

CASE REPORTS 1964 - MEDICINE

症例報告 1964 年 - 臨床

INFANTILE HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS IN FOUR SIBLINGS

同胞 4 名における小児肥大型幽門狭窄症

RONALD E. BURMEISTER, Lt MC, USN; HOWARD B. HAMILTON, M.D.

RETINOPATHY AND KERATOPATHY DUE TO CHLOROQUINE

クロロキンによる網膜症および角膜症

ROBERT J. MILLER, M.D.; JOHN P. PHAIR, M.D.; MASAYUKI KASAHARA, M.D. 笠原政幸

THE FIRST INSTANCE OF HEMOGLOBIN E IN A JAPANESE FAMILY

日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビン E

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進; IWAO IUCHI, M.D. 井内岩夫; HOWARD B. HAMILTON, M.D.



TECHNICAL REPORT SERIES
業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

CASE REPORTS 1964 - MEDICINE

症例報告 1964 年 - 臨床

INFANTILE HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS IN FOUR SIBLINGS

同胞 4 名における小児肥大性幽門狭窄症

RONALD E. BURMEISTER, Lt MC, USN; HOWARD B. HAMILTON, M.D.

in collaboration with 共同研究者

MANUEL J.A. HINDS, Capt MC, USAF; RICHARD E. SLAVIN, M.D.; NANA O KAMATA, M.D. 鎌田七男

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進

RETINOPATHY AND KERATOPATHY DUE TO CHLOROQUINE

クロロキンによる網膜症および角膜症

ROBERT J. MILLER, M.D.; JOHN P. PHAIR, M.D.; MASAYUKI KASAHARA, M.D. 笠原政幸

THE FIRST INSTANCE OF HEMOGLOBIN E IN A JAPANESE FAMILY

日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビン E

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進; IWAO IUCHI, M.D. 井内岩夫; HOWARD B. HAMILTON, M.D.

in collaboration with 共同研究者 KICHIRO AMAMOTO, M.D. 天本吉郎

ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE
with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米 国 学 士 院 - 学 術 会 議 と 厚 生 省 国 立 予 防 衛 生 研 究 所
と の 日 米 共 同 調 査 研 究 機 関

(米国原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による)

Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis in Four Siblings

同胞4名における小児肥大性幽門狭窄症

RONALD E. BURMEISTER, Lt., MC, USA
Marine Corps Air Station Hospital, Iwakuni
米海兵隊空軍岩国基地病院

HOWARD B. HAMILTON, M.D.
Department of Clinical Laboratories, ABCC
ABCC臨床検査部

In collaboration with 共同研究者

MANUEL J. A. HINDS, Capt. MC, USAF
United States Air Force Base Hospital, Tachikawa
米空軍立川基地病院

RICHARD E. SLAVIN, M.D.
Department of Pathology, ABCC; Surgeon, US Public Health Service, Division of
Radiological Health, assigned to ABCC
ABCC病理部; 米公衆衛生局放射線保健部の医師でABCCへ派遣

NANAO KAMATA, M.D. 鎌田 七 男
Department of Medicine, Hiroshima University Research Institute for Nuclear
Medicine and Biology
広島大学原爆放射能医学研究所臨床部

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進
Department of Clinical Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical School
山口県立医科大学臨床病理学教室

Retinopathy and Keratopathy due to Chloroquine

クロロキンによる網膜症および角膜症

ROBERT J. MILLER, M.D.
Department of Medicine, ABCC; Surgeon, US Public Health Service, Division of
Radiological Health, assigned to ABCC
ABCC臨床部; 米公衆衛生局放射線保健部の医師でABCCへ派遣

JOHN P. PHAIR, M.D.
Department of Medicine, ABCC; Surgeon, US Public Health Service, Division of
Radiological Health, assigned to ABCC
ABCC臨床部; 米公衆衛生局放射線保健部の医師でABCCへ派遣

MASAYUKI KASAHARA, M.D. 笠原 政 幸
Department of Medicine, ABCC
ABCC臨床部

The First Incidence of Hemoglobin E in a Japanese Family

日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビンE

SUSUMU SHIBATA, M.D. 柴田 進
Department of Clinical Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical School
山口県立医科大学臨床病理学教室

IWAO IUCHI, M.D. 井内 岩 夫
Department of Clinical Pathology, Yamaguchi Prefectural Medical School
山口県立医科大学臨床病理学教室

HOWARD B. HAMILTON, M.D.
Department of Clinical Laboratories, ABCC
ABCC臨床検査部

In collaboration with 共同研究者

KICHIRO AMAMOTO, M.D. 天本 吉 郎
Department of Medicine, ABCC
ABCC臨床部

CONTENTS 目次

INFANTILE HYPERTROPHIC PYLORIC STENOSIS IN FOUR SIBLINGS 同胞4名における小児肥大性幽門狭窄症

Introduction	緒言.....	1
Case Reports	症例報告.....	2
Laboratory Studies	臨床検査.....	5
Review	検討.....	6
Comment	考察.....	10
Summary	要約.....	12
References	参考文献.....	13

RETINOPATHY AND KERATOPATHY DUE TO CHLOROQUINE クロロキンによる網膜症および角膜症

Introduction	緒言.....	17
Case Reports	症例報告.....	17
Discussion	考察.....	18
References	参考文献.....	20

THE FIRST INSTANCE OF HEMOGLOBIN E IN A JAPANESE FAMILY 日本人家系に見いだされたわが国最初のヘモグロビンE

Introduction	緒言.....	21
Method and Results	方法および結果.....	21
Discussion	考察.....	24
Summary	要約.....	26
References	参考文献.....	26

RETINOPATHY AND KERATOPATHY DUE TO CHLOROQUINE

クロロキンによる網膜症および角膜症

ROBERT J. MILLER, M.D.; JOHN P. PHAIR, M.D.; MASAYUKI KASAHARA, M.D. (笠原政幸)

INTRODUCTION

A number of deleterious side effects have been reported with the use of chloroquine and other antimalarial drugs in the treatment of rheumatoid arthritis and lupus erythematosus. Reported here is a patient who exhibits several of these side effects simultaneously.

CASE REPORT

A 40-year-old farmer was referred to ABCC in July 1961 for treatment of lupus vulgaris. In 1944, he had first noted an erythematous, painless facial eruption which became pruritic on exposure to sunlight, and a diagnosis of tuberculosis of the skin was made. From 1949 to 1956 he received weekly injections of streptomycin with no improvement. He had neither systemic complaints nor sensitivity to cold, and continuation of his farming presented no difficulty. At no time had signs or symptoms of pulmonary tuberculosis been present.

Physical examination revealed a well demarcated, erythematous, elevated rash surrounding depigmented areas of indurated scaling skin. These lesions were confined to the face, ears, and scalp. There was no lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or evidence of joint disease. Pertinent laboratory examinations including lupus erythematosus preparation were within normal limits; biopsy of facial skin showed the typical changes of chronic discoid lupus erythematosus.

From October 1960 to August 1963 he was treated with chloroquine phosphate 250-500 mg daily, and received a total of more than 400 g

緒言

リウマチ様関節炎および紅斑性狼瘡の治療に対して、クロロキンおよび、その他の抗マラリア剤を使用する場合、若干の有害な副作用があることが報告されている。本書では、これらの副作用を同時に併発した患者について報告する。

症例報告

40歳、農夫、1961年7月尋常性狼瘡の治療のためABCCへ紹介された。患者は1944年に初めて顔面に紅斑性、無痛性の発疹を認め、日光にあたると掻痒感をきたした。当時皮膚結核と診断され、1949年から1956年まで、毎週ストレプトマイシンの注射を受けたが、軽快しなかった。ほかに特記すべき訴えもなくまた寒さに対して特に敏感でもなかった。したがって農業を続けるのに支障はなかった。この間肺結核を疑わせる徴候も症状も認められなかった。

全身検査の結果、皮膚に境界のはっきりした、紅斑性の、隆起した皮疹に囲まれた色素脱失の硬結落屑性の病変を認めた。病変は、顔面、耳および頭皮に局限していた。リンパ腺の異常、肝脾肥大または関節の異常は認められなかった。紅斑性狼瘡細胞検査を含む臨床諸検査は正常であった。顔面皮膚の組織検査では慢性円板状紅斑性狼瘡の典型的変化を認めた。

1960年10月から1963年8月まで、燐酸クロロキンを毎日250-500mg投与して治療を行ない、その総投与量

A paper based on this report appeared in: Hiroshima Igaku - J Hiroshima Med Ass 19(4):85-6, 1966

本報告に基づく論文は次の雑誌に発表した：

during this time. The facial lesions markedly improved, but attempts to decrease the chloroquine dose always resulted in exacerbations of the skin lesions.

Ophthalmologic examination was first made in October 1962. At that time he had no ocular complaints and vision was (0.7) 6/9 O.U. There was a faint corneal haze O.U. and marked prominence of the nerves. The fundus was thought to be within normal limits. In January 1963, an additional finding of small shimmering particles was noted in the retina O.U.

In August 1963, the patient complained of mild discomfort in bright light. The cornea was unchanged, but the lens showed iridescent posterior subcapsular changes, and a paramacular depigmented area was present O.D. in addition to focal spasm of the superior temporal artery O.S. Tangent screen fields showed a concentric constriction to 10° with the 1W/1000 test object. Chloroquine therapy was then stopped, and the patient was followed at monthly intervals with no change in the findings with the exception of a decrease in the corneal haze. Field and fundus changes remained static.

At the present the patient has some worsening of the discoid lupus erythematosus, especially when exposed to sunlight. No systemic or arthritic complaints have developed, and the lupus erythematosus cell has not been demonstrated.

DISCUSSION

Although European and American journals contain several exhaustive discussions¹⁻⁵ of the side effects of these drugs, a review of the Japanese literature showed relatively few reports of these changes in the Japanese.^{6,7}

In general the symptoms include temporary blurring of vision, difficulty adjusting to bright lights and glare, and halos around lights. The eye structures most commonly involved are the cornea, lens, and retina.

Corneal deposits are described in the majority of patients.¹ In the early stages, slitlamp biomicroscopy reveals a generalized haze in the superficial corneal layers, while

は 400g 以上に至った。顔面の病変は著しく軽快したが、クロロキン投与量を減ずると悪化した。

1962年10月に初めて眼科検査を実施した。眼科的主訴はなく、視力は両眼で (0.7) % であった。両眼に軽度の角膜混濁があり、神経が著明に認められたが、眼底には異常は見られなかった。1963年1月には、両眼網膜に小さな異常反射を示す部分が認められた。

1963年8月、患者は明るい光線に対して軽度の不快感を訴えた。角膜には変化はなかったが、水晶体には虹色の後囊下変化を認めた。左眼上方側頭動脈の限局性座縮のほかに右眼には黄斑部周囲で、色素の脱失を認めた。ビエルム平面視野計検査では、1W/1000指標に対して 10° の求心性狭窄を示した。そこでクロロキン療法を中止し、1か月の間隔で経過観察を続けたが、角膜混濁は減少したが、他の所見は変化しなかった。視野および眼底の所見は不変であった。

現在、患者は特に日光にあたると、円板状紅斑性狼瘡は若干悪化する。関節炎その他の訴えはなく、紅斑性狼瘡現象は認められない。

考 察

欧米の文献では、これらの薬剤の副作用について詳述されたものが若干見られるが、¹⁻⁵ 日本における報告は比較的少ない。^{6,7}

一般的に症状としては、一時的な視朦、明るい光線や眩光に対する調節障害および光源周囲の暈輪などがある。最も普通に冒される組織は、角膜、水晶体および網膜である。

角膜沈着物は患者の大多数において報告されている。¹ 初期においては、細隙灯生体顕微鏡検査により、角膜表層に全般的混濁を認めるが、後期においては、曲線また

in later stages curvilinear lines or whorl-like patterns are formed. Centrally placed, horizontal pigmented lines similar to Hudson-Stähli lines can also be present. Prominence of the corneal nerves is sometimes noted with decrease in the sensitivity. There is evidence that these changes are reversible on cessation of therapy, and they are not thought to cause serious permanent visual defect.

The lenses in about 33% of these patients have had a posterior subcapsular change consisting of an iridescent sheen, although this change per se does not interfere with visual acuity.

Because of their irreversible nature, the retinal changes induced by antimalarial drugs are the most important and the rate of occurrence, which is related to the duration and dosage of the drug, is thought to be about 3%.² Arteriolar narrowing, abnormal pigmentation and depigmentation of the macula, pallor of the nerve head, and peripheral retinal pigmentation similar to retinitis pigmentosa are the more commonly described retinal changes.^{3,5} Central and pericentral scotomata, as well as generalized field constriction have been reported.⁴ These changes can occur in the absence of symptoms and are felt to be usually irreversible - and may even progress after discontinuation of therapy. Although therapy with NH_4Cl and BAL have been recommended on theoretical grounds,⁸ they have not yet been proven effective in actual practice and no effective treatment is presently known.

The serious ocular complications of long-term therapy with antimalarial drugs necessitate that patients commencing such a regimen have a thorough ophthalmologic examination including biomicroscopy and peripheral fields, after which they should be closely followed at appropriate intervals for signs of ocular damage. The initial examination will reveal if any visual abnormalities, either coincidental or due to the disease, are present and will establish a baseline for further assessment of the patient's vision. Should corneal changes occur, the advantages of withdrawing the drug must be weighed, in each case, against the therapeutic effects that may accrue from continuation of treatment. If visual field restriction or retinal damage is suggested, administration of the drug should be stopped immediately.⁹

は渦巻様の像が形成される。Hudson-Stähli線維と同様の水平着色線が中央部に認められるものもある。さらに、感受性の減少を伴った角膜神経が著明に認められることがある。これらの変化は治療の中止により、元の状態に復することが証明されており、重篤な不可逆的視力障害をもたらすとは考えられていない。

これらの患者の約33%の水晶体には、虹色の光輝が後囊下変化として見られるが、この変化自体は視力を妨害しない。

抗マラリア剤によって誘発される網膜の変化は不可逆性であるので、最も重要である。その発生率は、抗マラリア剤の使用期間および投与量に関係があるが、約3%であるといわれている。² 一般的に認められる網膜変化としては、細動脈狭小化、黄斑部の異常色素沈着および色素脱失、神経頭部の蒼白および色素性網膜炎に類似した末梢網膜色素沈着がある。^{3,5} 中心性および中心周辺の暗点ならびに全般的視野狭窄も報告されている。⁴ これらの変化は無症状のまま起こる場合があり、一般に不可逆性であると考えられている。さらに治療を中止したあとも進行することさえある。理論的には、 NH_4Cl およびBALによる治療が推奨されているけれども、⁸ 実際には、その効果は証明されていない。現在のところ、効果的な治療法は知られていない。

抗マラリア剤による長期の治療には、重篤な眼科的合併症が伴うので、かかる治療を開始するにあたり、患者には、生体顕微鏡検査および末梢視野検査を含む完全な眼科的検査を行ない、その後適当な間隔をおいて、眼の障害の徴候を知るために精密な経過観察を実施すべきである。初診にあたって、視覚異常があれば、それが偶発的なものであっても、またその疾患に起因するものであっても、その異常を発見することができるほか、患者の視力を将来評価するための基本線も確立できる。もし角膜変化が起これば、個々の症例について、抗マラリア剤の中止による利点と、治療の継続によって得られる効果とを比較考慮しなければならない。もし、視界狭窄または網膜障害が示唆されるならば、抗マラリア剤の投与は直ちに中止しなければならない。⁹

REFERENCES

参考文献

1. HENKIND P, ROTHFIELD NE: Ocular abnormalities in patients treated with synthetic antimalarial drugs. New Eng J Med 269:433-9, 1963
(合成抗マラリア剤治療を施した患者における眼の異常)
2. HOBBS HE, EADIE SP, SOMERVILLE F: Ocular lesions after treatment with chloroquine. Brit J Ophthal 45:284-97, 1961
(クロロキン治療後の眼病変)
3. MAYER W: Chloroquine retinopathy. Amer J Ophthal 53:769-74, 1962
(クロロキン網膜疾患)
4. OKUN E, GOURAS P, et al: Chloroquine retinopathy: Report of eight cases with ERG and dark adaptation findings. Arch Ophthal 69:59-71, 1963
(クロロキン網膜疾患. 8例の網膜電図と暗順応所見)
5. SMITH JL: Chloroquine macular degeneration. Arch Ophthal 68:186-90, 1962
(クロロキン斑状変性)
6. 中野 彌: Chloroquine retinopathy の1例について. 眼科臨床医報1757: 516, 1963
(NAKANO K: Chloroquine retinopathy: A case report. Ganka Rinsho Iho-Pract Ophthal)
7. 大木寿子: クロロキン使用によって起ったと思われる眼症状について. 臨床眼科17: 287-94, 1963
(OOKI T: On ocular symptom seemingly produced by administration of chloroquine. Rinsho Ganka-Jap J Clin Ophthal)
8. RUBIN M, BERNSTEIN HN, ZVAIFLER NJ: Pharmacology of chloroquine. Arch Ophthal 70: 474-81, 1963
(クロロキンの薬理)
9. Physicians' Desk Reference. 18th Ed, Ordell, N.J., Medical Economics, 1964. p 1005
(医師のための執務参考書)