

A Case of Cardiomyopathy with a Reverse Takotsubo-Shaped Myocardial Abnormality Associated with Malignant Syndrome

Daiki Ota, Akira Murai, Junichi Tanaka,
Takao Masuzaki, Eiichi Goto and Keiichi Tanaka

Emergency and Critical Care Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University

Abstract : We herein describe a case with malignant syndrome associated with psychiatric disease who presented at our ICU showing bilateral diffuse pulmonary edema followed by a sudden elevation in ST-T change on ECG. Ischemic heart disease was suspected at first. However, a reverse takotsubo-shaped left ventricular wall motion abnormality was detected by left ventricle angiography while coronary angiography did not reveal any signs of coronary artery stenosis. A hemodynamic study showed a reduced left ventricular contractility and a rapid elevation in the arterial pressure as well as in the peripheral vascular resistance. Moreover, a serum examination revealed an increased level of catecholamines. The possibility of organic disease was ruled out as the cause of cardiomyopathy. We therefore speculated that the extreme mental and physical stress experienced by a patient related with ICU management who is also associated with psychiatric disease may thus have caused an increase in the endogenous catecholamine level, thus resulting in the occurrence of catecholamine induced cardiomyopathy. In cases where a sudden elevation in ST-T level is seen on ECG, catecholamine induced cardiomyopathy should therefore be considered in the differential diagnosis for ischemic heart disease.

Key words : "Reverse Takotsubo-shaped" cardiomyopathy, Diffuse pulmonary edema, Catecholamine induced cardiomyopathy, ICU management, Mental and physical stress

逆たこつぼ型左室壁運動異常を来した悪性症候群の1例

大田 大樹 村井 映 田中 潤一
益崎 隆雄 後藤 英一 田中 経一

福岡大学病院救命救急センター

抄録 : 精神疾患患者の ICU 管理中、突然、心電図上 ST-T 変化、両側びまん性肺水腫を来した症例を経験した。虚血性心疾患を疑い緊急冠動脈造影を施行したが冠動脈に有意狭窄を認めず、左室造影にて逆たこつぼ型左室壁運動異常を認めた。血行動態では心収縮力低下、著しい動脈圧上昇および末梢血管抵抗増加を認め、血清学的検査でカテコラミン過剰を認めた。本症例の心筋障害の原因として器質的疾患を認めず、臨床経過より精神疾患患者への ICU 管理に伴う精神的・肉体的ストレスにより内因性カテコラミン分泌過多を生じカテコラミン心筋障害が発生した可能性が考えられた。心電図上突然の ST-T 変化を認めた場合、虚血性心疾患の鑑別診断として内因性カテコラミンによる心筋障害の可能性も考慮すべきである。

キーワード : 逆たこつぼ型心筋症、びまん性肺水腫、カテコラミン心筋障害、ICU 管理、精神的・肉体的ストレス

はじめに

ストレスに直面すると、防御作用として副腎からカテコラミンが分泌される¹⁾。カテコラミンは生体の生態防御に不可欠なホルモンであるが、分泌が過多となれば高血圧、頻脈をはじめとする交感神経過緊張状態を呈する。褐色細胞腫が大量のカテコラミン分泌を来し、心筋炎類似の病理学的変化および臨床症状を生じることがすでに報告されている²⁾⁴⁾。

今回われわれは、褐色細胞腫がなく、精神疾患に関連したストレスにより発症したと考えられるカテコラミン心筋症が疑われる1例を経験したので報告する。

症 例

56歳，男性

主訴：発熱，筋肉痛

既往歴：統合失調症，気管支喘息

現病歴：統合失調症に対し向精神病薬内服加療中であつた。10日間の急薬後，内服を再開したところ6日後から歩行障害，発熱，筋肉痛が出現したため近医を受診。血液検査にて肝腎障害，高CK血症を認め，当センターに紹介入院した。

入院時現症：身長164cm，体重63.5kg，意識清明，体温38.5℃，脈拍100/分，血圧118/65mmHg，呼吸数18/分，自律神経症状（発汗，唾液分泌亢進），錐体外路症状（下顎・舌不随意運動，四肢筋固縮・振戦）を認めた。

入院時検査成績：低酸素血症，代謝性アシドーシス，

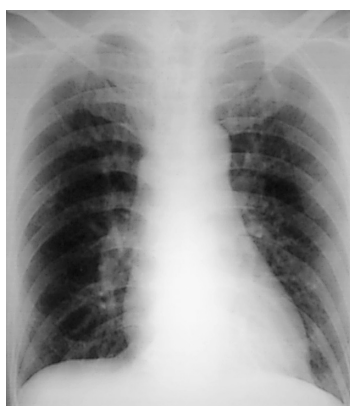
AST，ALT，LDH，CKの上昇，腎機能障害，ミオグロビン尿を認めた（表1）。胸部X線写真では，心胸郭比50%で肺野に異常陰影は認められなかった（図1-a）。

臨床経過

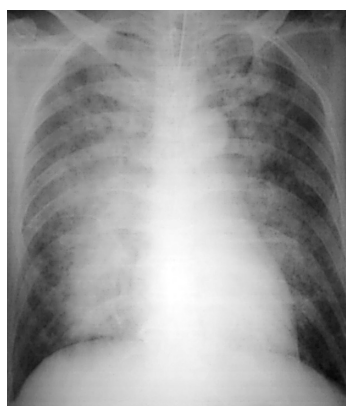
Caroffらの診断基準⁵⁾を満たしており，悪性症候群

表1 入院時検査所見（第1病日）

尿中ミオグロビン	1,300ng/dl
WBC	7,800/μl
RBC	402万/μl
Hb	11.6g/dl
Ht	35.6%
PLT	19.5万/μl
TP	6.4g/dl
Alb	2.6g/dl
BUN	66mg/dl
Cr	8.3mg/dl
T-Bil	0.3mg/dl
AST	437IU/l
ALT	189IU/l
LDH	612IU/l
CK	25,830IU/l
Na	138mEq/l
K	4.3mEq/l
Cl	100mEq/l
浸透圧	297mOsm/l
CRP	10.3mg/dl
pH	7.357
PaO ₂	75.7mmHg
PaCO ₂	36.3mmHg
HCO ₃ ⁻	19.9mmol/l
BE	-4.5mmol/l



a



b

図1 胸部X線写真

a 入院時（第1病日）

b 急変時（第5病日）

急変時（b）はCTR 47%（PEEP 15cmH₂O）と心拡大なく，両側に強い肺鬱血を認める。

による横紋筋融解症および急性腎不全と診断し、緩徐式血液濾過透析，dantrolene sodium 投与を開始した。徐々に腎機能は改善し，尿量も 2,000～3,000ml/日と確保可能となった。第4病日には呼吸状態および循環動態ともに改善し安定していた。第5病日，突然呼吸困難を訴え P/F ratio 66と呼吸状態の悪化を認めたため緊急気管挿管，人工呼吸器管理を余儀なくされた。

急変時現症：脈拍170/分，血圧 180/105mmHg，呼吸数30/分，両肺野で喘鳴音聴取。

急変時検査成績：筋原性酵素の再上昇，トロポニンT陽性，低酸素血症，混合性アシドーシスを認めた(表2)。

胸部X線写真では，心胸郭比47%，両側に高度の肺鬱血を認めた(図1-b)。

心電図では，洞性頻脈，左房負荷，前胸部誘導でのR波の低電位化，V₁～V₄にST上昇を認め(図2)，心エコー図では，前壁中隔の壁運動低下を認めた。

頭部CTも施行したが頭蓋内に器質的異常は認めなかった。

以上より，急性心筋梗塞を疑い緊急冠動脈造影検査を施行したが，冠動脈に有意狭窄は認められず，同時に施行した左室造影で心基部無収縮，心尖部過収縮の“逆たこつば型”左室壁運動異常を認めた(図3)。カテコラミン心筋症を疑い，血中カテコラミン定量を行ったところ adrenaline(39pg/ml)は正常範囲であったが，noradrenaline(527pg/ml)および dopamine(59pg/ml)

表2 急変時検査所見(第5病日)

WBC	18,600/μl
RBC	470万/μl
Hb	13.7g/d
Ht	43.3%
PLT	37.4万/μl
TP	6.8g/dl
Alb	2.3g/dl
BUN	43mg/dl
Cr	3.3mg/dl
T-Bil	0.4mg/dl
AST	93IU/l
ALT	28IU/l
LDH	517IU/l
CK	1,331IU/l
CK-MB	11.2ng/ml
Na	145mEq/l
K	4.7mEq/l
Cl	108mEq/l
浸透圧	316mOsm/l
BNP	615pg/ml
Troponin T	0.32ng/ml
CRP	3.8mg/dl
pH	7.156
PaO ₂	66.0mmHg
PaCO ₂	62.6mmHg
HCO ₃ ⁻	21.2mmol/l
BE	-8.5mmol/l

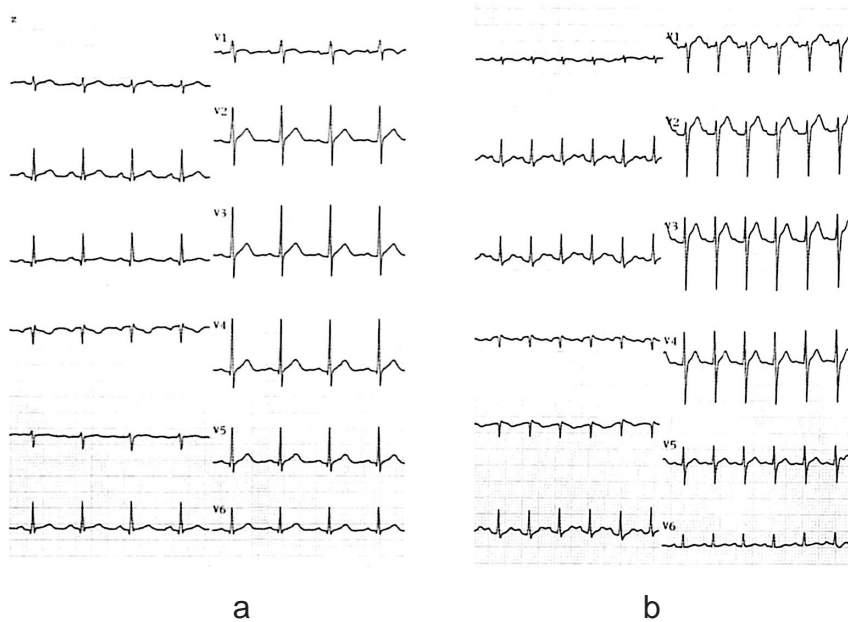


図2 心電図変化

a 入院時(第1病日)

b 急変時(第5病日)

入院時に(a)に比べ，洞性頻脈，左房負荷，前胸部誘導でのR波の低電位化，V₁～V₄にST上昇を認める。

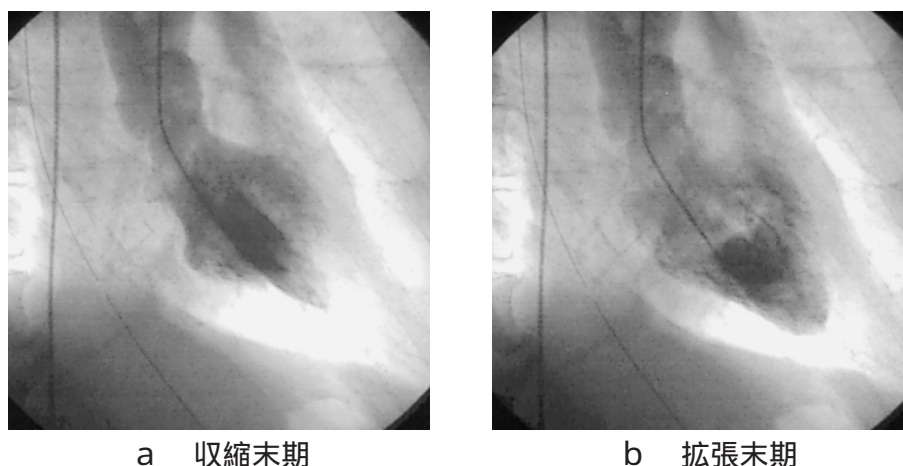


図3 左室造影
心尖部は hyperkinesis , 心基部は hypokinesis の左室壁運動異常を認める .

は中等度の増加を認めた．腹部超音波検査および腹部CTを行ったが明らかな腫瘍性病変は認められなかった．

Pulse Contour Cardiac Output (以下 PiCCO 連続心拍出量測定装置) を用いて血行動態評価を行った．1回拍出量係数 (Stroke Volume Index 以下 SVI 22.1ml/m²) および心係数 (Cardiac Index 以下 CI 2.0L/min/m²) と心拍出量の低下, 体血管抵抗係数 (Systemic Vascular Resistance Index 以下 SVRI 2,961dyn·s·cm⁻⁵·m²) および平均動脈圧 (Mean Arterial Pressure 以下 MAP 93mmHg) の著明な上昇, 胸腔内血液量係数 (Intrathoracic Blood Volume Index 以下 ITBI 1,278 ml/m²) および中心静脈圧 (Central Venous Pressure 以下 CVP 17mmHg) の上昇を認めた．また肺血管透過性係数 (Pulmonary Vascular Permeability Index 以下 PVPI 0.28kg/m²) は正常であった．

左室後負荷の軽減および心拍出量の正常化を治療目標とし, carperitide, dobutamine 投与を開始した．造影剤除去ため緩徐式持続血液濾過を再開したが積極的な除水は行わなかった．SVRI, SVI, CI は速やかに改善を示し, 水分出納はプラスバランスであったが ITBVI, EVLWI とともに減少を認めた．第8病日には血行動態および呼吸状態安定し人工呼吸器離脱となった．

本症例の肺水腫の成因は, PiCCO による血行動態の結果から左室後負荷の増大に伴う肺毛細管静水圧上昇が肺水腫の成因と考えられた．しかし, 水分出納は 3kg の体重増加を認めたが, ITBVI, EVLWI とともに正常化を示し, 心拡大等も認められず, 単なる溢水とは考え難かった．その他, 肺水腫の成因として虚血性心疾患, 神経原性肺水腫も否定的であり, また炎症性サイトカインに伴う肺血管透過性亢進も認められなかった．画像上, 腫瘍性病変特に褐色細胞腫は認めず, また治療によるカ

テコラミン大量投与の既往もないのに関わらず, 血中カテコラミンの上昇を認めており, 左室後負荷増大の原因として内因性カテコラミンが関与していると推察された．

内因性カテコラミン分泌過多の原因としては, 急変直前不穏が非常に強く, 発汗, 不随意運動, 振戦があり, 同時に拡張期血圧の上昇および頻脈傾向を認めており交感神経過緊張状態であった．悪性症候群再燃も疑われたが発熱なく診断基準は満たしていなかった．以上より, 今回の急性心筋障害および肺水腫は, 非常に強い精神的・肉体的ストレスにより内因性カテコラミン分泌過多を生じた結果, 血管抵抗の増加および一過性左室壁運動異常を来たし肺水腫に至った可能性が示唆された．

考 察

カテコラミンは, 生体, 特に心臓で生理的に重要な働きをしている物質である．一方, これが過剰に存在すると, かえって生体に有害に働き心臓病変を生ずる．

カテコラミンに心毒性があることは, カテコラミン発見の直後である1900年代から知られていた．1950年代にはカテコラミン (主にノルエピネフリン) を実験動物に投与し心臓病変を作成する実験が数多く行われた²⁾．

これは, カテコラミンを過量投与した実験動物, 治療として投与された外因性カテコラミンによる症例, 褐色細胞腫に伴うもの, くも膜下出血などの中枢神経系の障害でカテコラミンが大量分泌された場合などにみられ, 基本的な病変は同一である．これがカテコラミン心筋症と呼ばれるものである．

今回経験した症例は, 悪性症候群の治療経過中に突然肺水腫を発症し, 虚血性心疾患様の心電図変化を認めたため急性心筋梗塞が強く疑われたが, 冠動脈造影で冠動

脈異常は認められず、同時に施行した左室造影にて“逆たこつば型”左室壁運動異常を認めた。

また本症例の心電図は洞性頻脈，左房負荷，前胸部誘導でのR波の低電位化， V_1 から V_4 に ST 上昇といった多彩な変化が認められた。このような左室壁運動異常および心電図変化を来す病態には，褐色細胞腫の際の内因性カテコラミンによる心筋障害や脳血管障害時に伴う変化が知られている。Lepeschkin ら⁶⁾ はカテコラミン投与により陰性T波，ST 上昇，ST 低下などの ST-T 変化を報告しており，またカテコラミンの上昇を認めた褐色細胞腫の症例^{7,8,9,10)} では頻脈に伴い陰性T波・ST 変化がみられている。

褐色細胞腫に合併するようなカテコラミン心筋症では左室壁運動は心基部が無収縮，心尖部が過収縮となるのが特徴的といわれているが，実際はこのような例はまれで，急性心筋梗塞様の局所の壁運動低下を呈したり，びまん性に壁運動低下を生じたりとさまざまな形態を呈する。カテコラミン心筋症と類似の疾患にいわゆる“たこつば型心筋症”がある。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，壁運動異常が心尖部ではない，いわゆる“逆たこつば型”などの非典型例の存在もあり，冠動脈分布から否定的と考えられている。現時点では本疾患の病因を一元的に説明できる発症機序は確定していない。しかし，たこつば型心筋症の臨床上的特徴として，発症に際し精神的，肉体的ストレスが先行する例が多いことが知られており，有力な機序のひとつとしてストレスによる交感神経の過剰亢進が挙げられている。

近年では，2004年10月の新潟中越地震直後にたこつば型心筋症が25例発症していることが明らかになっている¹¹⁾。

我々が調べた範囲では，悪性症候群と内因性カテコラミンの関連についての文献は認められなかった。悪性症候群の病態の主は，視床下部のドパミン作動性神経活動の不均衡によるものと考えられている。本症例では抗ドパミン作用を有する向精神病薬の怠薬があり，ドパミンの関与による悪性症候群再燃に伴うカテコラミン心筋症の可能性が考えられた。悪性症候群に合併した左室壁運動異常は数例報告されているが，すべて悪性症候群の超急性期から発症しており，本症例の様に悪性症候群寛解期に発症した症例はない。また悪性症候群の体温上昇の主機転は視床下部神経活動の変化によるものであるが，急変時，大症状である発熱は認めておらず，視床下部変化はなかったものと考えられた。よって悪性症候群の診断基準は満たしておらず否定的であり，その他の原因による内因性カテコラミンが関与したものと推察された。

統合失調症などの精神疾患を有する患者に対し，絶対

安静臥床を要する集中治療を行うことは非常に強い精神的・肉体的ストレスが負荷されることが予測される。本症例では過度のストレスによる内因性カテコラミン分泌過多に伴う交感神経過緊張状態にあった可能性が示唆された。

これらを考えあわせ，本症例では頻脈，ST 変化，左室壁運動異常はカテコラミンによる心筋障害によって引き起こされたものと推定された。

本例ではカテコラミンの軽度上昇を認められたのみであったが，心電図上本例のような ST-T 変化と，左室壁運動異常を伴う症例では虚血性心疾患も鑑別診断として考えられるが，ストレスに伴う内因性のカテコラミン上昇による心筋障害の可能性も考慮すべきである。

本論文の要旨は第34回日本集中治療医学会学術集会（神戸，2007年3月1日）において報告した。

参 考 文 献

- 1) 中野 裕，山田律爾，佐藤辰男，他：新内科学大系 43 内分泌疾患，中山書店 pp299-356，1976。
- 2) Szakacs JE, Cannon A: 1-Norepinephrine myocarditis. *Am J Clin Pathol* 30: 425-434, 1958.
- 3) Van Vliet PD, Burchell HB, Titus JL: Focal myocarditis associated with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 274: 1102-1108, 1966.
- 4) Walder LA, Spodick DH: Global T wave inversion. *J Am Coll Cardiol* 17: 1479-1485, 1991.
- 5) Caroff SN, Mann SC, Lazarus A, et al.: *Psychiatric Annals*, 21: 130, 1991.
- 6) Lepeschkin E, Marchet H, Schroeder G, et al.: Effect of epinephrine and norepinephrine on the electrocardiogram of 100 normal subjects. *Am J Cardiol* 5: 594-603, 1960.
- 7) 松本健吾，川本俊治，大屋 健，他：Catecholamine cardiomyopathy に対し，遮断薬，遮断薬併用療法が奏功した悪性褐色細胞腫の1手術例。心臓 28: 749-754, 1996。
- 8) 安部慎治，尾林 徹，高元俊彦，他：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 27: 349-355, 1990。
- 9) 茅野千春，佐々木康之，翠川 隆，他：著明な左心機能障害と心室頻拍を呈した褐色細胞腫の1例。心臓 26: 69-74, 1994。
- 10) 岩崎孝一郎，草地省蔵，俣野 茂，他：褐色細胞腫の catecholamine crisis によるカテコラミン心筋炎 ST 上昇を伴い激しい胸痛で急性発症した2例。心臓 29: 54-60, 1997。
- 11) 三間 渉，相澤義房，佐藤 光，他：新潟中越地震を契機に発症したたこつば型心筋症の1例。The circulation frontier 10: 61-69, 2006。

（平成19.11. 9 受付，20. 1. 8 受理）