末端肥大症に合併した僧帽弁閉鎖不全症に対する弁形成術の1例 —過去20年の文献的考察を含めての検討—

國重英之 村下十志文 大岡智学
加藤裕貴 上久保康弘 安田慶秀

末端肥大症における心血管系の合併症として心肥大、高血圧などが知られているが、弁膜疾患の報告は希である。末端肥大症に合併した僧帽弁閉鎖不全症に対し弁形成術を行った症例を経験したので、過去20年の文献検索を行い末端肥大症と弁膜疾患の因果関係、外科治療について考察した。症例は62歳、女性。57歳時、顔面四肢の浮腫が出現し近医にて急性心不全と診断された。理学所見、内分泌学的精査から末端肥大症と診断され、脳MRIにて下垂体腫瘍が認められたため、58歳時に下垂体腫瘍摘出術が施行された。そのときの心エコーでは中等度の左室機能低下があるものの弁機能異常は認めなかった。62歳時心雑音を指摘され、心エコーにて僧帽弁後尖逸脱による逆流を認め手術を施行した。後尖の腱索断裂部を切除し同部を縫合後、弁輪形成術を行った。病理所見では著明な粘液様変性を認めるも、酸性ムコ多糖の沈着は認めなかった。過去20年の文献検索から、末端肥大症における弁膜疾患の手術報告例は21例で、僧帽弁、大動脈弁病変が各10例、僧帽弁兼大動脈弁病変が1例であった。僧帽弁病変は全例閉鎖不全症であり腱索断裂によるものが多く、大動脈弁は7例が閉鎖不全症、3例が狭窄症であった。病理所見からは、GH過剰による酸性ムコ多糖類沈着を認める例は少なく、粘液様変性といった非特異的な所見のみであった。僧帽弁手術では、1990年代までは末端肥大症における僧帽弁の脆弱性などを考慮し弁置換術が選択されていたが、最近の報告では、弁形成術が施行されており現在のところ再発の報告はない。日心外会誌32巻6号：350-354(2003)

Keywords: 末端肥大症, 弁膜疾患, 文献的考察

A Case of Valve Repair in Mitral Valve Regurgitation Associated with Acromegaly and a Review of the Literature during the Last 2 Decades

Hideyuki Kunishige, Toshifumi Murashita, Tomonori Ohoka, Hirotaka Kato, Yasuhiro Kamikubo and Keishu Yasuda (Department of Cardiovascular Surgery, Hokkaido University Postgraduate School of Medicine, Sapporo, Japan)

Cardiovascular manifestations of acromegaly include cardiomegaly and very often hypertension, coronary atherosclerosis, and diabetes. Primary valvular disease is less commonly observed. A 62-year-old woman had acromegaly associated with mitral regurgitation (MR) resulting from prolapse of the posterior mitral leaflet, which was successfully repaired. At the age of 57 years, the patient was admitted due to heart failure without valvular disease. Acromegaly was diagnosed and a pituitary tumor was removed surgically. At the age of 62, a heart murmur was found, and moderate to severe MR was diagnosed. MR was successfully corrected by quadrangular resection of the posterior leaflet, including the prolapsed portion, and prosthetic ring annuloplasty. Histological examination showed myxomatous degeneration. The patient recovered uneventfully. During the last 2 decades, only 21 surgical cases of valvular disease associated with acromegaly were reported in the literature; mitral valve lesions in 10 patients (all with regurgitation), aortic valve lesions in 10 patients (7 with regurgitation and 3 with stenosis), and one with combined lesions of mitral and aortic valves. Since histology did not show specific changes in many reports, it is still unclear whether valve lesions are caused by a high GH hormone level. Although mitral valve replacement was recommended in the 1990s due to the fragility of valvular rings and their apparatus, mitral repair was performed in 5 recent cases and no recurrence has been reported. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 32: 350-354 (2003)

これまで末端肥大症における心血管系の合併症¹⁾として心筋障害、不整脈、弁膜疾患などが報告されており、原因として下垂体前葉から過剰に分泌される成長ホルモン

(GH)の直接作用が関与しているものと推察されている。心血管系の合併症、とくに心肥大は末端肥大症に高頻度に合併するが、弁膜疾患を合併することはきわめて希と考えられる。今回、末端肥大症に合併した僧帽弁閉鎖不全症に対し弁形成術を行った症例を経験したので、過去20年の文献的報告より、末端肥大症と弁膜疾患の因果関係、外科

治療について考察した。

症 例

症例：62 歳，女性。

主訴：顔面四肢の浮腫。

現病歴：生来健康でリウマチ熱の既往なく，心血管系の異常も指摘されたことはなかった。57 歳時，感冒様症状とともに顔面四肢の浮腫が出現し，近医受診し急性心不全と診断され，利尿剤投与により軽快を認めた。そのさい，著明な高血糖，高血圧，続発性甲状腺機能低下症を合併しており，脳 MRI にて下垂体腫瘍が認められたため，内分泌学的精査にて acromegaly（末端肥大症）と診断された。58 歳時，脳神経外科にて下垂体腫瘍摘出術（Hardy 手術）を施行された。そのときの心エコーでは LVEF 31% で LV diffuse hypokinesis と中等度の左室機能低下が認められたものの弁機能異常は認めず，以後はヒューマカート 8 単位/日皮下注，プロモクリブチン 10 mg/日にて外来フォローされた。心不全症状なく経過していたが，62 歳時（2001 年 8 月）両側緑内障の術前精査のため行った心エコーにて，僧帽弁（MVP）後尖（PML）の middle scallop の逸脱による僧帽弁逆流 4 度を認めたため入院となる。精査にて手術適応と判断された。

入院時現症：身長 155 cm，体重 48.4 kg，脈拍 60/分，整。血圧 114/42 mmHg，血圧左右差なし。下顎および眉丘軽度突出。心尖部に最強点を有する Levine IV/VI 度の汎収縮期雑音を聴取する。腹部は平坦，肝腎脾触知せず。下腿浮腫（-）。

胸部 X 線写真：CTR 62%，左第 3 弓，4 弓突出所見

図 1 術前胸部 X 線写真
CTR 62% と心拡大を認める。

（図 1）。両肺野に異常陰影を認めず，肺血管陰影の増強はなかった。石灰化，胸水なし。

心電図：正常洞調律。Axis +10°，V₁～V₃ で mitral P(+)，2 峰性 P(+)，sV₁+rV₅=37 mV と左室肥大を呈する（図 2）。

経胸壁心エコー：PML middle scallop 逸脱および断裂した腱索の一部を左房側に認め，これによる 4 度の僧帽弁逆流を認めた。左房径は 52 mm と拡大し，心室中隔および

図 2 術前安静時心電図
左室肥大を呈する。

図 3 術前心エコー（長軸像）
後尖の逸脱による 4 度の僧帽弁逆流，心室中隔および左室後壁の肥厚を認める。

び左室後壁の肥厚 (13 mm) を認めた (図 3)。EF 65% と心機能は良好であった。

血液生化学検査: Hb 9.7 g/dl と貧血を認める。電解質は正常。ヒューマカート 8 単位/日皮下注にて Tages 116/106-102/169-95/123 (各単位 mg/dl) であった。プロモクリプチン 10 mg/日にて成長ホルモン 4.54 mg/ml であった。

心臓カテーテル検査: PCWP (12) mmHg, mPA 28/11 (17) mmHg, Ao 135/60 (85) mmHg, CO 4.90 l/min, CI 3.46 l/min/m²。冠動脈造影にて有意狭窄はなかった。

手術所見: 胸骨正中切開, 体外循環下に僧帽弁形成術を施行した。右側左房切開にて僧帽弁を観察すると, 後尖 middle scallop の腱索の断裂を認めた。最初にパイオトームを用い経僧帽弁的に左室中隔から心筋生検を行った。弁膜は石灰化なく可動性は良好であり, 後尖の腱索断裂部を切除し同部を縫合, Cosgrove ring 28 mm を用い 2-0 Ethibond にて弁輪形成術を行った。逆流試験にて逆流がないことを確認ののち, 左房を閉鎖。体外循環からの離脱は容易であった。術中経食道心エコー上僧帽弁の逆流はなかった。

病理組織: 切除した僧帽弁に著明な粘液様変性を認めた。左室中隔心筋の心筋繊維の軽度の錯綜配列と菲薄化が一部に認められるものの, 肥大, 内膜の肥厚, 間質の線維化は見られなかった (図 4)。酸性ムコ多糖の沈着は認めなかった。

術後経過: 術後 2 年が経過し僧帽弁逆流を認めていない。

図 4 切除僧帽弁の病理組織所見
著明な粘液様変性を認めるも, 心筋細胞の肥厚や線維化はほとんど認められない。

考 察

末端肥大症の心合併症は, 心肥大, 不整脈などがあげられ, なかでも心肥大は末端肥大症の約 80% に認められ¹⁾, また 30% 以上という高頻度で高血圧を合併するといわれている²⁾。臨床的には, GH が高値を呈する症例ほど心拡大を生じる頻度が高いこと¹⁾, GH が正常化すると心症状が改善することが報告され^{3,4)}, 実験的にはラットに GH を注入することにより心筋肥大が認められるなどの報告があり, その機序として GH による心筋細胞の DNA 合成の亢進が示唆されている⁵⁾。GH の血中レベルが高い状態を長期にわたり放置していた場合, さまざまな心不全症状を呈するとの報告もされている⁶⁾。心合併症のうち弁膜症においては, 僧帽弁閉鎖不全症の合併がいくつか報告されているものの, 頻度としては希である。僧帽弁閉鎖不全をひき起こす原因として, 1) 高血圧の存在 (主として GH の水分, ナトリウム貯留作用による循環血液量の増加), 2) 胸郭の変形, 3) 臓器肥大による需要の増加, 4) 動脈硬化, 5) GH の直接作用, などが考えられているが^{6,7)}, 明らかではない。本症例における初回心不全が, 心エコー上僧帽弁閉鎖不全症はなく, 下垂体腫瘍摘出術 (Hardy 手術) および以降のプロモクリプチン内服にて GH レベルをコントロールすることにより症状改善を認めていることより, その心不全の原因として未治療の末端肥大症による高 GH 血症が誘因となっていたことが推察される。病理組織学的には心筋細胞の肥大, 心筋繊維の disarray, 間質の線維化, 間質への細胞浸潤などの心筋障害としての像を示すことが多く¹⁾, また心筋細胞のアポトーシスの度合いは, 未治療の末端肥大症の期間と相関があるとの報告もある⁸⁾。本症例においては, 術中の心筋生検から心筋病変は軽微であり, 病期期間が長期にわたっていなかったものと考えられた。

末端肥大症における弁膜疾患合併の手術報告例は希で, 過去 20 年の文献的検索からは表 1 のように 21 例しか検索されなかった。今回の症例を含め, 僧帽弁病変が 10 例, 大動脈弁病変が 10 例, 僧帽弁兼大動脈弁病変が 1 例であった。僧帽弁病変は全例閉鎖不全症であり腱索断裂によるものが多く報告されており, 僧帽弁腱索断裂をきたす原因として 1) GH 過剰による酸性ムコ多糖類の増加が脆弱性を促進する, 2) 高血圧や心拡大, 弁輪拡大のため腱索に加わる張力が増加することなどが考えられる^{7,8)}。しかし, 酸性ムコ多糖類の沈着を認めたと報告されているものは 1 例であり, 病的に特徴的な所見はないものと推察された。本症例においても, 切除された僧帽弁組織に酸性ムコ多糖類は認めず, 粘液様変性といった非特異的な所見のみであった (図 4)。大動脈弁病変では, 閉鎖不全症 8 例

表1 過去20年の末端肥大症に伴う弁膜疾患に対する手術報告例

著者	報告年	弁疾患	粘液様変性	酸性ムコ多糖	腱索断裂	術式
僧帽弁疾患						
河田ら ⁹⁾	1985	MR	+	+	+	MVR
笹橋ら ⁶⁾	1992	MR			+	MVR
佐藤ら ¹³⁾	1994	MR	+	—	—	MVR
Ohtsuka ら ¹⁰⁾	1997	MR			+	MVR
		MR			+	MVR
		MR			+	MVR
Cable ら ¹¹⁾	2000	MR+AR	+		+	MVR+AVR
		MR			+	MVP
		MR			+	MVP
		MR			+	MVP
Aoyagi ら ¹²⁾	2002	MR	+	—	—	MVP
著者ら	2002	MR	+	—	+	MVP
大動脈弁疾患						
富澤ら ¹⁴⁾	1985	AR				AVR
Ohtsuka ら ¹⁰⁾	1997	AR				AVR
Cable ら ¹¹⁾	2000	AR				ALR
		AR				AVR
		AR				AVR
		AR				AVR
		AR				AVR
		AS				AVR
		AS				AVR
		AS				AVR
		AS				AVR

MR: mitral regurgitation, AR: aortic regurgitation, AS: aortic stenosis, MVR: mitral valve replacement, MVP: mitral valve plasty, AVR: aortic valve replacement. 空白は文献に記載なし。

(MR 合併1例を含む), 狭窄症3例であったが, 病理所見の記載がなく GH 過剰による酸性ムコ多糖類の増加があったかどうか判然としない。

僧帽弁の外科治療に対しては, 病期期間が長く長期に高 GH 血症にさらされた場合など弁組織の変化が強く, 河田ら⁹⁾, Ohtsuka ら¹⁰⁾ は, 末端肥大症における僧帽弁の脆弱性などを考慮し弁置換術を選択している。一方 Cable ら¹¹⁾, Aoyagi ら¹²⁾ の最近の報告では, 弁形成術を施行しており, 良好な成績を得ていると報告している。本症では, すでに末端肥大症の原因となる下垂体腫瘍を外科的に摘出されており, その後の GH 血中レベルも良好にコントロールされ, 今後も病変の進行が少ないと考えられたため, また弁膜病変が比較的軽度であったことから僧帽弁形成術を施行した。現在までのところ心不全症状や弁逆流の再発なく経過しているが長期成績は不明である。文献的考察からは, 過剰 GH により弁膜組織の変性を惹起するという積極的な示唆は得られなかったが, GH レベルを正常範囲にコントロールしつつ心筋疾患を考慮に入れたうえでの経過観察が肝要と思われた。

文 献

- Lie, J. T.: Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am. Heart J.* **100**: 41-52, 1980.
- Balzer, R. and McCullagh, E. P.: Hypertension in acromegaly. *Am. J. Med. Sci.* **4**: 449-452, 1959.
- Hradec, J., Marek, J., Kral, J. et al.: Long-term echocardiographic follow-up of acromegalic heart disease. *Am. J. Cardiol.* **72**: 205-210, 1993.
- Lim, M. J., Barkan, A. L. and Buda, A. J.: Rapid reduction of left ventricular hypertrophy in acromegaly after suppression of growth hormone hypersecretion. *Ann. Intern. Med.* **117**: 719-726, 1992.
- Turner, J. D., Rotwein, P., Novakofski, J. et al.: Induction of mRNA for IGF- I and -II during growth hormone-stimulated muscle hypertrophy. *Am. J. Physiol.* **255** (4 Pt 1): E 513-517, 1988.
- 笹橋 望, 久慈敏信, 新岡俊治ほか: 末端肥大症に合併した僧帽弁閉鎖不全症に対する1治療例. *胸部外科* **45**: 363-366, 1992.
- 杉岡縦爾, 井上寿久, 福沢 茂ほか: 大動脈弁逸脱による弁逆流を合併した acromegaly の1例. *呼と循* **44**: 753-756, 1996.
- Frustaci, A., Chimenti, C., Setoguchi, M. et al.: Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation* **99**: 1426-1434, 1999.
- 河田政明, 飯田吉彦, 八木葉子ほか: 末端肥大症に合併した, 腱索断裂を伴う僧帽弁閉鎖不全症の手術治療例. *心臓* **17**: 673-680, 1985.
- Ohtsuka, G., Aomi, S., Koyanagi, H. et al.: Heart valve operation in acromegaly. *Ann. Thorac. Surg.* **64**: 390-393, 1997.
- Cable, D. G., Dearani, J. A., O'Brien, T. et al.: Surgical treatment of valvular heart disease in patients with acromegaly. *J. Heart Valve Dis.* **9**: 828-831, 2000.

- 12) Aoyagi, S., Fukunaga, S., Teshima, H. et al.: Mitral valve repair in a patient with acromegaly: case report. *Circ. J.* **66**: 522-524, 2002.
- 13) 佐藤 徹, 神山憲王, 長谷川浩一ほか: 感染性心内膜炎による弁置換後, 多年を経て発症した末端肥大症の 2 例. 呼と循 **42**: 899-902, 1994.
- 14) 富澤康子, 遠藤真弘, 河田政明ほか: 末端肥大症に合併した大動脈弁閉鎖不全症に対する 1 治験例. 日胸外会誌 **33**: 2015-2019, 1985.