

カルベジロールによる心不全治療で心筋障害が改善した拡張相肥大型心筋症の1例

Is Myocardial Impairment in Idiopathic Dilated Hypertrophic Cardiomyopathy Reversible by Carvedilol ? : A Case Report

落合 直也
古川 啓三
海老澤哲也
八木 孝和
明石加都子
中村 猛*¹
東 秋弘*¹
杉原 洋樹*²

Naoya OCHIAI, MD
Keizo FURUKAWA, MD, FJCC
Tetsuya EBIZAWA, MD
Takakazu YAGI, MD
Katsuko AKASHI, MD
Takeshi NAKAMURA, MD*¹
Akihiro AZUMA, MD, FJCC*¹
Hiroki SUGIHARA, MD*²

Abstract

A 64-year-old woman with dilated hypertrophic cardiomyopathy was treated by β -blocker, because of recurrent episodes of congestive heart failure. Carvedilol administration was started with a dose of 2.5 mg/day, and gradually increased to the dose of 20mg/day 3 months later. Her functional class recovered from New York Heart Association stage III to stage II. Thallium-201 scintigraphy demonstrated advanced myocardial damage: defect/low perfusion in the anteroseptal, infero-posterior and apical regions. Iodine-123 beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid scintigraphy confirmed these findings. However, the scintigraphic abnormalities had reversed to near normal perfusion and metabolism similar to those of stunned myocardium after an ischemic episode. This case demonstrates the recovery of myocardial impairment during β -blocker therapy in a patient with dilated hypertrophic cardiomyopathy.

J Cardiol 2000; 36(3): 183 - 189

Key Words

Beta-adrenergic receptor blockers(carvedilol)
Cardiomyopathies, hypertrophic(familial dilated)
Radionuclide imaging(²⁰¹Tl, ¹²³I-BMIPP)

Heart failure
Pacemaker, artificial

はじめに

1975年, Waagsteinら¹⁾により慢性心不全に対する遮断薬の有効性が初めて報告された。以来, これに続く多くの研究や最近の大規模試験の成績により, 本剤が心不全例の症状や予後を改善することが実証されるに至り, 今日では遮断薬は実地臨床の場で心不全

治療の選択薬剤として重要な位置を占めている。

しかし, その作用機序については, 受容体のアップレギュレーション²⁾, 心拍数低下作用³⁾などの種々の説が提唱されているが, いまだ確立されたものはない。今回, 我々は難治性心不全を伴う家族性拡張相肥大型心筋症の1例を経験し, 遮断薬療法としてカルベジロールを投与した。その結果, 数ヶ月の経過で心

済生会京都府病院 循環器科: 〒617-0814 京都府長岡京市今里南平尾8; 京都府立医科大学*¹第二内科, *²放射線科, 京都 Department of Cardiology, Saiseikai Kyoto Hospital, Kyoto; *¹The Second Department of Medicine, *²Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

Address for reprints: OCHIAI N, MD, Department of Cardiology, Saiseikai Kyoto Hospital, Imazato Minamihirao 8, Nagaokakyo, Kyoto 617-0814

Manuscript received November 22, 1999; revised May 10, 2000; accepted May 11, 2000

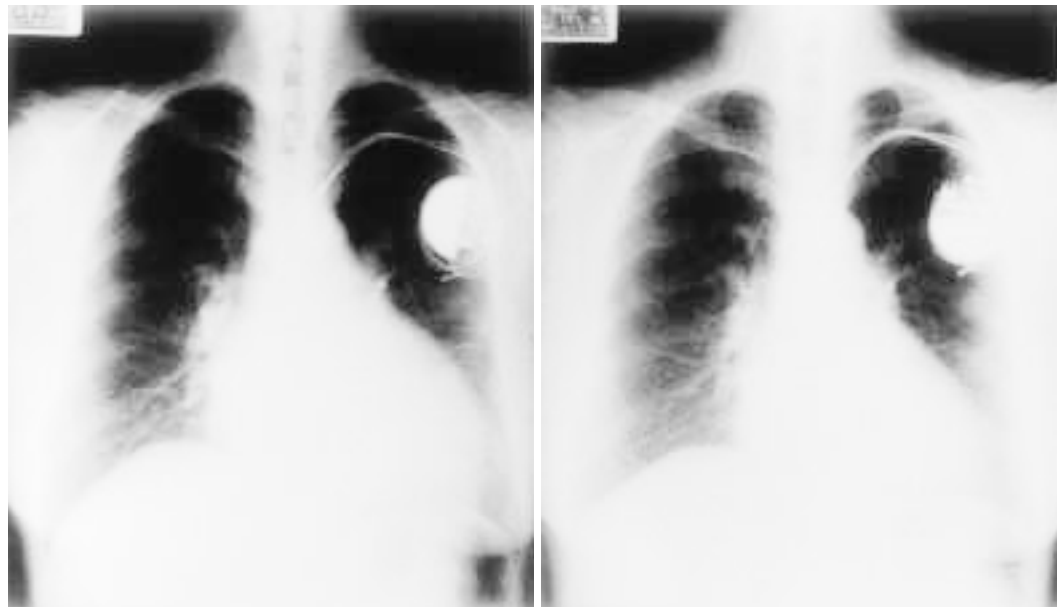


Fig. 1 Chest radiographs

Left: Before administration of carvedilol (April 4, 1998)

Right: After administration of carvedilol (July 22, 1998)

Cardiothoracic ratio was decreased from 61% to 51% by β -blocker therapy.

不全の軽快を認め、さらに心筋シンチグラム上でも心筋障害の改善所見を得た。本例は心不全治療薬としての遮断薬の作用機序を考察するうえで、極めて興味ある症例と考え報告する。

症 例

症 例 64歳，女性

家族歴：4姉妹全員と患者の娘，甥，姪が肥大型心筋症。うち妹の1人は拡張相肥大型心筋症へ移行，45歳時に心不全で死亡。

現病歴：20歳時より心電図異常を指摘され，失神発作を認めるも放置していた。50歳時には妹の死亡を契機に，心拡大の精査を受け，非閉塞性肥大型心筋症と診断された。57歳時には，洞不全症候群のためDDD型永久ペースメーカー植え込み術を受けた。この頃より拡張相肥大型心筋症へと移行し，心不全治療薬の投与にも反応不良となり，入退院を繰り返す難治性心不全となる。1998年4月，労作時呼吸困難が著明となり[New York Heart Association (NYHA)心機能分類 Ⅲ度]，加療目的で入院となった。

入院時現症：身長150cm，体重60kg。血圧96/64mmHg，脈拍70/min・整。頸静脈は怒張し，心

臓では Ⅲ音，Ⅲ音および心尖部に僧帽弁逆流音 (Levine Ⅲ度) を聴取した。両側下肺野にはラ音を聴取し，腹部では右季肋下に肝臓を2横指触知。下肢には軽度浮腫を認めた。

入院時検査所見：胸部X線写真では心拡大(心胸比61%)と両側中・下肺野のうっ血像ならびに胸水貯留を認めた (Fig. 1-左)。心電図はペースメーカー調律で，ホルター心電図での心拍数は常に70/minで一定であった。心エコー図検査では左室壁厚は正常範囲で，中隔肥厚は消失し，内腔は中等度に拡大(左室拡張終期径6.2cm)，壁運動は全体に低下し(短縮率6%)，とくに後壁では無運動であった。中程度の僧帽弁逆流を認めた。血液検査ではヒト心房性Na利尿ペプチド495.7pg/mlと著明な上昇を認めたが，血中カテコールアミンは正常範囲内であった。

入院後経過および遮断薬治療 (Fig. 2)：拡張相肥大型心筋症による慢性心不全の急性増悪と考え，利尿薬およびカテコールアミン製剤を経静脈的に投与した。心不全症状は尿量の確保ができた頃より軽快し，胸部X線写真での肺うっ血も減少した。第7病日より経口薬のみで治療可能となり，第14病日より遮断薬治療を開始した。カルベジロールを初期投与量

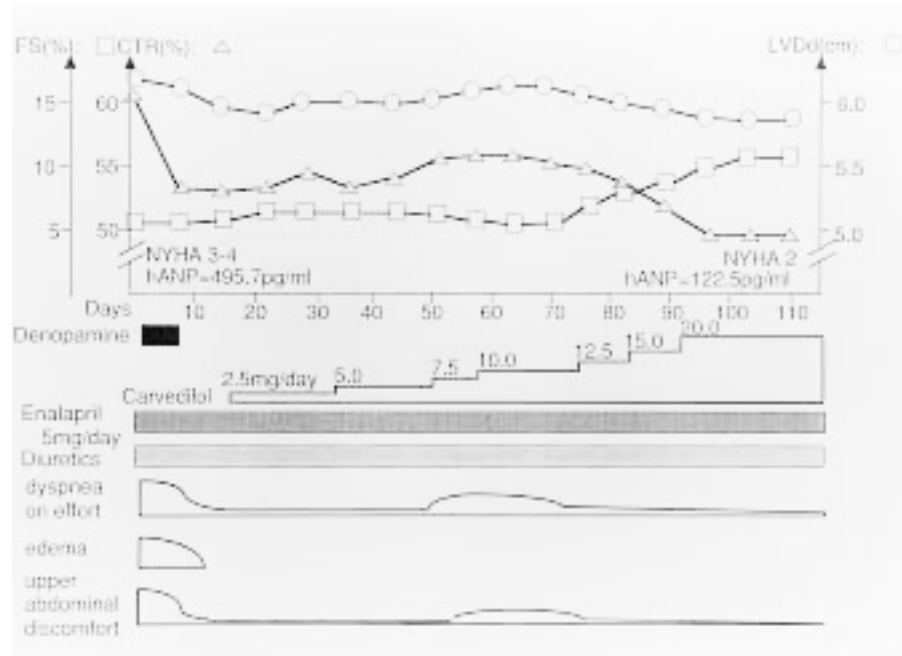


Fig. 2 Clinical course

On admission, functional class of this patient was NYHA class 3-4. On day 14, carvedilol administration was started at the dose of 2.5 mg/day, and gradually increased to the dose of 10 mg/day, when symptoms of congestive heart failure became worse. Her symptoms gradually improved again, and carvedilol administration reached the dose of 20 mg/day 3 months later. Finally, her NYHA functional class had recovered to class 2. FS = fractional shortening; CTR = cardiothoracic ratio; LVDd = left ventricular end-diastolic dimension; NYHA = New York Heart Association classification; hANP = human atrial natriuretic peptide.

2.5 mg/day より開始し，自覚症状および検査値を参考に，週に 2.5 mg/day ずつ漸増した．10 mg/day に達した頃に心不全が増悪したが，安静と水分制限で軽快した．約 3 ヶ月後に 20 mg/day の維持量に達し，この時点での NYHA 心機能分類は 2 度で，胸部 X 線写真での心胸郭比は 51% (Fig. 1 - 右)，心エコー図法でも左室拡張終末径 5.8 cm，短縮率 12% と改善を示し，第 115 病日に退院した．

心筋シンチグラム所見： 遮断薬治療前の ²⁰¹Tl を Fig. 3 - 上に，¹²³I beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) シンチグラムを Fig. 4 - 上に示す．²⁰¹Tl シンチグラムは前壁中隔，下・後壁および心尖部に斑状に多発性の集積低下・欠損像を示し，かつ右室が明瞭に描出された．¹²³I-BMIPP も同様の集積低下・欠損像を示したが，²⁰¹Tl シンチグラムよりもその範囲，程度がやや高度で，両者に乖離所見が認められた．約 1 年後に再検した画像をそれぞれ Fig. 3 - 下と Fig. 4 - 下に示す．²⁰¹Tl での灌流低下・欠損あるいは ¹²³I-

BMIPP での集積低下・欠損は，後壁の一部を除き縮小した．また，治療前に認めていた右室像の描出も消失した．

考 察

Waagstein ら¹⁾が心不全症例への 遮断薬療法が有用であることを報告したのは 1975 年である．しかし，以後の心不全薬物治療の主たる研究は血管拡張薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬に注目が集まり，遮断薬に関する報告は少なかった．1990 年代になり，あらためて 遮断薬に注目が集まり，最近になり相ついで大規模試験が行われるようになった．1993 年には Waagstein らが MDC⁴⁾において 遮断薬療法の有効性を報告した．1996 年になって，Packer らによる US Carvedilol Heart Failure Study⁵⁾，Bristow らによる MOCHA⁶⁾，Packer らによる PRECISE⁷⁾といった大規模試験により心機能の改善や再入院率の低下に加え，死亡率の減少が 遮断薬療法で報告され，虚血性心疾患

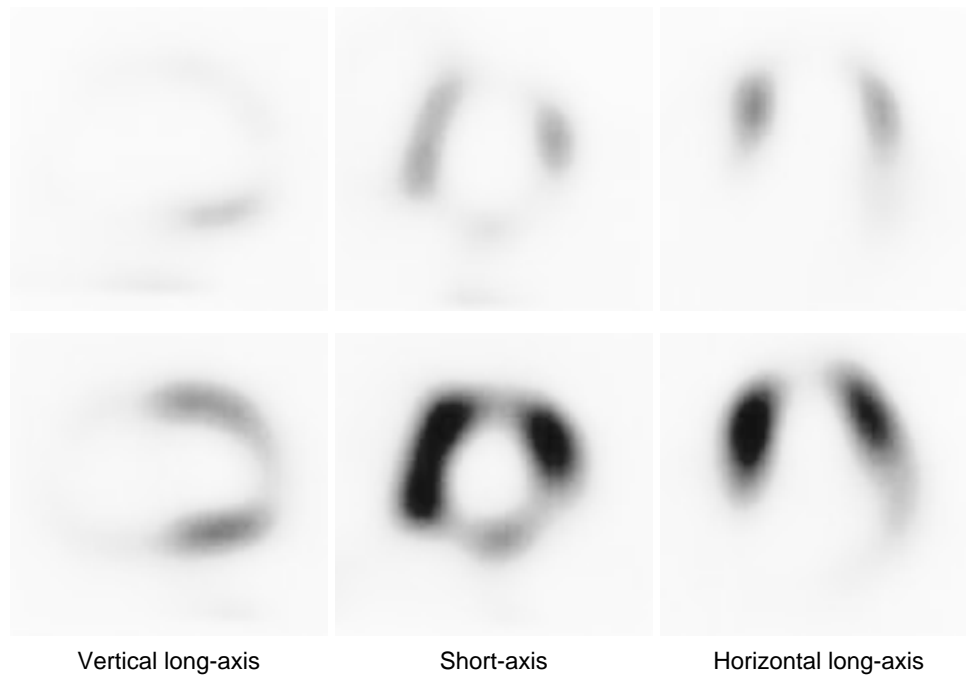


Fig. 3 Thallium-201 scintigraphy

Upper row: Before administration of carvedilol (April 28, 1998).

Lower row: After administration of carvedilol 20 mg/day (May 17, 1999).

Before administration of carvedilol, thallium-201 scintigraphy demonstrated defect/low perfusion in the anteroseptal, inferior-posterior and apical regions. After administration, about 1 year later, the abnormalities had returned to near normal.

を含む慢性心不全に対する治療法として、その地位が確立されるに至った。

しかし、その作用機序についてはいまだ確定せず、いくつかの説が提唱されているにすぎない。Heilbrunnら²⁾はメトプロロールを用いて受容体数の増加とドブタミンに対する反応性の増加より、本療法における受容体のアップレギュレーションの関与を指摘した。また、Packerら³⁾は頻拍停止後、著明な心機能の改善が得られた8例を報告し、心拍数の低下が心筋酸素消費量を減少させ、心筋弛緩障害を予防するのでないかと推察した。またMeinertzら⁸⁾は心室性不整脈が心不全の予後を決定する重要な因子であること、Podridら⁹⁾は心不全における不整脈の原因としてカテコールアミン増加が関与することを示し、遮断薬による抗不整脈作用の効果も指摘されている。この説は、遮断薬の死亡率減少効果が突然死の減少に負うところが大きいという、MERIT-HF Study Groupの報告¹⁰⁾からも支持される。そのほか、カテコールアミン心筋障害の抑制作用、交感神経を介する神経ホルモ

ン因子の活性化抑制作用などが提唱されている。また本症例に用いたカルベジロールは非選択性の遮断薬であり、受容体のアップレギュレーション作用は持たないが、US Carvedilol Heart Failure Study⁵⁾、MOCHA⁶⁾、PRECISE⁷⁾、MERIT-HF¹⁰⁾をはじめとする各試験でその有効性が確認されている。

一方、これまで拡張相に移行した肥大型心筋症に対しての遮断薬療法は有効ではないとされている。一般に拡張相に移行する機序として心筋炎の関与や、血管攣縮、心筋内微小血管病変、心筋肥大による相対的血流量の低下などによる心筋虚血が心筋の壊死・脱落、さらには線維化を進行させると考えられている¹¹⁻¹³⁾。また肥大型心筋症自体に遺伝子異常による心筋変性の因子が関与している^{14,15)}とも推察され、拡張相に移行した時点ですでに線維化をはじめとする心筋変性は広範囲に及んでおり¹⁶⁻¹⁹⁾、²⁰¹Tlおよび¹²³I-BMIPPをはじめとするシンチグラムの欠損も高度であることが多く、遮断薬療法導入の困難な原因と考えられている。

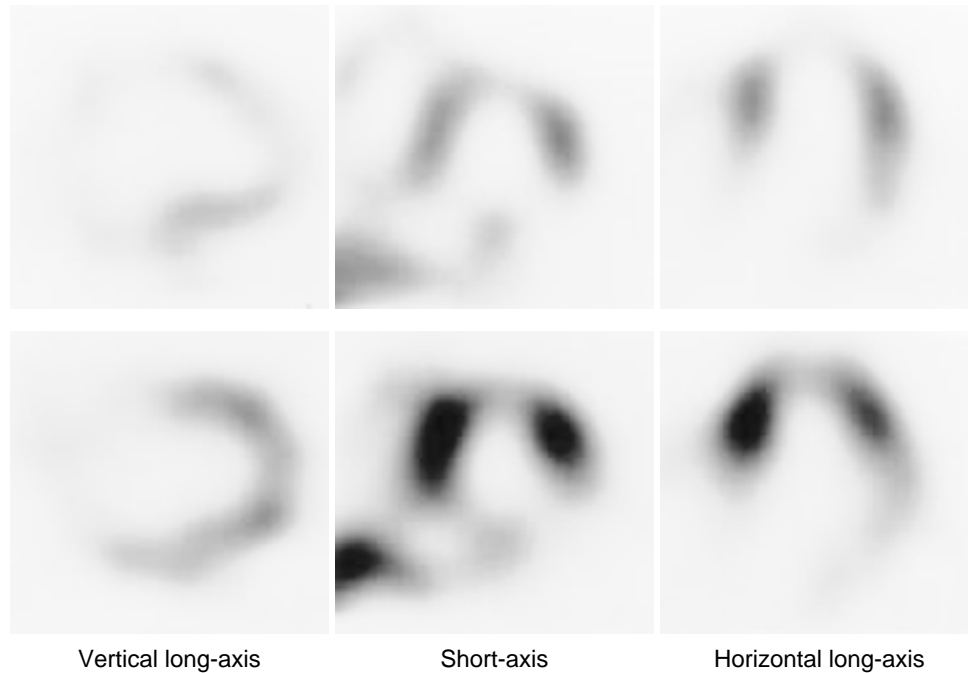


Fig. 4 Iodine-123 BMIPP scintigraphy

Upper row: Before administration of carvedilol (April 28, 1998)

Lower row: After administration of carvedilol 20 mg/day (May 17, 1999)

Before administration of carvedilol, iodine-123 BMIPP scintigraphy demonstrated defect/low accumulation in the anteroseptal, inferior-posterior and apical regions. After administration, these findings had improved. BMIPP = beta-methyl-*p*-iodophenyl-pentadecanoic acid.

本症例は拡張相に移行した家族性肥大型心筋症であり、ペースメーカー挿入下で心拍数は70/minに固定されていたにもかかわらず、非選択性のカルベジロールによる遮断薬療法の心不全治療に有効であった。これは、慢性心不全に対する遮断薬の心拍数低下作用や受容体アップレギュレーション以外の因子の存在を強く示唆するものである。カルベジロールはメタプロロールと異なり、遮断薬作用以外に遮断薬作用や抗酸化作用を有する²⁰⁾。両者の比較試験では臨床明らかな差を認めないとする報告がある²¹⁾。しかし、今回の症例での結果はカルベジロールに特有のもので、本剤の抗酸化作用などによる心筋障害の防止やアポトーシスなどへの影響が好結果をもたらした可能性も考えられる。事実、²⁰¹Tlおよび¹²³I-BMIPPシンチグラムでの心筋灌流・代謝障害の回復が直接確認できたことは、遮断薬の効果がより直接的な心筋障害の改善にあるのではないかと推察される。

拡張相肥大型心筋症においては、²⁰¹Tlシンチグラムの灌流欠損は拡張相への移行に先行して出現し、拡張

相の病態と密接に関連している^{16,22)}。また、肥大型心筋症においては²⁰¹Tlシンチグラムと¹²³I-BMIPPシンチグラムの乖離も知られており²³⁻²⁵⁾、心筋症患者の心筋脂肪酸代謝障害の存在を示すものと考えられている。当然のことながら、原疾患の拡張相肥大型心筋症が進行性である限り、これらの心筋シンチグラムでの変化も不可逆性であると考えられる。しかし、今回の症例ではカルベジロール投与後に心筋シンチグラムの改善を明らかに認め、遮断薬療法により心筋障害の改善がもたらされる可能性が示されたが、我々の検索した限りでは、現在までにこうした報告はない。

我々の症例でのカルベジロールによる²⁰¹Tlと¹²³I-BMIPPシンチグラムの改善は、拡張相肥大型心筋症患者でも可逆性の心筋障害が存在し、遮断薬療法により心筋障害が回復しうることを示唆する。今回の症例は、カルベジロールがこの回復過程に大きな役割を演じたと考えられたが、現在の我々にはその機序を直ちに説明することはできない。しかし²⁰¹Tlの集積に関わる因子としては心筋細胞への血流に加えて心筋細

胞における膜機能の保持が考えられ、また²⁰¹Tlが心筋細胞内のミトコンドリアに多く分布するという報告²⁶⁾などから、本症例における心筋シンチグラムの改善は血流の改善より、むしろ遮断薬療法による心筋細胞機能の回復を反映している可能性が示唆された。

最終的には心移植しか救命方法がないとされている拡張相肥大型心筋症に対しても遮断薬がその治療に役立つ可能性を報告したが、さらにどれほどの役割を演じるかを含め今後の検討を要すると考えられた。

要 約

症例は64歳、女性で、5年前の精査で拡張相肥大型心筋症と診断された。その後心不全が徐々に進行、各種薬剤に不応性となり(NYHA心機能分類Ⅲ度)、難治性心不全症例として遮断薬療法を開始した。カルベジロールを2.5mg/dayより開始し、3ヵ月間で20mg/dayまで漸増させ、その後この量を維持量として継続した。カルベジロールが維持量に達した頃には心不全も回復した(NYHA心機能分類Ⅱ度)。本症例での臨床的特徴は進行性といわれている拡張相肥大型心筋症の心筋障害が遮断薬療法で改善したことである。すなわち、²⁰¹Tlおよび¹²³I-BMIPP心筋シンチグラムで認められた前壁中隔、下・後壁、心尖部に及ぶ欠損/集積低下の範囲が、遮断薬療法による心不全の回復に伴い、著明に縮小した。遮断薬の投与が拡張相肥大型心筋症の心筋障害の進行を阻止・回復した症例は、我々の検索した限りではほかに報告がなく、心臓移植の適応になりうる肥大型心筋症の拡張相への進展が本剤により予防される可能性が示唆された。

J Cardiol 2000; 36(3): 183 - 189

文 献

- 1) Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, Wallentin I: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; **37**: 1022 - 1036
- 2) Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valantine HA, Ginsburg R, Fowler MB: Increased β_1 -receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1989; **79**: 483 - 490
- 3) Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, Smith MS, Cobb FR, Coleman RE, Gallagher JJ, German LD: Tachycardia-induced cardiomyopathy: A reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 563 - 570
- 4) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, Camerini F, Fowler MB, Sliver MA, Gilbert EM, Johnson MR, Goss FG, Hjalmarson A, Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; **342**: 1441 - 1446
- 5) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH, for the U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1349 - 1355
- 6) Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N, for the MOCHA Investigators: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; **94**: 2807 - 2816
- 7) Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein D, Liang C, Goldscher DA, Freeman I, Kukin ML, Kinhal V, Udelson JE, Klapholz M, Gottlieb SS, Pearle D, Cody RJ, Gregory JJ, Kantrowitz NE, LeJemtel TH, Young ST, Lukas MA, Shusterman NH, PRECISE study group: Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure: The PRECISE Trial. *Circulation* 1996; **94**: 2793 - 2799
- 8) Meinertz T, Hofmann T, Kasper W, Treese N, Bechtold H, Stienen U, Pop T, Leitner ER, Andresen D, Meyer J: Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984; **53**: 902 - 907
- 9) Podrid PJ, Fuchs T, Candinas R: Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990; **82**(Suppl 1): -103 - -113
- 10) MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; **353**: 2001 - 2007
- 11) Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC: Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol* 1979; **43**: 1086 - 1102
- 12) Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE: Hypertrophic cardiomyopathy: Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy(1). *N Engl J Med* 1987; **316**: 780 - 789
- 13) Udelson JE, Bonow RO, O'Gara PT, Maron BJ, Van Lingen A, Bacharach SL, Epstein SE: Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy.

J Cardiol 2000; 36: 183 - 189

- thy. *Circulation* 1989; **79**: 1052 - 1060
- 14) Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bennaceur M, Carrier L, Camproux AC, Isnard R, Hagege A, Langlard JM, Bonne G, Richard P, Hainque B, Bouhour JB, Schwartz K, Komajda M: Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. *Circulation* 1998; **97**: 2230 - 2236
- 15) Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, Kristinsson A, Roberts R, Sole M, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE: Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1248 - 1257
- 16) Hirasaki S, Nakamura T, Matsubara K, Matsumuro A, Azuma A, Sugihara H, Kohno Y, Katsume H, Nakagawa M: A case of hypertrophic cardiomyopathy with progressive cavity dilatation: A review of serial ²⁰¹Tl myocardial imaging. *Kokyu to Junkan* 1991; **39**: 837 - 840 (in Japanese)
- 17) Chang KH, Ha JW, Chung NS, Cho SY: Progression of hypertrophic cardiomyopathy to dilated cardiomyopathy: A case report and review of the literatures. *Yonsei Med J* 1998; **39**: 61 - 66
- 18) Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, Shirane H, Kato H, Yoshikawa J, Osakada G, Sasayama S, Kawai C: Progression from hypertrophic obstructive cardiomyopathy to typical dilated cardiomyopathy-like features in the end stage. *Jpn Circ J* 1984; **48**: 1210 - 1214
- 19) Onodera T, Fujiwara H, Tanaka M, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C: Familial hypertrophic cardiomyopathy mimicking typical dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1986; **50**: 614 - 618
- 20) Feuerstein G, Yue TL, Ma X, Ruffolo RR: Novel mechanisms in the treatment of heart failure: Inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; **41**(1 Suppl 1): 17 - 24
- 21) Kukin ML, Kalman J, Charney RH, Levy DK, Buchholterley C, Ocampo ON, Eng C: Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; **99**: 2645 - 2651
- 22) Nagata S, Park Y, Minamikawa T, Yutani C, Kamiya T, Nishimura T, Kozuka T, Sakakibara H, Nimura Y: Thallium perfusion and cardiac enzyme abnormalities in patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1985; **109**: 1317 - 1322
- 23) Shimonagata T, Nishimura T, Uehara T, Hayashida K, Kumita S, Ohno A, Nagata S, Miyatake K: Discrepancies between myocardial perfusion and free fatty acid metabolism in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Nucl Med Commun* 1993; **14**: 1005 - 1013
- 24) Kobayashi H, Nakata T, Han S, Takahashi N, Hashimoto A, Tsuchihashi K, Nagao K, Tanaka S, Shimamoto K, Iimura O: Fatty acid metabolic perfusion abnormalities in hypertrophied myocardium assessed by dual tracer tomography using thallium-201 and iodine-123-beta-methylpentadecanoic acid. *J Cardiol* 1994; **24**: 35 - 43 (in Jpn with Eng abstr)
- 25) Ohtsuki K, Sugihara H, Umamoto I, Nakamura T, Nakagawa T, Nakagawa M: Clinical evaluation of hypertrophic cardiomyopathy by myocardial scintigraphy using ¹²³I-labelled 15-(p-iodophenyl)-3-R,S-methylpentadecanoic acid (¹²³I-BMIPP). *Nucl Med Commun* 1994; **15**: 441 - 447
- 26) Fukumoto M, Yoshida D, Yoshida S: Subcellular distribution of thallium: Morphological and quantitative study in rat myocardium. *Ann Nucl Med* 1997; **11**: 291 - 297