

症例報告

チアノーゼ性心疾患に合併した肥厚性骨関節症の小児例

正 本 雅 斗¹⁾, 銚 碯 竜 範¹⁾, 岩 本 眞 理²⁾, 中 野 裕 介¹⁾,
渡 辺 重 朗¹⁾, 原 良 紀³⁾, 伊 藤 秀 一³⁾

¹⁾ 横浜市立大学附属病院 小児循環器科

²⁾ 済生会横浜市東部病院 小児科

³⁾ 横浜市立大学附属病院 小児科

要 旨：チアノーゼ性心疾患の晩期合併症として肥厚性骨関節症が知られており，下肢痛を主訴とすることが多い．成人の症例は散見されているが学童期発症の報告はこれまでない．症例は7歳女児，原疾患は兩大血管右室起始症，左室低形成，大動脈弓低形成（HLHS variant）．新生児期にNorwood + modified BT shuntを施行しているが，肺血管の発育が乏しいためGlenn手術に到達できておらず，高度のチアノーゼが持続，側副血管も多くコイル塞栓を繰り返してきた．感冒後に2週間以上続く発熱と両膝関節痛があり入院した．膝関節には腫脹と強い圧痛があり歩行不可能であった．血液検査では炎症反応上昇以外の特異的な所見はみとめなかった．MRIでは両側膝関節の滑膜肥厚を伴う非特異的な関節炎の所見があり，超音波検査では少量の関節液と高輝度で内部に新生血管が増生した滑膜組織をみとめた．最終的に肥厚性骨関節症と診断し，治療としてステロイド投与を開始しすみやかに改善した．チアノーゼが残存する複雑心奇形症例における下肢痛においては肥厚性骨関節症に留意する必要がある．

Key words: 肥厚性骨関節症（hypertrophic osteoarthropathy），
チアノーゼ性心疾患（cyanotic heart disease），下肢痛（pain of lower extremities），
血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor），
血小板由来増殖因子（platelet derived growth factor）

はじめに

チアノーゼ性心疾患の晩期合併症として肥厚性骨関節症（Hypertrophic Osteoarthropathy: HOA）が知られており，下肢痛を主訴とすることが多い．肥厚性骨関節症は撥指，長管骨の骨膜新生，関節炎を三徴とする疾患である．原因は未だ定説はないが血管内皮増殖因子（Vascular endothelial growth factor: VEGF），血小板由来増殖因子（Platelet derived growth factor: PDGF）の関与が報告されている．これまでの報告は思春期以降の症例に限られてきたが，今回我々は7歳女児に発症した肥厚性骨関節症の1例を経験したので報告する．

症 例

（症例）

7歳，女児

（主訴）

発熱，両膝の関節痛

（原疾患）

原疾患は兩大血管右室起始，左室低形成，大動脈弓低形成（HLHS variant）．新生児期にNorwood + modified BT手術を施行しているが，肺血管の発育が乏しいためGlenn手術に到達できておらず，高度のチアノーゼ（SpO₂ 80%前後，nasal cannula 2.0L）が持続，側副血管も多くコイル塞栓を繰り返してきた．

正本雅斗，横浜市金沢区福浦3-9（〒236-0004）横浜市立大学附属病院 小児循環器科
（原稿受付 2017年4月26日／改訂原稿受付 2017年5月26日／受理 2017年5月30日）



Fig. 1 膝関節Xp
骨幹～骨幹端に骨膜肥厚あり。



Fig. 2 膝関節MRI (右: T1強調画像 左: T2強調画像)
両側膝関節周囲の滑膜が肥厚し, T2W1で高信号あり。

(現病歴)

38℃台の発熱, 咳, 鼻水の症状が出現し近医受診, 感冒として抗菌薬を処方された。3日間で解熱, 上気道症状も改善したが, 解熱数日後から両膝痛が出現。2週間経過しても改善せず, 徐々に増悪し歩行困難となった。38℃台の発熱も出現したため, 当院受診し精査加療目的に入院となった。

(入院時現生)

身長117.0cm (-0.7SD), 体重19.0kg (-1.1SD), 体温38.5℃, 血圧96/65mmHg, 脈拍数96回/分, 呼吸数30回/分, SpO₂ 82% (酸素を鼻カヌラで2L/分使用), 胸部聴診上胸骨右第2肋間にLevine 2/6の連続性雑音あり, 呼吸音は清, 腹部は平坦, 軟で肝脾触知せず。両側膝・足関節に腫脹, 圧痛, 発赤軽度あり。四肢にばち状指あり。

(検査所見)

血液検査では白血球が8600/uL (好中球70.3%), CRP10.4mg/dLと炎症反応の上昇を認めた (Table. 1)。細菌培養検査では鼻腔培養から肺炎球菌 (PISP) が検出, 血液培養では陰性であった。

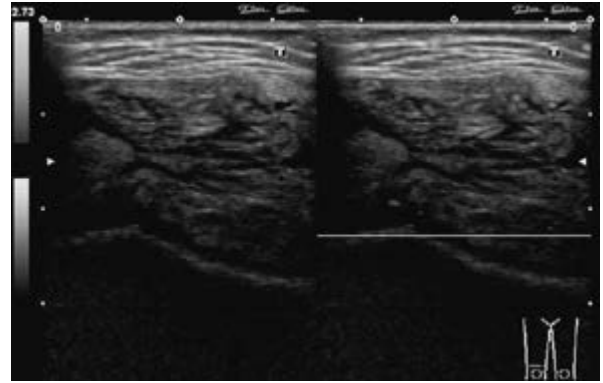


Fig. 3 膝関節エコー

少量の関節液貯留あり。高輝度で内部に新生血管が増生した滑膜組織を認める。

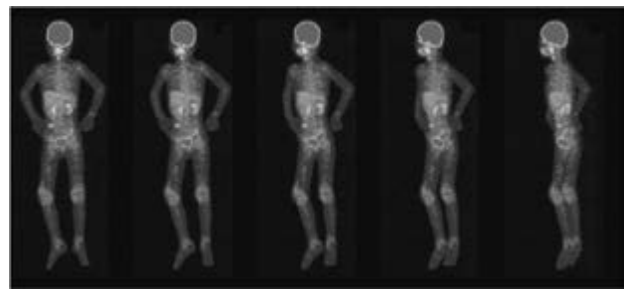


Fig. 4 PET-CT

両膝関節, 足関節部位に異常取り込みあり。

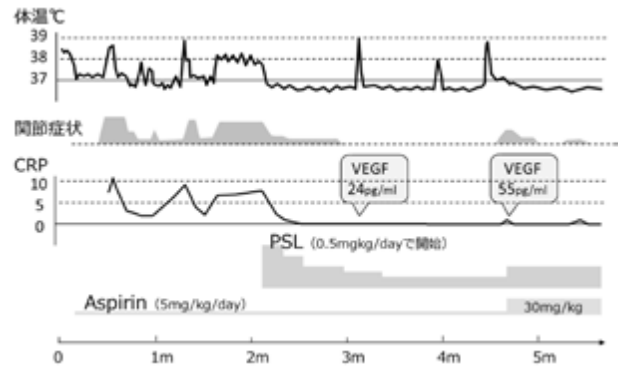


Fig. 5 治療経過

(画像所見)

膝関節単純X線では骨幹から骨幹端に骨膜肥厚を認めた (Fig. 1)。膝関節MRIでは両側膝関節周囲の滑膜が肥厚し, T2W1で高信号あり。造影後増強されることから, 非特異的な関節炎の所見が示唆された (Fig. 2)。膝関節エコーでは少量の滑液貯留あり。高輝度で内部に新生血管が増生した滑膜を認めた (Fig. 3)。PET-CTでは両膝関節, 足関節に異常取り込み所見を認めた (Fig. 4)。

<血算>		<生化>			
WBC	8600 / μ L	TP	7.0 g/dL	CRP	10.41 mg/dL
Neuro	70.3 %	Alb	3.6 g/dL	SAA	468 mg/dl
Hb	14.7 g/dL	AST	16 U/L	PCT	0.31
Plt	32.5 / μ L	ALT	7 U/L	BNP	53.6
		LDH	193 U/L	feritin	165 U/L
		ALP	860 U/L	MMP3	57.2 U/L
<凝固>		T-bil	1.2 mg/dL	C3	133 mmHg
APTT	30.2 秒	CK	26 U/L	C4	36 mmHg
PT(INR)	1.27	UN	26 mg/dL	CH50	57.7 mmol/L
Fib	662 mg/dL	CRE	0.52 mg/dL	β_2 MG	2.33 U/L
D-dimer	<0.5	Na	138 mmol/L	RF	<5.0 U/L
ATⅢ	98	K	4.6 mmol/L		
		Cl	103 mmol/L		

Table 1 入院時血液検査結果

(入院後経過)

入院時、膝関節には腫脹と強い圧痛があり歩行不可能であった。血液検査では炎症反応上昇以外の特異的な所見は認めなかった。当初は基礎疾患の存在から、感染性心内膜炎を疑い、複数回の血液培養を施行した後に抗菌薬投与も行ったが、自然経過で寛解と増悪を繰り返した。本症例のように発熱、関節の腫脹、疼痛をきたす疾患の鑑別としては感染性心内膜炎、細菌性関節炎、若年性特発性関節炎等が考えられるが、経過、血液検査、画像所見からは感染症、膠原病は否定的であり、基礎疾患の存在を考慮し最終的に肥厚性骨関節症と診断した。治療としてステロイド (PSL 0.5mg/kg/day) と抗炎症量のアスピリン (30mg/kg/day) 投与を開始、投与開始後5日程度で疼痛、腫脹改善、歩行も可能となった。ステロイド漸減中に感冒に伴い再燃したが、その後は寛解を維持している (Fig. 5)。

考 察

肥厚性骨関節症 (Hypertrophic Osteoarthropathy: HOA) とは四肢末梢に対称性の骨関節症状 (撥指、関節炎、長管骨の骨膜炎) をきたす原因不明の疾患である。常染色体優性遺伝で生じる原発性HOA (全体の3-5%) も存在するが、基礎疾患に続発する二次性HOAが大部分である。主に肺・胸膜疾患 (肺癌、中皮腫など) が原因となるが、チアノーゼ性心疾患、門脈圧亢進症、肝硬変、炎症性腸疾患等の消化器疾患、持続する菌血症なども要因としてあげられる。病態生理は十分に解明されていないが、四肢骨病変部の血流が増加、その血流により爪床部の圧負荷が起り、軟部組織や骨膜の増殖がもたらされる。これにより骨新生、皮下組織の線維芽細胞、血管新生を含む結合組織増生、リンパ球浸潤、浮腫をきたすという機序が有力である¹⁻³⁾。

最初のステップの四肢骨病変部の血流増加の原因とし

て神経要因説、体液因子要因説等が提唱されているが、近年そのなかでも血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor: VEGF)、血小板由来増殖因子 (Platelet derived growth factor: PDGF) の関与が注目されている。これらは血管新生因子であると同時に、線維芽細胞、骨芽細胞の増殖促進因子でもある。高濃度の血管新生因子が体循環に移行し、血管豊富な骨組織や爪床下のglomus組織に過剰な増殖反応を惹起すると考えられる。また、骨形成細胞にVEGF受容体の発現がみられ、骨芽細胞の分化を誘導し、骨膜下骨新生を促しHOAの病態を形成するとの報告もある⁴⁾。

チアノーゼ性心疾患患者では血小板凝集能は亢進しており、凝集血小板および巨核球が局所でのVEGF/PDGFの産生を亢進するとの報告がある⁵⁾。また先天性心疾患患者ではチアノーゼの程度に応じてVEGFが高値となるという報告^{6, 7)}、また側副血管増生が著しくそれに伴ってVEGFも高値となるという報告がある⁸⁾。このようなことから、チアノーゼ性心疾患患者ではVEGFおよびPDGFが過剰産生される病態があり、HOAを発症する基盤があるものと推測される。

また同じく体液因子要因説において、プロスタグランジン (Prostaglandin: PG) も関与が示唆されている因子である。先天性心疾患にてPG製剤投与を行ったところHOAを発症したがPG製剤の投与中止によって速やかにHOAの改善を認めたとの事例報告がある⁹⁾。Uppalらは悪性腫瘍の合併をみない家族性の特発性HOAの3家系の検討を行い原因遺伝子として4番染色体 (4q33-q34) 上のHPGD遺伝子を同定した¹⁰⁾。本遺伝子は15-hydroxyprostaglandin脱水素酵素 (15-PGDH) をコードしており、15-PGDHはPG分解の主要酵素としてPG分解に関与する。HPGD遺伝子変異によりPG分解酵素が不活化することで慢性的なPG上昇を来し、これがEP3受容体を介して血小板を活性化、末梢組織におけるVEGF、PDGFの過発現を来しその結果HOAを発症すると考えられる。

本症を疑った際に有用な画像検査は骨単純X線、骨シンチグラフィ、PETである。骨単純X線では長幹骨における左右対称性の骨膜新生が特徴的である。骨シンチグラフィ、PETでは長幹骨皮質優位に左右対称に骨膜に沿ってびまん性の集積亢進を認めることが多い。骨盤、脊椎、肋骨に集積をほとんど認めない¹¹⁾。

治療に関しては、根本的には原疾患の治療が必要となる。悪性腫瘍の摘出、放射線照射、化学療法、感染症の治療、チアノーゼの改善 (外科手術、側副血管のコイル塞栓) である。対症療法としてはNSAIDs、ステロイド、ビスホスホネート^{12, 13)} が使用されることがある。前述のようにHOAがPGの過剰発現に基づくものであるとすると、NSAIDは極めて理論的な治療法であるといえる。

VEGF阻害物質であるオクレオチドがHOAの改善に有効であったとの報告もある¹⁴⁾。いまだ効果として定まったものではないが抗VEGF抗体 (Bevacizumab) も治療薬として有用である可能性がある¹⁵⁾。

本症例はチアノーゼが高度でもともと側副血管が多い症例であり, HOA発症の基盤があったところに感染が引き金となり急激な増悪を来たしたものと推測される。本症例では根本的な治療としてのチアノーゼの改善に苦慮しており, 対症療法としてのステロイド投与による治療を選択, 症状の改善を認めている。HOAには明確な診断基準がなく除外診断の要素が強い疾患であり, 本症例も診断に苦慮した。治療前のVEGF値を測定できていないが, 再燃時には上昇していることから, VEGFの関与が強く示唆された。

結 語

チアノーゼが残存する複雑心奇形症例では, 重要な合併症として肥厚性骨関節症に留意する必要がある。

利益相反

本論文について, 開示すべき利益相反 (COI) はない。

文 献

- 1) Shneerson JM: Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: The underlying mechanisms. *Br J Dis Chest*, **75**: 113 – 131, 1981.
- 2) Silveira LH, Martinez-Lavin M, Pineda C, et al: Vascular endothelial growth factor and hypertrophic osteoarthropathy. *Clin Exp Rheumatol*, **18**: 57 – 62, 2000.
- 3) 堺田恵美子, 滝口裕一: 肥大性骨関節症. *呼吸*, **31**: 45 – 49, 2012.
- 4) Abe Y, Kurita S, Ohkubo Y, et al: A case of pulmonary adenocarcinoma associated with hypertrophic osteoarthropathy due to vascular endothelial growth factor. *Anticancer Res*, **22**: 3485 – 3488, 2002.
- 5) Möhle R, Green D, Moore MA Y, et al: Constitutive production and thrombin-induced release of vascular endothelial growth factor by human megakaryocytes and platelets. *Proc Natl Acad Sci USA*, **94**: 663 – 668, 1997.
- 6) Suda K, Matsumura M, Miyanish S, et al: Increased vascular endothelial growth factor in patients with cyanotic congenital heart diseases may not be normalized after a Fontan type operation. *Ann Thorac Surg*, **78**: 942 – 946, 2004.
- 7) Baghdady Y, Hussein Y, Shehata M: Vascular endothelial growth factor in children with cyanotic and acyanotic and congenital heart disease. *Arch Med Sci*, **30**: 221 – 225, 2010.
- 8) Yoshiki M, Makiko S, Toshio N, et al: Elevated vascular endothelial growth factor levels are associated with aortopulmonary collateral vessels in patients before and after the Fontan procedure. *Ame Heart J*, **153**: 987 – 994, 2007.
- 9) Ueda K, Saito A, Nakano H, et al: Cortical hyperostosis following long-term administration of prostaglandin E 1 in infants with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr*, **97**: 834 – 836, 1980.
- 10) Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet*, **40**: 789 – 793 2008.
- 11) 小館満太郎, 大崎敏弘, 小野憲司, ほか: 肺性肥大性骨関節症を合併した肺癌の3手術例. *日本胸部臨床*, **74**: 810 – 816, 2015.
- 12) Tachibana I, Gehi D, Rubin CD: Treatment of Hypertrophic Osteoarthropathy With Underlying Pulmonary Adenocarcinoma Using Zoledronic Acid. *J Clin Rheumatol*, **21**: 333 – 334, 2015.
- 13) Nguyen S, Hojjati M: Review of current therapies for secondary hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Clin Rheumatol*, **30**: 7 – 13, 2011.
- 14) Angel-Moreno Maroto A, Martinez-Quintana E, Suarez-Castellano L, et al: Painful hypertrophic osteoarthropathy successfully treated with ocreitide. The pathogenetic role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Rheumatology*, **44**: 1326 – 1327, 2005.
- 15) Pracht M, Le Roux C, Kerjouan M, et al: Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy in two patients taking long-term bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer*, **42**: 176 – 178, 2011.

Abstract

A CHILD WITH CYANOTIC HEART DISEASE
AND HYPERTROPHIC OSTEOARTHROPATHY

Masato MASAMOTO¹⁾, Tatsunori HOKOSAKI¹⁾, Mari IWAMOTO²⁾,
Yusuke NAKANO¹⁾, Shigeo WATANABE¹⁾, Ryouki HARA³⁾, Shuichi ITOU³⁾

¹⁾ *Department of Pediatric Cardiology, Yokohama City University Hospital*

²⁾ *Children's Center for Health and Development, Saiseikai Yokohama City Tobu Hospital*

³⁾ *Department of Pediatrics, Yokohama City University Hospital*

Recent studies have sporadically reported on adults with cyanotic heart disease who have leg pain. Hypertrophic osteoarthropathy is thought to underlie this symptom, but to our knowledge the development of this condition in a school-age child has not been reported previously. We describe a 7-year-old girl with a double-outlet right ventricle, hypoplastic left ventricle, and hypoplastic aortic arch (hypoplastic left heart syndrome variant). The Norwood procedure with a modified Blalock-Taussig shunt was performed in the neonatal period. However, a Glenn procedure could not be performed owing to poor pulmonary condition. The patient had persistent severe cyanosis with many collateral blood vessels and had repeatedly undergone coil embolization. Fever and knee joint pain persisted for more than 2 weeks after a common cold, and the patient was admitted to the hospital. The knee joint was swollen and very tender, and the patient could not walk. Blood tests showed no specific findings other than an elevated inflammatory response. Magnetic resonance imaging showed nonspecific arthritis associated with bilateral synovial thickening in the knee joints. Ultrasonography revealed small amounts of joint fluid and hyperechoic synovial tissue with extensive neovascularization in the knee joints. Finally, hypertrophic osteoarthropathy was diagnosed. Treatment with steroids was begun, and the symptoms promptly improved. In patients with complex cardiac defects associated with persistent cyanosis, hypertrophic osteoarthropathy should receive adequate attention as an important complication.

