

2018/06/19

症例検討カンファレンス Bプリント

Case 8-2018: A 55 Year Old Woman with Shock and Labile Blood Pressure

ショックと不安定な血圧の 55 歳女性の症例

富岡 史行

【プロブレムリスト】

- # 動悸
- # 悪心・嘔吐
- # 発汗
- # 胸痛
- # 呼吸困難
- # 白血球高値
- # トロポニン i 高値
- # 肺水腫
- # 高度左室機能不全
- # 右室自由壁及び心尖部の機能不全
- # 心尖部のバルーニング
- # 心電図異常 (R 波の増高不良、V3～V6 で陰性 T 波、QRS の低電位、QT 延長)
- # EF 低下
- # 不安定な血圧

【鑑別診断】

- ・ 狭心症

一過性の心筋虚血により狭心痛を来す臨床症候群。発生機序で分類すると器質的狭心症、冠攣縮性狭心症に分けられる。症状としては、数分続く前胸部絞扼感、放散痛が主で、呼吸困難、嘔吐、めまいを伴うことがある。冠攣縮性では安静時や夜間に発症することが多いが、運動や過換気で攣縮が誘発されることもある。血液検査では心筋障害マーカーの上昇は見られない（不安定狭心症では上昇することあり）。心電図では一過性のST低下を認める（冠攣縮性ではST上昇）。また、冠動脈造影で狭窄を認める（冠攣縮性では狭窄を認めない）。心筋障害マーカーが上昇していること、心電図異常が当てはまらないこと、壁運動異常を説明できないことから否定的である。

・急性心筋梗塞

冠動脈の閉塞または狭窄により、その血流域が壊死に陥った状態。自覚症状としては、突然発症し30分以上持続する前胸部痛または前胸部圧迫感、嘔気、冷や汗。血液検査で心筋障害マーカーを認める。心電図ではST上昇、T波の増高、異常Q波を認める。心エコーで心筋壁の限局性の運動障害を認め、冠動脈造影では冠動脈の閉塞または狭窄を認める。白血球上昇や心筋障害マーカーは当てはまるが、心電図異常が当てはまらないこと、冠動脈造影では異常を認めないことから否定的である。

・大動脈解離

大動脈壁の中膜が内外二層に剥離して、それにより生じた壁内腔（偽腔）に血流（もしくは血腫）が存在する病態。症状としては、突発する激しい胸痛・背部痛。疼痛は発症時が最強で、痛みが背部から腰部へ移動していくことが多い。心エコーで解離フラップの指摘はなく考えにくい。

・急性心筋炎

ウイルス・細菌などの感染症や化学物質・薬物などにより、急性の経過で心筋壊死と炎症性物質による心筋細胞機能障害をきたし、心肺停止や心ポンプ機能の失調を呈する。上気道感染症状や消化器症状を初発症状とすることが多く、その数時間から数日後に心症状が出現する。血液検査では心筋逸脱酵素の上昇。心電図では房室ブロック、非特異的ST-T変化、低電位などを認める。心エコーでは、限局あるいは広範な室壁運動異常、心内膜生検で多量の炎症細胞と間質浮腫が見られる。今回は感染兆候がないこと、心内膜生検において急性心筋炎を示唆する所見が乏しいことより否定的である。

・たこつぼ心筋症

心尖部を中心とした左心室壁に一過性の無収縮領域が認められ、冠動脈には原因となる器質的な病変を認めない病態を総称する症候群である。血液検査では、急性心筋梗塞と類似した時間経過で心筋逸脱酵素の低から中程度の上昇、心電図ではST上昇、発症後48時間以内に現れるT波の陰転化、心エコーでは左室心基部の過剰収縮と冠

動脈の支配からは1枝病変では説明できない心尖部の無収縮を認める。今回の症例と矛盾しない。

<病理所見>

生検標本はルーチンのほか、特異染色と免疫組織学的染色を行った。標本からは急性でかつ治癒過程の組織障害が認められた。巣状に壊死した心筋細胞が見られ、C4d陽性であった。治癒過程にある炎症細胞の集簇があり、CD68陽性マクロファージが主体でCD3陽性T細胞をわずかに含むものであった。一部は繊維化しており、少なくとも4週間は罹患していたことが示唆された。心筋細胞は肥大しているが傷害に対する反応として非特異的である。いずれも急性心筋炎や細胞内貯留異常、何らかの組織沈着を来す疾患を示唆する所見はなかった。この時点での心筋傷害の鑑別診断としては、虚血性、心毒性、機械的ストレス、治癒後の心筋炎があげられる。

<今回の症例>

55歳の女性がスキーの旅行中に肺水腫、高度左室機能不全、心尖部のバルーニングを認め、冠動脈の狭窄のない心尖部のバルーニング所見を来す鑑別疾患は限られる。重要なものとして、たこつぼ心筋症、急性心筋炎、冠動脈攣縮、コカイン誘発性冠動脈収縮、血栓症が造影前に既に内因性に分解されてしまった場合を考えなければならない。本症例で可能性の高いものとしてはたこつぼ心筋症と急性心筋炎が考えられる。たこつぼ心筋症は、カテコラミンによってもたらされた心室機能不全であり、急性で虚血を伴わない心筋症として知られている。狭心痛で来院した患者のうち、7.5%が心尖部バルーニングと正常冠動脈像が得られたことからたこつぼ心筋症と診断されている。カテコラミン誘発のきっかけになるものは、心的外傷が72.5%、外科的侵襲が12.5%、アドレナリン中毒が7.5%、カテコラミン産生腫瘍が7.5%である。たこつぼ心筋症、急性心筋炎は循環虚脱を来たしうるが、急性心筋炎では次に挙げる特徴を呈しているのが一般的である。つまり、感染兆候、STの上昇下降、トロポニン上昇、限局あるいは広範な室壁運動異常、心内膜生検で多量の炎症細胞の浸潤と間質浮腫、L/D上のウイルス感染兆候、特徴的なガドリウム造影パターンである。この患者は運動との関連が考えられるストレス要因または引き金が背景にあること、QTc延長とT波の陰転化、心室機能不全の程度に合わないトロポニン上昇、そして右心室を含む心尖部バルーニングの所見を除いて、これらの特徴にほとんど当てはまらなかった。そのため、急性心筋炎というよりはたこつぼ心筋症である可能性が高いと言える。この患者のたこつぼ心筋症の特徴に一般的ではない特徴は心電図でQRSが低電位であることである。たこつぼ心筋症ではQRSの減衰があるが、それは心筋の浮腫を背景にする

ものである。この患者では QRS 低電位であるにも関わらず、心臓 MRI では間質の浮腫は見られなかった。この矛盾は病態の急激な進行を反映しているのかもしれない。また、たこつぼ心筋症は原発性と二次性が知られている。一般に、原発性のものは胸痛症候群を来すことが多く、一方で二次性のものは心不全や心原性ショックをきたし予後が悪いことが多い。この患者は胸痛エピソードが短期間あったが、主な症状は心原性ショックであり、何らかのたこつぼ心筋症の母地があったと考えられる。たこつぼ心筋症の母地には、主に 4 つのカテゴリーに分類される。内分泌系（甲状腺中毒症、褐色細胞腫、副腎クリーゼなど）、神経系（脳卒中、SAH など）、全身麻酔や薬剤性（エピネフリン、ノルトリプチリン、ベンラファキシンなど）、違法薬物（コカイン）である。病歴と現症から見ても神経系や全身麻酔薬投与、薬剤性や違法薬物の使用によるものは除外できる。二次性たこつぼ心筋症の原因となる内分泌疾患を考えるにあたり、現症であった 3 つの特徴を考察する。それは症状が運動と関連している点、血圧が非常に不安定な点、高血圧の既往もないのに生検で心筋細胞の肥大が見られた点である。

<褐色細胞腫>

褐色細胞腫は心筋症の原因になるのか？褐色細胞腫とカテコラミン誘発性ショックの関連は 40 年以上前から知られているが、たこつぼ心筋症でよく見られる心室心尖部バルーンリングの急性心不全やショックをきたす褐色細胞腫クリーゼとの関連性はもっと最近になるまで知られていなかった。重症褐色細胞腫クリーゼの引き金には高用量グルココルチコイド(この患者は初回入院時投与されていた)、腫瘍内出血、イミプラミン(抗うつ薬)がある。褐色細胞腫と再発性たこつぼ心筋症(この患者では心電図で特徴的な変化が初回時見られなかったことから推測される)の関連については報告されている。心原性ショックがない褐色細胞腫患者においても QRS 低電位と QTc 延長といった心電図上の異常があるとも報告されている。左室肥大はたこつぼ心筋症でも褐色細胞腫を合併している方が多く見られる。褐色細胞腫の診断はこの患者によく当てはまりそうだが、既往にある甲状腺癌と潜在性の褐色細胞腫との関連を考える必要がある。組織型は不明だが、彼女は MEN2A の一部として甲状腺髄様癌だったのではないかと推測したくなる。しかし、甲状腺癌は切除と放射性ヨードアブレーションが奏功しており、内照射に治療抵抗性の髄様癌の可能性は低いだろう。加えて、副甲状腺機能亢進症については指摘されていない。事実、彼女は可逆性の低カルシウム血症だった。クリーゼの際は特に、褐色細胞腫は低カルシウム血症と関連があり、それは adrenomedullin の発現が増えることによる。Adrenomedullin は強い血管拡張作用のみならず、骨の成長とミネラルの貯留を行う骨芽細胞の増殖にも作用し、カ

ルシウムを捕捉し低カルシウム血症をきたす。エピネフリンと adrenomedulin を分泌する褐色細胞腫の患者は、カテコラミンの血管収縮作用と adrenomedulin の血管拡張作用が合わさって血行動態が不安定になることがある。この患者では内因性の血管作動性物質の放出がさらに血圧を安定させるべく血管作動性薬剤を投与したことでより複雑になっている。これらの理由からこの患者は MEN2A でなく褐色細胞腫単一であり、その腫瘍はエピネフリンと adrenomedulin を分泌するものと考えた。考えなければならないもう一つの特徴は右室病変もあることである。右室も含まれるたこつぼ心筋症は含まれないケースより予後が悪い。右心室病変は、死亡や心不全での再入院やたこつぼ心筋症の再発の唯一独立した死亡に直結する予測因子である。この患者の褐色細胞腫の診断は血清、尿中カテコラミン上昇、24時間分割の尿中メタネフリンとカテコラミンの上昇をもってなされる。採取は血管収縮薬が与されていない時が望ましい。通常並行して画像検査で腫瘍を探し、見つければ外科的切除が不可欠である。検査前確率は低いが遺伝子検索も MEN2A の除外には必要である。内分泌内科にコンサルトした。

【臨床診断】

褐色細胞腫が背景にあったたこつぼ心筋症とカテコラミン誘発性クリーゼ

【ディスカッション】

腎不全を合併している可能性があることや血液濾過をしているため、血漿メタネフリンや尿中カテコラミンやメタネフリン値は参考にせず、画像検索を行い、推定した褐色細胞腫の解剖学的位置を特定することとした。静脈内造影剤の投与は行わず、副腎でのプロトコルに従って MRI を施行した (Fig3)。水平断 T1 強調像では、均一な中間強度の信号を呈する楕円形の腫瘍 (3.6×3.2×3.6cm) を右腎上極の前方に認めた。脾臓と比較すると、腫瘍には同位相像と逆位相像との間に信号の欠落がなかったため、副腎腫瘍に脂肪成分が含まれないことが示唆された。水平断 T2 強調像では、腫瘍に軽度の高信号を認めた。左副腎は正常であった。副腎の腫瘍性病変に対する画像上の鑑別診断には、褐色細胞腫、骨髄脂肪腫、腺腫、副腎皮質癌、及び転移性癌が挙げられる。この病変の形態は褐色細胞腫と最も一致する。推定した褐色細胞腫の位置が特定されれば、1ヶ月以内に腹腔鏡下副腎切除術を行い、 α アドレナリンを確実に遮断し、カテコラミン誘発心筋症と腎障害からの回復時間を確保する計画とした。腎代替療法は9日目に中止された。高血圧に対しては、最初の血圧コントロールにフェノキシベンザミンを、その後追加の β アドレナリン遮断にカルベジロールを用いた治療が

行われた。患者は手術前に入院した。術前の心エコー検査では EF54%であり、左室心尖部に軽度運動低下の残存が見られた。

【病理学的診断】

副腎腫瘍（最大径 5.5cm）は腹腔鏡下で切除された。腫瘍はある程度の好酸球性細胞質をもつ多角形細胞の集簇から成っていた。免疫組織化学的染色では、神経内分泌マーカーであるクロモグラニン A に対して腫瘍細胞が強い反応を示した（Fig4）。これらの病理学的特徴は褐色細胞腫を示唆するものである。コハク酸デヒドロゲナーゼのサブユニットをコードする遺伝子の突然変異に起因する家族性褐色細胞腫は、一般的にサブユニット B の免疫組織化学的染色の欠落を呈する。本症例では、コハク酸デヒドロゲナーゼサブユニット B の染色は保たれており、これは患者がコハク酸デヒドロゲナーゼ遺伝子に変異を有していないことを示唆している。心内膜心筋生検の標本で認められた変化は、過剰なカテコラミンの存在を明らかに示しており、血管攣縮や虚血を誘発することにより、または直接的な細胞傷害を引き起こすことによって心筋を傷つける可能性がある。

【その後の経過】

腹腔鏡下副腎切除術を受けた後、周術期の経過に特にイベントは起こらなかった。術後 3 日目に退院し、内服していた低用量のカルベジロールは術後 2 週間で終了となった。1 ヶ月後のフォローの受診時には、心不全徴候は認められなかった。最終的に、腹腔鏡下副腎切除術によって左室駆出率は完全に回復した。

【解剖学的診断】

褐色細胞腫によるカテコラミン誘発性の心毒性