

心房粗細動および急性心不全を呈したヘモクロマトーシスの1例

Hemochromatosis Presenting Atrial Fibrillation/Flutter and Acute Heart Failure: A Case Report

小野 広一

Koichi ONO, MD, FACC, FJCC

社団法人因島医師会 因島医師会病院循環器内科

要約

症例は66歳、男性。呼吸困難に伴う肺鬱血を認め、入院加療となった。心房粗細動を伴った急性心不全に対し、CCUにて一週間加療した。血清フェリチン値が5,028.7 ng/ml、肝臓のCT値は133 H.U.と上昇し、MRIでのT2強調画像の低信号よりヘモクロマトーシスを疑い、肝生検と心筋生検にて確定診断を得た。鉄分の少ない高蛋白食と瀉血療法および鉄キレート剤の注射を行い、自覚症状および血液データの改善を見た。内分泌器官にも鉄の沈着を認め、甲状腺機能低下と副腎皮質機能亢進を認めた。入院時にLVDd 46 mm, LVDs 41 mm, EF 29%と拡張型心筋症に類似した病態を呈した本例はすでに進行例と思われるが、ヘモクロマトーシスの疑いを持てば、比較的容易に診断がつくと考えられる。瀉血療法や鉄キレート療法による原疾患への治療が、続発性心筋障害による治療抵抗性不整脈や心不全の治療にも有効と考えられた。

<Keywords> 心房細動
心房粗動

心不全
ヘモクロマトーシス

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 277-285

はじめに

ヘモクロマトーシスは全身の実質臓器に鉄が過剰に沈着し、肝疾患、糖尿病、皮膚色素沈着を引き起こす疾患である。経過中には心臓にも鉄が過剰沈着し、心筋障害や伝導障害を惹き起こす。今回、我々は心房粗動による急性心不全の状態で来院され、治療抵抗性の心房粗細動を呈し、CTにてヘモクロマトーシスを疑われ、肝生検と心筋生検にて確定診断し得た1症例を経験したので報告する。

症例

症例 66歳、男性。

主訴：呼吸困難、全身倦怠感、動悸。

既往歴：陳旧性肺結核、33歳時に右肺胸郭形成術施行。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：4か月前より全身倦怠感を自覚し、2か月前より食

欲不振・不眠が出現した為、近医を受診した。1か月前より呼吸困難および動悸が出現し、胸部X-P上肺鬱血を認め、心不全が疑われた為、外来にて強心薬・利尿薬を投与されるも症状増悪したため、当院に紹介入院となった。

入院時現症：身長168 cm、体重40 kg、血圧98/68 mm Hg、脈拍144/分、不整、体格は痩せ型で、青銅色の皮膚色素沈着を認め、太鼓ばち指を認めた。頭頸部に異常なし。肺野は背部にベルクロ・ラ音を軽度聴取し、第4肋間胸骨左縁にLevine II度の汎収縮期雑音を聴取した。肝臓は2横指触知し、弾性硬。脾は触知しない。浮腫は認めず、深部腱反射は正常であった。

血液検査所見(表1)：末梢血液検査は大球性ではあるが正常値で、血液生化学検査では、トランスアミナーゼが軽度上昇した肝機能異常を認めた。血清鉄は軽度増加し、フェリチンが著明に増加していた。血液ガス検査ではPaO₂ 52.3 Torr, PaCO₂ 49.5 Torrと換気障害を認めた。

胸部X線(図1)は、心胸郭比65%と心拡大を認め、肺血管影も増強し、軽度スリガラス状で肺鬱血が認められた。肺結核治療の為、胸郭形成術および右上葉切除後である。

社団法人因島医師会 因島医師会病院循環器内科

722-2211 尾道市因島中庄町 1962

E-mail: ishikai@beach.ocn.ne.jp

2008年11月7日受付、2008年12月14日改訂、2008年12月26日受理

表1 入院時検査所見.

末梢血液検査			
WBC	11,200 /mm ³	RBC	379 × 10 ⁴ /mm ³
Hb	14.1 g/dl	Hct	42.7 %
MCV	112.6 fl	Plt	31.2 × 10 ⁴ /mm ³
血液生化学検査			
TP	5.7 g/dl	Na	141 mEq/ℓ
T-bil	0.5 mg/dl	K	3.6 mEq/ℓ
GOT	61 U	Cl	95 mEq/ℓ
GPT	42 U	Ca	9.1 mEq/ℓ
LDH	128 U	P	2.6 mEq/ℓ
ALP	15.9 U	Mg	2.0 mEq/ℓ
ChE	0.51 Δ pH	Fe	145 μg/dl
TTT	4.1 U	TIBC	153 μg/dl
ZTT	6.1 U	UIBC	35.9 μg/dl
T-cho	147 mg/dl	トランスフェリン	172 mg/dl
FBS	74 mg/dl	フェリチン	5,028.7 ng/dl
BUN	18 mg/dl	CRP	(5+)
Cr	0.7 mg/dl		
UA	6.0 mg/dl		
感染症・ウイルス検査			
梅毒定性 (-) HBsAg (-) HCV 抗体 (-)			

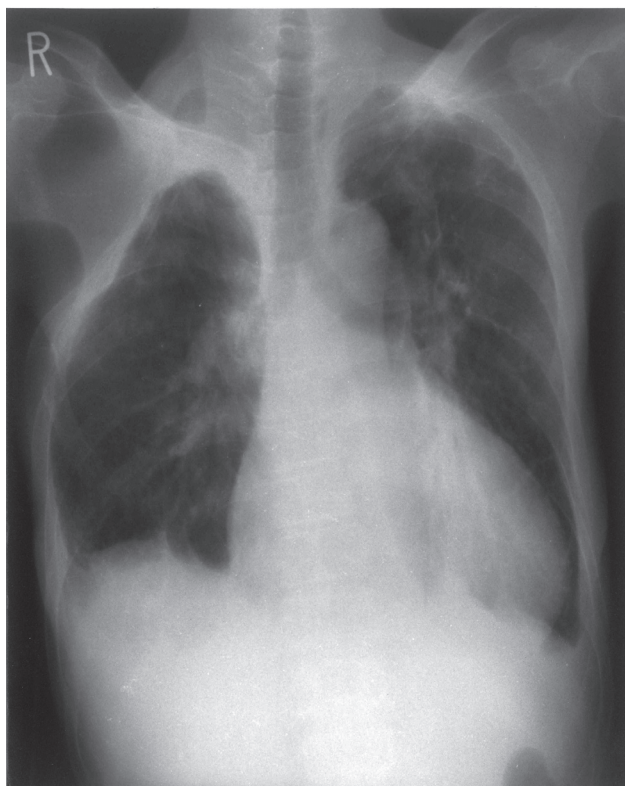


図1 入院時胸部X線写真.
 心胸郭比 65%. 肺結核治療のため、胸郭形成術および右上葉切除後である.

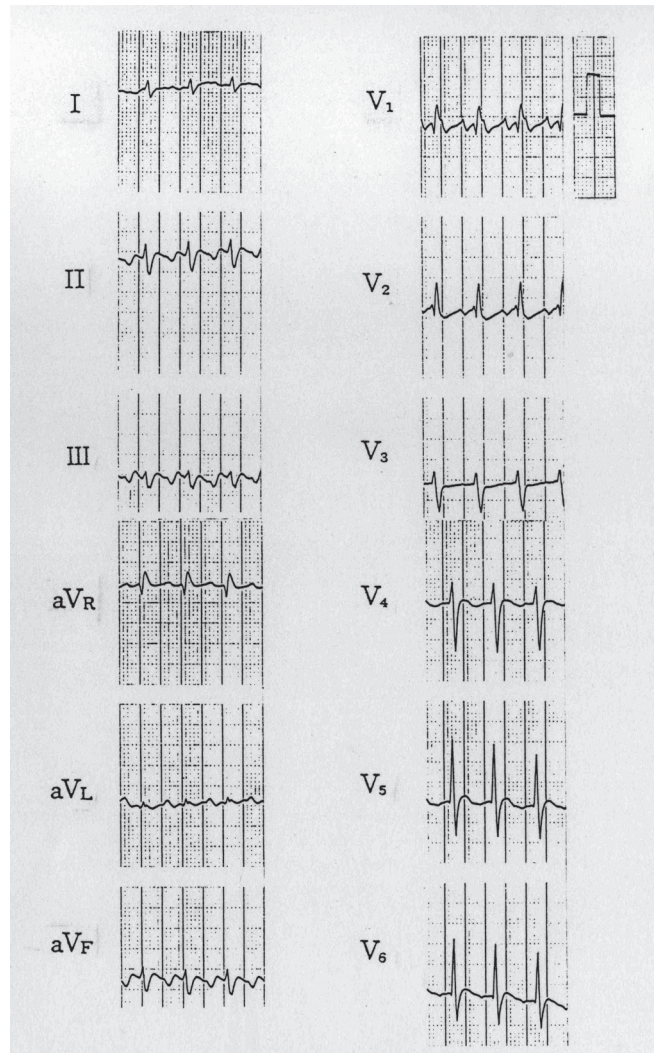


図2 入院時心電図。
心拍数 150/分, 2:1伝導の心房粗動。

心電図 (図2) : 心拍数150/分, 2:1伝導の心房粗動であった。

心臓超音波検査: 左室拡張末期径 (LVDd) 46 mm, 左室収縮期径 (LVDs) 41 mm, 拡張期中隔壁厚9 mm, 左室拡張期後壁厚10 mm, 心筋エコー輝度の上昇を認め, 駆出率 (EF) 29%と左室収縮障害がみられた。ドップラーにてII度の大動脈弁閉鎖不全症およびII度の僧帽弁閉鎖不全症とIII度の三尖弁閉鎖不全症を認めた。

経過: CCUにてジギタリス製剤と利尿剤で加療したが, 心房粗細動と正常洞調律を交互に繰り返す。第8病日に初めて終日正常洞調律となり, EFは32%とわずかに改善した。

以後, 入院中は洞調律を維持し, 右脚ブロックは持続した。胸水を評価するため行った胸部CTで, 肝臓にびまん性の高吸収域 (white liver) を認め, ヘモクロマトーシスが強く疑われた。腹部CTおよび腹部MRIと, 確定診断の為の肝生検・心筋生検, その他の臓器の生検を予定した。

腹部CT (図3) : 肝臓のdensityは133 H.U.で, 正常肝 (70 H.U.前後) と比べて非常に高く, ヘモクロマトーシスが疑われた。肝硬変または慢性肝炎様の形態で, 肝左葉は腫大し, 肝辺縁はやや結節化している。脾腫はないが, 脾臓のdensityは, 96-101 H.U.と高値で, ヘモクロマトーシスの影響が考えられた。両側副腎に異常はなく, 膵臓は全体に

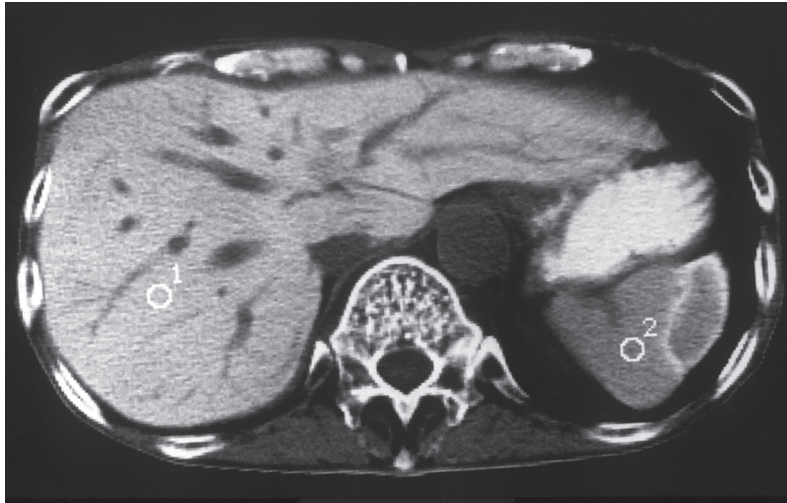


図3 入院時腹部 CT 所見.

肝臓の density は 133 H.U. で、正常肝 (70 H.U. 前後) と比べて非常に高く、ヘモクロマトーシスが疑われた。

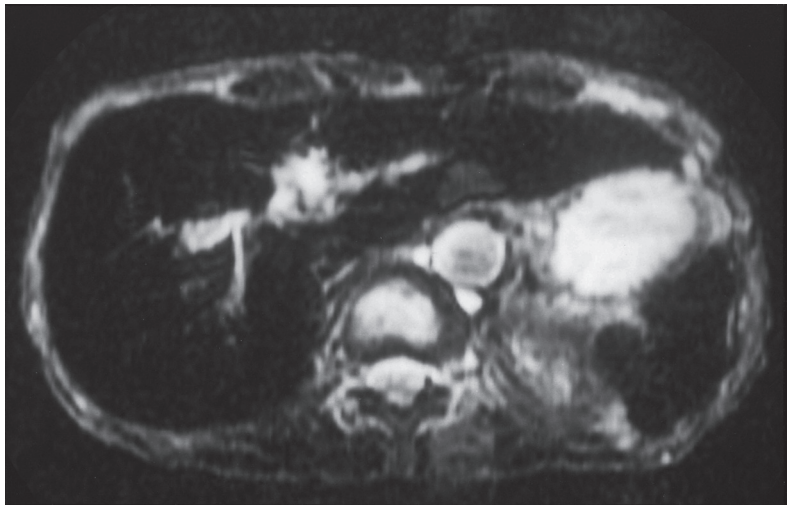


図4 入院時腹部 MRI 所見.

肝臓は、T1 強調画像・プロトン密度強調画像・T2 強調画像の総ての pulse sequence において、全体に均一で著明な低信号を呈しており、ヘモクロマトーシスに伴う鉄の過剰沈着を反映していると考えられた。

萎縮している。

腹部 MRI (図4)：肝臓は、T1 強調画像・プロトン密度強調画像・T2 強調画像の総ての pulse sequence において、全体に均一で著明な低信号を呈しており、ヘモクロマトーシスに伴う鉄の過剰沈着を反映していると考えられた。脾臓、甲状腺、副腎、下垂体にも低信号を示す鉄の沈着を疑わせる所見を認めた。

以上の所見に加えて、皮膚色、肝機能、心機能等から総

合的に判断してヘモクロマトーシスと診断し、さらに検索をした。

内分泌学的検査 (表2)：甲状腺機能低下と副腎皮質機能亢進が認められた。

心臓カテーテル検査 (第34病日)：右心カテーテル検査は平均右房圧 1 mmHg, 右心室圧 15/1 mmHg, 肺動脈圧 18/10 (平均 14) mmHg, 平均肺動脈楔入圧 6 mmHg, 心拍出量 4.11 L/分であった。冠動脈造影では、左右とも有意

表2 内分泌学的検査所見〔()内は正常範囲〕.

75 g OGTT							
	負荷前	30分後	60分後	120分後	180分後		
血糖 (70-110)	67	73	131	56	60	mg/dl	
尿糖	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
IRI (5-20)	3.2	17.0	95.7	16.5	5.6	mg/dl	
甲状腺機能検査							
TSH (0.24-3.70)	4.19 μ IU/ml		rT ₃ (190-375)		175 pg/ml		
Free T ₃ (2.8-6.0)	2.5 pg/ml		Free T ₄ (0.8-2.1)		0.9 pg/dl		
T ₃ (0.7-2.1)	0.57 ng/ml		T ₄ (4.5-12.3)		3.1 μ g/dl		
下垂体 ACTH 分泌抑制試験 (Dexamethason suppression test)							
	11/25	11/26	11/27	11/28	11/29	11/30	
Dexamethason	(-)	0.5	1	2	4	8	mg
Cortisol (2.7-15.5)	14.8	4.2	2.9	1.7	1.8	1.2	μ g/dl
ACTH・Cortisol 日内変動							
	8:00 am		4:30 pm		11:00 pm		
ACTH (4.4-48.0)	51.9		23.5		44.1		pg/ml
Cortisol (2.7-15.5)	21.1		16.0		12.5		μ g/dl
CRH 負荷							
	負荷前	30分後	60分後	90分後	120分後		
ACTH (4.4-48.0)	27.3	90.6	79.7	56.2	37.4	pg/ml	
Cortisol (2.7-15.5)	13.9	17.6	18.7	18.0	16.0	μ g/dl	
TRH・LHRH・GRH 三者同時負荷試験							
	負荷前	30分後	60分後	90分後	120分後		
TSH (0.24-3.70)	2.88	30.95	27.13	19.97	16.02	μ IU/ml	
LH (1.8-5.2)	3.9	7.0	8.5	8.0	8.9	mIU/ml	
FSH (2.9-8.2)	3.4	2.8	3.0	3.7	3.7	mIU/ml	
GH (5以下)	5.1	73.1	45.7	29.2	15.4	ng/ml	
PRL (10以下)	4.0	24.9	19.5	15.2	10.9	ng/ml	
Glucagon 基礎値 (40-140) 66 pg/ml, testosterone (2.7-10.7) 1.9 ng/ml							

な狭窄を認めなかった。左室造影にて全周性の収縮能低下を認めた(図5, 6)。左室造影をSimpson法で解析し, EDV 218 ml EDVI 15.3 ml/m² ESV 134 ml ESVI 9.45 ml/m² EF 38%との結果を得た。同時に経静脈的右室心内膜心筋生検も施行した。

病理組織所見(図7): 肝臓, 心筋, 骨髄, 甲状腺, 直腸の生検を施行し, 病理組織標本で, 直腸以外はいずれもベルリン青染色にて青色に染色される鉄の沈着を認めた。肝組織では類洞壁のKupffer cellおよび肝細胞の胞体内に著明な褐色色素の沈着と部分的に肝細胞の脱落と線維化が

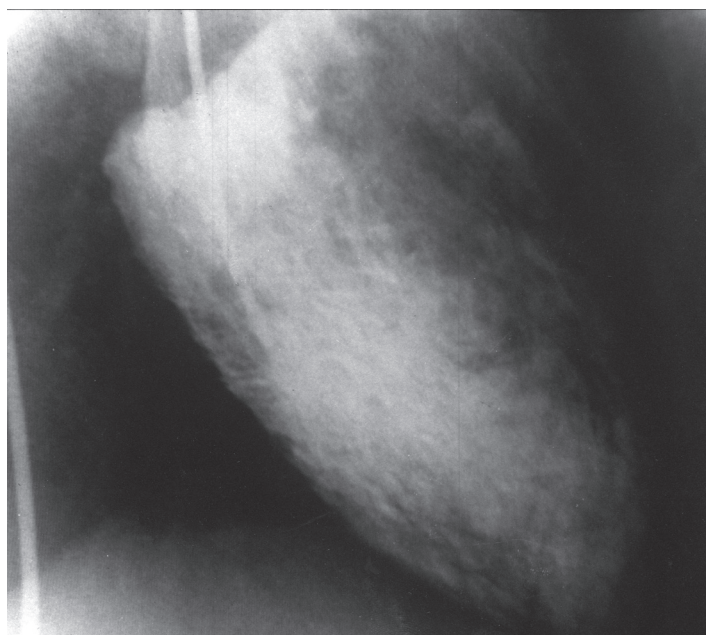


図5 左室造影所見。
拡張期 RAO 30°.

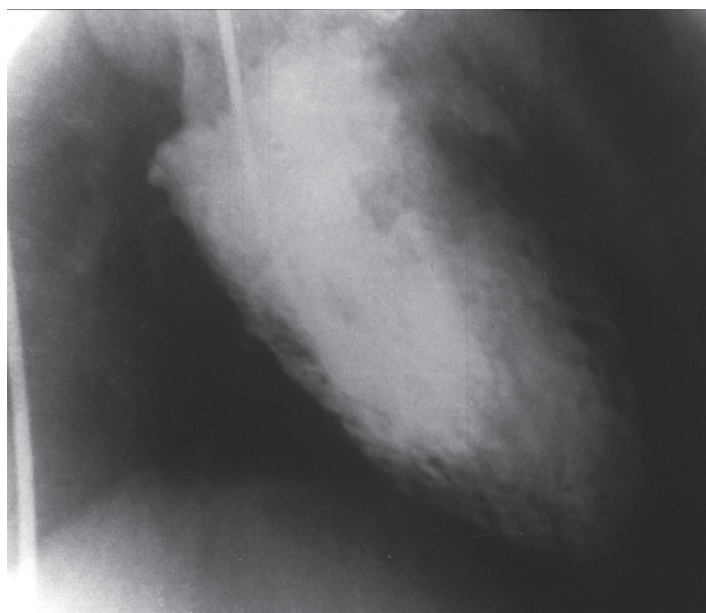


図6 左室造影所見。
収縮期 RAO 30°.

みられた。右心室心尖部の心筋組織では、胞体内に著明なヘモシデリンの沈着をび漫性に認め、脂肪浸潤と心筋繊維の軽度肥大がみられた。骨髄、甲状腺はともに正常組織は保たれているが、著明にヘモシデリンの沈着を認めた。

治療経過：慢性期の原疾患に対する治療は食事療法と瀉血療法を中心とし、鉄キレート療法（メシル酸デフェロキサミンの筋注）を併用した。食事は、鉄分の少ない高蛋白食とし、肝細胞の再生を促し、瀉血による血漿成分の減少分

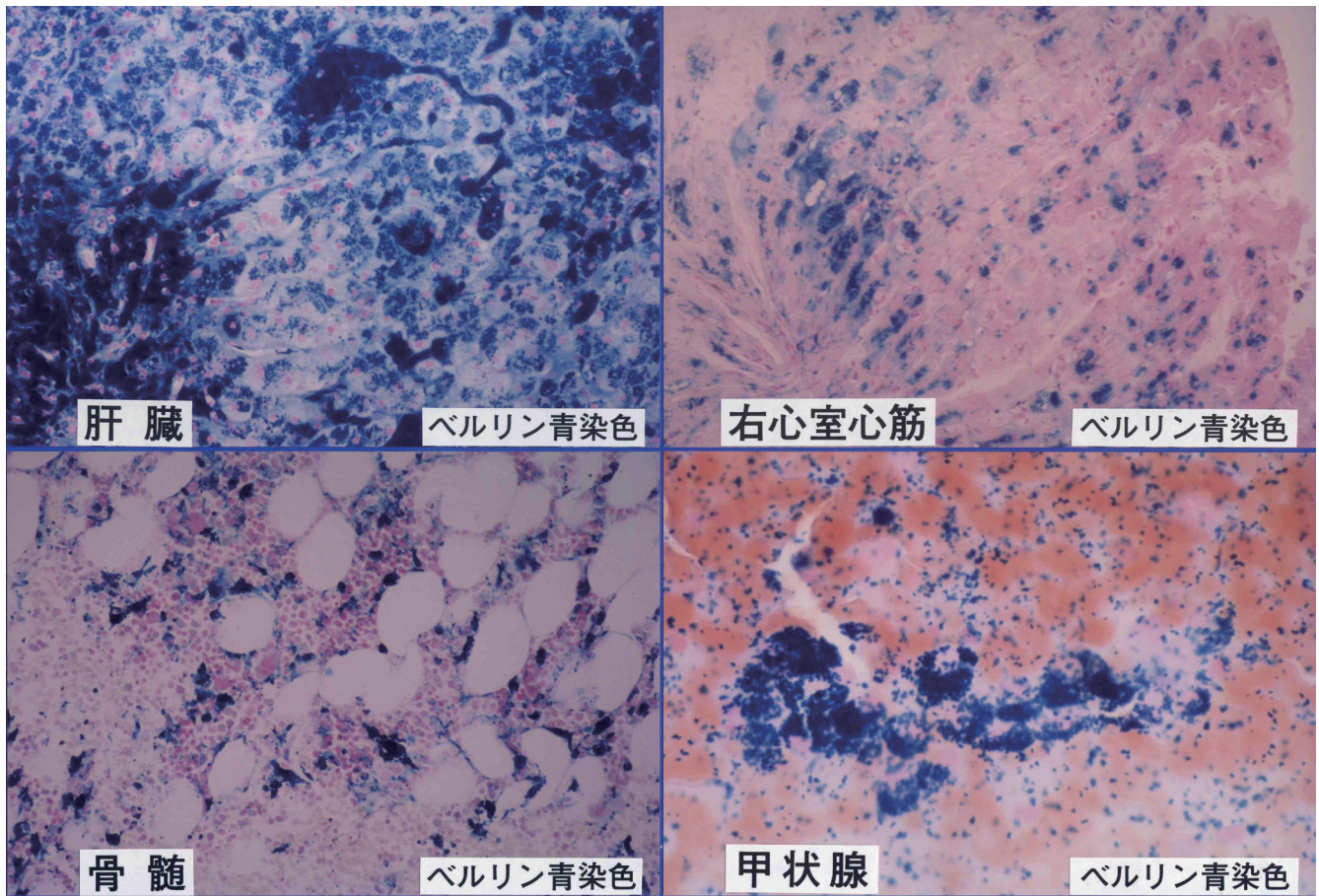


図7 病理組織所見.

左上から時計回りに、肝臓、右心室心筋、甲状腺、骨髄の生検した病理組織所見. いずれもベルリン青染色にて青色に染色される鉄の沈着を認めた.

を補うようにした. 瀉血は毎週2回50 mlずつ, デスフェール500 mg筋注は毎日施行した. 18週間加療をして, 退院前の心エコーでは, LVDd 43 mm, LVDs 36 mm, EF 40%と拡張型心筋症様の所見は持続していたが, 弁逆流も軽減して自覚症状も消失し, 肝機能も著明に改善しており, 退院となった. 治療開始前, フェリチン5,941.4 ng/mlであったものが, 3,449.5 ng/dlに改善した(表3).

考 察

ヘモクロマトーシスは, 肝腫大 (hepatomegaly), 皮膚色素沈着 (melanoderma), 糖尿病 (diabetes mellitus) を三徴 (trias) として Recklinghausen により初めて報告¹⁾された全身の多くの実質臓器に鉄が沈着し様々な障害をひき起こす疾患で, 発生頻度は, 日本では欧米の3分の1以下 (2,000

人に約1人)とされ, 月経や妊娠・出産, 授乳などで鉄が失われやすい女性には少なく, 男性が5-10倍多いのが特徴である. 年齢分布は男性で50歳代に女性では閉経後にピークがある. 原因により原発性(一次性)と続発性(二次性)に分けられ, 前者は腸管における鉄吸収の異常亢進により, 後者は大量の輸血, 鉄剤・食事性鉄の過剰摂取, 過度飲酒, 門脈大静脈吻合術後, 慢性血液疾患などによって全身にヘモシデリンの沈着を生じそのために組織障害, 線維化を生じる. 本症例は原発性と考えられた. 体内への鉄吸収は, 十二指腸の鉄トランスポーターなどを介して行われ, 肝臓で産生されるペプシジン²⁾およびヘモジュベリン³⁾が鉄吸収量を制御する⁴⁾. また, 細胞内への鉄取り込みは, 主として iron regulatory protein が細胞内への鉄需要に応じて mRNA 上の iron responsive element への結合性を変化させることに

表3 退院時検査所見.

末梢血液検査			
WBC	6,210 /mm ³	RBC	348 × 10 ⁴ /mm ³
Hb	12.2 g/dl	Hct	36.6 %
MCV	105.1 fl	Plt	16.8 × 10 ⁴ /mm ³
血液生化学検査			
TP	6.1 g/dl	Na	136 mEq/l
T-bil	0.6 mg/dl	K	4.8 mEq/l
GOT	33 U	Cl	103 mEq/l
GPT	26 U	Ca	9.2 mEq/l
LDH	70 U		
ALP	7.6 U		
ChE	0.66 Δ pH	Fe	173 μg/dl
TTT	6.7 U	TIBC	153 μg/dl
ZTT	8.9 U	UIBC	37.8 μg/dl
T-cho	147 mg/dl	トランスフェリン	168 mg/dl
FBS	75 mg/dl	フェリチン	3,449.5 ng/dl
BUN	8 mg/dl	CRP	(-)
Cr	0.7 mg/dl		
UA	4.9 mg/dl		

より、トランスフェリン受容体やフェリチンの発現量を制御するほか、HFEがトランスフェリン受容体の機能を負に制御することによって調節されている^{4,5,6}。これらのシステムに異常が生じ、過剰の鉄が細胞内に蓄積する病態が原発性ヘモクロマトーシスである⁶。フェリチンの収容量を超えた遊離鉄が活性酸素の産生を触媒し、結果的にアポトーシス・シグナルを誘導するほか、脂質過酸化やDNA損傷などの細胞毒性を発揮する^{4,7}。

その結果、ヘモクロマトーシスでは主として肝・心臓・内分泌腺・皮膚が障害され、進行すると肝硬変・肝癌^{8,9}や心筋症¹⁰を発症する⁴。心筋症については、心筋細胞への鉄沈着が心筋繊維の萎縮、変性壊死、結合組織の増加をきたし、加えて肝硬変による低アルブミン血症と、糖尿病、下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎皮質などの機能低下に伴う内分泌機能障害による心筋細胞の代謝異常が生じることによる続発性心筋障害として理解されている。本症例では、甲状腺機能低下と副腎皮質機能亢進が認められた。初期には、左室コンプライアンスの低下があるが、心拡大はなく、病期が進行すると拡張型心筋症に類似した病態を呈すると言われており、本例はすでに進行例であったと思われる。

診断法については、臨床所見や経過、鉄代謝異常の証明

で診断が可能である。血清フェリチン値が1,000 ng/mlを超えたらヘモクロマトーシスを疑い、血清鉄、総鉄結合能、トランスフェリン飽和率の増加を確認する⁴。アルコール性肝障害、慢性肝炎でもこれらの検査値の異常をみることがあり、本症例のごとく肝生検による実質細胞への鉄沈着の証明、肝細胞への鉄含有量の測定が確定診断に用いられる。

CT、MRIは臓器への鉄沈着を判定するのに有用な検査である。肝のCT値は、鉄沈着量に応じてびまん性に増加し、CT値90以上なら疑わしい⁴。本症例は133であった。MRIではT2強調画像での信号の減少を認める。このMRIを用いたヘモクロマトーシスの診断が近年急速に進歩してきており¹¹、早期の診断と治療が可能となりつつある。

治療に関しては、心不全や調律異常を呈していても、ジギタリスや利尿薬に反応しにくく、比較的早期からの瀉血療法が心病変の進行を止める事が出来るとされており、本症例も瀉血が有効であった。可能な限り、毎週または2週おきに500 ml (250 mgの鉄に相当)の瀉血を行うとよいとされ、同時に、鉄キレート療法(メシル酸デフェロキサミンの経口投与やデフェラシロクスの経口投与)を行う。血清フェリチン値は瀉血療法のモニタリングに使用し、正常値を保つようにする。

総括

心筋粗細動および急性心不全を呈して入院されたヘモクロマトーシスの症例を報告した。当初、心臓の症状が全面的に、拡張型心筋症を疑ったが、肝障害を認め、CTやMRIの画像診断や生検により確定診断に至ることができた。本症は、比較的希な疾患ではあるが、ヘモクロマトーシスの疑いを持てば、比較的容易に診断がつくと思われ、拡張型心筋症の忘れてはならない鑑別診断の一つと考えられた。

文献

- 1) von Recklinghausen FD. Hämochromatose. In: *Tageblatt der Naturforschenden Versammlung 1889*. Heidelberg; 1890. p. 324.
- 2) Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C. Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003; 33: 21-22.
- 3) Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dubé MP, Andres L, MacFarlane J, Sakellaropoulos N, Politou M, Nemeth E, Thompson J, Risler JK, Zaborowska C, Babakaiff R, Radomski CC, Pape TD, Davidas O, Christakis J, Brissot P, Lockitch G, Ganz T, Hayden MR, Goldberg YP. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1 q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004; 36: 77-82.
- 4) 小船雅義, 新津洋司郎. 1 総論 第2章 鉄過剰症の病態と診断. In: 大屋敷一馬, 小澤敬也, 高後裕, 中尾眞二, editors. *Iron Overloadと鉄キレート療法*. 東京: メディカルレビュー社; 2007. p. 107-115.
- 5) Andrews NC. Molecular control of iron metabolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 159-169.
- 6) Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005; 122: 789-801.
- 7) Waalen J, Beutler E. Hereditary hemochromatosis: screening and management. *Curr Hematol Rep* 2006; 5: 34-40.
- 8) Knekt P, Reunanen A, Takkunen H, Aromaa A, Heliövaara M, Hakulinen T. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer* 1994; 56: 379-382.
- 9) Herrinton LJ, Friedman GD, Baer D, Selby JV. Transferrin saturation and risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 692-698.
- 10) Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Eiskjaer H, Baandrup U, Nielsen JL. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. *Blood* 2003; 101: 4632-4639.
- 11) Ptaszek LM, Price ET, Hu MY, Yang PC. Early diagnosis of hemochromatosis-related cardiomyopathy with magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005; 7: 689-692.