

報 告

クルクミン含有漢方生薬，鉄含有食品摂取により鉄代謝異常が修飾された
Cronkhite-Canada 症候群の 1 例¹東京女子医科大学総合診療科²東京女子医科大学消化器内視鏡科³東京女子医科大学輸血・細胞プロセッシング科

ミヨシ 三好	ナオミ 直美 ¹	ナカムラ 中村	シンイチ 真一 ²	カンノ 菅野	ヒトシ 仁 ³
サイトウ 齋藤	ノボル 登 ¹	サイトウ 齋藤	ヒロシ 洋 ¹	ノムラ 野村	カオル 馨 ¹

(受理 平成 25 年 9 月 17 日)

Herbal Medication Containing Curcumin and Iron-rich Foods Modify Iron Metabolism in a Patient
with Cronkhite-Canada SyndromeNaomi MIYOSHI¹, Shinichi NAKAMURA², Hitoshi KANNO³,
Noboru SAITO¹, Hiroshi SAITO¹ and Kaoru NOMURA¹¹Department of General Medicine, Tokyo Women's Medical University²Department of Endoscopy, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University³Department of Transfusion Medicine and Cell Processing, Tokyo Women's Medical University

A 66-year-old man visited our hospital with the chief complaints of taste disturbance, altered pigmentation of the hand skin, alopecia, and nail abnormalities. Endoscopic examination revealed polyposis in the stomach and colon, and he was diagnosed with Cronkhite-Canada syndrome (CCS). The patient's hemoglobin level was 15.6 g/dL, serum iron level was 248 µg/dL, and total iron-binding capacity was 274 µg/dL, indicating a high transferrin saturation at 90.5%. In contrast, his serum ferritin level, which is proportional to stored iron levels, was in the low normal range at 34 ng/mL. Since intestinal polyposis inhibits iron absorption in patients with CCS, both serum and stored iron levels would be expected to be low, so these findings were unexpected. A detailed medical interview revealed that he had been taking an herbal medicine called KEIMEI-GASHINSAN for a long time and consumed an iron-rich diet. KEIMEI-GASHINSAN contains curcumin, which is a component of turmeric and a biologically active iron chelator. Ten months after stopping KEIMEI-GASHINSAN intake and moderating dietary iron intake, the patient's serum iron and ferritin levels decreased. Next, glucocorticoids were administered to treat CCS, and the patient's iron deficiency and other symptoms improved.

Key Words: Cronkhite-Canada syndrome, iron metabolism, curcumin, polyposis, anemia

緒 言

Cronkhite-Canada 症候群（以下，CCS）は消化管ポリポーシスに皮膚の色素沈着，爪甲の萎縮・脱落，および脱毛を伴う非遺伝性の非常に稀な疾患である^{1)~3)}。ポリープは胃～大腸に多発し，比較的高率に消化管癌や腺腫の合併がみられる^{4)~7)}。ポリポーシス化した粘膜により吸収障害が生じ，栄養障害の一環として蛋白漏出，鉄欠乏性貧血を認める。我々はこ

の疾患を有する患者が健康志向による漢方生薬内服，食物摂取などにより，特異な鉄代謝を呈したことを経験した。稀な疾患であり，さらにその病態が生薬や食品により修飾された示唆に富む症例であり報告する。

症 例

患者：66 歳男性。

主訴：味覚障害，皮膚の色素沈着，爪甲分離，脱毛。

家族歴：父 食道がん，母 胃がん。

既往歴：特記事項なし。

常用薬：ポラプレジンク（プロマック®），薏苡仁湯（ヨクイニン湯），市販の漢方生薬（恵命我神散®）（10年以上服用）。

現病歴：2ヵ月ほど前から上記主訴を自覚し，近医受診した。亜鉛含有の抗潰瘍薬（ポラプレジンク）の内服開始。味覚障害はやや改善を認めるものの，色素沈着，爪甲分離は改善せず。精査目的に当科紹介受診となった。初診時の身体所見では頭頸部，胸部，腹部に異常所見を認めなかった。手指すべてに爪甲分離，指先・手掌に濃い褐色の色素沈着，また両足にも同様の色素沈着を認めた（Fig. 1）。頭髮は脱毛多く，薄かった。

経過：血液検査（Table 1）では血算に異常なく，TP 6.4g/dL，Alb 4.0g/dL と低蛋白血症を認めず，Hb 15.6g/dL，RBC $491 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，Ht 47.0%，MCV 95.7 fL と貧血も認められなかった。血清鉄 248 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，総鉄結合能 274 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり，トランスフェリン鉄飽和率は 90.5% と高値を呈し，血清鉄量の増加を認めたが，一方貯蔵鉄量を示すフェリチンは 34ng/mL と基準値内でやや低めであり，血清鉄量と解離して

いた（Table 2）。腹部 MRI では肝臓などに鉄の貯留を疑う所見は認められなかった。血清鉄と貯蔵鉄の解離に関して詳しく食生活に関する生活歴を聴取した。すると健康のためにプルーン，海苔，ワカメ，昆布，レバーなど鉄分の多い食事を，具体的な摂取期間は不明であるが，少なくとも数年以上毎日かかすことなく意識して積極的に摂取していることが判明した。先述した食品を極力摂取せず，生薬も中止とするように指示して経過を診た。

3週間後には皮膚の色素沈着が改善。11ヵ月後には Hb 13.6g/dL，Fe 65 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，TIBC 302 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，トランスフェリン鉄飽和率 21.5%，フェリチン 11ng/mL と血清鉄過剰状態は消失し，貯蔵鉄の減少を認めた（Table 2）。

消化管内視鏡検査では胃に発赤調の浮腫状ポリープが散在（多発）する典型的な CCS 所見が認められた（Fig. 2）。盲腸～S 状結腸にも発赤調のポリープが散在していた（Fig. 3）。胃粘膜の病理標本では間質は浮腫状で好酸球を含む炎症細胞の浸潤がみられた（Fig. 4）。S 状結腸粘膜の病理標本では，粘膜固有層には線維化とリンパ球，形質細胞，好酸球浸潤が目立ち，不規則な分岐と拡張が目立つ腺管が疎に分布

Table 1 Blood test results at the first medical examination

CBC		Biochemistry			
WBC	$5,320 \times 10^3/\mu\text{L}$ (4,000–8,600)	TP	6.4 g/dL (6.5–8.2)	LD	163 IU/L (119–229)
RBC	$491 \times 10^4/\mu\text{L}$ (410–530)	ALb	4.0 g/dL (3.8–5.1)	ALP	186 IU/L (115–359)
Hb	15.6 g/dL (14–18)	T-bil	0.6 g/dL (0.1–1.0)	LAP	48 IU/L (34–66)
Ht	47.0 % (39–47)	AST	14 IU/L (13–33)	Γ -GTP	17 IU/L (11–58)
MCV	95.7 fL (82–102)	ALT	13 IU/L (6–30)	CHE	251 IU/L (175–420)
MCH	31.8 pg (28–35)				
MCHC	33.2 % (31–36)				
Plt	$25.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ (15–35)				

Table 2 Transition related to iron metabolism after the herbal medicine discontinuance and dietary instruction

	At the first medical examination	2 months later	6 months later	11 months later
Hb, g/dL	15.6	14.8	14.4	13.6
Ht, %	47.0	43.7	43.4	40.6
MCV, fL	95.7	93.2	96.9	90.2
MCH, pg	31.8	31.6	32.1	30.2
Fe, $\mu\text{g}/\text{dL}$ (60–200)	248	236	111	65
TIBC, $\mu\text{g}/\text{dL}$ (232–428)	274	257	319	302
UIBC, $\mu\text{g}/\text{dL}$ (99–320)	26	21	208	237
Ferritin, ng/mL (30–490)	34	49	21	11
Transferrin saturation % (Fe/TIBC)	90.5	91.8	34.8	21.5

Prednisolone administration was started 12 months later.



Fig. 1 Dystrophic change of the fingernails and cutaneous hyperpigmentation

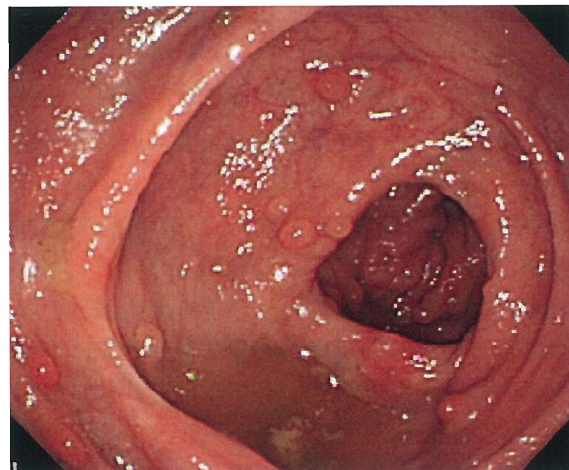


Fig. 3 Colonoscopic examination showing scattered polyps at the descending colon

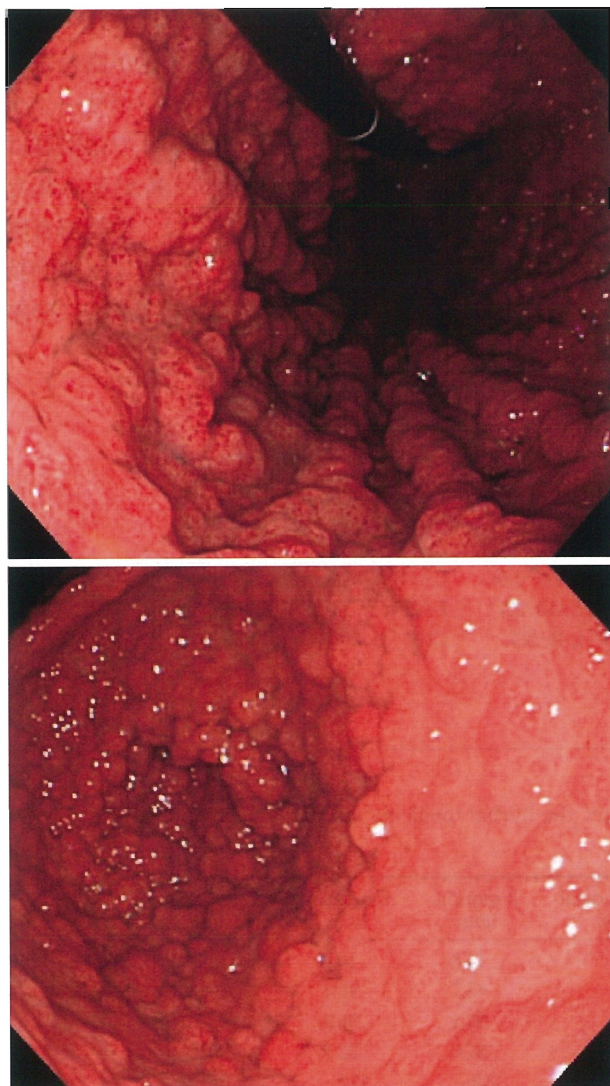


Fig. 2 Red-colored and edematous gastric polyposis upon gastrointestinal endoscopic examination

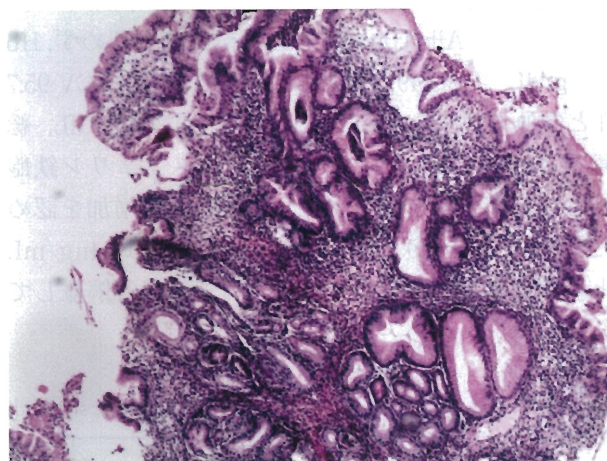


Fig. 4 Pathology of the gastric mucosa. The stroma is loose, edematous, and infiltrated with scattered chronic inflammatory cells including eosinophils.



Fig. 5 Pathology of the mucosa at the sigmoid colon. The lamina propria has marked fibrosis as well as infiltration of lymphocytes, plasma cells, and eosinophils. The ductal tissues are extended and sparsely distributed.

しており、CCSと合致する所見が得られた⁹⁷⁾(Fig.5).

初診時より12ヵ月後にCCSと確定診断し、プレドニゾロン5mgの内服を開始した。その後2.5mgに減量し、2年間継続治療を行った。プレドニゾロンによる内服加療後、胃のポリープは消失し、味覚障害、爪甲分離、皮膚の色素沈着、脱毛等の臨床症状も改善した。

考 察

米国 National Institutes of Health (NIH) にある ORDR (Office of Rare Diseases Research; <http://rarediseases.info.nih.gov/>) には20万人に一人以下の頻度のごく稀な疾患が登録されていて、CCSもそこに含まれている。本症例は味覚障害、爪甲分離、皮膚の色素沈着、脱毛等のCCSに特徴的な症状を有し、消化管内視鏡で胃～大腸にポリープ多発を認め、さらにその病理所見もCCSに合致するものであった。CCSでは鉄の吸収部位である上部小腸もポリポーシス化するため吸収障害により血清鉄量、貯蔵鉄量共に低値となり、鉄欠乏性貧血を呈する。しかしながら本症例では貯蔵鉄を示すフェリチンが低値傾向であるものの血清鉄は過剰状態であるという不思議な鉄代謝を示した。この鉄代謝はCCSのみでは説明ができないものであった。詳細な問診により食事内容から鉄の過剰摂取が疑われた。また10年以上常用していた恵命我神散には主成分としてガジュツがありそのほか昆布とウコンが含まれている(発売元恵命堂ホームページ <http://www.keimeido.co.jp/gashinsan/seibun.html>)。恵命我神散の服用量は1回3g、1日4回内服であった。恵命我神散の成分量は1回量(3g)中にガジュツ末2,500mg、真昆布末100mg、残り400mgの内容は添加物としてウコン、ショウキョウ末、結晶セルロースである(恵命堂Webサイト屋久島ウコン栄養成分表示より <http://www.keimeido.co.jp/ukon/index.html>)。ガジュツ中にはクルクミンは含有されておらず、添加物であるウコンにクルクミンが含まれている。添加物については分量の記述がされていないが、最大で約400mgのウコンが配合されていると想定するとクルクミン含有量は1回量中1.04mg、1日量で4.16mgを摂取していたことになる。体重当たりの摂取量は0.065mg/kgとなる。ガジュツの鉄代謝への影響は不明であるが、ウコンの成分であるクルクミンには鉄のキレート作用があることが報告されている⁹⁾。マウスを用いた実験では2～20g/kgのクルクミンが6ヵ月間投与されている。この動物実験に比べると本症例

の投与量は少ないが、内服期間が10年以上の長期に及んでいる。クルクミンはヘプシジン合成を抑制する。ヘプシジンはDMT1およびフェロポルチンの両方に作用するため、クルクミンの効果には鉄吸収を抑制する負の側面と網内系からの鉄放出を促進させる正の側面がある。subclinicalな鉄欠乏状態のある個体では、クルクミンの投与は組織鉄の枯渇と重篤な鉄欠乏性貧血を惹起することが示されており⁸⁾、鉄吸収の減少と網内系から造血組織(骨髄)への鉄放出によるキレート作用の方が主体であると考えられる。また小腸からの鉄吸収は、①腸管内腔から上皮細胞への取り込み、②上皮細胞から血管への輸送、の二段階で制御されており、①にはDMT1(Divalent Metal Transporter 1)、②にはフェロポルチンが関与している。フェロポルチンは網内系などに蓄積した貯蔵鉄を血中に放出する際の輸送体でもある。DMT1、フェロポルチンは通常肝臓で生成されるヘプシジンによって負の制御を受けている。ヘプシジン濃度は生理的に50～1000nmol/Lの幅で変動するが、200nmol/L程度への上昇では、DMT1のみが抑制され、フェロポルチンの抑制は起こらない⁹⁾。この状態では鉄の吸収が減少しても組織鉄の血中への放出は生じるため、貯蔵鉄が豊富にある状態では血清鉄の低下は起こらないと考えられる。しかし、この症例では初診時からの治療過程でヘプシジン濃度を測定していないため、上記の病態が生じていたかどうかについて、明確なエビデンスはない。CCSにより小腸病変が完成した場合には鉄吸収障害による鉄欠乏性貧血を起こすことは明らかだが、この症例は発症過程で鉄過剰摂取をしていたため、鉄関連の臨床検査データが修飾されていた可能性があると考えられる。また、本例ではクルクミンを摂取していたことによってヘプシジンが抑制され、DMT1・フェロポルチンによる鉄吸収の亢進が生じていた可能性が考えられる。フェリチンに関してはクルクミンのキレート作用により鉄が排出されていたために正常範囲にとどまった可能性が推測された。前述の通り、本来ならばCCSでは鉄吸収障害による鉄欠乏状態が認められるが、本症例では鉄過剰摂取により血清鉄高値を認めている。さらに総蛋白はわずかに低値であるが、アルブミンは保たれていた。臨床症状も色素沈着、味覚障害、脱毛と皮膚症状が主で、消化器症状の訴えは認めなかった。経過中も下痢症状などは目立たなかったことから蛋白漏出・吸収障害の程度が軽度であったため、通常の病態とは異なる鉄

代謝が生じたと考えられる。鉄含有食品制限と生薬内服停止を指示してから血清鉄とフェリチンは次第に低下し、鉄欠乏を呈する CCS 本来の病態に近づくことが確認された。鉄吸収障害を呈する疾患として Celiac 病が鑑別に挙げられるが、本例では Celiac 病患者の 95% 以上が保持する HLA-DQ2/DQ8 を認めず、否定した。

治療法についてはグルココルチコイドの投与が 80% で有効であったとの報告¹⁰⁾があり、本症例でも有効であった。

結 論

CCS は稀な疾患で、消化管ポリポースにより鉄吸収障害を呈する病態である。しかし本症例では鉄欠乏状態は認められなかった。その原因として健康志向により鉄摂取を意識的に多くとり、さらに鉄代謝に影響する漢方生薬を長期に内服していたことが推測された。

文 献

- 1) **Cronkhite LW Jr, Canada WJ**: Generalized gastrointestinal polyposis: an unusual symptom of polyposis, pigmentation, alopecia and enychotrophia. *N Engl J Med* **252**: 1011-1015, 1955
- 2) **Ho V, Banney L, Falhammar H**: Hyperpigmentation, nail dystrophy and alopecia with generalized

intestinal polyposis: Cronkhite-Canada syndrome. *Australas J Dermatol* **49** (4): 223-225, 2008

- 3) **Blonski WC, Furth EE, Kinoshian BP et al**: A case of Cronkhite-Canada syndrome with taste disturbance as a leading complaint. *Digestion* **71**: 201-205, 2005
- 4) 岩男 泰:【大腸の病気のすべて】大腸の病気を治療する 消化管ポリポース. からだの科学 **267**: 87-91, 2010
- 5) 飯室正樹, 松本譽之:【内科疾患の診断基準 病型分類・重症度】消化管 消化管ポリポリポース. 内科 **105** (6): 1049-1052, 2010
- 6) 武藤徹一郎: III. 大腸ポリポースの組織分類 G. Cronkhite-Canada 症候群.「大腸ポリープ・ポリポース—臨床と病理」, pp175-179, 医学書院 (1993)
- 7) 小俣政男, 千葉 勉: III 小腸・大腸 Cronkhite-Canada 症候群.「専門医のための消化器病学」, pp238, 医学書院, 東京 (2005)
- 8) **Jiao Y, Wilkinson J, Di X et al**: Curcumin, a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent, is a biologically active iron chelator. *Blood* **113**: 462-469, 2009
- 9) **Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P et al**: Intestinal DMT1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via proteasome internalization and degradation. *Gastroenterology* **140**: 1261-1271, 2011
- 10) 後藤明彦: Cronkhite-Canada 症候群の検討—とくに本邦報告例 123 例の治療とその予後について—. *Arch Jpn Chir* **57**: 427-433, 1988