

●症 例

気管支喘息発作治療中にたこつぼ型心筋症を発症した1例

杉山 光寿 梅田 幸寛 島田 昭和
三ツ井美穂 森川 美羽 石塚 全

要旨：症例は73歳の女性。気管支喘息に対して近医で治療中であったが気管支喘息大発作を発症し救急搬送となった。短時間作用性 β_2 刺激薬の吸入とエピネフリンの皮下投与を数回行ったところ、心電図で陰性T波、心臓超音波検査で心尖部の壁運動低下が観察され、たこつぼ型心筋症の合併と診断した。たこつぼ型心筋症は気管支喘息発作治療の稀ではあるが重大な合併症であり、本症例では β_2 刺激薬の定期内服や発作時の頻回吸入、エピネフリンの頻回投与が誘因と考えられた。適切な喘息の長期管理を行うことで避ける合併症と考え報告する。

キーワード：気管支喘息、たこつぼ型心筋症、 β_2 刺激薬、エピネフリン

Bronchial asthma, Takotsubo cardiomyopathy, β_2 stimulant, Epinephrine

緒 言

たこつぼ型心筋症の原因は明らかではないが、カテコラミンによる心筋障害¹⁾や、微小循環障害²⁾が挙げられている。気管支喘息発作治療には、エピネフリン皮下注や β_2 刺激薬吸入が使用されるが、たこつぼ型心筋症は頻度の高い合併症ではない。今回我々は、不適切な喘息長期管理の結果、気管支喘息大発作を発症し、その治療中にたこつぼ型心筋症を発症した教訓的な1例を経験したため報告する。

症 例

患者：73歳，女性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：虫垂炎術後，子宮筋腫，高血圧症。

生活歴：飲酒歴なし。喫煙歴なし。

現病歴：24歳で気管支喘息を発症。数年前から喘息症状の悪化があり近医に通院し，気管支喘息の治療薬としてグリコピロニウム (glycopyrronium)/インダカテロール (indacaterol) の吸入とプラナルカスト (pranlukast) およびサルブタモール (salbutamol) の定期内服と発作時のプロカテロール (procaterol) の加圧噴霧式定量吸

入器 (pressurized metered-dose inhaler : pMDI) での吸入を頓用で使用していた。吸入ステロイド薬は使用されていなかった。これらの治療にもかかわらず夜間や起床時に呼吸苦や喘鳴があり，最近ではプロカテロール pMDI の吸入を毎日3~4回行っており，重症持続型の状態であった。午前0時頃から喘鳴を伴う呼吸苦を発症し，プロカテロール pMDI の吸入を10回以上繰り返したが改善がないためA病院へ救急搬送された。前医救急外来では酸素リザーバーマスク10L/分で経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 90%と呼吸不全をきたしていた。胸部X線検査では心拡大や肺水腫所見はなく，心電図でも明らかなST-T変化を認められないことから，気管支喘息大発作による呼吸不全と判断された。救急外来でサルブタモール吸入とヒドロコルチゾン (hydrocortisone) 300mg投与，エピネフリン (epinephrine) 0.2mgの皮下注を2回受けたところ，呼吸不全は改善し入院となった。ところが数時間後に呼吸不全と喘鳴の再度増悪がありエピネフリン皮下注を再度受けたが，その後心臓超音波検査で心尖部の壁の低収縮が認められ，当院へ紹介転院となった。

入院時現症：意識清明，体温36.5℃，血圧120/68mmHg，心拍数68/min，SpO₂ 99% (鼻カニューラ3L/min)。眼瞼結膜貧血なし，黄染なし。頸静脈怒張なし。胸部聴診で全肺野に吸気時ともに高調性連続性ラ音を聴取。心音整。腹部平坦，軟。圧痛なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見：血算異常なし。血液生化学検査ではC反応性蛋白 (CRP) 0.23mg/dLと軽度上昇しており，またCKや心筋トロポニンTなどの心筋逸脱酵素およびBNPの上昇を認めた (表1)。胸部X線写真 (図1) では

連絡先：梅田 幸寛

〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

福井大学病態制御医学講座内科学 (3)

(E-mail: umeda@u-fukui.ac.jp)

(Received 6 Dec 2017/Accepted 20 Feb 2018)

表1 入院時血液検査所見

血算		生化学			
WBC	8,800/μL	Na	142mmol/L	CRP	0.23mg/dL
Neu	80.8%	K	3.9mmol/L	BNP	342pg/mL
Eos	0.2%	Cl	108mmol/L	心筋トロポニンT	222ng/L
Bas	0.2%	Ca	9.3mg/dL	血糖	115mg/dL
Lym	14.9%	IP	3.4mg/dL	Total IgE	218IU/mL
Mon	3.9%	BUN	13mg/dL	動脈血液ガス分析 (酸素マスク6L/分下)	
RBC	3.9×10 ⁶ /μL	UA	6.5mg/dL	pH	7.28
Hb	12.6g/dL	Cr	0.52mg/dL	PaO ₂	133Torr
Ht	38%	TP	6.3g/dL	PaCO ₂	54Torr
Plt	313×10 ³ /μL	T-bil	0.4mg/dL	HCO ₃ ⁻	25mmol/L
		AST	28U/L	BE	-0.8mmol/L
		ALT	17U/L	Anion gap	14.4mmol/L
		LDH	256U/L	乳酸	6mg/dL
		CK	507U/L		
		CK-MB	25U/L		
		ALP	152U/L		
		γ-GTP	16U/L		



図1 胸部X線写真. 右下肺野に浸潤影を認める. 心胸郭比61%と心拡大を認めた.

軽度心陰影の拡大, 右下肺野の浸潤影を認めた. 12誘導心電図(図2)では, I, II, aVf, V₃~V₆に巨大陰性T波を認めた. 経胸壁心臓超音波検査(図3)では, 心尖部領域に冠動脈支配域に合致しない全周性の高度な壁運動低下を観察した.

臨床経過: 当院循環器内科にも診察依頼し, 心電図での陰性T波や心臓超音波検査での特徴的な所見から, 気管支喘息発作にたこつぼ型心筋症を合併していると考えられた. 診断には冠動脈造影検査が必要と考えられたが, 気管支喘息大発作中であり危険性が高く実施しなかった. 入院後, 気管支喘息発作に対してはメチルプレドニゾロン(methylprednisolone)160mg/日とサルブタモール1mg/回, 1日3回のネブライザー吸入で治療開始し, コントローラーとしてフルチカゾン/ホルモテロール

(fluticasone-formoterol)吸入薬を各1,000および20μg/日とチオトロピウム(tiotropium)5μg/日の定期吸入とモンテルカスト(montelukast)10mg/日で治療した. たこつぼ型心筋症による心不全に対し, フロセミド(furosemide)20mg/日と壁運動低下による心内血栓予防のためにヘパリン(heparin)10,000単位/日の投与を第7病日まで行った. ピークフローは, 入院時120L/分と低値であったが第10病日に270L/分まで改善し, 第16病日に退院となった. また, 第15病日には心臓超音波検査で左室の壁運動の改善を確認し(図3), 第43病日には心電図が正常化した(図2).

考 察

今回, 我々は適切な喘息長期管理を受けられず気管支喘息大発作を発症し, その治療のためにβ₂刺激薬を重複し頻回に使用され, エピネフリンの皮下注を複数回投与後にたこつぼ型心筋症を発症した1例を経験した. たこつぼ型心筋症の発症時期は定かではないが, 前医へ搬送された時点では心電図所見に明らかな異常はなく, 気管支喘息発作治療により呼吸状態がいったん改善し, その後呼吸不全の再増悪をきたし心電図異常と左室壁低収縮像を認めていることから, 初期治療開始後に発症した可能性がある.

たこつぼ型心筋症は, 1990年代にわが国で疾患概念が確立された心疾患病態である. 典型的には, 身内との死別など感情的・肉体的ストレスを契機として発症したり, 外科手術や胃管挿入などの医療行為で発生するとの報告³⁾もある. その発症機序は明らかにされていない点も多いが, 多枝冠動脈攣縮⁴⁾, 冠動脈微小循環障害¹⁾, カテ

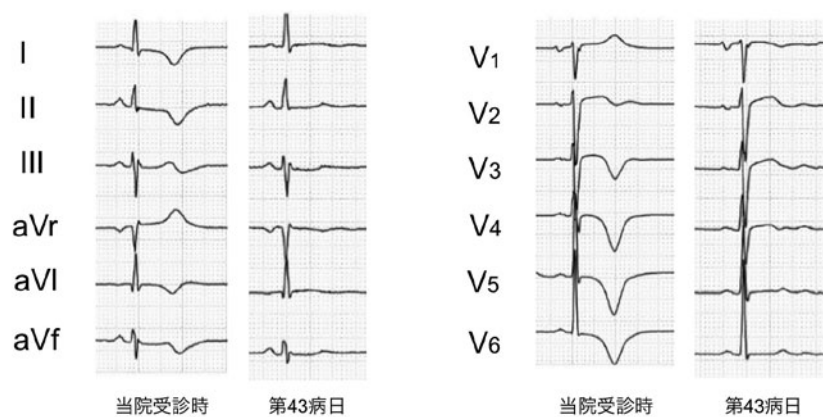


図2 12誘導心電図の経過. 当院受診時はI, II, aVf, V₃~V₆で巨大陰性T波を認める. 第43病日ではそれらが改善している.

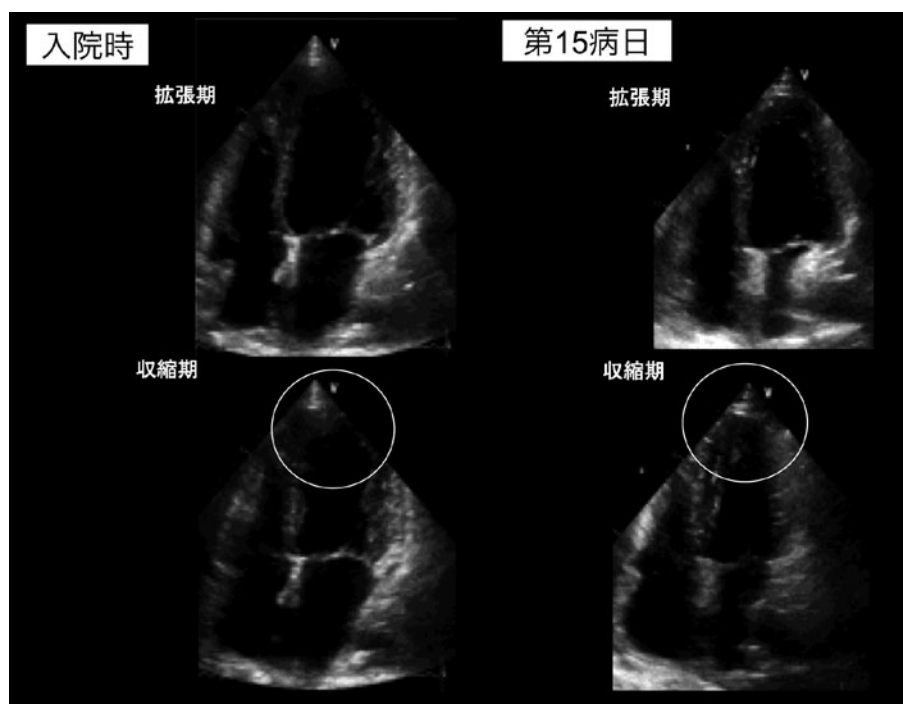


図3 経胸壁心臓超音波検査. 入院時では心尖部に全周性の壁運動低下がみられる. 第15病日では, 心尖部の壁運動は改善している.

コラミンによる心筋障害説²⁾, エストロゲン減少説⁵⁾, 交感神経機能亢進説¹⁾などが提唱されている. 特に, たこつぼ型心筋症患者で血中エピネフリン, ノルエピネフリンなどのカテコラミン濃度が心筋梗塞患者よりも上昇していたと報告されており, カテコラミンの過剰分泌が発症の一因と考えられる⁶⁾.

本症例でたこつぼ型心筋症を併発した要因として① β_2 刺激薬の頻回投与, ②エピネフリン皮下投与, ③気管支喘息発作の身体的・精神的ストレスなどが考えられる. これまでにも, サルブタモール50mg/日以上⁷⁾や

サルブタモールの加圧噴霧式定量吸入器での10回吸入後⁸⁾など, 短時間作用性 β_2 刺激薬 (short-acting β_2 agonist: SABA) の頻回吸入後にたこつぼ型心筋症を発症した報告がある. また, 健常者においてサルブタモール5mgのネプライザー吸入後に血中ノルエピネフリン濃度が有意に上昇することが示されており⁹⁾, さらに凝固・線溶系マーカー (Dダイマー, プロトロンビンフラグメントなど) が有意に上昇したと報告されている⁹⁾. エピネフリン皮下投与によりたこつぼ型心筋症を発症した例も報告¹⁰⁾があり, Paurらは多量のエピネフリンが心尖

部に多く分布する β_2 エピネフリン受容体を刺激し、心尖部の無収縮を引き起こすと推測している¹¹⁾¹²⁾。さらに、重症気管支喘息では血中ノルエピネフリンが通常の2~3倍上昇することが報告されており¹³⁾、気管支喘息発作自体が誘因となった可能性もあるとの報告¹⁴⁾もみられる。本症例では、 β_2 刺激薬の比較的大量の使用と気管支喘息大発作によるストレスが内因性的カテコラミン分泌を促進し、エピネフリンの皮下投与による外因性カテコラミンも加わり血中カテコラミン濃度上昇による心筋障害を引き起こし、さらに β_2 刺激薬による凝固系亢進による冠動脈微小循環障害が合わさったたこつぼ型心筋症を惹起した可能性が示唆される。

β_2 刺激薬は気管支喘息発作治療における第一選択薬であり¹⁵⁾、欠くことのできない薬剤である。吸入抗コリン薬は β_2 刺激薬に追加することで相加的な効果を示す¹⁶⁾¹⁷⁾が、 β_2 刺激薬なしに吸入抗コリン薬を使用することは推奨されていない¹⁵⁾。今回の症例ではたこつぼ型心筋症の合併が判明後も気管支喘息発作に対し標準的な治療としてSABAや長時間作用性 β_2 刺激薬 (long-acting β_2 agonist : LABA) を併用したが、喘息発作、たこつぼ型心筋症とも良好に改善している。本症例ではたこつぼ型心筋症の発症前に β_2 刺激薬 (サルブタモール) の定期内服が行われていた。サルブタモール4mg単回内服の最大血漿中濃度は8.2ng/mL¹⁸⁾、サルブタモール5mgのネプライザー吸入では2ng/mL以下と報告されており¹⁹⁾、本症例のたこつぼ型心筋症発症には内服 β_2 刺激薬による血中濃度の上昇が関与し、吸入薬はたこつぼ型心筋症に与える影響は少ない可能性がある。また、気管支喘息発作時の β_2 刺激薬の吸入には上限があるわけではないが、エピネフリン皮下注を使用していない症例では β_2 刺激薬吸入を過量に (e.g., サルブタモールpMDI 10回以上⁸⁾) 使用していない場合、たこつぼ型心筋症の合併の報告は検索しえた範囲で存在しない。さらに、今回の症例を含め、たこつぼ型心筋症を合併後に適切な量での β_2 刺激薬の吸入を含む喘息発作治療によりたこつぼ型心筋症が増悪した報告はなく⁷⁾¹⁴⁾、 β_2 刺激薬の吸入を含む適切な喘息発作治療は安全に実施できることが示唆された。

本症例は非喫煙者であり、かかりつけ医では気管支喘息の診断で長時間作用性抗コリン薬/LABAの吸入配合剤、SABAの定期内服などで治療管理が行われ、さらに吸入ステロイド薬は用いられず、気管支喘息の治療としては不適切であり、コントロールは不良であった。もし適切な気管支喘息の長期管理が行われていれば、 β_2 刺激薬頻回投与やエピネフリン皮下注などの治療を減らし、たこつぼ型心筋症の合併を防げた可能性がある。たこつぼ型心筋症は気管支喘息発作治療の稀だが重要な合併症だと留意する必要がある、適切な気管支喘息の長期管理

に関する非専門医への啓発も重要であると考えられた。

本論文の要旨は、第79回日本呼吸器学会北陸地方会 (2017年、新潟) において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 鈴木宏昌. ストレスと循環器疾患. 順天堂医 2010 ; 56 : 520-8.
- 2) Gianni M, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy. Eur Heart J 2006; 27: 1523-9.
- 3) 中尾隼三, 他. 経鼻胃管挿入を契機にたこつぼ心筋症を発症した1例. 脳卒中 2013 ; 35 : 358-63.
- 4) 土手慶五, 他. 冠動脈の瀰漫性攣縮により広範な心筋 stunning を呈した5例. J Cardiol 1991 ; 21 : 203-14.
- 5) 上山敬司. たこつぼ心筋症の基礎・病態. 心臓 2010 ; 42 : 426-30.
- 6) Wittstein IS, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005; 352: 539-48.
- 7) Salahuddin FF, et al. A case of apical ballooning syndrome in a male with status asthmaticus; highlighting the role of B2 agonists in the pathophysiology of a reversible cardiomyopathy. J Community Hosp Intern Med Perspect 2013; 3: 20530.
- 8) Parsa SA, et al. Takotsubo cardiomyopathy following recurrent doses of albuterol due to asthma attack. Future Cardiol 2016; 12: 609-12.
- 9) Ali-Saleh M, et al. Inhalation of a short-acting β_2 adrenoceptor agonist induces a hypercoagulable state in healthy subjects. PLoS One 2016; 11: e0158652.
- 10) 佐伯幸子, 他. 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. 日呼吸会誌 2006 ; 44 : 701-5.
- 11) 藤岡重和, 他. たこつぼ型心筋症. 保健医療学雑誌 2017 ; 8 : 64-72.
- 12) Paur H, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/G $_i$ -dependent manner. Circulation 2012; 126: 697-706.
- 13) Ind PW, et al. Circulating catecholamines in acute asthma. Br Med J 1985; 290: 267-9.
- 14) Saito N, et al. Asthmatic attack complicated with takotsubo cardiomyopathy after frequent inhalation of inhaled corticosteroids/long-acting beta

- 2-adrenoceptor agonists. Intern Med 2016; 55: 1615-20.
- 15) 「喘息予防・管理ガイドライン2015」作成委員. 喘息予防・管理ガイドライン2015. 2015 : 150-2.
- 16) Garrett JE, et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 165-70.
- 17) Plotnick LH, et al. Should inhaled anticholinergics be added to β_2 agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. BMJ 1998; 317: 971-7.
- 18) Powell ML, et al. Multiple-dose albuterol kinetics. J Clin Pharmacol 1986; 26: 643-6.
- 19) Vaisman N, et al. Pharmacokinetics of inhaled salbutamol in patients with cystic fibrosis versus healthy young adults. J Pediatr 1987; 111: 914-7.
- 17) Plotnick LH, et al. Should inhaled anticholinergics

Abstract

Takotsubo cardiomyopathy following treatment for an asthma attack: a case report

Mitsutoshi Sugiyama, Yukihiro Umeda, Akikazu Shimada,
Miho Mitsui, Miwa Morikawa and Tamotsu Ishizuka

Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

A 73-year-old female with atopic asthma, who was prescribed daily administration of an inhaled and oral short-acting β_2 agonist (SABA), had a sudden-onset severe asthma exacerbation. Her condition deteriorated to include wheezing and dyspnea, and she was taken by ambulance to a nearby hospital. SABA nebulizer was given, epinephrine (0.2mg) was subcutaneously injected twice, and intravenous hydrocortisone was also administered. Following admission, dyspnea worsened and an electrocardiogram revealed negative T waves in I, II, aVf, and V₃-V₆. Furthermore, echocardiography demonstrated apical dyskinesia, and creatinine kinase levels were found to be mildly elevated. After treatment for the asthma attack, the patient was diagnosed with Takotsubo cardiomyopathy. In the present case, we speculate that Takotsubo cardiomyopathy was triggered by a SABA overdose and the subcutaneous injection of epinephrine, as well as by the severe asthma attack itself. Physicians should keep in mind that Takotsubo cardiomyopathy is a possible complication of an asthma attack and the associated treatment.