

# 1. 小児期発症の汎血球減少症の1例

<sup>1</sup>琉球大学病院 総合臨床研修・教育センター 初期研修医

<sup>2</sup>琉球大学大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

○横 田 雄太郎<sup>1</sup>    森 近 一 穂<sup>2</sup>    宮 城      翔<sup>2</sup>    宮 城 理 子<sup>2</sup>  
中 島      知<sup>2</sup>    北 村 紗希子<sup>2</sup>    友 利 昌 平<sup>2</sup>    西      由希子<sup>2</sup>  
仲 地 佐和子<sup>2</sup>    森 島 聡 子<sup>2</sup>    益 崎 裕 章<sup>2</sup>



# 1. 小児期発症の汎血球減少症の1例

○横田 雄太郎<sup>1</sup> 森 近 一 穂<sup>2</sup> 宮 城 翔<sup>2</sup> 宮 城 理 子<sup>2</sup>  
中 島 知<sup>2</sup> 北 村 紗 希 子<sup>2</sup> 友 利 昌 平<sup>2</sup> 西 由 希 子<sup>2</sup>  
仲 地 佐 和 子<sup>2</sup> 森 島 聡 子<sup>2</sup> 益 崎 裕 章<sup>2</sup>

要旨：ファンconi貧血（Fanconi anemia：FA）は遺伝性骨髄不全症候群（inherited bone marrow failure syndrome：IBMFS）であり、再生不良性貧血（aplastic anemia：AA）や骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome：MDS）、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia：AML）、固形癌を高率に合併する。症例は24歳男性、幼児期より汎血球減少を指摘されるも確定診断には至っていなかったが、貧血性網膜症による両側の視力低下を主訴に来院。身体所見で低身長、顔面や体幹、四肢の小斑状色素沈着と汎血球減少を認め、骨髄検査では3系統血球において異形成を認めた。染色体脆弱性試験では断裂染色体数の増加を認めた。これらの所見より、FAから進展したMDSと診断した。小児期発症の汎血球減少では迅速な確定診断が予後に直結するため先天性造血不全を鑑別に入れることを忘れてはならない。固形腫瘍等の精査を並行しながら、造血幹細胞移植を計画することが重要である。

キーワード：ファンconi貧血（Fanconi anemia）、汎血球減少（pancytopenia）、貧血網膜症（anemic retinopathy）、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome）、先天性骨髄不全症候群（inherited bone marrow failure syndrome）

## 【緒言】

FAは我が国では年間出生100万人あたり5人の割合で発症する①汎血球減少、②皮膚の色素沈着、③低身長、④身体奇形、⑤性腺機能不全等を特徴とする疾患で、大多数が常染色体潜性（劣性）遺伝のIBMFSである。生存中央値は29歳で、悪性疾患や感染症、出血が主な死因である。マイトマイシンC（Mitomycin C：MMC）やジエポキシブタンなどのDNA架橋剤を添加すると、染色体断裂が引き起こされることが本疾患の診断に有用であるとされている<sup>1)</sup>。

FAの症例の中には成人期にMDSやAMLを発症して、初めて診断に至る例も存在する。FAは迅速な確定診断が予後に直結するため汎血球減少をきたした若年成人症例では先天性造血不全を鑑別に入れるべきである。そのため、成人領域に携わる医師と

してもFAについて理解を深めておくことは重要である。

## 【症例】

症 例：24歳、男性

主 訴：視力低下

既往歴：COVID-19（受診1か月前に罹患）

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。

家族歴：血液疾患や悪性疾患の家族歴なし

現病歴：小児期に指摘された汎血球減少（17年前当院小児科受診時は白血球4,100/ $\mu$ L、Hb10.9g/dL、血小板5.9万/ $\mu$ L）に対して、年1回の骨髄検査を施行していたが、確定診断には至らず6年前に通院を自己中断していた。両側の視力低下を主訴に近医眼科を受診したところ、貧血性網膜症の所見を認めた。

<sup>1</sup>Yutaro YOKOTA, <sup>2</sup>Kazuho MORICHIKA, <sup>2</sup>Tsubasa MIYAGI, <sup>2</sup>Riko MIYAGI, <sup>2</sup>Tomo NAKAJIMA, <sup>2</sup>Sakiko KITAMURA, <sup>2</sup>Shohei TOMORI, <sup>2</sup>Yukiko NISHI, <sup>2</sup>Sawako NAKACHI, <sup>2</sup>Satoko MORISHIMA, <sup>2</sup>Hiroaki MASUZAKI: A case of childhood-onset pancytopenia. <sup>1</sup>Comprehensive Clinical Training and Education Center, Initial Residents, University of the Ryukyus.

<sup>2</sup>Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology and Rheumatology, Second Department of Internal Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus.

<sup>1</sup>琉球大学病院 総合臨床研修・教育センター 初期研修医

<sup>2</sup>琉球大学大学院医学研究科内分分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

初診時身体所見：身長150.9cm、体重58.6kg、BMI 25.7kg/m<sup>2</sup>、口腔粘膜に出血斑を認め、顔面や体幹、四肢に広がる小斑状の色素沈着を認めた（図1）。



図1 眉間部および両側頬部の小斑状色素沈着

眼科所見：左眼球結膜下出血を認め、矯正視力は右0.9、左0.1であった。眼底では両側網膜前出血の所見を認めた（図2）。

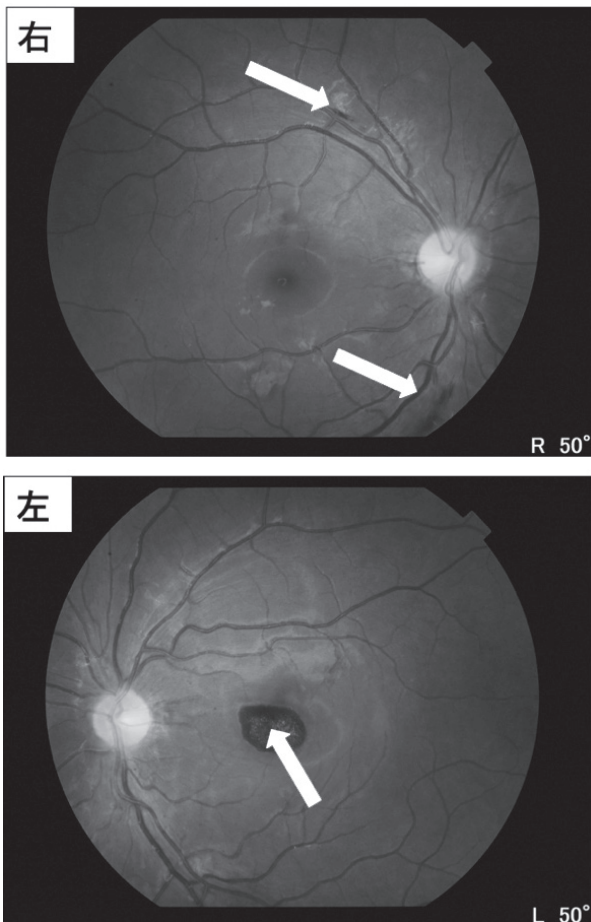


図2 両側眼底所見（白矢印：網膜出血）

血液所見：Hb6.4g/dL、MCV121.4fl、MCHC31.2%、網状赤血球33×10<sup>3</sup>/μL、白血球1,700/μL（好中球36.0%、リンパ球53.5%、芽球3.0%）、血小板0.3万/μLと汎血球減少、末梢血に芽球を認めた。

骨髄検査：有核細胞数65,625/μL、赤芽球30.6%、骨髄芽球5.0%、形質細胞0.4%、リンパ球5.6%、単球3.4%、そのほか微小巨核球、巨赤芽球様変化、巨大好中球を認め、鉄染色：環状鉄芽球2%を認めた。染色体検査（G-band）：der(11)t(1;11)(q21;q23.3)、add(7)(q22)、+8と複数の染色体異常を認めた。

MMC添加培養による染色体脆弱性試験では、断裂染色体数の有意な増加を認めた（本症例検体：120/100細胞 vs 健常者検体：2/100細胞、図3）。

以上の所見を根拠にMDS-EB-1へ移行したFAと診断した。

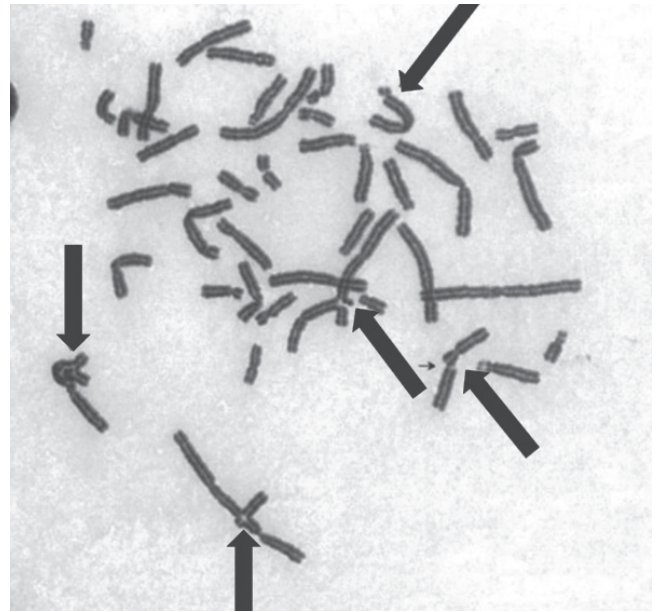


図3 染色体脆弱性試験の染色体所見（黒矢印：染色体の断裂）

### 【考察】

我が国では2009～2016年における日本小児血液・がん学会が実施した小児造血不全症939例の全数把握調査によると小児不応性血球減少症：381例（41%）、多系統の異形性を伴う不応性血球減少：203例（22%）、特発性再生不良性貧血：194例（21%）、IBMFS：95例（9%）、肝炎関連造血障害：56例（6%）、発作性夜間血色素尿症：5例（0.5%）、薬剤性：5例（0.5%）という内訳であった。IBMFSのうちFA：36例であり<sup>2)</sup>、小児造血不

全症中の4%とFAの頻度は高くはないものの鑑別に挙げるのが重要である。

貧血性網膜症は、低酸素により生じた活性酸素が網膜血管内皮細胞を傷害することで破綻性の網膜出血を引き起こすとされている<sup>3)</sup>。MDS患者41名を対象にした研究では貧血性網膜症の眼底所見の1つである網膜出血の頻度は10例(24.4%)に認めたと報告されており、血小板数の減少との関連が示唆されている<sup>4, 5)</sup>。既報の通り本症例は血小板減少を合併していたことが出血傾向に加担したものと考えられる。

FAに特徴的な身体所見として、低身長(40%)、皮膚色素沈着(40%)、四肢の身体奇形(35%)が挙げられる<sup>6)</sup>。また、染色体分裂の過程において一定確率で生じるDNA鎖間架橋の修復には、DNAを切断してから架橋を取り除くことが必須であるため、DNA修復関連遺伝子であるFA遺伝子に異常があるFA患者ではこの修復が不能となり、染色体不安定性が引き起こされる。病態に則した検査である染色体脆弱試験は本疾患の確定診断に重要であるといえる<sup>6)</sup>。

FA遺伝子の機能喪失によって染色体が脆弱となった造血幹細胞が、アポトーシスを起こすことで骨髓不全となり、経過中に遺伝子異常を蓄積することで高率にMDS(6.8%)やAML(8.9%)に進展することが知られている<sup>6, 7)</sup>。本症例は小児科通院中に汎血球減少を認めてはいたが、輸血を要することなく経過していた。染色体脆弱性試験については実施された記録は確認できておらずFAの診断には至っていない。通院自己中断の間に遺伝子異常が蓄積したことで病勢が進行し、MDSに至った可能性があると考えられる。

FA患者ではMDSやAMLに移行する前に、遺伝子異常を有する造血幹細胞を排除する目的に造血幹細胞移植を行うことが推奨されている<sup>1)</sup>。しかし、FA遺伝子異常は体細胞にも存在するため、10~15%の症例に固形腫瘍(頭頸部、食道、婦人科領域が多い)を合併するためこれら固形腫瘍の精査や定期的なフォローアップが必要となる<sup>8)</sup>。

本症例は、MDSに進展していることを踏まえて、早急な造血幹細胞移植を要する。加えて固形腫瘍等の精査を並行する必要がある。

## 【結語】

若年の進行性汎血球減少症は迅速な確定診断が予後に直結しやすい。特に、ファンコニ貧血は特徴的な臨床学的所見を有するため、鑑別疾患として留意する必要がある。

## 【文献】

- 1) Fanconi 貧血の診断基準と診療の参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ: Fanconi 貧血診療の参照ガイド 令和1年改訂版. <http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/11>. (2023年1月10日閲覧)
- 2) 濱麻人: 小児骨髓不全症の鑑別診断. 日小児血がん会誌. 2017; 54: 388-392.
- 3) Kaur C, et al.: Hypoxia-ischemia and retinal ganglion cell damage. Clin Ophthalmol. 2008; 2: 879-889.
- 4) Kezuka T, et al.: Ocular complications in myelodysplastic syndromes as preleukemic disorders. Jpn J Ophthalmol. 2005; 49: 377-383.
- 5) Carraro MC, et al.: Prevalence of retinopathy in patients with anemia or thrombocytopenia. Eur J Haematol. 2001; 67: 238-244.
- 6) Shimamura A, Alter BP. Pathophysiology and management of inherited bone marrow failure syndromes. Blood Rev. 2010; 24: 101-122.
- 7) Garaycochea JI, Patel KJ. Why does the bone marrow fail in Fanconi anemia? Blood. 2014; 123: 26-34.
- 8) Kutler DI, et al.: A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). Blood. 2003; 101: 1249-1256.