

【症例報告】

肥厚性骨関節症を合併した成人チアノーゼ性心疾患の2例

安孫子 雅之, 稲井 慶, 泉 岳, 島田 衣里子, 園田 幸司,
篠原 徳子, 富松 宏文, 中西 敏雄
東京女子医科大学 循環器小児科

要 旨

成人チアノーゼ性先天性心疾患に肥厚性骨関節症を合併した2症例を経験した。症例1は左室型単心室, Glenn術後の30歳男性。心不全で入院加療中に微熱が出現, その後腫脹を伴う関節痛, CRP上昇を認め, 画像所見とあわせて肥厚性骨関節症と診断した。デキサメタゾン静注に反応性があるのを確認後, プレドニゾロン少量内服へ変更し症状の寛解が得られた。症例2は左室型単心室, 肺動脈絞扼術後の28歳男性。遷延する発熱, CRP上昇を認め抗生剤加療を行うも改善みられなかった。各種培養検査は陰性で, 感染性心内膜炎, 膠原病, 悪性腫瘍等も否定的であった。経過中, 膝や足関節など多関節痛の出現を認め, 画像所見とあわせて肥厚性骨関節症と診断した。プレドニゾロン少量内服開始したところ速やかに関節痛, CRPの改善を認めた。本症はチアノーゼ性心疾患患者の遠隔期合併症の1つとして重要であり, ステロイドが有効な治療である。

キーワード: hypertrophic osteoarthropathy, cyanosis, congenital heart disease

はじめに

肥厚性骨関節症 (hypertrophic osteoarthropathy: HOA) はバチ状指, 長管骨の骨新生を伴う骨膜炎, 関節炎を3主徴とする骨関節疾患で, チアノーゼを伴う肺疾患に合併するとされるが, チアノーゼ性心疾患に伴う本症の報告例は少ない。今回, チアノーゼ性心疾患でHOAを発症した2成人例を経験したので報告する。

症例1

症例: 30歳, 男性。

診断: {S,L,L}, 左室型単心室, 肺動脈狭窄, 卵円孔開存, 慢性腎不全

手術歴: 両方向性グレン手術, 心房中隔作成術, 右側房室弁形成術, 左房室弁パッチ閉鎖術

主訴: 微熱, 関節痛

既往歴: 18歳 一過性脳虚血発作, 20歳 脾梗塞, 高尿酸血症

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 心不全で入院し, ドブタミン, 利尿剤で加療中であった。心不全のコントロールがついてきたためドブタミン漸減中であったが, 入院3ヵ月頃頃から微熱, 倦怠感を認めるようになり, その数日後から両膝, 手関節の腫脹と疼痛が出現した。尿酸値は7.1mg/dLと上昇していたが, 関節の発赤などはなく痛風は否定的であった。発症から約2週間で, 画像所見から肥厚性骨関節症と診断した。

現症: 身長 178cm, 体重 60kg, 体温 37.6度, 血圧 96/60mmHg脈拍 76回/分, 整, SpO2 80% (室

内気), 収縮期逆流性雑音 3/6を聴取両手のバチ状指, 両手関節, 両膝関節の腫脹, 足関節の浮腫を認めた

検査所見

血液検査 (Table 1): CRPの上昇を認めた。

骨X線検査 (Figure 1): 骨膜肥厚所見を認めた。

骨シンチグラフィ (Figure 2): 四肢骨の長軸に沿った淡い集積像を認めた。

入院後経過 (Figure 3)

パルミチン酸デキサメタゾン2.5mgを経静脈的に週1回投与し経過をみた。解熱, 関節所見, 血液データ改善を認めたが, 薬効がきれると症状の再燃を反復した。そこで, 発症から3週間後から, プレドニゾロン5mg/日で内服開始したところ症状の再燃なく経過した。現在は外来でプレドニゾロン3mg/日に減量して経過観察中である。

症例2

症例: 28歳, 男性。

診断: 左室型単心室

手術歴: 3歳で肺動脈絞扼術, 6歳でフォンタン手術 (右心耳肺動脈吻合) を行ったが術後経過不良のためtake downし, 再度肺動脈絞扼術を行った。

主訴: 発熱の遷延

既往歴: 21歳時 高尿酸血症

家族歴: 父が高血圧, 母が甲状腺機能亢進症

現病歴: 遷延する発熱, CRP上昇を認め入院のうえ抗生剤加療を行ったが改善みられず, 各種培養検査は陰性で, 感染性心内膜炎, 膠原病, 悪性腫瘍等も

否定的であった。経過中、両側膝関節、足関節の腫脹と多関節痛の出現を認めた。尿酸値は9.6mg/dLと高値であったが、関節の発赤もなく、関節穿刺液検査から痛風も否定された。診断に難渋したが、画像所見とあわせて入院37日目に肥厚性骨関節症と診断した。

現症：身長148cm, 体重39kg, 体温37.0度
 血圧 100/50mmHg, 脈拍 110回/分 (VVIR 90-120, all pacing)

SpO2 83% (室内気), 収縮期雑音 3/6度, 拡張期雑音 1/6度を聴取した。バチ状指, 両側膝関節, 足関節の腫脹を認めた。下腿浮腫を認めた。

検査所見

血液検査 (Table 2) : CRPの上昇を認めた。

骨X線検査 (Figure 4) : 骨膜肥厚所見を認めた。

骨シンチグラフィ (Figure 5) : 大腿骨, 脛骨のびまん性集積増加を認めた。

入院後経過 (Figure 6)

アセトアミノフェン, ナプロキサン内服では発熱, 関節痛のコントロールが不十分であり, 入院40日目に, プレドニゾロンを5mg/日で内服開始したところ解熱し, 関節所見および血液データの改善を認めた。再燃がないのを確認し, プレドニゾロン5mg/日で継続したまま退院した。現在は外来でプレドニゾロン2mg/日まで減量して経過観察中である。

Table 1 Laboratory date

WBC	4630	/μl	UA	7.1	mg/dl	MMP3	204	NG/ML
Neu	77.2	%	Na	134	mEq/l	IgG	988	mg/dl
Lym	9.9	%	K	5.2	mEq/l	IgA	64	mg/dl
			Cl	102	mEq/l	IgM	119	mg/dl
RBC	509万	/μl	Ca	8.6	mg/dl	CH50	59.9	U/ml
Hb	16.2	g/dl	P	4.4	mg/dl	C3	102	mg/dl
Ht	49.2	%	T-Bil	3.1	mg/dl	C4	25.9	mg/dl
Plt	15.0万	/μl	AMY	97	U/l	抗核抗体定量	<20倍	
TP	6.0	g/dl	CRP	7.26	mg/dl	RA因子定量	<10U/ml	
Alb	3.3	g/dl	Feritin	451	ng/ml			
AST	20	IU/l	TSH	5.83	μU/ml	血液培養	陰性	
ALT	25	IU/l	fT3	1.61	pg/ml			
LDH	183	U/l	fT4	1.15	ng/dl			
γGTP	313	U/l	BNP	567	pg/ml			
CK	20	U/l	PT-INR	2.51				
BUN	64.9	mg/dl	APTT%	159	%			
Cre	1.74	mg/dl	ATⅢ	78	%			
eGFR	40.3	ml/min/ 1.73m ²	FDP	2.3	μg/ml			
			D dimer	0.91	μg/ml			

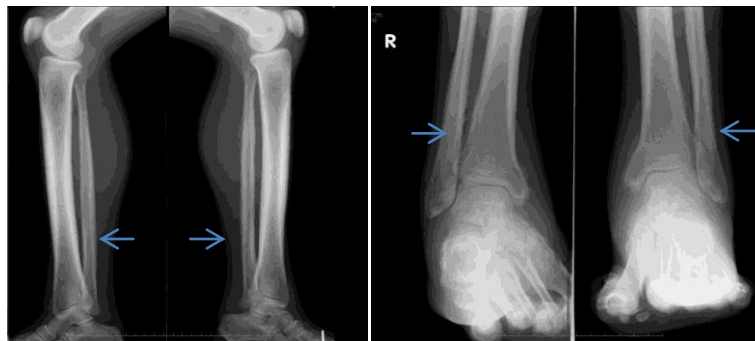


Figure 1 Bone X-ray

Bone X-ray showed raised, thickend,irregular periosteum (→)

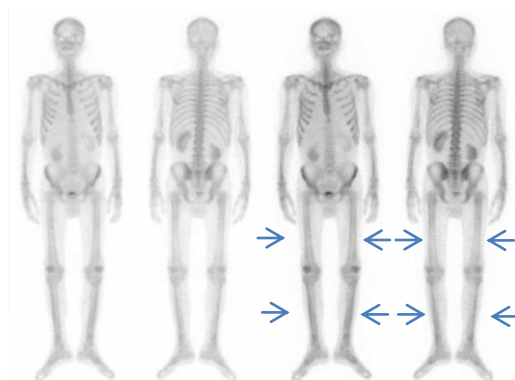


Figure 2 Bone scintigraphy

Bone scintigraphy showed symmetrically abnormal linear accumulation along tibia and fibula (→).

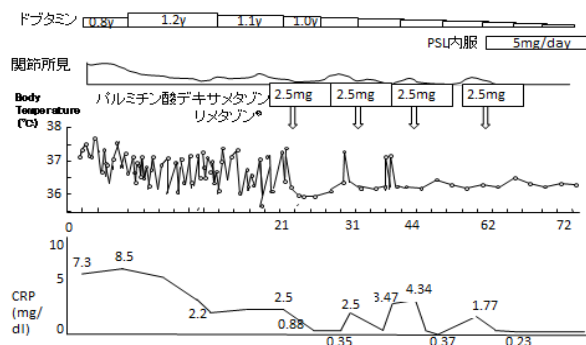


Figure 3 Clinical course

Table 2 Laboratory date

WBC	9320	/μl	Ca	8.8	mg/dl	CH50	44.4	U/ml
Neut	57	%	P	4.7	mg/dl	C3	70.7	mg/dl
Lym	34	%	Mg	2.0	mEq/l	C4	20.5	mg/dl
RBC	580万	/μl	T-Bil	1.0	mg/dl	抗核抗体	<20倍	
Hb	18.1	g/dl	CRP	6.3	mg/dl	RA因子	<10	U/ml
Ht	50.7	%	Feritin	184	ng/ml	抗dsDNAG抗体	<10	
Plt	19.8万	/μl	ESR			抗dsDNAM抗体	<2	
TP	7.3	g/dl	60min	25	mm	抗CCP抗体	<0.6	
Alb	3.6	g/dl	120min	54	mm	抗U1-RNP抗体	<7	
AST	23	U/l	TSH	2.61	μU/ml	抗Sm抗体	<7	
ALT	16	U/l	ft3	2.78	pg/ml	MPO-ANCA	<10	
LDH	195	U/l	ft4	1.43	ng/dl	PR3-ANCA	<10	
ALP	411	U/l	BNP	21.1	pg/ml	EBV-VCA IgG	640倍	
CK	164	U/l	PT-INR	2.65		IgM	<10倍	
BUN	45.5	mg/dl	APTT%	156	%	EBV-EBNA	80倍	
Cre	1.14	mg/dl	Fib	529	mg/dl	C.Trachoma IgG	0.15	
eGFR	64.6	ml/min/1.73m ²	ATIII	86	%	IgM	0.13	
UA	9.6	mg/dl	FDP	1.0	μg/ml	DNA	陰性	
Na	134	mEq/l	D dimer	0.54	μg/ml	(尿)		
K	4.2	mEq/l	IgG	1469	mg/dl	血液培養:陰性		
Cl	95	mEq/l	IgA	422	mg/dl			
			IgM	65	mg/dl			

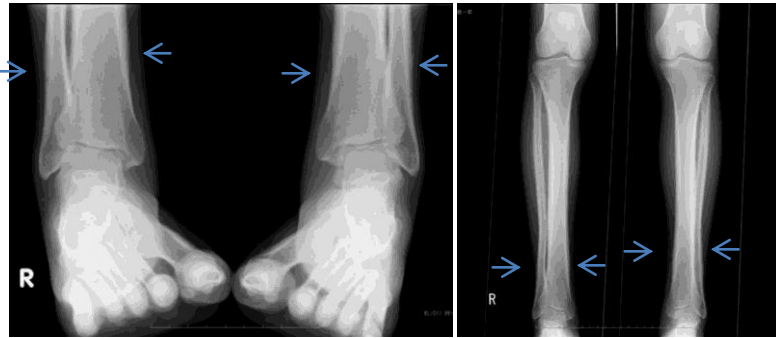


Figure 4 Bone X-ray
Bone X-ray showed raised, thickened, irregular periosteum. (→)

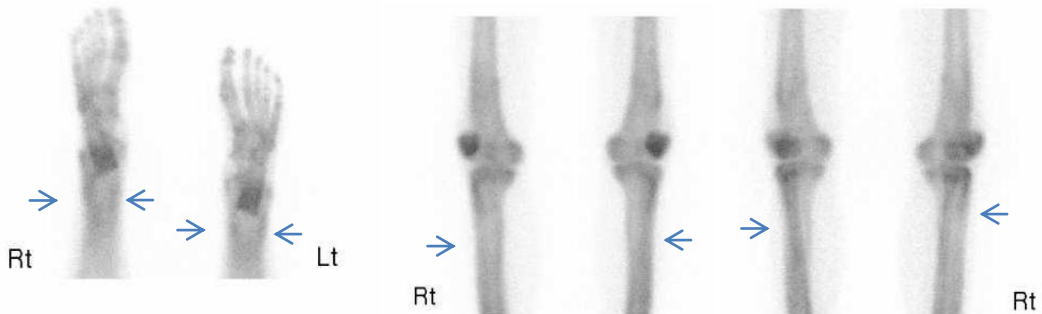


Figure 5 Bone scintigraphy
Bone scintigraphy showed symmetrically abnormal linear accumulation. (→)

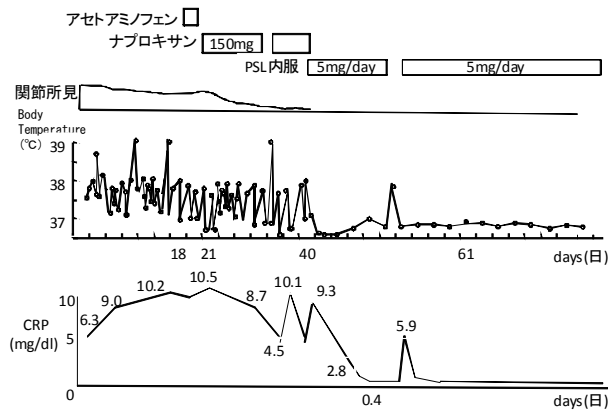


Figure 6 Clinical course

考察

肥厚性骨関節症はバチ状指、長管骨の骨新生を伴う骨膜炎、関節炎を3主徴とする骨関節疾患である。肺疾患に合併し二次性に発生する肺性肥厚性骨関節症が大多数を占めるとされ、肺癌の合併が多いとされる。^{1,2)} 組織学的には長管骨の遠位端付近からの骨膜の浮腫、細胞浸潤、血管新生などの炎症反応にはじまり、骨膜の肥厚や骨新生など慢性増殖性変化に移行するといわれている。成因については未だ詳細が不明であるが、成長ホルモン、エストロゲン、副甲状腺ホルモン、カルシトニン、コルチゾールなどが関与するとする内分泌ホルモン説、迷走神経を介する自律神経説、プロスタグランディン説、Platelet-Derived Growth Factor (PDGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) などの増殖因子が関与するとする説などがある。³⁾

診断はバチ状指、四肢の腫脹、関節痛などの臨床症状、骨単純レントゲンで長管骨遠位端の骨膜新生所見、骨シンチグラフィで長管骨遠位端を中心に対称性に集積を認めることなどからなされる。骨シンチグラフィは、骨単純レントゲンで検出できないようなわずかな骨膜下の骨沈着や滑膜炎を明確に描出可能であり診断に有用とされる。⁴⁾ 今回の2症例でも典型的な対称性の異常集積を認め、診断に有用であった。

先天性心疾患に合併する本症の報告例は比較的少なく、^{5,6)} 臨床現場でも遭遇する機会が多いとはいえない。しかし、Martinez-Lavinらはチアノーゼ性心疾患連続32症例に対する画像診断から、その31%に合併していると報告している。⁹⁾ 症状が軽微で診断されていない症例が多く存在する可能性がある。病理学的には、バチ状指と同一スペクトラムにある疾患で、その成因もバチ状指と同様、右左短絡により体循環へのplatelet derived growth factor (PDGF) やtransforming growth factor- β (TGF- β) などの流入が増えることによるとの仮説が有力である。³⁾ 明らかなバチ状指を伴うチアノーゼ性心疾患の患者では、指のみならず長管骨などにもHOAの所見が存在している可能性がある。

肺癌などの肺疾患にともなって発症するHOAでは原疾患を治療することで改善するとの報告が散

見される。^{7,8)} また、先天性心疾患でも、手術によってチアノーゼが改善することでHOAが改善したという報告も存在する。¹⁰⁾ しかし、今回提示した症例のように、チアノーゼの改善が見込めない場合は、病勢のコントロールのためNSAIDs、ステロイドなどの導入が必要となる可能性が高い。我々の症例ではステロイドが著効し、現在はごく少量のステロイドで寛解維持できている。また発熱を伴う症例では感染症、膠原病などの鑑別が必要となるが、関節症状、関節所見から本症が疑われれば骨レントゲン、骨シンチグラフィから本症を診断することができる。

今後成人チアノーゼ性心疾患の遠隔期合併症として症例が増加してくる可能性もあり、臨床上注意を要すると考えられた。

文献

- 1) 宮澤正久, 羽生田正行, 小松彦太郎, 他: 肺性肥大型骨関節症を合併した肺癌の1例 肺癌 38(3):223~227, 1998.
- 2) 田畑俊治, 谷田達男, 小野貞文, 他: 肥大型肺性骨関節症を呈した肺癌切除例の報告. 日呼外会誌11: 55-60, 1997.
- 3) L H Silveria, M Martinez-Lavin, C Pineda, et al: Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. Clinical and experimental rheumatology 18(1):57-62,2000.
- 4) Rosenthal L, Kirsh J: Observation on radionuclide imaging in hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. Radiology 120:359, 1976
- 5) Solomon E Levin, Jeffrey R Harrisberg, Kenny Govendrageloo, et al: Familial primary hypertrophic osteoarthropathy in association with congenital cardiac disease. Cardiology in the young 12(3):304-307, 2002.
- 6) Wijesekera VA, Radford DJ. Hypertrophic Eisenmenger Syndrome. Congenit Heart Dis 7.doi:10.1111/j.2012
- 7) Yuichi Takiguchi: Osteoarthropathy. Cancer and chemotherapy, 37(6):1011-1014, 2010.
- 8) Rowan E Miller, Rowland O Illing, Jeremy S Whelan: Lung carcinoma with hypertrophic osteoarthropathy in a teenager, Rare tumors 3(1):e8, 2011
- 9) Martinez-Lavin M, Bobadilla M, Casanova J, Attie F, Martinez M. Hypertrophic osteoarthropathy in cyanotic heart disease: its prevalence and relationship to bypass of the lung. Arthritis Rheum. 25(10):1186-1193; 1982
- 10) Frand M, Koren G, Rubinstein Z. Reversible hypertrophic osteoarthropathy associated with cyanotic congenital heart disease. Am J Dis Child 136(8):687-689; 1982

Hypertrophic osteoarthropathy associated with adult cyanotic congenital heart disease

Masayuki Abiko, Kei Inai, Gaku Izumi, Kouji Sonoda, Eriko Shimada,
Tokuko Shinohara, Hirofumi Tomimatsu, Toshio Nakanishi
Department of Pediatric Cardiology, Tokyo Women's Medical University

We describe two adult patients with cyanotic congenital heart disease accompanied by hypertrophic osteoarthropathy (HOE). Case 1 is a 30-year-old male who was diagnosed with a single left ventricle during the Glenn operation. While hospitalized with heart failure, he developed a slight fever followed by arthritic pain accompanied by swelling and an increase in C-reactive protein (CRP) levels. Hypertrophic osteoarthropathy was diagnosed based on the bone imaging findings. After confirming reactivity to intravenous dexamethasone, the patient was switched to a prednisolone (small quantity for internal use) and his condition went into remission.

Case 2 is a 28-year-old male diagnosed with a single left ventricle during a pulmonary artery banding operation. Fever persisted, CRP levels became elevated and antibiotic treatment was ineffective. Various laboratory cultures were negative and he was also negative for infectious endocarditis, collagen diseases, malignancies tumors and other conditions. While hospitalized, he developed pain in several joints, which was diagnosed as hypertrophic osteoarthropathy based on bone imaging findings. The arthritic pain was promptly improved by prednisolone (small quantity for internal use). Arthritic pain is one long-term complication of cyanotic heart disease, and the incidence will probably increase in the future.
