

心臓再同期療法とオクトレオチド療法の併用により劇的な左室逆リモデリングが認められた先端巨大症合併心不全の1例

A Case of Acromegaly-Induced Dilated Cardiomyopathy with Profound Left Ventricular Reverse Remodeling after Combined Cardiac Resynchronization and Octreotide Therapy

渡辺 清孝¹ 土肥 薫^{2,*} 中嶋 寛¹ 佐藤 雄一¹ 杉浦 英美喜¹ 杉本 匡史¹ 中森 史朗¹ 藤井 英太郎¹
山田 典一¹ 中村 真潮¹ 伊藤 正明¹

Kiyotaka WATANABE, MD¹, Kaoru DOHI, MD, PhD, FJCC^{2,*}, Hiroshi NAKAJIMA, MD, PhD¹, Yuichi SATO, MD¹,
Emiyo SUGIURA, MD¹, Tadafumi SUGIMOTO, MD¹, Shiro NAKAMORI, MD¹, Eitaro FUJII, MD, PhD¹,
Norikazu YAMADA, MD, PhD, FJCC¹, Mashio NAKAMURA, MD, PhD, FJCC¹, Masaaki ITO, MD, PhD, FJCC¹

¹三重大学大学院医学系研究科循環器・腎臓内科学, ²同 検査医学

要約

症例は52歳男性。42歳時から糖尿病と診断され、治療が開始された。49歳時に他院で拡張型心筋症と診断され、以後心不全増悪による入院を繰り返した。QRS幅138 msの完全左脚ブロックが認められ、心臓超音波検査上、左室拡張末期径105 mm、左室駆出率15%と著明な左室拡大と収縮能低下が認められたため、当院に紹介され心臓再同期療法が施行された。また、特異な身体所見、頭部CT所見、ソマトメジンC高値、および成長ホルモン分泌過剰から、先端巨大症と診断され、心臓再同期療法開始から2カ月後にオクトレオチド投与が開始された。心不全症状、血中BNP値、ソマトメジンC値、成長ホルモン値の改善とともに左室は経時的に縮小し、2年後の心臓超音波検査では左室拡張末期径54 mm、左室駆出率45%へと劇的な左室逆リモデリングを認めた。完全左脚ブロックを伴った先端巨大症合併拡張型心筋症への、心臓再同期療法とオクトレオチド投与の併用が、劇的な左室逆リモデリング効果をもたらしたと考えられた。

<Keywords> 先端巨大症
拡張型心筋症

心臓再同期療法
オクトレオチド

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 118 – 124

はじめに

先端巨大症に心不全を合併した場合、非常に予後が悪く、原疾患治療である成長ホルモン値の厳格なコントロールのみならず、個々の心状態に対応した適切な心不全治療が必要である¹⁾。一方、左室機能障害の進展において、心室内伝導障害、特に完全左脚ブロックが及ぼす悪影響は広く知られている。心臓再同期療法による心室内伝導の是正は左室機能を改善させ、左室逆リモデリングをもたらすことが知られている²⁾。われわれは完全左脚ブロックを呈し、左室拡張末期径100 mmを超える高度な左室拡大を伴った治療抵抗性心不全に対して、心臓再同期療法およびオクトレオチド投与を併用し、

著しい左室逆リモデリング効果が認められた先端巨大症合併拡張型心筋症の1例を、若干の考察とともに報告する。

症例報告

患者 52歳、男性。

主訴 呼吸困難。

現病歴：青年期より手指が徐々に肥大し、30代より鼻・口唇の肥大、下顎の突出などが目立つようになり、靴のサイズが2 cm大きくなった。42歳時に近隣病院で糖尿病と診断され、治療が開始された。49歳時に初発の急性心不全で入院し、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系阻害薬、β遮断薬、利尿薬などの内服加療が開始された。冠動脈造影では有意狭窄は認められず、心筋生検所見から非虚血性拡張型心筋症と診断された。同時期に無呼吸低呼吸指数49.1回/時の重症閉塞性睡眠時無呼吸症候群と診断され、経鼻的持続陽圧

* 三重大学大学院検査医学

514-8507 津市江戸橋2-174

E-mail: dohik@clin.medic.mie-u.ac.jp

2011年11月22日受付, 2012年1月19日改訂, 2012年1月21日受理

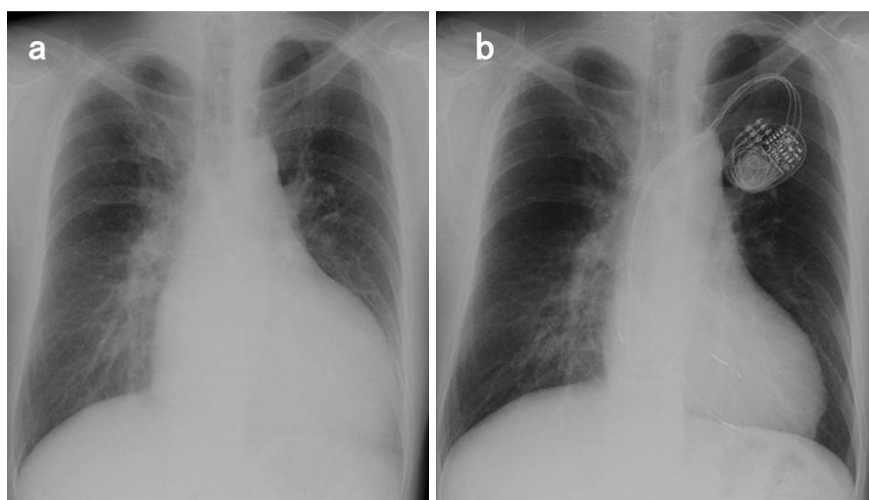


図1 胸部X線写真.

a:入院時. 心胸郭比64%, 心陰影の拡大, および肺うっ血を認めた. b:2年後. 心胸郭比52%, 心陰影の縮小と肺うっ血の消失を認めた.

呼吸療法が開始された. 52歳時に心不全増悪で再入院し, 退院以降は内服利尿薬の増量や2回/月の利尿薬点滴治療を受けたが, 症状の改善に乏しかった. 心電図上, QRS幅138 msの完全左脚ブロックが認められ, 左室駆出率が35%未満の治療抵抗性の心不全であり, 心臓再同期療法の適応と判断され, New York Heart Association (NYHA) 機能分類III度の状態で当院に紹介された.

嗜好歴: 当院入院の1年前まで20~30本/日×31年間の喫煙歴. 飲酒習慣なし.

入院時内服薬: バルサルタン80 mg/日, スピノロラクトン25 mg/日, ジゴキシシン0.25 mg/日, カルベジロール12.5 mg/日, トラセミド8 mg/日, フロセミド20 mg/日, ワルファリン3.75 mg/日, ファモチジン20 mg/日, 25%インスリンリスプロ+75%中間型インスリンリスプロ14-0-36-0単位.

入院時現症: 身長179 cm, 体重75 kg, 血圧105/70 mmHg, 心拍数76回/分・整. 発汗過多なし. 頸静脈怒張なし. 胸部聴診上, 心雑音や過剰心音は聴取されず, 呼吸音に異常はなかった. 下腿浮腫なし. 顔面には, 眉弓部の膨隆, 鼻・口唇の肥大, 下顎の突出, および巨大舌を認めた. 遠位指節間関節を中心に, 手指の肥大を認めた. 足趾にも肥大を認めた. 視野障害は認めなかった.

入院時血液検査所見: WBC $6,300/\text{mm}^3$, RBC $518 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 14.3 g/dl, Ht 35.7 %, Plt $20 \times 10^4/\text{mm}^3$, TP 6.5 g/dl, Alb 3.8 g/dl, BUN 18 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, Na 141 mEq/

l, K 4.1 mEq/l, Cl 102 mEq/l, AST 16 IU/l, ALT 15 IU/l, LDH 172 IU/l, ALP 172 U/l, T-Bil 0.9 mg/dl, CPK 79 IU/l, BNP 894 pg/ml, HbA1c 6.3%, 成長ホルモン (growth hormone: GH) 31.76 ng/ml (正常値: 0.003~0.971 ng/ml), ソマトメジンC 521 ng/ml (正常値: 59~215 ng/ml).

75 g経口ブドウ糖負荷試験で, GH値は, 正常値まで抑制されなかった (30分値: 9.4 ng/ml, 60分値: 7.7 ng/ml, 120分値: 7.9 ng/ml).

尿所見: 尿蛋白 (-), 尿潜血 (+/-), 尿糖 (-), 白血球 (-).

胸部X線写真: 心胸郭比は65%と心陰影は拡大しており, 軽度の肺うっ血像も認めた. 胸水貯留は認めなかった (図1a).

頭蓋骨および手足X線写真: 頭部X線写真では, 下顎の突出とトルコ鞍の拡大を認め, 手足X線写真では, 手指末節骨の花キャベツ様肥大変形, 足底部軟部組織厚の増大 (右22.4 mm, 左24.5 mm) を認めた.

心電図検査: 心拍数72拍/分で, 洞調律であった. QRS幅138 msの完全左脚ブロックを認めた (図2a).

心臓超音波検査 (図3a): 心室中隔壁厚10 mm, 左室後壁厚10 mm, 左室拡張末期径105 mm, 収縮末期径98 mm. 左室拡張末期容積772 ml, 収縮末期容積682 ml. 左室駆出率12% (Modyfied-Simpson法). 高度な左室拡大と, びまん性の左室壁運動低下を認め, 左室心筋重量は585 gであった. カラードプラー法ではII度の僧帽弁閉鎖不全症を呈

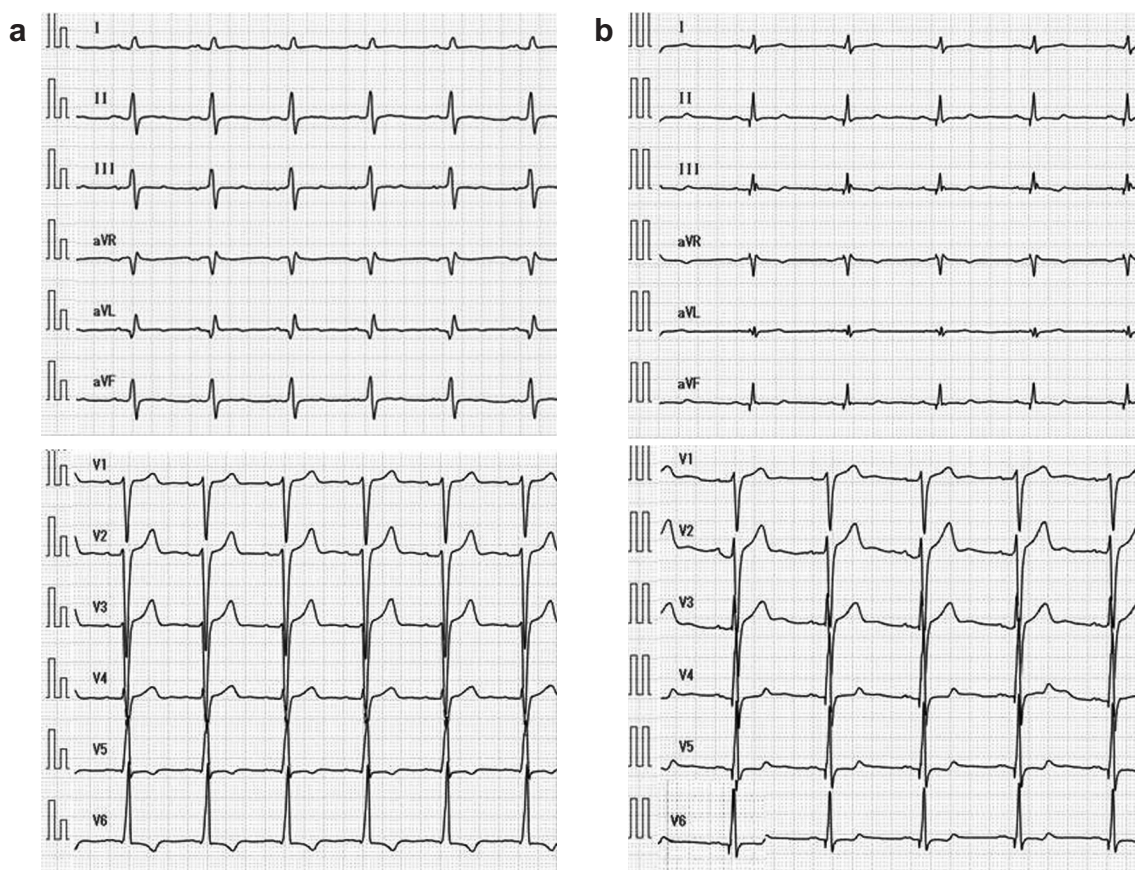


図2 12誘導心電図。

a:入院時. 心拍数73拍/分, 洞調律, QRS幅138 msの完全左脚ブロックを認めた. b:2年後. 心拍数62拍/分, 洞調律, QRS幅128 msのペースング波形を認めた.

し, 左室急速流入期血流速度波形 (E波) と心房収縮期血流速度波形の比は1.1, E波と拡張早期僧帽弁輪部運動速度の比は24.3と, 左室拡張障害および左房圧上昇が強く示唆された. 三尖弁逆流は, 最高流速が2.9 m/s, 最大圧較差が34 mmHgと右心負荷所見を認めた. 乳頭筋レベル左室短軸断面でのスペクトルトラッキング法によるストレインイメージング (図4a) では, 心室中隔および左室前壁の早期収縮と自由壁 (後側壁および下壁) の収縮遅延 (矢印) が認められ, 最大ストレインまでの6セグメントでの最大時間差は470 msであり, 著明な左室同期不全が認められた.

心臓MRI検査 (図5): 左室拡張末期容積983 ml, 左室収縮末期容積891 mlと著明な左室拡大を認め, 左室駆出率は9%であった. 左室壁はびまん性に菲薄化し, 遅延造影撮像では, 心室中隔, 左室前壁から側壁および後壁にかけての広い範囲で, 中層に線維化を示唆する線状の高信号領域を認めた (矢印).

頭部CT検査: トルコ鞍は拡大し, 下垂体は前後径13 mmで腫大しており, 内部に不均一な高吸収域の腫瘤を認めた. トルコ鞍の骨破壊像は認めなかった.

心肺運動負荷検査: 最大酸素摂取量は9.6 ml/kg/min, 嫌気性代謝閾値は9.0 ml/kg/minと運動耐用能の低下を認めた.

入院後経過 (図6): 完全左脚ブロックと高度左室機能障害を伴った治療抵抗性心不全であり, 心臓再同期療法の適応と判断された. 心房リードは右心耳に, 右室リードは右室心尖部に, 左室リードは後壁中部に留置された. 一方, 身体的特徴, 画像所見, GH分泌の過剰および75 g経口ブドウ糖負荷試験での抑制不十分, ソマトメジンC高値から, 先端巨大症と診断された. 診断時は, 高度な心機能低下を伴う症候性心不全の状態であり, またオクトレオチド負荷試験でGH値の抑制が認められたことから, 経蝶形骨洞の下垂体腫瘍摘出術は選択せず, ソマトスタチン誘導体であるオクトレオ

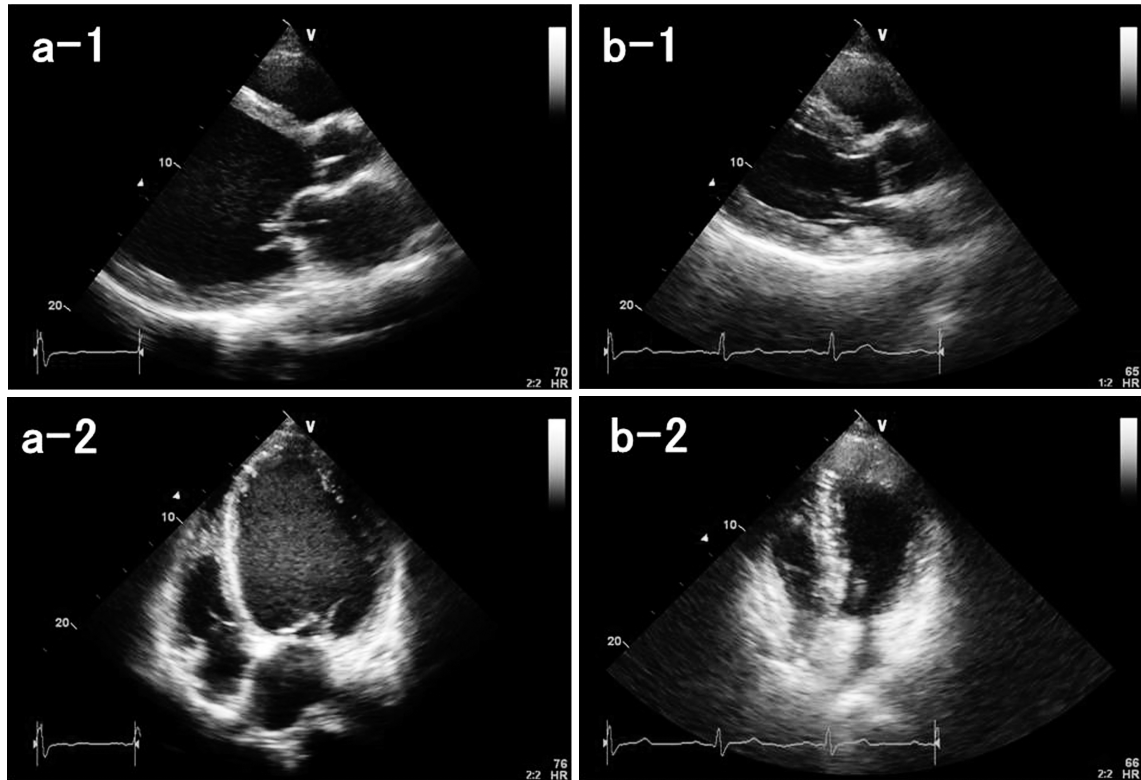


図3 心臓超音波検査.

a-1:入院時傍胸骨長軸断面. a-2:入院時心尖部四腔断面. b-1:2年後傍胸骨長軸断面. b-2:2年後心尖部四腔断面.

チド投与が選択された。心臓再同期療法開始から約10週間後より、オクトレオチド100 $\mu\text{g}/\text{日}$ の皮下注射投与が開始され、その後200 $\mu\text{g}/\text{日}$ に増量された。オクトレオチド投与直後の測定でGHは0.513 ng/mlと低下し、ソマトメジンCは189 ng/mlと正常化した。オクトレオチド投与開始から15週間後に、20~30 mg/月の筋肉内注射投与に変更された。オクトレオチド投与開始後8カ月の頭部CTではトルコ鞍内の腫瘍は消失していた。心不全症状は、心臓再同期療法開始直後には改善に乏しかったものの、オクトレオチド投与2カ月後より急速に改善し、4カ月後の時点で、NYHA心機能分類II度の状態となり、心肺運動負荷検査における最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値は、11.9 ml/kg/minおよび18.2 ml/kg/minに改善した。オクトレオチド投与9カ月後には、BNP値は100 pg/ml未満となった。心臓再同期療法開始から2年後の胸部X線写真では、心胸郭比52%で、心陰影の縮小と肺うっ血の消失を認めた(図1b)。心電図では、QRS幅は128 msに短縮していた(図2b)。左室容積の縮小および左室駆出率の改善は経時的に認められ、心臓再同期療法開始から2

年後の心臓超音波検査では、心室中隔壁厚14 mm、左室後壁厚14 mm、左室拡張末期径54 mm、収縮末期径42 mm、左室拡張末期容積169 ml、収縮末期容積93 ml、左室駆出率45%、左室重量228 gと、著明な左室逆リモデリングが認められた(図3b)。乳頭筋レベル左室短軸断面でのスペックルトラッキング法によるストレインイメージングでは、心室中隔および前壁の収縮早期収縮、左室自由壁の収縮遅延は認められず、最大ストレインまでの6セグメントでの最大時間差は90 msと、左室同期不全の明らかな改善が認められた(図4b)。なお、心不全症状改善後の睡眠時呼吸障害改善の有無については、詳細に評価されていないが、本症例の場合、心不全の重症度に依存して重症度が変化する中枢性ではなく、閉塞性睡眠時無呼吸症候群であることから、経鼻的持続陽圧呼吸療法は継続された。

考 察

先端巨大症において、左室機能障害を伴う有症候性心不全の合併頻度は3%程度と低いが、心不全合併症例の5年死

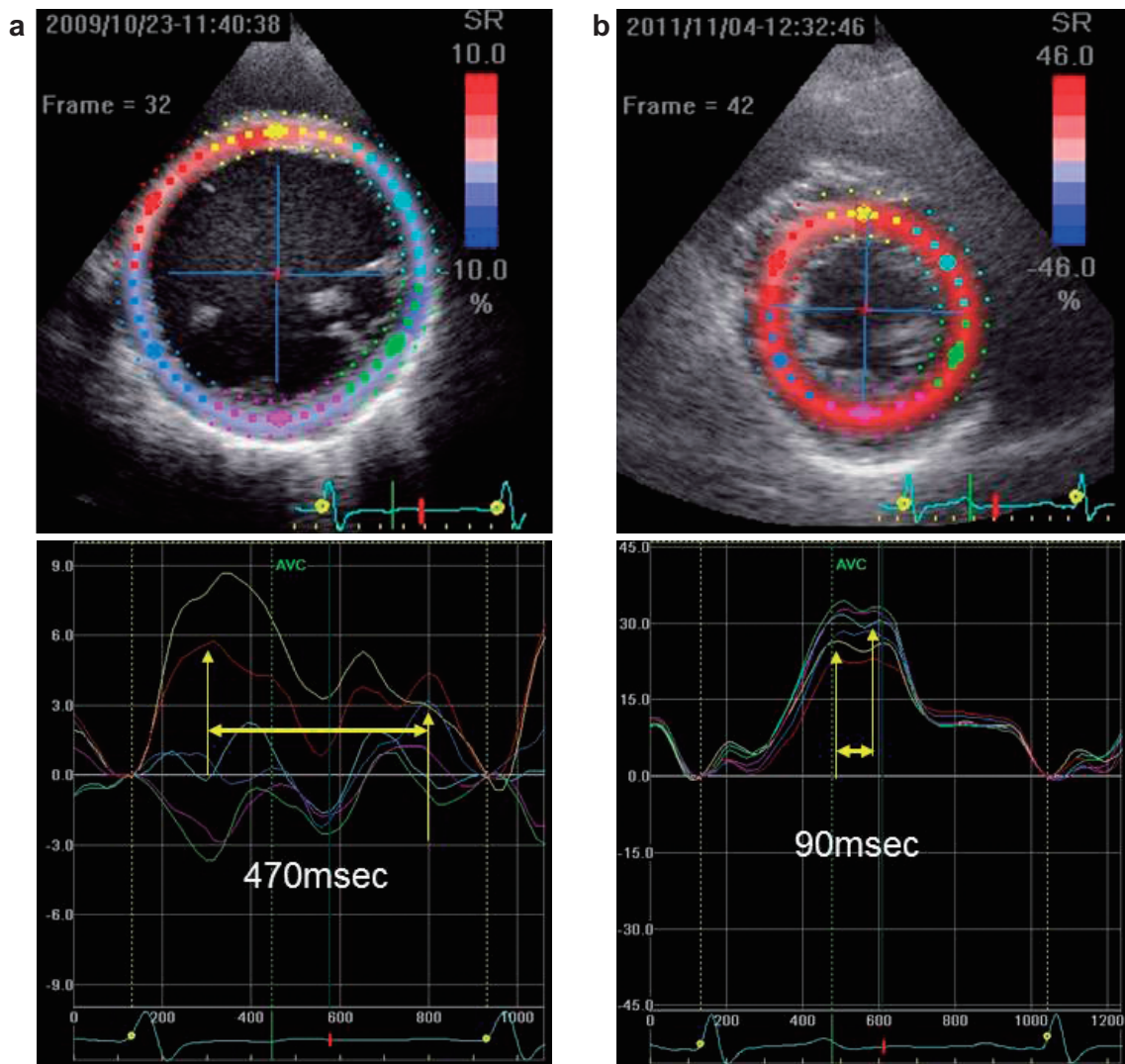


図4 スペックルトラッキング法によるストレインイメージング。
 a: 入院時スペックルトラッキング法。最大ストレインまでの6セグメントでの最大時間差は470 msであり、著明な左室同期不全を認めた。b: 2年後スペックルトラッキング法。最大ストレインまでの6セグメントでの最大時間差は90 msであり、左室同期不全に改善を認めた。

亡率は38%であり、心不全の合併は予後に重大な悪影響を与える。原疾患治療であるGH値の厳格なコントロールが必須であることはいうまでもないが、GH分泌のコントロールが心不全治療に直結しない場合も多くみられ、個々の心病態に対応した適切な心不全治療が必要である¹⁾。Colaoらは、心筋障害の進行は先端巨大症の罹患期間に依存し、初期は収縮能が増加した高拍出状態であるが、中期には間質の線維化を伴う中心性肥大となり、末期には左室拡大を伴った低心機能状態に至ると報告している^{3,4)}。本症例は、経過から考え、先端巨大症の発症から確定診断まで長期間を要し、無治療

期間が非常に長かったことが、著明な左室拡大を伴う重度の心機能低下に陥った主因と考えられる。文献的検索によるこれまでの報告と比較した結果、本症例は左室径が最も大きく、したがって左室リモデリングが最も高度な症例であることが示唆される。先端巨大症に対する根本治療により、左室機能障害およびリモデリングの可逆的な改善が認められることが報告されているが⁵⁻⁹⁾、その効果は罹患期間の短い若年者で顕著で⁴⁾、本症例のように無治療期間が長く、しかも中年期での治療開始であるにもかかわらず、高度に線維化した左室心筋が驚異的な逆リモデリングを呈した症例は報告されてい

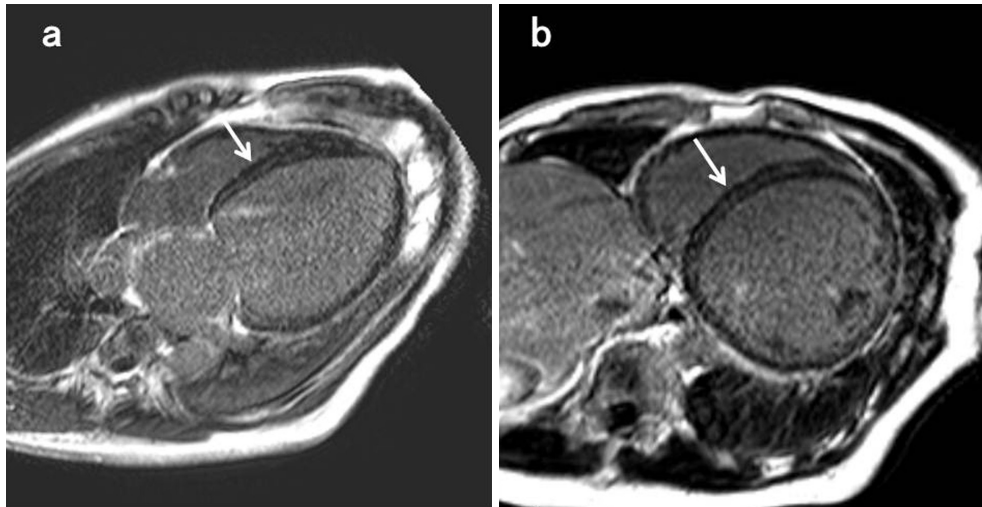


図5 入院時心臓MRI検査.

a: 4腔像. b: 短軸像.

左室壁はびまん性に菲薄化し、遅延造影撮像では、心室中隔、左室前壁から側壁および後壁にかけての広い範囲で、中層に線維化を示唆する線状の高信号領域を認めた(矢印).

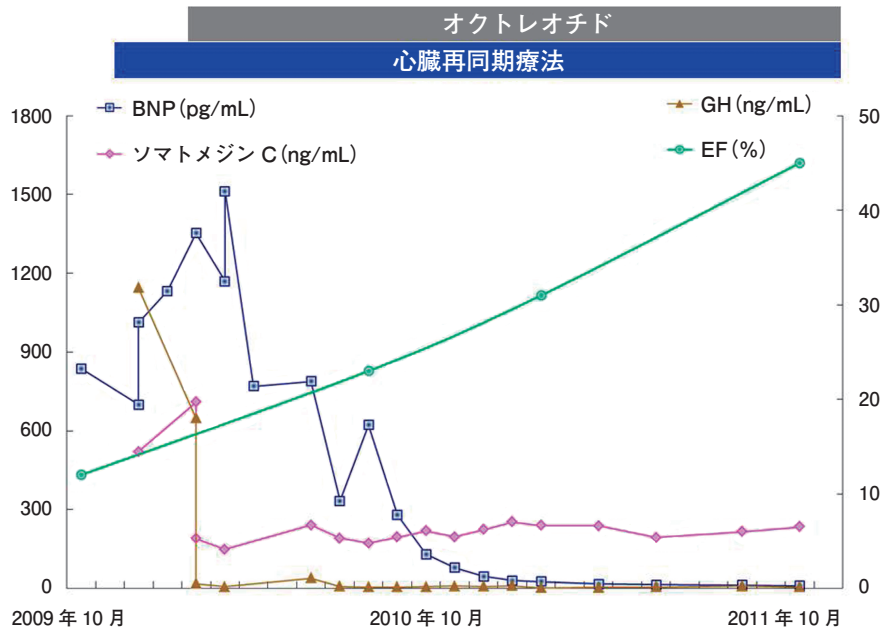


図6 入院後経過.

オクトレオチド投与直後からGH、ソマトメジンCともに著明に低下し、9カ月後には、BNP値も100 pg/ml未満となった。左室駆出率の改善も経時的に認めた。GH: 成長ホルモン値, EF: 左室駆出率.

ない。興味深いことに、本症例では、左室内腔の縮小のみならず、左室重量も顕著に減少した。

心臓再同期療法開始直後の心不全症状改善効果が認められなかったにもかかわらず、オクトレオチド投与直後から血中BNP値が急激に低下し、心不全症状も急速に改善したこと

から、本症例ではオクトレオチド投与が心不全症状および心機能改善の主因と推測される。このような臨床経過を振り返ると、原疾患治療であるオクトレオチド投与を先行し、心不全症状および左室機能の改善効果を確認したうえで、心臓再同期療法の適応を判断するという治療戦略が望ましかったと

思われる。一方で、本症例では完全左脚ブロックによる左室同期不全が顕著であり、心臓再同期療法を先行したことが、結果的にオクトレオチド投与による左室逆リモデリング作用を早期から促進したとも推察される。一般に心臓再同期療法において、左室拡張が高度でないこと、心筋線維化が軽度であること、非虚血性心疾患であることが逆リモデリングの予測因子と考えられ¹⁰⁻¹²⁾、左室逆リモデリングの高度進行例や、心筋の線維化・癒痕化が顕著な症例では、治療効果に限界があるとされている。一方、心臓再同期療法による左室同期性の回復自体が逆リモデリングに強く作用することはよく知られた事実であり¹³⁾、本症例では左室同期不全が顕著であったために、心臓再同期療法による逆リモデリング効果が発揮されたと推察される。実際、心臓再同期療法から2年後の心臓超音波検査では、左室同期性は著明に改善しており、心室内伝導障害の是正が左室逆リモデリングに好影響を及ぼしたことが強く示唆される。

本症例では、心臓再同期療法後の心臓MRI検査が不可能であり、治療直前の心筋生検も施行していないため、心筋性状の変化や左室線維化の改善効果に関しては検討できなかった。組織学的検討は、今後の臨床研究に期待する。

結 語

心臓再同期療法とオクトレオチド投与の併用により、劇的な左室逆リモデリングが認められた先端巨大症合併拡張型心筋症を、若干の考察とともに報告した。高度な左室拡大を伴った治療抵抗性心不全に対して、GH分泌の抑制、および左室同期不全の是正という、本症例における心不全進展の二大要因に対する治療介入を、ほぼ同時期に開始できたことが、劇的な逆リモデリング効果をもたらしたと考えられる。

文 献

- 1) Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, Assayag P, Beckers A, Chanson P. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5308-5313.
- 2) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
- 3) Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, Pivonello R, di Somma C, Bonaduce D, Salvatore M, Lombardi G. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3097-3104.
- 4) Colao A, Vitale G, Pivonello R, Ciccarelli A, Di Somma C, Lombardi G. The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl 1) : S93-S101.
- 5) Sue M, Yoshihara A, Okubo Y, Ishikawa M, Ando Y, Hiroi N, Shibuya K, Yoshino G. A case of juvenile acromegaly that was initially diagnosed as severe congestive heart failure from acromegaly-induced dilated cardiomyopathy. *Intern Med* 2010; 49: 2117-2121.
- 6) Shimakura A, Miyakoshi H, Ohkuwa H, Kitabayashi M, Komai T, Hisada A, Aoki K, Sakagami S, Kobayashi K, Takata S. Improvement of cardiac function after treatment with octreotide followed by trans-sphenoidal surgery in an acromegalic patient who presented with congestive heart failure. *Jpn Heart J* 2002; 43: 69-77.
- 7) Pereira JL, Rodriguez-Puras MJ, Leal-Cerro A, Martinez A, Garcia-Luna PP, Gavilan I, Pumar A, Astorga R. Acromegalic cardiopathy improves after treatment with increasing doses of octreotide. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 17-23.
- 8) Hradec J, Marek J, Kral J, Janota T, Poloniecki J, Malik M. Long-term echocardiographic follow-up of acromegalic heart disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 205-210.
- 9) Merola B, Cittadini A, Colao A, Ferone D, Fazio S, Sabatini D, Biondi B, Sacca L, Lombardi G. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 790-793.
- 10) António N, Teixeira R, Coelho L, Lourenço C, Monteiro P, Ventura M, Cristóvão J, Elvas L, Gonçalves L, Providência LA. Identification of 'super-responders' to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace* 2009; 11: 343-349.
- 11) Qiao Q, Ding LG, Hua W, Chen KP, Wang FZ, Zhang S. Potential predictors of non-response and super-response to cardiac resynchronization therapy. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 1338-1341.
- 12) Reant P, Zaroui A, Donal E, Mignot A, Bordachar P, Deplagne A, Solnon A, Ritter P, Daubert JC, Clementy J, Leclercq C, Roudaut R, Habib G, Lafitte S. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1327-1335.
- 13) Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-445.