先天性赤芽球異常症に続発したヘモクロマトーシスにより, ゴナドトロピン単独欠損および血中コルチゾールと 副腎アンドロゲンの分泌解離を呈した一例

九州大学医学部第三内科

岡野 淳一, 柳瀬 敏彦, 高柳 涼一,
三村 和郎, 名和田 新

Isolated Gonadotropin Deficiency and Secretary Discrepancy of Cortisol and Adrenal
Androgen by Hemochromatosis Secondary to Congenital Dyserythropoietic Anemia

Junichi OKANO, Toshihiko YANASE, Ryoichi TAKAYANAGI,
Kazuo MIMURA and Hajime NAWATA

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

A 37-yr-old woman was admitted to our hospital for evaluation of diabetes mellitus, liver cirrhosis and primary amenorrhea. Serological and hematological examinations revealed that she suffered from hemochromatosis secondary to congenital dyserythropoietic anemia (CDA), characterized by ineffective hematopoiesis and erythropoietic dysplasia. Iron deposition was suggested by MRI on the pancreas, liver and pituitary gland. Endocrinological examinations demonstrated that she had isolated gonadotropin deficiency and ovarian failure, resulting in hypogonadotropic hypogonadism. In addition, despite normal responses of serum cortisol and plasma aldosterone to ACTH and furosemide-standing tests, respectively, serum dehydroepiandrosterone (DHEA) responded poorly to ACTH test, suggesting selective damage of zona reticularis in adrenocortical steroidgenesis in association with hemochromatosis.

Keywords: CDA, hemochromatosis, hypogonadism

緒 言

先天性赤芽球異常症 (congenital dyserythropoietic anemia, 以下CDA) は, 赤芽球の形態異常と無効造血および二次性鉄過剰症を特徴とする稀れな疾患である¹⁾。CDAにヘモクロマトーシスを続発し, ゴナドトロピン単独欠損および血中コルチゾールと副腎アンドロゲンの解離を呈した貴重な症例を経験したので, 報告する。

症 例

症例: 37歳, 女性, 未婚。

主訴：全身倦怠感，無月経。

家族歴：父に糖尿病，母に大腸癌，弟に悪性リンパ腫。ヘモクロマトーシスおよびCDAなし。

既往歴：25歳時に虫垂切除術。

現病歴：幼少時より貧血を指摘されており，15歳より10年間の鉄剤静注歴がある。25歳時に肝障害，33歳時に糖尿病を指摘され，34歳時に近医にて肝生検により，肝硬変，ヘモクロマトーシスと診断された。1992年5月，原発性無月経との関連を含め，精査加療のため当科入院となった。

現症（Fig. 1）：身長153cm，体重45.4kg。血圧122/84mmHg。脈拍82／分，整。眼結膜に貧血・黄染なし。胸部にて乳房発育不良，腋毛欠如。循環・呼吸器系に異常なし。腹部にて肝2横指，脾1横指触知す。陰部は発育不良で恥毛を欠如，Tanner stage 1度。皮膚は褐色調。神経学的に異常なし。

Fig. 1. Patient showed mild brown skin appearance. Her breast and genital region were underdeveloped.

入院時検査成績 (Table 1) : 末梢血では大球性貧血を認めた。血液生化学では, ビリルビン, トランスアミナーゼ, LDH, 血清鉄, フェリチンの上昇と不飽和鉄結合能の低下を認めた。空腹時血糖 275mg/dl, HbA_{1c} 9.1% と糖尿病を認めた。その他, ハプトグロビンは低値を示したが, Hb 分画, Vit. B₁₂, 葉酸値は正常であり, Ham test, sugar water test, Coombs テストは全て陰性で, 赤血球膜酵素測定では異常を認めなかった。フェロカイネティクスでは, 無効造血パターンを示した。

Table 1. Laboratory data on admission

(Hematology)		Glu	275mg/dl
WBC	5900/ μ l	HbA _{1c}	9.1%
RBC	244×10^4 / μ l	(Others)	
Hb	11.5g/dl	HbA ₂	3.0%
Ht	29.2%	HbF	0.9%
Ret	23%	Haptoglobin	<10mg/dl
Plt	22.2×10^4 / μ l	Vit. B ₁₂	470pg/ml
(Blood chemistry)		folic acid	3.1ng/ml
TP	7.9g/dl	Ham test	(-)
Alb	4.5g/dl	Sugar water test	(-)
BUN	19mg/dl	Coombs test	
Cr.	0.5mg/dl	direct	(-)
T.Bil.	1.3mg/dl	indirect	(-)
D.Bil.	0.5mg/dl	(Ferrokinetics)	
GOT	61IU/L	PID T1/2	47.5min
GPT	79IU/L	%RCU	25.2%
LDH	531IU/L	(Bone marrow)	
Alp	267IU/L	NCC	24.8×10^4 / μ l
ChE	263IU/L	Mgk	110/ μ l
TTT	4.4KU	M/E ratio	1.03
ZTT	9.2KU	karyotype	46XX
Fe	200 μ g/dl	HLA	
UIBC	19 μ g/dl	A locus	A2, A31
Ferritin	2954.3ng/ml	B locus	B51
		DR locus	DR4, DR9

骨髓所見 (Fig. 2) : 骨髓は正形成で, 骨髓染色体も 46XX の正常女性型を示したが, 赤芽球系細胞に著明な巨赤芽球様変化および多核赤芽球を認め, 電顕では, CDA に特徴的な核膜の離開, 核の湾入像を認めた。内分泌学的検査 (Table 2, Fig. 3) : 下垂体前葉機能検査では, GH, PRL, TSH, ACTH の各負荷試験に対する反応性はどれも正常であったが, LH-RH 負荷に対する LH, FSH の反応は無反応で, ギナドトロピン単独欠損の病態を示した。クロミフェン負荷に対する LH, FSH の反応, hCG, hMG 負荷に対するエストロゲンの反応は, 全て無反応であった。一方, 副腎皮質機能は, 尿中 17-OHCS, 17-KS の内, 尿中 17-KS のみ低値を示し, 血中コルチゾール, アルドステロン (PAC) は正常であったが, 血中 DHEA および DHEA-S は選択的に低値を示した。副腎皮質の予備能検査では, rapid combined test (23時にデキサメサゾン 1mg 内服し, 翌日 9時に ACTH 0.25mg 静注) でコルチゾールの日内変動および ACTH に対する反応性は正常で, フロセミド立位負荷で PAC の反応性は正常であった。

Fig. 2. Histological findings of bone marrow aspiration (May-Giemsa stain $\times 400$). Erythroblasts showed severe megaloblastic change. Multinucleated cells were observed.

Table 2. Endocrinological data

Urine 17-OHCS 9.1mg/day, 17-KS 2.1mg/day, Total Catecholamine 100.3 μ g/day	
DHEA 1.2ng/ml, DHEA-S 174.0ng/ml	
Circadian Rhythm	
Cortisol (μ g/dl)	8:00 12.8, 17:00 5.4, 21:00 3.1
Rapid ACTH test (ACTH 0.25mg iv)	
Cortisol (μ g/dl)	0' 1.0, 30' 21.2, 60' 29.1
Furosemide standing loading test (Furosemide 40mg iv)	
Before	Aldosterone 72pg/ml, Renin 13ng/ml/hour
After 120'	Aldosterone 130pg/ml, Renin 44ng/ml/hour
Clomiphene loading test (100mg/day $\times$ 5 days)	
Before (mU/ml)	LH < 0.5, FSH < 0.5
After (mU/ml)	LH < 0.5, FSH < 0.5
hCG, hMG loading test (hCG 5000U/day, hMG 150IU/day)	
Before (pg/ml)	E1 34.2, E2 < 10, E3 < 10
Day 2 (pg/ml)	E1 33.4, E2 < 10, E3 < 10
Day 3 (pg/ml)	E1 30.5, E2 < 10, E3 < 10
Day 4 (pg/ml)	E1 55.0, E2 < 10, E3 < 10
Glucagon loading test (glucagon 1U iv)	
Δ CPR5' = 0.8ng/ml	
Urine CPR 24.5 μ g/day	
Arginine loading test (10%L-Arginine 300ml div)	
Glucagon (pg/ml)	0' 65, 10' 170, 20' 260, 30' 230, 40' 270, 60' 280, 75' 210, 90' 260, 120' 230
CPR (ng/ml)	0' 1.3, 10' 3.0, 20' 3.8, 30' 4.6, 40' 5.1, 60' 7.2, 75' 7.8, 90' 8.3, 120' 6.9
Desferrioxamine loading test (desferrioxamine 500mg im)	
4.9mg/day

Fig. 3. Basal gonadotropin level was low and unresponsive to intravenous LH-RH administration (100 μg).

Fig. 4. ACTH administration (0.5IU/hour) caused normal response in serum cortisol, but poor response in serum DHEA.

コルチゾールと副腎アンドロゲン（DHEA）の分泌解離を明らかにするため，graded ACTH infusion test²⁾（Fig. 4）を行った。内因性のACTHを抑制するため，検査前日にデキサメサゾン1mgを経口投与し，ACTHを0.05IU（0.5 μ g）／時にて点滴静注開始し，45分毎に投与速度を段階的に上げた。0.5IU（5 μ g）／時未満の刺激に対しては，低刺激のためコルチゾール，DHEA共に反応がみられなかったが，0.5IU（5 μ g）／時において，コルチゾールの反応性とDHEAの反応性との間に解離を認め，網状層に局限した副腎皮質機能の低下が認められた。

一方，デスフェラル負荷により，尿中鉄排泄の有意な増加をみた。

MRI所見（Fig. 5）：T2強調画像にて，下垂体，肝，脾，膵は低信号域を示し，これら臓器への鉄沈着を示唆する所見を認めた。

Fig. 5. MRI showed low density on pituitary, liver, spleen and pancreas, suggesting deposition of hemosiderin on these organs.

肝生検像：門脈域は線維性に拡大し、小葉改築を認めた。また、肝細胞内およびクッパー細胞内にヘモジデリン沈着像を認めた。

骨盤CT所見：両側卵巣、子宮は低ないし無形成であった。

入院後経過：以上の検査成績から、CDAを原疾患とするヘモクロマトーシスに、糖尿病、肝硬変、性腺機能不全症を併発したと考えられた。糖尿病は、インスリンに対する強い抵抗性を示し、CSIIを必要とした。ヘモクロマトーシスに対し、2週に1回、200mlの瀉血を行い、貧血に対してはエリスロポイエチン投与が有効であった。

考 察

CDAは赤芽球の形態異常および無効造血を特徴とし、二次的に鉄過剰症やその合併症をきたす先天性遺伝性疾患であるが、孤発例が約40%存在し³⁾、本症例もこれに属する。CDAは著者らの検索し得た範囲では、本邦で1985年までに15例の報告を認めるに過ぎず、極めて稀れな疾患である。本症は赤芽球の形態異常と赤血球膜の血清学的特徴から、I型からIII型に分類されている¹⁾。

CDAの確定診断には、二次性の赤芽球異常症を除外する必要があるが、本症例では血中vit.B₁₂、葉酸値は正常で、ヘモグロビン分画に異常なく、赤芽球系以外の他の二系統の細胞に異常を認めなかったことなどから、巨赤芽球性貧血、サラセミア、白血病、骨髓異形成症候群を除外し、血液生化学、フェロカイネティクスおよび骨髓所見より、CDAと診断した。抗I、抗i血清に対する凝集反応は確認していないが、形態学的にCDA I型と診断した。

CDAは二次的にヘモクロマトーシスを続発し、糖尿病、肝硬変、心不全、性腺機能不全等の臓器症状を呈することが知られている。本症における糖尿病の成因は主に脾への鉄沈着による二次性のものと考えられるが、本症例では糖尿病の家族歴を認めることから、生来の糖尿病素因や肝硬変に伴う耐糖能異常の関与も考慮する必要がある⁴⁾。

ヘモクロマトーシスにおける性腺機能低下症の集計報告によれば、Edwards⁵⁾らは149例中38%の56例で性腺機能低下を認め、このうち下垂体性は47例で32%と報告している。本邦集計例では奥野ら⁶⁾が106例を集計し、その約16%に性腺機能低下症を認めたと報告しているが、下垂体性あるいは原発性の内訳は明らかでない。

本邦ではヘモクロマトーシスに伴う下垂体性性腺機能低下症の報告は比較的稀であるが、最近MRIの普及に伴い、本症例のように、下垂体への鉄沈着を示唆する所見と共に上記病態と診断される症例が増加しつつある⁷⁾。本症例ではゴナドトロピン単独欠損症の病態を呈したが、下垂体鉄沈着に伴うgonadotrophの選択的な傷害を示唆する所見として大変興味深い。本症例では卵巣の萎縮所見も認めたが、これが卵巣への鉄沈着による直接傷害によるものか、ゴナドトロピンの分泌不全による二次的なものかは不明である。

さらに興味深い事に、本症例では副腎アンドロゲンの分泌不全を認めた。ヘモクロマトーシスに、コルチゾールおよびアルドステロン系の分泌不全を認めた報告例は散見されるが^{8,9)}、副腎アンドロゲンのみが選択的に傷害された報告例は、我々の検索した範囲ではないように思われる。副腎アンドロゲンとコルチゾールの合成に関与する酵素の一つであるチトクロームP450₁₇ α はin vitroの実験で脂質過酸化により、その酵素活性が傷害されることが知られている¹⁰⁾。ヘモクロマトーシスにおいては、副腎に沈着した鉄によるラジカル反応が脂質過酸化反応を惹起し、チトクロームP450₁₇ α が傷害されると推定されるが、本症例ではコルチゾールの分泌は正常で、アンドロゲンの分泌のみが低下していることから、副腎網状層に局限したP450₁₇ α の機能低下が示唆される。

ヘモクロマトーシスによる耐糖能異常は，膵 β 細胞の障害程度にもよるが，改善し得ることが知られている¹⁰⁾。性腺機能不全は，治療を施しても不可逆だとする報告が多いが，中には治療が効を奏した症例も報告されており¹¹⁾，本症例においても，瀉血治療による耐糖能および性腺機能の推移を，今後も見守っていく必要があると思われた。

結 語

CDAを基礎疾患としたヘモクロマトーシスにて性腺機能低下症を呈し，副腎網状層の機能低下症をも認めた一症例を経験したので，若干の考察を加え報告した。

本論文の要旨は，第219回日本内科学会九州地方会にて発表した。

謝辞

本患者を紹介いただきました国立療養所福岡東病院内科，田中正人先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 内田立身，河内康憲，尾崎修治，井垣俊郎：先天性赤芽球異常症．日本臨床 1991; 49: 593—598
- 2) Ohasi M, Kato K, Nawata H, Ibayasi H. Adrenocortical responsiveness to graded ACTH infusions in normal young and elderly human subjects. Gerontology 1986; 32: 43—51
- 3) 山口延男：Congenital Dyserythropoietic Anemia (CDA). Medicina 1988; 25: 2024—2026
- 4) Dymock IW, Cassar J, Pyke DA, Oakley WG, Williams R. Observations on the pathogenesis, complications and treatment of diabetes in 115 cases of haemochromatosis. Am J Med 1972; 52: 203—210
- 5) Edwards CQ, Dadone MM, Skolnick MH, Kushner JP. Hereditary haemochromatosis. Clin Haematol 1982; 11: 411—435
- 6) 奥野裕康，田村耕士，美濃和人，廣原淳子，竹村 滋，澤村隆也，塩崎安子，鮫島美子：下垂体前葉および副腎皮質機能低下症を呈した続発性ヘモクロマトーシスの一例．関西医大誌 1988; 40: 501—508
- 7) 佐々木秀行，南方宏明，平山純二，別所寛人，曾和亮一，西村 進，三家登嘉夫，近藤 溪，南条輝志雄：多彩な内分泌異常を呈しMRIにて下垂体前葉に鉄の沈着を確認できたヘモクロマトーシスの一例．日内分泌会誌 1990; 66: 831
- 8) McNeil LW, McKee Jr LC, Lorber D, Rabin D. The endocrine manifestations of hemochromatosis. Am J Med Sci 1983; 285: 7—13
- 9) Takayanagi R, Kato K, Ibayasi H. Relative inactivation of steroidogenic enzyme activities of in vitro vitamin E-depleted human adrenal microsomes by lipid peroxidation. Endocrinology 1986; 119: 464—469
- 10) 田村信司，河田純男，河野典男，垂井清一郎：ヘモクロマトーシス．日本臨床 1991; 49: 623—628
- 11) Kelly TM, Edwards CQ, Meikle AW, Kushner JP. Hypogonadism in hemochromatosis: reversal with iron depletion. Ann Intern Med 1984; 101: 629—632

(受付日：'93. 6. 4)

(採択日：'93. 9.28)