

Bisoprololが頻脈の改善に有効であった成人先天性心疾患合併Graves病

前田 潤, 石井 智弘, 古道 一樹, 林 拓也
 湯山 亮平, 玉目 琢也, 福島 裕之, 山岸 敬幸

慶應義塾大学医学部小児科

Key words:

Graves' disease, adult congenital heart disease, tachycardia, bisoprolol

Report of Two Cases of Hyperthyroidism (Graves' Disease) in Adult Congenital Heart Disease—Indicating the Effectiveness of Bisoprolol for Tachycardia—

Jun Maeda, Tomohiro Ishii, Kazuki Kodo, Takuya Hayashi, Ryouhei Gatayama,

Takuya Tamame, Hiroyuki Fukushima, and Hiroyuku Yamagishi

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

We report two cases of hyperthyroidism (Graves' disease) with adult congenital heart disease (corrected transposition of the great arteries and aortic stenosis and insufficiency) suffering from palpitation and fatigue. Both patients showed tachycardia, edema, and a high level of plasma brain natriuretic peptide (BNP). Because these findings are typical for congestive heart failure, it was necessary for us to rule out worsening heart failure resulting from existing cardiovascular disease in order to make a diagnosis of Graves' disease. We administered a selective β_1 blockade, bisoprolol fumarate (Maintate[®]), to treat tachycardia along with an anti-thyroid agent for Graves' disease. Soon after the introduction of bisoprolol, tachycardia and plasma BNP level were significantly improved. Our observations suggest that bisoprolol could be effective for tachycardia and could prevent deterioration of hemodynamics as a result of Graves' disease in patients with adult congenital heart disease.

要 旨

動悸, 易疲労性を主訴に受診し, Graves病と診断された成人先天性心疾患女性を2症例(修正大血管転位1例, 大動脈弁狭窄兼閉鎖不全1例)経験した。2例とも頻脈, 浮腫, 血漿脳性ナトリウム利尿性ペプチド(brain natriuretic peptide: BNP)上昇があり, 基礎心疾患による心不全との鑑別を要した。抗甲状腺薬と同時に, β_1 選択的遮断薬 bisoprolol fumarate (Maintate[®]: bisoprolol)を併用し, 症状, BNP値の改善を得た。Graves病を合併した成人先天性心疾患において, bisoprololは頻脈改善に有効であり, 早期導入により血行動態の悪化を予防できる。

背 景

甲状腺ホルモン分泌の異常亢進による動悸, 頻脈, 振戦, 体重減少などの症状を来す疾患を甲状腺機能亢進症と総称する。そのなかで最も頻度の高い原発性甲状腺機能亢進症(Graves病)の有病率は, 日本人女性において約0.4%と報告されている¹⁾。その成因として自己免疫機序が考えられており, 他の自己免疫疾患と同様に成人女性に多く(男女比, 1:10)²⁾, 成人先天性心疾患の女性に合併する例も少なくない。

Graves病の動悸, 頻脈などの循環器症状の原因として, 過剰に分泌された甲状腺ホルモンが, 組織のカテ

コラミン感受性を高めるという機序³⁾や, 甲状腺ホルモン自体が直接心筋に作用して, カテコラミン類似作用を示す⁴⁾という機序が推測されている。したがって, 甲状腺ホルモン過剰の結果, 交感神経過緊張が起こり, 心拍数, 左室収縮および拡張能の増加を来し, 心拍出量増加, 容量負荷により, 高拍出性心不全が招来される⁵⁾。また, Graves病の心血管合併症として, 心房細動, 三尖弁閉鎖不全, 肺高血圧が知られている⁶⁻⁸⁾。特に肺高血圧は, 心エコー検査を用いた前方視的検討によれば, Graves病の40~50%の症例に合併すると報告されており⁹⁻¹¹⁾, 心不全の増悪因子にもなり得る。

平成19年12月13日受付

平成20年7月16日受理

別刷請求先: 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

慶應義塾大学医学部小児科 前田 潤

Graves病の治療では、まず薬物による内科的治療が試みられる。米国ではアイソトープが好んで用いられるのに対し、本邦では抗甲状腺薬としてthiamazoleが使用されることが多い^{2, 12)}。動悸、頻脈、振戦などの交感神経亢進症状の改善を目的としてβ遮断薬を併用することがあり、従来から非選択的β遮断薬であるpropranololが用いられてきた²⁾。しかし近年、生物学の利用率が高く、即効性のある選択的β₁遮断薬bisoprololが使用されることがあり、その有効性が報告されている¹³⁻¹⁶⁾。

今回、われわれは、先天性心疾患で幼少時から継続的に経過観察している女性患者で、Graves病を発症した2例を経験した。いずれも頻脈、動悸、易疲労感で発症し、浮腫、血漿BNP値上昇が認められた。症例1では、基礎心疾患に起因する心不全の悪化と考え、抗心不全療法を行ったが軽快せず、Graves病と診断後、抗甲状腺薬、bisoprolol投与で改善した。症例2は、早期にGraves病と診断されたが、抗甲状腺薬のみでは頻脈、動悸が改善せず、bisoprolol併用により改善した。2例とも頻脈に加え、浮腫、体重増加を呈し、体重減少という典型的なGraves病の症状を認めず、心不全との鑑別が困難であった。また、bisoprololはGraves病の交感神経亢進症状を改善し、基礎心疾患の血行動態悪化による心不全を予防するために有用であると考えられた。

症 例

1. 症例 1

24歳、女性。修正大血管転位、三尖弁閉鎖不全II度(心内奇形なし)。

1) 病歴

6歳時から当科で経過観察中。三尖弁閉鎖不全、易疲労感(NYHA II度)があり、22歳時からアンジオテンシン変換酵素阻害薬(enalapril)を内服。房室ブロックの既往はない。入院7カ月前から動悸、暑気を訴え、頻脈(心拍数120/分)、下肢浮腫、体重増加(4カ月間で2.0kg増)を認めた。胸部X線写真上、心拡大はなく、心エコー上、三尖弁閉鎖不全の増悪を認めなかったが、血漿BNP値の上昇(9カ月前21.8pg/ml→受診時241.4pg/ml)があり心不全と診断し、enalaprilに加え利尿薬(furosemide, spironolactone)、digoxin内服を開始した。治療開始後BNP値は163.6pg/mlに改善したが、易疲労感、暑気、頻脈、浮腫は持続した。安静、塩分制限等、抗心不全療法を強化する目的で入院した。

2) 入院時現症・検査所見

身長150.9cm、体重43.2kg、体温36.8度、脈拍120/分

整、血圧110/74mmHg。発汗、振戦なし。眼球突出なし。甲状腺のびまん性腫大あり(七条分類II~III度)、軟、圧痛なし。頸部血管雑音なし。眼球結膜貧血なし。肺野清、呼吸音減弱なし。心音S1、S2正常、S3、S4聴取せず。grade 2の収縮期性雑音を胸骨左縁下部に聴取。肝脾腫なし。下肢浮腫軽度あり。

胸部X線写真：心胸郭比53.5%。

心電図：洞調律、QRS軸+10度、心拍数107/分、第1度房室ブロック(PQ間隔0.24秒)、左室肥大(S_{V1}+R_{V6}=40mm)。

心エコー：三尖弁閉鎖不全II度、僧帽弁閉鎖不全なし、心室中隔圧排所見なし、心嚢液貯留なし。

ホルター心電図：心拍数71~171bpm(平均109bpm)、洞性頻脈あり、心室性期外収縮散発。

血漿心房性ナトリウム利尿性ペプチド(atrial natriuretic peptide : ANP) 85.8pg/ml、BNP 241.4pg/ml、遊離型トリヨードサイロニン(triiodothyronine, free : fT3) 26.1pg/ml、遊離型サイロキシン(thyroxine, free : fT4) 6.3ng/dl、甲状腺刺激ホルモン(thyroid-stimulating hormone : TSH) 0.01μIU/ml、甲状腺刺激ホルモン受容体抗体(TSH-receptor antibody : TRAB) 66.0% (基準値15%以下)、甲状腺刺激ホルモン刺激性受容体抗体(thyroid-stimulating antibody : TSAB) 940% (基準値180%未満)。

甲状腺エコー：腫瘍性病変なし、血流増加あり。

^{99m}Tc甲状腺シンチグラフィ：びまん性の集積亢進、腫大あり。

¹²³I甲状腺シンチグラフィ：投与3時間後の甲状腺¹²³I摂取率24.0%。

3) 入院後経過(Fig. 1)

入院後、頻脈、発汗過多が持続し、触診上、甲状腺のびまん性腫大が確認されたため、内分泌学的検査、画像検査を行った。その結果、fT3およびfT4高値、TSH低値、TSAB高値、甲状腺ホルモン高値にもかかわらず、¹²³Iの摂取率が高値であることから、Graves病と診断した。ただちに抗甲状腺薬であるthiamazoleを30mg/日分3内服で開始した。動悸の訴えが強く、頻脈も明らかであったため、選択的β₁遮断薬であるbisoprololを併用する方針とした。合併心疾患があり、β遮断薬使用により心機能が悪化する可能性も考え、thiamazole開始2日後から、bisoprololを少量(1.5mg/日分1内服)で開始した。開始翌日から動悸は消失した。開始6日後に浮腫は消失、心拍数は75/分まで低下し、BNP値も改善(62.7pg/ml)した。甲状腺機能も改善したため、治療開始約2週間後から抗甲状腺薬を漸減した。以後再燃なく、甲状腺機能は治療開始約1カ月後に正常化した。治療開始3カ月後のTSABが2,100%と

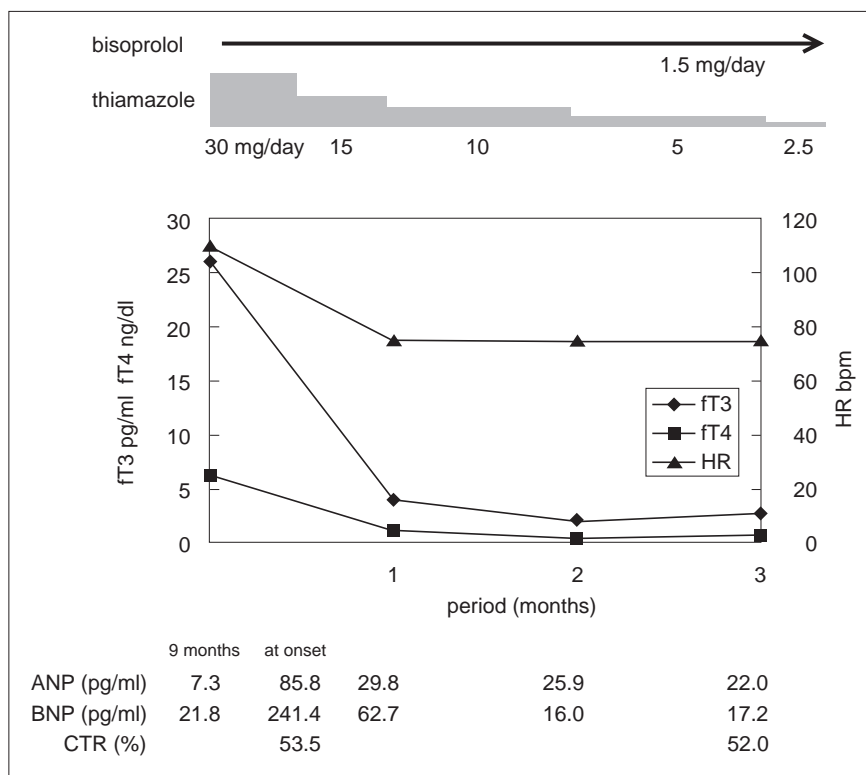


Fig. 1 Clinical course of case 1.
CTR: cardiothoracic ratio, HR: heart rate

まだ高値であり、無顆粒球症などの副作用に留意しながら、抗甲状腺薬を少量(thiamazole 2.5mg/日)で継続した。頻脈改善後も、たびたび暑気を訴えたため、交感神経亢進症状が残存していると考え、症状が軽快するまでbisoprololを継続する方針とした。経過中、肝機能障害を認めなかった。

2. 症例 2

35歳、女性。心室中隔欠損術後、大動脈弁狭窄兼閉鎖不全。

1) 病歴

16歳時に大動脈弁下部心室中隔欠損閉鎖不全および大動脈弁形成術を受けた。以後、軽度の大動脈弁狭窄兼閉鎖不全が残存したが、無投薬で経過観察されていた。妊娠した際に、一過性に左室-大動脈圧較差が増大したが、帝王切開により分娩後、圧較差は軽快した。分娩8カ月後に動悸が始まり受診した。頻脈(心拍数110/分)、下腿浮腫、体重増加(分娩前より1kg増)が認められた。胸部X線上、心拡大はなく、心エコー上、弁疾患の増悪はなかったが、血漿BNP値の上昇があった(4年前22.5pg/ml→受診時249.4pg/ml)。甲状腺

腫は明らかでなかったが、眼球突出、両側上肢の振戦があり、甲状腺機能亢進症が疑われた。

2) 治療開始時現症・検査所見

身長152.9cm、体重48.9kg。脈拍110/分整、血圧121/72mmHg。甲状腺腫触知せず、同部位の圧痛なし。頸部血管雑音なし。両側眼球突出軽度あり。両側上肢振戦あり。肺野清。胸骨傍拍動あり。S1正常、S2分裂、S3、S4聴取せず。grade 3の収縮期駆出性雑音を胸骨左縁上部に、grade 2の拡張期高調性雑音を胸骨右縁上部に聴取。肝脾腫なし。下肢浮腫軽度あり。

胸部X線写真：心胸郭比44%。

心電図：洞調律、QRS軸+70度、左室肥大(S_{V1}+R_{V6}=56mm)。

心エコー：大動脈閉鎖不全I度、狭窄所見なし、大動脈弁輪16.9mm、左室拡張末期径50.1mm、駆出率80.2%、三尖弁閉鎖不全なし、心室中隔圧排所見なし、心嚢液貯留なし。ANP 53.7pg/ml、BNP 249.4pg/ml、fT3 19.5pg/ml、fT4 6.1ng/dl、TSH 0.01μIU/ml、TRAB 61.1%、TSAB 1,720%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(aspartate aminotransferase: AST) 30IU/l、アラニンアミノトランスフェラーゼ(alanine amin-

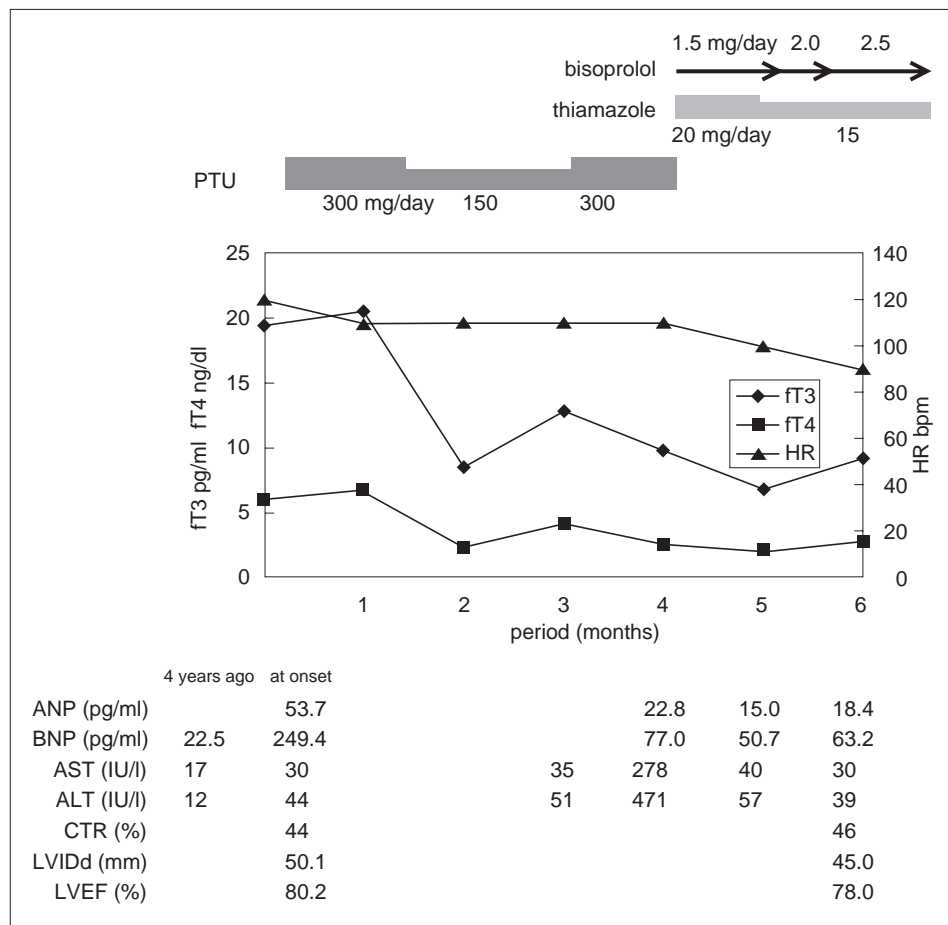


Fig. 2 Clinical course of case 2.
CTR: cardiothoracic ratio, LVIDd: left ventricular internal diameter in end-diastole, LVEF: left ventricular ejection fraction

otransferase : ALT) 44IU/l.

甲状腺エコー：腫瘍性病変なし，びまん性腫大，血流増加あり。

3) 治療後経過(Fig. 2)

身体所見，検査所見からGraves病と診断した。病状を観察し，抗甲状腺薬治療を開始するため入院治療が望ましいと考えたが，育児等家庭の事情から外来で治療を行うことになった。母乳栄養中であったため，抗甲状腺薬として母乳中への移行が少ないpropylthiouracil (PTU) を300mg/日分3内服で開始した。動悸を自覚したが自制範囲内であり，母乳への移行を考えてβ遮断薬の投与は控えた。治療開始2カ月後までに，甲状腺ホルモン値は治療前より半減(fT3 9.8pg/ml, fT4 2.8ng/dl)し，PTUを150mg/日に漸減した。しかし，以後甲状腺ホルモン値の改善がなく，動悸，頻脈，振戦が持続したため，治療開始3カ月後から，PTUを再度

増量(300mg/日)した。増量後，BNP値は77.0pg/mlまで改善したが，上記症状および甲状腺ホルモン高値は持続した。PTUの副作用による肝機能障害(AST 278IU/l, ALT 471IU/l)が出現したため，PTU内服を中止した。同時期に，母乳栄養は終了していたため，抗甲状腺薬としてthiamazole 20mg/日分3内服へ変更した。thiamazole開始後も動悸，頻脈が持続したため，1カ月後からbisoprololを併用した。症例1と同様，bisoprololを1.5mg/日分1内服から導入し，1カ月ごとに2.0mg/日，2.5mg/日に漸増した。開始3日後から動悸，振戦は消失し，開始1カ月後に浮腫は消失し，心拍数(95/分)，BNP(50.7pg/ml)，肝機能(AST 40IU/l, ALT 57IU/l)も改善した。thiamazole開始1カ月半後，甲状腺ホルモン値の改善(fT3 6.3pg/ml, fT4 1.7ng/dl)を認め，thiamazoleを15mg/日に減量した。以後，動悸，頻脈はなく，肝機能障害の再燃を認めていないが，たび

たび振戦を認め、BNP軽度上昇(63.2pg/ml)が続くことから、潜在的交感神経亢進症状が持続していると考え、症状、検査値が軽快するまでbisoprololも継続する方針とした。

考 察

Graves病に伴う心血管合併症は可逆的であるが、無治療の場合、血行動態悪化の原因となるため¹¹⁾、早期診断、治療が必要である。基礎疾患に心血管病変がある場合、交感神経亢進症状により心負荷が増大し、心不全が進行することがある。今回報告した2症例のようにGraves病に特徴的な体重減少が認められず、むしろ浮腫、体重増加が顕在化して、臨床診断を困難にする可能性がある。先天性心疾患を有する成人、特に女性において、頻脈、あるいは急激に発症した心不全を認めた場合、比較的頻度の高い疾患である甲状腺機能亢進症の合併を鑑別する必要がある。Graves病の合併が明らかになった場合、甲状腺に対する治療と同時に、早期から β 遮断薬を投与することにより、心不全の進行を予防できる可能性が示唆された。

bisoprololは、propranololと比較して、4~5倍の β 遮断効力を有し、かつ高い β_1 選択性により、脂質、糖代謝に及ぼす影響が少ない。内因性交感神経刺激作用をもたないことから、動悸、頻脈などの循環器系症状の改善に適していると考えられる。また、消化管吸収が良好で、肝初回通過効果が小さいため、生体内利用率が約90%と高く、約3時間で最高血中濃度に達する¹⁷⁾。成人の甲状腺機能亢進症例で、bisoprolol 5mgを内服して2時間後に有意に脈拍、血圧が低下したという報告もある¹⁸⁾。また、半減期も約10~11時間と長いため1日1回の内服でよく、早期の効果発現のみならず、持続効果、良好な内服コンプライアンスが期待できる β 遮断薬である^{17, 18)}。基礎疾患のないGraves病に伴う洞性頻脈に対しbisoprololを使用した複数の報告例では、いずれも成人症例にbisoprololを1日1回5mg投与した結果、甲状腺機能非依存性に動悸、頻脈の改善に有効であった¹³⁻¹⁶⁾。また、抗甲状腺薬のみを投与した場合に比べ、bisoprololと抗甲状腺薬を併用したほうが、速やかに頻脈の改善が認められ、振戦、発汗過多などのその他の甲状腺機能亢進症状もより早期に改善されることが報告されている¹³⁻¹⁶⁾。さらに、bisoprolol先行投与群とbisoprolol・抗甲状腺薬併用投与群とで、心拍数減少の効果が同程度であったことも報告されており¹⁴⁾、bisoprololは、Graves病に伴う頻脈の対症療法として、迅速に十分な効果を発現する薬剤であると位置付けられる。甲状腺疾患におけるbisoprololとpropranololの効

果を比較検討し、bisoprololの優位性を示した報告はないが、今回の2症例では、血行動態の悪化を防止するために速やかな頻脈改善を期待して、propranololではなくbisoprololを選択した。

成人の慢性心不全におけるbisoprololの有効性はすでに報告されており、非選択的 β 遮断薬であるcarvedilolと同様、心不全による死亡率、入院率を減少させることが明らかにされている^{19, 20)}。しかし、虚血性、高血圧性心疾患や心筋症を背景とする心収縮力低下に起因する心不全と異なり、心臓の解剖学的異常による圧・容量負荷に伴う心不全に対するbisoprololの有効性の報告はほとんどない。今回提示した2症例には、いずれも圧・容量負荷を来す心疾患が合併し、血漿BNP値も上昇したことから、Graves病による交感神経機能亢進が基礎疾患に伴う慢性心不全を招来したと考えられた。bisoprololの導入に際しては、成人の慢性心不全に対する投与法に準じ、少量から開始して漸増する^{19, 20)}ことにより、良好な結果を得た。bisoprololは高い β_1 選択的遮断作用と生体内利用率を有するため、少量投与で十分な心拍数減少効果・抗心不全効果が得られ、副作用を避けることができたと考えられる。

本論文の要旨は、第9回日本成人先天性心疾患研究会(2007年、東京)で発表した。

【参考文献】

- 1) Okamura K, Nakashima T, Ueda K, et al: Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan, with special reference to prevalence and sex differences. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 545-549
- 2) Davies TF, Larsen PR: Thyrotoxicosis, in Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th edition, Philadelphia, Saunders, 2008, pp333-375
- 3) Brewster WR Jr, Isaacs JP, Osgood PF, et al: The hemodynamic and metabolic interrelationships in the activity of epinephrine, norepinephrine and the thyroid hormones. *Circulation* 1956; 13: 1-20
- 4) Nayler WG, Merrillees NC, Chipperfield D, et al: Influence of hyperthyroidism on the uptake and binding of calcium by cardiac microsomal fractions and on mitochondrial structure. *Cardiovasc Res* 1971; 5: 469-482
- 5) Woeber KA: Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992; 327: 94-98
- 6) Lozano HF, Sharma CN: Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism: Case report and review of the literature. *Cardiol Rev* 2004; 12: 299-305

- 7) Whitner TE, Hudsoin CJ, Smith TD, et al: Hyperthyroidism presenting as isolated tricuspid regurgitation and right heart failure. *Tex Heart Inst J* 2005; **32**: 244–245
- 8) Ismail HM: Reversible pulmonary hypertension and isolated right-sided heart failure associated with hyperthyroidism. *J Gen Intern Med* 2007; **22**: 148–150
- 9) Mercé J, Ferrás S, Oltra C, et al: Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med* 2005; **118**: 126–131
- 10) Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, et al: Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med* 2006; **17**: 267–271
- 11) Siu CW, Zhang XH, Yung C, et al: Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: A prospective echocardiographic study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 1736–1742
- 12) Weetman AP: Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; **343**: 1236–1248
- 13) 広岡良文, 山口 力, 三浦尚文, ほか: 甲状腺機能亢進症における選択的 β_1 アンタゴニストbisoprolol fumarate (Maintate[®])の臨床的有用性. *基礎と臨床* 1992; **26**: 3291–3295
- 14) 石川 信, 下田新一: Graves病に伴う洞性頻脈に対する bisoprololの改善作用. *新薬と臨床* 1993; **42**: 549–554
- 15) 黒田健郎, 岡村 建, 佐藤 薫, ほか: 甲状腺中毒症におけるフマル酸ビソプロロール(メインテート[®])の使用経験. *臨床と研究* 1994; **71**: 238–240
- 16) 漆谷義徳: 甲状腺機能亢進におけるビソプロロール(メインテート[®])の効果. *診療と新薬* 1992; **29**: 922–923
- 17) Leopold G: Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; **8** (Suppl 11): S16–20
- 18) Palmieri EA, Fazio S, Palmieri SFV, et al: Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: Acute effects of β_1 -adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol* 2004; **150**: 757–762
- 19) CIBIS-II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* 1999; **353**: 9–13
- 20) Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al: Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; **112**: 2426–2435