

— 症例報告 —

胃癌による胃全摘後にCT所見より診断された 原発性ヘモクロマトーシスの1例

矢島 義昭, 小川 佳子, 高橋 信孝
 菊地 亮介, 柿坂 啓介, 及川 圭介
 宮崎 敦史, 菅原 和彦, 枝 幸基
 長 沼 廣*

はじめに

原発性ヘモクロマトーシスは常染色体劣性遺伝形式をとる遺伝性疾患で、小腸における鉄の吸収が亢進する結果、肝、脾、心臓、等に鉄が過剰に沈着する疾患である。進行すれば、肝硬変、糖尿病、心不全より死の転機をとる。

今回、肝障害の精査で外科より紹介された、胃癌による胃全摘後の患者のCT検査を施行したところ、肝実質のCT値の上昇より診断に至った原発性ヘモクロマトーシスの1例について報告する。

症 例

患者：60歳，男性

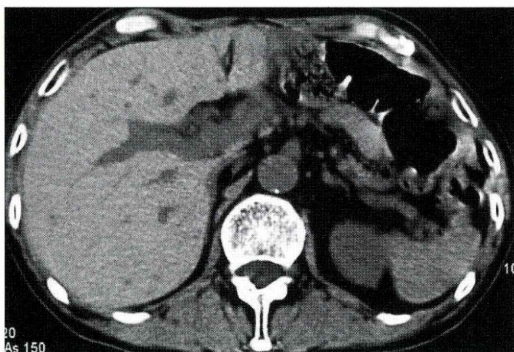


図1. 入院時CT所見 肝実質のCT値の上昇(75 HU)を認めるが、肝の変形、脾腫を認めず。

家族歴：特になし

既往歴：平成3年に、早期胃癌(中文化型腺癌、M)で胃全摘をしている。また、大酒家で胃全摘後も飲酒を続けていた。平成9年8月からは悪性貧血と診断され、経口鉄剤(スローフィー1錠/日)とB₁₂製剤(カロマイド 250 μg 1錠/日)の服用を継続していた。

現病歴：平成17年の6月に肝障害の精査目的

表1. 入院時検査成績

生化学		凝固系	
GOT	69 IU/mL	PT	104%
GPT	102 IU/mL	Fibg	351 mg/dL
LDH	177 IU/mL	出血時間	2分
ALP	370 IU/mL		
γ-GTP	161 IU/mL	血清学	
TB	0.3 mg/dL	HBsAg	(-)
TP	6.7 mg/dL	HCVAb	(-)
alb	3.5 mg/dL		
BUN	12 mg/dL	鉄代謝	
Cr	0.7 mg/dL	血清鉄	146 μg/dL
UA	4.8 mg/dL	TIBC	159 μg/dL
Na	143 mEq/L	UIBC	13
K	4.3 mEq/L	血清フェリチン	
Cl	104 mEq/L		2,256 ng/mL
末梢血		トランスフェリン飽和率	
WBC	12.6 × 10 ³ /μL	(Fe/TIBC × 100)	
RBC	399 × 10 ⁴ /μL	92% > 45%	
Hb	13.2 g/dL		
Ht	39.2%		
MCV	97 fl		
PLT	31 × 10 ⁴ /μL		

仙台市立病院消化器科

*同 病理科

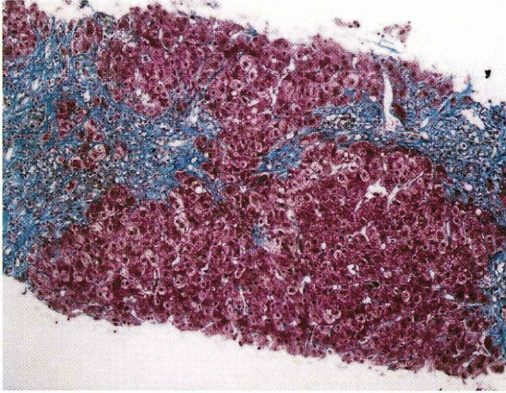


図2. 肝生検標本 (E-M 染色) 門脈域を中心に広範な線維化を認め、bridging fibrosis の状態である。

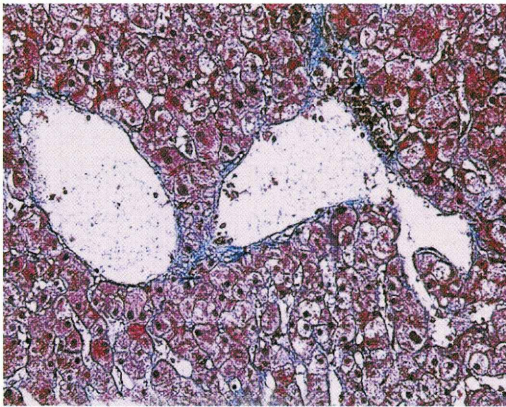


図3. 肝生検標本 (H-E 染色) 中心静脈域の線維化は軽微であり、アルコール性肝疾患は否定的である。

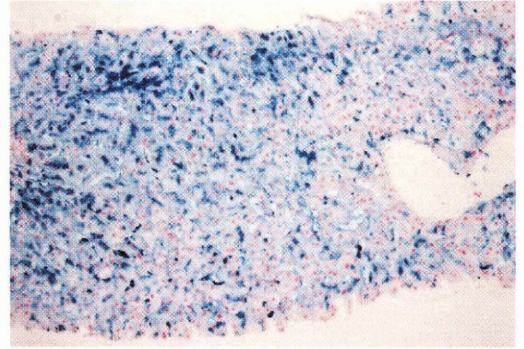


図4. 肝生検標本 (ベルリン・ブルー染色) 門脈域周囲の肝実質に高度の鉄沈着が認められた。

mL, トランスフェリン飽和率 (Fe/TIBC \times 100) 92% (>45%) であった (表1)。

肝生検結果: 門脈域のリンパ球浸潤は軽微であったが、線維化が広範に広がっており、bridging fibrosis が認められた (図2)。中心静脈領域の線維化を認めず、アルコール性肝疾患は否定的であった (図3)。ベルリン・ブルー染色では、門脈周囲の肝実質に高度の鉄沈着が認められた (図4)。平成3年の胃切除標本の鉄染色では胃壁には鉄沈着は認められなかった。

外来での瀉血療法の経過: 瀉血は隔週で400 mL ずつ開始したが、GPT, 血清フェリチンの改善が不十分であったので、10回目の瀉血以後は400 mL の瀉血を毎週とした。その後の血清フェリチンとGPTの改善は順調であるが、瀉血開始6カ月が経過したが (瀉血14回), 血清フェリチン1,112 ng/ml, GPT 65 IU/L と異常値が続いている (図5)。

家族調査: 患者に必要な性を説明したが、拒否された。

考 察

欧米人では原発性ヘモクロマトーシスの責任遺伝子が明らかにされており HFE 遺伝子とよばれる¹⁾。しかし、アジア人では HFE 遺伝子異常は発見されておらず、未だに責任遺伝子は明らかにされていない^{2,3)}。発生頻度は欧米白人ではホモ接合体が人口の0.3%、ヘテロ接合体は人口の10%と

に外科より紹介となった。外来での腹部CT検査で、肝実質のCT値が75 HUと上昇しており (図1)、かつ血清フェリチン値も高値であったので、原発性ヘモクロマトーシスを疑われて肝生検目的に入院となった。

入院時現症: 肝脾腫を触知せず、また、結膜に黄疸、貧血を認めなかった。

入院時検査成績: 生化学では、GOT 69 IU/L, GPT 102 IU/L と肝障害が認められた。末梢血では Hb 13.2 g/dL, MCV 97 fl と貧血は改善していた。凝固系では、PT 活性 104% と肝予備能は保たれていた。鉄代謝では、血清フェリチン 2,256 ng/

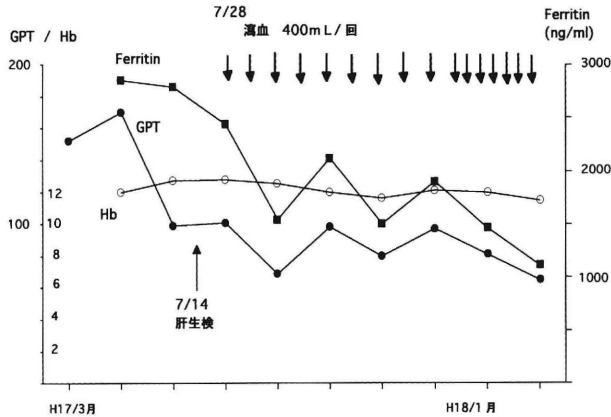


図5. 外来での瀉血療法の経過

高頻度に見られるが^{4,5)}、本邦では比較的稀であると考えられている。高橋ら⁶⁾によれば、本邦での剖検例に占める割合は0.03%であったという。

原発性ヘモクロマトーシスにおける組織傷害の機序については、細胞内の鉄過剰がおこると、蛋白質に結合していない遊離の鉄が増加して、この遊離鉄がフリーラジカルの産生を促進して細胞小器官の膜脂質の過酸化をもたらす、その機能を損傷すると考えられている。一方で、DNA合成がフリーラジカルにより障害されることにより発癌プロセスが促進されることになる⁷⁾。

原発性ヘモクロマトーシスでは悪性腫瘍の合併が知られており、Ammannらによれば、剖検36例中11例(30.6%)で悪性腫瘍の合併がみられ、肝細胞癌が5例と最も多く、肺癌4例、口腔癌1例、甲状腺癌1例であったという⁸⁾。Conteらの報告でも、67例中で10例が肝細胞癌で死亡し、2例がその他の癌で死亡したという⁹⁾。

原発性ヘモクロマトーシスの肝癌の合併は一般人口の200倍であったが、その他の悪性腫瘍の合併率の増加は有意ではなかったとする報告がある¹⁰⁾。また、原発性ヘモクロマトーシスにおける肝癌の発生は肝硬変が完成した後であることより、鉄の過剰沈着ではなく、完成された肝硬変そのものによる発癌過程であるとする主張もある。実際に、その他の原因による男性の肝硬変患者の肝癌発生率との間に有意差は認められなかったとい

う¹¹⁾。

原発性ヘモクロマトーシスと胃癌の合併については、本邦での報告では、109例中で、肝癌20例に次いで胃癌7例、肺癌5例、大腸癌3例、その他との順であった¹²⁾。本邦では一般人口においても胃癌の発生率が高いので、原発性ヘモクロマトーシスによる発癌であるかどうかは不明である。

胃癌を合併した本例で興味深い点は、平成3年の胃摘出標本において鉄沈着が見られなかったことより、胃全摘後に発症したことである。一般に、胃全摘後には術後3年以上経過すると高率に貧血が出現するとされている¹³⁾。これは胃酸による鉄の酸化が妨げられる結果、鉄の吸収が低下することと、ビタミンB₁₂の吸収に不可欠である内因子が欠如するためにビタミンB₁₂の吸収障害をきたすためである¹⁴⁾。本例でも術後6年目に悪性貧血の発生をみて以後、ビタミンB₁₂と鉄剤の経口投与が原発性ヘモクロマトーシスの発症時まで8年間継続されていた。この間に鉄の過剰蓄積が一気に進んだ可能性がある。

鉄代謝が正常であれば、経口的に過剰の鉄を長期間摂取しても内蔵に鉄が過剰に沈着することはないと考えられている¹⁵⁾。南アフリカのバンツ族の黒人では高率に内蔵に鉄の過剰沈着が報告されている。原因として鉄の容器の中で醸造されるアルコール飲料を大量に摂取していることが推定

されてきた¹⁶⁾。しかし今日では HFE 遺伝子以外の何らかの遺伝的要因の関与が推定されている¹⁷⁾。

原発性ヘモクロマトーシスの診断は、血清フェリチンの上昇や肝の CT 値の上昇より比較的容易である。しかし、鉄の沈着が進行するのは中年以後であり、原因遺伝子が発見されていないアジア人では発症前診断は困難である。それでも診断に有用とされるのがトランスフェリン飽和率である。血清鉄やフェリチンの上昇が始まる前に異常を呈する (>45%) とされる¹⁸⁾。

本例は血清フェリチンの上昇、トランスフェリン飽和率の上昇、肝実質の CT 値の上昇、生検標本における肝実質への異常な鉄沈着、等よりヘモクロマトーシスと診断した。しかし、鉄代謝異常についての家族内調査は未施行であり、原発性が二次性かについては不明な点が残る。しかし、鉄剤の経口投与以外に原因もなく原発性とした。今後、家族内調査を実施して遺伝性を確認する予定である。

文 献

- 1) Feder JN et al: A novel MHC class 1-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics* **13**: 399-408, 1996
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Simon M et al: Idiopathic hemochromatosis: Demonstration of recessive transmission and early detection by family HLA typing. *N Engl J Med* **297**: 1017-21, 1977
- 5) Cartwright GE et al: Hereditary hemochromatosis: Phenotypic expression of the disease. *N Engl J Med* **301**: 175-179, 1979
- 6) 高橋忠雄 他: わが国における肝蓄積症 最新医学 **24**: 128-141, 1969
- 7) Halliwell B et al: Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* **219**: 1-14, 1984
- 8) Ammann RW et al: High incidence of extrahepatic carcinomas in idiopathic hemochromatosis. *Scand J Gastroenterol* **15**: 733-736, 1980
- 9) Conte D et al: Clinical, biochemical and histological features of primary haemochromatosis: a report of 67 cases. *Liver* **6**: 310-315, 1986
- 10) Bradbear RA et al: Cohort study of internal malignancy in genetic hemochromatosis and other chronic non-alcoholic liver diseases. *J Natl Cancer Inst* **75**: 81-84, 1985
- 11) MacSween RNM: A clinico-pathological review of 100 cases of primary malignant tumours of the liver. *J Clin Pathol* **27**: 669-682, 1974
- 12) 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 例. *福岡医誌* **83**: 357-361, 1992
- 13) 脇坂行一 他: 胃切除者における血液学的観察. *最新医学* **15**: 2852-2862, 1960
- 14) 森下玲児 他: 悪性貧血—自験例を中心として. *臨床と研究* **55**: 3430-3434, 1978
- 15) Finch CA et al: Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* **306**: 1520-1528, 1982
- 16) Bothwell et al: Siderosis in the Bantu. *Arch Pathol* **70**: 279-292, 1960
- 17) Gordeuk V et al: Dietary iron over-load persists in rural sub-Saharan Africa. *Lancet* **1**: 1310-1314, 1986
- 18) Beutler E et al: The effect of HFE genotypes on measurements of iron overload in patients attending a health appraisal clinic. *Ann Int Med* **133**: 329-337, 2000