

2018/5/8 Case 8-2018: ショックと血圧変動を呈する 55 歳女性

55 歳の女性が、心原性ショックの評価と治療目的で当院に転院された。

約 4 カ月前、日課のジョギング後、胸部の「どきどき感」、吐き気、および発汗が 40 分間持続し、地元の病院に入院した。心拍数は毎分 65 で、血圧は 138/72mmHg であり、他の検査は正常であった。4 回の連続心電図が正常であったが、トロポニン I は 0.055 ng/mL に上昇し、11 時間後に 0.415 ng/ml まで上昇した（正常範囲 0~0.045）。経胸壁心エコー検査では両室機能は正常であった。冠動脈造影では、冠動脈の閉塞性疾患を示唆する所見を認められず、左心室拡張終期圧は 5mmHg であった。退院後（入院 4 日後）、心臓 MRI では正常な両室機能および大きさを示し、心筋浮腫および線維化の徴候は認められなかった。運動誘発性上室性頻拍と考えられアスピリンおよびベータ遮断薬が処方された。

症状は再発せず、患者はジョギングを再開し、β ブロッカーの服用をやめた。彼女はこの病院に転院する前日、スキー旅行でバーモント州にいた。午前中に倦怠感を感じ、午後には、山頂にいる間に、動悸、呼吸困難、衰弱感が増していた。スキーパトロールは彼女を下山させると、症状は軽減した。夕方、夕食時に突然吐き気や嘔吐が続き、その後胸痛や呼吸困難が出現した。地元の救急病院に搬送され、心拍数は 111 回/min、血圧は 115 / 81mmHg、28 回/min の呼吸、酸素飽和度は 84%(room air)であった。

聴診で、肺にびまん性の雑音が認められた。トロポニン I は、11,000ng/mL（正常範囲 0~0.045）、N 末端 pro-B 型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）は 15159pg/mL（正常範囲 0~125）、乳酸 4.6mmol/L（41.0mg / dL、正常範囲：0.5~2.0mmol / L（4.5~18.0mg / dL））、静脈血 pH 7.22（正常範囲、7.38~7.46）、および白血球数 36,100/mm³（4500~11,000）であった。ポータブルの心臓超音波検査では、心尖部のバルーニングを伴う重度の左心室機能不全を認めた。ヘパリンとフロセミド静注を施行し、心原性ショックを疑い治療するため、近くの 3 次ケアセンターにヘリコプターで搬送した。

3 次ケアセンターに到着した患者の体温は 37.2°C、心拍数は 143/min、血圧は 96/72 mmHg、呼吸数は 26/min、酸素飽和度は 84%（room air）で、リザーバーなしの酸素マスクで 88%から 94%になった。身体所見では、疲労感があり、頸静脈の膨張、肺のびまん性雑音、および四肢冷感を認めた。トロポニン I は 4.790ng/mL（0.034 未満）、白血球数は 30,240/mm³（4500~11,000）、動脈血 pH 7.08（7.35~7.45）、NT-proBNP は 24,900 pg/mL（<300）、乳酸値が 5.9mmol/L（53mg/dL、正常範囲 2.0mmol/L（<18mg/dL））、クレアチニンは 1.41mg/dL（125μmol/L;女性の正常範囲、0.52~1.04mg / dL[46~92μmol/L]）であった。

胸部 X 線写真ではびまん性肺水腫が認められた。心電図検査では、V4 から V6 で洞房頻脈および陰性 T 波を示した。気管挿管を行い、呼吸不全のために人工換気を開始した。経胸壁心エコー検査では、左心室駆出率 15%、左心室尖部無収縮および重度右心室心尖部機能不全をみとめた。ノルエピネフリン、ドブタミン、エピネフリン、アミオダロン、プロポフォール、ミダゾラム、フェンタニル、および重炭酸ナトリウムの輸液を投与した。心筋炎を考慮し経験的判断でメチルプレドニゾロンを投与した。

冠動脈造影では異常は認められず、左心室拡張末圧は 38mmHg であった。PCPS を導入した。循環器系を機械で補助した後、ノルエピネフリン、ドブタミン、エピネフリンの静脈内投与は徐々に減少され、最終的に 0 となった。血尿が出現し、排尿量が減少した。血圧は不安定で、60/40~140 / 110mmHg の範囲であり、ニトロプルシドナトリウムの注入が降圧目的で投与された。患者はヘリコプターによってこの病院に搬送された。

当院来院時、夫から追加の病歴を聞いた。彼女は甲状腺癌（病理学的分類は不明）の既往があり甲状腺切除術と放射性ヨードで治療されていた。服薬歴はレボチロキシンとカルシウムのサプリメントであった。セファドロキシ

シルの使用時にスティーブンス・ジョンソン症候群を生じたことがあった。喫煙、飲酒、違法薬物はなかった。医療保健系の職場で働いており、結婚し、娘が1人いて健康状態に問題はない。母方の祖父は60歳の時心筋梗塞で亡くなり、父親は大動脈弁置換術を受けたことがあり、母親は肺がんを患っていた。

身体所見は、体温 36.9°C、心拍数は 132 分/分、血圧は 105/72mmHg、酸素飽和度は人口呼吸器下で 96%であった（陽性呼気圧力 12、一回換気量 400ml、吸気酸素分率 1.0、呼吸数毎分 16 回）。対抗反射は左右対称的に認められたが、やや鈍かった。簡単な命令に従うことができ、首や眼球に腫瘤がなく、頸静脈怒張は認めなかった。胸部聴診では、心室補助装置のコマ音、かすかな頻脈性心音、および肺のまばらな雑音を認めた。心室補助装置は、左鼠径部を介して所定の位置に固定されていた。彼女は両側に 1+ の足浮腫を有し、発疹またはリンパ節腫脹はなかった。少量の赤褐色の尿が認められた。

甲状腺刺激ホルモン、ビリルビン、およびアルカリホスファターゼは正常であった。他の検査結果を表 1 に示す。尿検査で、尿潜血 3+ であった。インフルエンザ A、B ならびに RS ウイルス、メタニューモウイルス抗原の核酸の鼻咽頭ぬぐい液検査は陰性で、ヒト免疫不全ウイルス 1 型および 2 型および p24 抗原に対する抗体の組み合わせ試験も同様に陰性であった。

Ravi V. Shah 博士：心電図検査では、洞房頻脈、R 波の増高不良、V3 から V6 および下壁誘導での陰性 T 波、QRS 電位の低下、および補正 QT (QTc) 間隔の延長を認めた (Fig.1)。胸部 X 線写真では、びまん性の間質性浸潤、小さな両側性胸膜浸潤影、および左心室上に突出した心臓補助装置の先端が認められた。経胸壁心エコー検査では、左室収縮期機能障害が重度であり、駆出率は 20%、重度の中部～心尖部の運動低下、右心室自由壁および心尖部の機能不全、臨床的に重要な弁膜疾患はなく、少量の心膜滲出液（ビデオ 1 参照、NEJM.org のこの記事の全文を参照）。心エコー検査では、心室補助装置の先端が左心室の適切な位置にあった。

Dr. Roy：この病院に到着した直後、血圧低下が再び出現し、ミルリノン、エピネフリン、およびノルエピネフリンの輸液が開始された。FVA-ECLS が十分な心拍出量を確保するために開始された。というのも、PCPS では補助が不十分で溶血を助長していたからである。急性腎障害による無尿、体液過剰およびアシドーシスのために持続的静脈内血液濾過を行った。メチルプレドニゾロンを静脈内投与した。

入院後最初の 3 日間、安定した鎮静と ELCS の使用にもかかわらず、収縮期血圧が 65~205mmHg と、血圧は不安定なままであった。患者は断続的な高血圧のためにニトロプルシドの注入を受け、低血圧発作の間はノルエピネフリンおよびバソプレシンの注入を受けた。

3 日目には、経食道心エコー検査をおこない、全体の心室機能のわずかな改善がみとめられた。ECLS を中止し、ミルリノンの治療を継続した。患者が手術室で ELCS 及び心室補助装置の取り外しを行っている間に、左心室内膜心筋生検を実施した。

Dr James R. Stone: 生検標本の評価はルーチンで行なっている手法のほか、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傷害が見られた。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。一部は線維化しており、少なくとも 4 週間は罹病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なものである。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きたす疾患を示唆する所見は見られなかった。この時点での心筋傷害の鑑別診断として虚血、心毒性、機械的ストレス、そして治癒後の心筋炎が挙げられる。

Dr. Roy: 翌日、高血圧が進行し、ヒドララジン静注を開始した。血圧は非常に不安定な状態が 4 日間続いたため、その間間欠的ニトロプルシド投与に加えカルベジロール、経口ヒドララジン、そしてクロニジンを投与した。腎

代替療法を継続していたが自尿も再開した。抗核抗体、抗アデノウイルス、コクサッキーウイルス、パルボウイルス抗体、アデノウイルス DNA は陰性だった。血清蛋白電気泳動検査では IgG と IgA の低下が見られた。血液培養、尿培養では陰性だった。入院 7 日後血圧は安定し心臓 MRI 検査が行えるまでになった。

Dr. Shah: ガドリニウム造影なしの心臓 MRI 検査では軽度の左室駆出率低下 (EF 49%) と左室中央部から心尖部にかけての壁運動低下と相対的な心底部の過剰収縮を認めた。右室機能は正常だった。T2 強調画像で病的意義のある明らかな心筋浮腫はなかった。ガドリニウム造影をしていないので心筋炎や心筋損傷は見られなかった。冠動脈造影も正常で、ACS を強くは疑わせないことからこれらの検査所見はたこつぼ心筋症に合致するものであった。

Dr. Roy: 鑑別診断に移ります

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr. Joseph: 55 歳女性がスキー旅行中に肺水腫、重度左室機能不全、心尖部のバルーニングを認めた。冠動脈狭窄のない心尖部のバルーニング所見をきたす鑑別疾患は限られる。重要なものに再発性尖部バルーニング症候群 (運動誘発性高血圧によるものか)、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、それに血栓症が造影前に既に内因性に分解が進んだケースを考えなければならない。

再発性尖部バルーニング症候群と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という点で病態生理が似ている。前者は運動中の反応性の過度な血圧上昇と関係しており、交感神経が過剰な機序を示唆されている。これらの二つの疾患は病態生理も似ており (全く同じではない) たこつぼ心筋症も再発しうることから、名目上の違いでしかないのかもしれない。

たこつぼ心筋症が報告されてから、急性で虚血を伴わない心筋症として広く知られている。狭心痛として来院した患者を集めた報告では、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た。カテコラミンのトリガーの内訳は心的外傷 (72.5%)、外科侵襲 (12.5%)、アドレナリン中毒 (7.5%)、カテコラミン産生腫瘍 (7.5%) (20% は心原性ショックをきたす) である。

本例でもう一つ可能性の高い鑑別疾患は急性心筋炎である。たこつぼ心筋症であれ急性心筋炎であれ、循環虚脱をきたしうるが、急性心筋炎は以下に挙げる特徴を備えるのが一般的である。つまり感染徴候、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、心内膜生検での多量の炎症細胞浸潤と間質浮腫、L/D 上のウイルス感染の徴候、特徴的なガドリニウム造影パターン (虚血性変化の分布でなく心外膜領域の高信号で、発病より長時間経過して出現する) である。

この患者は運動との関連が考えられるストレス、またはトリガーが背景にあること、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、組織での限局した Mφ の浸潤は想定外とはいえ、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患者に一般的ではないもう一つの特徴は心電図で QRS 低電位が見られることである。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 低電位があるにも関わらず心臓 MRI では間質の浮腫はみられなかった。この矛盾はこの患者で病態の急激な進行を反映していると思われる。2 つの心臓の検査の期間が長すぎたとすれば心室機能が劇的に変化していたのかもしれない。この解釈は経過の中で再検した ECG で QRS 電位が回復していたことから頷ける。加えて、血管周囲に Mφ ばかりが集簇していたのは少し予想外だった。たこつぼ心筋症では炎症細胞浸潤は典型的に起こるものであるが、それは主に急性期の話である。

急性心筋傷害や明らかな傷害がない部分にもみられる、壊死細胞や細胞デブリを除去する心筋細胞周囲の Mφ 集簇は、たこつぼ心筋症でも報告がある。たこつぼ心筋症は原発性と二次性が知られる。一般に、原発性のものは胸痛症候群をきたすことが多く、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相応に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、主要徴候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ことが示唆される。たこつぼ心筋症の母地は多いが、多くは4つのカテゴリーに分けられる。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)、全身麻酔薬投与、それに薬剤性(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、それに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ニングの、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トリガー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 ECG 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 ECG 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もなる。しかし、甲状腺癌は切除と放射性ヨード内服が奏功しており、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 adrenomedullin 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 adrenomedullin 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 adrenomedullin 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投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さがし、見つければ外科的切除が不可欠である。検査前確率は低いけど遺伝子検査も MEN2A の除外には必要である(原がん遺伝子(RET 遺伝子)のトランスフェクション変異があるため)。

Dr. David M. Dudzinski: Dr.Roy、この患者を診察したときの印象は？

Dr. Roy: この患者はショックで来院し体外補助装置を使用するまでに至り、造影での心尖部バルーニング像と

心内膜心筋生検と心臓 MRI の結果から最初たこつぼ心筋症の診断には至りました。誘発イベントがなく、非常に血圧が不安定だったこととクロニジンに反応しない重症高血圧で動悸の既往があることから、心筋症の原因として褐色細胞腫がもっとも疑わしいと考えました。血清メタネフリン値を測ったのち、内分泌内科にコンサルしました。

CLINICAL DIAGNOSIS

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

DR. JOSEPH LOSCALZO' S DIAGNOSES

褐色細胞腫によるたこつぼ心筋症

カテコラミン心筋症

DISCUSSION OF MANAGEMENT

Dr. Joy N. Tsai: 血漿メタネフリン分画が得られ、この患者の評価を行った。血漿メタネフリン濃度は 3.2nmol/L (正常範囲<0.50) であり、血漿ノルメタネフリン濃度は 21nmol/L (正常範囲<0.90) であった。我々は、血漿メタネフリン濃度の上昇が偽陽性である可能性があると考えた。なぜなら、これらの濃度の褐色細胞腫に対する感度は 96~100%であるが、特異度はおよそ 85~89%であるためである。血漿メタネフリン濃度は腎不全における上限値の 2 倍に及び得たが、偽陽性のもう一つの原因となりうる心筋症に関連した腎不全の可能性をはっきり予測する事はできなかった。我々は、感度・特異度が非常に高く (それぞれ 98%)、そえゆえ陰性尿所見が有用である尿中メタネフリン分画を検査することとした。

24 時間尿メタネフリン分画は 830 μ g (女性の正常範囲: 30~180) であり、24 時間尿ノルメタネフリン分画は 1529 μ g (50~59 歳の女性の正常範囲: 128~484) であった。しかしながら、尿中カテコラミンおよびメタネフリン値は透析を受けている患者では信頼できず、この患者は尿検査の前日という最近まで持続的静脈血濾過を受けていた。

我々は一般に、明らかな生化学的診断なしに腫瘍の局在箇所を確定する事はしないが、患者のプレゼンテーションに基づくと褐色細胞腫の診断が臨床的に強く疑われ、この診断が確定すれば病院での治療方針が変わる可能性があると考えていた。患者は腎不全と心筋症から回復しており、血漿・尿中メタネフリン分画の上昇の程度は推定できなかったため、我々は画像検査を行い、仮定した褐色細胞腫の解剖学的位置を特定する事とした。

Dr. Alexis M.Cahalane: 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(Fig. 3)。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 \times 3.2 \times 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、骨髓脂肪腫、腺腫、副腎皮質癌およ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。

Dr. Johannes Steiner: 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

一検査で左室駆出率は 54%であり、左室頂に軽度運動低下の残存が認められた。

PATHOLOGICAL DISCUSSION

Dr. Stone: 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なっていた。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（Fig. 4）。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（図示なし）、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。心内膜心筋の生検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。

Dr. Dudzinski: シュタイナー先生、この患者の経過はどうでしたか。

Dr. Steiner: 患者が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。彼女は術後 3 日目に退院し、服用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 カ月後のフォローアップの受診時には、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。

ANATOMICAL DIAGNOSIS

褐色細胞腫によるカテコラミン誘発性の心毒性