

心エコー図法による末端肥大症心の検討

The heart in acromegaly: An echocardiographic study

川西 秀夫	Hideo KAWANISHI
須田研一郎	Kenichiro SUDA
森 孝夫	Takao MORI
千葉 勉	Tsutomu CHIBA
松田 洋三	Yohzo MATSUDA
稻留 哲也	Tetsuya INATOME
猪尾 力	Tsutomu INOH
横田 慶之*	Yoshiyuki YOKOTA*
松本 幸平*	Kohei MATSUMOTO*
福崎 恒*	Hisashi FUKUZAKI*
千原 和夫**	Kazuo CHIHARA**

Summary

Clinical examinations including echocardiography were performed for 14 acromegalic patients (five men and nine women, whose mean age was 48.6 years). Three of these had hypertension (HT) above 160/95 mmHg, three had diabetes mellitus (DM). Their cardiac sizes and functions were correlated with the durations of disease and plasma growth hormone (GH) levels. The incidences of HT and DM were also evaluated.

1. Three of 14 patients (22%) had increased cardiothoracic ratios ($>55\%$). Electrocardiographic abnormalities were noted in three patients including two with left ventricular hypertrophy (LVH) and one with interventricular conduction defects with abnormal Q waves.

2. By echocardiography (Table 2), nine patients (64%) were judged to be normal. The remaining five patients (36%) had abnormal echocardiograms. These included LVH (sums of the interventricular and posterior wall thicknesses ≥ 25 mm) in two (25 mm in Case 10, 30 mm in Case 11), increased left ventricular end-diastolic dimension ($EDD \geq 55$ mm) in one (72 mm in Case 14) and both abnormalities in two patients (Cases 12 and 13).

Two patients (Case 13 and 14), whose %FS were 17% and 22%, respectively, had definite evidence of congestive heart failure. Two patients (Case 11 and 13) met the diagnostic criteria for asymmetric septal hypertrophy. One patient with echocardiographic LVH and another who had increased EDD with LVH had histories of HT (Case 11 and 12). Plasma GH levels in patients with LVH were

三木市民病院 内科
三木市加佐 58-1 (〒673-04)
*神戸大学医学部 第一内科
**同 第三内科
神戸市中央区楠町 7-5-2 (〒650)

Department of Medicine, Miki City Hospital, Kasa 58-1, Miki 673-04, *the First and **the Third Departments of Medicine, Kobe University School of Medicine, Kusunoki-cho 7-5-2, Chuo-ku, Kobe 650

greater than 100 ng/ml (Cases 10 and 11). The left ventricular hypertrophy and/or increased EDD observed in these patients seemed related to the duration of acromegaly but not to the presence of DM.

3. Myocardial biopsy of the right ventricle in two patients with congestive heart failure disclosed myocardial hypertrophy, myocardial fiber disarray, interstitial fibrosis and large nuclei.

Key words

Acromegaly

Echocardiogram

はじめに

末端肥大症に心病変を伴うことは良く知られており、その成因に関しては、内臓肥大症の一つ¹⁾、とか、血中成長ホルモンの直接作用^{2,3)}、プロラクチン⁴⁾、あるいは高血圧^{5,6,7)}の影響等が論じられている。しかしこれらはいまだ明確ではなく、またその心病変の特徴に関しては明らかでない点が多い。

近年、心エコー図法の発達により、心形態や心機能の評価が容易になったが、我々はこの方法を用いて末端肥大症心の検索を行うとともに、心所見と罹病期間、血中成長ホルモン値、高血圧及び糖尿病合併との関連について検討したので、以下に報告する。

対象と方法

対象は末端肥大症患者 14 例である。末端肥大症の診断は、特徴的な臨床所見及び血中成長ホルモン基礎値の上昇と、ブドウ糖負荷テストにより成長モルモンが 5 ng/ml 以下に抑制されないことより行った。患者の年齢は 34~58 歳、平均 48.6 歳で、性別は男性 5 例、女性 9 例である。全罹病期間は 5~22 年、平均 11.5 年である。血中成長ホルモン基礎値は治療前 9~430 ng/ml であり、全例活動型であったが、症例 14 は初診時より 3 カ月後に、自然に非活動型に転じた。従って末端肥大症に対する治療は症例 14 を除き、全例で行った (Table 1)。高血圧は収縮期血圧 160 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 95 mmHg 以上のものとした。糖尿病は日本糖尿病学会の診断基準を満足するものとした。

心エコー図検査には東芝製超音波断層装置 SSH-11A を用い、拡張末期心室中隔厚 (IVST)、拡張末期左室後壁厚 (PWT)、IVST/PWT、拡張末期左室短径 (EDD)、収縮末期左室短径 (ESD)、%FS[(EDD-ESD)/EDD × 100]、及び左房径 (LAD) を計測した。

成績

1. 高血圧及び糖尿病の合併頻度

高血圧の合併は 14 例中 3 例 (症例 4, 11, 12), 21% にみられ、2 例 (症例 4, 12) は降圧剤の投与を必要とした。糖尿病の合併は 14 例中 3 例 (症例 1, 5, 7), 21% にみられたが、いずれもインスリーン治療の必要性はなかった (Table 1)。

2. 心電図及び胸部 X 線

心電図では 14 例中 3 例 (症例 8, 13, 14), 21% に異常所見がみられ、症例 8 と 14 では左室肥大所見、症例 13 では異常 Q 波と心室内伝導障害の所見がみられた。胸部 X 線写真で心胸郭比 (CTR) は 38~69%，平均 47.1% であり、55% 以上の大心臓は症例 12, 13, 14 の 3 例でみられ、症例 13 と 14 では肺野のうつ血像もみられた (Table 2)。

3. 心エコー図

心エコー図所見の異常、すなわち IVST と PWT の和が 25 mm 以上の左室肥大、あるいは EDD が 55 mm 以上の左室拡大は、14 例中 5 例 (36%) にみられた。その内訳では、症例 10 と 11 ではこの和がそれぞれ 25 mm 及び 30 mm の左室肥大、症例 14 では EDD 72 mm の左室拡大、症例 12 と 13 ではこの和が各々 25 mm、及び 38 mm、EDD がおのおの 60 mm 及び 67 mm と

Table 1. Clinical characteristics of 14 patients with acromegaly

Case	Age (yr) and sex	Surface area (m^2)	Duration (yr)		GH level (ng/ml)		Treatment	GTT
			Total	Before therapy	Before treatment	After treatment		
1	52 F	1.59	9	6	18	3	Bromocriptine Hypophysectomy, PI	DM
2	49 F	1.62	15	12	90	19	Bromocriptine Hypophysectomy, PI	N
3	58 F	1.39	5	3	16	12	Hypophysectomy	N
4*	48 F	1.49	11	8	63	9	Bromocriptine Hypophysectomy, PI	N
5	50 F	1.44	8	7	19	3	Hypophysectomy	DM
6	39 M	1.82	6	3	60	6	Bromocriptine Hypophysectomy	N
7	51 M	1.90	15	5	71	17	Bromocriptine Hypophysectomy, PI	DM
8	34 M	1.83	6	6	35	1	Hypophysectomy	N
9	39 M	2.08	10	8	30	2	Hypophysectomy, PI	N
10	51 M	1.92	22	19	430	66	Bromocriptine Hypophysectomy, PI	N
11*	48 F	1.63	7	6	160	16	Bromocriptine Hypophysectomy, PI	N
12*	58 F	1.56	19	16	41	4	Bromocriptine Hypophysectomy	N
13	48 F	1.79	16	14	15	3	Bromocriptine	N
14	55 F	1.55	ND	ND	9	None		N

GTT=glucose tolerance test; DM=diabetes mellitus; PI=pituitary irradiation; N=normal; ND=not determined; *hypertensive patient.

いう、肥大を伴う左室拡大(以下拡張肥大)であった。また左室肥大、拡張肥大のうち各1例(症例11と13)は、IVST/PWTが1.3以上の非対称性心室中隔肥大(ASH)を呈しており、左室拡大例(症例14)及び拡張肥大例(症例13)の%FSはおのおの17%および22%で、低下を示していた。すなわちIVST/PWT1.3以上のASH例、%FSが25%以下のうっ血性心不全例は、それぞれ全体の14%にみられた(Table 2)。

4. 心エコー図所見の異常と臨床像との対比

罹病期間の推定は困難な問題であるが、心エコー図所見と罹病期間との関連では、症例11を除き、左室肥大あるいは拡大を有する例は少なくとも10年以上経過した症例であり、心エコー図に異常所見のある例は罹病期間が長い傾向にあつ

た。血中成長ホルモン値との関連に関しては、左室拡大がなく壁肥厚のみが認められる2例(症例10, 11)では、基礎のホルモン値がおのおの430および160ng/mlと、いずれも高値であった。高血圧との関連では、高血圧を合併する3例中1例(症例11)では左室肥大、他の1例(症例12)では拡張肥大が認められたが、左室肥大例はホルモン値も高値であった。糖尿病を合併する3例では、異常な心エコー図所見は認められなかった。

5. 症例の例示

心病変が顕著であった症例を示す。

症例14：55歳女性。家族歴、既往歴に特記すべきものではなく、生来健康であったが、1982年10月頃より運動時の呼吸困難が出現してきたため、1983年4月当院を受診し、特徴的な臨床所

Table 2. Cardiovascular status of 14 patients with acromegaly

Case	BP (mmHg)	ECG	Chest X-ray	Echocardiographic findings						
				IVST (mm)	PWT (mm)	IVST/ PWT	EDD (mm)	ESD (mm)	%FS (%)	LAD (mm)
1	120/60	N	N	10	10	1.00	48	25	48	35
2	104/65	N	N	10	10	1.00	45	25	44	22
3	116/78	N	N	10	9	1.11	45	23	49	31
4*	160/95	N	N	11	9	1.22	45	23	49	27
5	110/80	N	N	11	10	1.10	40	20	50	34
6	132/90	N	N	11	10	1.10	50	31	38	30
7	100/60	N	N	10	10	1.00	46	28	39	24
8	110/60	LVH	N	11	10	1.10	55	32	42	36
9	142/78	N	N	12	12	1.00	45	25	44	32
10	110/70	N	N	14	11	1.27	45	25	44	34
11*	140/96	N	N	18	12	1.50	38	21	45	43
12*	160/100	N	LVE	13	12	1.08	60	35	42	35
13	110/60	Abnormal Q IVCD	CHF LVE	22	16	1.38	67	52	22	46
14	110/78	LVH	CHF LVE	12	10	1.20	72	60	17	46

BP=blood pressure; ECG=electrocardiogram; IVST=interventricular septal thickness; PWT=left ventricular posterior wall thickness; EDD=left ventricular end-diastolic diameter; ESD=left ventricular end-systolic diameter; FS=fractional shortening; LAD=left atrial diameter; N=normal; LVH=left ventricular hypertrophy; IVCD=interventricular conduction defect; LVE=left ventricular enlargement; CHF=congestive heart failure; * =hypertensive patient.

見および GH 基礎値の上昇とブドウ糖負荷テストの結果より、活動型の末端肥大症と診断した。発生時期の推定は困難であったが、少くとも 10 年以上は経過しているものと推定された。

胸部 X 線写真 (Fig. 1) では心拡大 (CTR 69%) と右第 2 右弓、左第 1、4 弓の突出、及び肺門部のうっ血像を認めた。心電図 (Fig. 2) は洞調律で、 SV_1+RV_5 電位は 7.2 mV と高電位であり、II, III, aVF と胸部誘導で ST-T の変化を認めた。

左室-大動脈 M モードスキャン (Fig. 3) では IVST 12 mm, PWT 10 mm, EDD 72 mm, ESD 60 mm, %FS 17%, LAD 46 mm であり、左室の著明な拡大と収縮力低下、左房の拡大を認めた。左室長軸断層図 (Fig. 4) でも同様の所見を認めた。

超音波パルス・ドプラー法 (Fig. 5) では、軽度の僧帽弁逆流と三尖弁逆流を認めた。

右心カテーテル検査では肺動脈平均楔入圧 15 mmHg, 主肺動脈圧 40/20 (平均圧 26 mmHg), 右室圧 40/0~12 mmHg, 右房平均圧 8 mmHg, 热稀釈法による心拍出係数 4.0 l/min/M² で、右心負荷を認めた。同時に施行した右室心内膜心筋生検光顕像 (Fig. 6) では、心筋線維の肥大と錯綜配列、核の大小不同、間質の線維化を認めた。同電顕像 (Fig. 7) では筋原線維および筋フィラメントの走行の乱れを認め、核は大型で不整形であった。また介在板は著しく蛇行し、一部形質内介在板を認めた。

症例 13：48 歳女性。末端肥大症に罹患後、約 16 年の経過中、次第にうっ血性心不全に陥った例であるが、冠動脈造影では狭窄性病変を認め

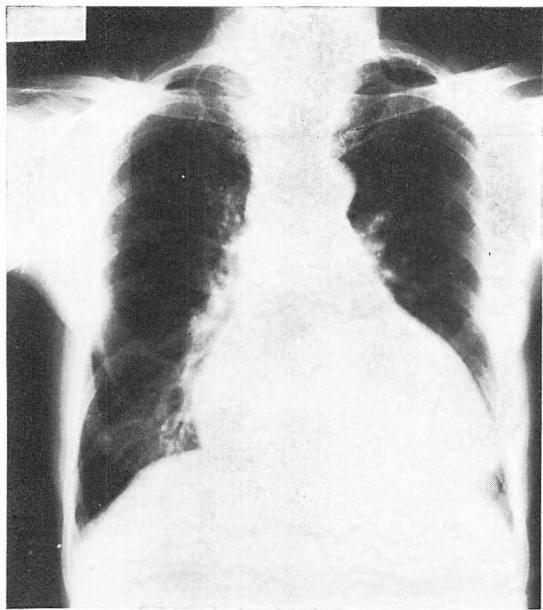


Fig. 1. Chest roentgenogram of Case 14 (55 y.o. woman).

ず、心臓カテーテル検査では左室圧 87/0~26 mmHg、肺動脈平均楔入圧 35 mmHg、主肺動脈圧 75/35 (48 mmHg)、右室圧 75/0~13 mmHg、右房平均圧 9 mmHg、心拍出係数 1.78 l/min/M² であり、高度の心収縮力の低下と右心負荷を認めた。右室心内膜心筋生検 (Fig. 8) では、心筋線維の肥大と著明な錯走配列、核の大小不同を認めた。

考 按

末端肥大症に伴う心血管病変の報告は、1895 年 Hurchard ら¹⁾の記載以来、数多くなされているが、その臨床的特徴、心病変の成因に関していまだ明らかでない点が多い。

高血圧の合併は、諸家の報告によれば 10~50% であり^{5,7~13)}、主に拡張期高血圧であるといわれている^{5,9,14)}。本研究でも高血圧の合併は 21% にみられ、著明な収縮期高血圧例ではなく、主に拡張期高血圧で、諸家の報告と同様であった。心電図異常は左室肥大が 2 例、異常 Q 波を伴う心室内伝導障害が 1 例みられたが、心エコー図上左室肥

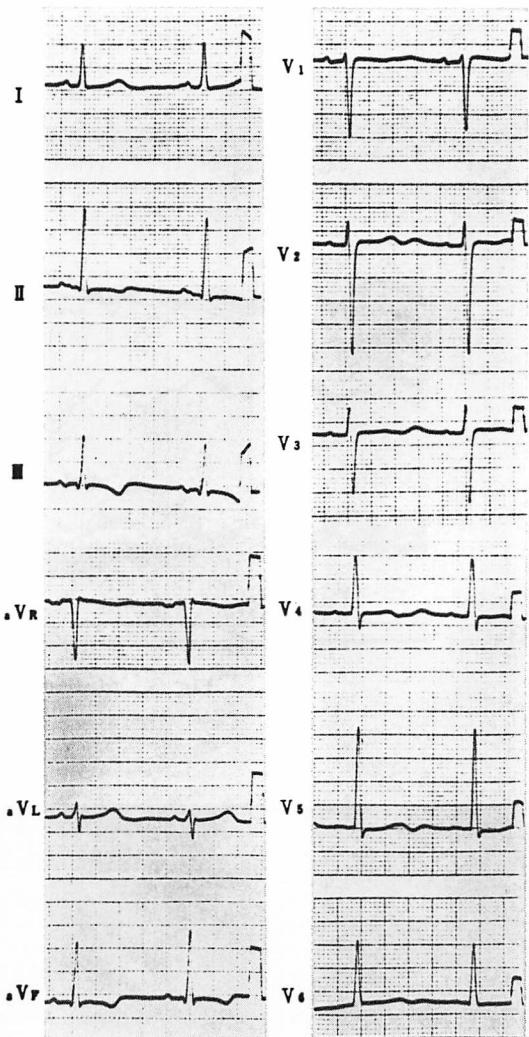


Fig. 2. Electrocardiogram of the same patient as in Fig. 1.

大の認められた例で心電図上左室肥大所見が認められなかったのは、心室中隔の肥大が著明なため、増大した中隔ペクトルが左室側高電位をキャンセルしたためか¹⁵⁾、あるいは心筋障害のためと推定される。

末端肥大症の心エコー図所見の報告は散見されるが、多数例の報告は少ない。Hearne ら¹⁶⁾は ASH が末端肥大症の 10 例中 8 例にみられ末端

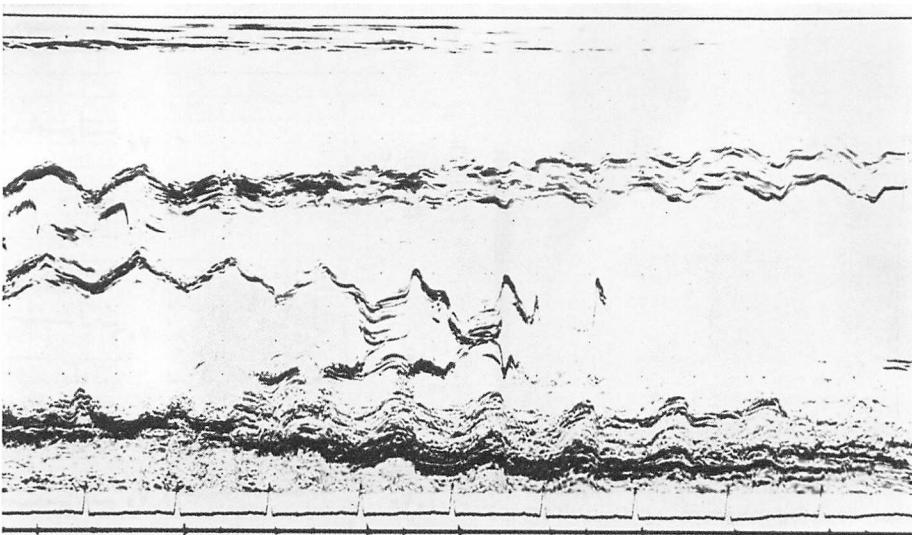


Fig. 3. M-mode echocardiogram of Case 14.

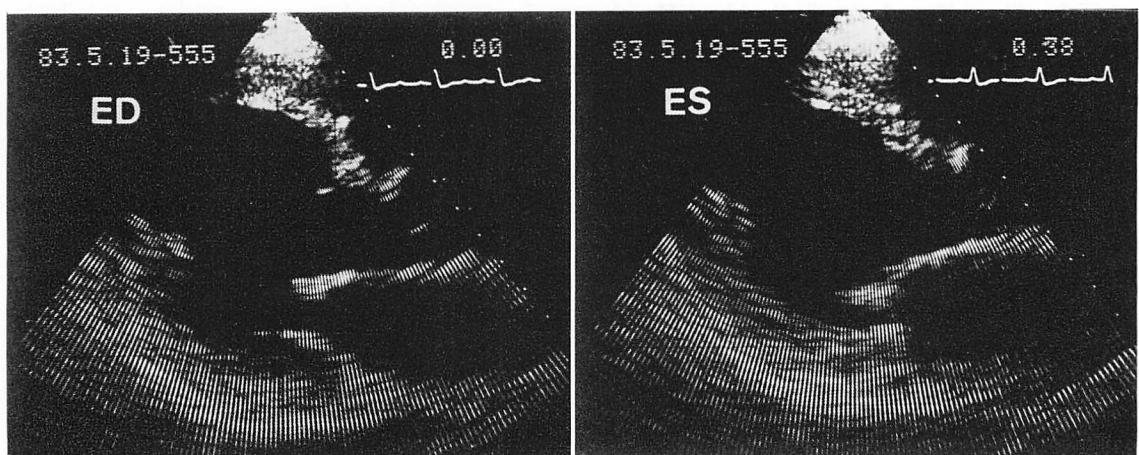


Fig. 4. Long-axis cross-sectional echocardiograms of Case 14.

Left: end-diastole, Right: end-systole.

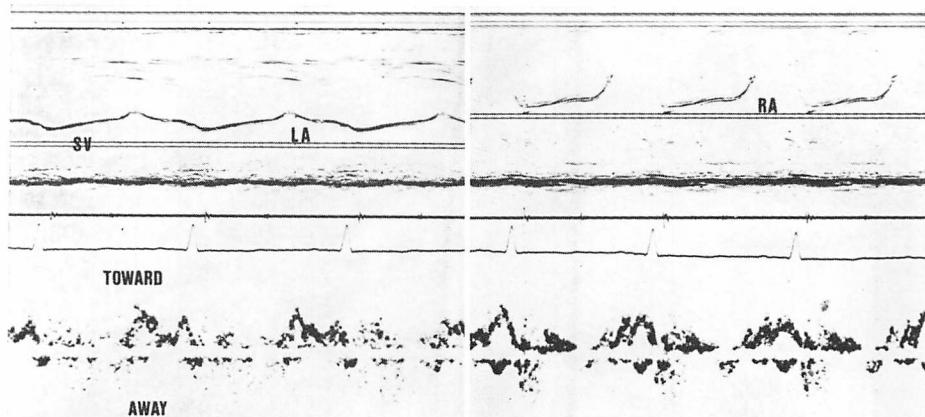


Fig. 5. Pulsed Doppler echocardiograms of Case 14.

Mild regurgitant signals are noted in the left atrium (LA) and right atrium (RA).



Fig. 6. Microscopic finding of the myocardial biopsy specimen taken from the right ventricle of Case 14.

Myocardial hypertrophy, myocardial fiber disarray, interstitial fibrosis and large nuclei are seen.

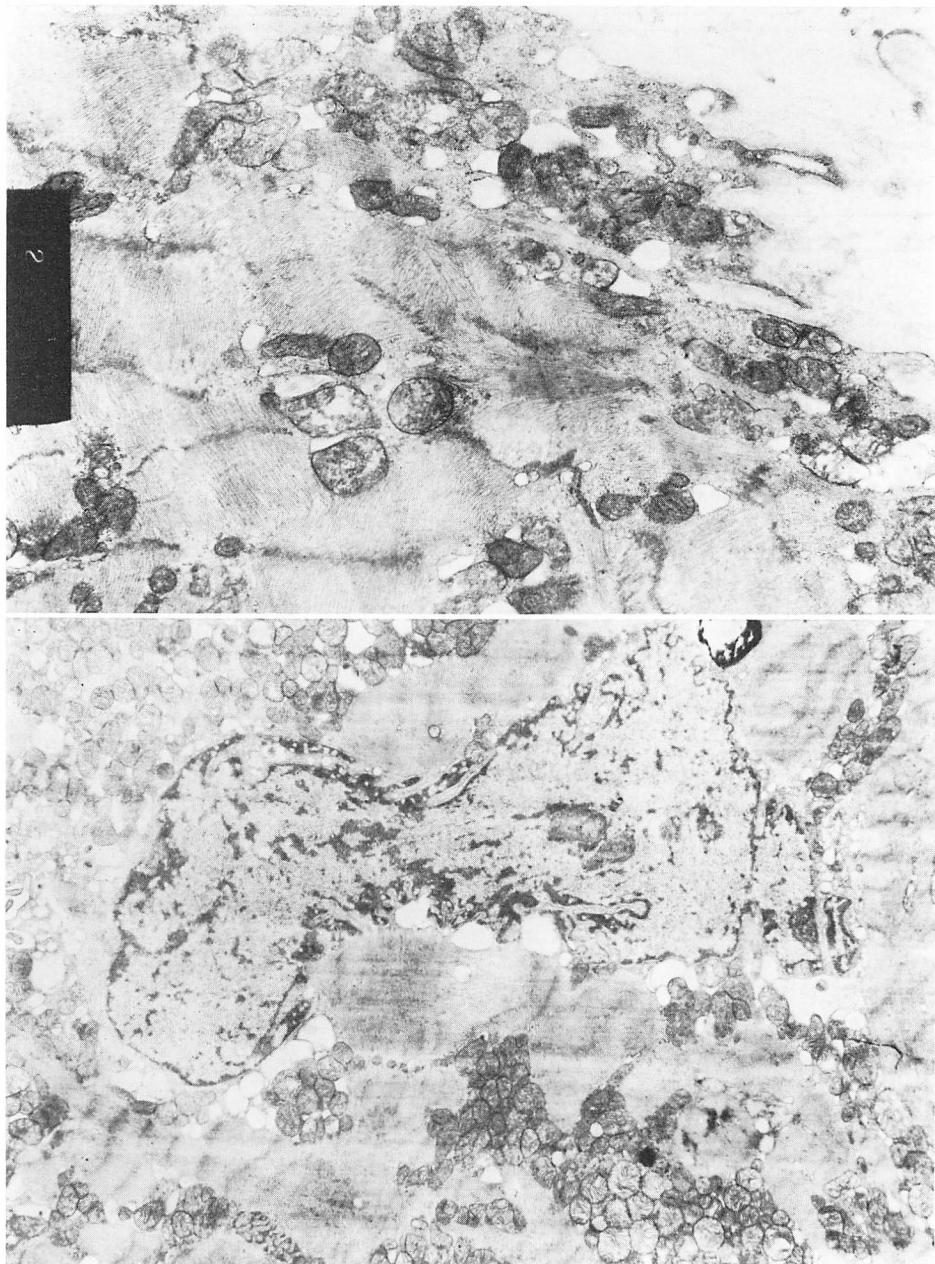


Fig. 7. Electron-microscopic features of Case 14.

Upper: reduced 19% from $\times 7000$, Lower: reduced 19% from $\times 3000$.

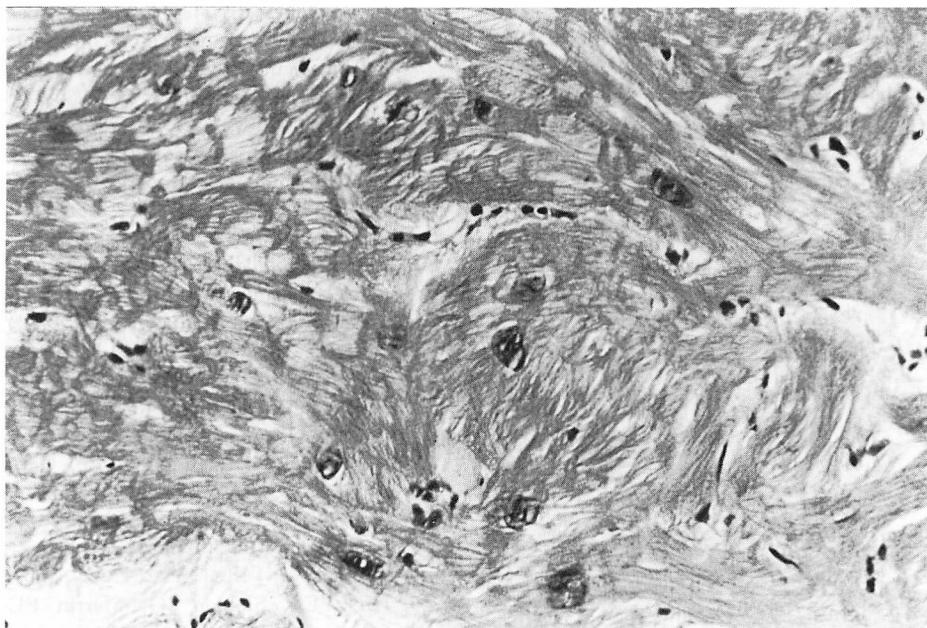


Fig. 8. Microscopic findings of the myocardial biopsy specimen taken from the right ventricle of Case 13 (48 y.o. woman).

Myocardial hypertrophy, myocardial fiber disarray and large nuclei are seen.

肥大症性心筋症 (acromegalic cardiomyopathy) の特徴であると報告している。この頻度は他の報告^{17~21)}では 6~22% であり、本研究での 14% と近似している。うっ血性心不全に陥った末端肥大症心の報告^{2,22~26)}は多数あるが、我々の検討でも 14 例中 2 例 (14%) にみられ、1 例 (症例 13) では ASH を伴う左室の拡張肥大を認め、肥大型心筋症の終末像と類似していた。また他の 1 例 (症例 14) は左室の拡大が主で、拡張型心筋症類似の病態を呈しており、末端肥大症の心病変は特発性心筋症との比較において興味ある所見であった。

末端肥大症の心異常と罹病期間、成長ホルモン値、高血圧合併との関連に関しては、症例数が少ないため明確にすることはできなかったが、罹病期間と心異常との関連では、症例 14 は少なくとも 10 年以上の経過を有しており、心異常のある例では、症例 11 を除き、罹病期間が長かった。この結果は Lie ら^{7),} Martins ら¹⁷⁾の報告と一致

している。症例 11 は罹病期間が 7 年と比較的短いが、高血圧の合併があり、心肥大が助長されたものと推定された。心異常と成長ホルモン値との関連は、あるとする報告¹⁹⁾とないとする報告^{12,20)}の両者があるが、我々の検討では、心肥大例は成長ホルモン基礎値が 100 ng/ml 以上の高値を示す例であり、したがって両者には関連があるものと推定された。拡張肥大例や拡大例でこのホルモン値が高値でなかっのは、長い経過中、ホルモン値が低下してきたのか、あるいは拡張肥大や拡大例では他の因子が関与するからなのか、不明であった。高血圧心の報告^{27~30)}は多数あり、心肥大、心拡大をきたすことは良く知られているが、本研究での合併高血圧は軽度であり、末端肥大症による心異常をある程度修飾するにすぎないものと推定された。糖尿病の末端肥大症心におよぼす影響については、我々の検討では糖尿病合併例で心異常例はなく、したがって両者は無関係であると考え

られた。

要 約

高血圧(160/95 mmHg 以上)および糖尿病を合併する各3例を含む末端肥大症患者14例(男5例、女9例、平均年齢48.6歳)について、その心エコー図を検討するとともに、異常心所見と罹病期間、血中成長ホルモン値、高血圧および糖尿病の合併などの関連について検討した。

1. 心拡大(心胸郭比55%以上)、心電図異常はそれぞれ3例に認められた(21%)。後者の内訳は左室肥大が2例、異常Q波を伴う心室内伝導障害が1例であった。

2. 心エコー図所見正常例は9例(64%)で、残り5例(36%)では異常所見が認められた。すなわち左室肥大2例(IVST+PWTがそれぞれ25mmおよび30mm)、肥大を伴う左室拡大2例(IVST+PWTがおのおの25mmおよび38mm, EDDがおのおの60mmおよび67mm)、左室拡大1例(EDD72mm)であった。左室拡大例および肥大を伴う左室拡大例中1例では心不全をみており、%FSはそれぞれ17, 22%であった。左室肥大例、肥大を伴う左室拡大例中各1例は、いずれもIVST/PWTが1.3以上のASHを呈していた。左室肥大、肥大を伴う左室拡大例中各1例は高血圧を合併しており、また2例の左室肥大例では成長ホルモンが高値であった。左室肥大あるいは拡大を有する心異常例では罹病期間が長い傾向にあった。糖尿病合併と心異常所見との間には関連は認められなかった。

3. 心不全に陥った2例の右室心内膜心筋生検では、心筋線維の肥大と錯綜配列、核の大小不同、間質の線維化が認められた。

文 献

- 1) Huchard H: Anatomie pathologique, lésions et troubles cardiovasculaires de l'acromégalie. *J Praticiens* 9: 249, 1895
- 2) Pepine CJ, Aloia J: Heart muscle disease in acromegaly. *Am J Med* 48: 530, 1970
- 3) Pryor-Jones RA, Jenkins JS: Effect of excessive secretion of growth hormone on tissues of the rat, with particular reference to the heart and skeletal muscle. *J Endocrinol* 85: 75, 1980
- 4) Curtarelli G, Ferri C: Cardiomegaly and heart failure in a patients with prolactin secreting pituitary tumour. *Thorax* 34: 328, 1979
- 5) Hamwi GJ, Skillman TG, Tufts KC Jr: Acromegaly. *Am J Med* 29: 690, 1960
- 6) Silinkova-Malkova E, Kolbel F: Relationship between symptoms of acromegaly and its complications, principally cardiovascular, in 86 patients. *Acta Univ Carolina Med* 16: 553, 1970
- 7) Lie JT, Grossman SJ: Pathology of the heart in acromegaly: Anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 100: 41, 1980
- 8) Heitmancik MR, Bradfield JY, Herrmann GR: Acromegaly and the heart: A clinical and pathologic study. *Ann Intern Med* 34: 1445, 1951
- 9) Souadjian JV, Schirger A: Hypertension in acromegaly. *Am J Med Sci* 254: 629, 1967
- 10) Hirsh EZ, Sloman JG, Martin FIR: Cardiac function in acromegaly. *Am J Med Sci* 257: 1, 1969
- 11) McGuffin WL Jr, Sherman BM, Roth J, Gorden P, Kahn R, Roberts WC, Frommer PL: Acromegaly and cardiovascular disorders: A prospective study. *Ann Intern Med* 81: 11, 1974
- 12) Jonas EA, Aloia JF, Lane FJ: Evidence of sub-clinical heart muscle dysfunction in acromegaly. *Chest* 67: 190, 1975
- 13) O'Keefe JC, Grant SJ, Wiseman JC, Stiel JN, Wilmhurst EG, Cooper RA, Edwards AC: Acromegaly and the heart: Echocardiographic and nuclear imaging studies. *Aust NZ J Med* 12: 603, 1982
- 14) Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR: Mortality in acromegaly. *Quart J Med (NS)* 39: 1, 1970
- 15) Kawanishi H: Clinical and pathophysiological study on hypertrophic cardiomyopathy in special reference to the comparison of echocardiogram and electrocardiogram. *Med J Kobe Univ* 44: 47, 1983 (in Japanese)
- 16) Hearne MJ, Sherber HS, deLeon AC: Asymmetric septal hypertrophy in acromegaly: An echocardiographic study. *Circulation* 52: (Suppl II) II-35, 1975 (abstr)
- 17) Martins JB, Kerber RE, Sherman BM, Marcus ML, Ehrhardt JC: Cardiac size and function in acromegaly. *Circulation* 56: 863, 1977
- 18) Mather HM, Boyd MJ, Jenkins JS: Heart size and function in acromegaly. *Br Heart J* 41: 697,

- 1979
- 19) Smallridge RC, Rajfer S, Davia J, Schaaf M: Acromegaly and the heart: An echocardiographic study. *Am J Med* **66**: 22, 1979
 - 20) Savage DD, Henry WL, Eastman RC, Borer JS, Gorden P: Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in acromegalic patients. *Am J Med* **67**: 823, 1979
 - 21) Luboshitzki R, Hammerman H, Barzilai D, Markiewicz W: The heart in acromegaly: Correlation of echocardiographic and clinical findings. *Israel J Med Sci* **16**: 378, 1980
 - 22) Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 3-1963). *N Engl J Med* **268**: 96, 1963
 - 23) Clinicopathological conference. A case of acromegalic heart disease. *Br Med J* **1**: 718, 1973
 - 24) Rossi L, Thiene G, Caregaro L, Giordano R and Lauro S: Dysrhythmias and sudden death in acromegalic heart disease. *Chest* **72**: 495, 1977
 - 25) 工藤典重, 広川恵一, 野宮順一, 五味春人: うつ血性心不全を呈した肢端肥大症の1例. *心臓* **13**: 1542, 1981
 - 26) 安田寿一, 平林高之, 村上 猛, 坂本三哉, 岡田了三: 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 p 291, 1983
 - 27) Toshima H, Koga Y, Yoshioka H, Akiyoshi T, Kimura N: Echocardiographic classification of hypertensive heart disease: A correlative study with clinical features. *Jpn Heart J* **16**: 377, 1975
 - 28) Dunn FG, Chandraratna P, de Carvalho JGR, Basta LL, Frohlich ED: Pathophysiologic assessment of hypertensive heart disease with echocardiography. *Am J Cardiol* **39**: 789, 1977
 - 29) Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, Mathews EC, Ware JH, Gardin JM, Cohen ER, Epstein SE, Laragh JH: Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* **59**: 623, 1979
 - 30) Doi YL, Deanfield JE, McKenna WJ, Dargie HJ, Oakley CM, Goodwin JF: Echocardiographic differentiation of hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* **44**: 395, 1980