type I の 1 症例

大阪大学医学部第二内科

平岡 諦[◇] 近江 伸和 首藤 弘史 谷口 信博
 金山 良男 河野 典夫 倉田 義之 米沢 毅
 木谷 照夫 垂井清一郎

REPORT OF A CASE WITH CONGENITAL DYSERYTHROPOIETIC ANEMIA TYPE I

Akira HIRAOKA, MD, Nobukazu OHMI, MD, Hiroshi SUDO, MD, Nobuhiro TANIGUCHI, MD,
 Yoshio KANAYAMA, MD, Norio KOHNO, MD, Yoshiyuki KURATA, MD,
 Takeshi YONEZAWA, MD, Teruo KITANI, MD and Seiichiro TARUI, MD,
 The Second Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School

概要 無効造血と赤芽球形態異常を特徴とする先天性貧血はcongenital dyserythropoietic anemia (CDA) と呼ばれ、形態的特徴より通常type I, II, IIIに区別されているが、世界的にも極めてまれな疾患である。CDA type I の1例を経験したので報告する。症例は27才、女性で薬剤師。両親は6親等にあたる血族結婚であるが、他に家族歴に異常を認めない。たまたま急性肝炎を発症し当科に入院した。肝炎治癒後も貧血（赤血球246万/cmm）、軽度の間接ビリルビン高値（2.7mg/dl）が続いた。肝炎治癒後の現症では肝1横指、脾わずかに触知、両第4趾短趾症の他著変なし。末梢血液像では奇型赤血球、大小不同が顕著で網状赤血球の軽度増加をみたが、白血球、血小板には異常なかつた。骨髓では著明な赤芽球過形成がみられ、CDA type I に特徴的なinternuclear chromatin bridgeを赤芽球の2.5%に認めた。電顕にても赤芽球核の“spongy appearance”等の特徴的形態を示した。赤血球寿命の短縮は軽度で、鉄動態では著明な無効造血を示した。Ham test陰性、赤血球解糖系酵素、ヘモグロビンに異常はみられなかつた。本症の遺伝形式は常染色体劣性とされているが、本例もこれに矛盾しない。本例で短趾症がみられたが、検索し得たCDA type I, 27例中4例に合指症、1例に短指症がみられ、Fanconi貧血やDiamond Blackfan症候群と同様に、このような骨格異常の合併は本症の特徴の一つと考えられる。

I. 緒 言

1968年HeimpelとWendt¹⁾によつて無効造血と赤芽球形態異常を示す先天性貧血に対し、congenital dyserythropoietic anemia (以下CDAと略)の名称が与えられ、赤芽球形態異常の特徴により通常type I, II, IIIの3型に分類されている。type IIは末梢赤血球膜にも異常がみられ、別名

HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity with positive acid-serum test) とも呼ばれている²⁾。その他にtype I, II, IIIに合致しないCDAの数例が報告されているが^{3)~5)}、いずれもその病因については不明である。これらCDAは世界的にも極めてまれで、最も多いtype IIで80数例、type I, IIIでは20数例の報告があるにすぎない。著者らは最近CDA type I の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

〔昭和54年9月1日 第99回近畿地方会推薦〕

II. 症 例

患者： 27才，女，薬剤師。

主訴： 黄疸，貧血。

家族歴： 特記すべきものなし。ただし両親は6親等にあたる血族結婚である。

既往歴： 特記すべきものなし。

現病歴： 生来体格小で顔色不良。運動能では特に長距離走を苦手とした。22才時某院にて黄疸，貧血の精査を受け，primary shunt hyperbilirubinemiaの診断を受けた。昭和54年4月感冒様症状に続き，食欲不振，全身倦怠，黄疸増強し，4月24日に当科に入院した。肝機能検査でGOT，GPT，alk-P-ase， γ -GTP，黄疸指数の高値がみられ，急性肝炎と診断した。約2カ月の経過で肝炎は治癒したが，肝炎治癒後も間接ビリルビンの高値が続き，また入院時みられた貧血，末梢赤血球の形態異常も引き続きみられprimary shunt hyperbilirubinemiaの診断に疑いを持ち，以下の検索を行なった。以下に述べる所見はいずれも肝炎治癒後のものである。

現症： 身長151cm，体重46kg。脈拍87/分，整。血圧114/78mmHg。眼球結膜軽度黄疸を認め，睑結膜貧血様。頸部リンパ節触れず。甲状腺腫I°。胸部異常なし。腹部では肝1横指触知し弾性硬，表面平滑で圧痛なし。脾を肋弓下にわずかに触知する。腎触れず。神経学的異常所見なし。

写真1. 両足第4趾の短趾症

表1. 一般検査成績

Urinalysis		GOT	30 U.
prot	(-)	GPT	20
sugar	(-)	Al. Pase	6.2
urob	(#)	γ -GTP	16
bil	(-)	ICG	4% (15')
ESR	18 mm (1')	CoR	Rs
Serum chemistry		Bilirubin	
Na	140 mEq/l	total	3.3 mg/dl
K	4.4	direct	0.6
Cl	103	indirect	2.7
Ca	4.4	Serological test	
Pi	4.6 mg/dl	CRP	(-)
BUN	10.1	RA	(-)
Uric Acid	5.4	HBs Ag (-)	HBe (-)
Creatinine	0.5	Ab (-)	HBc (-)
FBS	108	Coombs test	
Cholesterol	74	direct	(-)
Triglyceride	106	indirect	(-)
β -lipoprotein	145	PPD	(+)
Fe	189 μ g/dl	Serum Ig	
UIBC	81	IgG	1282 mg/dl
Liver function test		IgA	233
T.P	6.5 g/dl	IgM	211
Alb.	68.2%	Thyroid test (-)	
α_1 gl.	3.8	Microsome test $\times 320$	
α_2	6.3	Thyroid function	
β	4.4	T ₃	148 μ g/dl
γ	17.2	T ₄	8.2
		TSH	6.9 μ U/ml

両足第4趾に短趾症を認める(写真1)。

検査所見： 一般検査(表1)では尿ウロビリノーゲンの増加，血沈軽度亢進を示す。血液化学的検査では電解質，尿素窒素，尿酸等に異常なし。コレステロールは74mg/dlと著明な低値を示し， β -lipoproteinの低値がみられた。血清鉄値の上昇，UIBCの低下をみる。肝機能検査では膠質反応に軽度の異常をみる。他はGOT，GPT，alk-P-ase， γ -GTP，ICG排泄も正常であつたが，間接ビリルビン値は2.7mg/dlと高値が続いている。胸部X線像，心電図に異常なく，内分泌学的，血清学的検査にも著変を認めない。

血液学的検査(表2)では赤血球数 $246 \times 10^4/\text{cmm}$ ，血色素8.1g/dl，Ht 25.1%とやや大球性の正色素性貧血があり，赤血球形態は大小不同，奇型赤血球が顕著で，anisochromia，塩基性斑点も認められた(写真2)。網状赤血球は17~53%と軽度の増加がみられた。白血球数，およびその分類，血小板数は正常であつた。他の止血検査にも

表 2. 血液学的検査成績

Peripheral blood		Internuclear chromatin bridge 2.5 %
RBC	246 × 10 ⁴ /cmm	Multinuclear erythroblast 9.7 %
Hb	8.1 g/dl	
Ht	25.1 %	
Reticulocyte	17~53 %	
WBC	4,000/cmm	
N. band	3 %	
seg.	55	
Eos.	3	
Bas.	1	
Mon.	1	
Ly.	37	
Platelet	17.4 × 10 ⁴ /cmm	
PTT	23 *	
Prothrombin time	67 %	
Fibrinogen	232 mg/dl	
Bone marrow		Other laboratory test
NCC	57.7 × 10 ⁴ /cmm	LDH 1771 W.U.
M/E	0.1	LDH-1 50.5 %
N. Myeloblast	0.6	-2 38.4
Promyelocyte	0	-3 9.3
myelocyte	2.2	-4 1.4
metamyelocyte	1.4	-5 0.5
band	1.6	
seg.	0.6	
Eos.	1.2	Serum Vit. B ₁₂ 948 pg/ml
Bas.	0	(200~1,000)
Mon.	0.4	Folic acid 2.5 ng/ml
Ly.	4.8	(3~8)
Plasma	0.4	
Reticulum	0	
Proerythroblast	2.6	Osmotic fragility test 0.50~0.26 %
Macroblast		(0.43~0.33)
basophilic	10.4	Sugar water test (-)
polychromatic	12.8	Ham test (with 4 normal sera) (-)
orthochromatic	1.0	RBC glycolytic enzyme activity and intermediates normal
Normoblast		Hb A ₂ 2.5 % (2~3)
basophilic	7.8	F 0.22 % (0.24~0.75)
polychromatic	48.0	Electrophoresis(starch-gel, cellulose-acetate) normal pattern
orthochromatic	4.2	RBC life span (T _{1/2}) 21 days
		Ferrokinetics
		PIDT _{1/2} 17 min
		%RCU 13.3 %
		Body surface counting

写真 2. 末梢血塗抹標本：大小不同，奇型赤血球が顕著でanisochromia, 塩基性斑点も認める。

写真 3. 骨髓塗抹標本：a) ギムザ染色，赤芽球過形成，巨赤芽球様の変化の他，internuclear chromatin bridge (矢印)，二核やダルマ型の核を有する赤芽球を認める。b) Feulgen反応，internuclear chromatin bridgeが本反応陽性であることを示す。

著変を認めない。骨髓像では有核細胞数 $57.7 \times 10^4/\text{cmm}$ ，M/E比0.1と著明なerythroid hyperplasiaがみられ，赤芽球核クロマチンの凝集は巨赤芽球様の変化を示したが，悪性貧血等にみられる巨赤芽球よりは個々のクロマチン凝集は粗大で不分明である。赤芽球の9.7%に多核（主に2核）赤芽球を認め，また核分離異常と思われるダルマ型あるいはピーナツ型をした核も散見される。CDA type Iに特徴的なinternuclear chromatin bridgeを2.5%に認めた（写真 3a）。これにFeulgen反応を行なうとchromatin bridgeが本反応陽性であることがわかる（写真 3b）。鉄染色ではsideroblastを28%に認めたが，sideroblastic anemiaにみられるringed sideroblastは認められず，細胞質内に散在性に反応陽性顆粒がみられた。PAS反応は陰性であった。その他の血液学的特殊検査では血清LDHは高値で，isozymeではLDH-1が50%以上を占め，血清ビタミンB₁₂は正常，葉酸はやや低値を示した。赤血球浸透圧抵抗幅の増大がみられたが，sugar water test，Ham test陰性で，赤血球解糖系酵素ならびに中間体濃度，Hb A₂，Fの含量および電気泳動移動度，SDS-PAGEによる赤血球膜蛋白に異常はみられなかった。赤血球寿命（⁵¹Cr）T_{1/2}は21日と短縮は軽度で，鉄動態ではPID T_{1/2}，17分，%RCU 13.3%と著明な無効造血を示

写真4. 赤芽球電顕像： a) 核は特徴的な“spongy appearance”を示し，核内に細胞質内小器官を認める．時にこの様なダルマ型や2核もみられる．細胞質にはポリゾームが少なく，autophagosomeやミエリン構造を認める．b) 著明な核膜の陥入を示す．

じ，体表計測でも無効造血のパターンを示した．

赤芽球電顕形態（写真4）：これまでの報告にみられると同様に，前赤芽球など幼若赤芽球には著変なく，形態異常は主として多染赤芽球以後の成熟赤芽球にみられた．最も特徴的なことは核異常で，巨赤芽球にみられる核構造とは全く異なり，クロマチンは地図状に著明に凝集し，ヘテロクロマチンとその他の部分が明瞭に分かれた形をとる．その凝集部内が斑紋状に抜け，また核内にしばしば細胞質内小器官を認める．これは写真4bに示す様に，核膜の著明な陥入によると考えられる．これまでの文献では，核膜孔の異常開大による細胞質の核内侵入が考えられているが，透過型電顕のみではこれを明確にはとらえがたく，freeze-etching法等による検索が必要と考えられる．時には写真4aの様にダルマ型や，2核の赤芽球も認められる．細胞質内には一般にポリゾームが少なく，しばしばautophagosomeやミエリン構造を

みる．微小管やミトコンドリア内鉄顆粒もしばしばみられる．

以上著明な無効造血と特有の赤芽球形態異常より，本症例をCDA type Iと診断した．

家系調査：両親は6親等の関係にあたる血族結婚である．両親，兄妹，および他の3名の血縁者について検血および血清脂質検査を行なつたが，貧血，赤血球形態異常，低コレステロール血症を示すものはみられなかつた．

III. 考 案

本例は急性肝炎でたまたま入院したが，肝炎治療後も，黄疸，貧血，赤血球形態異常がみられ，その後の検索によりCDA type Iと診断された症例である．

1959年Israelsらは，無効造血によつて生じる高ビリルビン血症をshunt hyperbilirubinemiaと呼び，サラセミアや悪性貧血など起因疾患の明らかなものをsecondary，原因不明のものをprimaryと

区別した⁹⁾。primary shunt hyperbilirubinemiaでは時にspherocytosisを示す他は、赤血球、赤芽球に形態異常を認めないものとされている。本症例は以前にprimary shunt hyperbilirubinemiaと診断されているが、これには当たらない。

CDAは赤芽球形態異常の特徴により通常3型に区別されているが、電顕形態学的にも特有の構造が示されている^{7)~9)}。CDA 3型の遺伝形式は、type I, IIでは常染色体劣性、type IIIでは常染色体優性遺伝と考えられている⁹⁾。本症例については調べ得た家系調査では、他の血縁者に異常がみられず遺伝関係は不明であるが、本症例が女性であり、両親が血族結婚であることを考えると常染色体劣性遺伝として矛盾しない。

文献的に検索し得たCDA type Iは27症例であるが^{10)~14)}、この内4例に合指症¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾、1例に短指症¹¹⁾が記載されている。本例にも両足第4趾に短趾症がみられ、このような骨格異常は、やはり先天性の貧血症であるFanconi貧血や、Diamond Blackfan症候群と同様に、CDA type Iの特徴の一つと考えられる。

本症では血清コレステロールの著明な低値がみられたが、これは急性肝炎発症前にも確かめられている。一般に貧血に伴って、貧血の原因に関係なく血清コレステロール値は低値を示し、貧血の回復につれ正常化するとされているが、その原因についてはほとんど分かっていない¹⁷⁾。CDA type I, 27例中血清コレステロール値の記載のある5例では¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾、いずれも低値の傾向にあり、内2例では本例と同様に著明な低値を示している。このコレステロール低値は、上記の様な一般的な貧血に伴う現象なのか、CDA type Iの病因と関連した成績なのか不明である。本例の両親、兄妹には低コレステロール血症を認めていない。

本邦におけるCDAの報告例をみると、小坂らの報告例¹⁸⁾、および大景らの学会報告例¹⁹⁾は、赤血球膜異常や電顕形態学的検索はなされていないが、光顕形態および遺伝形式よりCDA type IIに属するものと考えられる。一方CDA type Iについて

は中下らの学会報告例²⁰⁾がみられるが形態学的に、また葉酸の治療効果などより疑問のある症例である。典型的なCDA type Iの本邦例は最近報告された栗林ら¹⁴⁾の姉弟例があるにすぎない。

IV. 結 語

Congenital dyserythropoietic anemia type Iの1例を報告した。本症は世界的にも希な疾患で、本邦姉弟例を含め27例の報告をみるにすぎない。本例に両足第4趾の短趾症をみたが、27例中4例に合指症、1例に短指症の合併が報告されており、このような骨格異常の合併は本症の特徴の一つと考えられる。

謝辞 ヘモグロビンの検索をしていただいた大阪大学第三内科 藤田富雄先生、赤血球膜蛋白の検索をしていただいた大阪大学栄養学教室 河本良平先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Heimpel H and Wendt F: Congenital dyserythropoietic anemia karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. *Helv Med Acta* 34: 103, 1968.
- 2) Crookston JH, et al: Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum test: a type of congenital dyserythropoietic anemia. *Brit J Haemat* 17: 11, 1969.
- 3) Miller DR: Erythropoiesis and hypoplastic anemia. Miller DR, et al, ed. *Smith's Blood Diseases of Infancy and Childhood*, Mosby, StLouis, 1978, p 212.
- 4) Benjamin JT, et al: Congenital dyserythropoietic anemia-type IV. *J Pediat* 87: 210, 1975.
- 5) Weatherly TL, et al: Congenital dyserythropoietic anemia (CDA) with increased red cell lipids. *Amer J Med* 57: 912, 1974.
- 6) Israels LG and Zipursky A: Primary shunt hyperbilirubinemia. *Nature (Lond)* 193: 73, 1962.
- 7) Heimpel H, et al: Electron and light microscopic study of the erythroblasts of patients with congenital dyserythropoietic anemia. *Blood* 37: 299, 1971.
- 8) Lewis SM, et al: Clinical and ultrastructural aspects of congenital dyserythropoietic anemia type I. *Brit J Haemat* 23: 113, 1972.

- 9) Breton-Gorius PJ, et al: Anomalies ultrastructurales des érythroblastes et des érythrocytes dans six cas de dysérythropoïese congénitale. *Nouv Rev Fr d'Hémat* 13: 23, 1973.
- 10) Heimpel H: Congenital dyserythropoietic anemia type I: clinical and experimental aspects. CIBA Foundation Symposium 37 Congenital Disorders of Erythropoiesis, Elsevier/Excerpta Medica/North - Holland, Amsterdam, Oxford, New York, 1976, p135.
- 11) Holmberg L, et al: Type I congenital dyserythropoietic anemia with myelopoietic abnormalities and hand malformations. *Scand J Haematol* 21: 72, 1978.
- 12) Jean R, et al: Anémie dyserythropoietique congénitale, type I. *Arch Franç Péd* 32: 337, 1975.
- 13) Lay HN, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type I in two brothers presenting with neonatal jaundice. *Arch Dis Child* 53: 753, 1978.
- 14) Kuribayashi T, et al: Congenital dyserythropoietic anemia type I: report of a pair of siblings in Japan. *Blut* 39: 201, 1979.
- 15) Heimpel H, et al: Kongenitale dyserythropoietische anämie. *Arch Klin Med* 215: 174, 1968.
- 16) Clauvel JP, et al: Dysérythropoïese congénitale (étude de 6 observations). *Nouv Rev Fr Hématol* 12: 653, 1972.
- 17) Westerman MP, et al: Hypcholesterolemia and anemia. *Brit J Haemat* 31: 87, 1975.
- 18) 小坂 晋, 他: 家族性赤芽球核異常. *日血会誌* 21: 80, 1958.
- 19) 大景 収, 他: 赤芽球核異常症の一例. *日血会誌 (会)* 33: 123, 1970.
- 20) 中下誠郎, 他: Congenital dyserythropoietic anemia と思われる 1 例. *臨床血液 (会)* 16: 88, 1975.