

「たこつぼ型心筋症の成因に症例から迫る」

—冠微小血管攣縮の関与—

小島 淳* 永吉 靖央 高潮 征爾 小川 久雄

Sunao KOJIMA, MD, PhD*, Yasuhiro NAGAYOSHI, MD, PhD, Seiji TAKASHIO, MD, Hisao OGAWA, MD, PhD, FJCC
熊本大学大学院生命科学研究部循環器病態学

症 例：73歳，女性.

主 訴：胸部圧迫感.

既往歴：53歳時，糖尿病.

現病歴：2004年12月，労作時に胸部圧迫感が出現するため冠動脈造影を施行したところ，左前下行枝 segment 6に90%の狭窄を認めた．同部位に対し経皮的冠動脈バルーン形成術を施行し開大に成功した．半年後に再度冠動脈造影を行うも再狭窄はみられなかった．2006年10月に定期検査である食道・胃内視鏡検査を受けたが，その後より食欲がなくなり少量しか摂取できず，翌日の朝・昼食もほとんど摂取できなかった．昼食後より嘔気が出現しその後5回断続的に嘔吐した．嘔吐後よりまもなく胸部圧迫感が出現したため急いで近医受診し12誘導心電図を行ったところ，V1～3でQSパターンとなっていた．心エコーでは心尖部を中心に無収縮となっており急性心筋梗塞が疑われたため当院へ搬送され精査加療目的で入院となった．

現 症：身長163 cm，体重55 kg，血圧124/84 mmHg，脈拍100/分，整，胸部聴診上，異常心音や心雑音は認めず，呼吸音にラ音聴取せず．

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 132 – 138

検査所見

1. 胸部レントゲン写真 (図1)：心拡大なく(心胸郭比43%)，肺うっ血や胸水は認めず.
2. 心電図経過 (図2)：入院時は心拍数85/分の洞調律であるが，発症前と比較しV1～6でST上昇およびV1～3でQSパターンを認める.
3. 血液生化学検査：WBC 6,700/ μ l，RBC 393万/ μ l，Hb 12.1 g/dl，Ht 36.8%，Plt 15.2万/ μ l，TP 6.9 g/dl，Alb 4.4 g/dl，AST 27 U/l，ALT 19 U/l，LDH 209 U/l，BUN 19.0 mg/dl，Cr 0.74 mg/dl，CK 135 U/l，CK-MB 20 U/l，Na 137 mEq/l，K 4.2 mEq/l，Cl 106 mEq/l，Glu 146 mg/dl，HbA1c 6.4%，BNP 111.9 pg/ml，Troponin T 0.45 ng/ml.
4. 心エコー (図3)：左室心基部は正常～過剰収縮となってい



図1 入院時の胸部レントゲン写真.

るが，心尖部は無収縮～異常収縮である．心エコーの結果よりたこつぼ型心筋症が考えられたが急性心筋梗塞も否定できないため，入院当日，緊急心臓カテーテル検査

* 熊本大学大学院生命科学研究部循環器病態学
860-8556 熊本市本荘 1-1-1
E-mail: kojimas@kumamoto-u.ac.jp

【発症前(1年6カ月前)】

【第1病日(入院時)】

【第4病日】

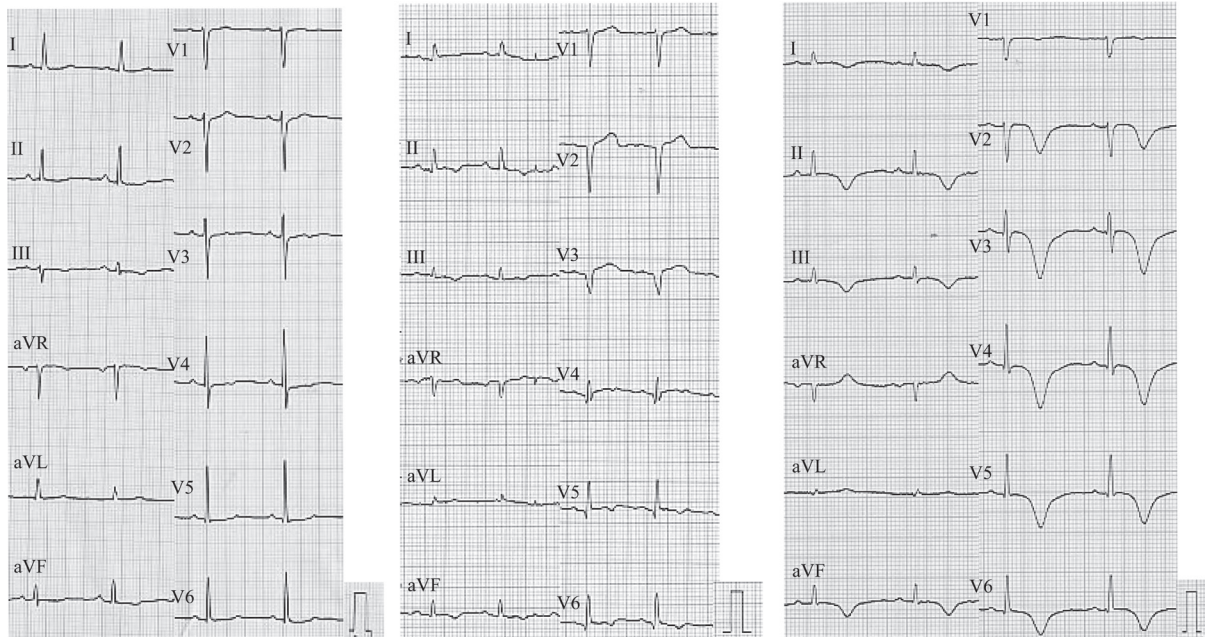


図2 心電図経過.

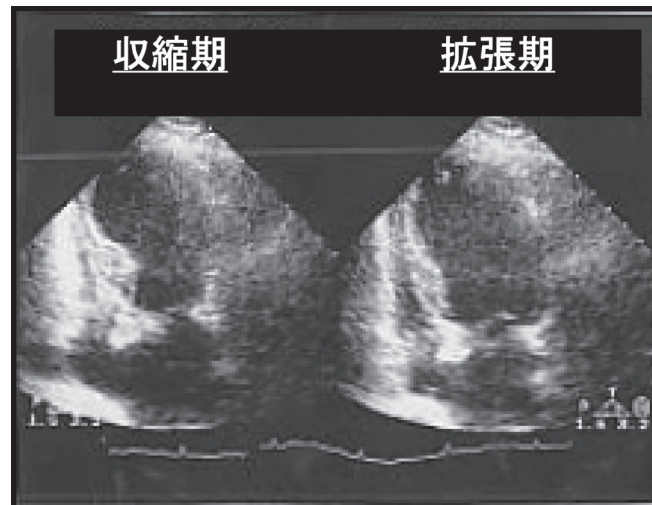


図3 入院時心エコー(心尖部アプローチ).

を施行した。

5. 急性期心臓カテーテル検査 : <S-Gデータ>PCWP 10 mmHg, LVEDP 14 mmHg, CI 2.15 $\ell/\text{min}/\text{m}^2$. <冠動脈造影>有意狭窄なし. 以前冠動脈バルーン形成術を行った左前下行枝 segment 6は25%狭窄. <左室造影>EF 32%, segment 1および5は過剰収縮, segment

2および4低収縮, segment 3は無収縮~異常収縮 (図4).

その後の経過

冠動脈造影上有意狭窄を認めず, 左室造影上典型的な apical ballooningを呈していたことからたこつぼ型心筋症と診断した. CCU入室後安静と利尿を中心に加療を進めた.

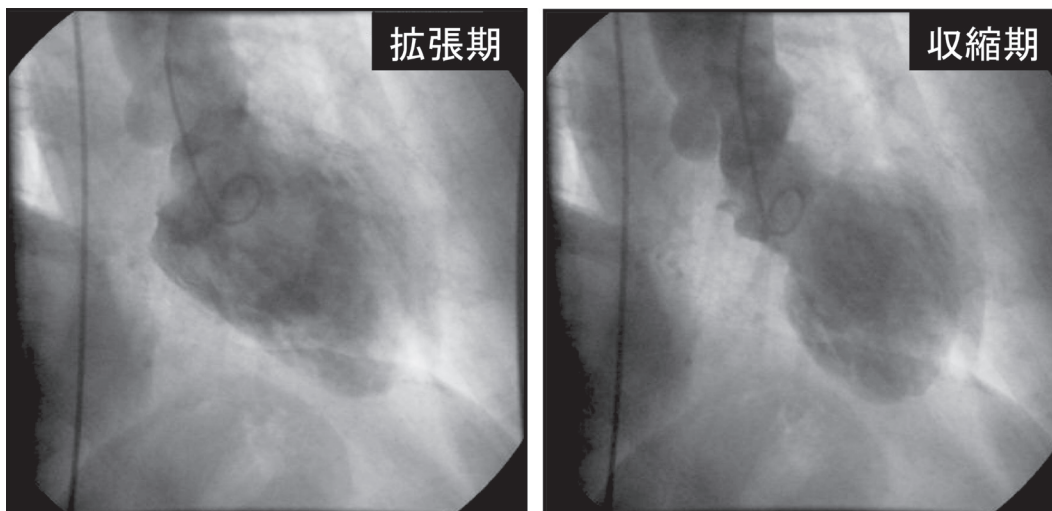


図4 急性期左室造影(右前斜位).

胸部症状は軽減し自然に消失したが、心電図ではT波の陰転化が見られるようになり、特に胸部誘導でgiant negative Tを呈した(図2右)。左室壁運動について、第7病日の心エコーでは心尖部の壁運動は改善傾向であり、EFも60%台まで回復した。しかし123I-MIBG心筋シンチグラフィ(図5)ではearly H/M ratio 1.10(正常値1.9-3.7), delay H/M ratio 1.41(正常値2.0-3.8), washout ratio 31%(正常値15%-44%)とwashout ratioは正常範囲であるが、早期、後期のイメージともH/M比が低下しており交感神経機能の低下が考えられた。また123I-BMIPP心筋シンチグラフィでは心尖部~下後壁にかけて集積低下域を認めており、MIBG心筋シンチグラフィ集積欠損部に類似した領域であった(図6)。

たこつぼ型心筋症の成因を精査するために、第25病日に心臓カテーテル検査を施行した。

S-Gデータ:PCWP 7 mmHg, LVEDP 9 mmHg, CI 2.22 l/min/m²。

左室造影:EF 67%, 明らかな壁運動異常なし(図7)。

冠動脈造影:有意狭窄がないため引き続きアセチルコリン負荷試験施行(図8)。

アセチルコリン負荷試験:アセチルコリン100 μg左冠動脈内に冠注後、胸部圧迫感が出現し、心電図上II, III, aVFでSTが低下した。左冠動脈を造影すると、左前下行枝、左回旋枝ともにやや血管収縮(vasoconstriction)がみられるも明らかな冠攣縮は生じなかった。しかし大動脈-冠静脈洞間の乳酸摂取率を測定するとコントロールでは+21%で

あったが、アセチルコリン100 μg左冠動脈内冠注後は-39%と逆転しており、有意な乳酸の生成が認められた(図8)。右冠動脈にアセチルコリン50 μgを冠注したが、胸部症状なく有意な心電図変化を認めず、造影上も冠攣縮は見られなかった。

冠血流量:フローワイヤーの先端を左前下行枝近位部に留置し冠血流量を測定したところ、コントロールでは41 ml/minであったが、アセチルコリン100 μg左冠動脈内冠注後では30 ml/minと低下していた(図9上)。またコントロールではあるATP静注前の冠血流量は26 ml/minであったが、ATP静注後は66 ml/minまで増加した。

左冠動脈に対し、アセチルコリン負荷にて胸部症状とともに心電図変化がみられたが、造影上明らかな冠攣縮は認められないものの冠血流量は低下していた。一方、ATP静注にてコントロールと比べ明らかに冠血流量は増加したことから、冠微小血管攣縮と診断した。

検査後よりカルシウム拮抗薬であるジルチアゼムの投与を開始したが、現在まで狭心症を思わせる発作は起こっていない。

考 察

現在、たこつぼ型心筋症の成因として、以下の機序が考えられている¹⁾。

1. 多枝攣縮
2. 冠微小血管攣縮
3. カテコラミンによる心筋障害

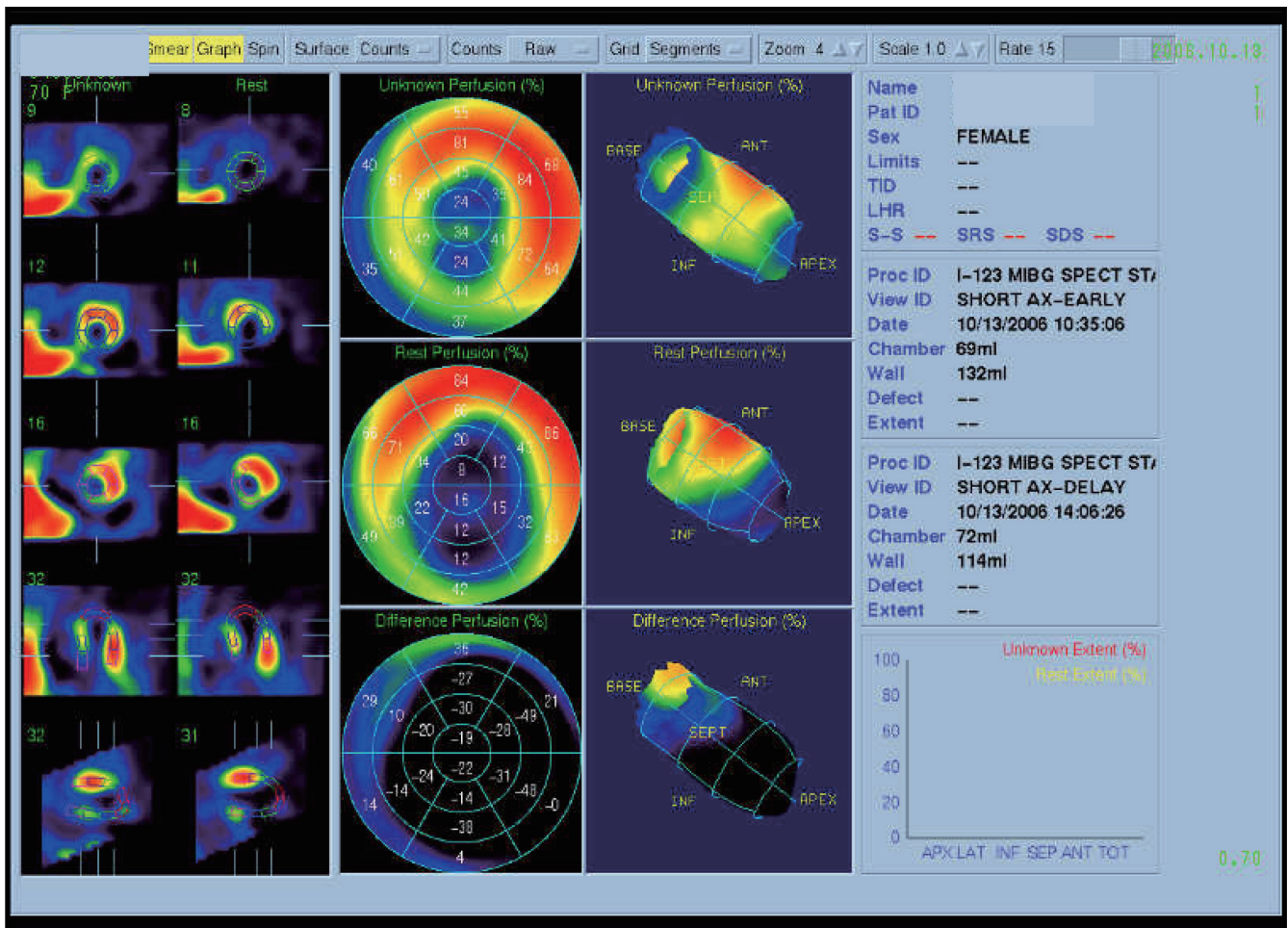


図5 123I-MIBG 心筋シンチグラフィ。

4. 交感神経性気絶心筋

多枝攣縮により部分的な気絶心筋を生じさせることでたこつぼ型心筋症がおこると考えられる。しかしたこつぼ型心筋症の場合、急性冠症候群のような虚血とは異なり心電図上、reciprocal changeが見られない²⁾、また慢性期に冠攣縮誘発試験を行っても誘発率は低く³⁾たこつぼ型心筋症の原因とは考えにくいとされていたが、最近多枝攣縮を合併したたこつぼ型心筋症の症例が報告されている⁴⁾。

たこつぼ型心筋症の場合、心尖部を中心に比較的広範囲に壁運動低下が認められ、壁運動異常も可逆的であることから、原因として冠微小血管攣縮が考えられる。Yoshidaらはたこつぼ型心筋症における冠還流障害と心筋代謝異常をタリウムを用いた心筋シンチグラフィなどの結果に基づいて報告している⁵⁾。Elesberらは冠微小循環不全と心筋壊死や

心電図異常との関係を示している⁶⁾。

カテコラミン血中濃度が高い褐色細胞腫患者に可逆性の心筋障害がおこることは知られている⁷⁾。たこつぼ型心筋症の組織変化は、カテコラミンによる心筋障害でみられる組織変化と著しく似ている⁷⁾。しかし虚血による心筋壊死とは異なっている。エピネフリンはノルエピネフリンに比べ心臓に対し強力なホルモン作用があるため、たこつぼ型心筋症はエピネフリンによって引き起こされた毒性を反映すると考えられる。心臓神経ホルモンや副腎髄質ホルモンは同時に刺激されるが、これらは情動ストレスに伴う¹⁾。Lyonらは、高濃度エピネフリンにより心筋細胞内で陽性変力作用を呈する β 1-Gsシグナル伝達系から β 2-Giシグナル伝達系への転換により陰性変力作用をおこす仮説を設けている(stimulus trafficking)⁸⁾。

くも膜下出血のような頭蓋内疾患によって、たこつぼ型心筋

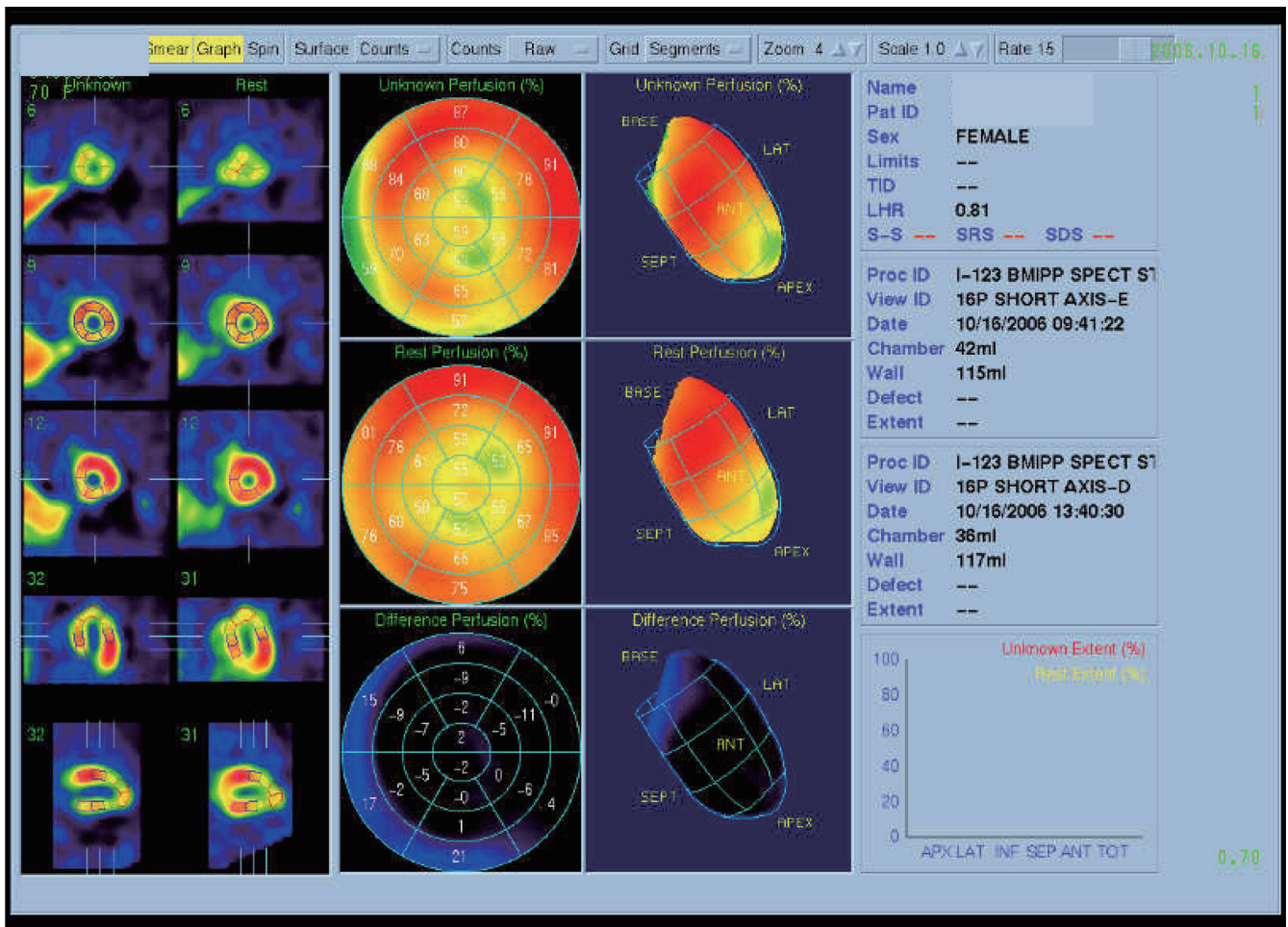


図6 123I-BMIPP 心筋シンチグラフィ。

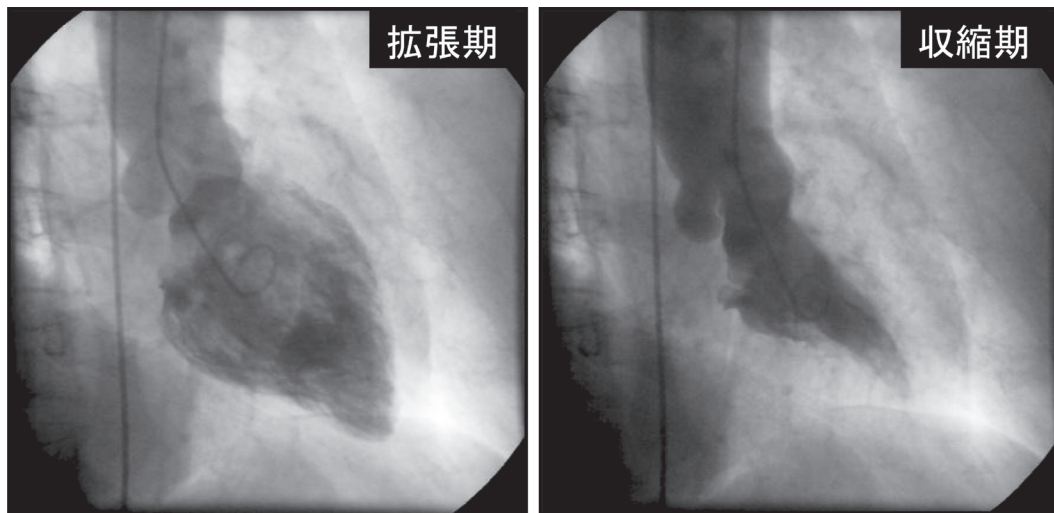


図7 慢性期左室造影(右前斜位)。

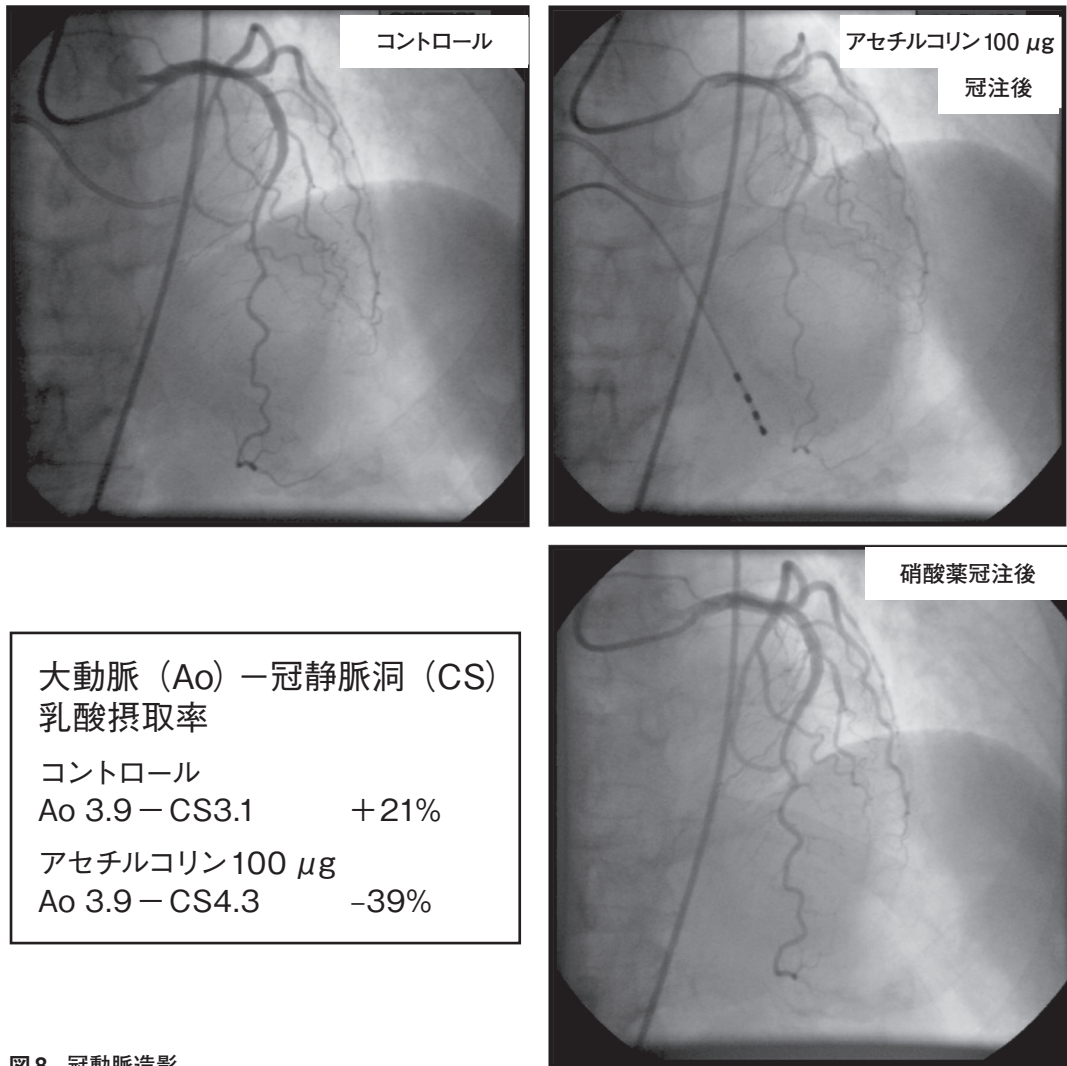


図8 冠動脈造影.

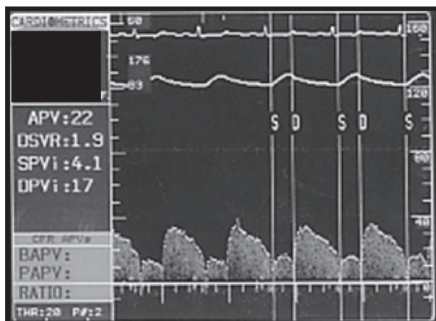
症で観察される心筋の病理組織変化がもたらされる⁹⁾。心基部にはノルエピネフリン含量や交感神経線維密度が高いが、心尖部はアドレナリン受容体密度が高い^{3,10)}。アドレナリン刺激に対する反応は心尖部で強い。心尖部における交感神経刺激に対する不均一反応が明らかになり、心尖部における疎な交感神経線維密度を代償する、より高い β アドレナリン受容体密度と交感神経刺激に対する高い心筋反応性を有し、これが各種ストレス下での心筋障害の成因と考えられている³⁾。

以上のたこつぼ型心筋症の成因の中で、本症例は冠微小血管攣縮の関与が疑わしいと思われる。確かに冠微小循環障害はたこつぼ型心筋症に併発するかもしれないが、因果関係が不明である。つまり冠微小循環障害は心尖部バルーンリングの結果として機械的な壁応力が上昇することにより生

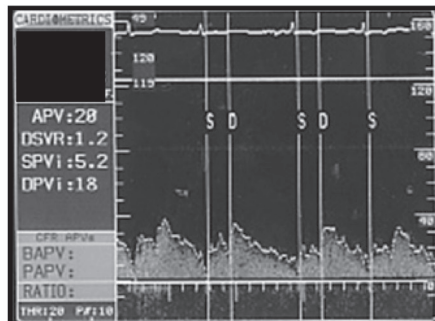
じている可能性がある。冠微小血管攣縮により心尖部を一時的に収縮不全に陥らせたとしても、心基部の過収縮は説明できず、現時点ではたこつぼ型心筋症の原因はカテコラミンによる心筋障害が考えやすいかもしれない。

われわれはたこつぼ型心筋症の成因として上記4つを念頭に精査を進めているが、それぞれが独立したものではなく、病的には1つの成因で説明できるとは限らない。ただし、たこつぼ型心筋症を診断するのに褐色細胞腫の合併を除外する必要があるが、交感神経障害と褐色細胞腫について、あくまでたこつぼ型心筋症の観点から両者を区別するのは困難である。またカテコラミン血中濃度の結果だけで交感神経障害を成因にするのはやや短絡的に思われる。カテコラミン血中濃度は参考程度にはなるものの、たこつぼ型心筋症における測定

【アセチルコリン投与前コントロール】



【アセチルコリン 100 μg 冠注後】



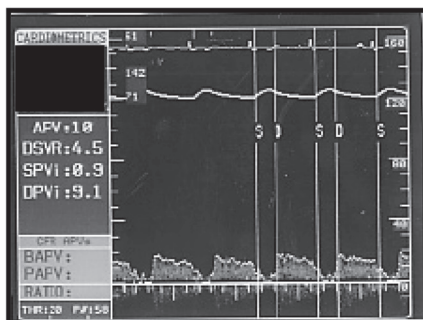
冠血流量

アセチルコリン投与前 41 ml/min

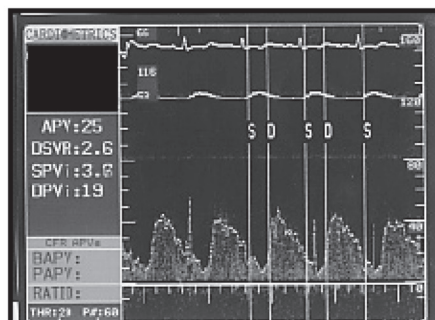
アセチルコリン 100 μg 冠注後

30 ml/min

【ATP 投与前コントロール】



【ATP 静注】



冠血流量

ATP 投与前

26 ml/min

ATP 静注後

6 ml/min

図9 フローワイヤーによる冠血流速および冠血流量測定.

の意義は不明である。われわれもルーチンでは測定していない。

たこつば型心筋症は一般的に予後良好な疾患として理解されているが、心破裂や心タンポナーデ、心室性不整脈などの重篤な合併症があり、たこつば型心筋症を繰り返す症例や死亡例も報告が上がっているため¹⁾、心筋や冠動脈レベルにおける急性期の心不全の加療のみならず、情動ストレスにおける中枢神経や自律神経、内分泌や循環器系統全般にわたり注意をはらって診療にあたる必要がある。

文 献

- 1) Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118: 2754-2762.
- 2) Bybee KA, Motiei A, Syed IS, Kara T, Prasad A, Lennon RJ, Murphy JG, Hammill SC, Rihal CS, Wright RS. Electrocardiography cannot reliably differentiate transient left ventricular apical ballooning syndrome from anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2007; 40: 38. e1-e6.
- 3) 河合祥雄. たこつば型心筋障害. *Heart View* 2008; 12: 956-961.
- 4) Nojima Y, Kotani J. Global coronary artery spasm caused takotsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: e17.
- 5) Yoshida T, Hibino T, Kako N, Murai S, Kato K, Yajima K, Ohte N, Yokoi K, Kimura G. A pathophysiological study of tako-tsubo cardiomyopathy with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Eur Heart J* 2007; 28: 2598-2604.
- 6) Elesber A, Lerman A, Bybee KA, Murphy JG, Barsness G, Singh M, Rihal CS, Prasad A. Myocardial perfusion in apical ballooning syndrome correlate of myocardial injury. *Am Heart J* 2006; 152: 469. e9-e13.
- 7) Frustaci A, Loperfido F, Gentiloni N, Caldarulo M, Morgante E, Russo MA. Catecholamine-induced cardiomyopathy in multiple endocrine neoplasia: a histologic, ultrastructural, and biochemical study. *Chest* 1991; 99: 382-385.
- 8) Lyon AR, Rees PS, Prasad S, Poole-Wilson PA, Harding SE. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy: a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 22-29.
- 9) Benarroch EE. The central automatic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988-1001.
- 10) Mori H, Ishikawa S, Kojima S, Hayashi J, Watanabe Y, Hoffman JI, Okino H. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 192-198.