

— 症例報告 —

## 原発性ヘモクロマトーシスに合併した 急性骨髄性白血病の1例

大竹正俊, 黒沢寛史, 新堀哲也  
柿崎周平, 小沼正栄, 奥山泉  
大沼祥子, 高柳勝, 山本克哉  
村田祐二, 中川洋, 矢島義昭\*

### はじめに

原発性ヘモクロマトーシス（以下、本症）は腸管からの鉄吸収が亢進し、多量の鉄が諸臓器に沈着することにより、臓器障害をきたす遺伝性疾患である<sup>1-3)</sup>。本症は欧米では比較的高頻度に認められるが、本邦ではその頻度は低く、20歳未満の症例は欧米でも稀とされている<sup>4)</sup>。今回、われわれは治療開始時より存在した高フェリチン血症および肝機能障害が化学療法終了後も持続し、本症が基礎疾患として存在したと考えられる急性骨髄性白血病の1例を経験したので報告する。

### 症 例

患児：16歳，男性

主訴：発熱，顔色不良

既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：1998年1月31日より発熱，顔色不良が出現した。近医にて上気道炎として治療し一時解熱が得られたが，2月15日より再び高熱が持続し，2月22日に某院にて貧血，血小板減少を指摘され，2月24日当科紹介入院となった。

入院時現症：身長172cm，体重65kg，顔色不良以外は特に異常所見はみられなかった。

入院時検査所見（表1）：末梢血液検査では高度の貧血および血小板減少のほか血液像にて芽球を24%認めた。骨髄像ではペルオキシダーゼ染色陽性，アウエル小体陽性，FAB分類M2と考えられ

る芽球を70%認めた。芽球の細胞表面マーカー検索ではCD13，CD34，CD56およびHLA-DRが陽性であり，後日判明した染色体分析結果では45，X，-Y，t(8;21)(q22q22)とM2にみられる転座が認められた。血液生化学検査ではGPT値が59IU/lと軽度の肝機能障害がみられ，血清フェリチン値は2,133ng/mlと著増していた。その他，血清鉄値は163μg/dl，トランスフェリン飽和率(Transferrin saturation, TS)は59.9%と高値が認められた。血清フェリチン値の高値より血球貪食症候群の合併を考慮して血清可溶性IL-2受容体値および尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン値を測定したがいずれも正常範囲内であった。

入院後経過：2月26日より低危険因子群の急性骨髄性白血病（以下AML），FAB分類M2としてBFM-AML87プロトコール<sup>5)</sup>により化学療法を開始した。3月23日に完全寛解が得られ，3月30日より地固め療法，5月25日より後期強化療法，7月24日より頭蓋放射線照射を施行し，8月7日に退院となった。この間，洗浄赤血球を46単位，9,200ml，血小板濃厚液を380単位輸血した。

しかし，図1に示すごとく入院治療経過中，肝機能障害および高フェリチン血症が持続し，特に図1においてIntensificationで示した大量シトシン・アラビノシド(Ara-C)とVP-16による後期強化療法後には血清フェリチン値は13,135ng/mlまで著増し，GOT値およびGPT値も上昇した。入院時のHBs抗原およびHCV抗体は陰性であり，EBウイルスは既感染，サイトメガロウイルスは未感染の結果であった。退院後，8月24日よ

仙台市立病院小児科

\* 同 消化器科

表1. 入院時検査所見

WBC	3,800/ $\mu$ l	GOT	27 IU/l	Bone marrow	
RBC	144 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	GPT	59 IU/l	NCC	9.8 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l
Hb	5.0 g/dl	ALP	240 IU/l	Mgk	(-)
Ht	14.5%	LDH	744 IU/l	Blast	70.0%
Plt	5.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	57 IU/l	POX	(+)
Blast	24%	TP	6.5 g/dl	NSE	(-)
Meta	1%	Alb	2.9 g/dl	Auer body	(+)
Stab	1%	BUN	8 mg/dl	FAB	M2
Seg	9%	Cr	0.6 mg/dl	Surface marker	
Ly	65%	UA	2.8 mg/dl	CD13(+), CD33(-), CD34(+),	
		Na	136 mEq/l	CD56(+), HLA-DR(+)	
ESR	167 mm/h	K	4.1 mEq/l	Chromosome	
CRP	6.29 mg/dl	Cl	99 mEq/l	45, X, -Y, t(8; 21)(q22q22) の	
		T-Cho	119 mg/dl	異常核型が 9/20 に認められた。	
PT	86%	TG	70 mg/dl		
APTT	36.9 sec	Fe	163 $\mu$ g/dl	HBsAg	(-)
Fib	734 mg/dl	TIBC	272 $\mu$ g/dl	HCVAb	(-)
AT III	109%	TS	59.9%	EBV EAIGM (ELISA)	(-)
FDP	38.9 $\mu$ g/ml	Ferritin	2,133 ng/ml	EBV EBNAIGG (ELISA)	(+)
		sIL-2R	649 U/ml	CMV IgM (EIA)	(-)
		U- $\beta$ <sub>2</sub> MG	<70 $\mu$ g/l	CMV IgG (EIA)	(-)

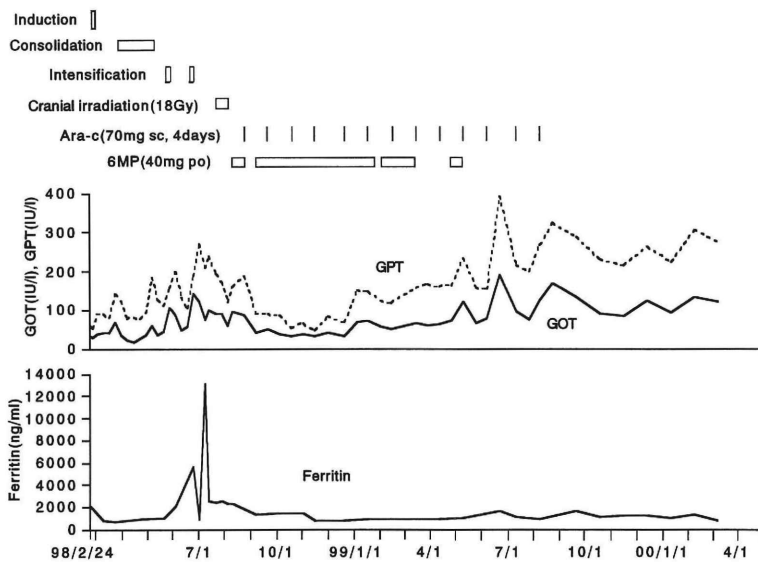


図1. 化学療法に伴う肝機能および血清フェリチン値の変動

り Ara-C の皮下注および 6 MP 投与による維持療法を開始した。Ara-C は予定通り 1999 年 8 月まで投与を行ったが、6MP は休薬にても肝機能障

害の改善が得られないため、1999 年 5 月で投与を中止とした。1999 年 8 月 24 日の骨髄像は完全寛解であり、以後無治療にて経過観察した。しかし

肝機能障害および高フェリチン血症は改善せず、GOT 値は 100~200 IU/l, GPT 値は 200~300 IU/l, 血清フェリチン値は 800~1,600 ng/ml を動揺した。この間、特に症状はみられなかったが体重が入院時の 65 kg から 2000 年 3 月の 83.2 kg と 2 年間で 17 kg の増加がみられた。

肝機能障害の原因検索として、ウイルス性肝炎は抗原および抗体価の測定より、また薬剤性肝障害に関しては治療終了後より 6 カ月間が経過していることから否定的であった。腹部 CT 像では脂肪肝の像を呈し、著明な体重増加の経過に一致した。しかし、脂肪肝のみで肝機能障害および高フェリチン血症の説明がつかぬ疑問が残ったため、2000 年 3 月 27 日に当院消化器科を紹介した。その際に肝機能障害および高フェリチン血症のほか血清鉄が 161  $\mu\text{g}/\text{dl}$  と高値であることからヘモクロマトーシスの可能性があり、その場合は瀉血療法が必要であるとの意見が得られた。ヘモクロマトーシスの確定診断には肝生検が必要であったが、極度の検査恐怖心が患者にみられたため内科医と相談の結果、肝生検は施行せず瀉血療法の効果を見ることとした。

AML 発症時より高フェリチン血症が存在していたため、輸血由来の続発性ヘモクロマトーシスよりは原発性ヘモクロマトーシスの可能性が高いと考え、4 月 17 日に家族内の検索を行った。表 2 に示すごとく父親に血清フェリチン値、血清鉄値

表 2. 家族内検索結果

	Ferritin (ng/ml)	Fe ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	TIBC ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	*TS (%)
患者 (18 歳)	2,133	163	272	59.9
父 (48 歳)	244	249	379	65.7
母 (40 歳)	42	124	349	35.5
弟 (14 歳)	29	133	377	35.3

\*TS: トランスフェリン飽和率 ( $\text{Fe}/\text{TIBC} \times 100\%$ )

およびトランスフェリン飽和率 (TS) の高値が認められ、家族性の可能性が示唆された。

2000 年 4 月 7 日より初回は 200 ml, 2 回目より 400 ml の瀉血を 1 週ごとに施行した。図 2 のごとく瀉血療法により血清フェリチン値、血清鉄値は漸減し、GOT 値および GPT 値も改善した。7 月 6 日における 13 回目の瀉血療法施行時の検査結果で血清フェリチン値は 89 ng/ml, GOT 値は 28 IU/l, GPT 値は 49 IU/l とほぼ寛解が得られ、ヘモグロビン値も 10.4 g/dl と低下した。以後は瀉血療法を 4 週毎に行う維持療法を継続しているが、肝機能および血清フェリチン値ともに正常範囲にあり、再燃の徴候はみられていない。また AML も完全寛解を維持している。

尚、フェリチン値が 90 ng/ml に低下した 6 月 29 日に肝の MRI 検査を行ったが、肝への鉄沈着の所見は認められなかった。

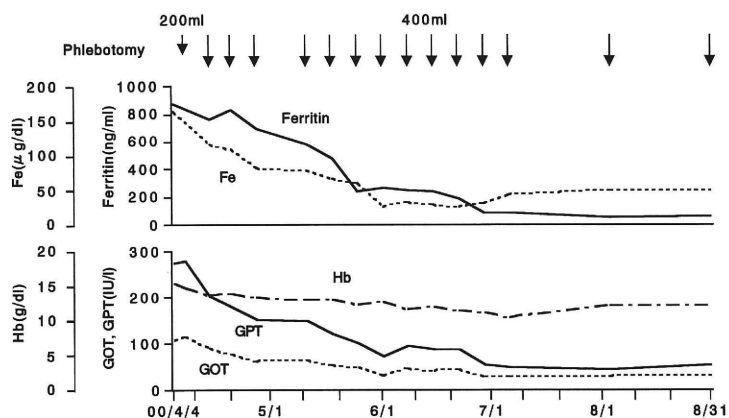


図 2. 瀉血療法の治療効果

## 考 察

原発性ヘモクロマトーシス（以下、本症）は鉄過剰状態が原因で起こる臓器障害の結果、肝硬変、皮膚色素沈着、関節障害、心筋症および内分泌障害をきたす常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患である。欧米白人では200～500人に1人、ヘテロ接合体は人口の10%と高頻度に見られるが、本邦では比較的稀である<sup>1-3)</sup>。

本症の責任遺伝子は長い間不明であったが、1996年にFederら<sup>6)</sup>により第6番染色体短腕に存在するHFE遺伝子が発見された。さらに欧米白人における本症患者の約90%において本遺伝子の突然変異(Cys282Tyr)がみられることが示された<sup>7)</sup>。HFE遺伝子はトランスフェリン受容体と直接結合することにより、細胞内に流入する鉄量を負の方向へ調節しており、従ってHFE遺伝子の機能異常は細胞内への鉄の取り込みを増加させ、鉄の過剰状態が起こると推定されている<sup>7)</sup>。尚、本邦における本症患者の遺伝子検索の報告では、Cys282Tyr遺伝子変異はいずれも陰性の結果であり、欧米と本邦における本症の病因についての差異が示唆されている<sup>8-9)</sup>。

本症の男女比は8:1と男性に多く、発症年齢は男性では40～50歳、女性では男性より約10歳遅く発症する<sup>3)</sup>。小児での報告は欧米においても稀で、1992年までに20歳未満の原発性ヘモクロマトーシス症例は症候性16例、無症候性29例の45例が報告されているに過ぎない<sup>4)</sup>。20歳未満発症の症候性ヘモクロマトーシス16例の診断時の臨床症状は成人と同様で、うつ血性心不全、性腺機能不全、糖尿病、皮膚色素沈着、再発性心窩部痛および肝腫大であり、1例は嘔吐および黄疸で急性肝炎を呈したとされている。

検査所見では血清鉄高値、トランスフェリン飽和率上昇、血清フェリチン値の著増がみられ、ヘテロ接合体においても25%程度は血清鉄の増加、トランスフェリン飽和率の上昇がみられるとされている<sup>1)</sup>。確定診断としては肝生検による病理組織所見での肝細胞への鉄沈着の証明および肝組織中の鉄含有量の測定が必要であるが、非侵襲的に

肝への鉄沈着を確認する方法として、肝MRIにおけるT1およびT2強調像での低信号域の所見が有用とされている<sup>3)</sup>。肝CTにおいては鉄沈着によりCT値が上昇するが、脂肪肝合併の場合は肝CT値は低下するといわれ注意が必要である<sup>3)</sup>。

本症の治療の第一選択は瀉血療法である。成人で週1～2回、400～500ml（小児では週1回5～7ml/kg<sup>2)</sup>）を血清鉄、血清フェリチン値およびトランスフェリン飽和率が正常化するまで、あるいはヘモグロビン値が11g/dl以下になるまで続け、その後1～3カ月に1回の瀉血療法で維持するとされている。デフェロキサミンによるキレート療法は貧血、低蛋白血症ないし心不全が高度の症例において瀉血療法の代わりに行われる。

本症例ではAML治療開始後約2年間にわたり、持続する高フェリチン血症および肝機能障害の原因が不明であったが、血清鉄高値およびトランスフェリン飽和率の上昇の存在に気付かれ、ヘモクロマトーシスの診断に至った。肝生検の施行が困難と考えられたため、まず瀉血療法による治療効果の検討を選択した。瀉血療法は著効を示し13回目の瀉血療法施行時に検査値の正常化が得られた。肝CTおよび肝MRIによる画像診断では、脂肪肝の合併および検査施行時期が不適切であったためヘモクロマトーシスに特徴的な所見は得られなかったが、総合的に原発性ヘモクロマトーシスと診断できると考えた。また家族内検索で父親に血清鉄高値およびトランスフェリン飽和率の上昇がみられ、血清フェリチン値は軽度上昇にとどまったためヘテロ接合体の可能性が考えられた。

本症と悪性腫瘍の合併に関して、一般には肝細胞癌が有意に頻度が高く、肝外悪性腫瘍の合併は稀とされている<sup>10)</sup>。肝細胞癌の他には肺癌、胃癌、膵臓癌、大腸癌などが剖検例で報告されているが、急性白血病の合併の記載はみられていない<sup>10)</sup>。また急性骨髄性白血病と本症との関連では、本症のヘテロ接合体において血液系腫瘍、大腸・直腸癌および胃癌の発症危険率が有意に高いとの報告がみられている<sup>11)</sup>。しかしGimferrerら<sup>12)</sup>は急性骨

髓性白血病患者 36 名において HFE 遺伝子型を検討し、対照との差は認められず、HFE 遺伝子関連原発性ヘモクロマトーシスと急性骨髄性白血病との間の関連性を否定している。

本症の予後は肝硬変へ進展した例では予後不良であるが、肝硬変のない例では瀉血療法により年齢、性をマッチさせた健康人と生存率が同等になるといわれている<sup>3)</sup>。しかしながら前述した 20 歳未満発症の症候性ヘモクロマトーシス 16 例の予後の検討では 11 例が 2 年以内に死亡し、死因のほとんどはうっ血性心不全であったとされ<sup>4)</sup>、若年発症例においては心症状の発現に十分な注意が必要であると思われる。

### ま と め

1) 化学療法終了後も肝機能障害および初診時より的高フェリチン血症が持続した AML (M2) の 1 例を報告した。

2) 血清鉄高値よりヘモクロマトーシスが疑われ、家族内検索より原発性ヘモクロマトーシスと診断した。

3) 瀉血療法を 1 週ごとに行い、13 週目に高フェリチン血症および肝機能の正常化が得られた。以後 4 週ごとの瀉血療法による維持療法を施行中であるが、再燃の徴候はみられていない。

[尚、本論文の要旨は第 42 回日本小児血液学会 (2000 年 9 月, 大阪市) および第 190 回日本小児科学会宮城地方会 (2000 年 11 月, 仙台市) にて発表した]

### 文 献

- 1) 内田立身: 鉄過剰症. 血液病学 (三輪史郎他編), 第 2 版, 文光堂, 東京, pp 796-805, 1995
- 2) 藤沢知雄 他: 小児疾患診療のための病態生理

- 1, ヘモクロマトーシス. 小児内科 28 (増刊): 365-367, 1996
- 3) 荒牧琢己: 肝疾患診療マニュアル, 肝疾患の診断と治療の進め方, 代謝性肝疾患, ヘモクロマトーシス. 日本医師会雑誌 122 (特別号): S207-S209, 1999
- 4) Kaikov Y et al: Primary hemochromatosis in children: Report of three newly diagnosed cases and review of the pediatric literature. Pediatrics 90: 37-42, 1992
- 5) Creutzig U et al: Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the childhood acute myelogenous leukemia study BFM-87. J Clin Oncol 11: 279-286, 1993
- 6) Feder JN et al: A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. Nature Genet 13: 399-408, 1996
- 7) 加藤淳二 他: 症候・病態の分子メカニズム, 消化器, 病態・異常値・異常所見, 肝とヘモクロマトーシス. Mol Med 35 (臨増): 139-140, 1998
- 8) 川中美和 他: 同胞内に 3 名の発症をみた特発性ヘモクロマトーシスの一家系の遺伝子学的検討. 岡山医誌 111: 149-150, 1999
- 9) 大川内孝治 他: ヘモクロマトーシス患者における HFE の検索. 岡山医誌 111: 151-153, 1999
- 10) 杉江由美 他: 胃癌の合併を認めた特発性ヘモクロマトーシスの 1 症例. 福岡医誌 83: 357-361, 1992
- 11) Nelson RL et al: Risk of neoplastic and other diseases among people with heterozygosity for hereditary hemochromatosis. Cancer 76: 875-879, 1995
- 12) Gimferrer E et al: Prevalence of hemochromatosis related HFE gene mutations in patients with acute myeloid leukemia. Leuk Res 23: 597-598, 1999