

Case 39-2017: A 41-Year-Old Woman with Recurrent Chest Pain

Dr. Mahesh K. Vidula:41歳の女性が胸痛の訴えでこの病院にやってきた。

この訴えのおよそ1年前に、左の肩と胸の一時的なこりを感じて外来での理学療法を導入していた。この訴えの5日前、ボストン旅行へのパッキングをしている際に急性の胸骨下の痛みが起き、顎と肩への放散痛があり、呼吸困難と気持ち悪さが伴っていた。これらの症状は1時間ほど続きその後自然と軽快し、患者は疲労のせいだと思っていた。

この訴えの前日、歩行後顎と肩に放散痛を伴う胸骨下の痛みが再発し、数時間後には徐々に痛みが改善していった。訴えの当日、夕食前に同じ痛みが再発し、軽い頭痛も伴っていた。患者は夕食には参加したものの、呼吸困難と頑固な痛みは持続した。そしてこの病院の救急を受診した。

身体診察では患者は発汗しており、体温36.6度、HR68、BP143/87、RR18、SpO₂:100%(RA)だった。頸動脈雑音や頸動脈怒張はなく、心雑音・摩擦音・ギャロップ音も聴診されなかった。指は過伸展しており、残りの検査は正常だった。検査結果をtable1に示す。

患者は不整脈、心不全症状、外傷、呼吸器、消化管、神経症状等の既往はなかった。卵巣嚢腫のため腹腔鏡検査を行い、検査の1ヶ月前には流産していた。内服はなし、ペニシリンやサルファ剤で蕁麻疹を起こしたこともある。週4回エリプティカルマシーンで運動し、毎日犬と散歩をしていた。喫煙歴はなく、違法薬物使用もなし。飲酒は週に2杯程度。11歳の健康な娘がおり、父親は高血圧、心房細動、脳塞栓の既往があった。母、兄弟、姉妹には関節弛緩型のエーラスダンロス症候群があり、母は関節の過度可動性と、初妊娠の際に腰の亜脱臼を繰り返すことから診断された。兄弟は関節の過度可動性と自然気胸、打撲痕ができやすいことから診断された。姉妹は関節の過度可動性と打撲痕のできやすさから診断された。母の第二の従兄弟は51歳で脳動脈瘤により亡くなった。心電図も画像も撮られた。

Dr. Lucy M. Safi:心電図は洞調律で、V3,V4,V5で若干のST低下が見られた。3時間後の心電図ではST低下は少なくなっており、8時間後のものでは完全に消失していた。

心エコーでは左室と右室の収縮機能は大まかには正常だったが、左室の下側壁に軽度の運動低下が見られた。臨床的に有意な弁狭窄、逆流、心嚢液貯留はなかった。心房中隔の可動性は増していたが、カラードップラーで卵円孔の開存は認められなかった。

Dr. Brian B. Ghoshhajra:2方向での胸部Xpでは異常は認められなかった。胸部の造影CTは標準的な大動脈解離プロトコールに則り、造影剤使用後行われた。大動脈解離や中枢の肺動脈塞栓はなかった。大動脈は正常に見え、洞上行大動脈は保たれていた。上行大動脈と下行大動脈はそれぞれ正常径であった。他大動脈や冠動脈のアテローム性動脈硬化、心肥大、肺水腫といった明らかな心血管系の異常は認められなかった。

Dr. Vidula:アスピリン、アトルバスタチン、ヘパリン静注など行われ、診断検査も行われ診断がついた。

【鑑別診断】

Dr. Sarah V. Tsiaras:元来健康で特に既往歴も心疾患リスク因子もない41歳女性が、呼吸困難と発汗を伴い、顎と肩に放散痛がある急な胸痛を訴えた。症状は一過性ではあるが5日前からあり、前日と当日にも再発した。

若い女性の胸痛の鑑別診断は幅広いが、この症例では心電図異常、左室の壁運動低下、トロポニンの急な上昇からすぐに絞られ、心筋障害が推測される。これらの所見があるため、心臓以外の一般的な若い女性の胸痛の原因（胃食道逆流症、食道痙攣、筋骨格系の痛みなど）は考えにくい。

心筋心膜炎

この患者の胸痛は心筋心膜炎によるものなのか。心筋炎、心膜炎は局所または全体的な心筋の炎症、壊死、機能不全を起こしうる。限局性の心筋炎は胸痛（心不全やウイルス感染に関連した）がある患者や、心電図やラボデータで急性冠症候群を示しており、冠動脈造影で閉塞性冠動脈疾患が否定的な患者

で疑われやすい。診断は心臓MRIで確認できる。限局性の心筋炎の診断は胸痛、限局性壁運動異常、トロポニンの上昇により部分的に説明された。しかし、この患者は心筋炎を疑わせるような先行するウイルス感染がなかった。またこの患者のトロポニンは、救急受診時にほぼ正常であり、8時間後に0.21に上昇した。心筋炎の患者では、トロポニンは通常訴えのある時に上昇し、数日間に渡って徐々に低下していく。

心膜炎による胸痛は、通常前傾姿勢で改善し、横になることで増悪する鋭い胸膜性の痛みであり、この患者ではそのような痛みの訴えはなかった。心膜炎の患者では、一般的にはST間隔が広く凹状に上昇しており、PR間隔はST間隔のくぼみ部分よりも低下している。

肺塞栓

肺塞栓症は急な胸痛のある患者で考慮される。Wellsの基準は肺塞栓の可能性が低いか、中程度か、高いかを調べる参考となる。これらの基準は肺塞栓症でないかどうかの代替診断を深部静脈血栓の臨床症状、深部静脈血栓や肺塞栓の既往、心拍数100以上、4週間以内の手術や長期臥床、咯血、アクティブな癌があるかで評価している。この患者はこの基準のいずれにも該当しない。さらに肺塞栓症の患者では、顎や肩へ放散する胸骨下の痛みよりも胸膜の痛みの方が一般的である。心電図で右壁のストレイン型の所見（すなわちS1Q3T3パターン、I誘導でS波が顕著であり、III誘導でQ波とT波が反転している）は、肺塞栓の診断に一致しているが一般的でなく、肺塞栓症は心電図上、洞性頻拍・前壁の陰性T波・新しい右脚ブロック・新しい心房細動といった多くの異常所見と関連しうる。トロポニンの上昇は、心臓右壁の歪みのため大きな肺塞栓の患者でも見られる。そのような患者では、心エコーでMcConnell徴候（心尖部の運動は保たれるが右心室の基底部分や中部での運動低下）が見られるだろう。この患者では肺塞栓症の診断はないと考えられる。

血管攣縮

冠動脈の血管攣縮はよく安静時に起こるものである。血管攣縮は典型的なものでは5~10分間起こるが、長期になると心障害を引き起こすこともある。血管攣縮に関連する胸痛は、通常ニトログリセリン舌下投与で改善される。心電図では、急性の心筋梗塞でのST上昇に似たようなST上昇やST低下が見られる。血管攣縮を起こす患者では、偏頭痛やレイノー現象など他の血管作用性の症状も見られる。この患者ではそういった症状はなく、胸痛もニトロ反応性は悪かったため、血管攣縮の診断も考えにくい。

タコツボ心筋症

タコツボ心筋症（ストレス誘発性心筋症や心尖部バルーン症候群とも知られている）のある患者は、しばしば胸痛を呈し、心電図異常が見られ、トロポニンが上昇する。タコツボ心筋症は閉経後の女性によくみられ、極度の身体的もしくは精神的ストレスにより急に発症する。心電図では大抵がST上昇や深く対称の陰性T波を示す。心エコーでは左室心基部の壁運動亢進と心尖部の壁運動消失が見られる。タコツボ心筋症の症状および徴候のある患者は、緊急の冠動脈造影を受け冠動脈閉塞が除外され、心室造影にて左室の壁運動消失が認められた後に診断となる。患者の年齢、イベント発症がないこと、心エコー上の小領域での壁運動異常からこの症例では診断として考えにくい。

大動脈解離

この患者が救急を受診した際に、大動脈解離が考慮され血管造影CTが行われた。ほとんどの大動脈解離の患者で見られる高血圧の既往はなかったが、関節弛緩型のエーラスダンロス症候群の家族歴があった。過度可動性は血管型、古典型などを含むいくつかのエーラスダンロス症候群のタイプでも見られる。大動脈解離のような血管合併症は主に血管型でのみ見られ（しかし他のタイプでも報告されている）、

大動脈基部の拡張は古典型や弛緩型で見られる。冠動脈まで及ぶ大動脈解離を有する患者でない限り、この診断は今回の症例で見られるトロポニンの上昇や、心電図上の動的变化は説明できない。

アテローム硬化性冠動脈疾患

アテローム硬化性冠動脈疾患は、虚血症状、トロポニンの急な上昇、心電図上の新しい虚血性変化といった AMI の診断基準を満たす患者で考慮されるべきである。しかしこの診断はこの患者では考えにくいと思っている。彼女にはアテローム性動脈硬化のリスクファクターはなく、若年で冠動脈疾患を有する患者では大抵が強い家族歴があり、喫煙歴、LDL コレステロールの著名な上昇が見られる。

特発性冠動脈解離

この症例の特徴から、50 歳未満の女性に起こる急性冠症候群の最大 30% を占める特発性冠動脈解離が疑われる。この患者では、心臓のリスクファクターがないこと、最近の流産歴、エーラスダンロス症候群の家族歴、指の過伸展といったものが臨床的特徴として合致する。妊娠後期や産後早期で診断を受ける患者が多いため、特定のホルモンの影響が特発性冠動脈解離のリスクを増大させると考えられている。この患者では妊娠や産後期間ではなかったが 1 ヶ月前に流産しており、その妊娠中にプロゲステロンが上昇し動脈内壁の脆弱性が増した可能性がある。さらには弛緩型、自然気胸、脳動脈瘤の家族歴から、彼女と彼女の家族が冠動脈解離のリスクを上げる遺伝子変異を持っているのではないかと考えられる。特発性冠動脈解離を有する患者のうち約 1/3 が過度可動性を呈する。この患者にはなかった特発性冠動脈解離のリスクファクターとしては、激しい運動、精神的ストレス、線維筋形成異常、全身性炎症状態が含まれる。

血行動態が安定しており、胸痛が改善された患者では、特発性冠動脈解離の診断に心臓 CT の血管造影を行う。持続する胸痛があったり心臓の血管造影 CT で診断に至らない患者では、心カテでの造影が行われることが多い。しかしカテーテルを入れるのは解離が広がるリスクとなる。この患者では胸痛が持続していたために、心カテ造影が推奨される。心エコーでの壁運動異常の分布を考慮すると、左回旋枝に特発性の解離があったと思われる。

Dr. David M. Dudzinski (Cardiology) : Dr. Vidula, この患者を診察した際の印象はどうでした？

Dr. Vidula : 我々の鑑別診断には特発性冠動脈解離、プラークの破綻による AMI、大動脈解離、肺塞栓、心膜炎、血管攣縮が含まれていた。年齢が若いこと、アテローム硬化のリスクがないこと、エーラスダンロス症候群の家族歴があることから我々は、特発性冠動脈解離が最も疑わしいと思っていた。診断を確定するために冠動脈造影を行った。

臨床診断

特発性冠動脈解離

Dr. SARAH V. TSIARAS`S DIAGNOSIS

おそらく左回旋枝における特発性冠動脈解離

DIAGNOSTIC TESTING

Dr. Malissa J. Wood : 左心のカテーテルと冠動脈造影が行われた。左主冠動脈に造影剤を注入後、左回旋枝の最初に鈍角に出てくる枝に defect が見られた。急で広範囲にわたる血管腔の狭小化、イレギュラーな造影パターン、保ってはいるが遅れて末梢が造影される (TIMI 分類では 2 くらい) といったような所見が冠動脈解離の所見と合致した。

冠動脈解離は、血管壁が造影され、病変は長く特徴的な様相を呈するといったところからアテローム性動脈硬化のプラーク破綻と区別できる。冠動脈解離はよく冠動脈の過度な蛇行に関連している。特発性冠動脈解離の明確なサブタイプが存在する。この患者にも見られたタイプ 1 の解離は、内膜破壊と

一致する血管壁の特徴的な染色パターンを呈する。タイプ2の解離は、範囲が広く滑らかな内腔狭窄のパターンを特徴としている。アテローム性動脈硬化のようなタイプ3の解離は、内腔狭窄の巣状分節と関連している。タイプ3の解離は稀であり、血管内超音波やOCTが確実な診断のため施行される。特発性冠動脈解離は、急性冠症候群を呈し、今までに心臓のリスクファクターのない若い男女で積極的に疑うべきものである。初期評価としては、心電図、トロポニン測定、心エコーでの壁運動異常評価をすべきである。胸痛はニトロの舌下投与で治療されるべきだし、もし改善がなければ冠動脈造影が行われるだろう。疼痛がなくST上昇も認められない臨床的に安定した患者では、心臓の血管造影CTが考慮される。

DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr. Wood: 冠動脈造影にて冠動脈解離であると確認された後、遠位灌流が保存されている状況下で典型的には保存的アプローチが選択される。経皮的冠動脈インターベンションのためのガイドワイヤーの配置は難しく、解離の拡大や突然の血管閉塞を招きかねない。

現在、特発性冠動脈解離においてアテローム性動脈硬化の治療薬を使うことを支持するようなデータはほぼない。多くの臨床医は、低用量のアスピリン (80~100mg/day) の使用や、経皮的冠動脈インターベンションを受ける患者では血栓溶解療法、長期のヘパリン使用といった二重抗血小板療法を支持している。糖タンパク II b/IIIa 阻害剤による治療は一般的に避けられている。β ブロッカーや ACE 阻害薬は、狭心症や心不全のある患者では選択すべきに使われている。スタチン療法は特発性冠動脈解離に典型的ではないが、他の適応する疾患のある患者において使用されるだろう。

特発性冠動脈解離のある患者では通常心臓リハが適応される。独特な心臓リハプログラムは若年の患者のために設計されていた。特発性冠動脈解離と線維筋性異形成との間に関連があるため、頭頸部、腹部、骨盤の血管造影CTが推奨される。遺伝子検査は結合組織障害の可能性のある家族歴や、結合組織障害の血管スクリーニングでの所見や身体所見のあるときに施行される。患者のリクエストでも行う。この患者の症状の特徴とエーラスダンロス症候群の家族歴を考慮し、線維筋性異形成のルールアウトのため画像検査を追加し、遺伝で彼女の診断を説明できるかどうかを決めるため遺伝子検査を行った。

IMAGING STUDIES

Dr. Ghoshhajra: 頭頸部、腹部、骨盤の血管造影CTは中小血管の異常を評価するため行われた。頭頸部の血管は狭窄なく、動脈瘤、解離、数珠状のような内腔異常もなかった。

腹部の動脈相では動いたことで若干わかりにくくはなったが、後期相では多発する小さく、両側性で楔形の皮質欠損が認められ遠位腎梗塞と合致した。動脈相の腹部と骨盤の画像では、左右の腎動脈が描出され、僅かな内腔の異常も見られ、腎動脈解離に一致した。しかし数珠状、狭窄、動脈瘤のような線維筋性異形成特別に考えるような所見はなかった。

GENETIC TESTING

Dr. Mark E. Lindsay: そのような患者に前々からの心臓のリスクファクターがなく、動脈解離と遺伝子異常との関連が知られているため、特発性冠動脈解離の患者で遺伝子評価が行われるのは一般的である。特発性冠動脈解離に関連する遺伝子診断には、マルファン症候群、Loeys-Dietz 症候群、血管型エーラスダンロス症候群、常染色体優性多発嚢胞腎などが含まれる。この症例では弛緩型のエーラスダンロス症候群の家族歴があるため、より遺伝子検査が必要とされた。一般的にはエーラスダンロス症候群は血管の特徴と関連しない。しかし、COL3A1 の障害により起こる血管型のエーラスダンロス症候群 (タイプ4) は非動脈瘤性動脈解離と関連している。したがって、この症例での遺伝子検査の第一の目標は、エーラスダンロス症候群の非血管型と、COL3A1 関連症候群を特異的に区別することだった。3人の1親等の家族には関節の転位や過度可動性を伴うエーラスダンロス症候群があった。

しかし患者は関節の機能障害や客観的な過度可動性（0-9の範囲で4点より大きいと一般的な柔軟性である beighton スケールにおいて、彼女は0点だった）はなかった。動脈解離、管腔臓器破裂、突然死、または緊急血管手術の家族歴はなかった。つまり、家族歴は表面的な血管型のエーラスダンロス症候群の示唆にすぎず、家族の関節症状の影響は見られなかった。この患者での画像検査で非嚢胞性腎や近位大動脈拡張が認められないため、マルファン症候群、Loeys-Dietz 症候群、常染色体優性多発性嚢胞腎の可能性は下がった。この症例での追加考察は、線維筋性異形成の欠如であった。1 遺伝子性血管症候群は、線維筋性異形成の特徴である血管形態との関連は見つかっていない。したがってこの症例では線維筋性異形成がないため、同一の遺伝子異常の可能性が幾分か上がった。血管型エーラスダンロス症候群を示唆するような検査や家族歴ではなかったが、外注検査がこの診断を除外するのにまで出そろうていないのと、腎動脈の異常が幅広い動脈疾患を示唆していた。患者のリスクプロファイルと家族性リスクを調べてもらいたいという希望を考慮し、分子遺伝子検査を勧めた。正式な遺伝カウンセリングが行われインフォームドコンセントが得られたのち、大動脈障害に関連する遺伝子検査を行うための血液サンプルが取られた。その検査には COL3A1(血管型エーラスダンロス症候群に関連)、FBN1(マルファン症候群に関連)、TGFB2 や SMAD3(Loeys-Dietz 症候群に関連)を含む動脈疾患が報告されている 23 遺伝子の配列や欠損、複製の解析が含まれていた。2 週間後にきた検査結果は陰性だった。この患者の家族歴がないこと、身体所見が不明、遺伝子検査陰性ということから、遺伝性血管障害の可能性はあまり考えられない。

Dr. Wood：訴えの6週間後、トレッドミルが行われ、9分間運動できた。心電図上変化なく、胸痛もなかった。フォローアップ時点から、断続的な胸痛の短いエピソードはあったものの、長いエピソードはなかった。彼女は毎日運動し、全身状態も良く、低用量のβブロッカー、アスピリン、イソソルビド硝酸塩の治療を受け続けた。

FINAL DIAGNOSIS

特発性冠動脈解離