

減量療法とアミオダロンの併用により著明な心機能改善が認められた高度肥満を伴う特発性拡張型心筋症の1例

Combined Therapy With Weight Loss and Amiodarone Improved Cardiac Function in a Patient With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy Complicated With Severe Obesity: A Case Report

田中 玄紀
河野 俊一
古財 敏之
浦部 由利

Haruki TANAKA, MD
Shunichi KAWANO, MD
Toshiyuki KOZAI, MD
Yoshitoshi URABE, MD

Abstract

Obesity is associated with an increased risk of development of chronic heart failure, but recent epidemiological studies indicate that a higher body mass index (BMI) is associated with a better survival rate. This is described as the ‘obesity paradox’ or ‘reverse epidemiology’. A 42-year-old male was admitted because of recurrent episodes of decompensated heart failure, and the diagnosis was idiopathic dilated cardiomyopathy complicated with severe obesity (BMI 46.0), nonsustained ventricular tachycardia, and central type sleep apnea syndrome. Combined therapy with weight loss (BMI 46.0 to 30.8) and amiodarone (200mg/day) was instituted in addition to the previous regimen including angiotensin converting enzyme inhibitor, β blocker, diuretics and pimobendan, improved cardiac function, exercise tolerance, and cardiac sympathetic nerve activity evaluated by cardiac ^{123}I -metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Furthermore, we succeeded in uptitration of carvedilol (5 to 10mg/day). This case highlights the possible beneficial effect of weight loss in patients with chronic heart failure complicated with obesity, and the resultant improvement of cardiac sympathetic nerve activity suggests that weight loss may partially mimic β blocker effects in patients with systolic heart failure.

J Cardiol 2007 Aug; 50(2): 141–148

Key Words

■ Heart failure, treatment ■ Obesity ■ Diet ■ Amiodarone
■ Cardiomyopathies, dilated

はじめに

肥満は慢性心不全の悪化を含む心血管病のリスクファクターの一つである^{1,2)}。しかしながら、大規模疫学調査では肥満を合併した慢性心不全症例は収縮不全、拡張不全を問わず、肥満非合併症例よりも長期生命予後が良好であることが知られ^{3,4)}、この現象は obesity paradox⁵⁾ あるいは reverse epidemiology⁶⁾ と呼ば

れている。このため肥満を合併した慢性心不全症例における減量療法の意義、方法は不明な点が多い。我々は高度肥満[体格指数 (body mass index: BMI) 46.0 (kg/m²)], 非持続性心室頻拍症, 中枢性睡眠時無呼吸症候群を合併し、慢性心不全の悪化を繰り返した特発性拡張型心筋症で、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬, β 遮断薬, 利尿薬, ピモベンダンによる既存の治療に加え、

北九州市立医療センター 循環器科: 〒802-0077 北九州市小倉北区馬借 2-1-1

Department of Cardiovascular Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center, Kitakyushu

Address for correspondence: URABE Y, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Kitakyushu Municipal Medical Center, Bashaku 2-1-1, Kokurakita-ku, Kitakyushu 802-0077; E-mail: byou-iryuu-cardiology@mail2.kitakyushu.jp

Manuscript received February 28, 2007; revised April 24, 2007; accepted April 26, 2007

減量療法, アミオダロン導入によって著しい心機能の改善, 運動耐容能の改善および心臓交感神経機能の改善が認められ, さらにカルベジロールの再増量が可能になった1症例を経験したので報告する.

症 例

症 例 42歳, 男性

主 訴: 起坐呼吸, 全身浮腫.

既往症, 家族歴: 特記すべきものなし.

現病歴: 1998年10月より労作時息切れ, 全身浮腫を自覚し, 近医に入院して精査を受けた. 慢性心不全, 拡張型心筋症, 高度肥満と診断され, ACE阻害薬, 利尿薬による治療がなされた. 2003年1月, 3月には慢性心不全の悪化のため, 近医に入院して加療を受けた. 同年4月に再び慢性心不全の悪化が認められたため, 当院入院となった. 酸素吸入, 血管拡張薬, 利尿薬により臓器うっ血の改善を行った. その後に施行した右心カテーテル検査では平均肺動脈楔入圧 (mean pulmonary capillary wedge pressure: PCWP) 14 mmHg, 心拍出量 (cardiac output: CO) 5.20 l/min, 心係数 (cardiac index: CI) 2.40 l/min/m² と Forrester I 群であった. 冠動脈造影検査では有意な冠動脈病変が認められなかった. 経胸壁心エコー図ではび慢性左室壁運動低下所見が認められ, 左室拡張/収縮末期径は 96/89 mm, 左室駆出率は 16% だった. 弁機能不全の所見なく, 心原性酵素の上昇, 耐糖能障害, 脂質異常, 内分泌機能異常の所見は認められなかった. 以上より慢性心不全 [New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 III], 特発性拡張型心筋症, 高度肥満 (BMI 40.4) の診断に至った. カルベジロールを初期投与量 1.25 mg/day より開始し, 2003年9月には 10 mg/day まで増量した. その後の経過は良好だったが, 2004年4月に体重増加とともに慢性心不全の悪化が認められ入院した. 現行治療に加えドパミン 5 μg/kg/min を併用し, 臓器うっ血は改善したもののカルベジロールの減量 (10 → 5 mg/day) に至り, さらにピモベンダン 5 mg/day を併用しドパミンを漸減中止し退院した. しかし, 2004年9月, 再び体重増加とともに慢性心不全の悪化が認められ入院となった (治療経過を Fig. 1 に示した).

入院時現症: 意識清明, 起坐呼吸, 身長 167.5 cm, 体重 130.0 kg, BMI 46.0, 血圧 96/74 mmHg, 脈拍 96/min, 整. 心音は III 音聴取, 心雑音は心尖部領域に

収縮期雑音 (Levine II 度) 聴取, 呼吸音は両肺野で湿性ラ音聴取, 四肢は浮腫著明.

入院時検査所見: 心電図は洞調律 (98/min), 正常軸, V₆ で陰性 T 波が認められるが, ST に変化なし. 心室内伝導障害 (QRS 118 msec) が認められた. 胸部 X 線検査では心胸郭比が 63.0% と拡大. 経胸壁心エコー図では左室拡張/収縮末期径が 90/78 mm, 左室駆出率が 28%. 心エコードップラー法では有意な弁機能不全の所見なし. 血液生化学検査所見では, 血清尿素窒素 23.0 mg/dl, 血清クレアチニン 1.3 mg/dl と腎機能低下所見が認められ, 血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) 978 pg/ml と上昇していた. 24時間ホルター心電図では多形性心室期外収縮 3,900/day, 非持続性心室頻拍 (3-26 連発) 30/day が認められた. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィでは, 後期像心/縦隔比が 1.03, 洗い出し率が 95.7% と, 著明な心臓交感神経機能の亢進が認められた.

2004年9月入院以降の経過 (Figs. 2, 3): 現行治療に加えドパミン 5 μg/kg/min を併用し, 臓器うっ血は改善したものの NYHA 心機能分類 IV 度の状態で, 右心カテーテル検査では PCWP 39 mmHg, CO 1.20 l/min, CI 0.52 l/min/m² と Forrester IV 群であった. この時点で心臓再同期治療の適応を評価したが, 経胸壁心エコー図上で明らかな dyssynchrony は確認されなかった. 一方で急速な血行動態の悪化や臓器障害の進行が認められるようであれば, 補助人工心臓, 心臓移植の適応と考えられたが, 現行治療により血行動態の悪化傾向は認められなかったため, 患者の同意のうえでアミオダロンの導入と減量療法を行った. アミオダロンの導入は初期投与量 400 mg/day を 14 日間継続し, 200 mg/day を維持量とした (Fig. 2). 減量療法は食事療法, 運動療法, 食事栄養指導により行った. 食事療法は低エネルギー食療法 (low calorie diet: LCD)⁷⁾ を基準に 1 日当たり食事総エネルギー量を 1,000 kcal (16.2 kcal/kg 標準体重) とし, 炭水化物 50%, 脂肪 25%, 蛋白質 25%, 食物繊維 20 g/day とした. LCD の食事エネルギー量まで, 通常食の食事エネルギー量から約 1 週間おきに段階的に制限し, LCD 施行中は総合ビタミン剤を内服した (Fig. 3). 運動療法は心電図モニター監視下で自転車エルゴメーターを用いて嫌気性代謝閾値レベルの運動を 30 分間, 1 日 2 回行った. 嫌気性代謝閾値レベルの

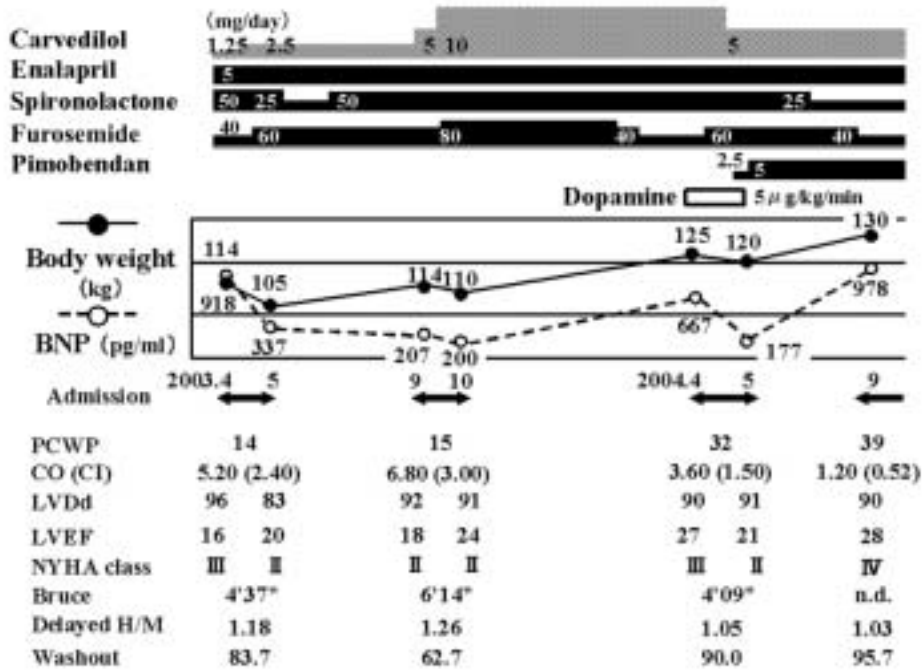


Fig. 1 Clinical course of this case from April 2003 to September 2004
 BNP = brain natriuretic peptide (pg/ml) ; PCWP = mean pulmonary capillary wedge pressure (mmHg) ; CO = cardiac output (l/min) ; CI = cardiac index (l/min/m²) ; LVDd = diastolic left ventricular dimension (mm) ; LVEF = left ventricular ejection fraction (%) ; NYHA = New York Heart Association ; Bruce = symptom-limited exercise duration by Bruce protocol of treadmill exercise test (min) ; Delayed H/M = heart-to-mediastinum ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake ratio calculated in the delayed image of the cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy ; Washout = washout ratio defined as the percentage change in cardiac ¹²³I-MIBG uptake between the early and delayed images of the cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy ; n.d. = not determined.

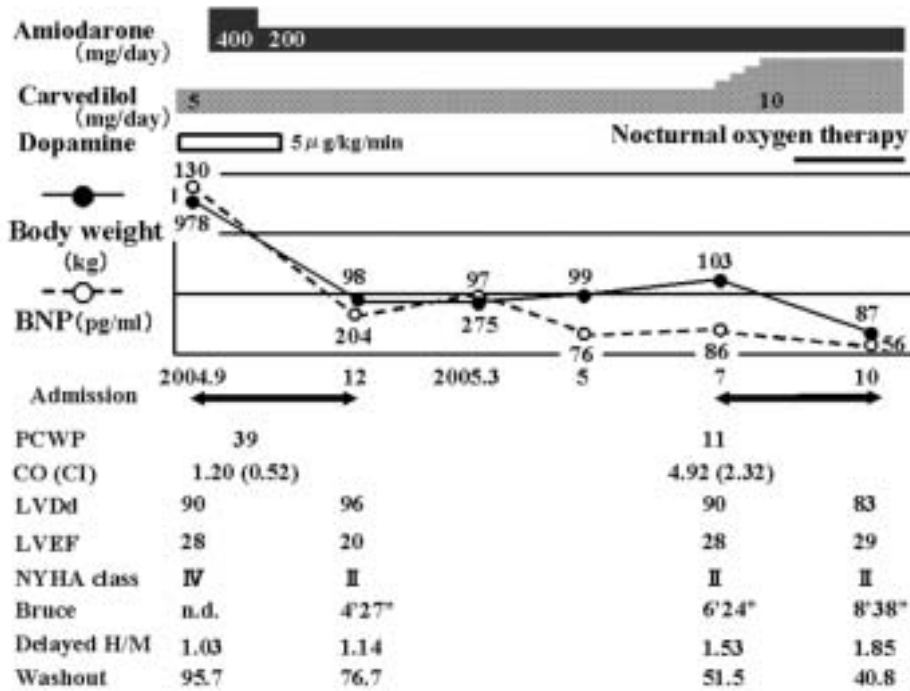


Fig. 2 Clinical course of this case from September 2004 to October 2005
 Abbreviations as in Fig.1.

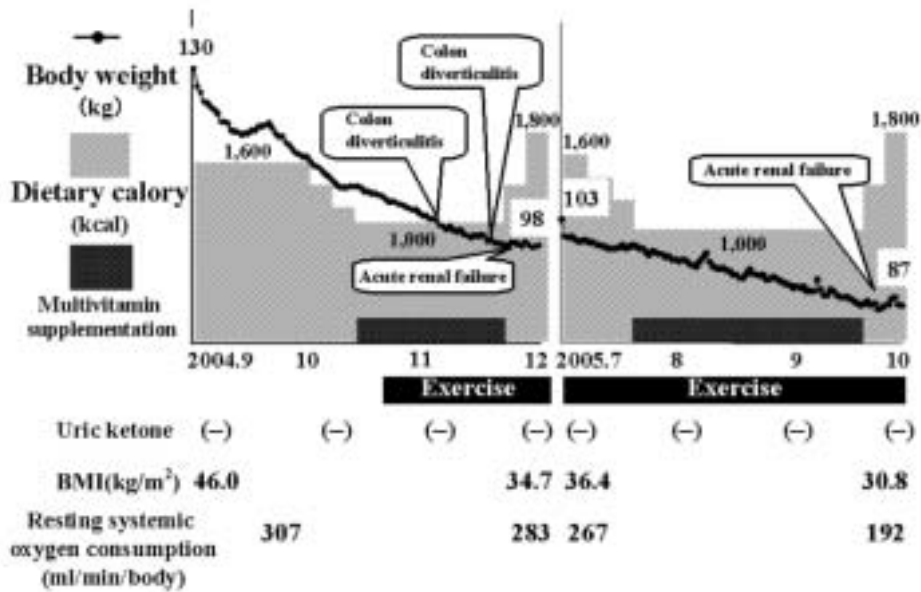


Fig. 3 Achieved body weight loss in the weight loss program consisting of low calorie diet, exercise and nutritional education during admission

Flags indicate complications observed during weight loss.

BMI = body mass index.

運動強度はKarvonen式⁸⁾において定数0.5とした場合に算出される心拍数と自覚的運動強度(Borg指数⁹⁾)12-13を指標とした。食事栄養指導は減量後の体重維持を目的とし、管理栄養士により定期的に行われた。減量療法期間中は1日に4回の体重測定を行い、体重日内変動記録表を患者自身が記録した。また、週1回の胸部X線検査、血液生化学検査、尿検査を行い、心胸郭比、肝機能、腎機能を評価するとともに過剰な脂肪分解に伴うケトシスの発生に留意した。2004年9月入院後、アミオダロンを導入し、食事療法単独による減量療法により体重110kg(BMI 39.0)を切った時点でドパミンを漸減中止した。そこで運動療法を開始し、2004年12月退院の時点で体重98kg(BMI 34.6)まで減量を行った(Figs. 2, 3)。2005年7月にはさらなる減量療法とカルベジロールの再増量を目的に入院した。入院時検査所見では2004年9月入院時と比較して、経胸壁心エコー図による左室末期径、左室駆出率には明らかな改善は認められなかったものの、血漿BNP値の改善、右心カテーテル検査によりPCWPの低下、COおよびCIの増加が認められ、症候限界性トレッドミル運動負荷検査により著明な運動耐容能の改善が認められた(Fig. 2)。さらに、¹²³I-MIBG-心筋シンチグラ

フィーでは心臓交感神経機能亢進の改善が確認された(Figs. 2, 4)。

2005年7月入院後は減量療法を継続し、2005年10月退院時には体重87kg(BMI 30.8)まで減量した。入院経過中カルベジロールの再増量(5→10mg/day)を行った。また、簡易ポリソムノグラフィー検査により無呼吸低呼吸指数21.3、睡眠時最低SpO₂81%の中枢性睡眠時無呼吸症候群の合併が確認されたため、夜間酸素療法を開始し、2005年10月退院後も夜間在宅酸素療法(nocturnal home oxygen therapy; 2l/min)とした。2005年10月退院時には2004年9月入院時、2005年7月入院時のいずれと比較しても有意な、胸部X線検査による心胸郭比の縮小(Fig. 5)、運動耐容能の改善(Fig. 2)、心臓交感神経機能亢進の改善(Figs. 2, 4)が確認された。その後も外来にて経過観察中だが、2007年1月の時点で慢性心不全の悪化は認められていない。

考 察

肥満を合併した慢性心不全症例における減量療法の意義は明らかでなく、これらの症例を対象とした減量療法による大規模介入試験はこれまで報告されていな

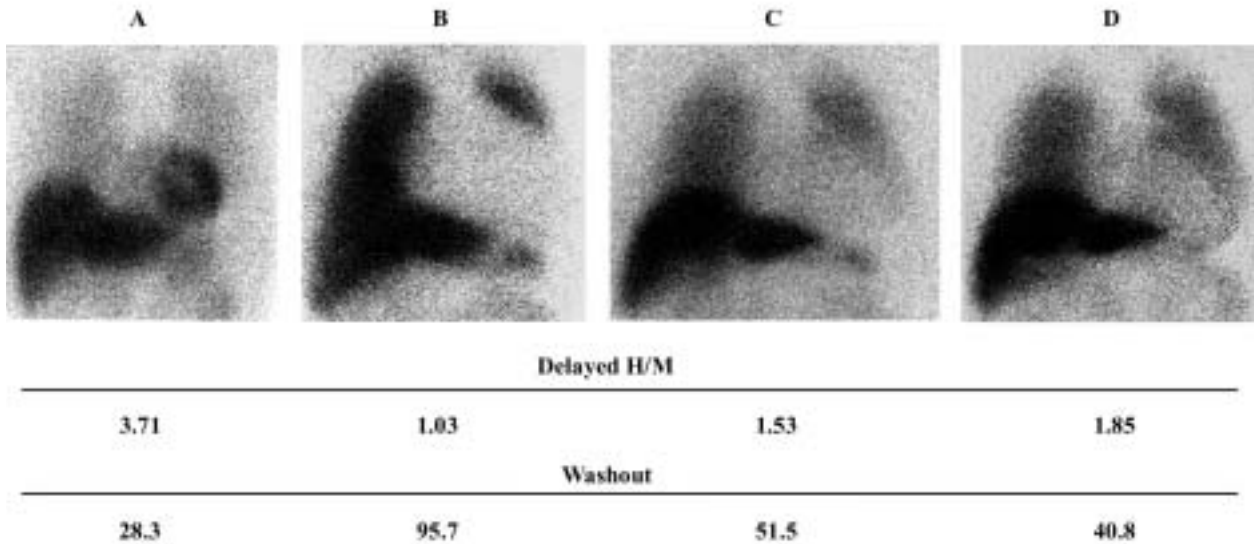


Fig. 4 Delayed cardiac ^{123}I -MIBG scintigrams

A: A 46-year-old male without chronic heart failure as a normal control.

B: The present patient on admission in September 2004, during the previous regimen including angiotensin converting enzyme inhibitor, β blocker, diuretics and pimobendan.

C: The present patient on admission in July 2005, after weight loss (130 to 98 kg) + amiodarone (200mg/day) + previous regimen.

D: The present patient at the discharge in October 2005, after weight loss (103 to 87 kg) + amiodarone (200mg/day) + uptitration of carvedilol (5 to 10mg/day) + nocturnal oxygen therapy + previous regimen.

Abbreviations as in Fig.1.

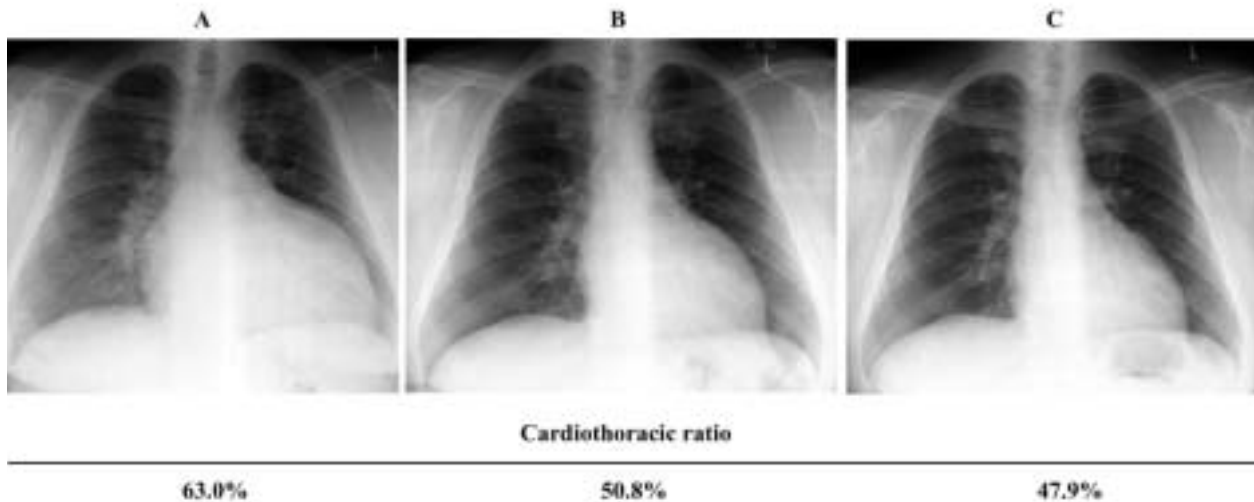


Fig. 5 Chest radiographs

A: On admission in September 2004, under the previous regimen including angiotensin converting enzyme inhibitor, β blocker, diuretics and pimobendan.

B: On admission in July 2005, after weight loss (130 to 98 kg) + amiodarone (200 mg/day) + previous regimen.

C: At the discharge in October 2005, after weight loss (103 to 87 kg) + amiodarone (200 mg/day) + uptitration of carvedilol (5 to 10 mg/day) + nocturnal oxygen therapy + previous regimen.

い。一方で、大規模疫学調査では肥満を合併した慢性心不全症例は収縮不全、拡張不全を問わず、肥満非合併症例よりも長期生命予後が良好であること^{3,4)}が知られている。このためAmerican College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)¹⁰⁾、日本循環器学会¹¹⁾の慢性心不全治療ガイドラインでは肥満を合併した慢性心不全症例の治療について言及されていない。The European Society of Cardiology (ESC)¹²⁾の慢性心不全治療ガイドラインでは肥満の是正が推奨されているが、大規模介入試験に基づいた根拠は示されていない。

肥満は慢性心不全のリスクファクターである^{1,2)}。そのメカニズムとして、増加した脂肪組織による循環血液量増加、体重を支えるための骨格筋を中心とした除脂肪体重の増加とそれに伴う酸素消費量および心拍出量の増加、末梢血管抵抗上昇による後負荷の増加が挙げられる¹³⁾。心臓は遠心性心肥大、心筋重量の増加の結果、拡張障害をきたすことが知られる¹³⁾。また脂肪組織から分泌される腫瘍壊死因子 α 、インターロイキン6、プラスミノゲン活性化因子1などのアディポサイトカインによる心血管への影響も寄与していると考えられている¹³⁾。

海外において高度肥満を合併した慢性心不全症例について主に減量手術 (bariatric surgery¹⁴⁾)による減量療法を行った小規模な臨床研究の報告によると、減量療法により循環血液量の減少、末梢血管抵抗の低下、心肥大の退縮、心筋重量の減少が認められている¹⁵⁾。Alpertら¹⁵⁾はこれらの結果を踏まえて、減量療法には利尿薬、血管拡張薬に類似した効果が認められるとしている。

Ⅲ群抗不整脈薬のアミオダロンは心室不整脈を合併した左室収縮不全を有する慢性心不全症例において、心室不整脈の抑制効果、心機能改善効果を有し¹⁶⁾、とくに非虚血性心不全症例において心不全悪化による入院率、死亡率を減少させ、突然死を減少させること¹⁷⁾が知られている。

本症例では2004年9月の入院時においてそれまでのACE阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬、ピモベンダンによる既存の治療に加えて、アミオダロンと減量療法を

行うことにより、2005年7月の入院時において血漿BNP値の改善、PCWPの低下、COおよびCIの増加が認められ、運動耐容能の改善が認められた(Fig. 2)。さらに、心臓交感神経機能亢進の改善が確認された(Figs. 2, 4)。アミオダロンと減量療法のいずれがどの程度寄与したか、明確にすることは困難だが、BMI減少に並行して安静時酸素消費量の著明な低下が認められており(Fig. 3)、減量療法は少なからず寄与したと考えられた。経過中、経胸壁心エコー図の左室拡張末期径、左室駆出率には変化は認められなかった。しかしながら、PCWPの低下、COおよびCIの増加、心臓交感神経機能亢進の改善の所見は、減量療法による末梢組織に対する効果(脂肪組織の減少、骨格筋量の減少、血管機能の改善)や神経体液性因子の改善が間接的に影響した可能性はあるものの、心機能が改善したことを意味している。とくに心臓交感神経機能亢進の改善の所見は、減量療法にはAlpertら¹⁵⁾の提言する利尿薬、血管拡張薬に類似した効果に加えて、慢性心不全における β 遮断薬に類似した効果が期待できる可能性があると考えられた。

2005年7月の入院以降、減量療法の継続、カルベジロールの増量および夜間酸素療法の導入により、さらに運動耐容能の改善と心臓交感神経機能亢進の改善が認められた(Figs. 2, 4)。

減量の方法について本症例では食事療法、運動療法、栄養食事指導を基本とした。運動療法においては嫌気性代謝閾値レベルの運動強度の決定には呼気ガス分析を用いた心肺運動負荷検査が望ましいが、当院にその設備がなく困難であった。また、減量療法経過中末期において2度の結腸憩室炎、2度の急性腎不全を発症した(Fig. 3)。現行の減量方法についてまだ検討の余地があると考えられた。

本症例のみでobesity paradox⁵⁾あるいはreverse epidemiology⁶⁾について正確な説明は困難だが、同様の現象は血清コレステロール値や血圧についても指摘されている⁶⁾。今後、肥満を合併した慢性心不全症例を対象とした減量療法による大規模介入試験が望まれる。そして減量療法の意義、減量方法、至適体重の設定について検討される必要があると考えられた。

要 約

肥満は心血管病のリスクファクターで、慢性心不全を悪化させることが知られる。しかしながら、大規模疫学調査では肥満を合併した慢性心不全症例は、非合併症例よりも長期生命予後が良好であることが知られ、この現象は *obesity paradox* あるいは *reverse epidemiology* と呼ばれている。このため肥満を合併した慢性心不全症例における減量療法の意義、方法は不明な点が多い。症例は42歳、男性で、高度肥満[体格指数(BMI)46.0]、非持続性心室頻拍症、中枢性睡眠時無呼吸症候群を合併し、慢性心不全の悪化を繰り返した特発性拡張型心筋症である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬、ピモベンダンによる既存の治療に加え、減量療法(BMI 46.0→30.8)、アミオダロン導入(200mg/day)によって著しい心機能の改善、運動耐容能の改善および心臓交感神経機能の改善が認められ、さらにカルベジロールの再増量(5→10mg/day)が可能になった1症例を経験したので提示し考察した。

J Cardiol 2007 Aug; 50(2): 141-148

文 献

- 1) Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS: Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; **347**: 305-313
- 2) Eriksson H, Svärdsudd K, Larsson B, Ohlson LO, Tibblin G, Welin L, Wilhelmsen L: Risk factors for heart failure in the general population: The study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; **10**: 647-656
- 3) Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH: The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 789-795
- 4) Gustafsson F, Kragelund CB, Torp-Pedersen C, Seibæk M, Burchardt H, Akkan D, Thune JJ, Kober L; DIAMOND study group: Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: Influence of left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2005; **26**: 58-64
- 5) Lavie CJ, Osman AF, Milani RV, Mehra MR: Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: The obesity paradox. *Am J Cardiol* 2003; **91**: 891-894
- 6) Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC: Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1439-1444
- 7) 井上修二, 佐藤 忍: 肥満症の治療: 肥満症 診断・治療・指導のてびき(日本肥満学会肥満症診療のてびき編集委員会編), 第1版, 医歯薬出版, 東京, 1997; pp 146-151
- 8) Karvonen MJ, Kentala K, Mustala O: The effects of training on heart rate: A longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1957; **35**: 307-315
- 9) Noble BJ, Borg GA, Jacobs I, Ceci R, Kaiser P: A category-ratio perceived exertion scale: Relationship to blood and muscle lactates and heart rate. *Med Sci Sports Exerc* 1983; **15**: 523-528
- 10) Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America: ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; **104**: 2996-3007
- 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1998-1999年度合同研究班報告): 慢性心不全治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 2000; **64**(Suppl IV): 1023-1079
- 12) Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; **22**: 1527-1560
- 13) Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; **113**: 898-918
- 14) Snow V, Barry P, Fitterman N, Qaseem A, Weiss K; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians: Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 525-531
- 15) Alpert MA: Management of obesity cardiomyopathy. *Am J Med Sci* 2001; **321**: 237-241
- 16) Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD,

Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzeri D: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 1995; **333**: 77-82

17) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R: Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure: Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; **344**: 493-498