

心破裂を合併した，たこつぼ心筋症の剖検症例

田渕 拓也* 徳本 秀哉 日野 立誠
大高 直也 古川 大祐 中城 総一
堀本 拓伸 松坂 英徳 盛重 邦雄

はじめに

たこつぼ心筋症は現在でも病態不明の心筋症であり，後天性で非遺伝的な心筋症に分類されている¹⁾。精神的・身体的ストレスやクモ膜下出血・脳梗塞といった神経疾患，周術期関連など様々な状況下での発症報告があり，交感神経の亢進が背景にあると考えられている。冠動脈の支配域と一致しない広域な壁運動異常を認め，急性心筋梗塞と類似する心電図変化を認めることが多い。慢性期には壁運動異常は正常化することが多いこともあり，予後は良好と考えられてきた。しかし，近年の報告から，心原性ショックの発症率や院内死亡率は，急性冠症候群と有意差はなく，長期予後に関しても総死亡率は年間5.6%と決して予後良好ではないことが分かってきた²⁾。

今回我々は，心破裂のため死亡した，たこつぼ心筋症の1例を経験した。本例は，高齢者，女性，max CPK 高値，ST 上昇の遷延と心破裂リスクの高い症例であった。たこつぼ心筋症の合併症のなかでも心破裂の報告は特に限られており，剖検の報告も少ない。当院の過去の症例の検討とともに，ここに報告する。

症 例

症 例：75 歳 女性

既往歴：冠攣縮性狭心症（64 歳），パーキンソン病（発症時期不明），陳旧性脳梗塞（ラクナ梗塞・基底核），統合失調症（妄想性障害），2 型糖尿病，高血圧，外傷性右下肢多発骨折，両白内障

家族歴：特記事項なし

現病歴：20XX 年 X 月午前 10 時頃より胸痛が出現しかかりつけ医を受診した。心電図で ST 上昇（II，III，aVf 誘導），血液検査で心筋バイオマーカー（CK，CKMB，TnI）の上昇を認めたため急性冠症候群の診断で当院へ緊急搬送となった。

内 服：シルニジピン，ニコランジル，ピオグリタゾン，ビグアナイド，エチゾラム，ミグリトール，グリベンクラミド，アセナピン，ロラゼパム，ビペリデン

入院時現症：身長 159.0 cm，体重 42.5 kg，血圧 133/86 mmHg，脈拍 88/min，呼吸数 18/min，Spo2 99%（室内気），心音：清・心雑音なし，呼吸音：整・副雑音なし，下腿浮腫なし，末梢冷汗なし

入院時検査所見：WBC 133.3×100/μl，Hb 10.4 g/dl，Plt 30.6×10,000/μl，CK 635 U/l，CK-MB 83 U/l，LDH 297 U/l，CRP 0.24 mg/dl，BNP 148.0 Pg/ml，Troponin-I 17.927 ng/ml

胸部 X 線写真（座位，A→P）：CTR 54%，両肺野に浸潤影なし，CP-A：sharp

心電図：洞調律，HR 70 bpm，ST 上昇（II，III，aVf，V4-6），異常 Q 波（II，III，aVf，V4-6）

心エコー：anterior mid~apex にかけて severe

*松山赤十字病院 循環器内科

hypokinesis, 基部収縮は hyperkinesis

LVEF 50%程度 (Teichholz), 明らかな弁膜症なし, LVOT 狭窄なし, 心嚢液なし

入院後経過

急性冠症候群の除外のため, 緊急冠動脈造影検査を行ったが, 左右冠動脈に有意狭窄は認めなかった. 左室造影では, 左室前壁の中央部から心尖部にかけての無収縮と心基部の過収縮を認めたため, 心尖部型たこつば心筋症と診断した. 心臓カテーテル検査にて左室流出路圧較差は認めなかった. 経過中, max

CPK 871 U/L (第2病日), max CK-MB 83 U/L (第1病日) の心筋逸脱酵素上昇, CRP も 4.31 mg/dl (第4病日) まで上昇した. 冠動脈造影検査後も, 心電図でST上昇は徐々に増高, 遷延していた (Fig. 2) が, ベッド上安静で症状は改善した. 収縮期血圧は100-120 mmHg, 拡張期血圧は60-80 mmHg と正常範囲内で経過した.

第5病日, 午前3時半ごろ, 心電図モニターにて心拍数の急上昇 (数分で70→120 bpm の上昇) を認めた後, 突然測定不可となった. 直ちに看護師が確認すると, 患者はベッド外で転倒しており, モニター心電図が患者体表より外れた状態となっていた. 心電図モニター電極の再装着後に, 無脈性電気活動 (PEA: pulseless electrical activity) が明らかとなり, 直ちに心肺蘇生術 (CPR: cardio-plumonyary resuscitation) を開始した. 心臓超音波検査で凝血と思われるやや高輝度の心嚢液貯留を認め, 心破裂と診断した. 心嚢穿刺を施行したが暗赤色の血液が引け, CPR から時間が経過していることを踏まえると動脈血の判定は困難であった. CPR 継続したが蘇生困難であり, 1時間半後死亡を確認した. 原因の正確な特定のため, 家族の了承を得て, 病理解剖を実施した.

病理解剖では, 下壁心尖部寄りに心尖部から基部に向かう長軸方向に 1.5 cm の裂創を確認した. 破

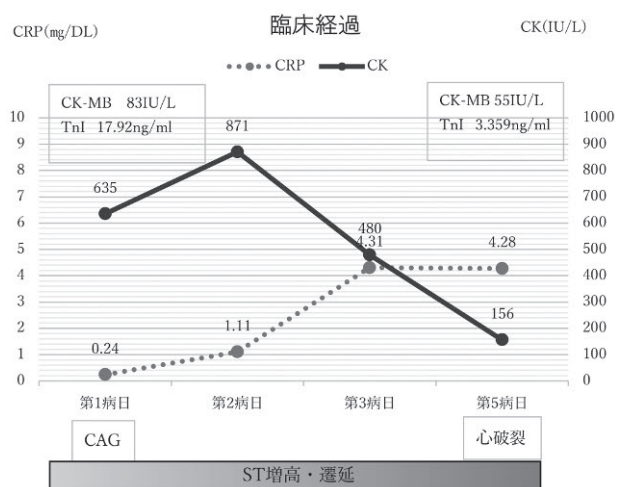


Fig. 1 心筋逸脱酵素と CRP の経過. Max CPK 871 U/L と高値であった.

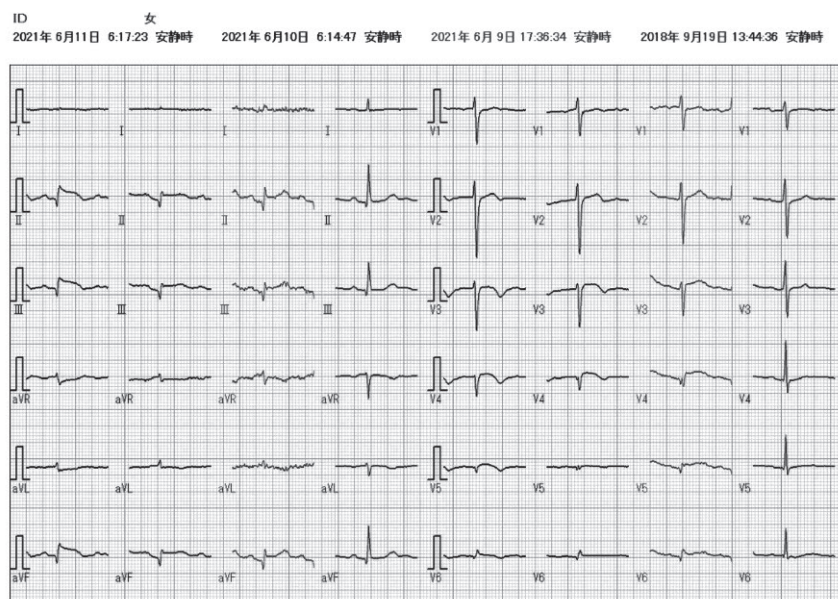


Fig. 2 心電図経過. II III aVf の ST 上昇は持続, むしろ増悪傾向にあった.

裂部位に心筋の波状変化 (wavy pattern) や好酸球性変化, 炎症細胞浸潤, 核の消失を認めた. 同様の変化は左室の破裂部位以外や右室壁にも多巣性に認められたが, 破裂部位周囲に, より顕著に認め(破裂部の) 心基部側の心筋には異常所見を認めなかった. 破裂部位の長軸方向では破裂部位の心尖部側の障害が強く最も菲薄化している部位であり (Fig. 3), 横断面では左室中隔側 (左) が左室自由壁側 (右) と比較し wavy pattern や核消失が目立った (Fig. 4). HBF染色では心筋障害のある場所に壊死を証明することはできなかった. 組織学的にも虚血以外の原因による心筋障害と考えられ, たこつぼ心筋症に矛盾しない所見であった. 他の臓器に関しては, 肺は肺胞内に赤血球を認め, 肺うっ血や肺胞

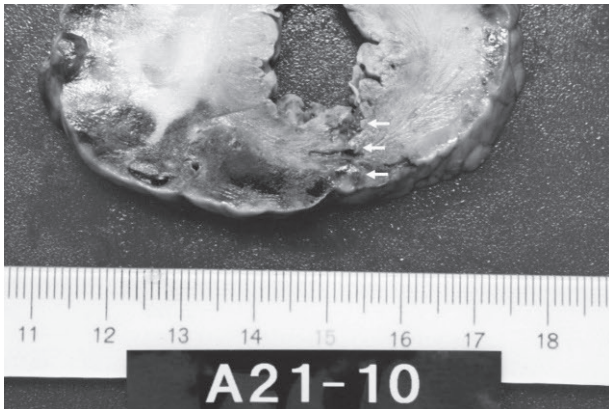


Fig. 3 下壁破裂部位の肉眼的所見. 破裂部位の心尖部側が最も菲薄化していた.

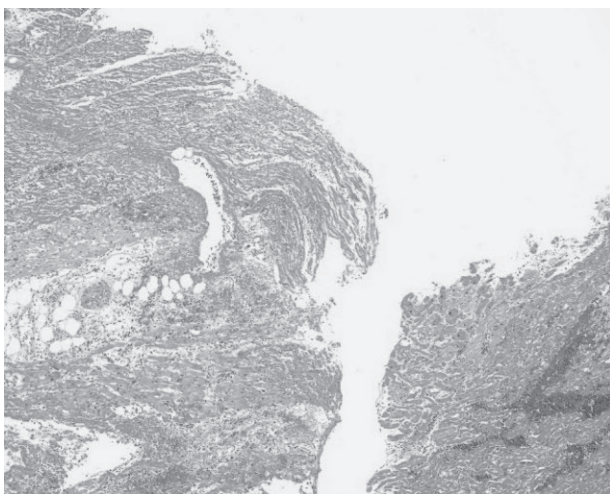


Fig. 4 破裂部位の組織学的所見. 左室中隔側 (左) が左室自由壁側 (右) と比較し wavy pattern が目立ち心筋障害が強かった.

出血を疑う所見であったが, マクロファージによる貪食像はなく, 心タンポナーデや胸骨圧迫の急性変化に矛盾しない所見であった. 他, 肝うっ血を認める以外は今回のイベントに関与する異常所見を認めなかった. 以上の病理所見から, たこつぼ心筋症の急性期心筋障害から心破裂を来し, 心タンポナーデによる閉塞性ショックで死亡したと考えられた.

考 察

2016年の欧州心臓学会による診断基準では, たこつぼ心筋症は左室あるいは右室の一過性局所壁運動異常が単一の冠動脈分布を超えて起こり, 病態を説明しうる冠動脈病変・心筋炎・肥大型心筋症はない, と定義されている²⁾. 原因は不明であり, カテコラミンによる心毒性, 微小血管障害, 冠攣縮, 酸化ストレス障害などが提唱されている. 3~6か月後には壁運動異常が改善していることが多く, 長期的な予後はおおむね良好と考えられてきた. しかし, 2015年に報告された欧州・米国の共同研究では, 心原性ショック発症率・院内死亡率ともに急性冠症候群と有意差はなく³⁾, 急性期リスクに対する認識が改められつつある. 急性期合併症としては心不全, 致死的不整脈, 心尖部血栓, 左室流出路圧較差, 僧帽弁閉鎖不全症, 心室中隔穿孔, 心破裂などが報告されているが²⁾, いずれも確固たる治療方法は確立されていない. 生命予後の改善のためには, 急性期合併症に対して適切な評価・治療を行うことが重要である. 特に心破裂は, 一旦発症すれば, 極めて致死的であり, その予防を考慮した対応が必要である.

急性期合併症の中では急性心不全が12~45%と最も多く, 心破裂に至る例は1%未満である²⁾. Kumarらは心破裂のリスクに関して, 心破裂症例と非心破裂症例を比較検討し報告した. 心破裂群の特徴としては, 女性, 高齢, ST上昇の持続, V5誘導にて陰性T波を認めないこと, 収縮期・拡張期血圧 (およびLV peak収縮期圧) が高いこと, 左室駆出率が保持されていること, 心筋逸脱酵素の上昇, 来院からの日数が短いことが指摘されている⁴⁾. また破裂群では β ブロッカーの使用頻度が少なく, β ブロッカーを使用することで予防できる可

能性が示唆された⁴⁾。

たこつぼ心筋症の剖検の報告は少ない。たこつぼ心筋症例の多くで心筋逸脱酵素の上昇を認めており、心筋障害の存在が容易に想定されるが、その障害度を河合ら⁵⁾が比較検討している。急性心筋梗塞の病理学所見⁶⁾と比較すると、心筋細胞の好酸性染色性亢進、筋収縮帯壊死、壊死、断裂などの所見は共通して確認されたが、所見の領域、変化の時系列において主に違いがみられた。急性心筋梗塞では冠動脈支配域の心筋細胞群が障害され特に心内膜下領域から障害される例が多いのに対して、たこつぼ心筋症では単一細胞単位で障害があり心室にびまん性に障害を認め、心外膜側にも障害が及んでいる例が多かった。また経時的変化として急性心筋梗塞では半日以上経過し核・筋組織の変化を来し好中球が梗塞境界域より浸潤するのに対し、たこつぼ心筋症では数時間で多核好中球が巣状に確認される。たこつぼ心筋症では発症早期に心外膜層まで炎症が及んでいることが推測され、急性期では心破裂の合併に注意しなければならないことを示唆しているのかもしれない。

破裂に至った症例の剖検の報告はさらに少ない。Kumar ら⁴⁾の症例では断裂部位に好酸性染色性が亢進した壊死組織、収縮帯壊死、好中球浸潤を認め、裂け目には心筋線維に梗塞巣がびまん性に散在していた。泉ら⁷⁾の症例では破裂部位に比較的新しい心筋梗塞と核の消失を認めた。Sacha ら⁸⁾の症例では破裂部位周囲に凝固壊死巣と、単核球を伴う収縮帯壊死を認めている。収縮帯壊死は通常、一過性の非灌流期間後の再灌流で生じる心筋障害の特徴的な形態であり⁹⁾、カテコラミンによる心筋障害でも再現されることが指摘されている¹⁰⁾。上記の報告ではいずれもたこつぼ心筋症に共通して確認されている収縮帯壊死に加えて梗塞巣を認めている。心室内圧較差で生まれる壁応力または高アドレナリン状態が虚血を誘発し、長期の持続もしくは不可逆性の変化により壊死を来したことを示唆している⁴⁾。破裂リスクに、収縮期・拡張期血圧が高く、左室駆出率が保たれていることが含まれるのは高い左室内圧による wall stress 増加が心筋障害に関与していることを示唆するものである。

本症例においては、明らかなストレス誘因は確認できなかったが、基礎疾患に統合失調症（妄想性障害）があり精神的ストレスが誘因となった可能性は高い。冠動脈造影で冠動脈疾患を認めなかった点、左室造影で典型的な心尖部型たこつぼ心筋症の所見を認めた点からたこつぼ心筋症と診断した。75歳の高齢女性、max CPK 871 IU/L と高値、入院後から ST 上昇（II, III, aVF）が遷延したことを踏まえると心破裂リスクの比較的高い症例であったが、冠攣縮性狭心症や心不全の増悪を懸念し β ブロッカーは投与していなかった。入院後より下壁誘導（II, III, aVF）の ST 上昇を認めていたことは、破裂部位が下壁心尖部であり、その周囲の心筋障害が強かったことに矛盾しなかった。一方、本症例では、破裂部位に虚血性変化やカテコラミン心毒性による収縮帯壊死、あるいは梗塞巣を認めなかった点がこれまでの報告に一致しなかった。冠攣縮性狭心症に対して血管拡張薬を内服していたことや、パーキンソン病の心臓交感神経末端障害により、壊死や梗塞を引き起こすほどの虚血やカテコラミン心毒性を生じなかった可能性が示唆される。パーキンソン病では前駆体（ドーパミン）の枯渇による循環カテコラミンの減少と心臓レベルのノルアドレナリン作動性ニューロンの喪失がみられる¹⁰⁾。パーキンソン病、およびパーキンソン病の類縁疾患でのたこつぼ心筋症合併例の報告は、わずか2例にとどまり¹¹⁾¹²⁾、たこつぼ心筋症の原因の一つがカテコラミン心毒性である説を有力なものにしている。今回の症例は線条体 DAT 濃度の非対称性低下よりパーキンソン病として診断されていたが、MIBG 心筋シンチグラフィを施行されていないことから心臓交感神経障害の存在は定かではない。Joers の報告¹³⁾によるとパーキンソン病でのノルアドレナリン作動性ニューロンの喪失は個人差があり、時に左室心尖部、下壁、側壁で障害されると述べられている。

虚血性変化やカテコラミン心毒性以外の心破裂の機序に関しても考察した。心破裂の原因の多くは、鈍的外傷による内腔圧上昇と心筋梗塞であり¹⁴⁾、虚血性変化を伴わない場合は前者の可能性が疑われる。今回の症例では、胸骨圧迫（心臓マッサージ）に続発した心破裂の可能性は低い。臨床経過では、

直前の心拍数上昇や高輝度の心嚢液貯留は胸骨圧迫開始前に心破裂により心タンポナーデとなっていたことを示唆している。剖検では心膜腔内の血餅の存在がCPR前に心破裂したことを示唆するとの報告や¹⁵⁾¹⁶⁾、外部からの心臓マッサージに起因する心臓破裂のほとんどすべてが、右心室、耳介、心房などの壁の薄い部分で発生しており、左心室破裂が胸骨圧迫によって生じる可能性は極めて稀であるという報告があり¹⁵⁾、鈍的外力による影響は否定的と考えられる。

以上のことから今回の症例は虚血性変化・カテコラミン毒性による収縮帯壊死・凝固壊死を認めなかった破裂であり、またCPRに合併した破裂は否定的と思われた。本例の病理所見は、最も菲薄化していた部分が破裂していたこと、破裂部位の心基部-心尖部方向および左室中隔側-自由壁側に著しい炎症の差を認めたことが特徴的であった。そのため、菲薄化部分での障害度および壁運動の不連続性が破裂の原因の一つとして考えられる。菲薄化部分も壊死所見を認めていないことから、今回の発症に起因するものか以前にもたこつぼ心筋症を発症したことがあるかは不明だが、たこつぼ心筋症の一連の経過において菲薄化したものと思われる。

当院のたこつぼ心筋症の症例

今回の症例では持続的なST上昇、心筋バイオマーカーの上昇から心筋障害が強かったと考えられる。短期予後・長期予後に関与する心筋障害を予測

するために、最高心筋逸脱酵素値(max CPK値)と心機能(LVEF)の回復への影響を検討した。

当院での過去5年間で冠動脈検査(冠動脈造影・冠動脈CT)が施行されたたこつぼ心筋症と診断された症例は42例であり、退院1ヶ月後に心エコーにより経過観察されていた症例は12例であった。結果、CPK高値は入院時LVEF・退院後1か月後LVEFに有意差を認めなかった。

当院での症例数ではその関連を示すことができなかったが、心筋バイオマーカーの増加と慢性期の壁運動異常残存の関連が報告されている³⁾。たこつぼ心筋症は比較的急速に心機能改善を認めるため良性疾患と思われてきたが、心筋バイオマーカーの高度な上昇を認めた場合は、急性期の合併症に注意する必要がある。経時的な経過観察も重要である。

結 語

今回、破裂部位に壊死性変化を伴わない心筋障害と菲薄化を認めたたこつぼ心筋症の心破裂を経験した。たこつぼ心筋症は、急性期合併症として心破裂を来しうる疾患として認識する必要がある。女性・高齢・ST上昇の持続・心筋バイオマーカーの上昇などを認め、破裂リスクが高いと考えられる症例に対しては、 β ブロッカーの予防投与などを検討してもよいかもしれない。

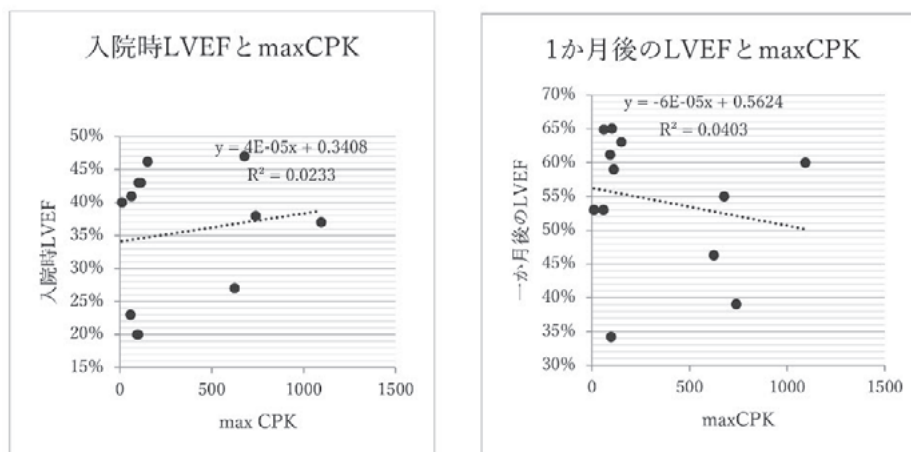


Fig. 5 入院時のmaxCPKと入院時心機能・1か月後心機能の比較。

文 献

- 1) Elliott P. *et al.*: Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* **29**: 270-276, 2008.
- 2) Lyon AR. *et al.*: Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart fail* **18**: 8-27, 2016.
- 3) Templin C. *et al.*: Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* **373**: 929-938, 2015.
- 4) Kumar S. *et al.*: Cardiac Rupture in Takotsubo Cardiomyopathy: A Systematic Review *Circ Cardio* **34**: 672-676, 2011.
- 5) 河合祥雄ほか: たこつぼ心筋症の病理. *心臓* **42**: 431-440, 2010.
- 6) Michaud K. *et al.*: Diagnosis of myocardial infarction at autopsy: AECVP reappraisal in the light of the current clinical classification. *Virchows Archiv.*, **476**: 179-194, 2020.
- 7) Izumi K. *et al.*: A Case of Takotsubo Cardiomyopathy Complicated by Ventricular Septal Perforation. *Circ J.*, **72**: 1540-1543, 2008.
- 8) Sacha J. *et al.*: Left ventricular apical rupture caused by takotsubo cardiomyopathy-comprehensive pathological heart investigation. *Circ J.*, **71**: 982-985, 2007.
- 9) Karch SB, Billingham ME.: Myocardial contraction bands revisited. *Hum. Pathol.*, **17**: 9-13, 1986.
- 10) Nef HM. *et al.*: Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J.*, **28**: 2456-2464, 2007.
- 11) Lazaros G. *et al.*: Takotsubo cardiomyopathy and Parkinson's disease: An exceptionally uncommon clinical duet: *Hellenic J Cardiol.*, **60**: 334-335, 2019.
- 12) Noguchi M, Yamaga K.: A patient with possible dementia with Lewy bodies (DLB) who presented with Takotsubo cardiomyopathy: *Psychiatry Clin Neurosci.*, **64**: 213, 2010.
- 13) Joers V, Emborg ME.: Modeling and imaging cardiac sympathetic neurodegeneration in Parkinson's disease: *Am J Nucl Med Mol Imaging.*, **4**: 125-159, 2014.
- 14) Bin Lva B. *et al.*: Cardiac rupture with intact pericardium: A report of four cases and short review of the literature: *Legal Medicine.*, **40**: 1-4, 2019.
- 15) Takada A. *et al.*: Cardiopulmonary resuscitation does not cause left ventricular rupture of the heart with acute myocardial infarction: a pathological analysis of 77 autopsy cases: *Leg Med.*, **5**: 27-33, 2003.
- 16) M. Klintschar. *et al.*: Massive injury to the heart after attempted active compression-decompression cardiopulmonary resuscitation, *Int. J. Leg. Med.*, **111**: 93-96, 1998.

An autopsy case of left ventricular rupture caused by Takotsubo cardiomyopathy

Takuya TABUCHI*, Syuya TOKUMOTO, Rissei HINO, Naoya OTAKA, Daisuke FURUKAWA,
Soichi NAKASHIRO, Koshin HORIMOTO, Hidenori MATSUSAKA and Kunio MORISHIGE

*Department of Internal Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

Takotsubo cardiomyopathy (TTC), also known as stress cardiomyopathy, is a cardiac syndrome characterized by a transient yet generally reversible regional left ventricular systolic and diastolic dysfunction not caused by atherosclerotic coronary artery disease that is accompanied by symptoms, ECG changes and modest elevation in cardiac biomarkers similar to those of acute coronary syndromes. Short-and long-term prognoses of patients with TTC were initially believed to be favorable; however, recent studies of TTC demonstrated a worse prognosis in terms of mortality. Serious complications of TTC include fatal arrhythmia, mitral regurgitation, ventricular septal perforation, and cardiac rupture, usually occurring in the early phase. We recently experienced a case of sudden death due to rupture of the left ventricular inferior wall in a 75-year-old female with TTC. Autopsy revealed cardiomyocyte injury presenting wavy pattern distribution without necrosis, accompanied by varying degrees of inflammatory cell infiltration at the site of cardiac rupture with wall thinning, which are compatible with TTC. Patients at high risk of cardiac rupture with TTC should be carefully monitored, and beta blockers might be considered for the initial treatment to prevent this fatal complication.