

※ 症例報告 ※ (査読論文)

無形成発作を契機に診断した遺伝性球状赤血球症の一家系例

神谷 雄作^{1) 2)}、小川 昌宏^{1) 3)}、櫻井 直人¹⁾
清 馨子¹⁾、西森 久史¹⁾、足立 基¹⁾
太田 穂高¹⁾、杉山 謙二¹⁾

1) 地方独立行政法人 三重県立総合医療センター 小児科

2) 三重大学医学部附属病院 小児科

3) 独立行政法人 国立病院機構 三重中央医療センター 小児科

要旨

遺伝性球状赤血球症 (hereditary spherocytosis; 以下HS) は全患者の 2 / 3 が常染色体優性遺伝であり、家系内に罹患者がいる場合は遺伝カウンセリングにより血縁患者の発症前診断を行い、適切な疾患情報の提供および早期介入による医療的管理を行うことで予後を改善することが可能である。

今回、ヒトパルボウイルス B19 の家族内感染による無形成発作で発症した HS の一家系を経験した。母方叔父が HS と診断され脾摘を受けていたが情報共有がなく、集団発症した 11 歳男児、同胞 (姉 14 歳)、母 (43 歳) は未診断であったため初期対応が遅れた。HS は合併症として新生児期の早発黄疸や無形成発作に注意が必要である。HS と診断した場合は、家系調査と家族への生活指導が重要と考えられた。

はじめに

遺伝性球状赤血球症 (hereditary spherocytosis; 以下 HS) は合併症としてヒトパルボウイルス B19 の感染による無形成発作が知られている常染色体優性遺伝の疾患である。無形成発作では重篤な貧血に至り、致命的になることも考えられる。家系調査による家族への適切な情報提供が行われず、無形成発作への初期対応が遅れた一家系を経験したため報告する。

症例

症例：11 歳、男児

主訴：発熱、嘔気、顔色不良

既往歴：新生児期に黄疸で光線療法を施行された。胆石なし、輸血歴なし。無形成発作なし。

家族歴 (図 1)：胆石症なし。母方祖父に脾摘歴あり。母方叔父は HS と診断され脾摘を受けた。

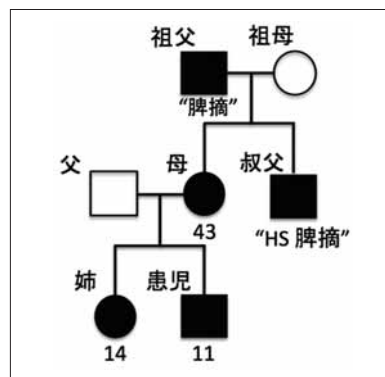


図 1 家系図 (HS の罹患者は黒で表記)

現病歴：入院 2 日前から発熱、嘔吐あり。

入院 1 日前に 39°C の発熱、嘔気と下痢を認め、近医受診し、制吐剤と解熱剤の処方を受けた。入院当日まで症状が持続したため同院再診し、顔色も不良のため当科へ紹介となり精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 142cm、体重 36kg、体温 39°C、脈拍 100 回/分、血圧 103/58mmHg、呼吸 24 回/分、SpO₂ 99%。意識は清明で、眼瞼結膜は貧血様で

表1 入院時検査所見

血算		生化学・免疫		凝固	
WBC	4200 / μ l	TP	6.5 g/dl	PT-INR	1.18
RBC	276×10^4 / μ l	ALB	4.2 g/dl	APTT	31 Sec
Hb	7.9 g/dl	T-BIL	4.0 mg/dl	Fib	286 mg/dl
Ht	20.7 %	D-BIL	1.1 mg/dl		
MCV	75.0 fl	AST	41 IU/l	尿検査	
MCHC	38.2 g/dl	ALT	28 IU/l	色調	淡橙色
PLT	11.2×10^4 / μ l	LDH	290 IU/l	ビリルビン	(-)
Ret	14.6 ‰	ALP	290 IU/l	ウロビリ	(+)
血液像		γ GTP	13 IU/l	比重	1.023
NEUTRO	71.0 %	CPK	39 IU/l	ケトン	(2+)
LYMPHO	15.0 %	UN	16.8 mg/dl	潜血	(-)
MONO	14.0 %	CRE	0.40 mg/dl		
	Spherocyte (+)	GLU	92 mg/dl		
		CRP	2.1 mg/dl		
		TG	69 mg/dl		
		フェリチン	1270 ng/ml		
		siL-2R	1650 U/ml		
		HPT	10以下mg/dL		
		直接クームス	(-)		
		間接クームス	(-)		
HPT:ハプトグロビン siL-2R:可溶性IL-2レセプター					

認めなかった。

入院時検査所見(表1):小
球性貧血がありMCHCは高値
で、血小板低下も認めた。網状
赤血球数の増加はみられなかつ
た。AST、LDH、間接優位の
ビリルビン上昇を認め、クーム
ス試験は陰性でハプトグロビン
は低下していた。尿ウロビリノー
ゲン、ケトンの陽性を認めた。
末梢血スミアでは球状赤血球を
認め、赤血球浸透圧抵抗試験は
減弱していることよりHSと診
断した。CRP、フェリチン、
可溶性IL-2レセプターの上昇
を認めた。

胸部、腹部レントゲンでは異
常所見なく、腹部エコー検査で
脾腫がみられ胆石は認めなかつ
た。

入院後経過(図2):入院後
は輸液を開始し徐々に解熱傾向
となったが、汎血球減少を認め
た。入院3日目にヒトパルボウ
イルスB19のIgM抗体が陽性と
判明し、ヒトパルボウイルス
B19によるHSの無形成発作と
診断した。安静で全身状態は悪
化なく、入院6日目に白血球数
の回復を認め、入院8日目より
血小板が上昇した。入院10日目

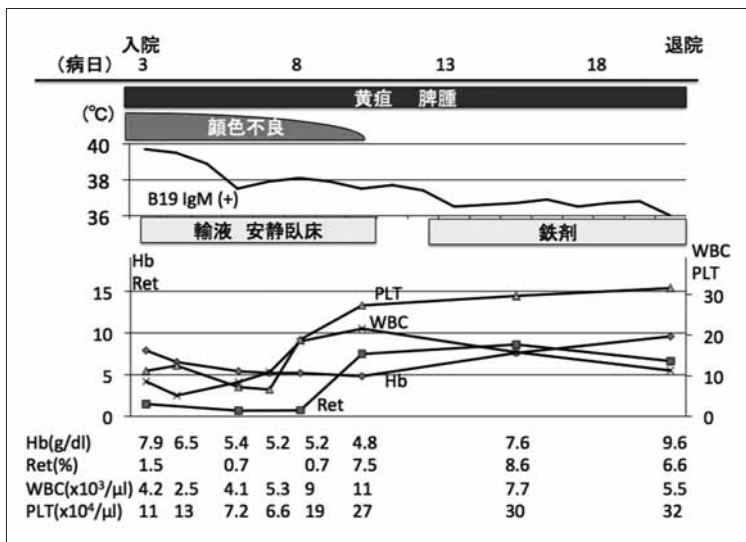


図2 入院後経過

あり、眼球結膜に黄染を認めた。口腔内は咽頭
発赤が軽度あり、扁桃腫脹は認めなかった。表
在性リンパ節腫脹なし。心音はリズム整で雑音
なく、呼吸音に異常を認めなかった。腹部は平
坦、軟で圧痛は認めなかった。肝臓は触知せず、
脾臓を触知した。腸蠕動音は正常であった。皮
疹や皮膚の黄染は認めなかった。四肢に浮腫は

に網状赤血球数の上昇がみられた。無輸血、鉄
剤投与で貧血は改善し入院18日目に退院とな
った。経過中に同胞(姉14歳)、母(43歳)にも発
熱、顔色不良、黄疸、貧血を認めたため入院と
なった。同胞、母ともにヒトパルボウイルスB19
のIgM抗体が陽性で、家族内感染と考えられた。
姉は安静と輸液、鉄剤投与で改善した。母は入

姉(14歳)					母(43歳)				
入院					入院		転院		
(病日)	4	11			(病日)	1	2		
黄疸 脾腫					黄疸 脾腫				
顔色不良					顔色不良				
発熱					発熱				
B19 IgM (+)					B19 IgM (+)				
輸液 安静臥床					MAP 4単位				
鉄剤									
Hb(g/dl)	7.7	7.0	5.8	9.2	Hb(g/dl)	3.1	5.5		
Ret(%)	0.8	0.8	14.4	7.5	Ret(%)	0.8			
WBC(x10 ³ /μl)	2.3	3.1	7.4	5.5	WBC(x10 ³ /μl)	4.1	3.6		
PLT(x10 ⁴ /μl)	10.6	9.0	30.7	35.8	PLT(x10 ⁴ /μl)	8.2	7.0		
TB(mg/dl)	2.3	2.3	1.3	1.6	TB(mg/dl)	3.1	2.4		
GOT(IU/L)	24	24	20	31	GOT(IU/L)	79	46		
LDH(IU/L)	312	381	413	279	LDH(IU/L)	520	408		

図3 入院後経過(同胞、母)

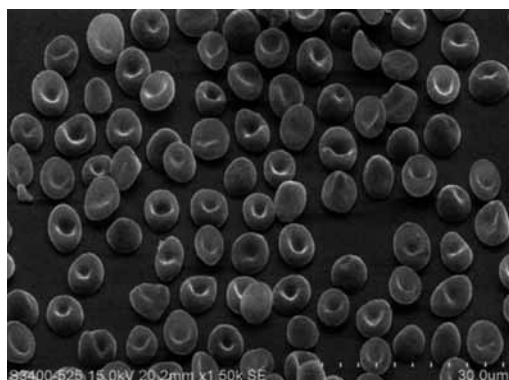


図4 末梢血電顕像

赤血球の大小不同あり、厚みを持った有口赤血球(stomatocyte)がみられ、球状化傾向を示す有口赤血球(stomatospherocyte)も認める。球状赤血球(spherocyte)も散見。

院時に全身倦怠感が強く、ヘモグロビン3.1 g/dlと重度の貧血を認めたため輸血を受けた。母は入院2日目に他施設の血液内科へ転院したが、その後、HSと診断され安静と輸液、鉄剤投与で回復し退院となった(図3)。赤血球膜蛋白の異常を証明するため、患児および同胞の末梢血を採取し川崎医科大学に赤血球膜蛋白解析を依頼した。走査電顕像における赤血球の小型球状化(図4)、赤血球Eosin-5'-maleimide(以下EMA)結合能低下、赤血球膜蛋白spectrinの減少を認

め、HSと確定診断された⁽¹⁾。

考察

HSは赤血球膜蛋白の異常に起因し、人口5-10万人あたり1例とわが国の遺伝性溶血性貧血の中でもっとも頻度の高い疾患である。全患者の2/3が常染色体優性遺伝であるとされ、家族歴が診断の一助となる。しかし、常染色体劣性遺伝や孤発例も約1/3あり、新生児期の早発黄疸や、貧血、脾腫、胆石症では鑑別診断が必要となる^(2,3,4,5)。

HSの診断については、小型球状赤血球の存在、赤血球浸透圧抵抗試験の減弱、クームス試験の陰性を確認する必要がある。赤血球浸透圧抵抗試験は疾患特異度が不高いため、近年、フローサイトメトリーで赤血球EMA結合能を解析し、band 3を定量化する方法が新しいスクリーニング法として注目されている。赤血球膜は脂質二重層と膜蛋白から構成されており、HSでは赤血球膜蛋白であるband 3、ankyrin、spectrin、protein 4.2のいずれかの遺伝子変異を認める。HSは単一遺伝子の異常ではないが、これらの膜蛋白質の欠陥により脂質二重層が不安定となり、膜成分の喪失が起こり小型球状赤血球を生じる。そのためHSでは赤血球膜のband 3は減少しており、band 3蛋白の細胞外リン残基と結合するEMAの蛍光強度が正常より10~30%程度低下する。赤血球EMA結合能低下はHS診断において感度、特異度が高く、検査の第一選択になると考えられている^(6,7)。

ヒトパルボウイルスB19は赤芽球系前駆細胞に感染し殺細胞的に働くため赤血球造血が抑制される⁽⁸⁾。HSの患者では正常人に比し赤血球寿命は短縮しており、ヒトパルボウイルスB19の初感染で急激に重篤な貧血をきたし無形成発作

を引き起こす。無形成発作では貧血のみならず、汎血球減少をきたす例も報告されており、赤芽球系以外の細胞が影響を受ける場合もある。その原因に関しては、ヒトパルボウイルスが赤芽球系以外の骨髄前駆細胞へ感染する可能性や、抗体を介した免疫学的機序による破壊、血球貪食症候群が挙げられている^(9,10)。本症例は汎血球減少を来しており、血清フェリチンおよび可溶性IL-2レセプターの上昇を認めることから、T細胞系の活性化が示唆され、診断基準は満たさなかったが血球貪食症候群様の病態が存在していた可能性も考えられた。

またHSは無形成発作が契機となって診断されることもまれではない。常染色体優性遺伝型のHS家系においてヒトパルボウイルスB19の家族内感染による無形成発作の集団発生例もみられ、1家系内で個々の臨床所見も様々である⁽¹¹⁾。

HSは典型的には常染色体優性遺伝であり、発端者の診断後に遺伝カウンセリングで情報提供を行い、家系調査を実施することが望ましい疾患と考えられている。HSに関する指導では、①感染を契機に急性溶血発作や無形成発作を起こすことがあり、体調不良時は早めに医療機関の受診を促す、②溶血による代償性赤血球造血亢進に対して葉酸の内服を行う、③溶血の程度が強いものには脾摘も考慮する、④新生児期に貧血、黄疸が重篤化する可能性がある、⑤遺伝疾患であり生涯にわたる継続的なサポートを受ける必要があることを説明しておくことが重要である^(12,13,14,15)。

今回のケースでは家族歴より常染色体優性遺伝型のHSが考えられたが、初診時、母方の祖父と叔父に脾摘の既往歴があるという情報のみで診断名は不明であった。母方叔父に確認したところ、HSによる溶血性貧血で脾摘したことが判明した。仮に母方叔父が診断された時点で遺伝カウンセリングが行われ、母子が無形成発作を発症する前にHSと診断されていれば、早期の医

療的介入による安全な管理が可能であったと考えられる。HSは遺伝カウンセリングにより予後を改善し得る疾患であり、血縁患者の発症前診断と生活指導が重要と考えられた。

本論文の要旨は第264回日本小児科学会東海地方会（2015年名古屋）で発表した。赤血球膜異常の精査をしていただきました川崎医科大学検査診断学教室 末盛晋一郎先生に深謝致します。

利益相反に関する開示：著者全員は、本論文の研究内容について開示すべき利益相反はありません。

(2018年1月23日受付) (2018年2月23日受理)

文献

- (1) Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, et al. Diagnostic power of laboratory tests for hereditary spherocytosis: a comparison study in 150 patients grouped according to molecular and clinical characteristics. *Haematologica* 2012; 97: 516-523.
- (2) Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet* 2008; 372: 1411-1426.
- (3) Cynober T, Mohandas N, Tchernia G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 259-269.
- (4) Eber SW, Armbrust R, Schroter W. Variable clinical severity of hereditary spherocytosis: relation to erythrocytic spectrin concentration, osmotic fragility, and autohemolysis. *J Pediatr* 1990; 117: 409-416.
- (5) P. H. B. Bolton-Maggs, R. F. Stevens, N. J. Dodd, et al. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis. *Br J Haematol* 2004; 126: 455-474.

- (6) 和田秀穂. 遺伝性球状赤血球症. 小児内科 2016 ; 48巻増刊 : 860-865.
- (7) King M, Behrens, Rogers C, et al. Rapid flow cytometric test for the diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anemia. *British Journal of Haematology* 2000; 111: 924-933.
- (8) Young N, Harrison M, Moore J, et al. Direct demonstration of the human parvovirus in erythroid progenitor cells infected in vitro. *J Clin Invest* 1984; 74: 2024-2032.
- (9) 水野葉子, 井田孔明, 古屋彩夏, et al. パルボウィルスB19感染により無形成発作、血球貪食症候群を呈した遺伝性球状赤血球症の1例. *小児臨* 2007 ; 60 : 1865-1869.
- (10) Hanada T, Koike K, Takeya T et al. Human parvovirus B19-induced transient pancytopenia in a child with hereditary spherocytosis. *British Journal of Haematology* 1988; 70: 113-115.
- (11) 羽生ゆう子, 堀義則, 西田隆, et al. ヒトパルボウィルス感染による臨床経過に個体差を示した、遺伝性球状赤血球症の一家系例. *小児臨* 1993 ; 46 : 1263-1267.
- (12) Kaori Irahara, Mari Urano, Kayoko Saito, et al. Genetic counseling of hereditary hemolytic anemia. *Japanese journal of genetic counseling* 2009; 30: 1-8.
- (13) Christensen, Robert D, Henry E. Hereditary spherocytosis in neonates with hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 2010; 125: 120-125.
- (14) Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry (1992 to 2004). *Journal of Perinatology* 2009; 29: S25-S45.
- (15) Delhommeau F, Cynober T, Schischmanoff PO, et al. Natural history of hereditary spherocytosis during the first year of life. *Blood* 2000; 95: 393-397.