

●症 例

咯血に合併したたこつぼ症候群の3例の検討

吉川 仁美^a 岡本 翔一^a 高橋由希子^b
伊藤 潤^a 高森 幹雄^c 高橋 和久^a

要旨：呼吸器疾患による咯血にたこつぼ症候群を合併した3例を経験した。全例女性で平均年齢は73.7歳，気管支拡張症・非結核性抗酸菌症・慢性肺アスペルギルス症各1例。呼吸困難や意識障害を呈し，2例は咯血と同時に，1例は咯血8日後に発症した。咯血量にかかわらずたこつぼ症候群を発症し，ピークBNP高値例で急性期合併症がみられた。呼吸器疾患を有する閉経後女性が咯血とともに呼吸困難などの症状を認めた際には，軽度の咯血でもたこつぼ症候群合併に注意するべきであると考えられた。

キーワード：咯血，たこつぼ症候群，気管支拡張症

Hemoptysis, Takotsubo syndrome, Bronchiectasis

緒 言

たこつぼ症候群 (Takotsubo syndrome: TTS) は突然の胸痛や呼吸困難など急性冠症候群に類似した症状で発症するが，冠動脈に責任病変を認めずに左室心尖部を中心とした収縮不全を呈する疾患で，閉経後の高齢女性に発症しやすい¹⁾。身体的・精神的ストレスが契機となる症例が多いが，正確な発症機序は未だ明らかではない。さまざまな呼吸器疾患にTTSを合併した報告がみられるが，咯血にTTSを合併した報告はない。今回，呼吸器疾患による咯血にTTSを合併した3例を経験したので報告する。

症 例

【症例1】

患者：80歳，女性。気管支拡張症。

主訴：呼吸困難。

現病歴：3週間前から咳嗽を自覚していた。受診当日，咳嗽とともに小指大の鮮血がみられ呼吸困難も生じた。他院の心電図でST上昇を認め，急性冠症候群の疑いで当院に救急搬送された。

入院時現症：脈拍84回/min・整，血圧100/60mmHg，

経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 96% (室内気下)，呼吸数18/min，右中肺野に水泡音。

検査所見 (表1)：BNP 23.8pg/mL，ピークBNP (第6病日) 313.8pg/mL，CK 173U/L，心筋トロポニンT 0.72ng/mLと上昇していた。

胸部CT (図1A)：右中葉に気管支拡張を伴う浸潤影を認めた。

心電図 (図1B)：I，aVL，V₂～V₆誘導にST上昇を認めた。

臨床経過：冠動脈造影検査では冠動脈に有意狭窄を認めず，左室造影検査にて心尖部に風船状の無収縮と心基部の過収縮像を認め (図1C)，TTSと診断した。胸部造影CTでは責任血管は同定されなかった。喀痰培養では常在菌のみが同定されたが，気管支拡張症に感染を合併し咯血に至ったと考え，カルバゾクロム (carbazochrome) およびアンピシリン/スルバクタム (ampicillin/sulbactam: ABPC/SBT) の投与で咯血と咳嗽は消退した。TTSは経過観察のみで改善した。

【症例2】

患者：77歳，女性。肺非結核性抗酸菌症。

主訴：呼吸困難。

現病歴：上記疾患の治療中で喀痰抗酸菌培養は陰性化していたが，時折少量の血痰を認めていた。咳嗽とともに凝血塊の混じった手掌大の鮮血を認め，呼吸困難も出現したため搬送された。

入院時現症：脈拍110回/min・整，血圧160/80mmHg，SpO₂ 86% (室内気下)，呼吸数24/min，右肺野に吸気時湿性ラ音。

連絡先：吉川 仁美

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

^a 順天堂大学医学部附属順天堂医院呼吸器内科

^b 千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

^c 東京都立多摩総合医療センター呼吸器・腫瘍内科
(E-mail: h-yoshikawa@juntendo.ac.jp)

(Received 19 Jan 2019/Accepted 7 May 2019)

表1 3例の比較

	症例1	症例2	症例3
	80歳女性	77歳女性	64歳女性
基礎疾患	気管支拡張症	肺非結核性抗酸菌症	慢性肺アスペルギルス症
咯血の量	小指大	手掌大	大量
TTS発症時の症状	呼吸困難	呼吸困難	無症状 (人工呼吸器管理中)
咯血からTTS発症までの日数	同時	同時	8日
心電図所見	I, aVL, V ₂ ~V ₆ ST上昇	V ₂ ~V ₆ T波陰転化	V ₁ ~V ₆ ST上昇
CK	173	137	161
心筋トロポニンT	0.72	0.34	N/A
BNP	発症時	23.8	363.2
	ピーク値	313.8	1,615.50
NT-proBNP	発症時	N/A	N/A
	ピーク値	N/A	27,219
急性期合併症	なし	心不全	心尖部血栓, 心不全

TTS: Takotsubo syndrome, N/A: not applicable. 基準値: CK (45~163 U/L), 心筋トロポニンT (0.014 ng/mL以下), BNP (18.4 pg/mL以下), NT-proBNP (125 pg/mL以下). 症状, 心電図所見, CKおよび心筋トロポニンT値はTTS発症時.

検査所見 (表1): BNP 363.2 pg/mL, ピークBNP (第6病日) 1,615.5 pg/mL, CK 137 U/L, 心筋トロポニンT 0.34 ng/mLと上昇していた. 心電図ではV₂~V₆誘導に軽度のT波陰転化を認めた.

臨床経過: 右上葉に気管支拡張を伴う浸潤影を認め, 同部位からの出血と考えられた. カルバゾクロム, トラネキサム酸 (tranexamic acid) を投与したが咯血が断続的にみられたため, 同日血管造影検査を施行し, 責任血管と考えられた右肋間動脈と右気管支動脈に対して塞栓術を施行した. 施行後咯血は消退したが陰性T波が増大し, 心臓超音波検査にて心基部過収縮と心尖部の壁運動の低下を認めTTSと診断した. 第2病日に心不全によるうっ血性肝障害が認められ, ビソプロロール (bisoprolol) を投与し改善した.

【症例3】

患者: 64歳, 女性, 慢性肺アスペルギルス症.

主訴: 意識障害.

現病歴: 上記疾患に対してボリコナゾール (voriconazole: VRCZ) を処方されていたが自己中断していた. 突然大量の咯血と意識障害をきたし救急搬送された.

入院時現症: 意識Japan Coma Scale (JCS) III-200, 脈拍124回/min・整, 血圧139/85 mmHg, SpO₂ 83% (O₂ 8L/min吸入下), 呼吸数6/min, 全肺野に湿性ラ音.

入院時検査所見: 入院時NT-proBNP 997 pg/mL, CK 34 U/L, 心電図は洞性頻脈であった.

臨床経過1: 胸部造影CTで気管支動脈の拡張とともに新たな左肺空洞形成がみられ, 基礎疾患の悪化や細菌感染の合併が咯血の原因と考えた. 人工呼吸器管理を開始

し, 緊急で左気管支動脈と肋間動脈に対して塞栓術を施行した. また, VRCZ, ピペラシリン/タゾバクタム (piperacillin/tazobactam: PIPC/TAZ), カルバゾクロムの投与を行い咯血は消退した. 第8病日, 心電図上新たにV₁~V₆誘導におけるST上昇と, 心臓超音波検査にて心尖部に限局した壁運動低下を認めTTSと診断した.

TTS発症時検査所見 (表1): TTS発症時NT-proBNP 27,219 pg/mL, CK 161 U/L, 心筋トロポニンT未測定.

臨床経過2: 第12病日に心尖部血栓とうっ血性心不全を合併したため, フロセミド (furosemide), ビソプロロール, 一時的にヘパリン (heparin) を投与したところ, 心尖部血栓は消失し心不全も改善した.

考 察

TTSは1990年に¹⁾ 急性心筋梗塞に類似した胸部症状および心電図変化を有する²⁾ が, 冠動脈造影検査において閉塞病変を認めず³⁾, 急性期に左室心尖部を中心とした領域の低収縮と心基部の過剰収縮を呈し⁴⁾, 低収縮領域は冠動脈一枝の支配領域を越えて広く存在し⁵⁾, その心収縮異常は数日の経過で劇的に改善する症候群として報告された²⁾. しかし, 近年死亡率は3%前後¹⁾³⁾, 再発率は10%前後¹⁾⁴⁾と報告され, 必ずしも予後良好ではないことが判明してきた. 発症急性期に心不全や致死的不整脈, 心尖部血栓を合併することがあり, 厳重な管理を必要とする⁵⁾. 発症時の症状は胸痛 (75.9%) や呼吸困難 (46.9%) が多いが, 失神, 嘔気, 咳嗽, 倦怠感なども認められる⁶⁾⁷⁾.

TTSの発症に精神的ストレスのみが関与していた症例は27.7%で, 基礎疾患の関与は36%, 基礎疾患と精神的

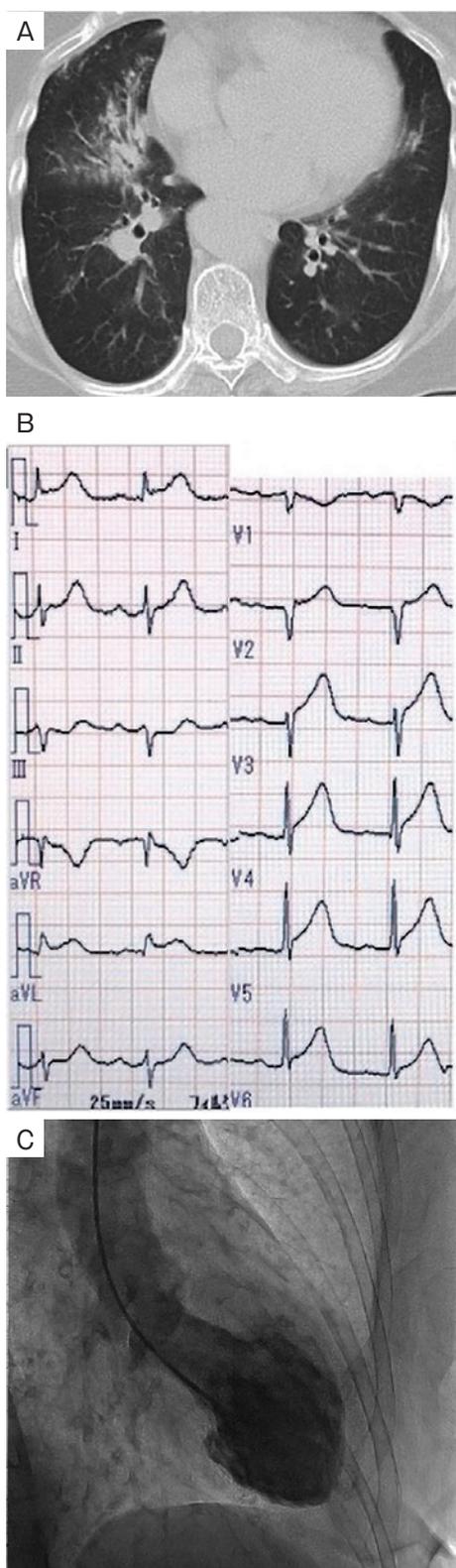


図1 症例1の入院時検査所見. (A) 胸部CT. 右中葉に気管支拡張を伴う浸潤影を認めた. (B) 心電図. I, aVL, V₂~V₆誘導にST上昇を認めた. (C) 左室造影検査所見. 心尖部に風船状の無収縮と心基部の過収縮像を認めた.

ストレス双方の関与は7.8%、発症契機が明らかでなかった症例は28.5%と報告されている⁷⁾。このように基礎疾患がTTS発症に関係していたとされる報告は多いが、呼吸器疾患にTTSを合併した例は症例報告で散見されるのみでまとまった報告はない。そこで3例の比較を表1に、検索可能であった呼吸器疾患にTTSを合併した37例を表2にまとめた。女性が多く発症年齢は平均65.9歳で、呼吸器疾患を有さないTTSと同様の結果だった。基礎疾患は気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患が多く（各29.7%）、他にもさまざまな呼吸器疾患が認められたが、咯血にTTSを合併した症例はなかった。90%以上の症例で原疾患の悪化がTTSの誘因になっており、呼吸困難を認めた症例が胸痛より多くみられた（27例、73.0% vs 4例、10.8%）。経験した2例でも呼吸困難がみられ、基礎疾患による症状が胸痛より自覚されやすく、胸痛がなくともTTSは否定できないと考えられた。発症契機と同時にTTSを合併した症例は11例（29.7%）のみで、原疾患治療中に新たな症状が出現した場合、TTSの合併に留意すべきだと考えられた。

一般にTTSでは心筋逸脱酵素の上昇を認めるが、急性冠症候群と比較すると軽度の上昇に留まることが多い⁸⁾。我々の症例と既報の双方でCKの上昇は軽度で、心筋トロポニンも高度に上昇していたが、測定症例数が少なく症例の蓄積が必要である。一方、TTS診断時のBNPとNT-proBNPの上昇が局所壁運動異常の重症度と血中カテコラミン濃度と関連するとされている⁹⁾。さらにTTSに心原性ショック、心室内血栓、3度房室ブロック、肺水腫等の急性期合併症を有する群は、ない群と比較し、有意にピークBNP値が高いことが報告されている（ $2,324.7 \pm 2,107.2$ vs 512.8 ± 542.9 pg/mL）¹⁰⁾。既報にピークBNP値の測定例はないが、症例2と3においてピークBNP値、NT-proBNP値が症例1より高値で合併症を認めており、呼吸器疾患に合併したTTSにおいてもピークBNP値はTTSの合併症の重症化予測因子になる可能性が示唆された。

TTSの発症機序として、主にカテコラミンによる心筋壁運動障害の可能性が示唆されている。精神的・肉体的ストレスによって自律神経中枢が活性化し、交感神経終末よりノルアドレナリンと副腎髄質よりアドレナリンが放出され、心臓のアドレナリン受容体に結合することで心室過収縮が起こると考えられている¹¹⁾。また、閉経によるエストロゲン分泌の低下が中枢神経系や心筋細胞の反応性を過剰にして、TTSを誘発すると考えられている¹²⁾。3例いずれも血中カテコラミン濃度は未測定であるが、閉経後で心筋細胞の反応性が上昇しているところに咯血による精神的ストレスや原疾患の増悪による肉体的ストレスが加わり、TTSを発症した可能性が示唆された。

表2 呼吸器疾患にたこつぼ症候群を合併した37例の臨床的特徴

	性別 (男性/女性) (%)	13/24 (35.1/64.9)
	年齢*	65.9 ± 10.6
基礎疾患	気管支喘息/COPD/肺癌/気胸/細菌性肺炎/肺高血圧症/肺塞栓症	11/11/3/2/2/2/2
	陳旧性肺結核/びまん性汎細気管支炎/咳嗽発作/気管支閉塞	1/1/1/1
症状	呼吸困難/胸痛/胸部圧迫感/血圧低下/無症状/倦怠感	27/4/2/2/1/1
発症契機	基礎疾患の悪化 (%)	34 (91.9)
	その他 (金銭的問題や家庭の不幸) (%)	3 (8.1)
TTS発症までの期間	同時/1~7日以内/8日以降/不明	11/18/4/4
	CK (U/L)*.a	169.9 ± 112.8
検査値	ピークCK (U/L)*.b	312.3 ± 81.8
(ピークCK値以外は発症時)	CK-MB (U/L)*.c	27.7 ± 24.9
	心筋トロポニンT (ng/mL)*.d	1.42 ± 2.2
	心筋トロポニンI (pg/mL)*.e	3,007.9 ± 4,574.1
	BNP (pg/mL)*.f	722.5 ± 849.1
急性期合併症	なし (%)	29 (78.4)
	心不全 (%)	5 (13.5)
	心原性ショック (%)	3 (8.1)
	転帰 (生存/死亡)	36/1

*平均 ± 標準偏差. ^an=12, ^bn=3, ^cn=14, ^dn=17, ^en=10, ^fn=6. COPD: chronic obstructive pulmonary disease, TTS: Takotsubo syndrome. 基準値: CK (45~163 U/L), CK-MB (25 U/L以下), 心筋トロポニンT (0.014 ng/mL以下), 心筋トロポニンI (26.2 pg/mL以下), BNP (18.4 pg/mL以下).

経験した3例の咯血量は異なり、咯血量に関係なくTTSを発症する可能性が示唆された。呼吸器疾患を有する閉経後の女性に咯血とともに呼吸困難などの症状を認めた場合、TTSの合併を考慮し心電図変化の有無を検索するべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Bybee KA, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858-65.
- 2) 佐藤 光, 他. 多枝spasmにより特異な左室造影ツボ型を示したstunned myocardium. 児玉和久, 他編. 臨床からみた心筋細胞障害—虚血から心不全まで. 東京: 科学評論社. 1990; 55-64.
- 3) Donohue D, et al. Clinical characteristics, demographics and prognosis of transient left ventricular apical ballooning syndrome. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 311-6.
- 4) Elesber AA, et al. Four-year recurrence rate and prognosis of the apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 448-52.
- 5) Lyon AR, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a position statement from the task force on Takotsubo syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 8-27.
- 6) Yamasa T, et al. Characteristic clinical findings of reversible left ventricular dysfunction. *Intern Med* 2002; 41: 789-92.
- 7) Templin C, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373: 929-38.
- 8) Gianni M, et al. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-9.
- 9) Nguyen TH, et al. N-terminal pro-brain natriuretic protein levels in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1316-21.
- 10) Ribeiro VF, et al. Short and long-term outcome of stress-induced cardiomyopathy: what can we expect? *Arq Bras Cardiol* 2014; 102: 80-5.
- 11) Akashi YJ, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008; 118: 2754-62.
- 12) Ueyama T, et al. Estrogen alters c-Fos response to immobilization stress in the brain of ovariectomized rats. *Brain Res* 2006; 1084: 67-79.

Abstract**Three cases of Takotsubo syndrome associated with hemoptysis**

Hitomi Yoshikawa^a, Shouichi Okamoto^a, Yukiko Takahashi^b,
Jun Ito^a, Mikio Takamori^c and Kazuhisa Takahashi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Juntendo University Faculty of Medicine & Graduate School of Medicine

^bDepartment of Respiriology, Graduate School of Medicine, Chiba University

^cDepartment of Respiratory Medicine and Medical Oncology, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

We experienced three cases of Takotsubo syndrome with hemoptysis caused by a respiratory disease. All the patients were female with a mean age of 73.7 years. The underlying diseases were bronchiectasis (n = 1), non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (n = 1) and chronic pulmonary aspergillosis (n = 1). The patients presented with dyspnea or disturbance of consciousness. Takotsubo syndrome developed simultaneously with mild to moderate hemoptysis in two patients and eight days after admission in the other patient with severe hemoptysis. The severity of the hemoptysis did not appear to correlate to the occurrence of Takotsubo syndrome, and the peak BNP level was higher in patients with acute complications.

Clinicians should be aware that even mild hemoptysis due to a baseline respiratory disease may lead to Takotsubo syndrome especially in postmenopausal women with symptoms such as dyspnea.