経過中に脳梗塞とたこつぼ型心筋症を併発した3症例

谷 裕基¹⁾ 中嶋 秀人¹⁾ 垣内 謙佑¹⁾ 元木三記子¹⁾ 吉本 幸世¹⁾
 太田 真¹⁾ 奥村 嘉也²⁾ 北岡 治子³⁾ 木村 文治¹⁾ 荒若 繁樹¹⁾

要旨：経過中に脳梗塞とたこつぼ型心筋症を併発した3症例を経験した。症例1は85歳女性。心原性脳塞栓症の発症翌日にたこつぼ型心筋症を発症し、ニコランジル投与により軽快。症例2は67歳女性。精神的ストレスからたこつぼ型心筋症を発症し、2日後に脳塞栓症を発症。たこつぼ型心筋症に伴う心室内血栓を原因と考えられ保存的治療で軽快。たこつぼ型心筋症も経過観察で軽快した。症例3は68歳男性。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の経過中に脳梗塞とたこつぼ型心筋症をほぼ同時に発症し、ニコランジルとカルペリチド投与により軽快。症例1と3は自覚症状がなく、心電図とバイタルサインの変化により発見された。脳梗塞とたこつぼ型心筋症の因果関係は多様である。脳梗塞に心筋症を併発する場合、症状や所見が軽微なこともあるため、見逃される可能性がある。たこつぼ型心筋症の合併は転帰に影響し得るため、それを念頭に置いた脳梗塞診療が必要である。

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, cerebral infarction, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

はじめに

たこつぼ型心筋症 (Takotsubo cardiomyopathy) は急性冠症候群類似の胸痛、心電図変化を起こし、冠動脈造影では有意な狭窄所見は認めずに、心尖部の無収縮と心基部の代償性過収縮により左室がたこつぼ型の形状を呈し壁運動異常に至る疾患である。その壁運動異常は1~2週間以内にほぼ正常化するとされている¹⁾。たこつぼ型心筋症を合併する急性脳卒中としてくも膜下出血が多いとされるが、脳梗塞とたこつぼ型心筋症の合併例も報告されている²⁾。今回、たこつぼ型心筋症と脳梗塞を併発した3例を経験したので、相互の因果関係について文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例 1

患者：85歳、女性

主訴：右片麻痺、意識障害

既往歴：高血圧、糖尿病、脂質異常症

現病歴：自宅トイレで大きな音がし、家人が様子を見に行ったところ右上下肢の脱力に気づき、意識が混濁していたため救急搬送された。

入院時現症：血圧 220/100 mmHg、脈拍 80/分・整、SpO₂ 95% (room air)。胸腹部に異常所見なし。神経学的所見は、JCS 10、左共同偏視あり。呂律は回らず発語は不明瞭で構音障害を呈していた。徒手筋力検査 (MMT) 1の筋力低下を伴う右片麻痺を認めた。NIHSS 25。

入院時検査所見：一般血液検査所見に異常所見なし、BNP 870 pg/ml、D-dimer 16.70 μg/ml と高値。HbA1c (NGSP) 8.1%。胸部 X 線検査では心胸郭比 57.6% と心拡大を認めた。胸水貯留はなし。心電図は不整なく洞調律で、ST 変化も認めなかった。頭部 MRI の拡散強調画像で左放線冠を中心に急性期梗塞を疑う淡い高信号域を認めた。MRA では左内頸動脈から中大脳動脈の描出が見られず内頸動脈閉塞が考えられた (Fig. 1A, B)。

入院後経過：Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法を行い (発症後 2 時間 30 分)、エダラボンを開始した。rt-PA 静注療法後 6 時間の評価では NIHSS は 8 と改善が見られ、MRI の拡散強調画像では左前頭葉から側頭弁蓋部、島皮質、レンズ核を含む中大脳動脈領域において高信号域が明瞭化していた。入院翌

¹⁾大阪医科大学内科学 IV・神経内科

²⁾清恵会病院脳神経外科

³⁾清恵会病院内科

(2017 年 8 月 26 日受付, 2017 年 9 月 25 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10588

Fig. 1 症例1の頭部MRI, MRA(第1病日), 12誘導心電図(第2病日)

頭部MRI拡散強調画像(A)は左放線冠を中心に急性期梗塞を疑う淡い高信号域を示し、頭部MRA(B)では左内頸動脈から中大脳動脈の描出が見られない。心電図(C)はV1-6, I, aVLに陰性T波を示す。

Fig. 2 症例2の頭部MRI, MRA(第1病日), 12誘導心電図(第1病日)

頭部MRI拡散強調画像(A)は右頭頂葉に高信号域を示し、頭部MRA(B)では主要動脈に狭窄や閉塞を認めない。心電図(C)はV1-6, I-III, aVFに陰性T波とQT延長を示す。

日に一過性徐脈(心拍数31/分)と全身冷汗が出現。心電図で陰性T波を認めた(Fig. 1C)。心エコーで、左室心尖部壁運動の低下、たこつぼ様の形態変化、左室駆出分画(ejection fraction: EF)38%の左室収縮機能の低下を認めた。たこつぼ型心筋症と診断し、ニコランジルの投与を開始。第12病日の心エコーでは心尖部壁運動の改善を認めた。脳梗塞の原因としては経過中のモニター心電図にて心房粗動が検出され、心房粗動により形成された心内血栓からの塞栓症と判断した。第45病日にmRS 4でリハビリを目的として転院となった。

症例2

患者：67歳、女性

主訴：左上肢脱力感

家族歴：父と母に心臓病、兄と姉に心臓弁膜症

現病歴：生来健康、既往なし。私生活において人間関係による重度のストレスが重なり前胸部絞扼感を自覚。2日後、突然左上肢の脱力感が出現しすぐに当院を受診

した。

入院時現症：血圧133/91 mmHg、脈拍82/分・整、SpO₂ 98% (room air)。胸腹部に異常所見なし。神経学的所見はJCS 0、脳神経系に異常なし。MMTは四肢で5であったが、左上肢Barré徴候と左下肢Mingazzini徴候が陽性であり、軽度の脱力が考えられた。腱反射は正常でBabinski反射などの病的反射は陰性であった。NIHSS 2。

入院時検査所見：一般血液検査所見に異常なし、BNP 126.2 pg/mlと上昇、D-dimerは正常範囲。胸部X線に異常なし。頸動脈エコーに異常なし。心電図で前胸部誘導に陰性T波、QT延長を認めた(Fig. 2C)。心エコーでは基部の過収縮と心尖部の壁運動低下を認め、EF 53%に低下し、心内膜に左室内血栓を疑う輝度の上昇を認めた。頭部MRIで右頭頂葉に急性期脳梗塞像を認めたが、MRAでは主幹動脈に狭窄や閉塞は見られなかった(Fig. 2A, B)。

Fig. 3 症例 3 の頭部 MRI, MRA (第 4 病日), 12 誘導心電図 (第 4 病日)

頭部 MRI 拡散強調画像(A)は右側側脳室外側, 橋左内側に高信号域を示し, 頭部 MRA (B)では幹動脈に狭窄や閉塞を認めない. 心電図(C)は V2-6 に ST 上昇を示す.

入院後経過: NIHSS 2 と軽症例であり, ワルファリンカリウムとエダラボンにて保存的治療を開始した. 第 2 病日に冠動脈 CT を施行したが, 冠動脈に有意な狭窄は認められなかった. 心尖部下壁に血栓の存在が疑われ, たこつぼ型心筋症による脳塞栓症と考えられた. 心筋症に対しては特別な投薬は行わず, 保存的治療により心電図と心エコー所見の改善を認めた. 第 15 病日に後遺症なく退院となった.

症例 3

患者: 68 歳, 男性

主訴: 左上肢脱力

既往歴: 67 歳, 慢性副鼻腔炎

現病歴: 1 カ月前から近医で気管支喘息と診断され内服薬と吸入薬の加療が開始された. 1 週間前より左上肢の筋力低下を自覚していたが, その後, 左下肢脱力も出現し, 徐々に症状増悪し歩行困難となったため救急搬送され入院となった.

入院時現症: 血圧 140/70 mmHg, 脈拍 100/分・整, SpO₂ 94% (room air). 胸部聴診にて肺雑音聴取, 腹部に異常所見なし. 神経学的所見は JCS 0, 脳神経系に異常なし. MMT で左上肢近位筋 3/5, 左上肢遠位筋 1/5, 左前脛骨筋 1/5 の筋力低下を認めた. 左肘部より末梢側にピリピリとした痺れ感を認めた. 左腕橈骨筋腱反射は消失し病的反射は陰性であった.

入院時検査所見: 一般血液所見では WBC 20600/mm³ (好酸球: 64%), CRP 5.74 mg/dl と上昇, BNP 72.9 pg/ml と上昇. 腎機能については, 血清クレアチニンは正常範囲であったが, 尿検査では尿潜血 2+, 尿蛋白 1+ であった. 心電図では洞性頻脈 (心拍数 100/分), 上室性期外収縮が認められた. 胸腹部 CT では両側上肺野に気管支壁肥厚と小葉間隔壁の肥厚を認めた. 頭部 MRI では陳

旧性虚血性変化と慢性副鼻腔炎が見られたが急性期病変は観察されなかった.

入院後経過: 診察所見と検査所見から好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) が疑われた. 第 4 病日に構音障害が出現. また, 胸部症状の訴えはなかったが, 頭部 MRI 検査の待機中に収縮期血圧で 20~40 mmHg の血圧の低下が見られ, 心電図モニターで ST 上昇と 12 誘導心電図で V2-6 の ST 上昇が認められた (Fig. 3C). 心エコーでは左室心尖部壁運動低下, たこつぼ様形態, EF 35% の左室収縮機能の低下を認め, たこつぼ型心筋症と診断した. 頭部 MRI では右側側脳室外側, 橋左内側に急性期脳梗塞像が認められた. 頭部 MRA では主幹動脈の狭窄は認められなかった (Fig. 3A, B). 後ほどモニター心電図を見返したところ, 構音障害出現前より T 波の陰転化が認められた. 発症がほぼ同時であり, たこつぼ型心筋症で心室内血栓が形成され発症した脳梗塞か, EGPA による血管炎に伴い脳梗塞を発症し, そのストレスからたこつぼ型心筋症が発症したのか, 因果関係が不明であった. ワルファリンカリウム, アスピリン, エダラボン, ニコランジル, カルペリチドの加療を開始し, 第 8 病日には心電図と心エコー所見は改善し構音障害も回復した. なお, 気管支喘息と好酸球増加が先行し, 多発単神経炎に伴う筋力低下, IgE 3350 IU/ml の上昇, MPO-ANCA 陽性より EGPA と診断した. ステロイドと免疫抑制剤による治療が開始され筋力低下は改善した.

考 察

たこつぼ型心筋症は特に高齢女性に多く, ストレスによって血中に放出されたカテコラミンが心臓交感神経系を興奮させ発症すると考えられている³⁾. 危険因子とし

て精神的ストレス(27%), 肉体的ストレス(38%), 喫煙, 飲酒, 不安状態, 精神疾患, 小左心室, 脂質異常症が挙げられる⁴⁾. 肉体的ストレスとしての脳卒中に関連して起こることがあり, くも膜下出血では3~18%にたこつぼ型心筋症を合併するとされる^{5,6)}. 脳梗塞とたこつぼ型心筋症の合併の報告は1.2%とくも膜下出血より頻度が低い²⁾, たこつぼ型心筋症に心室内血栓が形成される頻度は2.5%, 脳塞栓症を発症する頻度は0.8%と報告されている⁷⁾. また, たこつぼ型心筋症21例の検討で2例に脳塞栓症を発症し, 心房細動より脳塞栓症の合併が多い可能性を指摘する報告もある⁸⁾. 合併頻度に関しては, 多数例による解析が待たれる.

たこつぼ型心筋症と脳梗塞の合併例においてはそれらの因果関係によって急性期脳梗塞後にたこつぼ型心筋症を発症した群(A群), たこつぼ型心筋症後に脳梗塞を発症した群(B群), たこつぼ型心筋症と脳梗塞の因果関係が不明な群(C群)の3群に分類される⁹⁾. A群では, 脳梗塞により中枢自律神経線維網の障害, カテコラミン産生の亢進, 他に入院や身体抑制に伴う精神的・肉体的ストレスなどがたこつぼ型心筋症の発症機序として推測されている. 梗塞巣は中大脳動脈領域, 脳底動脈領域に多いとされる⁹⁾. B群では, たこつぼ型心筋症に伴う壁運動異常により左室内血栓が形成され, 心原性脳塞栓を来す機序が推測されており¹⁰⁾, 梗塞巣は中大脳動脈領域に多いとされる⁹⁾.

症例1は突然の意識障害と片麻痺で発症し, 先行する胸部症状も見られず搬送時の心電図でも明らかな異常所見は見られなかった. しかし, 入院後に全身冷汗とともに一過性徐脈が出現し, 心エコーでたこつぼ様形態と心電図でT波の陰転化が認められた. 塞栓源ははっきりしなかったが, 経過中に心房粗動が確認された. 心房粗動も心房細動ほどではないが血栓形成が起こるとされており(心房内血栓: 心房粗動6.4%, 心房細動9.6%. 左心耳血栓: 心房粗動5.9%, 心房細動9.9%)¹¹⁾, 経過より心房粗動から形成された心内血栓による脳塞栓症に併発した, たこつぼ型心筋症と考えられた. 因果関係はA群に相当する.

症例2は精神的ストレスにより発症した, たこつぼ型心筋症により血栓を形成し, その後, 脳梗塞を発症したと考えられ, 因果関係はB群に相当する. 精神的ストレスから発症した, たこつぼ型心筋症は肉体的ストレスから発症するたこつぼ型心筋症と比べ, 症状として胸痛が有意に多いことが報告されており(70.83 vs. 36.66%)⁴⁾, 本例もその特徴に合致していた.

EGPAに合併する神経症状として末梢神経障害の頻度

が高いが, 脳梗塞を含む中枢神経障害は3~10%と比較的稀ながら生じる¹²⁾. ANCAの対応抗原であるMPOが発現すると活性酸素の産生が惹起され, 小血管の内皮障害やフィブリン壊死が誘発されると考えられており, 脳梗塞は穿通枝領域の深部白質の小梗塞が多いとされる¹³⁾. また, 好酸球性心内膜炎に伴う心原性脳塞栓症では, 高度な好酸球増加と心筋逸脱酵素上昇を伴う多発性脳梗塞が特徴とされる¹⁴⁾. 症例3ではたこつぼ型心筋症と脳梗塞がほぼ同時に発症していた. 可能性としてEGPAによる脳梗塞後にたこつぼ型心筋症を合併したことが考えられる. しかし, たこつぼ型心筋症では一般的に胸部症状が激烈であることは稀であり, 急性期に見過ごされ, 後に心電図変化で初めてたこつぼ型心筋症と診断される例がある¹⁵⁾. また, たこつぼ型心筋症発症時の心電図所見としてST上昇は71.1%, T波陰転化は61.3%に認められるが, T波陰転化のみの症例もあるとされている¹⁶⁾. 本例では脳梗塞の発症と考えられる構音障害の出現が, 心エコーによるたこつぼ型心筋症の確認より早かったが, 脳梗塞発症前にモニター心電図でのT波の陰転化を認めており, 両者の因果関係は明確ではないと考えられ, C群に相当する. EGPAでは先行する気管支喘息から発症までの期間が平均3~8年とされているが, 本例は気管支喘息から1カ月未満でEGPAを発症しており, 短期間での急激な発症が交感神経の過度の緊張をもたらした, その結果, 内因性カテコラミンの異常放出を促し, たこつぼ型心筋症を生じた可能性も考えられる. 強皮症にたこつぼ型心筋症を合併した1例¹⁷⁾など, 膠原病疾患によるたこつぼ型心筋症の症例報告は散見される. しかし, EGPAにたこつぼ型心筋症を合併した症例報告は検索した範囲では見出されず, 貴重な1例と考えられた.

たこつぼ型心筋症の院内死亡は4.5%とされ, 死因の多くはたこつぼ型心筋症を発症させた基礎疾患によることが多い. 基礎疾患が重篤な場合の死亡率は12.2%に及ぶことが知られている¹⁸⁾. たこつぼ型心筋症の急性期治療において, 年齢, 収縮期血圧, 肺うっ血所見などの大リスク因子の個数と異常Q波の有無, QTc時間, 持続性ST上昇の有無などの小リスク因子の個数に応じて高リスク群と低リスク群に分けた場合, 低リスク群では経過観察のみで予後良好とされるが, 高リスク群では大動脈内バルーンパンピングや経皮的心肺補助装置を含む集学的治療が必要になる機会が増加することが指摘されている¹⁸⁾. 症例1, 3はともに高リスク群に相当するため, たこつぼ型心筋症に対する治療を行った. 一方, 症例2は低リスク群であったため, たこつぼ型心筋症に対

しては経過観察として軽快した。低リスク群では必ずしもたこつぽ型心筋症に対する治療を必要としないが、脳梗塞に併発した時点で、たこつぽ型心筋症のリスク評価項目の小リスク因子を1つ満たすこととなり¹⁸⁾、高リスク群に入り予後不良となることも想定される。したがって、バイタルサインの変化に十分注意を払い、モニター心電図、採血、必要に応じて各種検査を行って治療にあたり、たこつぽ型心筋症を認めた際には循環器内科医と即座に連携を取って治療にあたる必要がある。

既報では脳梗塞にたこつぽ型心筋症を合併する頻度は低いとされているが、症例1や3のように、胸部症状がない場合や症状の訴えができず見過ごされている症例もあると考えられ、脳梗塞治療中に想定以上にたこつぽ型心筋症が生じている可能性がある。脳梗塞とたこつぽ型心筋症併発例について明確な診療指針はないが、脳梗塞治療中にたこつぽ型心筋症による心不全が悪化した例¹⁹⁾、さらに脳梗塞後に合併した、たこつぽ型心筋症に伴う心室内血栓により脳塞栓症を再発した例も報告されており²⁰⁾、脳梗塞治療管理において、たこつぽ型心筋症合併の有無を念頭に置くことは重要と考えられる。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

参考文献

- 1) 佐藤 光, 立石博信, 内田俊明ら: 多枝 spasm により特異な左心室造影像「ツボ型」を示した stunned myocardium. 児玉和久, 土師一夫, 堀 正二 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, pp56-64
- 2) Yoshimura S, Toyoda K, Ohara T, et al: Takotsubo cardiomyopathy in acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 64: 547-554, 2008
- 3) 上野祐司, 井上 剛, 芝崎謙作ら: 塞栓性脳底動脈閉塞によりたこつぽ型心筋症を呈した1例. *脳卒中* 28: 297-300, 2006
- 4) Konstantinos G, El-Battrawy I, Schramm K, et al: Comparison and outcome analysis of patients with Takotsubo cardiomyopathy triggered by emotional stress or physical stress. *Front Psychol* 8: 527, 2017.
- 5) Kothavale A, Banki NM, Kopelnik A, et al: Predictors of left ventricular regional wall motion abnormalities after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 4: 199-205, 2006
- 6) Jain R, Deveikis J, Thompson BG: Management of patients with stunned myocardium associated with subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 126-129, 2004
- 7) de Gregorio C, Cento D, Di Bella G, et al: Minor stroke in a Takotsubo-like syndrome: a rare clinical presentation due to transient left ventricular thrombus. *Int J Cardiol* 130: e78-80, 2008
- 8) Mitsuma W, Kodama M, Ito M, et al: Thromboembolism in Takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 139: 98-100, 2010
- 9) 加藤裕司: たこつぽ心筋症と脳梗塞. *循環器内科* 69: 491-496, 2011
- 10) 加藤裕司, 武田英孝, 古谷大典ら: たこつぽ心筋症と脳梗塞. *臨神経* 49: 158-166, 2009
- 11) Cresti A, García-Fernández MA, De Sensi F, et al: Prevalence of auricular thrombosis before atrial flutter cardioversion: a 17-year transoesophageal echocardiographic study. *Europace* 18: 450-456, 2016
- 12) 岩木一貴, 伊藤 巧, 北岡治子ら: Churg-Strauss 症候群に合併した多発性脳梗塞の1例. *臨神経* 53: 559-562, 2013
- 13) 脇坂佳世, 萩原のり子, 金澤有華ら: くりかえす脳梗塞が診断の契機となった中枢神経限局型 ANCA 関連血管炎の1例. *臨神経* 54: 429-433, 2014
- 14) Ghaeni L, Siebert E, Ostendorf F, et al: Multiple cerebral infarctions in a patient with Churg-Strauss syndrome. *J Neurol* 257: 678-680, 2010
- 15) 栗栖 智: たこつぽ心筋症の病態と治療; 臨床医の立場から. *心臓* 42: 451-457, 2010
- 16) 藤井裕樹, 久保智司, 佐藤恒太ら: たこつぽ型心筋症を合併した脳梗塞3症例—心電図所見の意義について. *神経治療* 30: 441-447, 2013
- 17) 村岡 成, 鎬木 誠, 田中菜穂子ら: たこつぽ型心筋症を合併した限局皮膚硬化型強皮症の一例. *関東リウマチ* 44: 158-166, 2011
- 18) 吉川 勉: たこつぽ症候群. *心臓* 48: 1120-1126, 2016
- 19) 小寺厚志, 山口 将, 陶山一彦: 脳梗塞の急性期にたこつぽ心筋症による心不全を合併した1症例. *ICU と CCU* 40: 299-303, 2016
- 20) 杉村勇輔, 関根真悠, 山田 哲ら: 急性期脳梗塞を来し, 心室内血栓から脳塞栓症を再発した, たこつぽ型心筋症疑いの1例. *脳卒中* 37: 155-160, 2015

Abstract**Takotsubo cardiomyopathy around the onset of acute ischemic stroke**

Hiroki Tani, M.D.,¹⁾ Hideto Nakajima, M.D.,¹⁾ Kensuke Kakiuchi, M.D.,¹⁾ Mikiko Motoki, M.D.,¹⁾
Yukiyo Yoshimoto, M.D.,¹⁾ Shin Ota, M.D.,¹⁾ Yoshinari Okumura, M.D.,²⁾
Haruko Kitaoka, M.D.,³⁾ Fumiharu Kimura, M.D.,¹⁾ and Shigeki Arawaka, M.D.¹⁾

¹⁾ Division of Neurology, Department of Internal Medicine IV, Osaka Medical College

²⁾ Department of Neurosurgery, Seikeikai Hospital

³⁾ Department of Internal Medicine, Seikeikai Hospital

We report here three patients with cerebral infarction associated with Takotsubo cardiomyopathy. Case 1 was an 85-year-old woman who suffered from Takotsubo cardiomyopathy one day after acute cerebral embolism, and her symptoms were relieved by Nicorandil administration. Case 2 was a 67-year-old woman who developed Takotsubo cardiomyopathy due to psychological stress. Two days later, she developed acute cerebral embolism that was attributed to Takotsubo cardiomyopathy. Clinical symptoms of cerebral embolism and cardiomyopathy were relieved by conservative treatment. Case 3 was a 68-year-old man. Takotsubo cardiomyopathy and cerebral infarction seemed to occur at almost the same time during the course of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Left ventricular wall motion was improved by the administration of Nicorandil and Carperitide. Although cases 1 and 3 did not show clinical symptoms such as the chest pain, Takotsubo cardiomyopathy was identified from the changes in electrocardiogram and vital signs. The present findings show that cerebral infarction and Takotsubo cardiomyopathy could be associated with other factors. Since Takotsubo cardiomyopathy could potentially influence the outcome of cerebral infarction, more attention should be paid for the presence of Takotsubo cardiomyopathy in acute stroke care.

Key words: Takotsubo cardiomyopathy, cerebral infarction, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

(Jpn J Stroke 40: 382–387, 2018)