

## 《原 著》

# 末端肥大症における心筋血流 および心機能変化の検討

河村 康明\*    山崎 純一\*    奥住 一雄\*    武藤 敏徳\*  
森下 健\*    宮地 幸隆\*    入江 實\*    井上 和子\*\*

**要旨** 末端肥大症 16 名の心筋血流および心機能の変化を TI-201 心筋シンチグラフィ, Tc-99m HSA 心シンチグラフィによって検討した。運動負荷 TI-201 試験では固定性欠損 10 例 (62.5%), 心筋肥大 9 例 (56.3%), 心拡大 4 例 (25.0%) などの多様な心筋変化が認められた。また, 心機能では心拍出量  $6.4 \pm 1.7$  L/min, 左室駆出率 (LVEF)  $47.8 \pm 17.1$  %, 右室駆出率 (RVEF)  $37.3 \pm 14.9$  % と高心拍出であり左室駆出率はほぼ正常を示した。以上のように, 末端肥大症の心筋血流, 心機能の変化より, 成長ホルモンの直接・間接作用による二次性心筋症の可能性が示唆された。

## I. 緒 言

ホルモン動態の変化に起因して, 一次的または二次的に心筋や冠動脈に変化を及ぼし, 潜在性・顕在性の症状が発現することは内分泌疾患ではまれに認められる。褐色細胞腫や甲状腺機能亢進症・甲状腺機能低下症などの血圧変化や心機能変化の報告は散見されるが, 末端肥大症における心機能や心筋病変に関する検討は比較的少なく, 今後, さまざまな画像診断を用いて検討されてゆくと考えられる。

末端肥大症に関する心病変の報告は 1895 年 Huchard<sup>1)</sup> によって初めてなされて以来, 心不全症状の発現をみた報告はあるが, 核医学的手法を用いた心機能・心筋病変の報告はほとんどなく, 筆者らは本手法によって末端肥大症の心行動態および心筋病変の解明を行った。

## II. 対象および方法

対象は東邦大学大森病院第一内科を受診した末端肥大症 16 例 [男 : 女 = 7 : 9, 年齢  $55.1 \pm 11.2$  歳 (平均  $\pm 1$  SD)] で, 臨床症状, 血中成長ホルモン値, ホルモン負荷試験等により確定診断がなされた症例である。なお, 全 16 例の推定平均罹病期間は  $11.1 \pm 6.6$  年であり, 治療による血中成長ホルモンのコントロール不良で, active state にあった 2 例 (1 例は陳旧性心筋梗塞, 他の 1 例は糖尿病を合併) は突然死をきたした。合併症の有無では心筋梗塞 1 例, 高血圧 8 例, 心不全 2 例, 糖尿病 5 例, 甲状腺癌 1 例, 乳癌 1 例であった (Table 1)。

### 方 法

**1. 心機能:** <sup>99m</sup>Tc 人血清アルブミン 20 mCi を患者右肘静脈より静注し, 140 keV 汎用平行型コリメーターを装着し, LAO 45 度におけるファーストパス時における心拍出量 (CO : Cardiac output) は Stewart-Hamilton の式より算出した。また平衡時において LAO 45 度より左室および右室駆出率 (LVEF : Left ventricular ejection fraction, RVEF : Right ventricular ejection fraction) を frame mode によって 24 frame の加算イメー

\* 東邦大学医学部内科学第一講座

\*\* 同 医療短大

受付 : 2 年 1 月 17 日

最終稿受付 : 2 年 9 月 20 日

別刷請求先 : 東京都大田区大森西 6-11-1 (☎ 143)

東邦大学医学部大森病院内科学第一講座

河 村 康 明

**Table 1** A list of acromegalic patient and  $^{201}\text{Tl}$  myocardial scintiphotographic findings in patients with acromegaly

	name	age	sex	complications	therapy	hGH ng/ml 60	duration year 5	$^{201}\text{Tl}$ findings of the left ventricle				course
								fixed hypoperfusion	redistribution	hypertrophy	dilatation	
1	S.U.	52	F	HT DM Thyroid ca	SMS CB-154			ANT POST		++	+	heart failure
2	K.Y.	52	M	DM	Ope Rad CB-154	70	10	SEP		+		
3	T.I.	66	M	HT OMI DM	CB-154	50	10	ANT SEP			+	sudden death
4	K.F.	64	F	HT	CB-154	150	12		POST	+		sudden death
5	N.N.	63	F	HT	CB-154	20	20			+		
6	M.M.	63	F	HT	CB-154	10	8	ANT POST		+		
7	S.S.	62	F	ovarial cyst	CB-154	40	15	POST				
8	K.S. <sup>2)</sup>	73	M	DM	CB-154	30	9			+		
9	H.Y.	37	M	HT	SMS	100	5			++		
10	M.N.	49	F	hyperthyroidism mamma ca	Ope Rad CB-154	70	30	ANT PL				heart failure
11	M.T.	43	M	DM	Ope	200	8	ANT POST				
12	M.K.	52	M	(-)	Ope Rad	70	15		ANT-SEP-POST			
13	J.O.	36	F	(-)	Ope CB-154	111	10		ANT-INF	+		
14	Y.K.	62	F	HT	CB-154	11	3	ANT INF				
15	S.E.	64	M	HT	CB-154	49	11	INF		+	(+)	
16	K.W.	43	F	HT	Ope CB-154	172.7	7	ANT INF			##	heart failure

ジを約10分間採取し、fixed ROI 法にて手動で左室および右室の輪郭を描出し、バックグラウンド処理をしたのち算出した。

**2. 局所壁運動：**LAO 45 度における左室をカウント中心によって8分割を行い、心基部を除いた6分割を中隔側(セグメント①②)心尖部(セグメント③④)後側壁(セグメント⑤⑥)として各部分の局所壁運動を森下<sup>2)</sup>の報告に準じて検討した。

**3. 心筋血流：**EDC 社製自転車エルゴメーターを使用して、symptome limit (下肢疲労または呼吸困難)まで25ワット毎の多段階運動負荷を行い、運動最大時に $^{201}\text{Tl}$ -Cl を74~148 MBq (2~4 mCi) 静注し負荷直後および3時間後の再分布イメージを低エネルギー汎用平行型コリメータを装着し、撮像した。

**4. データ採取：**シーメンス社製 ZLC7500 ガンマカメラにオンライン接続された島津製作所製シンチパック 2400 によってコンピューター解析を行った。なお、 $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィの読

影は心臓核医学5年以上経験の3名の医師の合意に基づいて行った。

### III. 結 果

#### 1. 自転車エルゴメーターによる $^{201}\text{Tl}$ 運動負荷心筋シンチグラム

Tl 血流分布の変化では固定性欠損は16例中10例(62.5%)、再分布現象16例中3例(18.8%)とTl 撮取異常は合計16例中13例(81.3%)に認め、他の所見では心筋肥大16例中9(56.3%)、心室拡大16中4例(25.0%)に認めた(Table 1)。

運動負荷前および最大運動時の運動耐容能の変化を pressure rate products (収縮期血圧×心拍数)によってみると、負荷前  $10,576 \pm 2,655$  より最大運動時  $24,660 \pm 3,697$  ( $p < 0.001$ ,  $n = 15$ ) と良好な反応を示した(Fig. 2)。

#### 2. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 人血清アルブミンによる心機能変化

心拍出量(CO)は  $6.4 \pm 1.7$  L/min ( $n = 13$ ) と比較的高心拍出性であり、心係数(CI)は  $3.7 \pm 0.9$

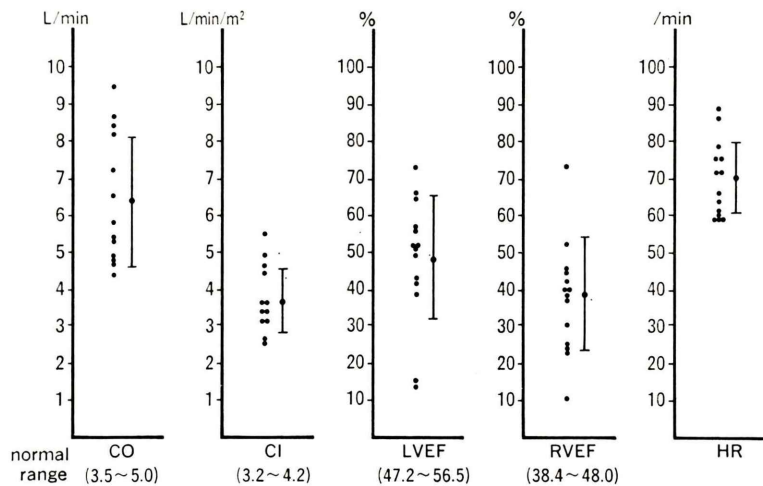


Fig. 1 Cardiac function in patients with acromegaly by  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA scintigraphy.

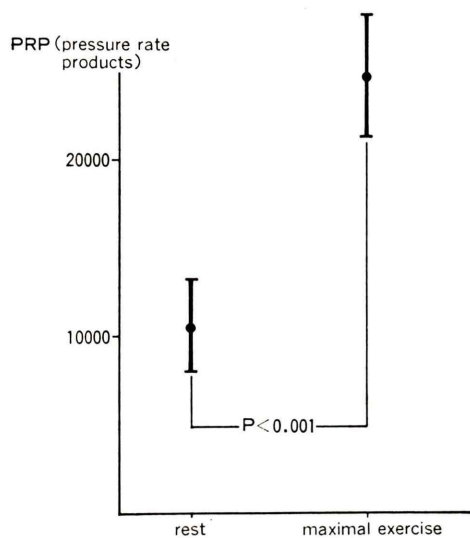


Fig. 2 Change of pressure rate products by bicycle ergometer.

L/min/m<sup>2</sup> (n=12) であった。また、左室駆出率 (LVEF) は  $47.8 \pm 17.1\%$  (n=14), 右室駆出率 (RVEF) は  $37.3 \pm 14.9\%$  (n=14) と収縮能は正常下限であった (Fig. 1)。また左室局所壁運動は心筋梗塞を発症した症例をのぞいた13例における1例6分画の合計78分画において、平均 $\pm 1$ 標準偏差を逸脱した26分画 (33.3%) に局所壁運動異常を認めた。

症例1は52歳女性でうっ血性心不全によって当院救命救急センターに入院した患者である。救命救急センター入室時のスワングアンツデータより、高心拍出性の心不全を呈したものと診断された。運動負荷 Tl-201 心筋シンチグラムでは前壁および後壁に再分布を認めない欠損像が認められ、心筋の肥大および心室の拡大を同時に示した (Fig. 3)。

症例2は43歳女性で33歳時に下垂体腫瘍摘出、放射線治療を行ったが、2年後より心筋症の疑いで強心剤・利尿剤の治療が行われたにもかかわらず次第に呼吸困難が増強した症例である。運動負荷タリウム心筋シンチグラフィにて前壁・下壁などに固定性欠損を示し (Fig. 4(a)),  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA による心プール像では正面・LAO 60度・左側面ともに著明な左室の拡張を認め、(Fig. 4(b)), LVEF 15.2%, RVEF 10.0% と著明な左右収縮能の低下を示した。

## V. 考 察

末端肥大症は成長ホルモンの直接的・間接的作用により、全身の臓器に変化を及ぼすが、心循環器系に関する報告は少なく、心不全をきたした症例の報告<sup>3-5)</sup> が散見されるのみである。心不全の原因として工藤ら<sup>3)</sup> の心エコー法によって心室が



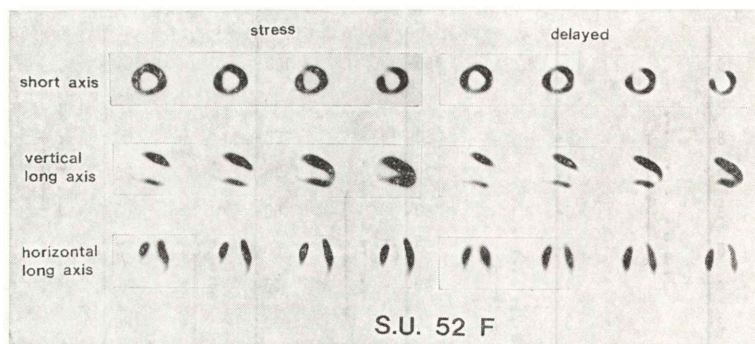


Fig. 3 Representative case of exercise  $^{201}\text{Tl}$  myocardial scintigraphy shows anterior defects.

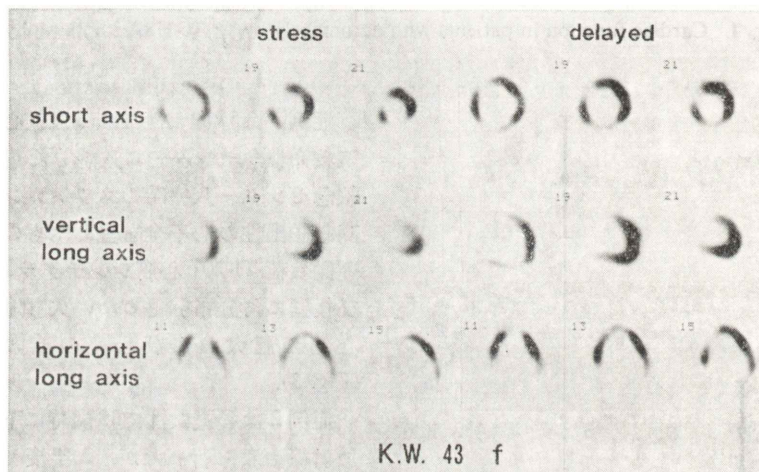


Fig. 4 (a) Representative case of exercise  $^{201}\text{Tl}$  myocardial scintigraphy shows dilated left ventricle and no redistributed hypoperfusion areas.

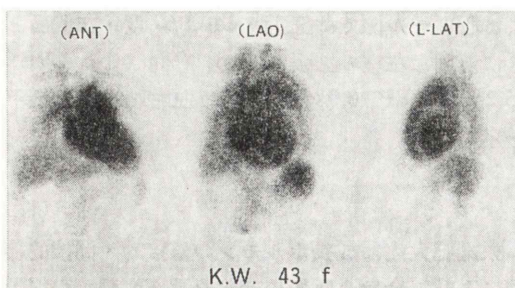


Fig. 4 (b) Representative case of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  gated blood pool scans show dilated left ventricle in ANT (left), LAO  $60^\circ$  (middle), and L-LAT (right) projections.

拡張、肥大を呈した high output heart failure の症例、大山ら<sup>4)</sup> のうっ血型心筋症を呈した心不全症例、中山ら<sup>5)</sup> の高度房室ブロックを伴った心不全例は GH 直接作用にカラコラミンの作用や心筋炎などが合併した可能性も考えられるとの報告より推察するとさまざまな因子が関与し、心不全を起こしたと想定される。また末端肥大症の合併症として、高血圧症や糖尿病などの心循環器系へ多大な影響を与える疾患が高率に認められるため、成長ホルモンの作用とこれらの合併症が心臓に対しての大きな影響因子として考えられる。

一方で心臓突然死の報告は、van den Heuvel<sup>6)</sup>らが心筋肥大、拡張を示し、うっ血性心不全にて死亡した症例の報告を行っているほか、Rossi<sup>7)</sup>らが致死的不整脈にて突然死した病理所見でS-A node付近の炎症細胞浸潤と変性の報告を行い、刺激伝導系における変化や、心筋変性部位の違いによってその死因も異なることが示唆された。またわれわれの突然死症例は、心筋梗塞や糖尿病を合併しており、合併症が突然死に深く関与したと推察された。以上の如く、末端肥大症の心変化は多様性を極めているが、本稿では心機能および心筋変化に関して若干の考察を述べる。

### 1. 末端肥大症と心機能の関係

心機能変化は心エコー法により、収縮能や心筋重量の変化に関して報告がなされているが、滝沢ら<sup>8)</sup>は下垂体腺腫摘除により心機能の改善および心筋重量の著減を示したとした。この報告では心電図 ST 変化の改善や超音波法での収縮能の改善を認めることから成長ホルモンの cardiomegaly やうっ血性心不全との関与を指摘している。しかしながら心機能の改善は正常域まで戻らず、ジギタリス中止で心機能低下を示し完全な可逆性変化ではないと推定し、心機能低下例では早期の手術をすすめている。

また杉下ら<sup>9)</sup>は超音波法にて80%に左心室の拡張や肥大形心筋症様の所見を呈したが、手術前後の7.1か月の間において有意な心機能指標の変化を認めず、これらの心病変の不可逆性変化を示唆させた。

また Luboshitzky ら<sup>10)</sup>は33年間持続の acromegaly に対して8か月 Bromocriptine を投与し、carpal tunnel syndrome の消失とエコー所見より駆出率の改善、心室中隔肥厚の正常化を報告し、①Bromocriptine の GH 分泌抑制 ②Bromocriptine の直接心ドーパミン受容体および末端神経端への作用を示唆した。著者らのデータでは LVEF (左室駆出率) は心筋梗塞発症例、拡張型心筋症様状態の2例以外はほとんど正常範囲内で、運動負荷による反応性 (PRP) も軽度低下を示しているだけで、心収縮能への障害は軽度、心機能の代償

性は保たれている状態または時期であることが推察される。また高心拍出傾向は心拍数はほぼ正常で、心収縮能パラメーターの低下もないことから、心筋の部分的肥大と軽度の心室拡大によって生じたものと推測され、心機能の代償期に生じたものと考えられる。

### 2. 末端肥大症と心筋変化の関係

心筋変化に関しては川西ら<sup>11)</sup>が心エコー所見より末端肥大症に關した報告をしている。彼らによると、エコー異常所見は36%に出現し、心筋肥大を呈するものから拡張型心筋症様の所見を呈するものまでさまざま10年以上の罹病期間を有するものに多い。また心肥大例は成長ホルモン基礎値が100 ng/ml 以上のものに多く、成長ホルモン基礎値が心筋変化と強く相関を示しているとしている。また Smallridge ら<sup>12)</sup>はエコー法にて超音波学的に異常を認めたのは27例中14例で、非対称性中隔肥大 (ASH) 6例、求心性肥大は8例であり、求心性肥大群の成長ホルモン基礎値は正常エコー群に比し有意に高く、成長ホルモン基礎値が求心性肥大と関連があるとしている。

このように成長ホルモン基礎値が心筋肥大と深く関与している報告が多いが、単に基礎値だけで心筋肥大を説明することは不可能であろう。

Baldwin<sup>13)</sup>らは下垂体放射線治療によって成長ホルモンレベルは有意に低下するが、10年経過後では高血圧、心筋梗塞などの cardiac events は有意に増加し、血清成長ホルモン絶対値よりも、罹病期間がこれらの症状と関連があると述べていることから、罹病期間が多くなる影響を与えることは想像に難くない。しかしながら発症時期の推定が困難な例も多いことから、検討の必要があるものと考えられる。また、安田ら<sup>14)</sup>は発症より7~8年経過し、持続的に成長ホルモンの高値をきたし、心肥大、心不全をきたしたと考えられる症例を報告し、活動性末端肥大症を心不全、心肥大の関係を示唆していることから、成長ホルモンの活動性も多いに問題であり、治療による成長ホルモンのコントロールも不可欠因子と考えられた。しかしながら、著者らのデータでは非活動型の末端



肥大症においても心筋肥大や心筋変性などが高率に発生することから、治療中の活動性状態のみで心筋変化をきたしたとは考え難い。

### 3. 心機能変化や心筋変化は可逆性か?

林<sup>15)</sup>らは心不全にて死亡した末端肥大症の剖検所見より、心筋変化に空胞の存在や核萎縮を伴い多数の線維性瘢痕を有している事を示し、高血圧や甲状腺機能異常を認めないことから、成長ホルモンの心筋細胞への直接作用が推察され、線維性瘢痕を示すことから、かなり不可逆的变化を認めると考えられる。

一方で O'keefe ら<sup>16)</sup>は  $^{99m}\text{Tc}$ -RBC による負荷心プールシンチグラフィで、心機能変化は負荷前後において変動はなく、機能自体は可逆的であった。また Mather ら<sup>17)</sup>は超音波法および STI (systolic time intervals) にて心筋重量は増加しているが、収縮能は正常であり、PEP (pre ejection period)/LVET (left ventricular ejection time) は異常値を示している。また心筋変化は治療効果が得られれば少なくとも一部は可逆的と報告している。

このように、心筋変化および心機能は可逆的か不可逆的かは両論に分かれるが、筆者らの結果からは負荷タリウム心筋シンチにおいて、欠損部位は再分布を認めないことから、その心筋変性は不可逆的な心筋変化の要素が強いと思われる。しかしながら、この変化は病期により異なることも考えられ断言はできない。

以上のごとく可逆的-不可逆的变化は相方ともに報告を認めるが、著者らのデータでは心機能低下が軽度にとどまっている段階においても、心筋変化は高率に認められ、比較的早期より末端肥大症における心筋変化は起こっていると考えられる。また起因子は、われわれのデータでは心機能の各パラメーターと成長ホルモン値に明確な関係は認められなかったが、成長ホルモン基礎値、罹病期間、成長ホルモンコントロール状態(活動性または非活動性)などさまざまな因子が複雑に関与し合っておりと推察される。

## V. 結 論

1. 末端肥大症 16 例に対して、 $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィ、 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA 心シンチグラフィを施行した。
2.  $^{201}\text{Tl}$  心筋シンチグラフィによる固定性欠損は 62.5%，心筋肥大 56.3%，心拡大 25.0% と異常を認めた。
3.  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA 心シンチグラフィでは CO  $6.4 \pm 1.7$  L/min, CI  $3.7 \pm 0.9$  L/min/m<sup>2</sup>, LVEF  $47.8 \pm 17.1$ %, RVEF  $37.3 \pm 14.9$ % であった。
4. 以上より、心機能は比較的保持されているが、心筋血流は早期より障害をうけており、末端肥大症に伴う二次性心筋症の発症を示唆させた。

謝辞 稿を終るにあたり、本研究に協力をたまわった東邦大学大森病院アイソトープ検査室の諸氏に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Huchard H: Anatomic pathologique, lésions et troubles cardiovasculaires de l'acromégalie. J Practiciens 9: 249, 1985
- 2) 森下 健: radio isotope を用いた myocardial regional wall motion の臨床評価. ニュータウンカンファレンス(心臓核医学) 4: 40-43, 1981
- 3) 工藤典重, 広川恵一, 野宮順一, 他: うっ血性心不全を呈した肢端肥大症の一例. 心臓 13: 1542-1549, 1981
- 4) 大山 匡, 西里弘二, 吉谷秀一: 心不全を主訴として来院した末端肥大症の一例. 函医誌 4: 67-72, 1980
- 5) 中山 修, 富原 均, 尾崎治夫, 他: 高度房室ブロックとうっ血性心不全を呈した acromegaly heart disease の 1 剖検例. 心臓 7: 777-783, 1985
- 6) van den Heuvel P, Elbers H, Plokker H, et al: Myocardial involvement in acromegaly. International Journal of Cardiology. 6: 550-553, 1984
- 7) Rossi L, Thiene G, Caregari L, et al: Dysarrhythmias and sudden death in acromegalic heart disease. Chest 72: 495-498, 1977
- 8) 滝沢明憲, 泰江弘文, 表 信吾, 他: 下重体腺腫摘除により心機能の著明な改善を示した Acromegalic cardiomyopathy の一例. 心臓 15: 473-477, 1982
- 9) 杉下靖郎, 飯田啓治, 松田光生, 他: 末端肥大症の心エコー図所見. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査

- 研究班昭和 58 年度研究報告書. 213-217, 1984
- 10) Laboshitzky R, Barzilai D: Bromocriptine for an acromegalic patient. *JAMA* **244**: 1825-1827, 1980
  - 11) 川西秀夫, 須田研一郎, 森 孝夫, 他: 心エコー図法による末端肥大症の検討. *Journal of Cardiology*. **14**: 459-469, 1984
  - 12) Smallridge RC, Rajfer S, Davia J, et al: Acromegaly and the heart. *The American Journal of Medicine* **66**: 22-27, 1979
  - 13) Baldwin A, Cundy T, Butler J, et al: Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation. *Acta Endocrinologica* **108**: 26-30, 1985
  - 14) 安田寿一, 平林高之, 村上 猛, 他: 末端肥大症に伴う心肥大の一例. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班, 昭和 57 年度研究報告集 291-299, 1983
  - 15) 林 正紀, 三上理一郎, 佐久間真樹, 他: 心臓肥大を合併した肢端肥大症の 1 剖検例. *内科* **21**: 380-386, 1968
  - 16) O'keefe JC, Wiseman JC, Stiel JN, et al: Acromegaly and heart. *Aust NZ J Med* **12**: 603-607, 1982
  - 17) Mather HM, Boyd MJ, Jenkins JS: Heart size and function in acromegaly. *British Heart Journal* **41**: 697-701, 1979

## Summary

### Evaluation of Myocardial Blood Flow and Cardiac Functional Change in Acromegaly

Yasuaki KAWAMURA\*, Junichi YAMAZAKI\*, Ichio OKUZUMI\*,  
Toshinori MUTO\*, Takeshi MORISHITA\*, Yukitaka MIYACHI\*,  
Minoru IRIE\* and Kazuko INOUE\*\*

\*The First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

\*\*Toho University College of Health Professions

We studied  $^{201}\text{Tl}$  myocardial scintigraphy and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA gated blood pool scan to evaluate the influence of growth hormone on myocardial blood flow and hemodynamics in 16 patients with acromegalias.

Contraction properties were almost within normal limit, but cardiac output was in high output state, because left ventricular ejection fraction (LVEF), right ventricular ejection fraction (RVEF) and cardiac output were  $47.8 \pm 17.1\%$ ,  $37.3 \pm$

$14.9\%$ , and  $6.4 \pm 1.7 \text{ L/min}$ , respectively.

Otherwise,  $^{201}\text{Tl}$  myocardial images revealed 62.5% no redistributed hypoperfusion, 18.8% redistributed hypoperfusion, 56.3% myocardial hypertrophy and 25.0% left ventricular enlargement. These data suggested the high incidence of acromegalic cardiomyopathy due to primary or secondary growth hormone effect.

**Key words:** Acromegaly,  $\text{Tl-201}$ , Cardiomyopathy, Cardiac function.