

血小板輸血中に発症したたこつぼ型心筋症

山之内 純¹⁾²⁾ 川野 広大²⁾ 秋田 誠²⁾ 岡本 康二²⁾ 土居 靖和²⁾
竹中 克斗¹⁾ 羽藤 高明²⁾

症例は85歳、男性。非ホジキンリンパ腫の化学療法後の血小板減少症に対して血小板輸血を行ったところ、輸血開始20分後に喘鳴と呼吸困難が出現した。心エコーでEF 27.3%と高度の心機能低下を認め、心基部の壁運動は正常に保たれているものの心尖部の壁運動が高度に低下していたことから、たこつぼ型心筋症と診断した。利尿薬等で加療を行い、症状は改善し、心エコー所見も正常化した。たこつぼ型心筋症は交感神経を介する何らかのストレスを誘因とし、突然、一過性の心機能障害を呈する病態である。本症例は血小板輸血後のアレルギー反応がストレスとなつて、たこつぼ型心筋症を起こし、心不全症状が出現したのではないかと考えられた。輸血後に心不全を呈する疾患としてTACO(輸血関連循環負荷)が知られているが、本例はTACOの診断基準も満たしていた。TACOと診断されている症例の中にたこつぼ型心筋症の症例も含まれている可能性があり、またTACOの病態にたこつぼ型心筋症が関与している可能性も考えられ、多数例での解析が輸血後心不全の病態の解明に必要と思われる。

キーワード：たこつぼ型心筋症、TACO(輸血関連循環負荷)、非ホジキンリンパ腫

はじめに

たこつぼ型心筋症は精神的・肉体的ストレスを誘因として一過性の心機能障害を呈する疾患で、突然の胸痛、呼吸困難で発症し、左室造影や心エコーで特徴的な心機能低下所見がみられるが、これらは短期間で正常化する比較的予後良好な疾患である¹⁾。本症は1990年に本邦で初めて報告され、発作時の左室造影所見がたこつぼに類似することから「たこつぼ型心筋症」と命名された²⁾。海外ではTakotsubo cardiomyopathyあるいはstress-induced cardiomyopathyと呼ばれており、基礎疾患に伴うストレスや化学療法³⁾、手術⁴⁾などの治療や検査によるストレス、地震などの災害ストレス⁵⁾⁶⁾に関連した発症の報告が比較的多くなされている。

たこつぼ型心筋症が輸血ストレスと関連して発症したと考えられる症例がこれまでに数例報告されており、いずれも輸血後に呼吸困難を呈して心機能の低下がみられている^{7)~9)}。輸血後に呼吸困難・心不全を呈する病態としてTACO(transfusion-associated circulatory overload, 輸血関連循環負荷)¹⁰⁾が知られているが、これら両疾患の関連について言及した報告はこれまでにない。

今回、私達は血小板輸血後に心不全を呈し、たこつぼ型心筋症と診断した症例を経験した。本症例はTACO

の診断ガイドラインの必須項目も全て満たしていたことからTACOとたこつぼ型心筋症の病態の関連性についての考察を加えて報告する。

症 例

症例は85歳、男性。既往歴として、73歳時に特発性血小板減少性紫斑病と狭心症があり、摘脾と冠動脈バイパス術を受けている。200X年3月、全身のリンパ節腫脹があり、当院を受診した。頸部リンパ節生検を行い、非ホジキンリンパ腫(DLBCL: diffuse large B cell lymphoma)と診断した。R-CHOP療法(R: Rituximab, C: Cyclophosphamide, H: Doxorubicin, O: Vincristine, P: Prednisolone)を6コース施行し、寛解となった。アントラサイクリン系抗がん剤の積算量は240mg/m²であった。翌年9月、前胸部に腫瘤が出現。腫瘤生検の結果、DLBCLの再発と診断した。化学療法前の胸部X線、心電図、心エコー(図1)では、胸部X線: CTR 48.4%であり、肺野に異常所見を認めず、心エコー: 壁運動に異常は認めず、EF 72.5%、心電図: 61bpm、正常洞調律、ST-T変化なし、QT/QTc 440/444と異常を認めなかった。10月より救済化学療法としてR-GDP療法(R: Rituximab, G: Gemcitabine, D: Dexamethasone, P: Cisplatin)を開始し、1週間で腫瘤は触知し

1) 愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学

2) 愛媛大学医学部附属病院輸血・細胞治療部

[受付日: 2019年12月5日, 受理日: 2020年1月25日]

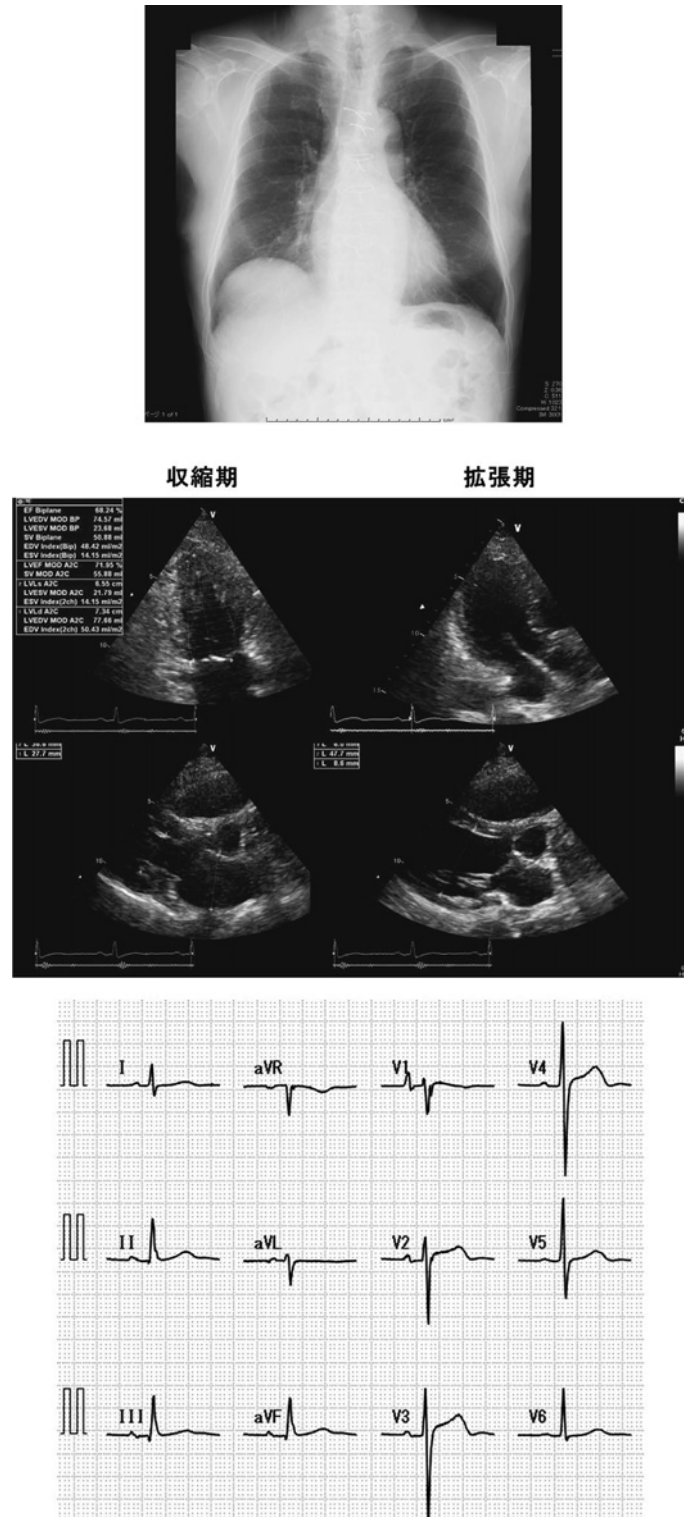


図1 発作1カ月前の胸部X線, 心エコー, 心電図
 胸部X線: CTR 48.4%であり, 肺野に異常所見を認めない. 心エコー: 壁運動に異常は認めず, EF 72.5%. 心電図: 61bpm, 正常洞調律, ST-T 変化なし, QT/QTc 440/444.

なくなった. 化学療法後の骨髄抑制期に血小板輸血を施行したところ, 輸血開始20分後に喘鳴, 胸痛, 呼吸困難, 頻脈 (155/分), 低酸素血症 (SpO_2 78%) が出現

した. 血圧は 136/99mmHg であり, 輸血前 (127/70 mmHg) と比べて少し上昇していた. 胸部X線 (図2) では心陰影の拡大 (CTR 56.7%) と両側肺門のうっ血像

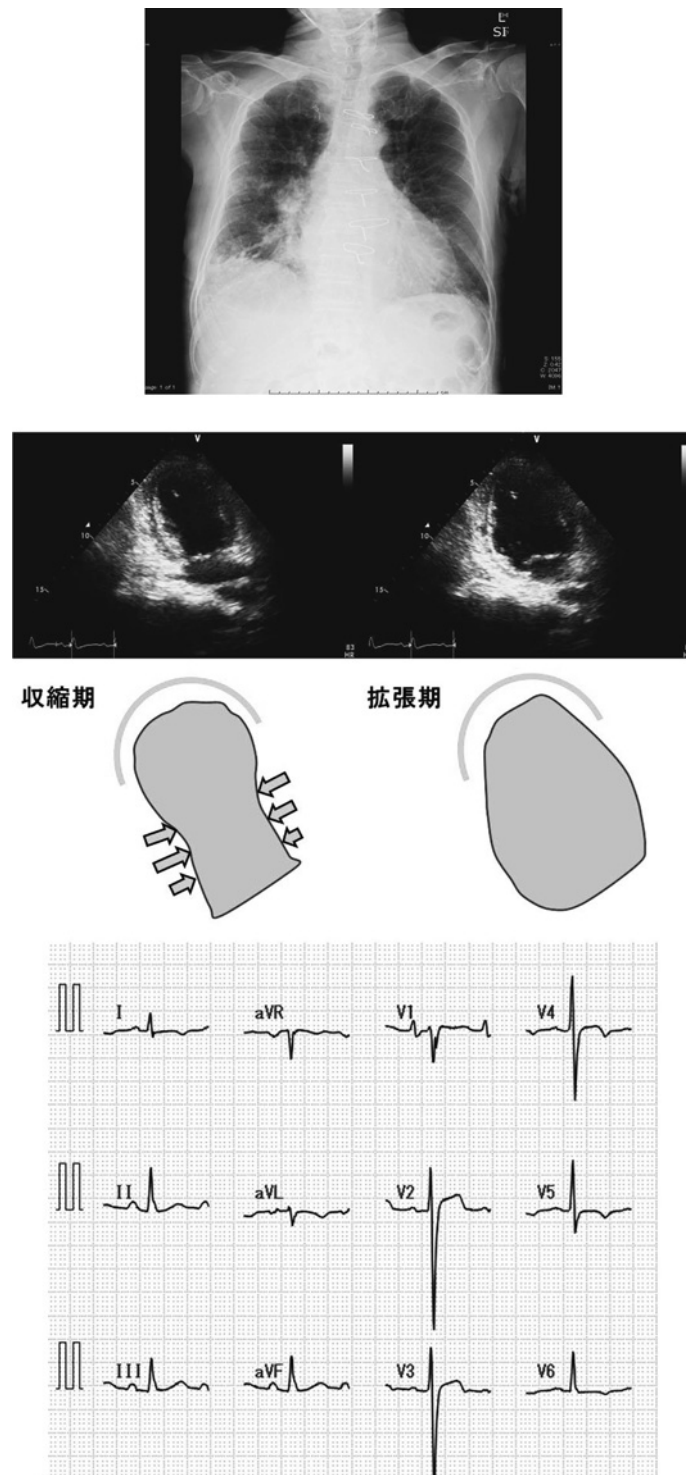


図2 発作時の胸部X線, 心エコー, 心電図
 胸部X線: CTR 56.7%であり, 両側肺門のうっ血像を認める. 心エコー: 心基部の壁運動は保たれているものの心基部以外は壁運動の低下を認め, EF 27.3%. 心電図: 97bpm, V2-3誘導でSTの上昇とV4-6誘導で陰性T波を認める.

を認めた. 心電図(図2)では, V2-3誘導でSTの上昇とV4-6誘導で陰性T波を認め, 心エコー(図2)では, 心基部の壁運動は正常に保たれているものの心基部以外の壁運動は高度に低下し, EF (ejection fraction) は

27.3%まで低下していた. BNP (brain natriuretic peptide) は 74.4pg/ml (正常値: <18.4pg/ml) と軽度増加し, トロポニンIは 671.9pg/ml (正常値: <26.2pg/ml) と高値を示していたが, CPK (creatin phosphok-

表1 たこつぼ型心筋症が輸血と関連して発症したと考えられる症例

	Omer WP ⁷⁾	Zhou JQ ⁸⁾	高橋 ⁹⁾	本症例
年齢・性別	82歳, 女性	48歳, 女性	77歳, 男性	85歳, 男性
製剤	赤血球	血小板	赤血球	血小板
呼吸困難	あり	あり	不明	あり
血圧 (mmHg)	180/95	118/73	223/139	136/99
脈拍 (/分)	120	138	117	155
SpO ₂ (%)	90	80	92	78
胸部 Xp	肺うっ血像	肺うっ血像	肺野透過性↓	肺うっ血像
心電図	ST ↑ in V1-5	ST 変化なし	ST ↑ in V3-4 陰性 T 波	ST ↓ in V2-3 陰性 T 波 in V4-6
EF (%)	25	30	30	27.3
アレルギー	なし	あり	あり	あり

inase) は 39U/l (正常値: 45~226U/l) と増加していなかった。トロポニン I は高値を示したが、その他の所見から急性心筋梗塞は否定し、特徴的な心エコー所見からたこつぼ型心筋症と診断した。濃厚血小板製剤は 20 分間しか投与されておらず、投与量は 25ml と推定される。その上、その日、輸血前の輸液量は抗生剤を投与した生理食塩水 100ml のみであり、輸液過負荷であったとは考えず、治療については、当初、発作時の喘鳴と呼吸不全から血小板輸血に対するアレルギー反応と考え、ヒドロコルチゾン投与した。しかし、胸部 X 線でうっ血性心不全の所見を認めたことから、利尿薬等で加療を行ったところ、症状は速やかに改善した。1 週間後の胸部 X 線では、CTR 44.6% と心拡大は改善し、肺門部のうっ血像は消失した。心エコーでは、壁運動の異常は消失しており、EF は 74.3% と正常化していた。心電図では、67bpm、正常洞調律、ST-T 変化なし、QT/QTc 418/434 と異常を認めなかった。

考 察

私達は血小板輸血後にたこつぼ型心筋症を発症した症例を経験した。たこつぼ型心筋症は主に心尖部付近に限局した一過性の無収縮領域を認め、胸痛や呼吸困難を呈する疾患である。本症例は、心エコーで心基部の壁運動は正常に保たれているものの心尖部の壁運動は高度に低下していたことから、左室が「たこつぼ」に類似する形態を呈していた。たこつぼ型心筋症の診断には Takotsubo Cardiomyopathy Study Group (TCSG) の診断基準¹¹⁾が用いられており、「心尖部のバルーンを呈し、左室がたこつぼ様の形態となるが、その所見は大半の症例で 1 カ月以内にほぼ完全に消失する。冠動脈疾患、脳血管疾患、褐色細胞腫、ウイルス性または特発性心筋炎を除外すること」とされている。胸痛をきたすことが多く、心電図で虚血性心疾患と類似した所見を呈することから、急性冠症候群との鑑別を要することがしばしばあるが、たこつぼ型心筋症では心筋逸脱酵素の上昇はわずかにとどまる。また、心電

図で V2-4 の ST 上昇はあっても V1 の上昇はみられないことが多く、異常 Q 波と対側性変化も見られない¹¹⁾¹²⁾¹³⁾。本例では、一般に診断に必要とされる冠動脈造影は化学療法後の骨髄抑制期のため行えていないが、心電図、心エコー、血液検査はたこつぼ型心筋症の特徴に合致する所見がみられ、発症後 1 週間後で特徴的な心エコー所見は消失して正常化したことから、たこつぼ型心筋症と診断した。

本症の発症メカニズムについてはいくつかの仮説が提唱されているが、交感神経の異常が成因とする説が有力である。β₂ アドレナリン受容体が多く分布しており、その受容体がエピネフリンで刺激されることによって抑制性シグナルが入り、心尖部の無収縮が生じる。一方、心基部には β₁ アドレナリン受容体が多く分布するため、刺激性シグナルが入り、心基部が過収縮をきたすと考えられている¹⁾。本症の発症には身体的・精神的ストレスが先行することが多いが、これらのストレスによって交感神経の刺激が生じて心筋の特異的運動異常を起こすことに関連していると考えられている。

たこつぼ型心筋症の要因は様々報告されており、化学療法³⁾や輸血^{7)~9)}に関連した報告もある。化学療法については、抗癌剤による心毒性や担瘤状態による身体的、心理的負担なども発症の原因になると考えられ、本症例でも発症に寄与したと考えられる。輸血については、表 1 に示す。Omar ら⁷⁾の報告では、82 歳の女性が、貧血で入院し、赤血球輸血を受けた。輸血終了後直ちに、急性呼吸不全となった。血圧は 180/95mmHg で、脈拍は 120/分、呼吸数は 30 回/分、sO₂ は 90% であった。胸部 X 線では、肺うっ血像があり、心電図では、V1-5 誘導で ST 上昇を認めた。緊急冠動脈造影が行われ、閉塞性の冠動脈病変は否定されたが、EF 25% の重症急性心不全と診断された。また、広範囲の心尖部収縮不全と心基部の過収縮が観察されたため、たこつぼ型心筋症と診断された。彼らは輸血による心負荷が急性心不全を起こし、それに引き続くカテコラミン過剰産生がたこつぼ型心筋症を引き起こしたと考

察している。一方、Zhouら⁸⁾の報告では、48歳の女性が、非ホジキンリンパ腫の化学療法後に出現した貧血と血小板減少のため、血小板輸血を受けた。輸血中に呼吸苦、悪寒、発汗、喘鳴を訴えられ、急性呼吸不全となった。血圧は118/73mmHgで、脈拍は138/分、呼吸数は28回/分、sO₂は80%であった。胸部X線では、肺うっ血像があり、心電図では、STの変化は認めなかった。心エコーでは、左室の機能不全があり、EF 30%であった。心尖部の動きが悪く、心基部の収縮は保たれていたため、stress-induced cardiomyopathyと診断された。彼らはヒスタミン放出を伴った輸血による蕁麻疹を伴うアレルギー反応がたこつぼ型心筋症を引き起こしたと考察している。また、本邦からの高橋ら⁹⁾の報告では、77歳の男性が、肺癌の化学療法後に貧血を来し、赤血球輸血を受けた。輸血開始1時間後に顔面紅潮と気分不快を訴えられ、血圧は223/139mmHgで、脈拍は117/分、sO₂は92%であった。胸部X線では、両肺野全体で透過性低下を認め、心エコーでは、EF 30%と低下していた。気管挿管後、ステロイド、利尿剤、強心剤などで治療を行い、翌朝にはバイタルサインは正常化した。その際の心電図では、V3-4誘導でST上昇とT波陰転を認め、心エコーでは、心尖部の局所性壁運動低下を認め、たこつぼ型心筋症と診断された。彼らは輸血後に顔面紅潮、気道狭窄を来している点から輸血によるアレルギー反応がたこつぼ型心筋症を引き起こしたと考察している。本症例もZhouらの報告と同様に、血小板輸血後のアレルギー反応がストレスとなって、たこつぼ型心筋症を起し、心不全症状が出現したのではないかと考えた。アレルギー反応は輸血副作用の中で最も頻度が高いとされる。

一方、TACOは、輸血に伴う循環負荷によるうっ血性心不全であり、呼吸困難、頻脈、血圧上昇などを認め、胸部X線で肺うっ血像を認めるとされる¹⁰⁾。本症例は、TACO診断のガイドラインの必須項目であるA)輸血中、輸血後6時間以内に発症、B)新たに発症した低酸素血症、C)胸部X線上、肺うっ血像を認める、D)容量負荷所見を認める(頻脈、CTRの拡大あり)、の全ての項目を満たし、TACOと考えられた。また、輸血に関連したたこつぼ型心筋症の上記3症例に関してもTACOと考えられる。TACOに関しては、2018年1年間で本邦において55例が日本赤十字社に報告されている。輸血後に生じたたこつぼ型心筋症では心不全を合併するとTACO診断のガイドラインの全ての項目を満たすと考えられる。そのため、本症例のように、TACOと診断されている症例の中にたこつぼ型心筋症の症例も含まれている可能性があるかと推測される。

かつて、地震を契機として急性心筋梗塞の頻度が急増することが報告されてきたが、Watanabeら⁵⁾の報告

では、約半数がたこつぼ型心筋症であったとされている。この事象から考えるに、今後、TACOと診断された症例の中に、たこつぼ型心筋症に特徴的な心エコー所見のある症例がどの程度存在するかを多数例で調査されれば、TACOの病態を明らかにする上でも有用な知見が得られると考える。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Watanabe M, Izumo M, Akashi YJ: Novel understanding of takotsubo syndrome. *Int Heart J*, 59: 250—255, 2018.
- 2) Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al: Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, eds, *Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure*, Kagakuhyouronsha, Tokyo, 1990, 56—64.
- 3) 小郷桃子, 中島紳太郎, 宇野龍子, 他: mFOLFOX6療法中にたこつぼ型心筋症を発症した進行大腸癌の1例. *日本大腸肛門病会誌*, 68: 103—108, 2015.
- 4) 沖 哲也, 栗崎 貴, 大原千年, 他: 胃癌術後にたこつぼ型心筋症により心原性ショックを呈した1例. *日消外会誌*, 42: 430—435, 2009.
- 5) Watanabe H, Kodama M, Okura Y, et al: Impact of earthquakes on Takotsubo cardiomyopathy. *JAMA*, 20: 305—307, 2005.
- 6) Fernandez-Ferreira R, Morales-Victorino N, Herrera-Gomar M, et al: Stress induced cardiomyopathy due to a Mexican earthquake. *Arch Cardiol Mex*, 88: 219—224, 2018.
- 7) Omar WP, Tami L: Takotsubo cardiomyopathy following a blood transfusion. *Congest Heart Fail*, 16: 129—131, 2010.
- 8) Zhou JQ, Choe E, Ang L, et al: Stress-induced cardiomyopathy associated with a transfusion reaction: A case of potential crosstalk between the histaminic and adrenergic systems. *Exp Clin Cardiol*, 16: 30—32, 2011.
- 9) 高橋秀徳, 三木 誠, 清水川稔, 他: 輸血後にたこつぼ型心筋症を発症したと考えられる肺大細胞癌の1例. *仙台赤十字病医誌*, 24: 67—70, 2015.
- 10) 田崎哲典, 岡崎 仁, 稲田英一, 他: TRALI, TACO鑑別診断のためのガイドライン. *日本輸血細胞治療学会誌*, 61: 474—479, 2015.
- 11) Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H, et al: Guidelines for diagnosis of takotsubo (ampulla) cardiomyopathy. *Cir J*, 71: 990—992, 2007.

- 12) Ogura R, Hiasa Y, Takahashi T, et al: Specific findings of the standard 12-lead ECG in patients with 'Takotsubo' Cardiomyopathy. —Comparison with the findings of acute anterior myocardial infarction—. *Circ J*, 67: 687—690, 2003.
- 13) Kosuge M, Kimura K: Clinical implications of electrocardiograms for patients with anterior wall ST-segment elevation acute myocardial infarction in the interventional era. *Circ J*, 76: 32—40, 2012.

TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY DURING A PLATELET TRANSFUSION

*Jun Yamanouchi*¹⁾²⁾, *Takahiro Kawano*²⁾, *Makoto Akita*²⁾, *Koji Okamoto*²⁾, *Yasukazu Doi*²⁾,
*Katsuto Takenaka*¹⁾ and *Takaaki Hato*²⁾

¹⁾Department of Hematology, Clinical Immunology and Infectious Diseases, Ehime University Graduate School of Medicine

²⁾Division of Blood Transfusion and Cell Therapy, Ehime University Hospital

Abstract:

An 85-year-old man with non-Hodgkin's lymphoma received a platelet transfusion for thrombocytopenia following chemotherapy. He developed wheezing and dyspnea 20min after the start of the transfusion. A transthoracic echocardiogram revealed severe left ventricular dysfunction (EF 27.3%) and severe apical hypokinesis with disproportionately preserved contraction of the basal segment, suggestive of Takotsubo cardiomyopathy. The patient responded well to a diuretic and the echocardiography findings returned to normal. Takotsubo cardiomyopathy is often associated with a physical or psychological stress that induces sympathetic nerve activity. In our case, allergic reaction to platelet transfusion is likely to be such a stress. Our case also fulfilled the diagnostic criteria of transfusion-associated circulatory overload (TACO), which is a representative adverse reaction to blood transfusion. This suggests that patients diagnosed with TACO may have Takotsubo cardiomyopathy, which may be involved in pathogenesis of TACO. A large study is required to elucidate the pathogenesis of heart failure following blood transfusion.

Keywords:

Takotsubo cardiomyopathy, transfusion-associated circulatory overload (TACO), non-Hodgkin's lymphoma