冠動脈疾患の1例

国立札幌病院循環器科 堀本和志◇ 五十嵐丈記 正木芳孝 井門 明

概要 43才時に左乳癌の根治手術後、縦隔に放射線照射を受け、その4年後から労作狭心症に陥り、照射14年後に左前下行枝の著しい狭窄を確認した症例を報告し、放射線照射と冠動脈疾患との因果関係について考察した。本症例では、狭心症の初発時に冠危険因子はなく閉経前であり、冠動脈狭窄の他に右室心内膜の肥厚、大動脈弁の肥厚と硬化、大動脈弁と僧帽弁の逆流、慢性心外膜炎と心膜の肥厚などの放射線照射に続発する諸所見を伴っていたことから、確認された冠動脈狭窄が縦隔への放射線照射に起因した可能性が十分に考えられた。放射線照射に関連した冠動脈疾患や弁膜疾患の報告例はこれまでに数少なく、両者の合併は本症例の特徴と考えられた。

〔日内会誌 77: 873~879, 1988〕

はじめに

縦隔に放射線を照射した後に、狭心症や心筋梗塞に陥った15才から37才までの患者の報告例が、これまでに少なくとも14例^{1)~5)}認められる。これらは冠動脈疾患の一般的な発症年齢に比べて若年であり、冠危険因子に乏しく、冠動脈の傷害部位では内膜と外膜に著しい線維性肥厚を見たことから、放射線照射が冠動脈硬化の誘因として考えられてきた。しかし一方では、放射線照射と冠動脈硬化との因果関係に疑問を持つ考え方⁶⁾もあり、未だ結論には至っていない。

著者らは、43才時に縦隔に放射線照射を受け、その4年後から労作狭心症に陥り、照射14年後の精査にて左前下行枝に著しい狭窄を認め、加えて大動脈弁の肥厚と硬化、大動脈弁および僧帽弁の逆流、慢性心外膜炎と心膜肥厚を観察し、外科的に大動脈冠動脈バイパス術と大動脈弁置換術を施行した女性例を経験したので報告し、放射線照射と冠動脈疾患との因果関係について考察した。

症 例

患者： AN, 57才, 女性。

主訴： 労作時の前胸部通と背部痛。

現病歴： 昭和48年6月(43才時)左側乳癌の根治手術後、縦隔に20MeVで5400radの電子線照射を受けた。昭和52年から階段を昇る時に胸骨後部から背部にかけて絞扼感と疼痛が出現し、安静により消失した。昭和53年4月起床後の排尿時に前胸部圧迫感、左上腕のしびれ感、冷汗が出現して約30分間持続した。同年8月子宮筋腫の手術にて入院中に一過性の高血圧(165/90mmHg)が認められた。昭和56年3月放射線照射による左胸肋軟骨壊死のために肋軟骨切除を受けた。昭和59年冬から300m程度の歩行でも狭心痛が出現し、昭和61年4月から心膜液貯留による心拡大と高血圧(170/88mmHg)を指摘され治療を受けていたが、精査のため昭和62年3月当科に入院した。

既往歴： 昭和48年に乳癌根治手術、昭和53年に子宮筋腫手術を受けた。

家族歴： 父は高血圧とくも膜下出血、母は高血圧。

入院時現症： 身長152cm, 体重52.5kg。血圧は156/70mmHg, 脈拍は80/分で整。結膜に貧血や黄疸はなく、頸部や腋窩にリンパ節を触れない。肺の呼吸音は清で、心音は2音がやや昂進し、収

〔昭和62年8月10日受稿〕本論文の要旨は第57回日本循環器学会北海道地方会にて発表した。

A case of coronary artery disease probably elicited by mediastinal radiation

Masashi HORIMOTO, Takeki IGARASHI, Yoshitaka MASAKI and Akira IDO, Division of Cardiology, National Sapporo Hospital, Sapporo

昭和48年 5月

昭和61年 4月

図1. 胸部X線像の経過

縮期駆出性雑音 (Levine II~III/VI) が2R, 2L, 3Lに, 拡張期灌水様雑音 (Levine II/VI) が2Rに聴取される。腹部に肝, 脾, 腎を触れず, 血管性雑音を聴取しない。

尿と血液生化学検査所見

尿の定性と沈渣, 末梢血の血球数, Hct値に異常はなく, 血清の総蛋白, 電解質と尿酸の値は正常で, 肝機能と腎機能に異常はなかった。血清脂質は正常範囲で, 耐糖能にも異常はなかった。

胸部X線像の経過

心胸郭比は昭和48年5月の放射線照射前 (図1左) に52%であり, 昭和53年には57%, 昭和61年4月の照射13年後 (図1右) には69%に増加した。

胸部CT像

右室と左室の流出路レベルでの断層像 (図2) では, 心膜液の貯留が著明であるが心膜の肥厚は明らかではない。

心電図の経過

図3にて放射線照射前の昭和48年6月の心電図に異常はない。狭心症が出現して1年後の昭和53年7月の心電図では, V_{2-4} のT波逆転, V_5 のT波平低下と V_{2-5} のST下降があり虚血性変化を示す。1ヵ月後の8月の心電図では虚血性変化はなく左室

図2. 胸部CT像 (昭和61年5月)

肥大を見る。今回入院時の心電図 (図4) では, 安静時にI, II, aVF, V_{3-6} のST下降とaVL, V_{4-6} のT波逆転および左室肥大を認め, treadmill負荷試験では下壁と広範囲前壁に有意のST下降を観察した。

^{201}Tl 心筋SPECT像

Ergometerを用いた運動負荷時には, 心電図にてII, III, aVFと V_{3-6} に有意のST下降を認め, 図5上段の運動負荷時にはcoronal viewにて心尖部と心室中隔部に, sagittal viewにて心尖部に,

図 3. 入院前の心電図経過

図 4. 入院時の負荷心電図

transaxial viewにて心室中隔部に灌流欠損がみられ、図 5 下段の安静時にはそれらの部位への血流再分布を認めた。

心エコー図

図 6A の長軸断層像にて大動脈弁（右冠尖と無冠尖）の肥厚とエコー輝度の増強を見るが、僧帽弁と左房および左室内径に異常は見られない。短軸断層像でも大動脈弁のエコー輝度増強を認め、弁の硬化が窺われた。図 6B の M モード図にて心室中隔と左室後壁の壁運動は正常で壁厚の増加はないが、左室後壁に軽度の心膜液貯留と Pericard のエコー輝度増強を認めた。カラー Doppler 心エコー図では、図 7A にて moderate な大動脈弁逆流を認め、pulse wave Doppler にて拡張期に両方向性の乱流シグナルを見た。図 7B では mild な僧帽弁逆流が見られ、pulse wave doppler にて収縮期に away flow を認め、短軸像にて僧帽弁前交連部からの逆流を観察した。なお肺動脈弁と三尖弁に

図 5. 負荷心筋シンチグラム

は逆流を認めなかった。

心臓カテーテル検査と冠動脈造影所見

各心内腔と肺動脈の内圧に異常はなく、左室と大動脈の収縮期圧較差もなく、1 回拍出係数と心係数は正常範囲であった。冠動脈造影では、右冠動脈には全く異常はないが、左冠動脈前下行枝が

図6. 断層心エコー図
(図6A:上段, 図6B:下段)

左主幹部から分岐した直後に99%狭窄を認めた(図8)。なお大動脈造影によりSellers II/IVの大動脈弁逆流を認めた。

右室心内膜心筋生検所見(図9)

心筋細胞は肥大し錯綜配列や樹枝状分岐が見られ、大型化や変形した核が散在する。心内膜は線維性に著明に肥厚しているが、心筋層内間質の線維化は著しくない。

図7. カラーDoppler心エコー図
(図7A:上段, 図7B:下段)

図8. 左冠動脈造影像

左冠動脈は三分岐を示し、LAO30°viewにて前下行枝の最近位部に著しい狭窄を認める。LAD: 左前下行枝、LB: 側壁枝、OM: 鈍縁枝、Cx: 回旋枝。

図9. 右室内膜心筋組織所見 (H-E染色, ×50).
左側は心内膜, 右側は心筋層で, 心内膜の肥厚と心筋細胞の配列異常を認める。

図10. 摘出大動脈弁の組織像 (H-E染色, ×25).
弁内の弾性線維は, 白色部分の粘液変性とその下側に
ある広範囲の硝子変性に置換している。

入院後経過

慢性の心膜液貯留は利尿薬の投与のみでは消失せず, 副腎皮質ホルモンの併用投与が奏効した。高血圧はThiazideあるいはCaブロッカーの投与により充分にコントロールされた。冠動脈狭窄に対しては外科的に大動脈と左前下行枝の間にbypass術を施行し, 大動脈弁逆流については大動脈弁置換術を行なった。術後は降圧薬の非服用下でも血圧が正常であった事から, 既存の高血圧は大動脈弁逆流に伴ったものと推察された。

外科手術所見と大動脈弁組織所見

心膜は全体に白色に肥厚しているが癒着はなく, 心膜液は約100ml貯留していた。bypass術時に

punch outした上行大動脈片の組織所見では, 外膜と内膜に著変はないが弾性板は消失し, 中膜では平滑筋組織の減少と走行不整な弾性線維の著しい増生が認められた。なお炎症像はみられなかった。軽度肥厚した大動脈弁の組織像(図10)は, 広範囲の硝子変性と部分的に粘液変性からなる著しい硬化像を示し, 一部に石灰化を認めた。なお細胞浸潤などの炎症所見は見られなかった。

考 案

本症例は43才時に傍胸骨部に放射線照射を受け, その4年後の47才時から労作狭心症に陥り, 57才時の冠動脈造影にて左前下行枝に著明な狭窄を認めた女性例である。検出された冠動脈狭窄の誘因を考えると, 患者は非喫煙者であり冠疾患の家族歴はなく, 56才時からの持続的高血圧を除くと, 狭心痛の初発時期から今日まで肥満, 糖尿病, 高脂血症などの冠危険因子はなく, しかもその初発時から5年後の子宮摘出時までには, 冠動脈疾患の頻度が少ないと言われる閉経前状態にあった。経過中に認められた高血圧が, 狭心症初発時に存在した冠動脈狭窄を促進させた可能性は否定できないが, 上述した内容から, 初期の冠動脈狭窄の誘因として縦隔への放射線照射が最も強く疑われた。

放射線照射後に狭心症あるいは心筋梗塞が発症し, それらが放射線照射に起因したと考えられる症例は, これまでに少なくとも14例^{1)~5)}報告されており, うちKopelson¹⁾が文献的に10例を総括して以来4例^{2)~5)}の報告が見られる。本症例を含めた15例を検討すると冠動脈疾患の初発年齢は15才~47才で, 男女比は11対4である。縦隔への照射放射線量は1440~5400(平均で4000±960)radで, 放射線照射から冠動脈疾患発症までの期間は2ヵ月から9年と様々である。冠危険因子については記載のあるものの中で, 喫煙が5例, 耐糖能異常が1例, 冠疾患の家族歴を有するものが1例, 高脂血症が2例, 高血圧が1例認められる。初発時の診断としては, 急性心筋梗塞が10例(うち突然死4例), 労作狭心症が4例, 収縮性心外膜炎と診断されたのち剖検により冠動脈狭窄が検出された

もの1例である。これらの冠動脈病変について見ると、左右の冠動脈への選択性はないが、冠動脈の近位部が遠位部に比べて比較的頻繁に傷害されるようである。Brosiusら⁷⁾も、放射線照射後の右冠動脈と左前下行枝では近位部が遠位部よりも50%以上の狭窄を示す頻度が高いと指摘している。本症例では冠動脈狭窄部を組織学的に検討し得なかったが、過去に報告されている放射線照射後の傷害冠動脈の組織所見としては、内膜の線維性増殖と肥厚による冠動脈狭窄と外膜の線維性増殖がしばしば観察されており^{2)5)7)~9)}、粥状変性を伴うものと⁴⁾⁵⁾¹⁰⁾と伴わないもの^{2)7)~9)}がある。また、こうした冠動脈内外膜の線維性肥厚を見ず粥状硬化のみを認める例³⁾もある。

上記の15例では症状初発時の年齢が一般的な冠動脈疾患の発現年齢に比べて若く、しかも冠危険因子が少なく、剖検例では組織学的に冠動脈の内膜と外膜の線維性増殖がしばしば認められており、こうした点から放射線照射と冠動脈硬化との因果関係がこれまで主張されてきた。これに対してStewartとFajardoは以下の点から疑問を投げている⁶⁾。まず第一に、縦隔に放射線照射を受けた患者の中で、冠動脈疾患に陥りしかも冠危険因子のない30才以下の患者がまれにしか見られないこと。第二にHodgkin病患者の縦隔に放射線照射を受けた群と受けない群の間で、冠動脈疾患が原因となった致死率を比較すると両者に有意差がない。つまり、縦隔への放射線照射が冠動脈硬化を助長すると仮定すると、それによる致死率が高まるはずであるが統計的に見てそうではない。第三に動物実験にて、高脂血症の条件下で心臓に放射線を照射すると冠動脈の粥状硬化を起こすが、放射線照射単独では起こし難いという成績があるからである。

しかしこうした反論にもかかわらず、縦隔への放射線照射が冠動脈硬化の誘因と結びつけて考えられる背景には、確かに発現頻度は少ないものの、一般的には冠動脈疾患が極めて少ない30才以下の冠危険因子のない患者にも、放射線照射後に冠動脈疾患が発現しており³⁾⁴⁾¹⁰⁾、放射線照射野以外の

血管には粥状硬化を認めなかったという報告¹⁾があるからである。加えて剖検後に観察された傷害冠動脈の内膜と外膜の線維性増殖と肥厚は、放射線照射後の大動脈に見られる所見¹¹⁾¹²⁾とも一致しており、放射線照射が冠動脈硬化の誘因となる可能性を示唆している。

Brosiusら⁷⁾は、縦隔に放射線照射を受けた16名の若年患者の冠動脈の組織所見について対照患者と比較検討し、放射線を照射された患者では心外膜に接する冠動脈に76%以上の内腔狭窄を認める頻度が高く、中膜での平滑筋細胞の著しい消失と外膜の線維性増殖の頻度も高いことを示し、心臓への放射線照射が冠動脈狭窄を起こし得ることを明示した。しかも、心筋壁の外層にある冠動脈では、放射線を照射した患者の16例中5例に内膜と外膜の線維性増殖と中膜肥厚が認められたが、対照患者には見られなかったとも述べている。

放射線照射後には上述した冠動脈病変の他に、照射部位の違いによって他の動脈(頸動脈¹³⁾、腋窩動脈¹⁴⁾、腸骨動脈¹³⁾)にも狭窄を認めた報告がしばしば見られ、実験的にも放射線照射が犬の腹部大動脈の内膜増殖を引き起こし、動脈硬化を促進することが確められている¹¹⁾¹²⁾。

以上に挙げた幾つかの論拠から、放射線照射が冠動脈硬化とそれに基づく狭窄を誘発し得ることが支持されると考えられる。本症例では冠動脈狭窄の他に、慢性心外膜炎や心外膜の肥厚、大動脈弁の肥厚と硬化、大動脈弁および僧帽弁の逆流、心内膜の線維性肥厚などの放射線照射に続発する種々の所見を合併したことが特徴的であり、類似的報告は過去になく、検出された冠動脈狭窄が放射線照射に起因した可能性が強く示唆された。

本症例で認められた放射線照射後の慢性心外膜炎については過去に幾多の報告があるが、放射線照射に続発した弁の肥厚ないし逆流が生前に観察された報告は数少なく^{15)~20)}、本症例の注目すべき点の一つと考えられる。本症例ではリウマチ熱や感染性心内膜炎の既往はなく、大動脈弁の肥厚と著しい硬化および大動脈弁と僧帽弁の逆流は放射線照射に起因したものと考えられた。過去の報告

例^{15)~20)}でも大動脈弁の逆流ないし狭窄と僧帽弁の逆流が観察されており、組織学的には弁膜の線維性肥厚⁷⁾や石灰化、左室乳頭筋や腱索の内膜増殖が認められ、僧帽弁逆流の起序として乳頭筋と腱索の内膜線維化に伴う乳頭筋機能不全や弁輪周囲の心筋線維化が考えられている⁶⁾¹⁰⁾。

結 語

43才時に縦隔に放射線照射を受け、その4年後から労作狭心症に陥った女性について、放射線照射と冠動脈疾患との因果関係の点から検討した。本症例では狭心症発生時には冠危険因子がなく閉経前であり、冠動脈病変の他にも、放射線照射に続発する慢性心外膜炎と心膜の肥厚、大動脈弁の肥厚と著しい硬化、大動脈弁と僧帽弁の逆流、右室心内膜の線維性肥厚などの諸所見を観察したことから、検出された冠動脈狭窄が放射線照射に起因した可能性が充分にあると考えられた。

謝辞 心筋病理組織所見について御教示頂いた東京女子医科大学心研内科、関口守衛教授と弁膜組織所見について御教示下さった当院病理部門、宮川 明先生に深謝致します。また、ご協力頂いた札幌医科大学第二外科、泉山 修先生に深謝致します。

文 献

- Kopelson G, Herwig KJ: The etiologies of coronary artery disease in cancer patients. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys* 4: 895, 1978.
- Simon EB, et al: Radiation-induced coronary artery disease. *Amer Heart J* 108: 1032, 1984.
- Angelini A, et al: Radiation-induced coronary obstructive atherosclerosis and sudden death in a teenager. *Intern J Cardiol* 9: 371, 1985.
- Rasmussen S, et al: Coronary heart disease —A possible risk in megavoltage therapy? *Acta Med Scand* 203: 237, 1978.
- Leong ASY, et al: Radiation-related coronary artery disease in Hodgkin's disease. *Aust NZ J Med* 9: 423, 1979.
- Stewart JR, Fajardo LF: Radiation-induced heart disease: An update. *Prog Cardiovasc Dis* 27: 173, 1984.
- Brosius FC III, et al: Radiation heart disease. Analysis of 16 young [Aged 15 to 33 years] necropsy patients who received over 3500 rads to the heart. *Amer J Med* 70: 519, 1981.
- Dolinger MR, et al: Myocardial infarction due to postirradiation fibrosis of the coronary arteries. *JAMA* 195: 316, 1966.
- McReynolds RA, et al: Coronary heart disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Amer J Med* 60: 39, 1976.
- Stewart JR, et al: Radiation-induced heart disease. A study of twenty-five patients. *Radiology* 89: 302, 1967.
- Lindsay S, et al: Aortic arteriosclerosis in the dog after localized aortic X-irradiation. *Circ Res* 10: 51, 1962.
- Lindsay S, et al: Aortic arteriosclerosis in the dog after localized aortic irradiation with electrons. *Circ Res* 10: 61, 1962.
- McCready RA, et al: Radiation-induced arterial injuries. *Surgery* 93: 306, 1983.
- Kalman PG, et al: Radiation damage to large arteries. *Can J Surg* 26: 88, 1983.
- Perrault DJ, et al: Echocardiographic abnormalities following cardiac radiation. *J Clin Oncol* 3: 546, 1985.
- Detrano RC, et al: Two-dimensional echocardiographic assessment of radiation-induced valvular heart disease. *Amer Heart J* 107: 584, 1984.
- Shashaty GG: Aortic insufficiency following mediastinal radiation for Hodgkin's disease. *Amer J Med Sci* 287: 46, 1984.
- Morton DL, et al: Management of patients with radiation-induced pericarditis with effusion: A note on the development of aortic regurgitation in two of them. *Chest* 64: 291, 1973.
- Steinberg I: Effusive-constrictive radiation pericarditis. Two cases illustrating value of angiocardiography in diagnosis. *Amer J Cardiol* 19: 434, 1967.
- Cohn KE, et al: Heart disease following radiation. *Medicine* 46: 281, 1967.