

好酸球増多症候群に合併した大動脈弁閉鎖不全症の1例

A Case of Aortic Regurgitation Associated with Hypereosinophilic Syndrome

小西 明英 川合 宏哉* 多和 秀人 川森 裕之 大竹 寛雅 田中 秀和 新家 俊郎 吉田 明弘 平田 健一

Akihide KONISHI, MD, Hiroya KAWAI, MD, PhD, FJCC*, Hideto TAWA, MD, Hiroyuki KAWAMORI, MD, Hiromasa OTAKE, MD, Hidekazu TANAKA, MD, PhD, Toshiro SHINKE, MD, PhD, Akihiro YOSHIDA, MD, PhD, Ken-ichi HIRATA, MD, PhD

神戸大学医学系研究科内科学講座循環器内科学

要約

好酸球増多症候群に合併する心疾患はLöffler心内膜心筋炎が知られており、しばしば僧帽弁閉鎖不全症を合併するが、大動脈弁閉鎖不全症を合併することは極めてまれである。症例は71歳の男性、70歳時に好酸球増多症候群に伴う中枢神経障害と診断された。その後症状は安定していたが、約1年後にうっ血性心不全を発症した。心エコー図検査にて大動脈弁左冠尖と無冠尖の交連部近傍に異常構造物が付着しており、高度の大動脈弁逆流が認められた。入院時に好酸球数が31,668/ μ lと著明に増加しており、好酸球増多症候群の再燃と考えた。ステロイド治療が奏功し、異常構造物の消失と大動脈弁逆流の改善を認めた、極めてまれな症例であり文献的考察を加えて報告する。

<Keywords> 好酸球増多症候群
心不全

大動脈弁閉鎖不全症
Löffler 心内膜心筋炎

J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 169–173

はじめに

Löffler心内膜心筋炎は、好酸球増多症候群に認められる心合併症であり、心内膜の血栓形成や心筋線維化を生じ、拘束型心筋症様の病態に進行するため、好酸球増多症候群の予後を左右する重要な合併症である¹⁻⁵⁾。Löffler心内膜心筋炎に伴う弁膜症には僧帽弁閉鎖不全症が高頻度にみられるが⁶⁻⁸⁾、大動脈弁閉鎖不全症の合併は極めてまれである⁹⁻¹²⁾。本症例は約1年前に好酸球増多症候群と診断され、今回大動脈弁に異常構造物を伴う高度の大動脈弁逆流を急性に発症し、うっ血性心不全が出現したため入院加療を行った。ステロイド治療が奏功し、異常構造物の消失と大動脈弁逆流の改善を認めた、極めてまれな症例であり文献的考察を加えて報告する。

症例

症例 71歳，男性。

主訴：発熱，咳嗽，呼吸困難。

既往歴：61歳より糖尿病でインスリン治療されていた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：1996年より近医にて糖尿病に対するインスリン治療を受けており、その当時より好酸球増多を指摘されていたが、特に精査は行われていなかった。2005年9月頃より失認、失行および見当識障害が出現し、また血液学検査にて著明な好酸球増多(23,320/ μ l)を認め、当院老年内科に入院となった。精査の結果、好酸球増多を来たすいずれの原因疾患も認められず、好酸球増多症候群に伴う中枢神経障害と診断された。抗凝固療法、ステロイド療法により症状ならびに検査所見は改善し、退院の後、外来加療を継続していた。2006年7月19日、発熱、咳嗽に加え、呼吸困難が出現し、その後増悪したため、7月23日に当院循環器内科に緊急入院となった。

入院時現症：身長176 cm，体重53 kg，血圧158/78 mmHg，脈拍106/分 整，体温37.4°C，第3肋間胸骨左縁にLevine IV/VIの拡張期灌水様雑音を聴取し，両下肺野に断続性ラ音を聴取した。

血液検査所見 (Table)：白血球数36,400/ μ lと著明に

* 神戸大学医学系研究科内科学講座循環器内科学分野

650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2

E-mail: hkawai@med.kobe-u.ac.jp

2007年8月29日受付，2008年2月5日改訂，2008年2月6日受理

Table Laboratory data.

血液学		血液生化学	
WBC	36,400/ μ l	TP	5.4 g/dl
Neutro	10.0%	Alb	2.9 g/dl
Eosino	87.0%	BUN	22 mg/dl
Lymph	1.0%	Cr	1.1 mg/dl
Mono	1.0%	T-Bil	0.6 mg/dl
Baso	1.0%	AST	13 IU/l
RBC	404 \times 10 ⁴ / μ l	ALT	18 IU/l
Hb	11.4 g/dl	AIP	210 IU/l
Ht	36.3%	γ -GTP	97 IU/l
Plt	4.2 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	432 IU/l
凝固系		CK	80 IU/l
APTT	34.6 sec	Tchol	155 mg/dl
PT	62.0%	TG	87 mg/dl
PT-INR	1.27	HDL-C	39 mg/dl
D-dimer	1 μ g/ml	Na	137 mEq/l
AT III	87%	K	3.7 mEq/l
血液ガス (O2 5L)		Cl	106 mEq/l
pH	7.498	CRP	7.14 mg/dl
Pco2	32.4 Torr	BNP	285 pg/ml
Po2	56.9 Torr		
O2Sat	93.3%		
BE	2.5 mmol/l		
HCO3-	26.5 mmol/l		

増加しており、分画では好酸球数が87% (31,668/ μ l) と著しく増加していた。またCRP 7.1 mg/dlと炎症反応を認めた。

胸部X線：心胸郭比58%と心拡大を呈し、胸水および右全肺野に透過性の低下を認めた (Fig. 1)。

心電図：洞調律、心拍数76/分、V1-2にQ波、V1-4にST上昇、II III aVF V6に陰性T波を認めた (Fig. 1)。

心エコー図検査：経胸壁心エコー図検査では左室拡張末期径53 mmと軽度の左室拡大を認めたが、左室壁運動異常は認められず、左室駆出率は68%であった。大動脈弁無冠尖に異常構造物の付着が認められ、カラードブラ断層図では、高度の大動脈弁逆流が認められた。パルスドブラ左室流入血流速度波形は拘束型であり左房圧上昇が示唆され、三尖弁逆流血流速度より推定された肺動脈圧は57 mmHgと高度の肺高血圧を認めた。経食道心エコー図検査 (Fig. 2) では大動脈弁無冠尖と左冠尖の交連部近傍に、比較的低エコー輝度の異常構造物が付着しており、この異常構造物

により弁の接合不全が起こり、高度の大動脈弁逆流を生じていると考えられた。

入院後経過 (Fig. 3)：今回の心不全は、大動脈弁に付着した異常構造物により急性に大動脈弁閉鎖不全が出現し、高度のうっ血性心不全が発症した病態と考えられる。入院時に好酸球が著明に上昇しており、大動脈弁の変化は好酸球増多症候群に合併したLöffler心内膜心筋炎に伴う変化と考えられた。心不全に対する加療を行いながら、7月23日よりプレドニゾロン20 mg/日の内服を開始したが、好酸球数の減少が認められず、7月25日よりステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン1,000 mg \times 3日) を行った。好酸球数は一時4,550/ μ lまで減少したが、7月29日より再び上昇してきたため、8月3日より2回目のステロイドパルス療法を行った。その後、好酸球数は徐々に低下し、プレドニゾロンを10 mg/日まで減量した。好酸球数の減少に伴って症状も改善し、胸部X線上でも心胸郭比の縮小と肺野の浸潤影の改善が認

A

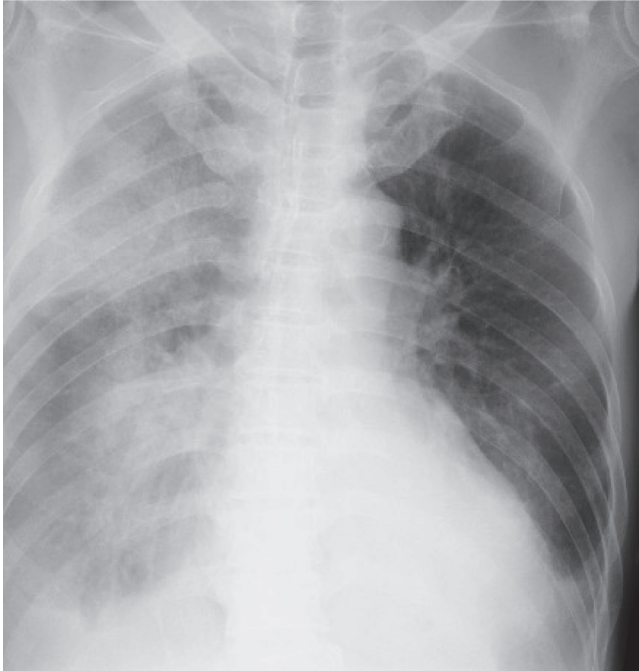


Fig. 1 Chest radiograph (left) and electrocardiogram (right).

B

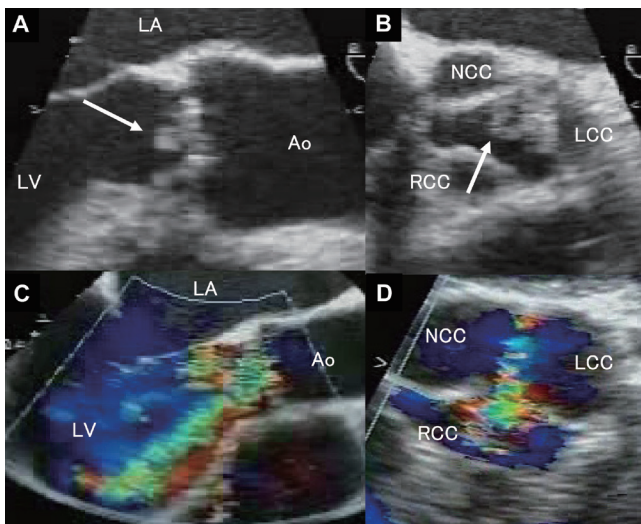
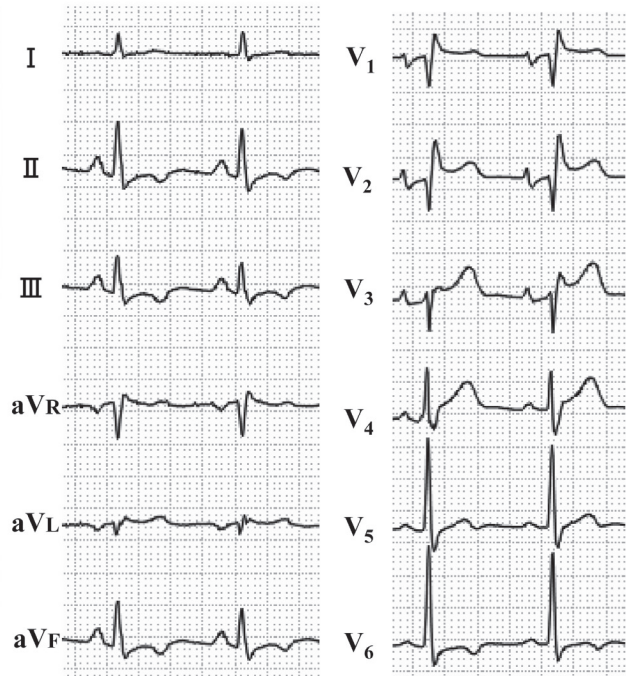


Fig. 2 Transesophageal echocardiograms on admission. Two-dimensional transesophageal echocardiograms and their color flow mappings on admission, showing a long axis view of left ventricular outflow tract and a short axis view at the level of the aortic valve with severe aortic regurgitation due to a vegetation-like abnormal structure (arrow) on the aortic valve. LV: left ventricle, LA: left atrium, Ao: aorta, LCC: left coronary cusp, RCC: right coronary cusp, NCC: non coronary cusp.

められた。第40病日に施行した経胸壁心エコー図検査では、大動脈弁逆流は軽度となり、パルスドプラ左室流入血流速度波形は弛緩障害型に改善し、三尖弁逆流血流速度より推定された肺動脈圧は25 mmHgと肺高血圧も改善した。さらに第45病日に施行した経食道心エコー図検査 (Fig. 4) では、入院時に認められた異常構造物は消失し、大動脈弁逆流も軽度であった。

本例は、持続する37°C台の発熱があり、炎症反応も陽性であったため、大動脈弁に付着している異常構造物が疣贅である可能性も考えられ、感染性心内膜炎を鑑別疾患として考慮した。血液培養を3回行い、エンピリック治療として硫酸ゲンタマイシン、セフトリアキソンナトリウムの投与を前述のステロイド治療と同時に開始したが、血液培養の結果は陰性であり、また炎症反応も低下したため、第14病日に抗生剤の投与を中止した。その後、発熱はなく、CRPの再上昇も認めなかった。

考 察

Löffler心内膜心筋炎は好酸球増多症候群に合併した心疾患と考えられており、平均生存期間は約9カ月と予後は極めて悪い¹⁻⁵⁾。成因として好酸球自体の浸潤あるいはeosino-

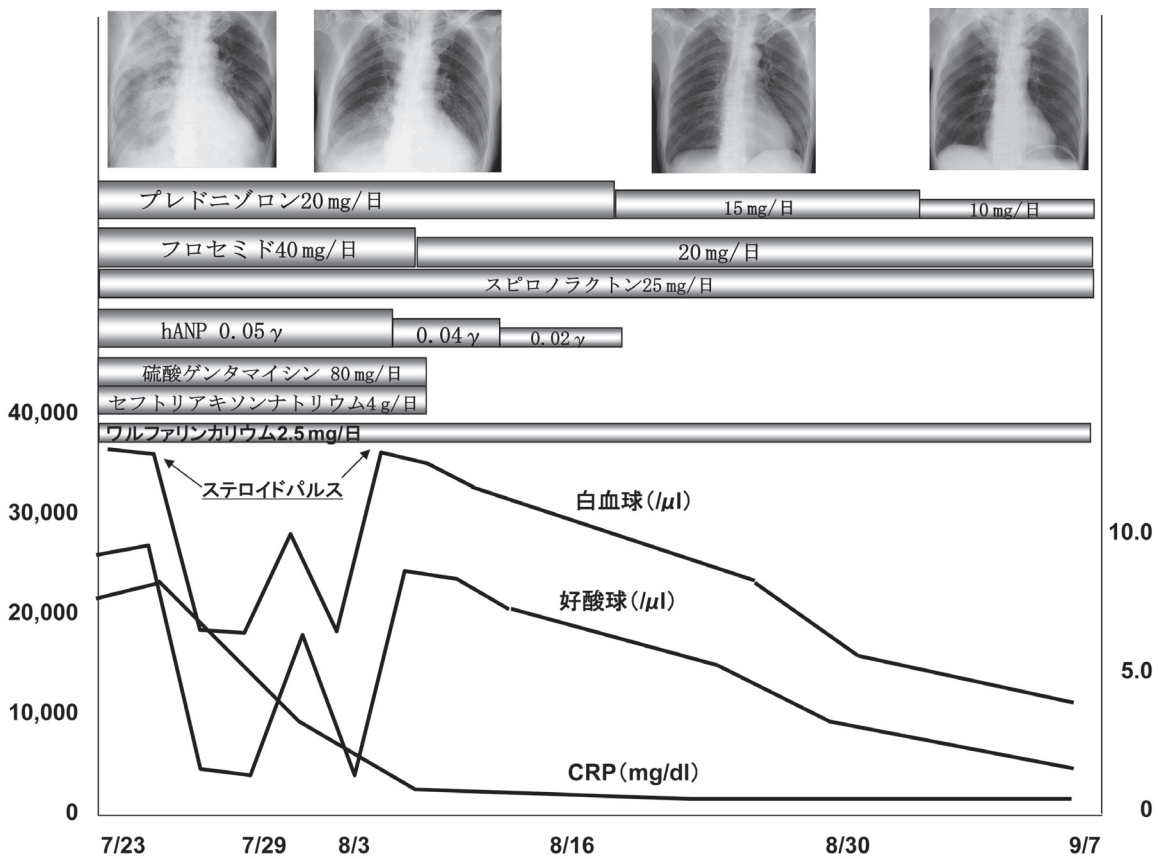


Fig. 3 Clinical course.

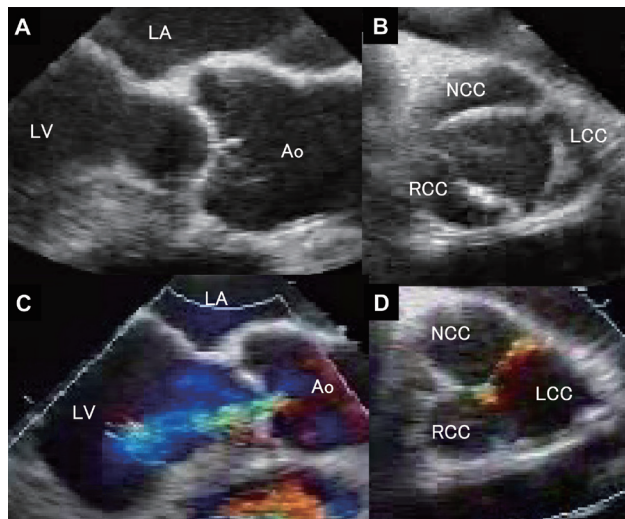


Fig. 4 Transesophageal echocardiograms on the 45th day after admission.

Two-dimensional transesophageal echocardiograms and their color flow mappings on the 45th day after admission, showing a long axis view of left ventricular outflow tract and a short axis view at the level of the aortic valve with disappearance of vegetation-like structure and improvement of aortic regurgitation.

LV: left ventricle, LA: left atrium, Ao: aorta, LCC: left coronary cusp, RCC: right coronary cusp, NCC: non coronary cusp.

phil cationic proteinやeosinophil major basic proteinなどの好酸球細胞質内顆粒に内在するたんぱく質による心内膜の一次障害、それに引き続く血栓形成や心内膜線維化などの二次障害が考えられている¹⁻⁵⁾。Löffler心内膜心筋炎に合併する弁膜症としては、僧帽弁閉鎖不全症が知られており、49%に合併すると報告されている⁶⁻⁸⁾。閉鎖不全の発生機序として、僧帽弁に付着した結節性、線維性沈着物による不完全な弁接合不全や僧帽弁に左室壁心内膜と同様の好酸球浸潤による変化が生じたり、僧帽弁下部から乳頭筋周囲の血栓形成、または乳頭筋の虚血・変性などの心筋病変による乳頭筋機能不全などが考えられている。

一方、大動脈弁閉鎖不全症の合併は極めてまれであり、我々が調べた限り4例の報告があるのみで、4例とも大動脈弁に異常構造物の付着が認められている⁹⁻¹²⁾。Hendrenら⁹⁾は僧帽弁および大動脈弁に対して機械弁置換術を行い、大動脈弁に関しては弁機能不全再発のため生体弁への再置換を余儀なくされたが、術後1年間の経過は良好であったと報告している。Gudmundssonら¹⁰⁾は大動脈弁の線維化および線維性構造物による大動脈弁閉鎖不全症に対して大動脈弁置換術を施行しており、置換前の大動脈弁に好酸球浸潤を認め、大動脈弁に付着した異常構造物が、大動脈弁逆流の原因と推測している。一方、Dauphinら¹¹⁾やBozcaliら¹²⁾は弁機能不全を伴わない大動脈弁の異常構造物に対して抗凝固療法およびステロイド治療を行い、心機能の改善、異常構造物の縮小を得たと報告しているが、異常構造物の組織学的な評価はされていない。

本例においても、大動脈弁閉鎖不全症は弁に付着した異常構造物に起因すると考えられた。異常構造物は疣贅の可能性も考えられ、感染性心内膜炎との鑑別が非常に困難であった。しかし、好酸球の増加が著明で好中球の増加が認められなかったこと、ステロイド治療により大動脈弁に付着した異常構造物の消失と大動脈弁逆流の改善を認めたこと、抗生剤を中止したにもかかわらず大動脈弁病変の進行を認めなかったことよりLöffler心内膜心筋炎に合併した大動脈弁病変による大動脈弁閉鎖不全症と考えた。本例の経過はDauphinら¹¹⁾やBozcaliら¹²⁾と同様であり、大動脈弁に付着した異常構造物はLöffler心内膜心筋炎の線維性構造物と推察される。

Löffler心内膜心筋炎に伴う弁膜症は、Löffler心内膜心筋炎自体による拡張機能障害に、逆流性弁膜症による容量負

荷が加わり、本例では高度のうっ血性心不全が発症したものと考えられる。本例のように比較的急性の経過で弁機能不全が発症した際に、治療法として外科的弁置換術が考慮されるが、術後に弁機能不全が再発する可能性が高い本症の特徴を考慮すると、最初に抗凝固療法、ステロイド治療を含む内科的薬物療法を十分に行うことが重要と考えられた。

文 献

- 1) Brink AJ, Weber HW. Fibroplastic parietal endocarditis with eosinophilia. Löffler's endocarditis. *Am J Med* 1963; 34: 52-70.
- 2) Brockington IF, Olsen EGJ. Löffler's endocarditis and Davies' endomyocardial fibrosis. *Am Heart J* 1973; 85: 308-322.
- 3) Scott ME, Bruce JH. Löffler's endocarditis. *Br Heart J* 1975; 37: 534-538.
- 4) Gould L, Reddy CVR, Chua W, Swamy CRN, Dorismond JC. Fibroplastic parietal endocarditis with eosinophilia. *Angiology* 1977; 28: 779-787.
- 5) Chew CYC, Ziaby GM, Raphael MJ, Nellen M, Oakley CM. Primary restrictive cardiomyopathy Non-tropical endomyocardial fibrosis and hypereosinophilic heart disease. *Br Heart J* 1977; 39: 399-413.
- 6) Tai PC, Hayes DJ, Clark JB, Spry CJ. Toxic effects of human eosinophil products on isolated rat heart cells in vitro. *Biochem J* 1982; 204: 75-80.
- 7) Spry CJ, Davies J, Tai PC, Olsen EG, Oakley CM, Goodwin JF. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q J Med* 1983; 52: 1-22.
- 8) Tanaka H, Kawai H, Tatsumi K, Kataoka T, Onishi T, Nose T, Mizoguchi T, Yokoyama M, Okita Y. Surgical treatment for Löffler's endocarditis with left ventricular thrombus and severe mitral regurgitation: a case report. *J Cardiol* 2006; 47: 207-213.
- 9) Hendren WG, Jones EL, Smith MD. Aortic and mitral valve replacement in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 570-571.
- 10) Gudmundsson GS, Ohr J, Leya F, Jacobs WR, Godwin JE, Schwartz J. An unusual case of recurrent Löffler endomyocarditis of the aortic valve. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 606-609.
- 11) Dauphin C, Motreff P, Ruivard M, Rieu V, Cloix JJ, Lamaison D, Cassagnes J, Lussan JR. Regressive aortic valve and infundibular tumors during idiopathic hypereosinophilic syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: e8-e11.
- 12) Bozcali E, Aliyev F, Agac MT, Erkan H, Okcun B, Babalik E, Karpuz H. Unusual case of aortic valve involvement in patient with Löffler's endomyocarditis: management, follow-up and short review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2007; 24: 309-313.