

症例報告

たこつぼ型心筋症を合併した筋萎縮性側索硬化症の剖検例

松山 友美¹⁾⁶⁾ 笹ヶ迫直一¹⁾ 小池 明広²⁾ 松浦 理城³⁾ 古賀 孝臣³⁾
川尻 真知⁴⁾ 大八木保政⁴⁾ 岩城 徹⁵⁾ 吉良 潤一⁴⁾

要旨：症例は63歳の男性である。1998年右手脱力、翌年に左手脱力が出現し、徐々に進行した。2003年首下がり、2004年11月下肢脱力が出現した。臨床的には進行性の下位運動ニューロン症状が主体であった。2005年2月嚥下性肺炎で緊急入院した。入院9日後気管切開、同13日後心電図モニター上ST上昇、特徴的心エコー所見からたこつぼ型心筋症と診断した。循環管理をおこない一旦小康状態になるもふたたび血圧低下し、治療に反応せず入院37日後死亡した。剖検上心筋に梗塞巣はなく、心尖部・心基部のびまん性心筋変性と線維化をみとめたが死因は確定できなかった。神経病理学的には筋萎縮性側索硬化症（ALS）の所見であった。ALSでたこつぼ型心筋症を合併した例のはじめての剖検報告である。

（臨床神経，48：249—254，2008）

Key words：運動ニューロン疾患，筋萎縮性側索硬化症，たこつぼ型心筋症，剖検

はじめに

たこつぼ型心筋症は、急性心筋梗塞に類似した胸部症状および心電図変化を示し、心尖部を中心とした広範な領域での低収縮と心基部の過剰収縮を呈する疾患である。比較的予後は良いとされるが、まれに死亡例も報告されている¹⁾²⁾。近年、日本を中心として症例報告が増えつつある症候群である¹⁾²⁾。神経筋疾患でたこつぼ型心筋症を発症した症例はまれに報告があるが^{2)~8)16)17)}、剖検例の報告はいまだない。私たちは筋萎縮性側索硬化症に合併した、たこつぼ型心筋症のはじめての剖検例を経験した。本症は神経内科医が治療をおこなう上で臨床的に重要な合併症であり、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：63歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：1990年転落し頭部打撲。1991年慢性糸球体腎炎（膜性腎症、非進行性）。1996年高脂血症。2004年11月肺塞栓うたがいに入院加療された。

生活歴：家族歴：特記事項なし。

現病歴：1998年（57歳）ごろより右手脱力、1999年2月ごろより左手の脱力感も出現した。3月ごろより両肩から両上

肢にかけて筋萎縮が進行し、2000年7月に九州大学神経内科に入院した。IgE高値があり、自己免疫機序の関与を考えられて血漿交換、および免疫グロブリン大量療法を施行された。しかし、臨床的改善はみとめられなかった。2002年7月より当科外来で経過観察。2003年11月より首下がりが出現した。2004年4月より嚥下時のむせも出現した。2005年2月下旬に喀痰喀出困難出現し、緊急入院した。

入院時現症：全身生理学的所見：身長158cm、体重48kg、血圧152/80mmHg、脈拍数120/分、整、頻呼吸でSpO₂91%（酸素10l/minをマスクで投与時）、体温36.7℃、胸部聴診にて心音正常、湿性ラ音を聴取、腹部異常なし。

神経学的所見：意識清明、見当識正常、項部硬直なし。脳神経系では対光反射正常、両眼球運動正常、構音障害なし。軽度の嚥下障害、舌の萎縮と線維束性収縮をみとめた。運動系は、頸部屈筋群伸筋群ともに中等度の筋力低下。四肢は不随意運動なく、筋トームスは上肢低下、下肢正常。両上肢はびまん性の筋萎縮をみとめ、高度の筋力低下あり。下肢は筋萎縮はめだたなかったが、中等度の筋力低下をみとめた。協調運動は筋力低下のため評価できず。下顎反射消失、深部腱反射は上肢では消失、下肢では軽度亢進していた。病的反射陰性。感覚系は、表在感覚、関節位置覚、振動覚とも障害なし。膀胱直腸障害なし。

入院後の臨床経過：入院時の低酸素血症は喀痰吸引にて改善した。喀痰吸引後の血液ガス（酸素10l/minをマスクで投与

¹⁾ 国立病院機構 福岡東医療センター神経内科〔〒811-3195 福岡県古賀市千鳥1丁目1-1〕

²⁾ 同 循環器科

³⁾ 九州大学医学研究院 病理病態学〔〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1〕

⁴⁾ 同 神経内科

⁵⁾ 同 神経病理学分野

⁶⁾ 現 国家公務員共済組合連合会 浜の町病院神経内科〔〒810-8539 福岡市中央区舞鶴3丁目5-27〕

（受付日：2006年10月31日）

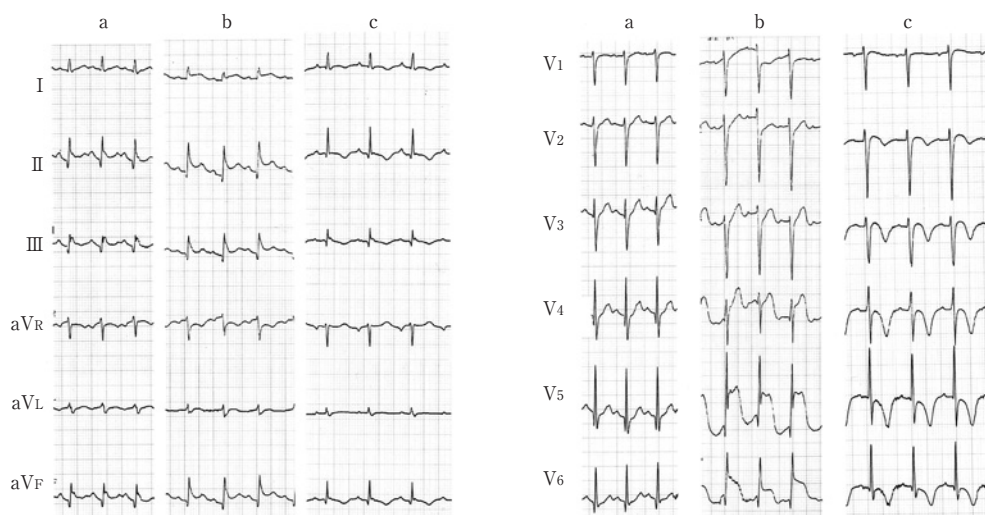


Fig. 1 An electrocardiogram (a) shows sinus tachycardia when he was first admitted to the hospital in February 2005. Marked ST elevation is seen in the I, II, III, aVf and especially in the V3-V6 leads 2 weeks later (b). Sixteen days after the onset of ampulla cardiomyopathy, the T-waves became inverted in these leads. However, no abnormal Q waves were seen (c).

時)は、pH 7.33, PaCO₂ 51.0mmHg, PaO₂ 90.3mmHg, BE-0.3mmol/l. 心電図 (Fig. 1a) は洞性頻脈のみで、心エコー上も著変なし。入院翌日に 38.2°C まで熱発。採血にて白血球 19,600/ μ l, CRP 23.01mg/dl と高値であり、胸部 CT 上両肺下葉に浸潤陰影と少量の胸水をみとめ、嚥下性肺炎が考えられた。肺塞栓の再発は、CT 上肺動脈影の欠損がなく否定的であった。嚥下性肺炎に対して抗生剤投与を開始した。一旦改善をみとめるも肺炎は再増悪、培養にて MRSA 検出。入院 8 日後に喀痰貯留から SpO₂ が一時 50% 以下まで低下した。そのため気道確保目的で入院 9 日後に気管切開を施行。入院 13 日後の夕刻に心電図モニター上で ST-T 上昇がみとめられた。患者の自覚症状は乏しかったが、12 誘導心電図 (Fig. 1 b) では、I, II, III, aVf, V₃~V₆ 誘導で著明な ST-T 上昇をみとめた。CPK-MB 30U/l (基準値: <25U/l) と軽度上昇し、心臓型脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) 陽性、トロポニン T 陽性であった。心エコーでは左室心尖部を中心とした広範囲の低収縮と、心基部の過剰収縮をみとめ (Fig. 2a)、たこつぼ型心筋症に特徴的な所見であった。患者の全身状態から緊急心臓カテーテル検査は施行できなかったが、急性期心筋梗塞を鑑別に考えながら、ヘパリン、利尿剤、昇圧剤の投与を開始した。約 2 週間後の心エコー (Fig. 2b) では心尖部を中心とした左室壁運動の改善がみられており、心電図上 (Fig. 1c) 胸部誘導を中心とした広範囲の深い T 波の陰転化をみとめ、たこつぼ型心筋症の経過に矛盾しないものであった。以後小康状態であったが入院 36 日後より明らかな原因なく突然の血圧低下、尿量減少をみとめ、治療に反応せず翌日に永眠した。家族の許可をえて死後 3 時間で病理解剖をおこなった。

病理所見：

肺：両肺には肺胞の器質化と異物巨細胞をみとめ、陳旧性の気管支肺炎の像と考えられた。肺梗塞巣は肉眼的にも組織

学的にもみとめなかった。

心臓：漿液性心嚢水 230ml が貯留。冠動脈の閉塞や狭窄および心筋梗塞巣はみとめなかった。心尖部および心基部での組織学的所見では、心内膜側、心外膜側ともに心筋細胞の脱落と間質の線維化が広範囲にみとめられた (Fig. 3)。組織学的変化は心尖部と心基部とでほとんど同じであった。

神経系：脳重量は 1,300g で肉眼的所見では異常はみられず、中心前回の変縮もみとめなかった。

脳幹では舌下神経核の神経細胞脱落があり、残存した神経細胞に Bunina 小体 (Fig. 4a) がみられた。Ubiquitin 染色にて舌下神経核の神経細胞において糸くず様封入体 (skein-like inclusion) が検出された (Fig. 4b)。内包後脚や延髄錐体には変性所見をみとめなかった。

脊髄標本の都合上、頸髄での検討はおこなえず胸髄でのみ検討をおこなった。胸髄では前角の神経細胞の変性をみとめ、リポフスチンが蓄積した pigmented neuron および axonal spheroid がみられた。Luxor-Fast-Blue 染色では外側皮質脊髄路の淡明化は明らかでなかったが (Fig. 4c)、抗 CD68 抗体をもちいた免疫染色で、胸髄側索の皮質脊髄路をふくむ白質に陽性反応がみられ、皮質脊髄路の変性にともなうマクロファージの浸潤 (Fig. 4d) が示唆された。頸髄は直接しらべる事ができなかったが、頸髄支配の胸骨甲状筋に小径角化筋線維の集簇をみとめ、頸髄前角細胞の変性があるものと判断された。

以上、Bunina 小体、skein-like inclusions の存在、胸髄側索の抗 CD68 免疫染色陽性反応から神経病理学的に筋萎縮性側索硬化症と診断した。

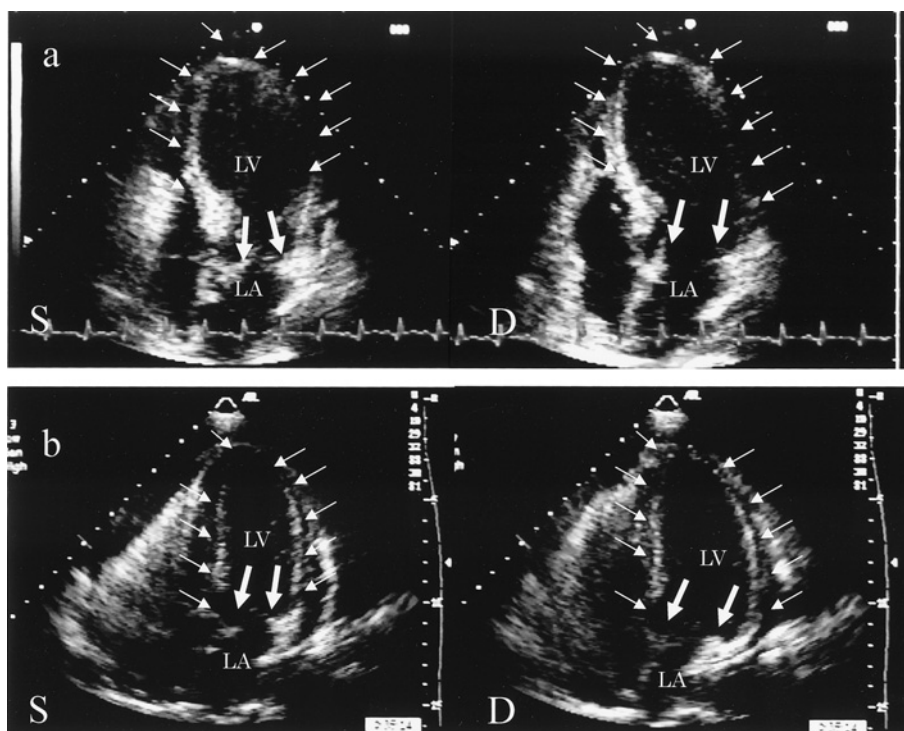


Fig. 2 Echocardiography was performed at the onset of ampulla cardiomyopathy (a) and 2 weeks after the treatment (b).

S: systolic phase D: diastolic phase. LV: left ventricle LA: left atrium

a: Note the diffuse hypokinesia of the left ventricle (small arrows) except in the basal portion (large arrows). The ejection fraction was 29% at this time.

b: Wall motion of the left ventricle improved 2 weeks later. At this time, the ejection fraction was 73%.

考 察

本症例は臨床的に進行性の下位運動ニューロン症状を呈し、気管切開術を契機にたこつぼ型心筋症を発症した筋萎縮性側索硬化症(ALS)の1例である。神経筋疾患に合併したたこつぼ型心筋症としては初の剖検報告である。

たこつぼ型心筋症は一般に予後良好であるため、剖検報告はきわめて少ない。剖検報告例は私たちが文献的に確認できたのは5例のみであった^{9)~13)}。劇症心筋炎うたがいの83歳女性症例では発症直後の心筋生検では変性壊死、細胞浸潤があったが5日後に死亡し、剖検所見では心臓は浮腫状、軟と記載されている⁹⁾。吸収不良症候群の77歳の女性症例では発症11日後に死亡し、剖検では冠状動脈狭窄なく心筋壊死はなかった¹⁰⁾。とくに基礎疾患のない84歳の女性症例では発症4日後に死亡し、左室前壁に亀裂が確認されている¹¹⁾。Hodgkin病の中樞神経浸潤をきたした66歳女性症例では、肺動脈塞栓によるショック治療のためのepinephrine静注直後に発症し、3日後に死亡した。剖検で組織学的に散在性の巣状線維化、変性、場所により好中球浸潤をみとめている¹²⁾。肺炎で加療中の慢性関節リウマチの81歳女性症例は、発症1日後に死

亡し、剖検上心筋組織に心筋壊死、収縮帯壊死がみられ、炎症細胞浸潤などはみとめられなかった¹³⁾。今回私たちが報告した症例はたこつぼ型心筋症発症25日目の剖検所見であり、組織学的に心尖部、心基部とも心内外膜側にわたってびまん性の心筋変性、線維化を示していた。

一方、たこつぼ型心筋症11例の心筋生検所見をまとめた河合の報告¹⁴⁾では、初期には多形核白血球をふくむ細胞浸潤、心筋脱落、10日を過ぎると巣状の線維化がみられると報告されている。私たちの報告例は、この線維化の時期に相当するものと考えられた。

たこつぼ型心筋症の原因としてカテコラミン毒性、冠動脈攣縮による気絶心筋、心臓交感神経の過剰活動などがいわれているが、いまだに確定されたものはない¹⁴⁾。実験的カテコラミン心筋症¹⁵⁾の示す経時的変化とたこつぼ型心筋症の病理組織所見の経時的変化とが非常に似ているため、カテコラミン毒性を原因と考察する報告が多い。一般に運動ニューロン疾患では自律神経系は障害されないとされてきたが、近年血行力学的検討による交感神経機能亢進、血中ノルアドレナリンの異常高値、血圧の著明な日内変動など、さまざまな自律神経異常の報告がみられている¹⁶⁾。本症例も入院中の肺炎が小康状態で、脱水もなく精神的にも落ち着いていた時も頻脈傾

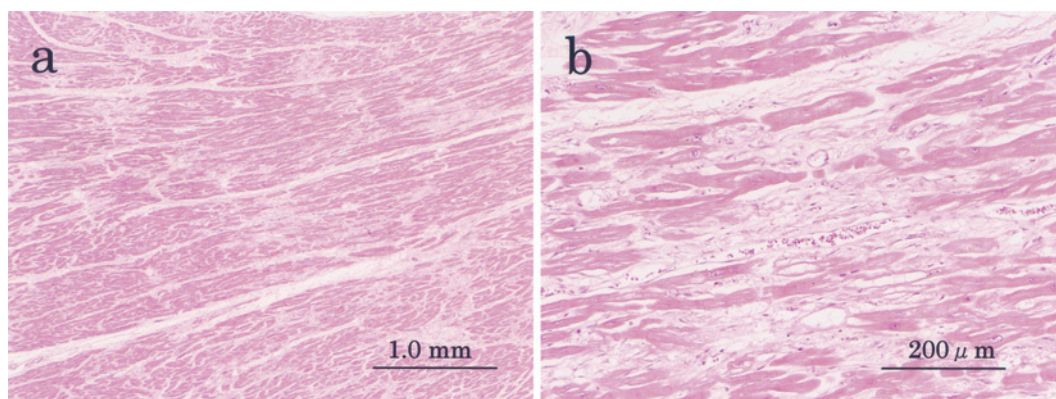


Fig. 3 Pathological findings of the heart.

- a: The apical portion of the endocardium side of the heart shows scattered fibrotic foci in the myocardium (Hematoxylin-eosin stain).
 b: Vacuolar degeneration and patchy interstitial fibrosis are also seen in the myocardium (Hematoxylin-eosin stain).

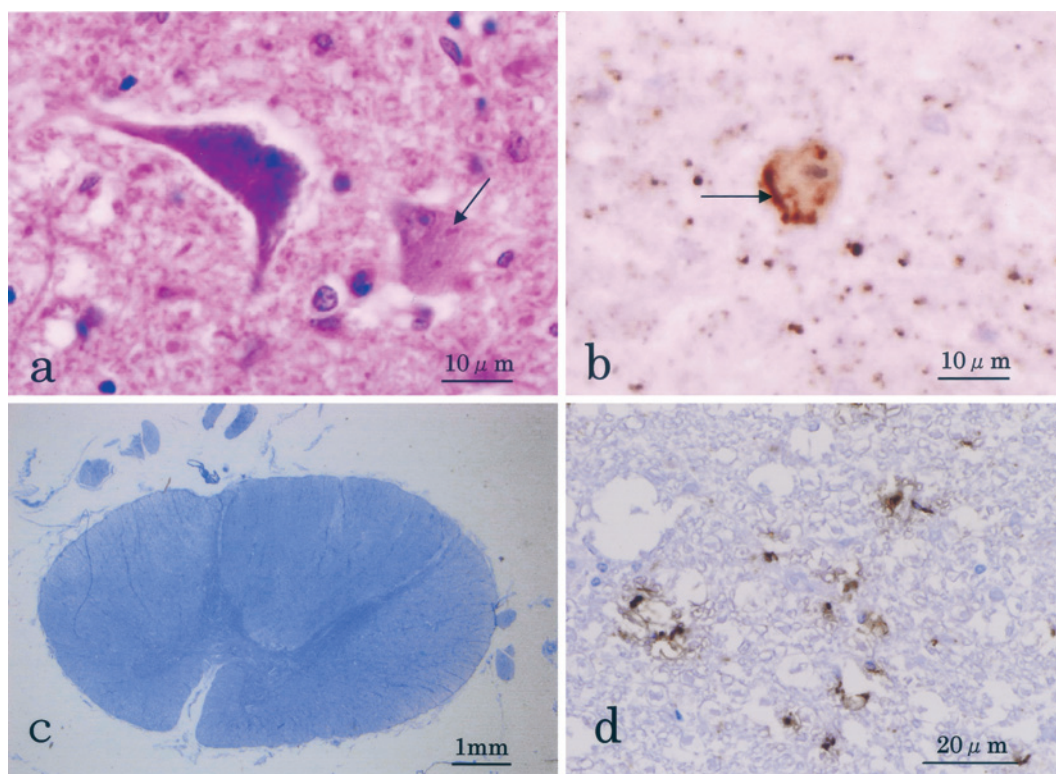


Fig. 4 Pathological findings of the brain and spinal cord.

- a: In the hypoglossal nuclei of the medulla oblongata, the neuronal cells decreased in number. The remaining neuron has a Bunina body (arrow) (Hematoxylin-eosin stain).
 b: Ubiquitin-immunostaining shows skein-like inclusions (arrow) in the cell body of the hypoglossal nuclei.
 c: A transverse section of the thoracic spinal cord at Th1 level shows no apparent loss of myelin in the lateral corticospinal tracts and posterior columns (Klüver-Barrera stain).
 d: mild macrophage permeation in the corticospinal tract of the thoracic spinal cord is demonstrated by CD68 immunostaining.

向であったことは、交感神経機能亢進状態で高カテコラミン血症であった可能性を示唆している。これに気管切開というストレスが加わって血中に大量に放出された高濃度カテコラミン毒性、および心臓交感神経系が過剰に興奮した結果たこつば状の壁運動異常をきたしていたのではないかと推測される。たこつば状の特徴的形態異常を示す機序として、心筋におけるカテコラミン受容体の分布が、心基部にくらべ心尖部に多く存在していることによると説明されている¹⁷⁾。

本症例は臨床的には下位運動ニューロン症状のみで錐体路症状を欠いた。病理検査では錐体路の変性を示すことに苦心したが、最終的に皮質脊髄路の変性を高感度に検出できる抗CD68抗体をもちいた免疫染色にて¹⁸⁾、胸髄側索に抗CD68抗体で軽度ながら陽性反応がみられ、皮質脊髄路の変性があると判断できた。最終的な神経病理診断は筋萎縮性側索硬化症とした。

たこつば型心筋症を合併した神経疾患の報告例には、脳梗塞やクモ膜下出血などの脳血管障害⁴⁾⁵⁾、重症筋無力症⁶⁾、筋萎縮性側索硬化症²⁾⁷⁾⁸⁾、てんかん¹⁹⁾、ギラン・バレー症候群³⁾および筋強直性ジストロフィー²⁰⁾がある。脳梗塞急性期⁴⁾では脳梗塞というストレスが、重症筋無力症⁶⁾ではクリーゼの際の呼吸困難に対する強い不安および気管挿管、血液浄化療法などがたこつば型心筋症を誘発した可能性があると考えられている^{4)~6)}。筋萎縮性側索硬化症²⁾⁷⁾²¹⁾では、3例のたこつば型心筋症の症例報告がなされている。1例は長期間人工呼吸器装着中に誘発²⁾、他の1例は呼吸不全と人工呼吸器療法導入前後の精神的ストレスが誘引⁷⁾、もう1例は外科手術後の喀痰排出困難時に発症⁸⁾している。

このように神経疾患では本症例のように経過中に気管切開、胃瘻造設、人工呼吸器装着など身体的・精神的ストレスにさらされるばあが多く、とくに筋萎縮性側索硬化症では自律神経障害として交感神経機能亢進が指摘されていることよりたこつば型心筋症がおりえ、さらにまれであるが死亡にいたることもある。これらの疾患の治療に当たる神経内科医としても、たこつば型心筋症のことを念頭に置き、注意深い観察と適切な治療が必要と思われた。

なお本症例の要旨は第173回日本神経学会九州地方会で報告した。

文 献

- 1) 栗栖 智, 佐藤 光: 内科—100年のあゆみ (循環器). II. 日本人の貢献. たこつば型心筋障害. 日本内科学会雑誌 2002; 91: 849—852
- 2) 三谷真紀, 舟川 格, 陣内研二: 長期間人工呼吸器装着中に“たこつば型心筋症”を併発した筋萎縮性側索硬化症の1例. 臨床神経 2005; 45: 740—743
- 3) Iga K, Himura Y, Izumi C, et al: Reversible left ventricular dysfunction associated with Guillain-Barre syndrome—an expression of catecholamine cardiotoxicity? —. Jpn Circ J 1995; 59: 236—240
- 4) 中村明浩, 浅野雅之, 片桐克則ら: 脳梗塞を契機に発症した, いわゆる‘たこつば型’左室壁運動異常の1例. 心臓 2003; 35: 509—515
- 5) 増田 卓, 佐藤清貴, 和泉 徹: クモ膜下出血でみられる心筋障害. 心臓 1998; 30: 21—34
- 6) 荒井元美, 浮海洋史, 宮田晴夫: 血液浄化療法中に“たこつば型心筋症”を発症した筋無力症クリーゼ. 臨床神経 2004; 44: 207—210
- 7) 小林芳人, 森谷真之, 高橋 洋ら: 筋萎縮性側索硬化症(ALS)において, 人口呼吸器療法導入前後のまれであるが注意すべき合併症に「たこつば心筋症(た症)」と「上腸間膜動脈症候群による門脈ガス血症(ガ症)」がある(会). 臨床神経 2002; 42: 398
- 8) 高山尚美, 岩瀬良範, 大津 敏ら: 術後に“たこつば型心筋症”と診断された筋萎縮性側索硬化症患者の1症例. 麻酔 2004; 53: 403—406
- 9) 小谷暢啓, 菅森 峰, 国澤良嗣ら: たこつば型の劇症型心筋炎を呈した一症例(会). Jpn Circ J 2000; 64 (S2): 826
- 10) 常岡武史, 霜野良一, 岩橋正典ら: 吸収不良症候群の経過中に心筋梗塞様心電図を呈した一剖検例(会). Jpn Circ J 1994; 58 (S2): 651
- 11) 平田剛秀, 阪本健三, 山田浩之ら: 心破裂を来したタコツボ様左室壁運動異常を呈する stunned myocardium の1例(会). Jpn Circ J 1999; 63 (S2): 760
- 12) 安斎 均, 小宮山伸之, 木下訓光ら: Stunned myocardium がカテコラミンによる急性心筋障害によって生じ, その病理所見を確認しえた1例. 呼と循 1996; 44: 199—204
- 13) 河田正仁, 岡田敏男, 清水雅俊ら: 重症肺炎後に原因不明の心機能低下をきたして死亡した1剖検例. 心臓 1999; 31: 337—343
- 14) 河合祥雄: たこつば型心筋障害, またはたこつば(Ampulla or Amphora)心筋症. 本邦学会報告例の検討. 呼吸と循環 2000; 48: 1237—1248
- 15) 河合祥雄, 橋本敬祐: カテコラミン心筋炎(アテローム性冠状動脈狭窄). 日本臨床 1980; 38 (秋期増刊号): 3680—3685
- 16) 市原典子, 出口一志, 藤井正吾ら: 人工呼吸器装着時に著明な血圧低下を来した筋萎縮性側索硬化症の1例. 臨床神経 2000; 40: 906—910
- 17) 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ば型心筋症を呈した1例. 脳卒中 2006; 28: 297—300
- 18) Ince PG, Evans J, Knopp M, et al: Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. Neurology 2003; 60: 1252—1258
- 19) Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al: Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myo-

- cardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 11—18
- 20) 原 樹里, 紀平為子, 廣西昌也ら : 心エコー上たこつぼ型
心筋症の所見を呈した筋強直性ジストロフィーの1例.
脳と神経 2002 ; 54 : 719—722
- 21) Shimizu T, Hayashi H, Kato S, et al: Circulatory collapse
and sudden death in respirator-dependent amyotrophic
lateral sclerosis. J Neurol Sci 1994; 124: 45—55

Abstract

An autopsy case of amyotrophic lateral sclerosis with ampulla cardiomyopathy

Yumi Matsuyama M.D.^{1,6)}, Naokazu Sasagasako M.D.¹⁾, Akihiro Koike M.D.²⁾,
Masashiro Matsuura M.D.³⁾, Takaomi Koga M.D.³⁾, Masakazu Kawajiri M.D.⁴⁾,
Yasumasa Ohyagi M.D.⁴⁾, Toru Iwaki M.D.⁴⁾ and Jun-ichi Kira M.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukuoka Higashi Medical Center

²⁾Department of Cardiology, Fukuoka Higashi Medical Center

³⁾Department of Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

⁴⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

⁵⁾Department of Neuropathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

⁶⁾Department of Neurology, Hamanomachi hospital

We herein report an autopsy case of a 63-year-old man with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) who developed “ampulla cardiomyopathy.” At the age of 56, he noticed a progressive weakness in his right upper extremity. One year later, a progressive weakness of the left upper extremity began. Dropped head and progressive weakness of the lower extremities emerged at the ages of 61 and 62, respectively. Intravenous immunoglobulin and plasma-exchange therapies did not improve his weakness. At the age of 63, one month before his death, he was hospitalized due to aspiration pneumonia. A tracheostomy was performed to secure his airway. Four days after the operation, an ST elevation of his electrocardiogram was incidentally found on the ECG monitor. An echocardiogram revealed diffuse hypokinesia of the wall of the left ventricle except in the basal portion, which is the typical finding of “ampulla cardiomyopathy.” Wall motion of the left ventricle improved and his circulatory condition was stabilized after treatment, but his condition thereafter worsened again and he died 3 weeks later. An autopsy examination revealed diffuse fibrosis and degeneration of the cardiomyofibers. Neuropathological examination revealed neuronal cell loss, Bunina bodies and skein-like inclusions in the hypoglossal nuclei. In the thoracic spinal cord, degenerated anterior horn cells were seen and macrophage permeation in the corticospinal tract were shown by CD68 immunostaining. Therefore, the final neuropathological diagnosis was ALS. This report is the first autopsy case of ALS complicated with “ampulla cardiomyopathy.”

(Clin Neurol, 48: 249—254, 2008)

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, ampulla cardiomyopathy, autopsy