

倦怠感と脚の腫脹を認める 48 歳男性

症例報告

【症例】 48 歳男性 倦怠感と両脚のむくみを主訴に当院に入院

【現病歴】

入院 8 ヶ月前：

倦怠感と無気力感が出現。倦怠感はアルコールによるものと考え、ビール 12 本/週へ減量 (15 年間はビール 24 本/週)。

入院 3 ヶ月前： 体重は 9.1kg 減少。

入院 3 週間前：

体重は 9.6kg 増加 両脚にむくみ出現。

コロナウイルス感染症の流行に伴う食生活の変化が影響か？

入院 1 週間前：

受診。脚を高くし圧迫ストッキングの着用、食塩を 1 日 2g に減量するよう指導。

入院当日：

脚のむくみは改善せず腹部膨満感出現。

ROS+)倦怠感、無気力感、食思不振、腹部膨満感、便秘、陰茎腫脹、性欲減退、低温耐性低下、階段昇降時に増悪する両足首と膝の痛み

ROS-)発熱、息切れ、胸痛、血便

【既往歴】

16 ヶ月前：マイコプラズマ肺炎(右上葉～中葉の肺炎、入院加療)

糖尿病、正球性貧血指摘

退院後：HbA1c 6.1% メトホルミン処方 経過観察の方針(一次診療所受診されず)

入院 3 週間前までメトホルミン内服せず

【内服薬】 なし

【アレルギー】 なし

【生活歴】

妻と 2 人の子供と一緒にニューイングランドの都市部在住、喫煙歴/違法薬物歴なし

【家族歴】 母：Parkinson 病 認知症

【身体所見】

BT 36.6°C BP 98/54mmHg HR 64bpm SpO2 100%(RA) BMI 27.3

全身黄疸なし、強膜黄染なし、クモ状血管腫なし

頸静脈怒張あり、心音で S3 あり、ラ音なし

腹部膨隆、側腹部打診時に鈍痛あり、肝脾腫なし、膝下に対称性の 2 度圧痕性浮腫あり

手掌に軽度紅斑あり、羽ばたき振戦なし

【検査所見】

- ・ L/D→血糖値 402mg/dL、HbA1c 11.6%、PLT 8.2 万/ μ L
AST 92U/L、ALT 37U/L、ALP 172U/L、T.Bil 1.8mg/dL
 - ・ 胸部 Xp→右横隔膜の隆起、下葉無気肺
 - ・ 腹部超音波→軽度胆嚢壁の肥厚、肝エコー粗雑化、中等度腹水、軽度脾腫、門脈開存、非閉塞性深部静脈血栓症(@右膝窩静脈)、腹腔穿刺で 50ml の腹水排出(悪性細胞なし)。
 - ・ 心電図→洞調律、時折心房細動、左軸偏位、I /aVL 誘導の T 波逆転
- ⇒インスリンとエノキサパリンの皮下投与の後、入院。

鑑別診断

【浮腫】

- 浮腫形成：静水圧上昇、膜透過性亢進、粘膜圧低下、リンパドレナージ低下などが原因
- 限局性浮腫→血管やリンパ管閉塞
 - びまん性浮腫→Alb 産生障害や腎排泄による浸透圧低下、腸吸収不全
心不全や肝疾患により生じる腎性 Na 貯留による血漿量増加
 - 遠位部浮腫→心不全に伴う静水圧上昇

本患者には腎疾患や蛋白喪失性腸症の根拠に乏しく、浮腫の原因としては肝疾患 or 心疾患。

【アルコール依存症】

アルコール性肝硬変のリスク高い

∴AST 値(AST>ALT)、血栓症、WBC 減少、巨赤芽球症、腹部膨満、腹部エコー所見(肝の粗雑化、腹水、脾腫)

腹水検査結果：Alb：2.9g/dL 門脈圧亢進症と一致

慢性肝疾患の原因をアルコールとするには他の原因(ウイルス性、ヘモクロマトーシス、AIH)を除外。

この患者のアルコール摂取歴

→アルコール性心筋症のリスクを高め、うっ血性肝疾患や下肢浮腫をきたす

→HbA1c 上昇、関節痛、性欲減退はアルコールだけでは説明困難

【マイコプラズマ肺炎】

マイコプラズマ肺炎は通常、健康で比較的若く免疫力の高い患者に軽度の感染を生じる。

→入院するほど重症であった点は注目に値する。感染の素因あるか？

IgM 介在性溶血はマイコプラズマ感染の合併症であり最初の入院時の貧血の原因の可能性。

不顕性の寒冷凝集素病が持続していれば疲労感、耐寒性低下きたしうる。

AIHA 患者では静脈血栓症のリスク高い。HbA1c 急上昇も RBC の turn over 亢進のため初期の HbA1c が低値となりうる。

心不全を引き起こす心筋炎症状もマイコプラズマ感染に合併しうる。

→初感染から何ヶ月も経過してから症状が出現するのは稀で、この診断は考えがたい。

【静脈血栓塞栓症】

来院時 DVT が判明(疲労に伴う運動不足 or 現在の症状をきたした原因に由来)。

血栓塞栓症は肺高血圧症や右心室の緊張、右心室の心不全を引き起こしうるが呼吸困難がない場合は否定的。腸骨静脈や下大静脈閉塞だけでも下肢浮腫の原因となり、門脈血栓症では腹水の原因となりうる。

→門脈血栓症は認められず、腸骨静脈血栓症のみで臨床像全体の説明困難。

【糖尿病】

糖尿病はその予備軍や危険因子を有する人が単独で発症しうる。

→本症例での浮腫・疲労感・関節痛・耐寒性低下を伴う HbA1c 急上昇は全身性病態を示唆。

→サルコイドーシス・アミロイドーシス・ヘモクロマトーシスなどが鑑別。

→心臓/肝臓/膵臓への沈着を考慮すべき。

サルコイドーシス：肺症状や画像上の特異的な異常がなく考えにくい。

アミロイドーシス：心疾患、肝疾患、関節疾患を引き起こすがアミロイド沈着で膵疾患や糖尿病を引き起こすことはない

→最も可能性が高いのはヘモクロマトーシス。

【遺伝性ヘモクロマトーシス】

鉄吸収が亢進し全身の鉄過剰をきたし、心臓・肝臓・関節・膵臓などに鉄が沈着。

典型的には 40-50 歳で発症。

肝臓が最も傷害されやすく過度のアルコール摂取は肝疾患発症のリスク。

心臓と肝臓の両方に鉄が沈着すると臓器の機能障害や浮腫をきたす。

<本症例>

肝外症状は心筋への鉄沈着と心不全を示唆→心エコーで心不全を確認する

膵臓への鉄沈着は新規発症の糖尿病の原因である可能性が高い

下垂体に鉄が沈着すると下垂体機能低下症(→甲状腺機能低下症→耐寒性低下、無気力)や性欲減退を生じうる→サイトロピン値を測定

マイコプラズマ感染の重症化はヘモクロマトーシスに伴う感染感受性亢進によるもの(鉄分を多く含む細菌に対してよく見られる)

HFE 遺伝子変異(=ヘモクロマトーシス患者)を有する患者は DVT に関連する V 型ライデン因子変異の有病率が高いとされるが相関関係は十分に確立されたものではない。

→DVT は体を動かさなくなったため生じた。

フェリチン値上昇とトランスフェリン飽和度上昇は慢性ヘモクロマトーシスの診断確定に有用、決定的な検査は HFE 変異の検出。

臨床的印象

第一印象で患者が多臓器に影響を及ぼす疾患に罹患していることは明白。

症状、全身状態、身体所見、検査値などから肝臓、心臓、膵臓、甲状腺の病気が疑われた。

甲状腺：サイトロロピン 47.7 μ IU/ml 遊離サイロキシン 0.3ng/dl→機能異常あり

心臓：TTE 大きさと壁の厚さは正常、両心室の壁運動びまん性低下、EF 31%

肝臓：腹部エコー+腹腔鏡検査 肝硬変など慢性肝疾患を示唆

→全身性鉄過剰症候群が最も有力

腹部 MRI：腹水、全身性浮腫、結節性の肝輪郭。

T1 強調画像-肝臓、膵臓、むくんだ体脂肪に低輝度。

同相 T1 強調画像-むくんだ脂肪に高輝度。一方肝臓、膵臓はさらに低信号。

R2*-肝臓に 1g あたり 10mg の鉄

心臓 MRI：心房の拡張、左心室および右心室の拡張末期容積指数の減少、左心室質量の増加、左心室および右心室の駆出率の低下（31%）

横緩和定数（T2*）-8~10msec と低下。→鉄の沈着の影響

臨床診断

全身性鉄過剰症候群 / 遺伝性ヘモクロマトーシス

病理学的考察

HFE 遺伝子診断：HFE 遺伝子のホモ接合の C282Y 変異。

肝生検：肝硬変 鉄染色-4+の鉄沈着が肝細胞・胆管上皮細胞に見られた。

(鉄濃度 1g あたり 15642 μ g、肝鉄指数-5.8<1.9 以上で遺伝性ヘモクロマトーシス>)

軽度の脂肪沈着あり/脂肪性肝炎なし

病理学的診断

HFE 遺伝子のホモ接合体 C282Y 変異に伴う著しい肝細胞の鉄沈着を伴う肝硬変。

HFE 関連の遺伝性ヘモクロマトーシス。

治療法について

血清鉄濃度上昇は腸での鉄吸収促進を示唆。総鉄結合能 282 μ g/dl は正常下限。

トランスフェリン飽和度は 96%と高くトランスフェリンのほとんどが鉄と結合。

フェリチン値上昇は全身の鉄貯蔵量が著しく多いことを反映。

→分子生物学的検査で HFE 遺伝子変異を認め遺伝性ヘモクロマトーシスの診断も妥当

遺伝性ヘモクロマトーシスは鉄の恒常性異常をきたし、鉄過剰となる疾患。

ヘプシジン発現の上流の活性化因子である HFE 遺伝子の部分的な機能喪失変異により生じる古典的な遺伝性ヘモクロマトーシス。

食事摂取した鉄吸収が促進→血漿中のトランスフェリンの結合部位が飽和状態になり酸化作用のある非トランスフェリン結合鉄が出現→肝臓や他の臓器（脾臓、心臓、下垂体など）で速やかに除去、酸化剤を介した組織損傷を引き起こす。

遺伝性のヘモクロマトーシスは、白人人口の6%以上が1つの変異アレルを有する。

一方浸透率は低い。臨床症状を呈するのは、ホモ接合の男性では28%、女性では1.4%。

女性は月経による出血のため、男性より高齢で症状が現れることが多い。

アルコール摂取などで鉄吸収が促進→フリーラジカル障害が悪化する。

→この患者ではそれが起こったと考えられる。

遺伝性血色素沈着症の標準治療は瀉血療法(全身の鉄貯蔵量を正常化し造血による鉄の利用を促進→鉄を媒介とするフリーラジカル障害を減少)

フェリチン値上昇している C282Y ホモ接合体に対して治療的瀉血が推奨されている。

初期治療では1-2週間ごとに500mlの血液を採取し、フェリチンが50-100 μ lまで低下したら年に4-6回維持目的で瀉血を行う。

遺伝性ヘモクロマトーシス患者では治療的瀉血により肝線維症と心機能障害が軽減される。

瀉血療法は鉄貯蔵量を正常化するのに1年以上かかる。

→心不全や肝不全を引き起こすほど鉄過剰状態にあったこの患者の初期治療としては現実的ではない。

→ β -サラセミアによる輸血関連の鉄過剰症患者に標準治療である鉄キレート療法を開始(デフェロキサミンとデフェリプロンを最大量投与)。

→両薬剤とも一般的に副作用はほとんどないが、デフェリプロンは少数の患者で無顆粒球症を引き起こすため、血球数を注意深く観察。

心臓に対する治療

浸潤性心筋症の一種である鉄過剰心筋症と、心筋梗塞または肝硬変を患っていた。

鉄沈着は心外膜から始まり、心内膜に向かって進行。拡張機能障害が発症し、駆出率が保たれた心不全、肺高血圧、右心室機能障害を特徴とする拘束性表現型、または駆出率が低下した心不全を伴う拡張型心筋症へと進行していく。その他の症状としては、冠動脈疾患を伴わない狭心症、心膜炎、不整脈（最も多いのは心房細動）など。

患者は拡張型心筋症を呈していた。心エコーで左心室のびまん性運動機能低下と拡張が認め、心尖部は収縮しておらず、駆出率は31%。右心室は軽度の機能低下を呈していた。これら所見はMRIの所見と一致。

MRIでは、鉄過剰の定性的および定量的な評価が可能。

→左心室機能障害の重症度と相関するが、血清フェリチンや鉄濃度とは相関しない。

T2*はキレート療法への反応をモニターするために使用することができる。T2*が20msec以

上であれば心不全発症のリスクは低く、10~20msecであれば心不全発症のリスクが中程度、10msec以下であれば心不全発症のリスクがある。

→T2*が10msec未満、キレート治療を速やかに開始する必要があった。

冠動脈造影：冠動脈疾患否定。

右心カテーテル：充満圧上昇、心拍出量 8.4L/分、心係数 3.92L/分 →高出力状態。

【治療経過】

積極的な利尿、血管拡張薬、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、SGLT2阻害薬。

→低血圧のためガイドラインに沿った内科的治療は中止。

早期心室収縮の負荷は高く、持続的な静脈性頻拍なし。

右心カテーテル検査：充満圧は正常化 心拍出量と心係数は持続的に上昇。

心エコー：駆出率が正常化。

約7週間入院。積極的な利尿により18kgの体重減少。心不全に対する薬物療法を行おうとしたが、全身性低血圧のために制限された。

退院時：

下肢の浮腫は認めたが腹部圧迫感は改善。デフェリプロンの経口投与とデフェロキサミンの静脈内投与による鉄キレート療法を併用しながら自宅に退院した。

退院後1日目：

心停止。他院搬送。低体温療法を開始し、当院転院。

重度無酸素性脳障害が認め、最大限の内科的治療を行ったが意識状態が悪く、発作が持続。

緩和ケア指導のもと思いやりをもって抜管しベッドサイドで家族とともに息を引き取った。

最終診断

遺伝性ヘモクロマトーシス