123}I -beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) 二核種同時心筋シンチグラフィを行った(Fig. 3)。過収縮をきたした心尖部では両者ともに正常な取り込みがみられたが, 無収縮である心基部では高度な集積低下像を示した。第5病日に行った ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG γ myoMIBGTM)心筋シンチグラフィは左室完全欠損を示した。

第2病日に行った内分泌検査では, 血中アドレナリンが3,804 pg/ml (基準値100 pg/ml以下), 血中ノルアドレナリンが2,406 pg/ml (基準値100 - 450 pg/ml)と一過性の著明な上昇が認められた。

腹部コンピューター断層撮影 (computed tomography: CT) 所見 (Fig. 4): 左腎上極に直径4 - 5 cm 大の副腎腫

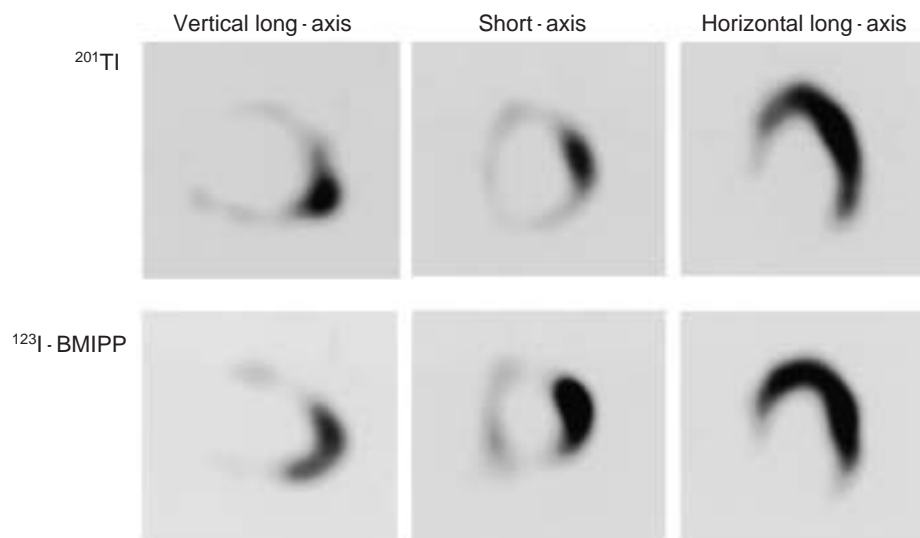


Fig. 3 Thallium-201 and iodine-123-beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid myocardial single photon emission computed tomography images

^{201}Tl (upper) and ^{123}I -BMIPP (lower) images demonstrating low-uptake in the basal.

^{201}Tl = thallium-201; ^{123}I -BMIPP = iodine-123-beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid.



Fig. 4 Computed tomography scan of the abdomen

A solid mass in the left adrenal gland is indicated by arrows.

瘍が確認され、 ^{131}I -MIBG (pheoMIBGTM)シンチグラフィでその部位に集積像を示した。

第12病日に施行した冠動脈造影でも有意狭窄は認められず、左室造影は正常化していた (Fig. 2 - B)。急性期に最も壁運動が低下していた左室下壁心基部での心筋生検で、収縮帯壊死を窺わせる好酸性物質の帯状の集簇像が認められた (Fig. 5)。

入院後経過: 第2病日に呼吸困難と胸部X線写真上の肺うっ血が出現し、急性心不全と診断した。心不全は利尿薬の投与により軽快した。第3病日には心電図のST変化の改善が認められた (Fig. 1 - B)。経過を通

じて胸部誘導での陰性T波は出現しなかった。断層心エコー図では左室壁運動異常は心尖部から徐々に改善し、第7病日にほぼ正常になった。また、第10病日での血中カテコラミンはアドレナリンが517 pg/ml、ノルアドレナリンが808 pg/mlと入院時と比較して激減していた。

腹部CT、 ^{131}I -MIBG (pheoMIBGTM)副腎シンチグラフィ、内分泌検査および臨床経過から褐色細胞腫のカテコラミンクリーゼによるカテコラミン心筋症と診断した。

2003年1月23日、左副腎腫瘍摘出術を行った。腫瘍は直径5 cm大で軟、重量50 g、内部は広範に出血し、壊死組織を伴っていた。組織学的には腫瘍細胞は分泌顆粒を豊富に有して充実性の胞巣状配列を示し、間質は繊細で毛細血管に富んでいた。

術後の尿中・血中カテコラミン値は正常化し、経過良好で同年2月1日退院した。その後現在まで動悸などの自覚症状は消失している。

2003年8月施行した ^{201}Tl 、 ^{123}I -BMIPP二核種同時心筋シンチグラフィは、無収縮である心基部への取り込みが正常化していた。しかし、 ^{123}I -MIBG (myoMIBGTM)心筋シンチグラフィは左室完全欠損像のままであった。

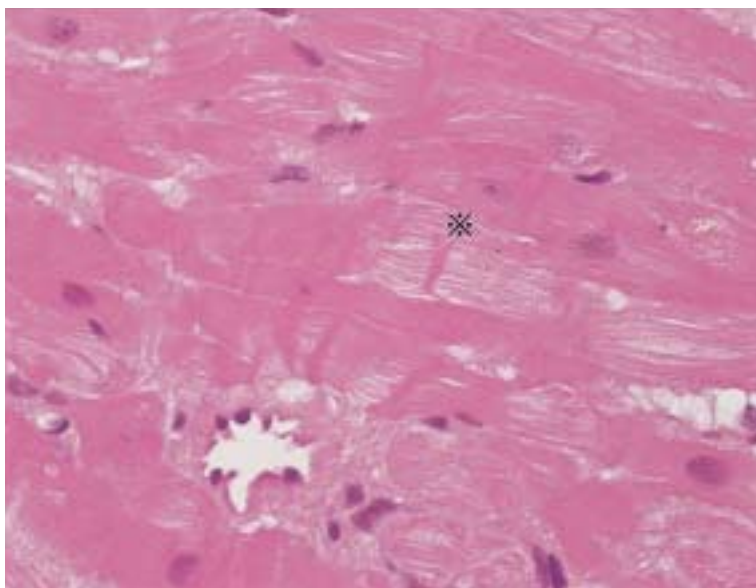


Fig. 5 Photomicrograph of the endomyocardial biopsy specimen taken 12 days after admission
Contraction band necrosis.

考 察

本例は胸部圧迫感で発症し、入院当初に心基部無収縮・心尖部過収縮という“逆たこつぼ型”の一過性左室壁運動異常を呈した。精査の結果、左副腎褐色細胞腫の合併が明らかになった。

褐色細胞腫は比較的まれな疾患で全高血圧例の0.1%を占め、我が国では年間50例前後が報告されている¹⁾。本症例のように褐色細胞腫に合併し、壁運動異常をきたした症例報告は、我々が調べた範囲で我が国で24例みられる²⁻²⁴⁾。男女比は1:1と差はなく、平均年齢は 44.9 ± 14.5 歳である。壁運動異常の分類では、逆たこつぼ型壁運動異常が4例²⁻⁵⁾、たこつぼ型壁運動異常が7例⁶⁻¹²⁾、び慢性壁運動異常が7例¹³⁻¹⁹⁾、その他が6例^{8,20-24)}と壁運動異常はさまざまな形態を呈している。その他の分類中には、心室中部の無収縮、いわゆる砂時計型をきたした症例²⁴⁾が含まれている。

本症例の壁運動異常の機序について、冠動脈攣縮、微小循環障害、カテコラミンの関与などを考察した。冠動脈攣縮の関与について、褐色細胞腫合併症例で冠動脈攣縮誘発試験は陽性であったが、褐色細胞腫の摘出後はアセチルコリンに対する感受性が低下したとの報告がある¹⁰⁾。しかし、本症例では急性期冠動脈造影で冠攣縮や冠動脈の有意狭窄はみられず、イソソルビド冠動脈内投与や持続静脈注入に対して拡張反応はな

かった。また、壁運動異常の部位として心基部が無収縮となっており、冠動脈の分布から説明が困難であった。入院時から出現していた胸部症状はイソソルビド注入では改善せず数日持続しており、心悸亢進に伴うと考えられた。褐色細胞腫ではカテコラミンによる血液濃縮、血液凝固能・血小板凝集能の亢進がいわれており²⁵⁻²⁷⁾、この見地から微小血栓による微小循環障害の存在は推測される。しかし、これも冠動脈の分布からは説明が困難である。

つぎにカテコラミンの関与であるが、褐色細胞腫では非発作時で正常の数倍に、クリーゼ時では数十倍にカテコラミン濃度が上昇し、慢性のカテコラミン過剰状態にある。カテコラミンによる心筋障害の機序として、細胞膜の透過性亢進に伴う細胞内のCa過負荷状態になることや、フリーラジカル、酸化ストレスの作用、心毒性物などが関与している²⁸⁾。そのほかカテコラミンによる受容体を介した血流障害に基づく心筋障害をきたすともいわれている。核医学的に褐色細胞腫例では、¹²³I-MIBGは心臓への集積低下あるいは集積しないといわれている^{29,30)}。これはカテコラミンによる直接的な心筋障害やカテコラミン受容体のダウンレギュレーション、カテコラミン心毒性による心臓交感神経機能異常のためと推測されている。また、剖検の分析ではVan Vlietら³¹⁾は褐色細胞腫で死亡した剖検26例中15例(58%)に、Klineら³²⁾は褐色細胞腫7例の剖検例のうち4例(58%)にカテコラミンの関与を示

唆する“活動性心筋炎”の所見が認められたと述べている。これらの報告から、褐色細胞腫は高率に心筋炎を合併し、その原因としてカテコラミンの関与が示唆される。そして腫瘍摘出後に壁運動異常が改善することから可逆的と考えられる。

カテコラミン心筋症と類似の疾患にいわゆる“たこつぼ心筋症”がある^{33,34)}。最初に記載された当時は多発性の冠攣縮がその機序として疑われたが、現在ではカテコラミン過剰による心筋障害が成因ではないかと想定されており、発症の原因としてカテコラミンの関与が推定される。しかし、一過性に交感神経終末でカテコラミン濃度が高くなるたこつぼ型心筋症と、慢性的に血中濃度の高い褐色細胞腫例の病態の違いは明ら

かになっていない。

本症例は入院直後の血中・尿中カテコラミン濃度は一過性に異常高値を示しており、クリーゼの状態にあったと思われる。病理所見ではカテコラミン心筋症に特異的所見ではないが、収縮帯壊死を窺わせる好酸性物質の帯状の集簇像が認められ、¹²³I-MIBGにおいて完全欠損像を呈していた。さらに、胸部症状、壁運動異常の改善が血中カテコラミン濃度の減少に伴っていることからカテコラミンの関与が示唆される。

今回我々は、逆たこつぼ型の壁運動異常を伴った褐色細胞腫のカテコラミンクリーゼによるカテコラミン心筋症を経験したので貴重な症例と考え報告した。

要 約

症例は59歳、男性。持続する胸部圧迫感を主訴に救急外来を受診した。心電図では、a F, 4-6でJタイプのST低下と尖鋭化したT波が認められた。緊急冠動脈造影では冠動脈に狭窄はみられなかった。左室造影で心基部無収縮・心尖部過収縮の左室壁運動異常がみられたが、この壁運動異常は第12病日には改善した。心筋シンチグラフィは心基部において²⁰¹Tl, ¹²³I-BMIPPともに集積低下を、¹²³I-MIBGで左室全域に及び完全欠損像を呈した。第12病日に行った心筋生検では収縮帯壊死を窺わせる好酸性物質の帯状の集簇像が認められた。本症例は褐色細胞腫からの過剰なカテコラミンによって生じた心筋障害と考えられた。

J Cardiol 2004 Jun; 43(6): 281-287

文 献

- 1) 徳永 寛, 富田公夫: 褐色細胞腫. 日本臨床 2001; 59(Suppl 8): 149-157
- 2) 笠井篤信, 山口孝幸, 小野直見, 海野雅澄, 西川英郎, 角田 裕, 中野 起: クリーゼの際左心室基部に局限する壁運動低下を呈した褐色細胞腫の一例. 心臓 1991; 23: 428-433
- 3) 今井健介, 澤田 準, 岡部昭文, 小笠原 憲, 西村健司, 高尾信廣, 小橋一成, 相澤忠範: 発作時に急性心筋梗塞様の病像を呈し, 回復過程を観察し得た褐色細胞腫の1例. 日独医報 1987; 32: 220-221
- 4) 長谷川勝之, 玉井秀男, 許 永勝, 小菅邦彦, 羽田龍彦, 岡田正治, 中村琢治, 藤田真也, 辻 貴史, 武田晋作, 益永信豊, 本原征一郎, 上島 拓: 急性心筋炎様症状を呈した褐色細胞腫の1例. Jpn Circ J 2003; 67(Suppl): 832(abstr)
- 5) 伊藤早苗, 稲葉洋一, 納谷昌直, 尾崎威文, 高木千佳, 岡田 斉, 佐藤勝彦, 加藤法喜, 林 俊之: 褐色細胞腫に併発したカテコラミン心筋症の一症例. Jpn Circ J 2001; 65(Suppl): 588(abstr)
- 6) 楠 憲夫, 元田 憲, 船津敏朗, 川崎 英, 竹田亮祐: Catecholamine-induced cardiomyopathyの1例. 心臓 1978; 10: 526-531
- 7) 安部慎治, 尾林 徹, 高元俊彦, 谷口興一, 丸茂文昭, 広江道昭: 胸痛を主訴とし急性心筋梗塞類似の心電図変化を呈した褐色細胞腫の1例. 代謝 1990; 27: 65-71
- 8) 岩崎孝一朗, 草地省蔵, 俣野 茂, 日名一誠, 難波宏文, 喜多利正: 褐色細胞腫の catecholamine crisis によるカテコラミン心筋症: ST上昇を伴い激しい胸痛で急性発症した2例. 心臓 1997; 29: 54-60
- 9) 米沢真頼, 永井敏雄, 桑原洋一, 増田義昭: 一過性たこつぼ様心筋障害を呈した褐色細胞腫の一例. Jpn Circ J 2001; 65(Suppl): 604(abstr)
- 10) 坪井英之, 武川博昭, 近藤潤一郎, 曾根孝仁: 冠攣縮性狭心症を合併した20歳女性褐色細胞腫症例. 日集中治療医学会誌 2000; 7: 120-134
- 11) 松島弘幸, 八城正知, 吉田衣江, 立石恵理子, 立川弘孝, 松本洋典, 黄 俊清: 子宮筋腫摘出術を契機に急性腎不全, タコ壺型心筋症, イレウスを併発した褐色細胞腫の1例. 日透析医学会誌 2000; 33(Suppl): 869(abstr)
- 12) 吉田 滋, 今井常夫, 菊森豊根, 林 孝子, 横井一樹, 柴田有宏, 日比八束, 西川美紀子, 小林宏暢, 須田波子, 林 裕倫, 堀場隆雄, 水野 豊, 船橋啓臣, 中尾昭公: 術前に「たこつぼ型心筋症」を合併した褐色細胞腫. 日臨外医学会誌 2002; 63: 1055(abstr)

- 13) 五十嵐宣明, 河田正仁, 小林征一, 下川泰史, 高田幸浩, 清水雅俊, 宮武博明, 岡田敏男, 水谷哲郎, 山口雅人, 小河幹治, 森田瑞穂: 褐色細胞腫による難治性心不全にカルベジロールの漸増療法が奏効した1例. 心臓 2000; **32**: 557 - 562
- 14) 増田大作, 藤田孝一, 村上 学, 西山浩彦, 大橋浩二, 松本健吾, 川本俊治, 石川勝憲: 異所性褐色細胞腫に伴う catecholamine-induced cardiomyopathy の一例. Jpn Circ J 2001; **65**(Suppl): 804(abstr)
- 15) 松下容子, 原田光徳, 角野 聡, 平井稔久, 空野晋司, 日比野通敬, 田中厚志, 石井利治, 大林利博: 正常分娩を契機にたこつぼ型心筋症を発症した褐色細胞腫の一例. Jpn Circ J 2001; **65**(Suppl): 762(abstr)
- 16) 梶田裕加, 杉本憲治, 田口 学, 寺澤 篤, 田口弥人, 林 和敏, 安田邦光, 石田 進, 高須宏江, 石川清: 異所性褐色細胞腫によるカテコラミン心筋症の1例: PCPS, IABP を用いた救命例. 日臨救急医学会誌 2001; **4**: 36 - 40
- 17) 中山理一郎, 山中 修, 乳井伸夫, 山上伸一郎, 林克尚: 褐色細胞腫によりネフローゼ症候群を合併したカテコラミン心筋症の1例. Ther Res 1999; **5**: 1588 - 1594
- 18) 亀之園 明, 野村裕一, 楠生 亮, 徳田浩一, 益田君教, 河野幸春, 奥 章三, 福重隆彦, 高松英夫: 副腎腫瘍摘出術後に改善をみたカテコラミン心筋症の1例. 日小児循環器会誌 1997; **13**: 486 - 493
- 19) 柴本茂樹, 柏原 起, 作山欽治, 川上房男, 多湖 基, 奥野巍一, 辻 求, 河口直正, 大西俊造: 褐色細胞腫摘出後も拡張型心筋症様病態の悪化した1例. 心臓 1994; **26**: 194 - 199
- 20) 並木重隆, 大畑和義, 武藤 巖, 三浦克弥, 畑日出夫, 上所 洋, 加茂悦爾: カテコラミン心筋炎に左室内可動性血栓と塞栓症を併発した褐色細胞腫の一例. 心臓 1990; **22**: 717 - 723
- 21) 平田正弘, 武田和夫, 佐々木 亨, 小黑美奈子, 川崎信吾, 林 純子, 中田徹男, 伊東 宏, 中川雅夫: 遮断薬では正される急性心筋梗塞様心電図変化を呈した褐色細胞腫の一例. 日内分秘会誌 1990; **66**: 1 - 8
- 22) 並河孝次, 西端純司, 佐山友紀, 石川 惇, 宮下 誠, 宮崎浩志: カテコラミン心筋症による心原性ショックに対しPCPS使用にて救命し得た1症例. 体外循環技 2002; **29**: 159 - 162
- 23) 井上啓司, 計良夏哉, 里田雅彦, 森本 聡, 寺田幸治, 立川弘孝, 加藤周司: 経時的に病態評価し得たMEN-A型における心筋障害の1症例. 心臓 1996; **28**: 490 - 497
- 24) 杉 雄介, 室 愛子, 吉田輝久, 高城喜典, 松岡秀洋, 大内田昌直, 加藤誠也, 岡 直樹, 本間友基, 池田久雄, 今泉 勉: 急性左心不全で発症した褐色細胞腫の1例. 日内分秘会誌 2002; **91**: 467 - 469
- 25) James TN: De subitaneis mortibus: . On the cause of sudden death in pheochromocytoma, with special reference to the pulmonary arteries, the cardiac conduction system, and the aggregation of platelets. Circulation 1976; **54**: 348 - 356
- 26) Haft JI, Gershengorn K, Kranz PD, Oestreicher R: Protection against epinephrin-induced myocardial necrosis by drugs that inhibit platelet aggregation. Am J Cardiol 1972; **30**: 838 - 843
- 27) 羽田靖子, 黒川一郎: Catecholamineの血液凝固能に及ぼす降下に関する研究. 日内会誌 1973; **62**: 907
- 28) 青山直善: カテコラミン心筋症. 日本臨床 1996; **54**(Suppl 14): 57 - 60
- 29) Suga K, Tsukamoto K, Nishigauchi K, Kume N, Matsunaga N, Hayano T, Iwami T: Iodine-123-MIBG imaging in pheochromocytoma with cardiomyopathy and pulmonary edema. J Nucl Med 1996; **37**: 1361 - 1364
- 30) 皿井正義, 佐野宏明, 福光隆幸, 石川恵美子, 成瀬寛之, 松葉 玲, 徳田 衛, 篠崎仁史, 王 建華, 黒川洋, 近藤 武, 渡辺佳彦: I123MIBGの心臓無集積の一例. Ther Res 1997; **18**: 148 - 151
- 31) Van Vliet PD, Burchell HB, Titus JL: Focal myocarditis associated with pheochromocytoma. N Engl J Med 1966; **274**: 1102 - 1108
- 32) Kline IK: Myocardial alterations associated with pheochromocytoma. Am J Pathol 1961; **38**: 539 - 551
- 33) 佐藤 光, 立石博信, 内田俊明: 多枝 spasm により特異な左室造影「ツボ型」を示した stunned myocardium. in 臨床から見た心筋細胞障害: 虚血から心不全まで (児玉和久, 土師一夫, 堀 正二 編). 科学評論社, 東京, 1990; pp 56 - 64
- 34) 河合祥雄: たこつぼ型心筋障害, またはたこつぼ (Ampulla or Amphora)心筋症. 呼吸と循環 2000; **48**: 1237 - 1248