

特発性ヘモクロマトーシスの1例

川崎医科大学 消化器内科

山本晋一郎, 古城 研二, 大海 庸世
福嶋 啓祐, 日野 一成, 大元 謙治
井手口清治, 山本 亮輔, 平野 寛

(昭和60年10月22日受付)

A Case of Idiopathic Hemochromatosis

Shinichiro Yamamoto, Kenji Kojoh
Tsuneyo Ohumi, Keisuke Fukushima
Kazunari Hino, Kenji Ohmoto
Seiji Ideguchi, Ryosuke Yamamoto
and Yutaka Hirano

Division of Gastroenterology, Department of
Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on October 22, 1985)

特発性ヘモクロマトーシスの一例を報告した。患者は72歳、女性で、皮膚の色素沈着を主訴に来院した。顔面および手背は強い色素沈着がみられ青灰褐色であった。血清鉄は213 $\mu\text{g}/\text{dl}$, TIBC は245 $\mu\text{g}/\text{dl}$ トランスフェリン飽和率87%であった。血清フェリチンも2100 ng/ml と増加がみられた。肝CTにてびまん性の高吸収域を示しCT値は65 H. u. であった。患者は2年7カ月の経過後、黄疸の出現、 α フェトプロテイン5100 ng/ml と増加、血糖の増加等がみられ、肝不全にて死亡した。死後穿針により、肝実質細胞の著明な鉄沈着と肝硬変症が証明された。

A case of idiopathic hemochromatosis was reported. A 72-year-old woman was admitted to our hospital because of increasing skin pigmentation. On inspection, the skin of the face and hands looked deeply pigmented: i. e., it was a brownish bronze color. Laboratory data on admission revealed serum iron of 213 $\mu\text{g}/\text{dl}$, a total iron binding capacity (TIBC) of 245 $\mu\text{g}/\text{dl}$ and transferrin saturation of 87%. Serum ferritin also increased to 2100 ng/ml. CT scan of the liver showed diffuse high density with CT number of 65 Hounsfield units (H. u.). The patient became gradually aggravated with the appearance of elevated blood sugar, bilirubin and α -fetoprotein, which highly suggested the complications of diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma. She died of hepatic failure two years and seven months after follow up.

Necropsy of the liver showed a large amount of granular hemosiderin pigment in the hepatocytes and liver cirrhosis.

Key Words ① Hemochromatosis ② CT scan ③ Hepatocellular carcinoma

はじめに

ヘモクロマトーシスは肝臓、脾臓、心臓、脾臓などの全身諸臓器の実質細胞や皮膚に進行性に大量の鉄が沈着しその結果臓器障害をきたしたものと定義されている。一方、ヘモジデローシスは単に臓器の貯蔵鉄が増加した状態を意味し、主として網内系細胞に鉄が沈着し組織障害を伴わないものを指している。ヘモクロマトーシスには原因不明の特発性ヘモクロマトーシス (idiopathic hemochromatosis: IHC) と輸血、鉄剤の非経口的摂取や過剰の鉄吸収などの原因が明らかな続発性ヘモクロマトーシス (secondary hemochromatosis: SHC) に分類されている。今回われわれは明らかな原因がみられず、長期間の経過をとり肝細胞癌の合併、黄疸を伴う肝不全により死亡した IHC と思われる1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 植○初○ 72歳, 女性

主 訴: 色素沈着

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 10年前に近医で肝機能異常を指摘されたが放置していた。5年前にも他医で肝障害

といわれた。

現病歴: 昭和57年5月頃より顔色が黒くなったことに気づき、9月1日当院外来を受診した。血清鉄の増加、肝CT値の増加等によりヘモクロマトーシスを疑い経過観察していたが、昭和58年5月より下肢の浮腫が出現したため6月13日入院した。

入院時現症: 身長142 cm, 体重49 kg, 血圧110/74, 脈拍64/分, 整, 顔面, 手背は灰青褐色を示し (Fig. 1) 内眼角には黄色腫を認めた。手掌紅斑 (―), クモ状血管腫 (―), 眼球結膜わずかに黄染, 心肺には異常なし。腹部はやや膨隆し波動がみられた。肝は剣状突起下 + 4 cm 右季肋下 - 3 cm 弾性硬で圧痛はみられなかった。脾腫 (―), 下肢の浮腫を認めた。神経学的検査は異常がみられなかった。

入院時検査成績

Table 1 に示すように、血清鉄 213 $\mu\text{g/dl}$, フェリチン 2100 ng/ml と増加し、肝機能検査では $\gamma\text{-glb}$ 38.3% ICG₁₅ 39.7% と高度の肝硬変症を示唆する所見を示した。CT (Fig. 2) では肝はびまん性の高吸収域として描されCT値は65 H.u. (正常値 40—45 H.u.) と著明な増加を示し、典型的なヘモクロマトーシスのCT像



Fig. 1. Pigmentation of hands.

Table 1. Laboratory data on the first admission.

WBC	2300	BS	95mg/dl	S. P	6.7g/dl
RBC	297×10^4	Bi	12.4mg/dl(D.50%)	Alb	47.7%
Hb	10.7g/dl	AIP	77 IU/l	α_1 -gl	1.7%
Ht	32.4%	Chol	186mg/dl	α_2 -gl	4.8%
Plat	7.9×10^4	γ GTP	17 IU/l	β -gl	7.3%
PPT	15.3sec	LDH	192 IU/l	γ -gl	38.3%
PTT	38.1sec	Alb	2.9g/dl	Amm	122 μ g/dl
HPT	33%	glb	3.8g/dl	HBs-Ag	(-)
Fibrinogen	97mg/dl	ChE	85 IU/dl	HBs-Ab	(+)
Serum Fe	213 μ g/dl	GPT	54 IU/l	AFP	101ng/ml
TIBC	245 μ g/dl	GOT	69 IU/l	CEA	4.9ng/ml
Ferritin	2100ng/ml	Crn	0.6mg/dl	IgG	2264mg/dl
urine	negative	BUN	11mg/dl	IgA	342mg/dl
stool	negative	UrA	4.7mg/dl	IgM	186mg/dl
		Amy	209 IU/l	ICG ₁₅	39.7%

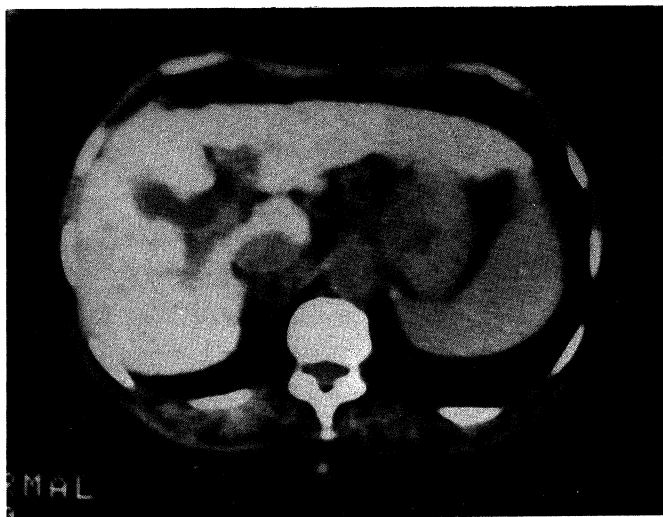


Fig. 2. CT scan of the liver. CT number of the liver is 65 H.u. (normal: 40—45 H.u.) and shows diffuse high density. Portal vein and gallbladder are shown as low density area.

を示していた。骨髓穿刺により、骨髓は低形成性で sideroblast count は 67% (対照 54%) とやや多いが、鉄染色でも鉄の増加は軽度にとどまり、二次性のヘモクロマトーシスとは合致しない所見であった。 ^{59}Fe による鉄吸収試験では吸収率 31.4% (正常 20%以下) と、鉄吸収の亢進が認められた。Desferrioxamine 試験では 24 時間尿中鉄排泄量は 8 mg と増加しており陽性であった。HLA 抗原の検索では

HLA-A₂, BW 22, CW 1 で、IHC に特有とされる HLA-A3, -B₁₄ 或は HLA-A3, -B7 は認められなかった。

入院後経過：上記の諸種の検査により IHC を疑い、除鉄の目的で Desferal を 1.5 か月投与した。しかしながら、血清鉄やフェリチンの減少はみられず色素沈着の明らかな改善は認めなかった。肝機能検査では GOT 34 IU/l, GPT 24 IU/l, Bil 1.3 mg/dl と改善がみられたため 8 月 13 日退院した。

第 2 回入院 (昭和 59 年 10 月 31 日—11 月 30 日)

昭和 58 年 8 月 13 日に退院後、9 月に一度外来受診したが著変なく

遠隔地であったため近医での治療を希望した。約 1 年たって昭和 59 年 8 月はじめ再び外来を訪れた。10 月はじめに検査した α フェトプロテインは 1100 ng/ml と増加し、肝細胞癌の合併を疑い 10 月 31 日入院した。腹部超音波検査および CT にて肝左葉内側区に径 3 cm 大の腫瘍が疑われた。しかしながら肝硬変の状態が高度であり、肝動脈塞栓術を考慮したものの施行せず、家族の希望もあり 11 月 30 日に退院した。

Figure 3 は超音波像で内側区に腫瘤が認められる。

第3回入院(昭和60年4月6日～4月17日)

昭和59年11月30日に退院後、月1度外来での経過観察を続けていた。 α フェトプロテインは12月24日に 1.4×10^3 ng/ml, 60年3月15日には 7.6×10^3 ng/mlと著増を示し、血清ビリルビンも3月以降漸増した。3月末に入浴中意識混濁がみられ、4月6日に3回目の入院となった。**Table 2**に示すごとく、血清ビリルビンは

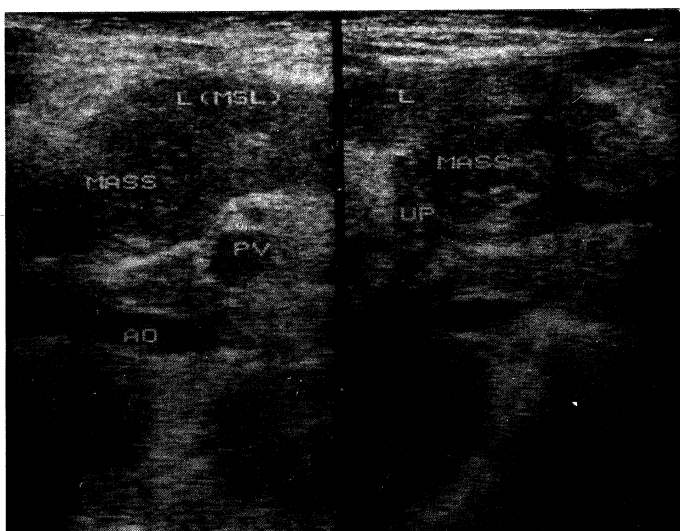


Fig. 3. US of the liver showing mass lesion.

8.3 mg/dl と増加し、血糖値も 345 mg/dl と著明な高血糖を示した。入院後意識レベルは徐々に悪化し、4月10日には肝性昏睡Ⅳ度に陥った。死亡直前の4月16日 Bil 13.6 mg/dl, GOT 227 IU/l, GPT 90 IU/l, 血糖 379 mg/dl であった。患者は4月17日肝不全により死亡した。剖検は許可されなかったが、死後穿針による肝組織像では、明らかな偽小葉を伴う幅広い線維化がみられ、甲'型肝硬変と考えられた。さらに肝細胞内および間質には強い鉄顆粒の沈着が著明に認められた(**Fig. 4**)。肝電顕像においても、電子密度の高い鉄顆粒が肝細胞内に多数認められた(**Fig. 5**)。超音波、およびCTで認められた肝細胞癌の部分は穿針組織内には認められず、肝細胞癌の合併は組織学的に確認しえなかった。

考 察

ヘモクロマトーシスは古くから肝硬変、皮膚色素沈着、糖尿病、および心機能障害を主徴とする鉄過剰沈着症として知られている。特に IHC についての症状や頻度

Table 2. Changes of laboratory data from the first visit to the third admission. Elevation of α -fetoprotein and blood sugar became evident at the third admission.

	1st visit (1982.9)	1st admission (1983.6)	2nd admission (1984.10)	3rd admission (1985.4)
Hb (g/dl)	11.1	10.7	9.9	10.5
S-Fe (μ g/dl)	237	213	248	190
TIBC (μ g/dl)	225	245	252	194
Transferrin saturation (%)	105	87	98	98
Ferritin (ng/ml)	—	2100	3000	—
GOT (IU/l)	103	69	50	147
GPT (IU/l)	102	54	31	115
Bil (mg/dl)	1.6	2.4	1.7	8.2
BS (mg/dl)	89	95	96	245
AFP (ng/ml)	53	101	1400	5100

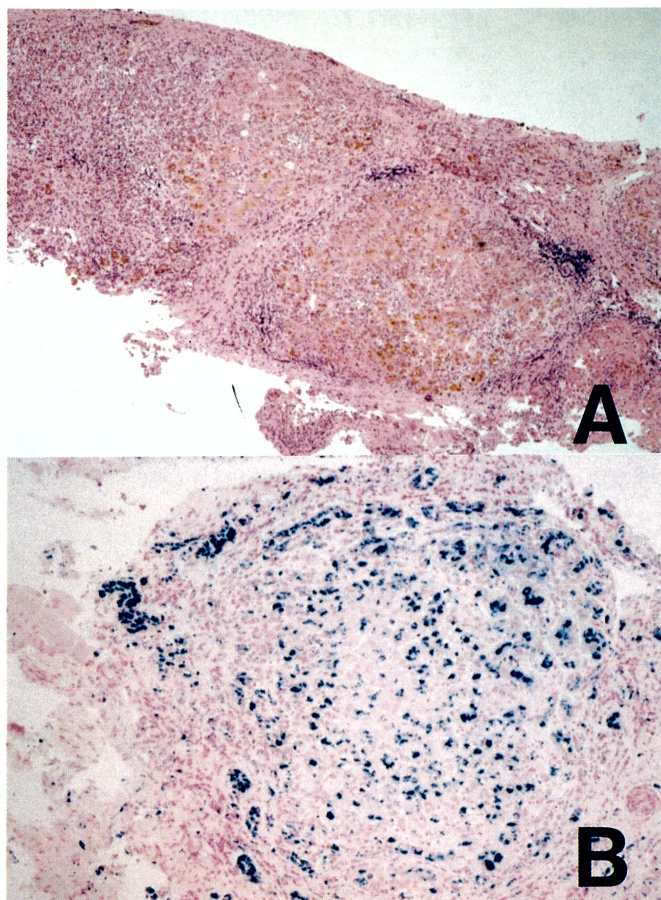


Fig. 4. Necropsy specimen of the liver. A. HE stain ($\times 40$) B. Fe stain ($\times 100$). Numerous hemosiderin are noted in the hepatocytes as well as portal area.

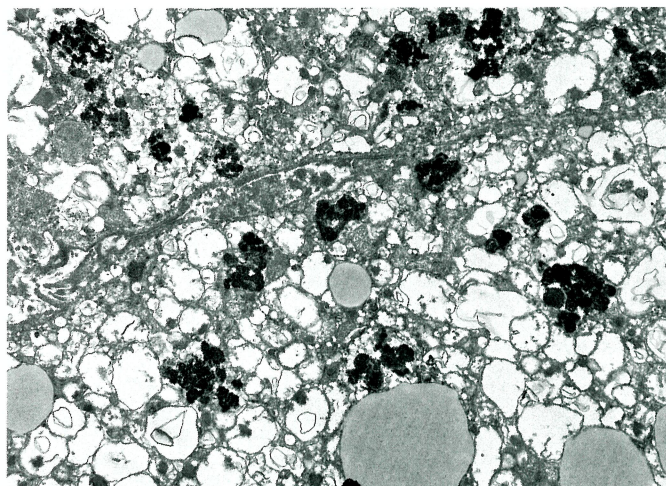


Fig. 5. Electron microscopic observation reveals massive hemosiderin granules in the hepatocytes. ($\times 5000$)

について多くの報告が紹介されている¹⁾が、概ね男女比は9:1、年齢は40歳代および50歳代に多くみられる点は共通している。本症例は女性例で72歳と高齢であるが、肝障害はすでに10年以上前から指摘されており、徐々に進行してきたものと考えられる。本症例では遺伝関係やHLA抗原の結果では特に明らかな異常を認めなかったが、輸血や鉄剤の投与の既往もなくアルコール歴もない。また溶血性貧血等の血液疾患はなく、SHCというよりはむしろIHCと考えられる。滝野ら²⁾はIHCの診断上、①トランスフェリン飽和度が80~100%であること、②Desferrioxamine試験で24時間尿中に鉄が8mg以上排泄されること、③骨髓穿刺標本の鉄含有量は肝に比し少なくsideroblast countも著明な増加は認めない点が重要であるとしている。本症例では上記3点をいずれも満たしており、肝組織像でも肝実質細胞および線維増生部に高度の鉄沈着が証明された。IHC肝癌の合併が比較的多いことはよく知られた事実であるが、合併率に関して14~29%²⁾、12.8% (164例中21例)³⁾等の報告がみられる。本症例は組織学的確診には至らなかったが α フェトプロテインが5000 ng/mlを越えて漸増した点、超音波やCTにて画像上明らかに腫瘤陰影が確認されたことから、肝細胞癌の合併があったことはまず確実であると考えられた。ヘモクロマトーシスの診断に際して近年CT検査の有用性が強調されており⁴⁾本例で示したような極めて特徴的なびまん性の高吸収を呈す

る。CT 検査がルーチン化した現在 CT 値の増加とびまん性の高吸収域を手懸りに、ヘモクロマトーシスの発見がさらに増加するものと期待される。

結 語

72 歳、女性の特発性ヘモクロマトーシスの

1 例を呈示した。本症例では典型的な CT 像、トランスフェリン飽和率の増加、肝組織像での著明な鉄沈着、さらに肝細胞癌の合併、糖尿病の合併等も示し、皮膚の色素沈着も高度に認めた。

文 献

- 1) 岡崎 進: ヘモクロマトーシス. 肝胆膵 7: 7-13, 1983
- 2) 瀧野辰郎, 岡上 武, 太田正治: ヘモジデローシス, ヘモクロマトーシス. 肝胆膵 10: 901-907, 1985
- 3) 三宅 周, 植田昌敏, 河野 宏, 荒木文雄, 神野健二: 原発性ヘモクロマトーシスにおける肝細胞癌の発生について—10年間にわたる経過追跡中に血清 α フェト蛋白が高値を示した 1 剖検例を中心に—. 医療 36: 707-713, 1982
- 4) Golan, J: Diagnosis of hemochromatosis. Gastroenterology 84: 418-421, 1983