右室心内膜心筋生検により確定診断し得た 心ヘモクロマトーシスの1例

岸和田徳洲会病院循環器科 馬場雄治◇ 小西弘起 横井良明 佐藤 潤
山根 渉 若林宏和 山本晃司 瓦谷仁志
国立循環器病センター病理 由谷親夫

概要 症例は55才、男性、褐色調の皮膚色素沈着および糖尿病を認め、肝生検にて **micronodular pigment cirrhosis** の像を呈したことより、ヘモクロマトーシスと診断した。心症状はなく、胸部X線像、心エコーにて異常所見を認めなかったが、心電図にて上室性不整脈、四肢低電位、ST-T変化を呈したため右室心内膜心筋生検を施行したところ、心筋細胞内に高度の鉄沈着を認め、心ヘモクロマトーシスと診断した。心病変はヘモクロマトーシスの死因の第1位を占めるため、早期の診断加療が重要であるが、本邦では、生前に心筋生検により確定診断された例の報告はなく、本例が第1例と考えられる。〔日内会誌 76:1547~1553, 1987〕

緒 言

ヘモクロマトーシスは病因により特発性および二次性に分類されるが、いずれの病型においても心不全が単独死因の第1位を占める¹⁾ため、心病変の早期診断、加療が重要である。本邦では1970年までに200余例のヘモクロマトーシスの報告がみられ²⁾、決してまれな疾患ではないが、心ヘモクロマトーシスの報告は少なく^{3)~5)}、さらに生前、心筋生検により確定診断された例の報告は本邦ではみられず、世界で2例のみである⁶⁾⁷⁾。我々は、特発性と思われるヘモクロマトーシスの1例において、未だ心症状がなく心機能も良好な時期に右室心内膜心筋生検を施行し、心ヘモクロマトーシスの合併を確定診断することが可能であったので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者： 55才、男性、会社員。

主訴： 易疲労感。

既往歴： 昭和50年頃胃潰瘍。飲酒歴なし。

家族歴： 肝、心疾患なし。若年死なし。

現病歴： 昭和57年7月、全身倦怠感のため近医を受診、糖尿病を指摘され、以後通院にてインスリン投与を受けた。昭和60年8月初旬より、血糖値が不安定で易疲労感が増強したため当院を紹介され、入院となった。

入院時現症： 身長160cm、体重36kg、脈拍72/分、整、血圧112/72mmHg。褐色調の皮膚色素沈着を認め、眼瞼結膜は軽度貧血様であった。口腔、頸部は異常なく、呼吸音は正常。心尖拍動は触知せず、奔馬調律、心雑音はなかった。腹部は平坦で肝を3横指触知し、弾性硬であった。顔面、四肢に浮腫はなく、深部腱反射は正常であった。

入院時検査成績： 表1に尿、血液検査所見を示す。検尿にて尿糖陽性で、血算にて赤血球242万/mm³、白血球3800/mm³、血小板10.8万/mm³と軽度の汎血球減少を認めた。肝機能検査ではGOT

〔昭和61年10月8日受稿〕

Cardiac hemochromatosis diagnosed on endomyocardial biopsy: The first case reported in Japan.

Yuji BABA, Hiroki KONISHI, Yoshiaki YOKOI, Jun SATO, Wataru YAMANE, Hirokazu WAKABAYASHI, Koji YAMAMOTO and Hitoshi KAWARATANI, Kishiwada Tokushyukai Hospital, Kishiwada, Chikao YUTANI, National Cardiovascular Center, Suita

表 1. 入院時検査成績

1) 尿		5) 血液生化学	
PH	7.0	CPK	94 IU/l
潜血	(-)	GOT	132 IU/l
蛋白	(-)	GPT	107 IU/l
糖	(++)	LDH	398 IU/l
ウロビリノーゲン	(+)	T.P	5.6 g/dl
RBC	0-1/視野	A/G	1.3
WBC	0-1/視野	ChE	543 IU/l
2) 末梢血		T. Bil	0.7 mg/dl
RBC	242×10 ⁴ /mm ³	Al-P	170 IU/l
Hb	10.2 g/dl	γGTP	76 IU/l
Ht	30 %	ZTT	2.7 U
WBC	3800/mm ³	アミラーゼ	15 IU/l
Neu	Stab. 16 %	血糖	212 mg/dl
	Seg. 40 %	Hb A ₁	11.3 %
Lymph.	32 %	BUN	9.5 mg/dl
Mono.	8 %	クレアチニン	0.4 mg/dl
Eo.	2 %	Na	127 mEq/l
Ba.	2 %	K	4.2 mEq/l
PLTS	10.8×10 ⁴ /mm ³	プロトロンビン時間	
MCV	124 μm ³		42 %
MCH	42.1 pg	ヘパプラスチンテスト	
MCHC	34.0 %		33 %
Reticulo.	1.5 %	血清鉄	125 μg/dl
3) 骨 髄		TIBC	140 μg/dl
有核細胞数		鉄飽和度	89.3 %
	13.6×10 ⁴ /mm ³	血清フェリチン	
M/E	1.7		5620 ng/ml
4) 血 沈		血清V.B ₁₂	3200 pg/ml
1時間値	6 mm	尿酸	3.2 ng/ml
2時間値	7 mm	6) その他の検査	
		HBsAg (-)	
		HBsAb (-)	
		HLA A24. A26.	
		BW52. BW60

図 1. 入院時胸部X線像

図 2a. 来院時心電図

図 2b. ホルター心電図

132IU/l, GPT 107IU/lと軽度上昇し, 総蛋白5.6 g/dl, コリンエステラーゼ543IU/lと低下を示した. 血糖212mg/dl, ヘモグロビンA₁ 11.3%と高値を呈し, 血清鉄は125μg/dlで増加は軽度であったが, 鉄飽和率89.3%, 血清フェリチン5620ng/mlと著明に増加していた. HLAはA24, A26, BW52, BW60であった. 胸部X線像(図1)は心胸比47%で, 心拡大は認めなかった. 12誘導心電図(図2a)では, 心房性期外収縮, 四肢誘導の低電位, 広範なST-T変化が認められ, ホルター心電図(図2b)では, 一過性心房細動を認めた. 肝臓の単純CT像(図3)では肝臓は腫大し, CT値133でび慢性の高濃度影を呈した. 肝生検の鉄染色(図4a)では,

肝実質細胞, Kupffer細胞, 胆管上皮細胞内に鉄染色陽性顆粒の高度な沈着がみられた. Azan染色(図4b)では, 門脈域の線維化, 小葉構造の改変を認め, micronodular pigment cirrhosisの像であった. 骨髄穿刺では有核細胞数13.6万/mm³で, 細胞

形態および分類に異常はなく、鉄染色にて鉄芽球は認められなかった。Mモード心エコー図(図5)では左室内径および壁厚は正常範囲で、壁運動も良好であった。断層心エコー図でも異常は認められなかった。心臓カテーテル検査(図6)では、圧、容積、心系数には異常を認めなかった。左室造影では心尖部に限局して軽度の壁運動低下を認めたが、駆出率は62%と良好であった。冠動脈造影は正常であった。

右室心内膜心筋生検所見： 心臓カテーテル検査と同時に経静脈的右室心内膜心筋生検を施行した。HE染色(図7a)では、心筋細胞の核周囲に褐色顆粒の沈着を認め、鉄染色(図7b)では、同部

図3. 肝臓の単純CT像

に一致して中等度の鉄染色陽性顆粒沈着を認めた。間質には変化はなかった。電顕標本の弱拡大(図8a)では、核周囲の鉄顆粒の存在、筋原線維の粗鬆化が認められた。強拡大(図8b)では、鉄顆粒は細胞質内にも散在していたが、主に二重膜を有しライソゾームと思われる構造物内に存在し、集塊を形成していた。ミトコンドリアは膨化、クリスタの減少等の変性像を認めた。

経過および治療： 糖尿病に対し、インスリンを1日当り48単位投与したところ、1日尿糖5g以下となり、易疲労感が軽快したが、血糖値は64~373mg/dlと変動が大であった。デスフェリオキサミン1g投与前後の1日尿中铁排出量は、それぞれ、0.36mgおよび13.1mgで、鉄キレート剤による鉄排出の増加が確認された。さらにデスフェリオキサミンを60日間で総量32g投与したところ、血清フェリチン値は投与前5620ng/mlから、投与後580ng/mlと低下したため、第81病日退院とした。現在、通院にてインスリン1日当り36単位、デスフェリオキサミン1g隔日の投与を継続しながら、慎重に経過観察中である。

考 察

ヘモクロマトーシスは全身の鉄過剰により肝、脾、心等の実質臓器の障害をきたす疾患で、肝腫大、糖尿病、皮膚の色素沈着の3徴候に加え、血

図4a

図4b

図4. 肝生検組織。鉄染色(図4a)、×200では肝実質細胞、Kupffer細胞、胆管上皮細胞内に鉄陽性顆粒の高度な沈着を認めた。Azan染色(図4b)、×40では門脈域の線維化、小葉構造の改変が見られた。

図5. Mモード心エコー図. 心室中隔壁厚8mm, 左室後壁厚8mm, 左室拡張末期径47mm, 左室収縮末期径33mm, 左室駆出率65%

清フェリチンの測定, 又は肝等の生検により鉄過剰状態を証明することにより診断される⁸⁾⁹⁾. 原因により特発性と二次性に分類され¹⁾, 前者はHLA A₃, A₆, B₁₄等と有意に相関し, 第6染色体A locus 付近に遺伝子を有する常染色体性劣性遺伝性疾患であるとする報告がみられる^{10)~12)}. 一方, 後者はアルコール多飲, 鉄剤の過剰投与, 大量輸血およびサラセミア, 鉄芽球性貧血等の無効造血を伴う貧血に起因する⁹⁾. 本例は前述の3徴候の他に, 血清フェリチンの高値と肝生検でmicronodular pigment cirrhosisの所見を認めたことより, ヘモクロマトーシスと診断した. 飲酒, 輸血, 鉄剤投与の既往はなく, 大球性貧血の像を呈したこと等よりサラセミアは否定的であり, 又骨髓の塗抹標本で鉄芽球は見られず, 鉄芽球性貧血も考え難い. 従って, 本例は家族歴を有しないが, ヘモクロマトーシスの原因疾患は認められないことより, 特発性ヘモクロマトーシスが強く疑われた.

心ヘモクロマトーシスの臨床像として, 心電図変化に関しては上室性期外収縮, 心房細動, 左軸

図6. 心臓カテーテル検査(左室造影(第1斜位)). RA (3) mmHg, RV 23/0~6mmHg, PA 21/7 (12) mmHg, PCWP (8) mmHg, LV 106/4~10mmHg, Ao 98/56 (72) mmHg, LVEDVI 82ml/m², LVESVI 32ml/m², EF 62%, CI 2.98l/min/m²

図 7a

図 7b

図 7. 心内膜心筋生検組織. HE染色(図 7a), $\times 400$ では, 心筋細胞の核周囲に褐色顆粒が見られた. 鉄染色(図 7b), $\times 400$ では, 同部に一致して中等度の鉄染色陽性顆粒の沈着を認めた.

図 8a

図 8b

図 8. 心筋生検組織の電顕像. 図 8a ($\times 6000$) では, 核周囲の鉄顆粒の存在, 筋原線維の粗鬆化が見られ, 図 8b ($\times 30000$) では, 鉄顆粒は主にライソゾームと思われる構造物内に存在し, ミトコンドリアの変性像が認められた.

変位, 四肢低電位, ST-T変化等が報告されており¹⁾²⁾¹¹⁾, 本例もこれに一致する. 次に心ヘモクロマトーシスによる心不全は, ヘモクロマトーシス

の死因の約1/3にあたり, 単独死因の第1位を占めている¹⁾⁸⁾. 心不全の臨床像として多くの例では拡張型心筋症様の両心不全を呈するが¹³⁾¹⁴⁾, まれに

拘束型心筋症様¹⁵⁾、又は収縮性心外膜炎様¹⁶⁾の病像を示すとされている。本例では左室造影において左室心尖部に限局した軽度の壁運動低下を認めたが、心機能は良好であり、心ヘモクロマトーシスの初期像と考えられた。

ヘモクロマトーシスにおける心機能障害の機序に関して、未だ定説はない。鉄過剰がコラーゲンの産生を増加させるとの報告がみられる¹⁷⁾が、間質の線維化と心機能低下の程度に相関が認められたとする報告はない。一方、心筋内の鉄含量と心機能低下の程度は有意に相関することより、鉄の貯留が心筋細胞に障害を与えていることは明らかである¹²⁾¹⁸⁾。肝細胞を用いた研究では、鉄はまず、ライソゾーム内にフェリチン又はヘモジデリンとして沈着するが、その他の細胞内小器官への沈着はなく、細胞質内にわずかにフェリチンが見られた¹⁹⁾。又、鉄過剰状態において、人の肝のホモジネート中の酸水解酵素活性の増加、ライソゾームの脆弱化が認められた²⁰⁾。これらの知見より、ヘモクロマトーシスにおける肝細胞障害の機序として、過剰な鉄沈着による機械的なライソゾームの破壊がもたらす酸水解酵素の放出に起因するとする説と、ライソゾーム内への貯蔵の限界を越えたため生じた遊離鉄がfree radicalを介する酸化作用により膜の障害をきたすためとする説がある¹²⁾。しかし、心筋細胞を用いて、その障害の機序を詳細に研究した報告は見られない。本例では、光学顕微鏡的検索では心筋細胞内に鉄染色陽性顆粒を認める他に細胞の変性像はなく、間質の線維化も見られなかった。しかし、電顕的観察では、二重膜を有しライソゾームと思われる構造物内へのフェリチンの沈着、ミトコンドリアの変性、筋原線維の粗鬆化等の形態学的変化が認められ、将来予想される心機能障害との関連において興味ある所見と考えられた。

心ヘモクロマトーシスは、一旦心不全を発症すると急速な経過を辿り、多くの例は1年以内に死亡するとされているため、早期加療が望まれる。治療法としては瀉血療法とデスフェリオキサミン投与があるが、一般に前者が有効性、経済性に

いて優れているとされている²⁾⁸⁾。又、心ヘモクロマトーシスに対して瀉血療法が有効であったとする報告は見られるが⁸⁾⁹⁾¹²⁾、デスフェリオキサミン投与が明らかに有効であったとする報告はない。しかし、本例はヘモグロビン10g程度の貧血のため、瀉血は困難であり、デスフェリオキサミン投与が妥当であると考えられた⁵⁾⁹⁾。

結 語

心筋生検により確定診断し得た心ヘモクロマトーシスの1例を報告した。未だ心症状を呈さず、心機能は良好であったが、生検組織の電顕的観察では細胞内小器官の変性が認められた。心ヘモクロマトーシスは、一旦心不全を発症すると予後不良のため、早期診断、加療を要するが、本邦では生前に生検により確定診断された例の報告はなく、本例は第1例と考えられた。

文 献

- 1) Finch SC, Finch CA: Idiopathic hemochromatosis, an iron storage disease. *Medicine* 34: 381, 1955.
- 2) 坪山明寛, 他: 原発性ヘモクロマトーシスの1家系. *日内会誌* 65: 340, 1975.
- 3) 中尾 勇, 他: 家族性若年性ヘモクロマトーシスの症例とその家系. *臨血* 5: 155, 1964.
- 4) 横山新一郎, 他: 続発性ヘモクロマトーシスによる心筋障害で死亡した発作性夜間血色素尿症の1例. *昭医誌* 42: 689, 1982.
- 5) 伊藤健次郎, 他: 赤血球350万以下, Hb10g以下で瀉血療法ができないヘモクロマトーシス. *Medicina* 20: 2476, 1983.
- 6) Fitchett DH, et al: Cardiac involvement in secondary haemochromatosis; a catheter biopsy study and analysis of myocardium. *Cardiovasc Res* 14: 719, 1980.
- 7) Przybojewski JZ: Endomyocardial biopsy - A review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 11: 287, 1985.
- 8) Michael SM, et al: Idiopathic haemochromatosis, an interim report. *Medicine* 59: 34, 1980.
- 9) Jane WH, Lawrie WP: Iron overload. *Seminars in hematology* 19: 42, 1982.
- 10) Simon M, et al: Idiopathic hemochromatosis, demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *New Engl J Med* 297: 1017, 1977.

- 11) Bothwell TH, et al: The cardiac complications of hemochromatosis. *Amer Heart J* 43: 333, 1952.
 - 12) Arnett EN, et al: Massive myocardial hemosiderosis, 1980 update. *Gastroenterology* 78: 374, 1980.
 - 13) Lewis HP, et al: Cardiac involvement in hemochromatosis. *Amer J Med Sci* 227: 544, 1954.
 - 14) Skinner C, Kenmure ACF: Hemochromatosis presenting as congestive cardiomyopathy and responding to venesection. *Brit Heart J* 35: 466, 1973.
 - 15) Furth PA, et al: Case report: Refractory biventricular heart failure in secondary hemochromatosis. *Amer J Med Sci* 290: 209, 1985.
 - 16) Nody AC, et al: Fulminating idiopathic hemochromatosis presenting as constrictive pericarditis. *Ann Intern Med* 38: 373, 1975.
 - 17) Iancu TC, et al: The liver in thalassemia major, ultrastructural observations. *Iron Metabolism, Ciba Foundation Symposium* 51 (New Series). Amsterdam, Elsevier north-Holland p293, 1977.
 - 18) Buja LM, Roberts WC: Iron in the heart, etiology and significance. *Amer J Med* 51: 209, 1971.
 - 19) Iancu TC, Neustein HB: Ferritin in human liver cells of homozygous beta-thalassemia: Ultrastructural observations. *Brit J Haemat* 32: 527, 1977.
 - 20) Peters TJ, Seymour CA: Acid hydrolase activities and lysosomal integrity in liver biopsies from patients with iron overload. *Clin Sci Mol Med* 50: 75, 1976.
-