

## ●症 例

## エピネフリンの頻回投与後にたこつぼ心筋障害を合併した気管支喘息の1例

佐伯 幸子 松瀬 厚人 中田 裕子  
 深堀 範 宮原 嘉之 河野 茂

要旨：症例は62歳、男性。慢性閉塞性肺疾患および非アトピー型、重症持続型の気管支喘息の患者であったが、急性上気道炎後に気管支喘息の大発作となった。近医でメチルプレドニゾロン500mgの点滴と、エピネフリン0.3mgを4時間に8回皮下注射された後、同日当院に転院となった。胸痛、胸部圧迫感の自覚症状はなかったが、入院時の心電図で、II, III, aVF, V1~V6にてST上昇、R波の消失、陰性T波およびQT時間の延長が認められた。クレアチンキナーゼ(CK)、CK-MBは正常であり、ミオシン軽鎖Iおよび心筋トロポニン-Tも軽度上昇しているのみであった。心エコー検査では、左室心尖部を中心に広汎な壁運動低下と心基部の過収縮が認められ、たこつぼ心筋障害と診断した。たこつぼ心筋障害に対しては保存的に経過観察し、順調に軽快した。本症例は、たこつぼ心筋障害の発症にカテコラミンが関与する可能性を示唆する貴重な症例であると考えられた。

キーワード：たこつぼ心筋障害、気管支喘息、エピネフリン、カテコラミン

Takotsubo cardiomyopathy, Bronchial asthma, Epinephrine, Catecholamine

## 緒 言

たこつぼ心筋障害は、1990年に佐藤らによって提唱され<sup>1)</sup>、急性心筋梗塞症に類似した発症形式で、急性期に左室心尖部を中心とした風船状収縮能低下と心基部過収縮能を呈し、その収縮異常は急性虚血における気絶心筋(stunned myocardium)と同様に1~2週間の経過で正常化し、収縮異常が1枝の冠動脈支配領域では説明できず、かつ冠動脈に有意狭窄を呈しない症候群である。今回我々は、気管支喘息発作に対してエピネフリン投与後に、たこつぼ心筋障害を合併した1例を経験したので報告する。

## 症 例

62歳、男性。

主訴：呼吸困難、喘鳴。

家族歴：父、高血圧。弟、直腸癌。

既往歴：50歳時に十二指腸潰瘍。60歳時に慢性閉塞性肺疾患による慢性呼吸不全と診断され、在宅酸素療法(1.5L/分)を導入された。

生活歴：喫煙歴20本/日×42年間(2年前より禁煙)、機会飲酒。

職業：造船業(現在無職)。

現病歴：2001年に発症した非アトピー型、重症持続型の気管支喘息患者であり、近医でフルチカゾン400μg/day、モンテルカスト10mg/day、徐放性テオフィリン200mg/day、塩酸ツロブテロールテープ2mg/dayにて治療されるも、頻回に喘息発作が認められていた。2003年1月4日に急性上気道炎のため近医に入院後、同年1月29日に気管支喘息の中発作が出現し、メチルプレドニゾロンとアミノフィリンの点滴にて一旦軽快するも、2月17日に大発作が出現した。メチルプレドニゾロン500mgの点滴とエピネフリン0.3mgを皮下注されるも、発作の改善がみとめられなかった。そのためエピネフリン0.3mgを4時間に8回皮下注射されたが、発作の改善が認められず、同日当院へ転院となった。

入院時現症：身長170cm、体重50kg、体温37.3℃、血圧160/82mmHg、脈拍132/分、整、呼吸数30/分。起座呼吸を呈し、体動は不可、会話不能。チアノーゼは認められず。意識清明。頸静脈の怒張が認められた。貧血、黄疸なし。呼吸音は全肺野に吸気と呼気時ともに連続性ラ音が聴取された。ラ音のため心音は聴取できず。肝脾触知せず、表在リンパ節も触知せず。神経学的異常も認められなかった。両側下肢に浮腫が認められた。

入院時検査所見(Table 1)：血液学的検査では、末梢血白血球が20,400/mm<sup>3</sup>と上昇しており、白血球分画では好中球が91%と増加していた。生化学検査では異常なく、LDH、CK、CK-MBなどの心筋逸脱酵素の上昇

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Serology	
WBC	20,400/mm <sup>3</sup>	CRP	0.47 mg/dl
Neut.	91%	Myosin light chain I	20 ng/ml
Lymph.	3%	Troponin T	0.14 ng/ml
Eos.	0%	Arterial blood gas analysis	
RBC	444 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	(O <sub>2</sub> 3 l/min)	
Hb	14.5 g/dl	pH	7.247
Plt	18.4 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	PaCO <sub>2</sub>	61.1 Torr
Biochemistry		PaO <sub>2</sub>	116.7 Torr
ALT	19 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.7 mmol/l
AST	18 IU/l	BE	- 2.5 mmol/l
ALP	227 IU/l	SaO <sub>2</sub>	97.6%
LDH	187 IU/l		
CK	141 IU/l		
CK-MB	15 IU/l		

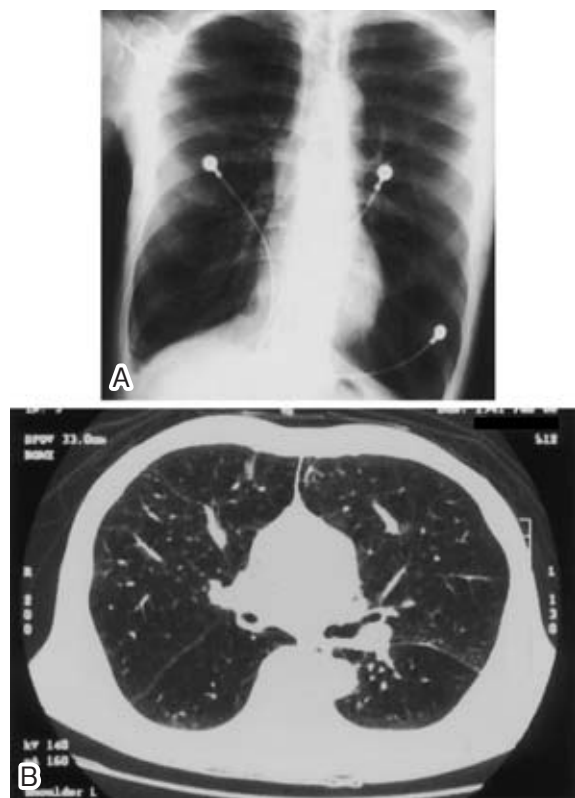


Fig. 1 (A) Chest radiograph on admission showing expanded and hyperlucent lung. (B) Chest CT scan on admission showing low attenuation area in the lung fields.

も認められなかった。血清学的検査では、CRPとミオシン軽鎖Iおよび心筋トロポニン-Tの軽度の上昇が認められた。血液ガス検査では、酸素3L/分吸入下で、pH 7.247, PaCO<sub>2</sub> 61.6Torr, PaO<sub>2</sub> 116.7Torr, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.7 mmol/lと低酸素血症および呼吸性アシドーシスを呈し

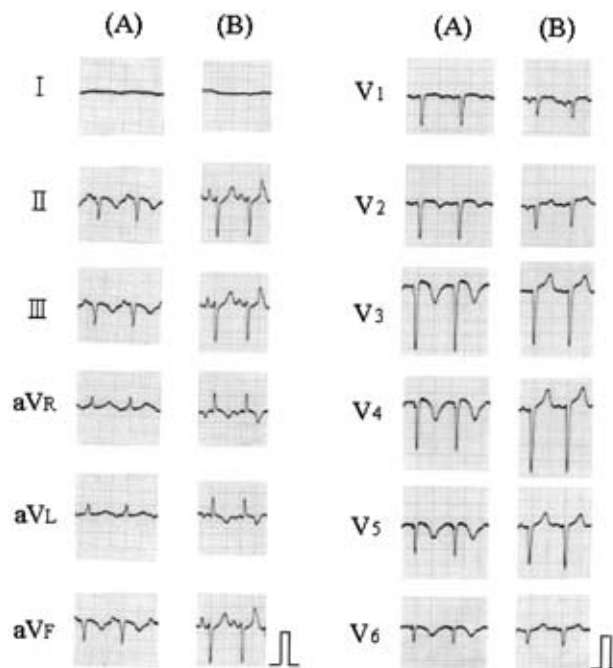


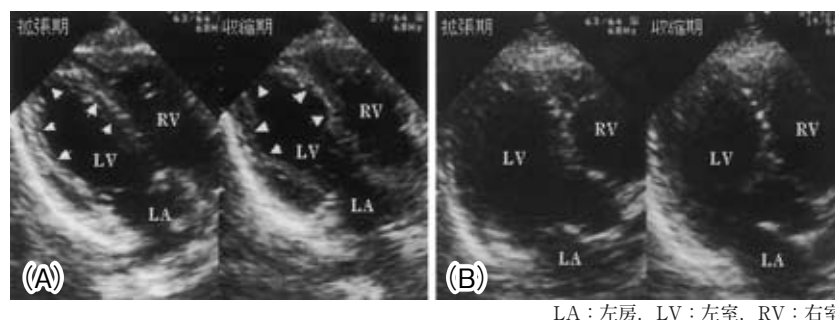
Fig. 2 Electrocardiography on admission (A) demonstrated ST elevation, loss of R-wave progression, negative T waves and QT interval prolongation in leads II, III, aVF, V<sub>1</sub> to V<sub>6</sub>. Seven days later (B), ST elevation and negative T waves had improved.

ていた。

入院時胸部 X 線検査 (Fig. 1A) : 肺の過膨脹と肺透過性の亢進が認められた。心拡大および肺うっ血の所見は認められなかった。

入院時胸部 CT (Fig. 1B) : 両側全肺野に low attenuation area が認められた。

経過 : 本症例の気管支喘息の診断については、アト



LA : 左房, LV : 左室, RV : 右室

Fig. 3 Echocardiography on admission (A) demonstrated apical dyskinesia and hypersystole in the basal region of the left ventricle. Seven days later (B), the abnormal left ventricular wall motion had improved.

ピー素因はなく、喀痰中好酸球の証明もできておらず、気道過敏性についても低肺機能のため施行できなかったため、十分な評価はできていない。しかし、今回の入院では、著明に呼吸状態を悪化させるような呼吸器感染症や、左心不全の合併は認められていない。また、当院に入院して、メチルプレドニゾンとアミノフィリンの点滴を行ったところ、投与後1時間で著明な喘鳴の改善が認められたこととあわせて気管支喘息の発作と診断した。気管支喘息発作についてはその後順調に軽快した。気管支喘息大発作の誘因としては、当院の入院時に微熱と軽度のCRPの上昇が認められ、ウイルス感染の可能性があると考えられる。また、前医での状態を十分に把握はできないものの、1月29日以降気管支喘息は十分に軽快しておらず、ステロイドホルモンの減量によって、発作を生じた可能性も考えられる。

入院時に認められた、頸静脈の怒張と両側下肢の浮腫については、心電図では明らかではないものの、一元的に考えれば、呼吸状態の悪化による右心不全の所見と考えられる。また、ステロイドホルモンの投与による循環血液量増加も右心不全の原因の一つとなった可能性がある。これらの所見は、気管支喘息発作の改善とステロイドホルモンの減量に伴い改善し、退院時は消失していた。

当院受診時より胸痛や胸部不快感などの自覚症状は認められなかったが、入院時の心電図 (Fig. 2A) で、II, III, aVF, V1~V6にてST上昇、R波の消失、陰性T波およびQT時間の延長が認められたため、心エコー検査を施行した。心エコー検査では、左室心尖部を中心に広汎な壁運動低下と、心基部の過収縮が認められた (Fig. 3A)。

心筋逸脱酵素の上昇が軽度であることと、心エコー検査の所見より、たこつぼ心筋障害と診断した。ショックや肺水腫は呈していなかったため、たこつぼ心筋障害に対しては保存的に経過観察とした。

入院7日後の心電図 (Fig. 2B) では、ST変化の改善と、T波の陽転化が認められた。また、入院7日後の心

エコー (Fig. 3B) でも、左室壁運動の改善が認められた。

## 考 察

たこつぼ心筋障害は、急性の心尖部の広範な壁運動低下と心基部の過収縮をきたし、冠動脈に有意狭窄を呈さない特徴を持つ疾患群であり、その収縮異常形態が‘たこつぼ’に類似していることから、‘たこつぼ型’と呼称された<sup>1)</sup>。これまでに、たこつぼ型心筋症、たこつぼ心筋、たこつぼ心筋障害などの名称が用いられていたが<sup>2)</sup>、特発性心筋症調査研究班「たこつぼ心筋症 (たこつぼ心筋障害) 調査研究グループ」の調査で、「たこつぼ心筋障害」が適切とされた<sup>3,4)</sup>。

男女比は1:7と女性に多く、年齢は60歳以降であることが多いといわれている<sup>5,6)</sup>。主症状は胸痛であるが、胸痛を欠く症例も報告されている。その他の症状としては胸部圧迫感、胸部不快感、息苦しさ、吐き気、冷汗、咳嗽、失神、全身倦怠感などがあり<sup>5,7)</sup>、多岐にわたる。心電図所見としては、広範な誘導でSTの上昇が認められ、特にV<sub>3-6</sub>においてST部分の上昇が大きい例が多いといわれている。また、発症数日後から広範な誘導でT波の陰転が出現しQT時間の延長を伴うことが多い<sup>5,7)</sup>。

発症の誘因としては、家族の死、飲酒後の口論などの精神的ストレスや、白内障術後、扁桃腺摘出術後などの非心臓手術、β<sub>2</sub>刺激薬の頻回吸入の他、肺炎、気管支喘息、クモ膜下出血、褐色細胞腫、ギランバレー症候群などの基礎疾患が報告されている<sup>2,6,8)</sup>。

たこつぼ心筋障害の病因は、未だ一定の見解はないが、多枝冠動脈攣縮、冠動脈微小循環障害の他に、内因性カテコラミンにより気絶心筋を呈する機序が考えられている。本症の病理所見としては、心筋の収縮帯壊死が認められるが、これは褐色細胞腫やくも膜下出血でのカテコラミン過剰状態の場合にも認められる所見である<sup>9,10)</sup>。Wittsteinらは、精神的ストレス後に発症した本症の患者の急性期における血中カテコラミン濃度が上昇してい

たことを報告している<sup>11)</sup>。また、急性期の血中カテコラミン上昇があった5人の患者に心筋生検を施行したところ、全員に収縮帯壊死の所見が認められたことから、精神的ストレスとカテコラミンには関連があり、カテコラミンが心筋障害を引き起こす機序の中心的役割を担っている可能性を指摘している。血中カテコラミン濃度の上昇は、cyclic AMPを介したカルシウム過負荷により心筋細胞のviabilityを低下させることが示されている<sup>12)</sup>。また、動物モデルにおいて、カテコラミンはフリーラジカルを生じさせることも報告されており<sup>13)</sup>、フリーラジカルはナトリウムとカルシウムの輸送を抑制し、その結果筋細胞膜からのカルシウム流入増加によるカルシウム過負荷を生じさせ<sup>14)</sup>、心筋障害を生じさせる機序が考えられている。

本症例では血中カテコラミン濃度の測定は施行しておらず、心筋が高濃度のカテコラミンに曝露されたことを他覚所見として示すことができているものの、前述のごとく、たこつぼ心筋障害にカテコラミンが関与している可能性を考慮すると、気管支喘息発作に対してエピネフリンを頻回に投与したことが誘因となった可能性が考えられる。それに加えて、従来報告されているように、気管支喘息発作そのものが誘因である可能性や、呼吸状態の悪化に伴う精神的ストレスが誘因となったことも考えられる。これまでも急激なカテコラミン投与によりたこつぼ心筋障害の発症をきたした報告がなされており<sup>15)</sup>カテコラミンを投与する場合は、本症の合併に注意すべきであると考えられた。

本症例に投与されていた塩酸ツロブテロールのたこつぼ心筋障害の発症との関係については、これまで、塩酸ツロブテロールがヒトにおいて心筋障害を生じさせるという報告はなく、エピネフリンの併用によって心筋への影響を増大させたかどうかについても不明である。しかし、塩酸ツロブテロールにエピネフリンを併用する場合は、頻脈、手指振戦などの副作用を増強する可能性があり、慎重に行わなければならないものと考えられる。

たこつぼ心筋症は一般に予後は良好であるが、一部にショックを呈し、死亡例も報告されている<sup>8)</sup>。気管支喘息発作の治療中にエピネフリンを使用する場合には、本症の合併も念頭に置き、胸部症状や心電図による慎重な経過観察が重要であると考えられた。

#### 引用文献

- 1) 佐藤 光, 立石博信, 内田俊明, 他. 多枝 spasm により特異な左心室造影像「ツボ型」を示した stunned myocardium. 臨床から見た心筋細胞障害, 虚血から心不全まで. 科学評論社, 東京, 1990;56—64.
- 2) 河合祥雄. たこつぼ心筋障害, またはたこつぼ(Ampulla or Amphora)心筋症. 本邦学会報告例の検討. 呼と循 2000;48:1237—1248.
- 3) 特発性心筋症調査研究班「たこつぼ心筋症(たこつぼ心筋障害)調査研究グループ」(厚生労働省特定疾患特発性心筋症調査研究班), 平成15年度総括・分担研究報告書. 主任研究者 北畠 顕, 146—150
- 4) 小糸仁史. たこつぼ心筋障害(たこつぼ心筋症). 内科専門医会誌 2005;17:41—48.
- 5) Yamasa T, Ikeda S, Ninomiya A, et al. Characteristic clinical findings of reversible left ventricular dysfunction. Internal Medicine 2002;41:789—792.
- 6) 土手慶五, 満田廣樹, 二宮正則, 他. たこつぼ型心筋症. 循環器症候群III(別冊日本臨床). 日本臨床社, 大阪, 1996;166—169.
- 7) 鈴木 伸, 片山敏郎, 中嶋 寛. たこつぼ心筋症. 長崎県医師会報 2002;674:97—101.
- 8) Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: A novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001;38:11—18.
- 9) Wilkenfeld C, Cohen M, Lansman SL, et al. Heart transplantation for end-stage cardiomyopathy caused by an occult pheochromocytoma. J Heart Lung Transplant 1992;11:363—366.
- 10) Neil-Dwyer G, Walter P, Cruickshank JM, et al. Effect of propranolol and phentolamine on myocardial necrosis after subarachnoid haemorrhage. Br Med J 1978;2:990—992.
- 11) Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005;352:539—548.
- 12) Mann DL, Kent RL, Parsons B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. Circulation 1992;85:790—804.
- 13) Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. Can J Physiol Pharmacol 1982;60:1390—1397.
- 14) Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol Rev 1999;79:609—634.
- 15) 安斎 均, 小宮山伸之, 木下訓光, 他. Stunned Myocardium がカテコラミンによる急性心筋障害によって生じ, その病理所見を確認しえた1例. 呼と循 1996;44:199—204.

- 1) 佐藤 光, 立石博信, 内田俊明, 他. 多枝 spasm により特異な左心室造影像「ツボ型」を示した stunned myocardium. 臨床から見た心筋細胞障害,

**Abstract**

**A case of bronchial asthma complicated with Takotsubo cardiomyopathy  
after frequent epinephrine medication**

Sachiko Saeki, Hiroto Matsuse, Hiroko Nakata, Susumu Fukahori,  
Yoshiyuki Miyahara and Shigeru Kohno

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

A 62-year-old man with non-topic severe persistent asthma and chronic obstructive disease suffered severe asthma exacerbation. Epinephrine was repeatedly injected subcutaneously (0.3mg × 8 times in four hours) in addition to intravenous methylprednisolone for his severe asthma. Despite these treatments, his symptoms steadily deteriorated and thus he was transferred to our hospital. He did not have chest pain or a sensation of compression, while ECG on admission demonstrated ST elevation, loss of R-wave progression, negative T waves and QT interval prolongation, suggesting ischemic heart disease. Nonetheless creatine kinase and its MB isozyme were within normal range and myosin light chain I and troponin T were only mildly elevated. Echocardiography demonstrated apical dyskinesia and hypersystole in the basal region of the heart. Finally this case was diagnosed as Takotsubo cardiomyopathy, probably due to catecholamine-mediated myocardial stunning by overuse of epinephrine for acute severe asthma exacerbation. Abnormal findings of ECG and echocardiography became normal without any specific treatments for the heart.