

無症候性の閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併した劇症型心筋炎の1例

A Case of Fulminant Myocarditis Complicated with Asymptomatic Obstructive Sleep Apnea Syndrome

石橋 一哉* 竹田 光男 山原 康裕

Kazuya ISHIBASHI, MD, PhD*, Mitsuo TAKEDA, MD, PhD, Yasuhiro YAMAHARA, MD, PhD

済生会京都府病院循環器内科

要約

73歳，女性。増悪する息切れのため入院。入院時心電図では完全右脚ブロックおよび左脚後枝ブロックを示し，I，aVL，V1-3誘導にST上昇，下壁誘導およびV5-6誘導にST低下を認めた。心エコーでは左室は前壁，中隔を中心にびまん性の収縮低下を認めた。第2病日，房室ブロックが出現。前壁中隔の壁肥厚が増強し，同部位に^{99m}Tc標識ピロリン酸の異常集積を認めたが，冠動脈に異常は認めなかった。第3病日，心室頻拍の出現および血行動態の破綻をきたし，経皮的心肺補助（PCPS）を導入。経過から劇症型心筋炎と考えられたが，劇症化の過程で前胸部誘導のST上昇は増強し，劇症化の完成とともにST部は低下した。その後心機能は回復し，PCPSを離脱した。心筋生検では急性心筋炎に合致する所見であった。入院中，夜間に動脈血酸素飽和度の低下が頻回に認められるため，ポリソムノグラフィーを施行したところ，重症の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）と判明した。これまでにOSASと劇症型心筋炎の合併例の報告はなく，関連性の考察を含め報告する。

<Keywords> 心筋炎（劇症型）
睡眠時無呼吸症候群
サイトカイン

心電図法
放射性核種画像

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 234 – 239

はじめに

近年，睡眠呼吸障害と心不全，不整脈，虚血性心疾患などの心疾患との関連性が明らかにされつつあるが¹⁾，検索した限りでは睡眠時無呼吸症候群と劇症型心筋炎の合併例の報告はない。今回，劇症型心筋炎発症を機に重症の閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）が明らかになった症例を経験したので，心筋炎劇症化機転における睡眠呼吸障害の関与の可能性を含め報告する。

症例

症例 73歳，女性。

主訴：息切れ。

既往歴：脂質異常症にて近医加療中。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010年10月3日頃より咳嗽，息苦しさを自覚していたが，発熱は認めなかった。10月9日頃より労作時の息切れが徐々に増強し，10月12日近医受診。心電図異常を指摘され，10月13日当科紹介され，独歩で来院した。

身体所見：身長140 cm，体重48 kg，体温36.3℃，脈拍120 bpm，血圧90/54 mmHg，動脈血酸素飽和度（SpO₂）97%。胸部聴診上III音を聴取し，呼吸音は清。下腿浮腫は認めなかった。

胸部X線：心胸郭比59%と心拡大を認め，軽度の肺血管陰影の増強および少量の右側胸水を認めた。

12誘導心電図：心拍数114 bpmの洞頻脈。完全右脚ブロックおよび左脚後枝ブロックの二束ブロックを示し，I，aVL，V1-3誘導にて0.5-2.5 mmのST上昇，II，III，aVF誘導およびV5，V6誘導にて2-3 mmのST低下を認めた（**図1**）。

血液生化学検査：血算では白血球4,900 /μl，Hb 13.6 g/

* 済生会京都府病院循環器内科

617-0814 長岡京市今里南平尾8

E-mail: kazuishimd@yahoo.co.jp

2011年1月29日受付，2011年3月14日改訂，2011年3月22日受理

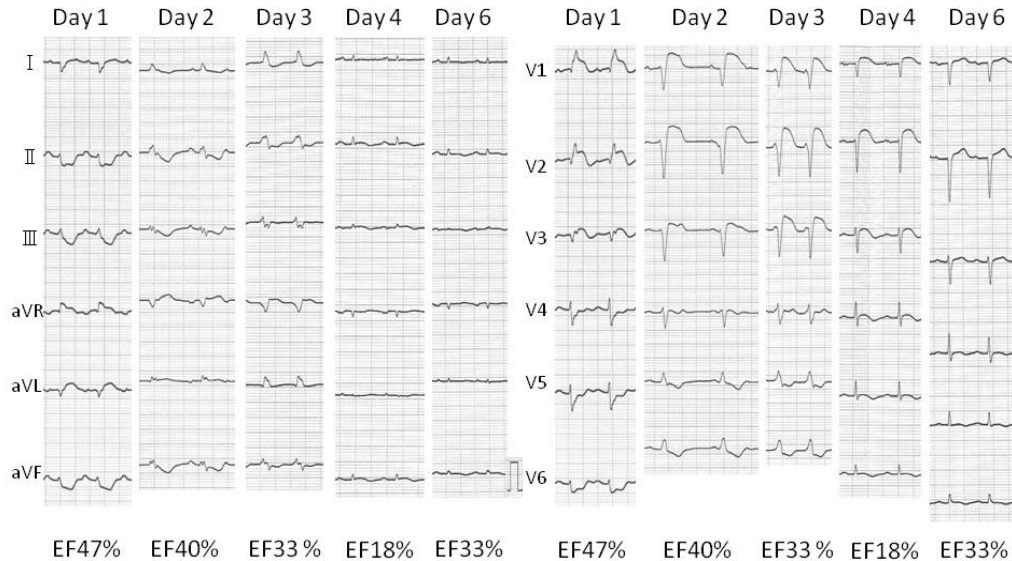


図1 劇症化前後の12誘導心電図と左室駆出率(EF)。

前胸部誘導でのST部上昇は入院後より徐々に増強し、劇症化をきたした第3病日が最も強かった。また心機能は第4病日において最も低下していたが、その時点ではST上昇は軽減しており、その後徐々にST部は低下した。

dl, 血小板16.7万/ μ lと異常を認めず、白血球分類も正常であった。生化学検査ではGOT 297 U/l, GPT 182 U/l, LDH 637 U/l, CK 912 U/l, CPK-MB 56 U/l, BUN 31 mg/dl, Cr 1.06 mg/dl, CRP 2.49 mg/dlと肝機能異常および心筋逸脱酵素の上昇、軽度の腎機能低下および炎症反応を認めた。後の報告では入院時のNT-proBNPは19,123 pg/mlと異常高値であった。

入院時心臓超音波検査：左室拡張末期径/左室収縮末期径：43/32 mm, 左室内径短縮率26%。左室収縮能はびまん性にやや低下し、特に前壁および中隔の壁運動低下が目立った。左室駆出率(EF)は47%であった。また心室中隔厚/左室後壁厚は12.5/10.0 mmと中等度の左室壁肥厚を示し、軽度から中等度の大動脈弁逆流を認めた。心膜液はごく少量であった。

臨床経過

入院時、左冠動脈前下行枝病変を含む重症虚血心による心不全の可能性を考えた。これまでに明らかな狭心痛はなく、心筋梗塞発症時期も不明なため、まず心不全の治療を優先した。冠動脈造影検査は心不全軽快後もしくは薬物療法で心不全が軽快しない場合に行うこととした。入院後安

静とし、フロセミド(10 mg)を静注し、酸素投与およびドブタミン5 γ およびニコランジル2 mg/hrの持続静注とヘパリン化(15,000単位/日)を開始した(図2)。またアスピリン(100 mg/日)、クロピドグレル(初日のみ300 mg, 以後75 mg/日)の内服を開始した。しかしその後も倦怠感、嘔気が強く、利尿も十分に得られず、収縮期血圧も80-90 mmHgと低値で推移した。第2病日²⁰¹Tlおよび^{99m}Tc標識ピロリン酸による心臓核医学検査を施行。^{99m}Tc標識ピロリン酸の異常集積を前壁、中隔および心尖部に認めた(図3)。²⁰¹Tlの取り込み低下は中隔で認められたが、軽度であった(図3)。心エコーを再検したところ前日に比し心室中隔に、より強い壁肥厚を認め、左室内腔が狭小化しており、EFは40%とさらに低下していた(図4)。なお壁肥厚部位は^{99m}Tc標識ピロリン酸の異常集積部位にほぼ一致していた。以上から急性心筋炎が疑われた。同日14時21分から心電図上、右脚ブロックから左脚ブロックに移行し、補充調律(80 bpm)を伴う房室ブロックが出現。また12誘導心電図では前胸部誘導のST部が最大6 mmとさらに上昇していた(図1, 図2)。そのため一時ペースメーカーおよび冠動脈造影検査を行った。その結果、冠動脈には異常なく、重症心筋炎と診断した。この際に大動脈内バルーンポンピング(IABP)

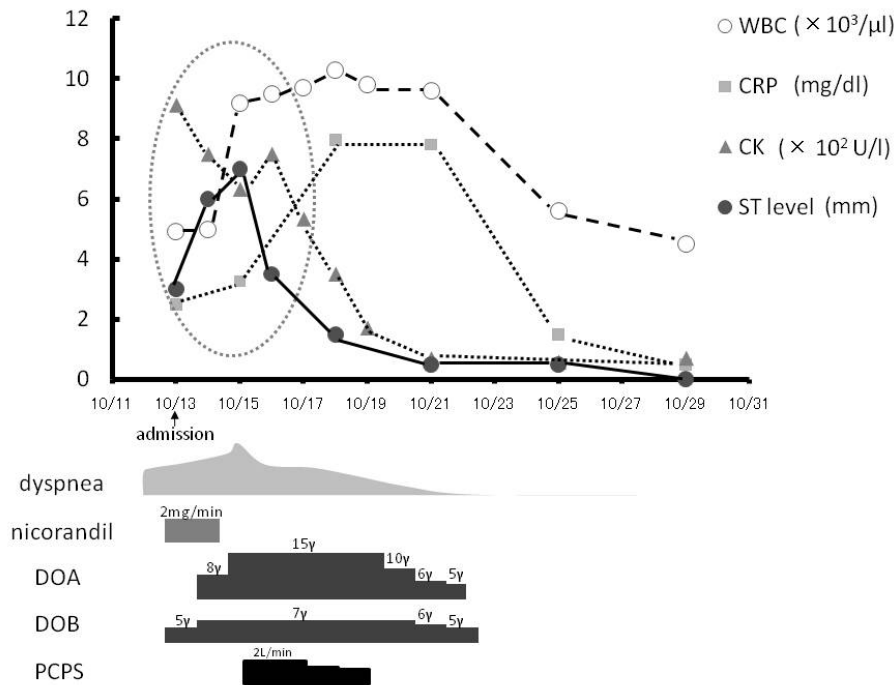


図2 臨床経過および各臨床指標の推移。

10月15日（第3病日）に劇症化をきたしPCPSを導入した。劇症化に伴い白血球は増加し、ST上昇は増強していた。CKは劇症化と関係なく徐々に低下しており、CRPは劇症化に遅れて上昇していた。

WBC:白血球数, CK:クレアチンキナーゼ, ST level:V2誘導でのST部上昇値, DOA:ドーパミン, DOB:ドブタミン, PCPS:経皮的心肺補助。

および経皮的心肺補助（PCPS）も考えたが、導入は一旦見送り、劇症化に備えて右大腿動静脈にシースを留置したまま終了した。その後アスピリン、クロピドグレルの内服およびニコランジルの持続静注は中止し、ドーパミンおよびドブタミンをそれぞれ8γ、7γに増量した。しかしその後も尿量は10-15 ml/hrと乏尿が続き、ドーパミンを15γまで漸増するも収縮期血圧は80 mmHg前後で推移した。第3病日、血液検査にて白血球は9,200/μlと増加し、BUN/Crは47/1.82 mg/dlと腎前性腎不全を呈していた。12誘導心電図では前胸部誘導のST上昇はさらに増強しており、V2誘導にて7 mmに達していた（図1, 図2）。またエコー上、左脚ブロックによる収縮同期不全も出現し、前壁中隔、側壁を中心に高度に壁運動が低下し、左室収縮機能はEF 32%とさらに悪化しており、心膜液も微増していた。同日朝より心室期外収縮のショートランも散発し始めたため、劇症型心筋炎と判断し、経皮的心肺補助（PCPS）を導入することとした。PCPS装置のシースを挿入している際に心拍数270 bpmの心室頻拍（VT）が出現し、失神およびけいれんを起こしたが、速やかに電氣的除細動を行った。その後手技を続行したが、

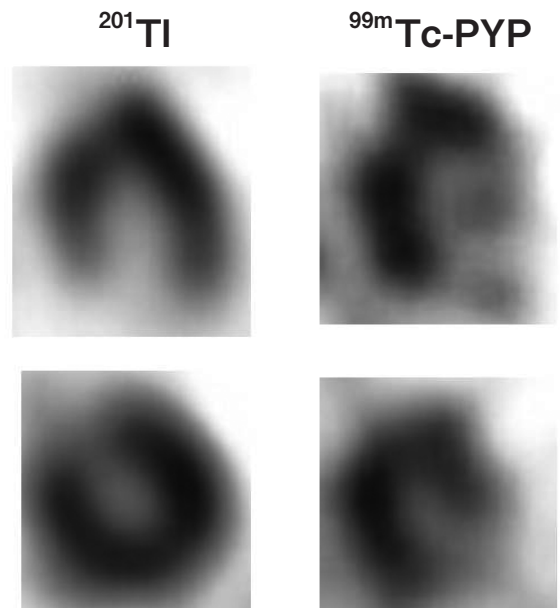


図3 ^{201}Tl (左) および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識ピロリン酸 (右) による心筋シンチグラム。

上段:長軸面水平断層像, 下段:短軸断層像。

左室中隔における ^{201}Tl の軽度の集積低下および左室中隔、前壁、心尖部における $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識ピロリン酸の強度の異常集積を認める。

Short axis



M-mode

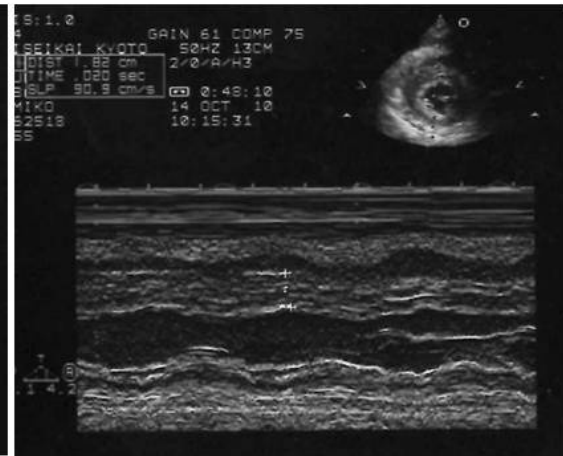


図4 経胸壁心エコー図(第2病日).

心室中隔厚18 mmと強い壁肥厚を認め、左室内腔の狭小化を認める。左室駆出率は40%と前日に比しさらに低下していた。

直後に再度VTが出現し、再度直流通電で停止させた。その後PCPSを2 l/minで開始したが、開始直後にも同波形のVTが出現した。この際は本人の自覚症状はなく、VTは34秒後に自然停止した。PCPS開始直後より房室ブロックは改善し、呼吸困難は著明に改善した。PCPS開始直後から尿量は100 ml/hr以上に増加し、収縮期血圧も100-120 mmHgと安定し、VTの再発は認めなかったが、夜間入眠時に、無呼吸を伴う一過性のSpO₂の低下を認めていた。第4病日(PCPS開始2日目)、血行動態は安定していたが、エコー上、左室は後壁以外ほぼ無収縮であり、EFは18%と前日に比しさらに悪化していた。また心膜液は中等量に増加していた。12誘導心電図では前胸部誘導のST上昇が最大3 mmと軽減し、前日認めていた鏡像変化と考えられるST低下は消失していた(図1, 2)。なおIABPは中等度の大動脈弁逆流もあることから導入しておらず、PCPS単独導入であったため後負荷増大による肺うっ血の増悪を懸念していたが、胸部X線では胸水貯留および肺うっ血の増悪は軽度であった。第5病日(PCPS開始3日目)には左室壁運動はEF 27%と改善傾向を示し、溶血によると考えられるビリルビン尿も時に出現するため、PCPS流量を1.5 l/minに漸減した。第6病日(PCPS開始4日目)には左室前壁から中隔にかけての収縮が出現し、EFは33%に上昇しているため、改善の兆しありと判断し、PCPS流量を1.2 l/minに漸減した。第7病日(PCPS開始5日目)にはEFは40%まで改善し、

左室駆出時間が185 msecであったため、PCPS中止可能と判断。心臓血管外科医に依頼し、シース抜去および血管縫合を行った。その後も血行動態は安定しており、カテコラミンを漸減した。第9病日スワングアンツカテーテル検査、右室心内膜心筋生検を施行した。心係数は3.6 l/min/m²であり、平均肺動脈楔入圧13 mmHgと正常であった。右室心内膜心筋生検では心筋細胞の壊死および線維芽細胞を伴う線維化、さらにはリンパ球、単核球を主体とする中等度の炎症細胞浸潤を認め、亜急性期の心筋炎に合致する所見であった(図5)。なおコックスッキーA群およびB群、アデノウイルス、パルボウイルスB19に関しては、検索した限り抗体価の上昇は認められなかった。第10病日に施行した心エコーでは、EF 65%と左室収縮機能はほぼ正常に回復しており、心膜液の減少を認めた。その後心臓リハビリは順調に進んだが、夜間睡眠時における一過性のSpO₂の低下が持続するため、第23病日ポリソムノグラフィー(PSG)を施行した。その結果、apnea hypopnea index(AHI)は57.9、最長無呼吸時間は23.7秒で最低SpO₂は80%、覚醒反応は104回であり、すべて閉塞性無呼吸であった。以上から重症のOSASと診断した。しかし、OSASに起因する症状はこれまでもなく、心筋炎発症直後でもあり、持続陽圧呼吸療法(CPAP)は導入せず、一カ月後にPSGを再検することとした。第26病日独歩退院した。退院2週間後に外来で施行した心エコーでは大動脈弁逆流は残存するも心膜液はほぼ消失し

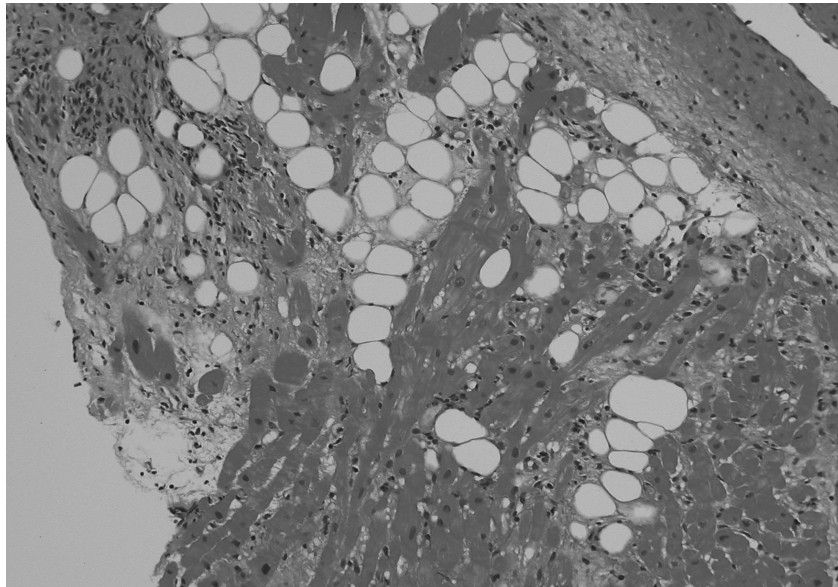


図5 右室内膜心筋生検組織像 (HE 染色, 100 倍) (第9 病日).
心筋細胞の壊死および線維芽細胞を伴う線維化, さらにはリンパ球, 単核球を主体とする中等度の炎症細胞浸潤を認める.

ており, 心電図も正常化していた. さらに一カ月後に再検した PSG では AHI 49.1, 最長無呼吸時間 36.5 秒であり, 同様の結果であった. 本人と協議の結果, 無症候性ではあったが, CPAP を導入した. その後も経過良好である.

考 察

劇症型心筋炎は急激な臨床経過で血行動態の破綻, 致死性不整脈などをきたす疾患群であり²⁾, 本邦では今なお急性期死亡率は 42% である³⁾. しかし IABP, PCPS, 左室補助装置 (LVAS) などの循環補助を適切に導入すれば, 可逆性の症例も多く, 出血, 血栓症, 下肢阻血などの補助装置に起因する重篤な合併症を回避できれば, 救命可能であることが多い. したがって重症心筋炎において体外循環補助の導入時期を的確に捉えることが重要であるが, 実臨床にて導入の判断は必ずしも容易ではない. 自験例でも PCPS 開始直前に VT storm が出現したことを考えると, PCPS 導入時期としては限界であった. 本例は核医学検査, 心臓超音波検査などの所見から第 2 病日から急速に劇症化のプロセスが進行したものと考えられたが, その過程において心電図上, 二束ブロックから房室ブロックへの移行および ST 上昇の増強が認められた. したがって, 補助循環導入判断の一指標として, 心電図での伝導ブロックの悪化および ST 偏位の増強所見が

有用である可能性が示唆された. ただし, 劇症化プロセスが完成し, 心機能が最も低下している時点では, 広範囲に及ぶ心筋障害のため ST 偏位が相殺され, ST 上昇が収束に向かうことに注意を要すると考えられた.

本例では劇症型心筋炎発症を機に, 重症の OSAS を合併していることが判明した. 一般に, 閉塞性無呼吸は低酸素, 交感神経活性亢進, 血圧上昇, 胸腔内圧の低下などを介して心負荷をきたすことが周知されている¹⁾. したがって, 本例では急性期に CPAP を施行しなかったが, 入院初期から心不全に対して機械的補助呼吸を導入していれば, 心不全の臨床経過に変化をもたらした可能性が考えられた. また, 本例では PCPS 中, 鎮静化を行わなかったにもかかわらず, 睡眠時に, 無呼吸に伴う SpO₂ の低下を頻回に認めていたことから, PCPS による循環補助は閉塞性無呼吸に対して, 少なくとも低減効果を認めなかったと考えられた.

心筋炎の劇症化のメカニズムははまだ解明されていないが, 近年, 免疫応答の破綻が劇症化過程に関わっている可能性が指摘されている^{2,4)}. つまり心筋炎の最終段階として, ウィルスを排除し, 炎症を収束させるための免疫応答が惹起されるが, その免疫反応が不的確であると劇症化もしくは慢性化のプロセスに移行するという仮説である. 特に, Th1/Th2 サイトカインバランスの破綻が心筋炎の劇症化に関与してい

表1 劇症型心筋炎及び閉塞性睡眠時無呼吸におけるサイトカイン異常。

	共通するサイトカイン産生異常	異なるサイトカイン産生異常
劇症型心筋炎	TNF- α \uparrow , IL-6 \uparrow , IL-1 β \uparrow , etc	IL-10 \uparrow
閉塞性睡眠時無呼吸	TNF- α \uparrow , IL-6 \uparrow , IL-1 β \uparrow , etc	IL-10 \downarrow , IL-18 \uparrow

TNF: tumor necrosis factor, IL: interleukin.

る可能性が指摘されている⁴⁾。

西井らは、劇症型心筋炎において、Th2サイトカインであるインターロイキン (IL)-10が、非劇症型に比し高値であり、IL-10が劇症化予測因子として有用であることを報告している^{4,5)}。さらに、劇症型心筋炎におけるIL-10の上昇は、遷延化しているウイルス感染を終焉させる免疫反応を反映している可能性を指摘している。一方で、OSAS患者では、Th1/Th2バランスの制御に関わるIL-18を含めた種々の炎症性サイトカインが過剰に産生されていることが知られており^{6,7)}、OSAS患者においてTh1/Th2サイトカインの不均衡が潜在している可能性が指摘されている。さらにOSAS患者ではIL-10が低下しているとの報告もあり⁸⁾、OSASに心筋炎を合併した際、Th1/Th2サイトカインのアンバランスにより、適切な免疫応答が作動しない可能性も考えられる(表1)。

今回の報告では、OSASと劇症型心筋炎との関連性については明らかにはできないが、一般にOSAS症例では心負荷をきたしていること、さらに免疫応答異常が潜在的に存在していることから、心筋炎を合併すると劇症化過程に移行しやすい可能性が考えられる。しかしながら、本例では、心筋炎の急性期と寛解期、およびCPAP前後におけるサイトカインの比較検討は行っておらず、OSASを合併した心筋炎において、免疫応答異常が臨床経過にどのような影響を及ぼすのかについては、今後の検討課題と考えられた。

まとめ

OSASを合併した劇症型心筋炎を報告した。本例では、

潜在する睡眠呼吸障害が心筋炎の重症化に影響を与えた可能性が示唆された。

文献

- Hall MJ, Bradley TD. Cardiovascular disease and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 1995; 1: 1718-1724.
- Gupta S, Markham DW, Drazner MH, Mammen PP. Fulminant myocarditis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 693-706.
- Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, Isobe M, Kawana M, Hiroe M, Hishida H, Kitaura Y, Imaizumi T; Japanese Investigators of Fulminant Myocarditis. National survey of fulminant myocarditis in Japan: therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circ J* 2002; 66: 133-144.
- 西井基継, 猪又孝元, 和泉徹. 劇症型心筋炎. サイトカインと補助循環. *日内会誌* 2007; 96: 2296-2304.
- Nishii M, Inomata T, Takehana H, Takeuchi I, Nakano H, Koitabashi T, Nakahata J, Aoyama N, Izumi T. Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1292-1297.
- Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormone and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1080-1086.
- 東條美奈子, 和泉徹. SASの関連病態: 内皮機能異常とサイトカインの亢進. *Heart View* 2006; 10: 227-231.
- Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Floridi A, Mazzotta G, Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res* 2003; 12: 305-311.