

# 症 例

## 続発性ヘモクロマトーシスの1例

小野隆彦 戸塚忠政 草間昌三 半田健次郎  
 望月一郎 野溝孝平 清水浩安 藤森 勲  
 野口 修 藤井忠重 立岩孝之

信州大学医学部第一内科学教室

津 田 四 朗

下伊那 高松病院

### A CASE OF SECONDARY HEMOCHROMATOSIS

Takahiko ONO, Tadamasa TOZUKA, Shozo KUSAMA, Kenziro HANDA,  
 Ichiro MOCHIZUKI, Kohei NOMIZO, Hiroyasu SHIMIZU, Isao FUJIMORI,  
 Osamu NOGUCHI, Tadashige FUJII, Takayuki TATEIWA

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. T. TOZUKA)

Shiro TSUDA

Shimoina Takamatsu Hospital

Key words: hemochromatosis, 鉄代謝 (ferrokinetics), desferrioxamine

#### はじめに

1865年 Trousseau が初めて肝硬変, 糖尿病, 皮膚の色素沈着を来たす疾患を報告し, 1889年に Von Recklinghausen により, hemochromatosis (以下H症と略す) と命名されたが, 従来比較的まれな疾患と考えられ, 先天的, 遺伝的な代謝異常疾患の一つと考えられてきた。しかし近年では種々の病態に伴って発症する続発性H症, または古典的な所見のいずれかを欠く不全型とも称せられる症例がふえつゝある。われわれは輸血と鉄剤の長期投与により発症したと思われる症例を経験したので報告する。

#### 症 例

患者: 中〇仁〇郎, 59才, ♂, 農業。

家族歴: 特記すべき事なし

既往歴: 糖尿病, 貧血なし。25才頃よりアルコールを好む(日本酒1日2合位)。

主 訴: 全身倦怠感, 全身皮膚の色素沈着。

現病歴: 昭和39年春頃より全身倦怠感, 動悸, 息切れ, 顔色が悪い事に気付き, 某医へ入院し, 心疾患, 貧血として保存血1600ccと退院までの約2年10ヶ月間鉄剤の注射と内服をほぼ連日受けた。症状は漸次軽快したが, 昭和41年頃よりしだいに皮膚の色が灰褐色となり, 無力性になり, 同時に心窩部の鈍痛, 食欲不振, 不定の下痢が現われてきたが, 昭和42年5月退院し家庭療養にきりかえた。昭和42年9月突然に胸内苦悶感, 冷汗, 嘔気等が現われ, アジソン氏病の疑いで某病院へ再入院した。この頃より胸毛, 腋毛, 陰毛等の減少, libidoの低下, 寒さに過敏となってきた。精査の為当科に入院した。

#### 入院時所見

体格中等, 栄養やゝ不良, 血圧90~60と低く, 眼球結膜貧血なく, 眼底は強度近視の所見のみ, 表在リンパ節腫脹はない。皮膚は全体に灰褐色で, 特に下肢, 手背, 顔面, 頭部に色調が強い。陰毛, 腋毛の減少が

ある。心肺は打聴診上で心音や減弱以外は著変なし。肺肝境界は第Ⅶ肋間、腹部では肝を5横指径解れ、表面凹凸、弾性硬である。脾はふれなし。腱反射は両側減弱しているが病的反射はなく、睾丸の萎縮を認める。

入院時検査

表1の如く血液では貧血なく、白血球数正常、血液像、骨髓所見異常なし。尿では蛋白、糖陰性、ウロビリノーゲン正常。尿異常なし。胸部レ線著変なく、心電図では低電位差と散発性的上室性期外収縮を認める。血清化学では血清蛋白は正常だが、膠質反応の促進、 $\gamma$ -gl の軽度上昇、ビリルビン正常、GOT、GPT軽度上昇、50g GTT ほぼ正常、BUN 正常である。

入院後経過および治療

自覚的には食欲不振、全身倦怠感、腹部不快感、嘔気等があったが、その後は特に変化はなかった。入院後の検査は表2の如く、尿 Rous 反応陽性、末梢血で

はジデロサイトがわずかにみられ、骨髓ではジデロプラストが10%に認められた。バリウム検査で食道静脈瘤はなく、胃にも変化はない。腎機能正常、脾機能検査では軽度の機能障害の傾向を認めた。鉄代謝では総鉄結合能は正常、不飽和鉄結合能の減少、飽和率の上昇、Desferrioxamine 投与では13.2mg/日と大量の尿中鉄排泄を示した。

以上の所見より続発性H症を疑い、試験開腹のもとで生検を行なった。肉眼的には肝は著明に腫大し、茶褐色で特に左葉の腫大が著明であった。脾は褐色調で硬く、脾も正常より腫大していた。組織所見では、肝は軽度の線維化を示し、黄褐色のヘモジデリンと思われる色素沈着がグリソン氏鞘、星細胞にみられ、更に部分的に肝細胞にも軽度の沈着をみる(図1)。鉄染色ではこのヘモジデリン沈着は更に明瞭に認められた(図2)。

脾では実質細胞の軽度の線維化と、実質細胞から血管周囲の間質にヘモジデリン沈着を認めた。しかしラ氏島には異常は認められなかった(図3)。皮膚では

表 1 臨 床 検 査 成 績

1. 血液		4. 肝機能検査	
血色素	85%	血清蛋白	6.6g/dl
赤血球	368×10 <sup>4</sup>	アルブミン	56.8%
網状赤血球	13%	$\alpha_1$ -グロブリン	1.2%
血小板	165,000	$\alpha_2$ -グロブリン	8.6%
白血球	6800	$\beta$ -グロブリン	9.9%
血液像	異常なし	$\gamma$ -グロブリン	23.4%
ヘマトクリット	43%	黄疸指数	6
赤 沈	6mm/1時間	総ビリルビン	0.8mg/dl
ワ反応	(-)	ZTT	23.5K.U.
2. 尿		TTT	13.2M.U.
色 調	褐色	アルカリフォスファターゼ	6.5K.A.U.
比 重	1.020	GOT	67K.U.
蛋 白	(-)	GPT	75K.U.
糖	(-)	総コレステロール	124mg/dl
ウロビリノーゲン	正常(+)	BSP	10%
ビリルビン	(-)	5. 血清電解質	
沈渣	異常なし	Na	143mEq/l
3. 尿		K	4.6 "
外 観	黄褐色	Cl	106 "
潜 血	(-)	Fe	210 $\gamma$ /dl
虫 卵	(-)	Cu	95 "
		6. 50g GTT	ほぼ正常

続発性ヘモクロマトーシスの一例

表 2 臨 床 検 査 成 績

1. 肺 臓	異常なし	PSP (15分値)	35%
2. 甲状腺	トリオソルブ 29.8%	濃縮試験	1.020
	PBI 5.4 $\gamma$ /dl	クレアチニンクリアランス	70ml/min
3. 心 臓		I. P	正常
心 音	弱	8. 脾 臓	
EKG	低電位	尿中アミラーゼ	310U. (Somogyi)
	上室性期外収縮	血中アミラーゼ	120U. "
4. 食 道	varix(-)	パンクレオチミンゼクレチンテスト	軽度機能低下
5. 胃	軽度下垂	ワゴスチグミンテスト	脾実質障害の傾向
6. 下垂体, 副腎系		9. 鉄結合能	
メトピロンテスト (尿中17-OHCS)		総鉄結合能	396 $\gamma$ /dl
前	2.4mg/日	不飽和鉄結合能	103 "
第1日	3.8 "	飽和率	74%
第2日	7.0 "	10. その他	
第3日	2.6 "	デスフェラールテスト	13.2mg/日
尿中17-OHCS	平均2.5mg/日	肝硬変	1.83~3.25 "
7. 腎 臓		ヘモクロマトーシス	10.5~13.85 "
BUN	8.5mg/dl		

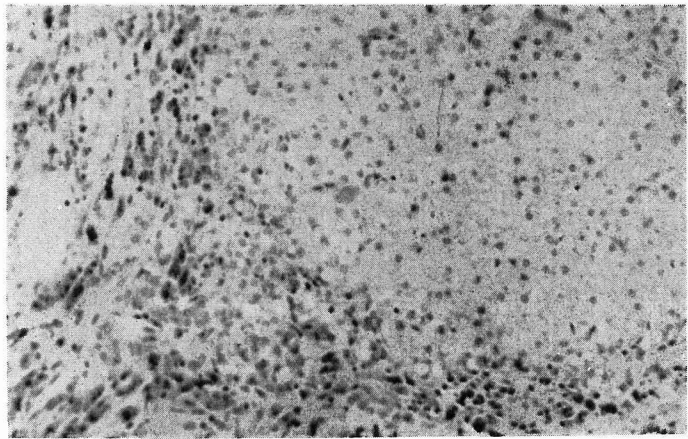


図 1. 肝H&E染色

表皮と角化層との間に軽度の色素沈着を認めた(図4)。

しかしこの段階ではまだ典型的なH症とは云いがたい所見と考えられた。治療として desferrioxamine の投与を行ない、図5の如く大量の尿中鉄排泄と血清鉄の低下をみた。その他の検査所見には変化はなかったが、皮膚の色素沈着は軽度に改善し、一旦退院した。約1年後再検査のため入院し第2回目の生検を行なった。肉眼的所見は前回に比べて肝は色調、大きさ共に変わらず、左葉はむしろ大きさを増し、脾はほとん

ど変化がなかった。組織所見は前回に比し、肝ではヘモジデリンの沈着が実質細胞に多く、かつビマン性に見られ、間質に少なく、グリソン氏鞘を中心とした線維化病巣の拡大、およびそれを基地とした細い線維帯の伸長がみられ、線維化の傾向はまだ不完全ではあるが色素性肝硬変とほぼ同じ所見であった(図6, 7)。

脾も実質細胞へのヘモジデリン沈着、線維化の増強、ラ氏島細胞への色素沈着等がみられた(図8)。皮膚でも基底層へのメラニン沈着と真皮内へのヘモジデリン沈着を認めた(図9)。さらに<sup>59</sup>Feを用いて鉄

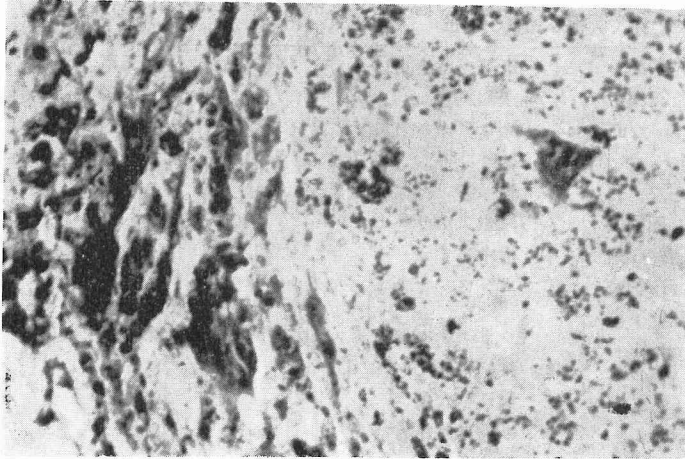


図 2. 肝ベルリンブラウ染色

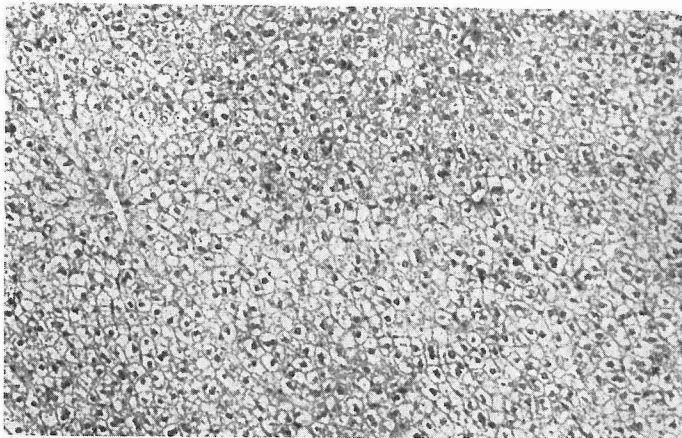


図 3. 脾ベルリンブラウ染色

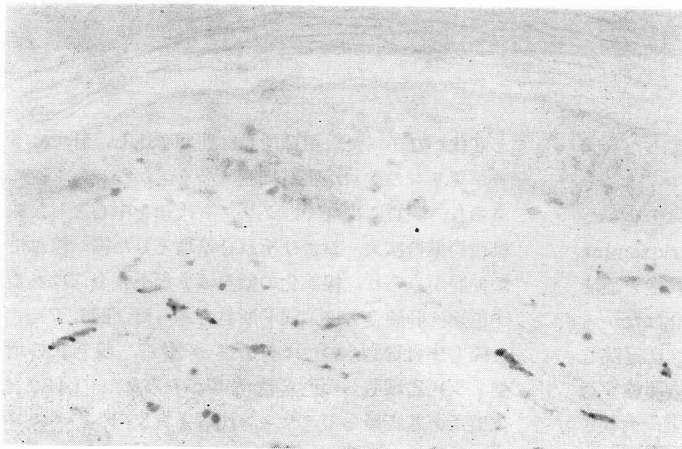


図 4. 皮膚ベルリンブラウ染色

続発性ヘモクロマトーシスの一例

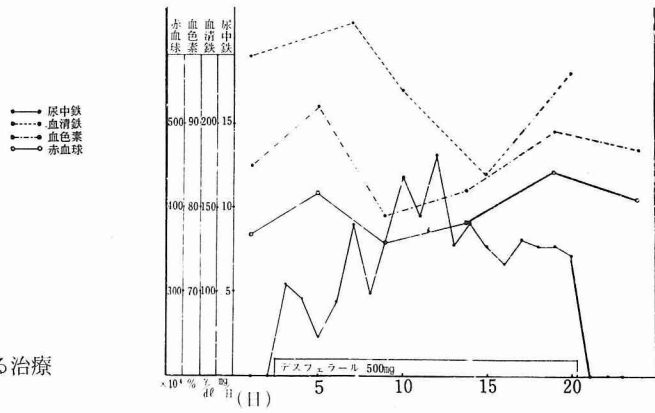


図 5. Desferrioxamine による治療

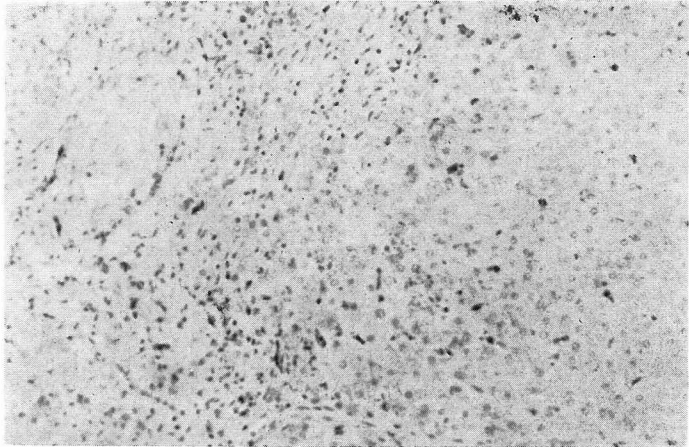


図 6. 肝H&E染色

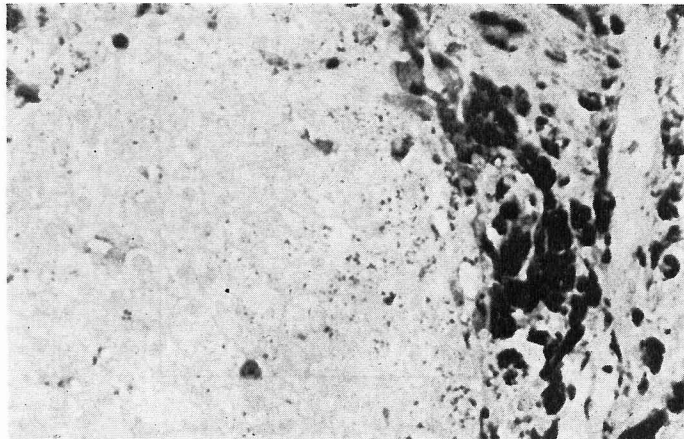


図 7. 肝ベルリンブラウ染色

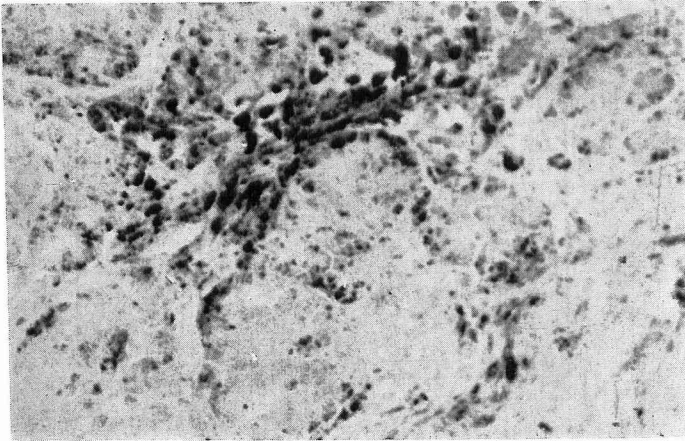


図 8. 脾ベルリンブラウ染色

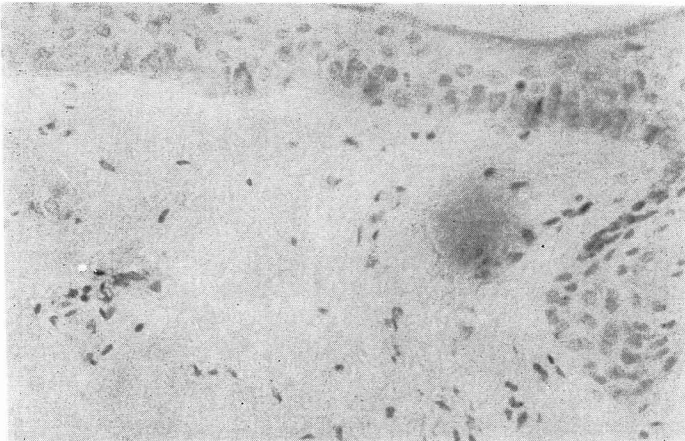


図 9. 皮膚ベルリンブラウ染色

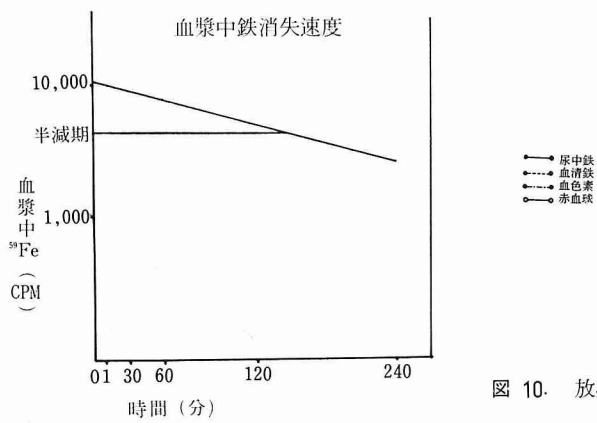


図 10. 放射性鉄による鉄代謝

代謝測定を行ない、血漿鉄消失速度の延長、赤血球鉄利用率の低下を認め、体外計測ではH症に近い型を呈した(図10, 11, 12)。再び治療の目的で desferrioxamine を使用し、大量の鉄排泄をみたが、臨床所見・検査所見ともに変化はなかった(図13)。

総括ならびに考按

H症の criteria については今だにはっきりした意見の一致をみていないが、1935年 Sheldon<sup>1)</sup>は ①肝硬変、②糖尿病、③性機能低下、④皮膚の色素沈着の4徴候をあげている。その後 MacDonald<sup>2)</sup>、管野<sup>3)</sup>、松井<sup>4)</sup>等が諸説を発表しているが、要約すると、臨床的特徴としては糖尿病、皮膚の色素沈着であり、病理組織的には肝硬変、脾の線維化、鉄の上皮性組織への沈着等である。次にH症の原因については、Scheldon<sup>1)</sup>が多数の症例について検討し、H症が近親中に多い事より遺伝的素因の関与が大であり、優性遺伝または劣性遺伝の形式をとるとされ、先在性鉄代謝異常のため、腸管からの鉄吸収が著明に亢進し、そのために肝臓、脾臓等全身諸臓器に鉄の沈着をきたし、それにより肝硬変、糖尿病が起るとしている。事実放射性鉄により鉄吸収増加が証明されており<sup>5)</sup>、また鉄が組織の線維化を促進するという報告もある。

一方 MacDonald<sup>2)</sup> はH症が肝硬変の特殊型であり、大量の鉄が沈着した栄養性肝硬変の1型で、大量の鉄とアルコールの摂取等が原因であるとし、外因性の可能性のあることも示唆するものとして注目された。その後血液疾患、または種々の病態時における大量の輸血、鉄剤の投与等でH症の所見を呈する例、またはその不全型とも称すべき例が増加していることが報告されている<sup>6)7)11)</sup>。

本例は最初に自覚症状が現われた時の初診医において貧血を指摘されている事、患者が生来アルコールを好む事より、この時点での貧血の程度と肝障害の有無は明らかでないが、すでに潜在的肝障害があったことも想像される。貧血が鉄の吸収を増大し、またアルコールも肝障害と共に鉄吸収を亢進することが明らかになっており<sup>8)</sup>、H症発症の素地がすでにこの段階であったのかも知れない。しかし皮膚の色素沈着、肝腫大はこの時点では指摘されていない。その後約3年にわたる輸血と大量の鉄剤投与の経過中において皮膚色素沈着と肝腫大、性機能不全が現われてきたことはこの例が外因性のものに由来していることを示唆している。次に本例には糖尿病がなく、云わば典型的な例と

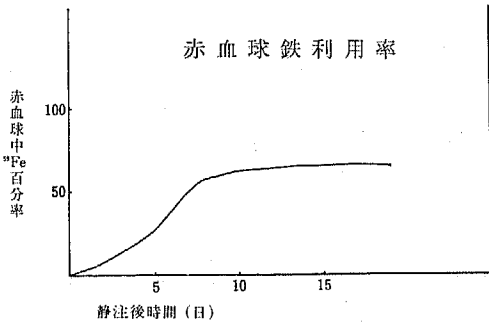


図 11. 放射性鉄による鉄代謝

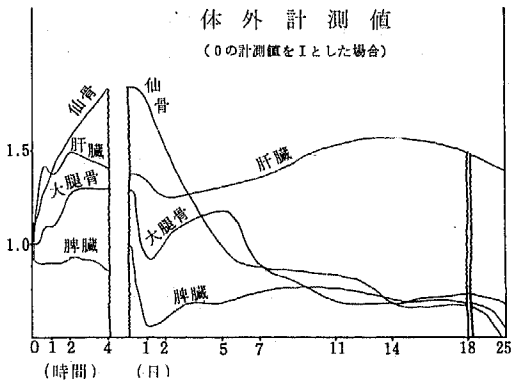


図 12. 放射性鉄による鉄代謝

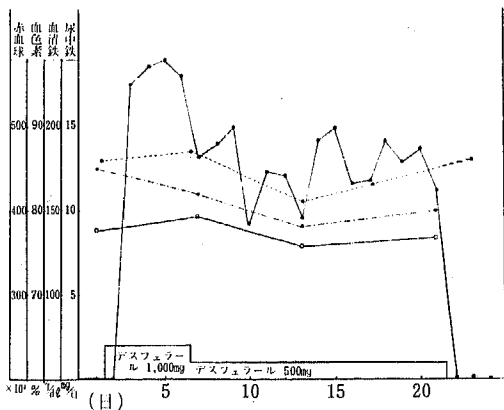


図 13. Desferrioxamine による治療

は云えないが、本症の糖尿病は一般に末期に現われると云われ、糖尿病の重症度は種々で、食事療法のみでコントロール出来るものから、大量のインシュリンを必要とするものまである<sup>8)</sup>。糖尿病を欠く頻度は22%とも云われ、アルコール性のは糖尿病の合併率が低いとも云われており、本例の糖尿病発症の有無は将来における関心のもたれることの一つである。

また本例が第1回の生検時には肝・脾の線維化が軽度で、鉄沈着も肝では間質および星細胞に多く、脾でも間質に多かったのに比べて、約1年後の第2回の生検時には肝の線維化の進行と実質細胞への鉄の沈着の増大、脾の線維化の促進と実質細胞への鉄の沈着が進んでいる。しかしラ氏島には第1・2回ともに著明な変化はみられていない。経過を追って生検が行なわれた症例報告は比較的少ないように思われるが、上述の本例における生検組織像の経過はH症の進展過程を示す興味ある所見であると考えられる。

次に鑑別を要するものとして肝硬変と糖尿病の合併、鉄沈着を伴った肝硬変、ヘモジデロシス、不全型ヘモクロマトーシス等であるが、肝硬変の6~39%に糖尿病を併発し、肝硬変の20~50%が肝に鉄沈着を証明する事、またH症において本症の特徴のいずれかを欠く頻度は色素沈着16%、糖尿病22%肝腫大8%とも云われており鑑別困難な場合がある<sup>9)</sup>。山口・野村等<sup>10)</sup>は生検例、剖検例で検討し、肝硬変症でも肝臓、脾臓の実質細胞に鉄沈着が多いこと、肝腫大、糖尿病等も肝硬変症とH症とではほぼ同頻度にみられる事、古典的H症と通常の肝硬変との間には鉄沈着その他移行があり、H症の不全型と思われるものが多くみられると報告している。上田等<sup>11)</sup>は肝硬変患者の剖検例62例につき臨床所見ならびに病理組織学的に再検討を行ない、H症と肝硬変には種々の移行がある事を述べている。一方榊屋等<sup>12)</sup>は本症と鉄沈着を伴った肝硬変との鑑別をしており、それによると<sup>59</sup>Feを用いた体外計測で、鉄沈着を伴った肝硬変では正常と同じく骨髄活性が高いのに比べて、H症では最初から肝の活性が高く、次いで脾、骨髄の順であるとしており、本例も比較的肝への活性が高く持続的であり、H症と肝硬変の中間を示している。これは続発性H症の一つの傾向を示すものと考えられ、今後検討を要す問題である。desferrioxamineにおける24時間値でも本例は著明な尿中鉄の排泄をみており、H症では平均10mg/日以上とも云われており、その点では十分条件をみたしている。

## 結 語

アルコールを好み、貧血を主訴とし、大量の鉄剤投与と頻回の輸血を受けて、その後発症したと思われる続発性H症の不全型の1例を報告し、本症の病因論につき若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第50回日本内科学会信越地方会で報告した。

## 文 献

- 1) Scheldon, J. H. : Hemochromatosis, Oxford Univ. Press., London, 1935
- 2) MacDonald, R. A. and Mallory, G. K. : Hemochromatosis and Hemosiderosis, Arch. Int. Med., 105 : 686-700, 1960
- 3) 菅野晴夫 : ヘモクロマトーシスとヘモジデロシスの病理解剖, 日血会誌, 28 : 914-929, 1965
- 4) 岡崎通, 松井弘 : 鉄過剰症の病態と治療, 日血会誌, 28 : 930, 1965
- 5) Biggs, J. C. and Davis, A. E. : Relationship of diminished pancreatic secretion to hemochromatosis, Lancet, II : 814, 1963
- 6) 鶴見信男, 小林肇, 高崎優, 渡辺佳俊, 佐藤淳, 勝沼英字, 中村健二 : Transfusion Hemochromatosis と思われる1症例, 総合臨床, 21 : 798-806, 1972
- 7) 脇坂行一 : Hemochromatosis, 臨床科学, 3 : 1194-1200, 1967
- 8) 垂井清一郎, 近藤七郎, 齊藤嘉一 : ヘモクロマトーシスをめぐって, 日本臨床, 26 : 596-601, 1968
- 9) 勝呂長, 内村実, 大島年照, 天木一太, 田辺潤一 : 続発性 Hemochromatosis の一剖検例, 臨床と研究, 46 : 2082-2086, 1969
- 10) 山口潜, 野村益世 : 肝硬変を中心としてみたヘモクロマトーシスとヘモジデロシス, 日血会誌, 28 : 905-913, 1965
- 11) 上田英雄, 野村益世, 山口潜, 原田尚, 広田喜代市, 高瀬修 : 非定型的な臨床症状を呈する Hemochromatosis, 内科, 18 : 566-569, 1966
- 12) 小鶴三男, 竹内和昭, 高橋尚, 榊屋富一 : 特発性ヘモクロマトーシスと鉄沈着を伴った肝硬変症の鑑別診断, 最新医学, 23 : 2159-2167, 1968