

磁気共鳴映像法 (MRI) が診断に有用であった 続発性ヘモクロマトーシスの1例

*明治鍼灸大学 内科学教室 **明治鍼灸大学 外科学教室

田中 亨* 山村 義治* 荻野 俊平*
下尾 和敏* 梶山 静夫* 田中 忠蔵**

要旨: 症例は71歳, 女性, 昭和61年1月の胃部分切除後より貧血を指摘され, 近医にて鉄剤の経静脈的投与を受けていたが, その経過中, 肝機能障害と皮膚の色素沈着を認め, 精査の為入院となった. 血清鉄の増加, 血清フェリチンの著明な増加やCT所見等より, ヘモクロマトーシスを疑った. また, MRIではT₁強調, T₂強調画像のいずれにおいても肝は低信号域として認められ, これは進行したヘモクロマトーシスに特徴的な所見であった.

本症例は肝生検にて確定診断が得られたが, MRIが非侵襲的検査法であることから, 今後ヘモクロマトーシスにおいて, その診断や治療効果の判定, 経過観察の際非常に有用な方法となると考えられる.

A case of Secondary Hemochromatosis diagnosed by Magnetic Resonance Imaging (MRI).

TANAKA Tohru, M.D.*, YAMAMURA Yoshiharu, M. D.*,
OGINO Shunpei, M. D.*, SHIMOO Kazutoshi, M. D.*,
KAJIYAMA Shizuo, M. D.*, TANAKA Chuzo, M. D.**

* *Department of Internal Medicine, Meiji College of Oriental Medicine.*

** *Department of Surgery, Meiji College of Oriental Medicine.*

Summary: A 71-year-old female, who had suffered anemia, was given iron therapy by her neighboring doctor since the post-partial-gastrectomy in January, 1986. Then she was pointed out the liver dysfunction during this therapy.

We suspected her of Hemochromatosis for high serum iron level, remarkable elevation of serum ferritin and CT findings. And MRI, both T₁-weighted and T₂-weighted images, showed significant reduction in hepatic signal intensity. This finding was characterized by the progressive Hemochromatosis. In this case, the definite diagnosis was taken from histological findings of liver biopsy, but MRI was prove to be valuable as a noninvasive method for the diagnosis of states of iron overload, and can be expected to diagnose this disease and to follow the progression of it and its response to medical therapy.

Key Words: 磁気共鳴映像法 Magnetic Resonance Imaging (MRI),
ヘモクロマトーシス Hemochromatosis .

I はじめに

Magnetic Resonance Imaging (磁気共鳴映像法, 以下MRI) は1980年以降, 中枢神経系疾患において初めて臨床に応用されて以来, X線CTと並ぶ有用性が唱えられてきた。更に最近では, 消化器疾患, 特に肝臓の腫瘍性病変やびまん性疾患の一部の診断法としても種々の検討が加えられてきている¹⁾。

今回我々は, MRI が診断において有用であった続発性ヘモクロマトーシスの1症例を経験したので, そのMR像を中心に若干の考察を加えて報告する。

II 症 例

患 者: 71歳, 女性。

主 訴: 全身倦怠感, 皮膚の色素沈着。

既往歴: 昭和61年1月, 胃部分切除 (胃癌)。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和61年の胃部分切除術後より軽度貧血を指摘され, 以来近医にて鉄剤の経静脈的投与を受けていた。63年5月頃より全身倦怠感, 食後に嘔気, 嘔吐及び腹部不快感が出現し, 更に,

近医にて肝機能異常を指摘された。また, 6月下旬頃より皮膚に色素沈着が認められるようになった為, 精査目的にて7月26日当科入院となった。

入院時現症: 身長138.5cm, 体重31.0kg, 栄養状態やや不良, 体温36.6°C, 血圧122/66mmHg, 脈拍68/分, 整。全身皮膚は褐色調であった。眼瞼結膜に軽度貧血を認めたが, 眼球結膜に黄疸はなく, 手掌紅斑, くも状血管腫も認めなかった。右頸部リンパ節を2個触知した。胸部では呼吸音正常, 心尖部に最強点を有するLevineⅢ度の収縮期雑音と第4肋間胸骨左縁に最強点を有するⅢ度の拡張期雑音を聴取した。腹部は平坦で肝脾を触知しなかった。腹水, 腹壁静脈怒張はなかった。下腿浮腫はなく, 神経学的所見にも異常を認めなかった。

検査成績 (Table. 1, 2.): 末梢血検査所見では軽度の大球性正色素性貧血が認められた。肝機能検査では, GOT 87KU, GPT 82KUと血清トランスアミナーゼの中等度の上昇を認め, ALPは23.2KAUと著明な上昇を示し, LAPも軽度上昇していた。また, 総鉄結合能は正常範囲内であったが, 血清鉄は207 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と軽度増加

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis	GOT	87	KU	Na	142	mEq/l
prot. (-) sugar (-)	GPT	82	KU	K	3.9	mEq/l
Stool	ALP	23.2	KAU	Cl	105	mEq/l
occult blood (-)	LDH	340	U/l	s-Fe	207	$\mu\text{g}/\text{ml}$
Peripheral blood	Ch-E	0.70	μPH	TIBC	326	$\mu\text{g}/\text{ml}$
RBC	γ -GTP	37	mu/ml	Serology		
Hb	LAP	240	GRU	CRP		(-)
Ht	TP	7.4	g/dl	RA		(-)
WBC	alb.	61.2	%	HBsAg		(-)
Ba	α_1 -gl.	2.3	%	anti-HBs		(-)
Eo	α_2 -gl.	7.6	%	CEA	2.6	ng/ml
Band	β -gl.	8.4	%	AFP	4	ng/ml
Seg	γ -gl.	20.5	%	CA 19-9	3	U/ml
Ly	CPK	47	IU/l	Ferritin	3470	ng/ml
Mo	s-Amy	162	U/l	Coagulation test		
PLT	T-cho	168	mg/dl	PT	12.9	sec
Blood chemistry	TG	94	mg/dl	APTT	27.0	sec
T-Bil	FBS	91	mg/dl	Fibrinogen	319	mg/dl
D-Bil	UA	4.0	mg/dl	Transferrin	139.7	mg/dl
TTT	BUN	9.1	mg/dl	ICG (15)	10	%
ZTT	Crea	0.6	mg/dl			

Table 2. Laboratory data

Hormonal examination

HGH	3.1	ng/ml
ACTH	< 23	pg/ml
TSH	1.8	μg/ml
T ₃	0.6	ng/ml
T ₄	6.2	μg/ml
Cortisol	17	mg/ml
17 OHCS	2.3	mg/day

75 g OGTT

	BS (mg/dl)	U-S (mg/dl)	IRI (μU/ml)
0	95	82	6
30 min.	225		20
60 min.	223	122	27
90 min.	190		28
120 min.	160	282	20
180 min.	93	65	7

し、フェリチンは3470ng/mlと著明に増加していた。血清トランスフェリンは減少していた。

ホルモン検査では、血清トリヨードサイロニン (T₃) がやや低下しているのみで下垂体系及び副腎皮質系には異常を認めなかった。75 g OGTTでは血糖値は前値95mg/dl, 1時間値223mg/dl, 2時間値160mg/dlと境界型を示した。

超音波検査所見 (Fig. 1) : 肝実質内に点状の高輝度エコーがやや目立ったが、肝の大きさ、形態、表面性状、肝内門脈枝に異常を認めなかった。また、肝腎コントラストは正常であった。

X線CT検査所見 (Fig. 2) : 肝実質の density は両腎及び肝内脈管構造に比べて明らかに高く、CT値は126HUであった。

MRI検査所見 (Fig. 3) : 使用した装置は、Gyrosan S15 (Philips社製), 1.5 Teslaの超電導MRシステムで、MRイメージング法と



Fig 1. Ultrasonogram in the right lobe of the liver shows increased echo level of liver parenchyma.

してスピネコー法 (SE法) を用い、Transverse section 10mm slice, matrix 256×256とし、各スライスにT₁強調画像 (TR/TE : 500/30msec), T₂強調画像 (TR/TE : 1800/50, 100msec) で撮像した。肝臓の大きさは正常であったが、T₁強調、T₂強調画像とも肝全体に低信号を示す所見が得られた。なお、肝の緩和時間は測定出来なかったが、それは、T₁, T₂値とも著明に短縮していた為と考えられた。

入院後経過 : 肝機能異常の原因として、血清鉄及びフェリチンが高値を示していること、腹部X

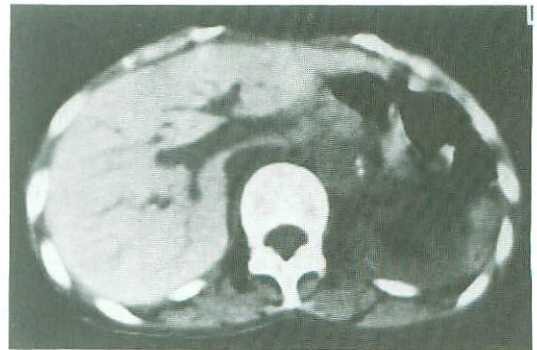


Fig 2. In plain CT-scan, the density of the whole liver is remarkably high, compared to the kidneys.

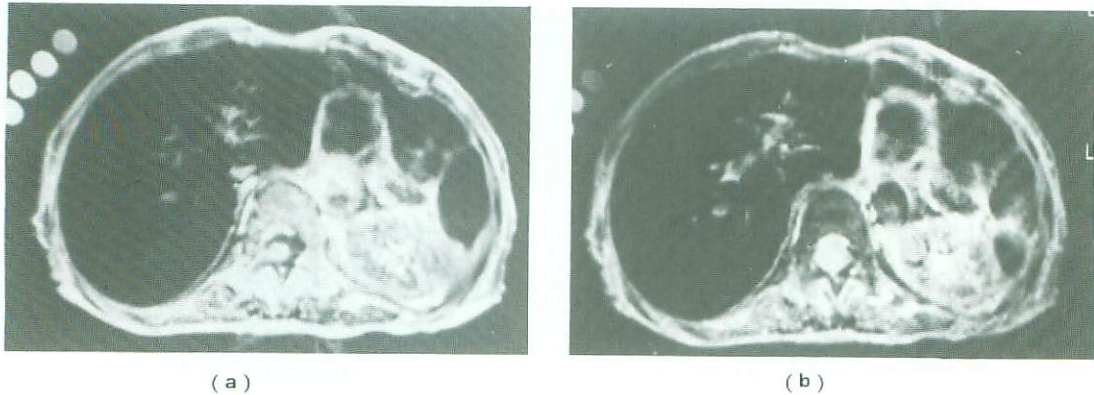


Fig 3. The MRI of upper abdomen was performed by a spin-echo technique.

- a. T_1 -weighted image (TR/TE : 500/30) demonstrates the normal size liver. But virtually no signal is seen from the liver parenchyma.
- b. Markedly decreased signal is detected by T_2 -weighted image (TR/TE : 1800/50) compared to the surrounding viscera such as kidneys.

線CT検査(単純撮影)において肝実質の density が明らかに高いこと (CT値126HU), MRIにおいて T_1 強調, T_2 強調画像とも肝実質全体が低信号を示していることより, ヘモクロマトーシスが疑われ, 確定診断の目的で肝生検を施行した. H.E. 染色 (Fig. 4. a) では, 肝実質細胞, 内皮細胞及びkupffer 細胞の細胞質に褐色顆粒の著明な沈着を認め, Berlin blue (Prussian blue) 染色 (Fig 4. b) により, それがヘモジデリン顆粒であることが確認出来た. しかし, 小葉内の肝細胞壊死や単核球の浸潤は認められなかった. ヘモジデリンの沈着は胃生検でも認められた (Fig. 5). ヘモジデリン顆粒の沈着の原因としては, 貧血改善の為に用いられた鉄剤による続発性ヘモクロマトーシスが最も強く疑われた.

また, 骨髄穿刺では骨髄の低形成, 多量のヘモジデリン顆粒の不均一な沈着が認められたが, 各血球系の異型性などの異常は認められなかった (Fig. 6).

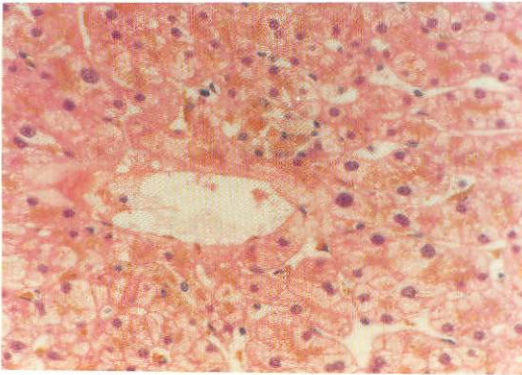
なお, 糖負荷試験では耐糖能異常を示すものの, 明らかな糖尿病の所見は見られず, また, 内分泌

障害や心電図上心筋障害も認められなかった.

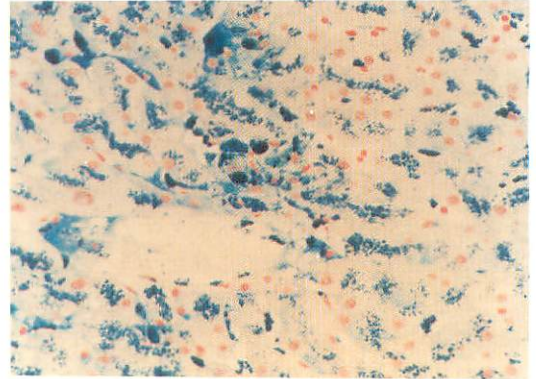
入院後, 肝機能異常に大きな変動は認められなかったが, 鉄排泄促進を目的として, メシル酸デフェロキサミン (Deferoxamine mesylate Desferal[®]) 1000mgを連日筋肉内投与したところ, 血清フェリチン値の改善をみている. 今後とも, 嚴重な経過観察が必要である.

III 考 察

ヘモクロマトーシスは, 肝をはじめ全身の諸臓器の実質細胞及び皮膚に, 鉄が過剰に沈着し, その結果, 肝硬変, 糖尿病, 皮膚の色素沈着, 心筋障害等の臓器障害をきたす病態であり, その原因により, 原発性と続発性の2病型に分類される. 原発性ヘモクロマトーシス (Primary hemochromatosis) は鉄代謝の先天性の異常で, 腸管からの鉄吸収の異常や組織の鉄親和性の増大, 網内系細胞の鉄処理能の欠陥等が原因として考えられるが, その機序は未だ不明である. 他方, 続発性ヘモクロマトーシス (Secondary hemochromatosis) は, 大量の輸血, 鉄剤過剰投与, 大量飲酒者, 無効造血を伴う慢性血液疾患 (鉄芽球性貧血



(a)



(b)

Fig 4. a. Histological findings of the right lobe of the liver show a large amount of brown granules in the parenchymal cells, Kupffer cells and epithelium. But fibrosis, cell necrosis and mononuclear cell infiltration are absent. (H & E, $\times 100$)
 b. The granules can be stained blue. (Berlin blue stain, $\times 100$)

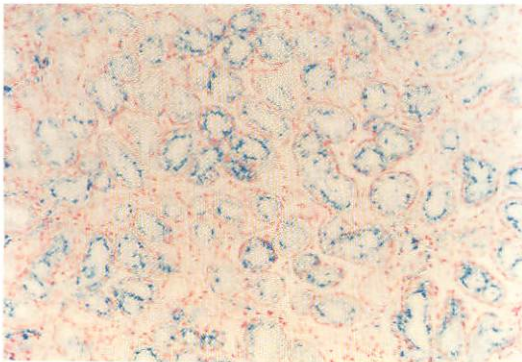


Fig. 5. Histological findings of the glandular epithelium from antrum show large amounts of granules which are stained blue. (Berlin blue stain, $\times 100$)

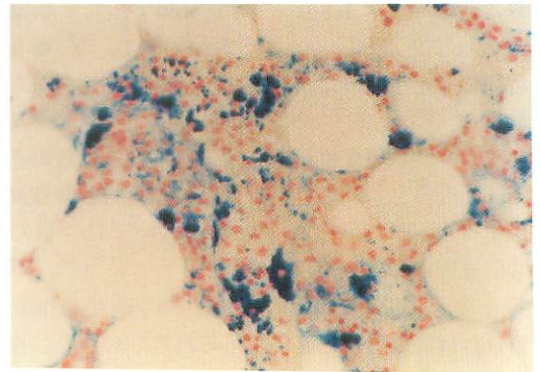


Fig. 6. The bone marrow demonstrates hypoplasia. And there are many iron granules which show various size in the bone marrow. (Berlin blue stain, $\times 200$)

やサラセミア等) にみられ、鉄の供給過多、吸収過剰、利用障害によって臓器障害をおこす病態である。

両者の鑑別には、既往歴や基礎疾患の有無を検討し、HLA タイピング²⁾、更に鉄代謝異常の有無を検索することが必要である。

本例では、鉄剤投与の既往があること、HLA

検索で陰性であること、飲酒歴がなく、更に骨髓像に明らかな無効造血の所見がみられないことより、鉄剤投与による続発性ヘモクロマトーシスと考えられた。肝生検では、ヘモジデリン顆粒の沈着は肝実質細胞のみならず、内皮細胞や Kupffer 細胞にまで及び、中心静脈周囲にも著明な沈着が認められた。一般に、ヘモジデリンの沈着は門脈

域から始まることが知られているが、中心静脈周囲にまで著しい沈着がみられることから、大量の沈着があることが示唆される。しかし、小葉内の肝細胞壊死や単核球の浸潤はほとんど認められなかった。

本例は、肝生検によって確定診断が得られたが、その診断過程においてヘモクロマトーシスに特徴的なMRI所見が認められた。

一般に組織中の水を取り巻く微小環境によって組織のプロトンの緩和時間は影響を受けることが知られている^{3,4,5)}。磁性体であるヘモジデリンが存在するとプロトンに影響を与え、その緩和時間を短縮させる³⁾。鉄過剰症であるヘモクロマトーシスやヘモジデロシスでは、肝組織内にヘモジデリン顆粒が不均一に分布している為、水素原子の緩和時間が著明に短縮する。即ち、 T_1 、 T_2 緩和時間とも短縮する^{3,6,7,8)}。in vitroでも鉄含有量と $1/T_1$ 、 $1/T_2$ が相関することが認められている^{8,9)}。なお、本例でも T_1 、 T_2 緩和時間の測定を試みたが、短縮が著しく測定出来なかった。

また、肝鉄乾燥重量と肝の信号強度とは負の相関関係を示し、鉄含有量が多いほど信号強度は減少する⁷⁾。即ち、 T_2 強調画像においては、肝は低信号域として認められる。

一方、一般に T_1 強調画像は、 T_1 緩和時間が短ければ高信号域として認められる。しかし、進行したヘモクロマトーシスのように、沈着した鉄の量が中等度以上の状態では T_1 緩和時間の短縮が著しい為、SE法にて T_1 強調画像を描出する際、測定時には既に励起した核スピンの平衡状態に戻り、スピンエコーが検出できない状態になっていると考えられ、本例のように実際には無信号域として認められることが多い。また、軽度の鉄沈着を認める場合、Braschら¹⁰⁾は各臓器とも T_1 緩和時間の短縮を示すヘモジデロシスの患者において肝や骨髄は低信号を示すのに対し、沈着量の比較的少ない腎や筋肉は正常より高信号域として認められることを報告している。更にin vitroにおいて溶液中の Fe^{3+} 濃度とMRI像の

信号強度との関係を調べているが、 Fe^{3+} が5 mMに至るまでは信号強度が増加し、それより高濃度になると逆に強度が減少することを認めた。

また、キレート剤投与によって短縮した T_1 値の回復がみられることがラットの組織を用いた実験で証明されており¹¹⁾、更に、ヘモクロマトーシスの患者で瀉血治療後、肝の信号強度の正常化を認めたという報告¹²⁾もある。これらのことを利用すると、再生不良性貧血やサラセミアのような頻回の輸血が不可欠な血液疾患において、肝の進行性の鉄蓄積の程度を非侵襲的に追い、適切な時期にキレート剤を投与したり、治療効果を容易に観察したり出来ると考えられる。

本疾患の画像診断法として、X線CT検査の有用性が唱えられてきた^{13,14)}。これは肝の鉄沈着を知る非侵襲的な検査法であるが、CT値が正常の場合に必ずしも鉄の過剰沈着を除外出来るものではなく¹⁵⁾、またCT値に影響が出る為には肝の鉄含有量が正常の50倍以上であることが必要であるとの報告¹⁶⁾もあり、必ずしも診断能が高いとはいえない。

一方、MRIはCT検査同様、非侵襲的で有害な副作用を伴わない検査法であり¹⁷⁾、更に、空気や骨によるartifactがなく、軟部組織のコントラスト分解能が高く、血流の情報が得られたり、任意の方向の直接断層像が容易に得られることが特徴である。X線CTが各組織のX線透過性の違いを利用して画像として描出しているのに対して、MRIは水素原子核スピンの緩和時間を測定することにより、その環境因子としてヘモジデリンが存在していることを表しているのが特徴である。

このように、今後MRIで臓器の T_1 、 T_2 緩和時間、信号強度を測定することによって、鉄過剰症を診断したり、鉄の沈着の程度を評価し、病態を把握したり、その治療効果を容易に観察したりすることが出来るようになると考えられる。

IV 結 語

診断過程において、MRIが有用であった続発

性へモクロマトーシスの1例について検討した。今後MRIが鉄過剰症の診断や経過観察、治療効果の判定において有用な手段となると考えられた。

稿を終えるに臨み、御協力頂いた東洋医学教室 清藤昌平助手、病理学教室 広瀬真理助手に深謝致します。

Reference

- 1) Steiner R E, Bydder G M : Nuclear Magnetic Resonance in Gastroenterology. Clinics in Gastroenterology 13 : 265~279, 1984.
- 2) Simon M, Bourel M, Genetet B et al : Idiopathic Hemochromatosis. Demonstration of Recessive Transmission and Early Detection by Family HLA Typing. N Engl J Med 297 : 1017~1021, 1977.
- 3) Brasch R C : Methods of Contrast Enhancement for NMR Imaging and Potential Applications. Radiology 147 : 781~788, 1983.
- 4) Floyd R A, Yoshida T, Leigh J S Jr : Changes of Tissue Water Proton Relaxation Rates During Early Phases of Chemical Carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 72 : 56~58, 1975.
- 5) Ling C R, Foster M A : Dab-Induced Changes in NMR Relaxation Times. Water and Iron Content of Rat Tissue. Br J Cancer 42 : 148~152, 1980.
- 6) Bernardino M E, Small W, Goldstein J et al : Multiple NMR T₂ Relaxation Values in Human Liver Tissue. A J R 141 : 1203~1208, 1983.
- 7) Stark D D, Bass N M, Moss A A et al : Nuclear Magnetic Resonance Imaging of Experimentally Induced Liver Disease. Radiology 148 : 743~751, 1983.
- 8) Stark D D, Moseley M E, Bacon B R et al : Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy of Hepatic Iron Overload. Radiology 154 : 137~142, 1985.
- 9) 吉田英夫, 真野 勇, 浅井佐江ら : Hemochromatosis と hemosiderosis 4 症例のMRI 経験. 核医学 22 : 953~954, 1985.
- 10) Brasch R C, Wesbey G E, Gooding C A et al : Magnetic Resonance Imaging of Transfusional Hemosiderosis Complicating Thalassemia Major. Radiology 150 : 767~771, 1984.
- 11) Runge V M, Clanton J A, Smith F W et al : Nuclear Magnetic Resonance of Iron and Copper Disease States. A J R 141 : 943~948, 1983.
- 12) Stark D D, Bradley W G Jr : Hemochromatosis. In : Liver (ed. by Stark D D) Magnetic Resonance Imaging, The C V Mosby Company, St Louis, 1031~1033, 1988.
- 13) Raval B, Wan R, Carey L : The Spectrum of Liver Disease on CT. J Can Assoc Radiol 30 : 211~215, 1979.
- 14) Chapman R W G, William G, Bydder G et al : Computed tomography for determining liver iron content in primary hemochromatosis. Brit Med J 16 : 440~442, 1980.
- 15) 瀧野辰郎, 岡上 武, 太田正治 : ヘモジデロシス, ヘモクロマトーシス, 肝胆膵 10 : 901~907, 1985.
- 16) 尾崎俊彦, 広瀬慎一, 大野隆史ら : び慢性肝疾患—肝沈着症, 肝胆膵 10 : 390~400, 1985.
- 17) Saunders R D, Orr J S : Biologic Effects of NMR. (ed. by Partain C L, James A E, Rollo F D, Price R R.) Nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. Philadelphia, 383~396, 1983.