

ヘモクロマトーシスの1治療経験例

昭和32年9月7日受付

信州大学医学部戸塚内科教室(指導:戸塚忠政教授)

原 正 剛 松 野 淳 治 小 川 原 辰 雄

A Case of Haemochromatosis

Masatake Hara, Junji Matsuno, Tatsuo Ogawara

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. T. Tozuka)

ヘモクロマトーシスは1865年Trousseau^①が最初に報告し、v. Recklinghausen^②が病理解剖学的研究により種々の臓器に鉄を含む色素、ヘモジデリンが含まれていることを発表して以来鉄代謝研究の進歩と相まって現在迄に欧米ではかなり多数の報告がなされている。本邦では島野^③、上田^④、永野^⑤、西田^⑥、橋本^⑦、市田^⑧、吉田^⑨、坂内^⑩、上田(敏)^⑪、高橋^⑫等の報告をみる。本疾患の定義は臨床的、病理解剖学的、或は成因を中心とした立場から種々異つた解釈がなされており必ずしも細部まで一致したものはないが、その代表的な説としてScheldon^{⑬⑭}は四徴候即ち①腫大性肝硬変、②皮膚の色素沈着、③糖尿病、④性器の萎縮をあげている。而してかゝる完全型の外、現在潜在的な不全型が可成りあることが知られている。我々が経験した1例は不全型と思われるもので尿糖は陰性であつたが、一般臨床的所見と相まって血清鉄の高値と、尿沈渣細胞のヘモジデリン顆粒を証明して本症を確診しその経過を観察し得たものである。以下報告する。

症 例

松○三○ 53才、男、会社員

〔家族歴〕 父脳卒中にて死亡。肝臓疾患、内分泌疾患はない。

〔既往歴〕 22才時淋疾に罹患、鉄剤投与及び輸血を受けたことはない。飲酒は晩酌清酒2合程度。

〔発病及び経過〕 昭和30年頃より顔面の黒褐色の色素沈着に気がつき、某医にアチソン氏病と診断されたが特別に疲労し易いこともなく、又るいそうする傾向もなかつた。食慾も良好にて嘔気、嘔吐、腹痛、下痢等の症状はなく、又発汗、震顫、病的飢餓の如き低血糖を思わせる様な候候及びこの間多食、多尿、多飲、等を来したことはなく、神経痛、無力感、脱毛等もなかつた。然し色素沈着は次第に増強して来た。昭和33年7月に至り特に誘因なしに軀幹四肢に疱疹が出現し、

難治にてその後肝腫脹を某医に指摘されるに及んで精査の目的にて同年9月入院した。

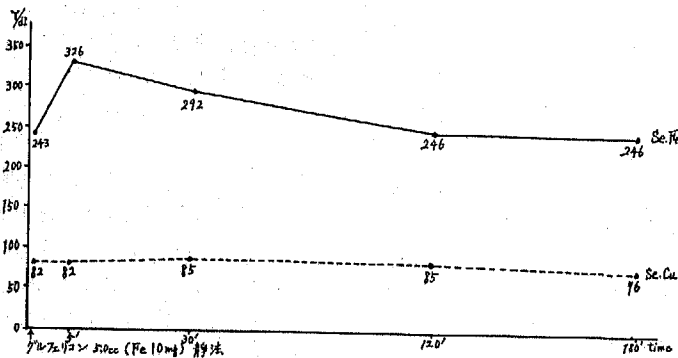
〔入院時所見〕 体格中等大、栄養良好、顔面、手背、足背皮膚に黒褐色の色素沈着、(第1図)、(第2図)口蓋粘膜に数個の黒褐色色素沈着斑を認める。眼球結膜に黄疸なく、腋毛稍々薄く、睪丸の萎縮は認められない。前胸部に星状血管拡張3~4ヶを認める。心臓は左方に軽度肥大し、心尖第一音不純である。肺野に著変はない。肝は右乳線上三横指触知し、表面は平滑、硬度は増強し、圧痛はない。脾は触れない。腹壁静脈の怒張及び腹水は認められない。

〔諸検査成績〕 第1表の如く血液所見は、血色素70%で軽度の貧血を認め、白血球百分率にて淋巴球40%で軽度の増多あり、赤沈は1時間値33耗、2時間値63耗で中等度促進し、血清梅毒反応は陰性である。出血素因の検査では特に異常を認めない。肝機能は血清モイレングラハト指数15で潜在性黄疸あり、高田氏反応、グロス氏反応、ルゴール反応は強陽性を呈し、コバルト反応はR₅₀(10)と右側反応を示し、B.S.P.試験45分値14%、ビリルビン反応は間接反応を呈し、尿に於ては蛋白、糖陰性、ウロビリリン、ウロビリノーゲン陽性を示し肝機能の中等度障害を認め肝硬変症の像を呈している。血漿蛋白像は総蛋白量正常であるが、アルブミン42.6%、γ-グロブリン29.7%でアルブミンの著明減少とγ-グロブリンの著明増加を認める。血清ナトリウム、カリウムの値は正常範囲内にある。血清鉄232γ/dl、血清銅74γ/dlと血清鉄の増加が著明であり、鉄負荷試験は第2表に示す如く、鉄負荷前血清鉄243γ/dlで負荷5分后血清鉄326γ/dlとなりその差は83γ/dlで、血清鉄結合能力は明らかに減少しており、静脈内鉄負荷に対する人体の反応指数(the capacity of reponse of the body to the intravenous Fe charge)(DEC/INC)0.96、血清鉄結合能力の飽和程度(the degree of saturation of the Serum-Fe-finding capacity)(Se. Fe/T.I.B.C.)0.75、及び之等

第1表 検査成績

血液所見	血色素 %	70	肝機能	モイレングラハト指数	15
	赤血球 10 ⁴	435		高田氏反応	卅
	血色素係数	0.80		グロス氏反応	卅
	網状赤血球 %	8		コバルト反応	Ro(10)
	血小板	126000		ルゴール反応	卅
	白血球	4600		B. S. P. 試験 (45分) %	14
	好中球 %	5.5		ビリルビン反応	間接
	好酸球 %	49.5		血清残余窒素量 mg/dl	38.5
	好塩基球 %	2.0		血清総コレステリン mg	180
	好リンパ球 %	40.0		尿	蛋白質 (-)
出血素因	出血時間 分	3	糖 (-)		
	Rumpel-Leede コ	0	胆汁酸 (-)		
	v. Borbély cmHg	-12	ビリルビン (-)		
赤沈	開始 分	8	ウロビリリン (+)		
	凝固時間 分	18	ウロビリノーゲン (卅)		
血清梅毒反応	1時間値 mm	33	血漿蛋白質像	総蛋白質量 g/dl	7.6
	2時間値 mm	63		アルブミン %	42.6
血清ナトリウム mg/dl	299	α-グロブリン %		6.5	
血清カリウム mg/dl	156	β-グロブリン %		9.8	
血清鉄 r/dl	232	フィブリノーゲン %	11.4		
	74	γ-グロブリン %	29.7		
新陳代謝内分泌機能	新陳代謝内分泌機能	基礎代謝	+8		
		血糖曲線	正常		
		17-ケトステロイド 24時間尿 mg	7.1		
		Tborn氏試験減少率 %	80		
Robinson-Kepler-Power 水試験	正常				

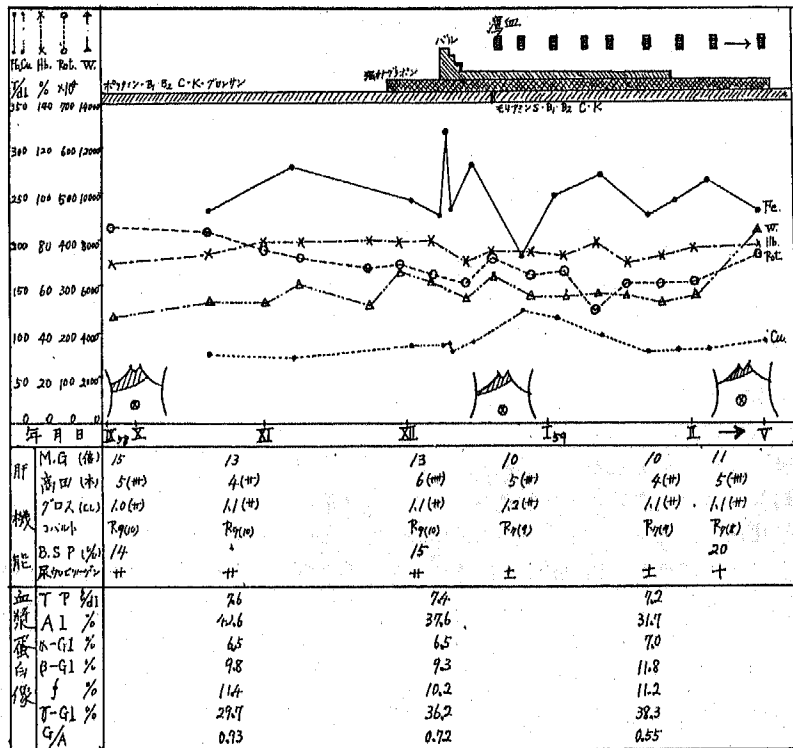
第2表 鉄負荷試験



日時	血清鉄	T.I.B.C.	INC.	DEC.	DEC.	Se. Fe.	S. D. I.
	(r/dl)	(r/dl)	(r/dl)	(r/dl)	INC.	T.I.B.C.	
入院時	243	326	83	80	0.96	0.75	1.73

$$\left(\frac{\text{DEC.}}{\text{INC.}} + \frac{\text{Se. Fe.}}{\text{T.I.B.C.}} \right)$$

第3表 治療経過



第4表 治療による血清鉄・血清銅の変動

BAL投与 瀉血	入院時	投与開始時	投与1日後	2日	7日	18日	25日	35日	45日	投与中止 1日目		
					瀉血開始時	7日後	14日	24日	34日	40日	47日	150日
血清鉄 r/dl	232	228	317	233	280	183	246	271	225	241	264	230
血清銅 r/dl	74	85	85	76	88	124	113	96	79	79	79	88
Fe/Cu	3.11	2.6	3.7	3.0	3.2	1.5	2.2	2.8	2.8	3.1	3.3	2.6

二つの値の合計である S. D. I. 値は 1.71 で共に高値を示している。Benedict-Roth 氏法による基礎代謝、坂口食による血糖曲線は空腹時 91mg/dl, 1 時間値 152mg/dl, 2 時間値 128 mg/dl, 3 時間値 123mg/dl で正常であり, 24 時間尿の 17- ケトステロイドは 7.1mg で正常範囲の最低値を示し, Thorn 氏試験による好酸球減少率, Robinson-Kepler-Power の水試験は正常であり脳下垂体副腎の機能は略異常ないものと判断される。足背皮膚の試験切片標本 (第3図) に於てはメラニン色素が増量しており, ヘモジデリン顆粒は証明し得ないが, 尿の沈渣細胞内にヘモジデリン顆

粒を多量に証明し (第4図), 本疾患を確診し得た。胸部レントゲン写真, E. K. G, 眼底, 糞便には著しい変化はない。

〔治療及び経過〕 その概略は第3表に示す如くであり, 入院後は肝庇護療法として高蛋白質, 脂肪制限, ビタミン豊富な肝臓食を与え, ポリタミン, ビタミン B₁, B₂, K, グロンサン投与を約 2 ヶ月間特続し肝機能の改善に努めたが自他覚症状共に効果が明らかでないで, 強力ナグラボンを毎日併用し, 約 1 ヶ月後では肝機能の改善は明らかでなく, 又血漿蛋白像の改善もみられないが, 疱疹の出現は消失し, 触診上肝の

軟化、縮小は一層明らかとなつて来ている。一方第4表に示す如く組織内貯蔵鉄の体外排泄の目的の為にBALの投与を実施し、投与後一過性に血清鉄 317 γ /dl と上昇を来し、組織内貯蔵鉄が血清中に移行するものと解せられる。其の後尚血清鉄は高値を持続するので瀉血を併用した。瀉血は週1回 100~150cc とし、瀉血開始時一過性に血清鉄は 183 γ /dl と減少しているが、その後再び高値を示して来ている。然し瀉血(約2ヶ月間総量 1050cc)による色素の減少は認められず顔面、手背、足背の皮膚色素沈着は消退の傾向を示し、臓器組織内貯蔵鉄の血清中及びヘモクロビンへの移行が行われているものと考えられる。昭和34年2月自覚症状の軽快により退院し、外来にて治療中であり瀉血開始5ヶ月後自覚症状は全くなく、皮膚色素沈着は顔面には尚残っているが手背、足背は相当に消退し、血液所見では色素 77%, 赤血球 379万, 白血球 8300 と退院時と大差なく、肝機能は血清に於てメイレングラハト指数 13, 高田氏反応, グロス氏反応強陽性, コバルト反応 R 7(9) と右側反応を示し、尿に於てウロビリノーゲン反応弱陽性にて退院時同様の肝障害を認める。血清鉄 230 γ /dl, 血清銅 88 γ /dl, にて尚血清鉄は高値を示し、静脈内鉄負荷試験の成績も鉄負荷前血清鉄 230 γ /dl で負荷5分后血清鉄 294 γ /dl となり、その差は 64 γ /dl で血清鉄結合能力に未だ改善がみられなく治療続行中である。

考 案

Scheldon^⑭ が 1935 年 311 例のヘモクロマトージスを発表し、その特徴は腫大性肝硬変、皮膚の色素沈着(青銅色)、重症糖尿病、性器の萎縮(第二性徴の退縮)の4徴候を有する慢性疾患であると定義し、このうち1~2の症状は欠ける事もあると述べている。吉田^⑮は疾病の初期に尿糖陰性で第二性徴の萎縮が欠如して3年後に之等の症状の発現をみた1例、上田(敏)^⑯も尿糖陰性の1例を報告している。Kleckner^⑰は35例中半数は死亡前1年前后至つて糖尿が招来されたと記述している。これ等の観点からみると本症例は尿糖陰性で、性器の明らかな萎縮がみられない点より本疾患初期の潜在型乃至不全型ヘモクロマトージスと考えられる。Luigi Napolitano^⑱等は静脈内鉄負荷試験によりヘモクロマトージスと萎縮性肝硬変症とを鑑別しており、ヘモクロマトージスは静脈内鉄負荷に対する人体の反応指数(the capacity of reponse of the body to the intravenous Fe charge), 及び血清鉄結合能力の飽和程度(the degree of saturation of the Serum-Fe-finding capacity)

はいづれも萎縮性肝硬変症より高値を示し、特に之等二つの値の合計値(S.D.I.)は1.35より大であると述べているが、本例に於ても合計値(S.D.I.)は1.71で1.35より大であり之の面よりもヘモクロマトージスを思わせる成績である。ヘモクロマトージスと肝硬変症との関係は未だ解明されていない点が多く、之は向後の研究に待つ処である。Bell^⑲は軽度のヘモジデリン沈着から高度の症例のものまでをあげて、ヘモジデリン沈着の程度と肝硬変の程度とが無関係のことから本疾患発生には門脈性肝硬変が先行するものと考えられると述べており、永野^⑳は不完全型から完全型にわたる各段階の本疾患を経験してこれ等の症例の観察から本疾患発生に対し鉄の異常吸収いわゆる Mucosa block があるにしてもかかる障害を潜在性に有するものがたまたま門脈性肝硬変の合併する事によつてヘモクロマトージスに発展してゆくのではないかと述べている。本例は特に鉄分を多く摂取していないにも拘らず血清鉄が高値を示し而も色素が低下しているのは色素への鉄の合成が悪いのであらうと考えられる。

本疾患は又成因よりみて生体のあらゆる臓器に鉄が沈着することを一つの特徴とする遺伝的代謝疾患とされている。Althousen^㉑等は23例中2組の兄弟に本疾患を発見しており Debre^㉒も本疾患の遺伝的關係は明らかでないが家族的に来ることを指摘し24家系43人について鉄代謝面よりの障害を報告している。本例に於ても同胞1名の兄が血清鉄 234 γ /dl, 血清銅 85 γ /dl で血清鉄の異常高値を示しているのが発見されている。又子供2名(何れも女)は血清鉄 133 γ /dl, 血清銅 62 γ /dl, 血清鉄 145 γ /dl, 血清銅 85 γ /dl で異常を認めない。従つて本例は Mucosa block ひいてお蛋白質代謝の異常があり、先天性の鉄代謝障害が考えられ、肝硬変が合併し本症が成立したものと思われる。

治療に関しては従来 E.D.T.A, BAL 投与による組織内貯蔵鉄の尿中への排泄をうながす方法が実施せられており、Cachera^㉓は6例のヘモクロマトージスにBALを用いて5例に血清鉄の低下を認めているが、現在これ等は本疾患初期のものゝ発見に役立つにすぎず治療としては余り用いられていない。現在は Davis^㉔等の瀉血療法による根本的療法が施されており、本例に於ても肝庇護療法に併せてBAL投与を行つたが血清鉄値の減少は認められず、以後瀉血を併用して現在に至っているが未だ血清鉄値の減少傾向はみられなく血清鉄結合能力の増大もみられない。

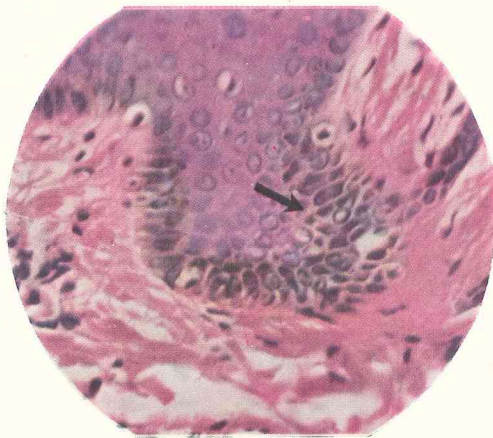
結 語

同胞中に鉄代謝異常者を発見した53才、男に発病し

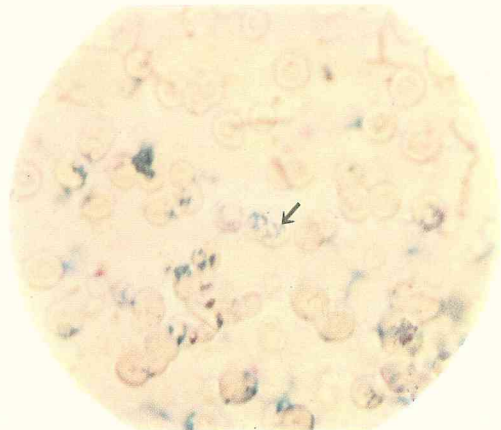
第1図 顔面皮膚の色素沈着
(左側対照健康人)



第2図 手背皮膚の色素沈着
(右側対照健康人)



第3図 足背皮膚の試験切片組織標本、
メラニン色素の増量を示す
(H.E.染色)



第4図 尿の沈渣細胞内にヘモジデリン
顆粒増加を示す
(鉄染色)

な不全型と思われるヘモクロマトーシスの1症例に肝庇護と併せてBAL投与及び瀉血療法を実施して経過を観察した。

稿を終るに当り御指導と御校閲を賜わった恩師戸塚忠政教授に深謝致します。

文 献

- ①Trousseau, A : Clinique médicale de l' Hôtel-Dieu de Paris, 2. Aufl. 2. Bd. T-B. Bailliere et fils. Paris. 1865. (4, 5より引用) ②v. Recklinghausen : Über Hämochromatose. Tageblatt 62. Versammlung Dtsch. Naturforscher u. Ärtzt. Heidelberg. 1889. (4, 5より引用) ③島野毅八郎 : 日本内科学会雑誌 42 : 88, 昭和28. ④上田英雄・他 : 日本臨床 15 : 1043, 昭和32. ⑤永野允・他 : 最新医学 13 : 718, 昭和33. ⑥西田泰三・他 : 日本内科学会雑誌 41 : 677, 昭和28. ⑦橋本敏雄・他 : 日本内科学会雑誌 43 : 58, 昭和29. ⑧市田文弘・他 : 日本内科学会雑誌 44 : 755, 昭和30. ⑨吉田崇春・他 : 日本内科学会雑誌 45 : 1100, 昭和31. ⑩坂内昇 : 日本内科学会雑誌 46 : 780, 昭和32. ⑪上田敏・他 : 日本血液病学会雑誌 21 : 補冊 (総会号), 昭和33. ⑫高橋晃正・他 : 日本内科学会雑誌 47 : 276, 昭和33. ⑬Scheldon, J. H. : Haemochromatosis. Lancet 227 : 1031. 1934. ⑭Scheldon, J. H. : Haemochromatosis. Oxford University Press : London 1935. (4, 5, 16, 18より引用) ⑮Kleckner, M. S. et al : J. A. M. A. 157 : 1471, 1955. ⑯Luigi Napolinato, M. D. et al : British Medical Journal II : 797, 1957. ⑰Bell, E. T. : Diabetes. 4 : 435, 1955. ⑱Althausen, T. L. et al : Arch. Int. Med. 88 : 533, 1951. ⑲Debré, M. R. : Presse méd. 62 : 68, 1954. ⑳Cachera, R. et al : Presse méd 62 : 68, 1954. ㉑Davis, W. D. et al : Ann. Int. Med. 39 : 723, 1953.