鉄芽球性貧血様のrefractory anemiaを伴った 本態性成人型Fanconi症候群の1例

東京都養育院付属病院内科

村井 善郎◇ 池淵 研二 深山 牧子
三輪 哲義 白木 正孝 森 真由美

群馬大学医学部付属病院草津分院

白倉 卓夫

A CASE OF PRIMARY ADULT FANCONI SYNDROME WITH REFRACTORY ANEMIA CLOSELY RELATED TO SIDEROBLASTIC ANEMIA

Yoshiro MURAI, MD, Kenji IKEBUCHI, MD, Makiko FUKAYAMA, MD
Akiyoshi MIWA, MD, Masataka SIRAKI, MD
and Mayumi MORI, MD

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
Takuo SHIRAKURA, MD

Department of Internal Medicine, Kusatsu Branchi Hospital, University of Gumma

概要 Fanconi症候群にsideroblastic anemia様のrefractory anemiaを合併した症例を報告し、考察を加えた。症例は92才、女性、Cd汚染地区での居住歴なし、1972年動悸、息切れ、貧血、腰痛があつた。1976年11月貧血の精査のため当院入院。肝脾腫なし。入院時検査所見で代謝性アシドーシスを認めた。NH₄Cl負荷試験で尿酸性化能の障害があり、遠位尿細管障害の存在が考えられた。腎性糖尿、低磷血症、高磷尿症に加え、汎アミノ酸尿および骨X線像での骨萎縮像などの成績より、Fanconi症候群と診断された。骨髓腫および後天的にFanconi症候群を来すとされる要因は認めなかつた。活性型ビタミンDに反応し、腰痛、腎性糖尿、低磷血症の改善を認めたが、1981年4月うつ血性心不全に血管内凝固症候群を併発し死亡した。剖検では両側腎とも著明に萎縮し、組織学的には細動脈硬化像によるnephronの荒廃に加え、間質性腎炎像を強く認めた。骨は典型的ではないが、osteoporosis-likeな変化があつた。本症例は低色素性、小球性貧血を合併していた。骨髓では赤芽球過形成（環状担鉄芽球（-））に加えて、無効造血の存在、骨髓赤芽球のALA合成酵素低値、ヘモグロビン異常を認めるなどの成績より、refractory anemiaと診断された。Fanconi症候群と、refractory anemiaが合併したことは、両疾患の悪性腫瘍との関係を考慮すると、両者の病態を検討する際、示唆にとむ点と思われた。

I. 緒 言

種々の原因で近位尿細管における再吸収障害がおこり、アミノ酸尿、リン酸尿、糖尿を呈し、く

る病、骨軟化症や発育障害をきたすFanconi症候群（以下FC症候群と略）は、1924年Lignac¹⁾により第1例が報告された。その後Fanconi²⁾³⁾、de Toni⁴⁾、Debré⁵⁾によつて本症の病理学的本質が詳細に検討されたため、本症候群はde Toni-Debré-

〔昭和58年7月11日受稿〕

Fanconi症候群と別称されている。

成人型FC症候群は1930年Milkman⁶⁾により初めて報告され、その後多くの報告があるが、骨髄腫などの二次性FC症候群を除いた特発性FC症候群はまれな疾患とされている。我々はいわゆる特発性成人型FC症候群にrefractory anemiaを合併した興味ある1剖検例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者 92才、主婦。

主訴： 全身倦怠感、息切れ、腰痛。

家族歴： 特になし。

既往歴： 特になし。Tetracyclineを投与されたことはなく、鉛、カドミウムに汚染された地域に居住したこともない。

現病歴： 1972年以前、糖尿病と指摘されたことがあつたが、精査の結果、異常なしと言われた。1972年動悸、息切れ出現、歩行不能となり、貧血症と診断され某院入院、計約1400mlの輸血を受けた。退院後腰痛が出現した。1974年11月養育院入寮。入寮時健診で代謝性アシドーシスが認められた。1975年6月貧血が進行したため鉄剤を投与されたが、改善せず、1000mlの輸血を受けたのち、1975年11月当院に入院した。

図1. Ammonium chloride loading test (method of Wrong & Davis)

表1. Laboratory findings on admission

<p>1) Urinalysis</p> <p>Protein (+)</p> <p>Glucose (+)</p> <p>pH 6</p> <p>2) Fecal Occult Blood (-)</p> <p>3) Blood Chemistry</p> <p>TP 7.5g/dl</p> <p>FBS 83mg/dl</p> <p>GTT not DM Pattern</p> <p>Transaminase WNL</p> <p>LDH 46 IU</p> <p>AIP 77 IU</p> <p>BUN 40.1mg/dl</p> <p>Cr 3.4mg/dl</p> <p>Na 144mEq/l</p> <p>K 4.7mEq/l</p> <p>Cl 115mEq/l</p> <p>Ca 4.2mEq/l</p> <p>P 2.5mg/dl</p>	<p>4) Urine Chemistry</p> <p>Na 96.2mEq/day</p> <p>K 2.7mEq/day</p> <p>Cl 86.4mEq/day</p> <p>Ca 2.43mEq/day</p> <p>P 0.16g/day</p> <p>5) Bone Scan(^{99m}Tc)</p> <p>abnormal Accumulation in the Ribs and Vertebrae</p> <p>6) Serological</p> <p>ANF (-)</p> <p>Microsome Test 1:640²</p> <p>Thyroid Test 1:20²</p> <p>IgG 1950mg/dl</p> <p>IgA 133mg/dl</p> <p>IgM 80mg/dl</p> <p>Immunoelectrophoresis of Serum } M-Protein(-)</p> <p>Urine }</p>	<p>7) Renal Function</p> <p>PSP 15min. 6%</p> <p>Total 20.5%</p> <p>Fishberg 1.012-1.013-1.014</p> <p>RPF 8.1ml/min</p> <p>RBF 10.8ml/min</p> <p>GFR 43 ml/min</p> <p>FF 5.3ml/min</p> <p>β_2 Microglobulin of Urine 43500$\mu\text{g/l}$</p> <p>8) Blood Gas Analysis</p> <p>PO_2 68.4mmHg</p> <p>PCO_2 39.8mmHg</p> <p>PH 7.29</p> <p>HCO_3^- 18.8mEq/l</p> <p>BE -7.3mEq/l</p>
---	---	---

入院時現症： 意識清，脈拍64/分整，血圧130/60，浮腫（－），眼瞼結膜 貧血（＋），亀背（＋），心尖部に駆出性雑音（＋），Levine 1 度，腹部 肝脾腫（－），左下腹部に圧痛（＋）。

入院時検査所見： 上部，下部消化管の検索では特に異常所見を認めず，便潜血も陰性で貧血の原因として消化管出血は否定された，著明な代謝性アシドーシスとともに，血清Cl高値，血清Pの低値が認められた（表1），NH₄Cl負荷試験を施行したところ（図1），正常では5.8以下に低下する尿中pHが，本症例では6.8以下に低下せず，遠位尿細管障害の存在が考えられた，重曹負荷試験は投与後数日で浮腫が著明となり中止を余儀なくされたが，PSP排泄試験は15分値 6%，合計で20.5%と著明に低下しており，尿中 β_2 microglobulinの著増と併わせて近位尿細管障害も存在すると考えられた，腎性糖尿，尿中P高値に加え，ion exchange chromatographyによる尿中アミノ酸分析では（図2），glycine, alanine, tyrosine, PAIBA, leucine, isoleucine, citrulline, hydroxyproline, arginineなどの多種アミノ酸値が高値を示した，高令のため骨生検は施行しなかつたが，骨X線像

では偽骨折は明らかでないものの，骨萎縮像が著明であつた，以上の成績より本症例は尿管管性アシドーシスを伴うFC症候群と診断された。

血液学的成績： 表2は入院後5カ月を経て，鉄剤，輸血の影響がなくなつた時点の血液学的諸成績である，小球性，低色素性貧血を認めたが，血清鉄はほぼ正常で，赤血球の形態に著明な変形を認めた，骨髓穿刺液塗抹標本では小型赤芽球の過形成が認められたが，巨赤芽球様変化なく，PAS陽性赤芽球もなかつた，鉄芽球出現率は増加し，Baumgartner-Stäubli⁷⁾の方法によるsideroblast scoreは182と著明な高値を示したが，環状鉄芽球は認められなかつた，染色体は正常，erythrokineticsでは，赤血球半寿命の短縮はなかつたが，赤血球鉄利用率，赤血球鉄回転の低下など，無効造血の存在を示す成績が得られた。

高久，青木らの方法⁸⁾で測定した赤芽球 δ ALA合成酵素活性，顆粒球チトクローム活性は明らかに低下していたが， δ ALA脱水素酵素は正常だつた（表3），赤血球ポルフィリン体のうちcoproporphyrinが増加しており，HbA₂の増加も認められた，血中ビタミンV₆値（表4）は正常で，念のため

図2. Amino acid analysis of urine (—○— control, ○ mean, ● patient).

表2. Hematological findings I

1) CBC		Poikilocytosis	(+)	Normo B	0.8
WBC	5700/cmm	Shistocyte	(+)	P	14.8
RBC	322×10^4 /cmm	Elliptocyte	(+)	O	2.4
Hb	7.6g/dl	5) SI	135 μ g/dl	Mgk	15.6/cmm
MCV	76 μ^3	TIBC	242 μ g/dl	G/K	2.27
MCH	23.9 μ g	SCu	91 μ g/dl	Sideroblastgram	
Ret	0.9%	6) Bone marrow		O Type	52%
Pl	17.4×10^4 /cmm	NCC	4.9×10^4 /cmm	I	21
2) Hemogram Seg	50%	Mb1	0.6%	II	22
E	4	Prom	2.2	III	5
B	1	Myl	8.0	Ring	0
M	5	Met	10.4	Sideroblast score	182
L	40	St	10.8	7) Erythrokinetics	
3) Coagulation		Pmn	16.4	⁵¹ Cr-RBC	
APTT	47.2sec	E	3.2	life span (t $\frac{1}{2}$)	21days
PTT	13.1sec	B	0	PID (t $\frac{1}{2}$)	58min
Fbg	250mg/dl	L	24.0	PIT	0.62mg/kg/day
FDP	10 μ g/ml	Pro Ebl	0.4	%RCU	66%
4) RBC Shape		Macro B	0.6	RCIT	0.41mg/kg/day
Anisocytosis	(+)	P	0.4		
		Q	0		

めpyridoxal phosphateの大量連日投与を試みたが反応はなかった。

内分泌学的成績(表4) マイクロゾームテスト、サイロイドテストは高値を示したが、甲状腺機能は正常、活性型ビタミンDの著明な低下を認め、またPTHは2.00ng/mlと高値を示し、二次性副甲状腺機能亢進症と診断された。

経過 1976年4月より死亡まで、途中血液学的検索のため中断した約4カ月を除いては連日1.25(OH)₂D₃ 0.15mcgを投与した結果、投与後2週間後頃から腰痛の消失、腎性糖尿、低リン血症は改善、HbA₂値は正常化し、アミノ酸尿の程度も軽減した。著明な赤血球の変形も一時ほぼ正常化し、一方代謝性アシドーシスも、HCO₃⁻ 21.9 mEq/l, BE -1.8まで改善した。

経過中、尿検査を施行すると、ほとんどの場合細菌尿を呈し、時に米のとき汁様で、発熱も認められた。それに対し抗生物質を投与すると、アシドーシスが増悪したため、入退院を繰り返した。1979年頃より進行性の貧血あり、頻回の輸血を要したが、anabolic steroidの大量投与により貧血の進行は一時停止した。

1980年8月頃より下肢、手背、顔面に浮腫が出現、呼吸困難も認められ、うつ血性心不全と診断、利尿剤、食塩制限などで一時改善したものの、1981年4月再びうつ血性心不全が悪化、DICを合併して1981年5月死亡。

主要病理所見：腎は左右とも50gと著明に萎縮していた。nephrocarcinosis(-)。両腎動脈には動脈硬化性狭窄が約90%に認められた。繰り返した慢性糸球体腎炎の終末像としての萎縮腎とは断定できないが、急性腎盂腎炎が認められており、この影響が遠位尿細管周囲および管腔内に、リンパ球様細胞、形質細胞の軽度の浸潤としてでており、慢性腎盂腎炎の腎萎縮への関与は大であると考えられた。組織学的には中小細動脈硬化像によるnephronの荒廃に加え、間質のcollagenが増生、尿細管の拡張、上皮脱落を認め、近位、遠位尿細管とも一体になつて区別がつきにくく、部分的にthyroidationを認めた(図3)。骨は骨粗鬆症の変化なかに、Harver's canalの比較的軽度な拡張に加えて、骨実質の非再生的萎縮像あり、いくつかのosteoid seamの形成が認められる。以上よりosteoblast, osteoclastの動員はないが、

表 3. Hematological findings II

1) Enzyme Activities		
Erythroblast δ ALA Activity (23-38U/10 ⁶ EBL)		10.2
Matured Granulocyte Protease Activities (5000-9000U/10 ⁶ cells)		4926
Cytochrome Oxydase Activities		
Mature Granulocyte(1.0-2.5sec ¹ /10 ⁶ cells/crrette)		0.3
Lymphocyte(1.0-3.5sec ¹ /10 ⁶ cells/crrette)		1.2
Cytrate Synthetase Activities		
Mature Granulocyte(30-50U/10 ⁶ cells)		43
Lymphocyte(30-50U/10 ⁶ cells)		28
Δ ALA Dehydrogenase Activities		
(0.92 $\pm$ 0.162 μ molPPG/mlRBC/60min)		0.91
2) Porphyrin		
RBC Uroporphyrin(0-trace)		0-trace
Coproporphyrin(0-3.5 μ g/dlRBC)		65.47
Protoporphyrin(25-50 μ g/dlRBC)		45.6
Urine uroporphyrin(4-40 μ g/l)		3.24
Coproporphyrin(40-200 μ g/l)		2.74
Protoporphyrin(0-trace)		0-trace
3) ATPase of RBC Membrane		
Na-K-ATPase(252-744 μ molePi released/g protein)		678
Mg-ATPase(1026-1168 ")		1,385
4) Hb F(less than 2.0%)		
7.19, 1978		0.06
2.17, 1980		1.6
Hb A ₂ (2.2-3.7%)		
7.19, 1978		7.04
2.17, 1980		3.7

() : Normal

表 4. Hormone and Vitamin levels in the serum

PTH [Wellcome 1-24Assay] (under 0.6ng/ml)	2.00
Vitamine D [Teijin Bioscience]	
25(OH)D(16.5-25.2ng/ml)	21
24,25(OH) ₂ D(1.0-2.2ng/ml)	0.3
1,25(OH) ₂ D(38.3-56.3pg/ml)	under 3.0
Thyroid	
TSH(under 5 μ IU/ml)	3.7
T ₄ (5.6-11.3 μ g/ml)	5.5
T ₃ (60-140ng/ml)	110
T ₃ RU(%)	27.3
Vitamin B ₆ (0.5-1.8 γ /dl)	1.7
Vitamin B ₁₂ (200-800pg/ml)	300
Folic Acid(4.0-18ng/ml)	4.0
Erythropoietin Activities(%)	1

() : Normal

図 3. Distal tubuli の部分的拡張と thyroidation (腎×25)

図 4. Osteoporomalacia, osteoid seam & erythroid hyperplasia (椎体骨×10)

osteoporo-malaticな変化と考えられた(図 4). 骨髓は赤色髓で赤芽球の過形成を認めた.

III. 考 案

FC症候群には、先天性か後天性か、一次性か二次性か、幼年型か成人型かなどのいくつかの分類法があり、統一は未だされていない。先天性のものとしては、cystinosis, Wilson病, Lowe症候群, hereditary fructose intolerance, tyrosinemia, ビタミンD依存性くる病, galactosemiaなどの報告があるが、これらはほとんど幼年から少年期に発症するもので、本症例は高令にいたるまで症状の発現をみておらず、明らかにこれらとは異なると思われる。後天性のものとしては、薬物として変性tetracycline, 6MP, methyl-5-chrome, 重金属として鉛, カドミウム, 水銀などが知られている

が、本症例はこれらの薬物投与歴はなく、重金属汚染地域に居住したということもない。また悪性腫瘍、多発性骨髄腫、Sjögren症候群、アミロイドーシス、ネフローゼ症候群の合併はなく、本症例は成人型本態性FC症候群と診断された。

成人型FC症候群はMilkman⁶⁾によつて第1例が報告され、1957年にはWallisら⁹⁾によつて18症例がまとめられている。しかしWallisの例には骨髄腫が多数混じつており、FC症候群が骨髄腫のlatent formとして発症するとの報告¹⁰⁾もあり、FC症候群と骨髄腫との関係を論じた報告は少なくない。一方骨髄腫を除いた成人型FC症候群の報告はまれである。

本邦において発症時および経過を検討したうえで、本態性成人型FC症候群と診断し得た例は、調べ得た限りでは我々の症例を含めて23例であった。男女比は約1:1だが、男は全例50才未満なのに比し、女では約42%が50才以上だった。またmyopathyを伴う例5例、肝臓などの悪性腫瘍3例^{11)~13)}、ネフローゼ症候群、重金属、内分泌異常によるもの各1例認められ、特に合併症がないものは12例のみであった。腫瘍除去によりFC症候群が軽快したとの報告¹⁴⁾もあり、“本態性”の用い方に混乱があるといえよう。我々の症例では、かなりの長期にわたつて慢性腎盂腎炎があつたと思われる。剖検にても著明な間質性腎炎像を呈しており、このことが本例に認められたdistal RTAの原因と考えられた。一方重曹負荷試験は施行できなかったが、その他の検査成績より、近位尿細管障害の存在も明らかで、これも間質性腎炎によるnephronの荒廃によると思われた。注目されることは、他の60才以上の高令女性FC症候群例¹¹⁾にも、間質性変化を強く認めた点である。老年者において繰り返す尿路感染症およびそれに随伴する間質性腎炎様変化は珍しくないが、FC症候群発生は極めて希であり、直接その成因を論ずることは難しいが、本症例を含めた高令者2例は、長期にわたる慢性糸球体腎炎と、広範かつ著明な間質性腎炎を特徴としており、FC症候群の病態を考えると、興味ある所見と考えられた。

尚本症例に認められた、抗生物質投与時アシドーシスが増悪する現象の機序は不明である。ただペニシリン系をはじめ多くの抗生物質が腎尿管より排泄されることが知られており、尿細管障害のため排泄されず、血中濃度が高くなつた諸抗生物質が、さらに尿細管を障害した可能性は考慮してよいと考えられた。

本症例のもう一つの特徴は、小球性、低色素性貧血である。鉄欠乏はなく、骨髄穿刺液塗抹標本鉄染色にても鉄芽球は多数認められたが、環状鉄芽球は認められなかった。しかし鉄回転では無効造血があり、赤芽球のALA合成酵素も著明に低下していた。これはHeilmeyerら¹⁵⁾の鉄芽球性貧血の診断規準の条件にほとんど合致するものの、必要条件としての環状鉄芽球は認められず、このため鉄芽球性貧血とは診断しえない。

Rhoads, Barker¹⁶⁾によつて提唱されたrefractory anemiaは、骨髄はnormoblasticまたはmacronormoblastic erythroid hyperplasiaで、骨髄や組織には赤芽球、貯蔵鉄が増加し、鉄代謝では無効造血を呈する治療抵抗性の貧血と定義され、その成因は不明である。種々の赤血球酵素異常、HbF、Hb A₂増加をはじめとするヘモグロビン異常¹⁷⁾¹⁸⁾が報告されており、急性白血病に移行する例も認められ、FABグループも¹⁹⁾ myelodysplastic syndromeの一型としている。以上より本症例は、鉄芽球性貧血に近いところに位置するrefractory anemiaと考えられた。

本例ではHbA₂値が増加していたことから、 β -thalassemiaも考慮し、二人の子供を検査したが、異常は認められなかった。HbA₂が経過中正常化したことも考えあわせ、これはrefractory anemiaに伴つた変化と考えられた。

IV. 結 語

以上refractory anemiaを合併した成人型FC症候群について報告し、文献的考察を加えた。両者とも腫瘍性疾患との関係が注目されており、この点さらに検討を要すると思われた。

謝辞 本症例について御協力、御教示いただきました慶応大学薬化研 星野恵夫、自治医科大学 青木洋祐、関東

通信病院体液研 中尾恵, 国立公衆衛生院栄養生化 近藤雅雄, 東京大学第一内科 荻家利承, 同老人科 折茂肇の各先生に深謝します。

文 献

- 1) Lignac GOE: Über Störung des Cystinstoffwechsels bei Kindern. Dtsch Arch klin Med 145: 139, 1924.
- 2) Fanconi G: Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämien des älteren Kindes. Jahrb Kinderheilk 133: 256, 1931.
- 3) Fanconi G: Der frühinfantile nephrotisch-glycosurische Zwergwuchs mit hypophosphatämischer Rachinitis. Jahrb Kinderheilk 147: 299, 1936.
- 4) De Toni G: Remarks on the relationship between renal rickets (renal dwarfism) and renal diabetes. Acta Paediat 16: 479, 1933.
- 5) Debré R, et al: Rachitisme tardif coexistent avec une néphrite chronique et une glycosurie. Arch Méd Enf 37: 597, 1934.
- 6) Milkman LA: Pseudofractures (hunger osteopathy, late rickets, osteomalacia). Report of a case. Amer J Roentgenol 24: 29, 1930.
- 7) Baumgartner-Stäubli R and Beck EA: Sideroblast score: A sensitive indicator of iron deficiency and hypoproliferative anemia. Acta Haematol 57: 24, 1977.
- 8) Takaku F, et al: Δ -aminolevulinic acid synthetase activity of a human bone marrow erythroid cells in various haematological disorders. Tohoku J Exp Med 107: 217, 1972.
- 9) Wallis LA, et al: The adult Fanconi syndrome. Amer J Med 22: 13, 1957.
- 10) Maldonado JE, et al: Fanconi syndrome in adults: A manifestation of latent form of myeloma. Amer J Med 58: 354, 1975.
- 11) 大原弘道, 他: 成人型Fanconi症候群の一部検例, 代謝 10: 154, 1973.
- 12) 水島哲也, 他: 悪性腫瘍を伴ったadult Fanconi syndromeの2例, 骨代謝 13: 155, 1980.
- 13) 阿保七三郎, 他: Fanconi症候群を伴った胸部食道癌の症例, 胸部外科 33: 397, 1980.
- 14) 福本泰明, 他: Tumor induced osteomalaciaの病因分析, II. Fanconi症候群類似の腎尿細管障害について, 日内泌誌 55: 447, 1979.
- 15) Heilmeyer L: Disturbance in heme synthesis: Special considerations of the sideroblastic anemia and erythropoietic porphyrias. Thomas, Springfield III, 1966, p103.
- 16) Road CP, et al: Refractory anemia; analysis of 100 cases. J Amer Med Ass 110: 794, 1938.
- 17) Boguslawski-Jaworst J and Dobryczycka W: Hemoglobinopatite w Białaczkach u dzieu. Pol Tyg Lek 16: 281, 1961.
- 18) Rosa J, et al: Evidence for various types of synthesis of human alpha chains of haemoglobin in acquired haematological disorders. Nature [New Biol] 233: 111, 1971.
- 19) Bennett JM, et al: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Brit J Haematol 51: 189, 1982.