

発作性寒冷血色素尿症の1成人例

矢崎国彦¹⁾²⁾ 須山和弘¹⁾²⁾ 寺島英一¹⁾
越知富夫¹⁾ 北野喜良²⁾ 古田精市²⁾

1) 国保依田窪病院内科

2) 信州大学医学部第2内科学教室

An Adult Case of Paroxysmal Cold Haemoglobinuria Following Upper Respiratory Infection

Kunihiko YAZAKI¹⁾²⁾, Kazuhiro SUYAMA¹⁾²⁾, Eiichi TERASHIMA¹⁾
Tomio OCHI¹⁾, Kiyoshi KITANO²⁾ and Seiichi FURUTA²⁾

1) *Internal Medicine, Kokuho Yodakubo Hospital*

2) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*

A 64-year-old man visited Kokuho-Yodakubo Hospital because of brown urine following an upper respiratory infection. Jaundice was noted, and he was admitted to the hospital on Feb. 8th, 1991. Laboratory examination revealed marked urinal occult blood with little sedimentary RBC and a high serum lactate dehydrogenase(LDH) value with LDH₁ and LDH₂ dominant, but no evident anaemia. The Donath-Landsteiner test (D-L test) was positive. Exposure of the patient to cold temperature induced haemolysis, haemoglobinuria, and marked serum LDH elevation. Thus, a diagnosis of paroxysmal cold haemoglobinuria was made.

In this case, the D-L test using P₁ and P₂ panel red blood cells showed a biphasic haemolytic pattern, although the test using p panel cells was negative. Coombs' test demonstrated that C3 might be involved in the haemolysis. However, the immunoglobulin class of the D-L antibody could not be identified. *Shinshu Med. J.*, 40: 175-180, 1992

(Received for publication December 3, 1991)

Key words: paroxysmal cold haemoglobinuria, Donath-Landsteiner antibody

発作性寒冷血色素尿症, Donath-Landsteiner 抗体

I 緒 言

発作性寒冷血色素尿症 (PCH) は自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の中でも稀有なものであり、高低温二相性の赤血球自己抗体の出現により、寒冷暴露後に温暖におかれると血管内溶血発作が惹起され、血色素尿がみられる疾患である¹⁾。本疾患は梅毒性のもとは非梅毒性のものに分類され²⁾、駆梅療法の確立した今日では本症の発症はまれであるといわれている。また、非梅毒性 PCH の成人例はきわめてまれである。今回

われわれは典型的と思われる非梅毒性発作性寒冷血色素尿症の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。

II 症 例

患者: K. Y. 63歳, 男, 林業。

主訴: 褐色尿, 四肢末梢の痛み, 全身倦怠感。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 特記事項なし。貧血 (-), 黄疸 (-)。

現病歴: 生来健康であり、貧血や黄疸を指摘されたこ

とはなかった。

1991年1月中旬より咳嗽と咽頭痛あり、売薬（成分：エフェドリン、カフェイン、フェニラミン、コデイン）を服用するも改善せず、前記症状は1月末まで持続した。

2月4日夕方、突然暗褐色尿が出現し、同時に四肢末梢の痛みを伴った。翌日も同様の症状が出現したた

めに国保依田窪病院夜間外来を受診。軽度の黄疸とLDHの異常高値を指摘され、入院を勧められたがその日は帰宅した。しかし翌日も上記症状は軽快せず、全身倦怠感も出現したため、2月7日同院入院となった。なお経過中に皮疹、口内炎、関節痛、腹痛などはなかった。発熱に関しては不明である。

入院時現症

Table 1 Laboratory data on admission

Urine: colour	brown	Biochemistry: TP	6.9 g/dl
pH	6.0	Alb.	4.5 g/dl
protein	(-)	alb	64.8%
sugar	(-)	α_1	4.3%
occult blood (卍)		α_2	7.9%
RBC	3-5/HPF	β	8.4%
WBC	2-3/HPF	γ	14.6%
		T. Bil.	3.0 mg/dl \uparrow (Direct 1.1)
		GOT	28 IU/l
ESR: 26mm/hr, 59mm/2hr		GPT	20 IU/l
		LDH	1,551 IU/l(160-400)
CBC: RBC	405 $\times 10^4$ /mm ³	isozyme LDH ₁	31%
Hb	14.0 g/dl	LDH ₂	36%
Hematocrit	41.3%	LDH ₃	23%
Platelets	15.2 $\times 10^4$ /mm ³	LDH ₄	6%
WBC	5,900/mm ³	LDH ₅	4%
band	4%	γ GTP	27 U/l
seg.	66%	ALP	101 U/l
eo.	2%	T. Chol	178 mg/dl
ba.	1%	TG	143 mg/dl
mono.	3%	BUN	17.5 mg/dl
lym.	24%	Creatinin	0.8 mg/dl
reticulocytes	16%	Haptoglobin	46 μ g/dl
Bone marrow: NCC	4.0 $\times 10^4$		
G/E	1.4		
Serological: CRP		0.04 mg/dl	
STS		(-)	
TPHA		(-)	
IgG		1,254 mg/dl	
IgA		166 mg/dl	
IgM		97 mg/dl	
RA		(-)	
ANA		(-)	
C3		75 μ g/dl	
C4		31.2 μ g/dl	
CH50		34 U/ml	
	Ham's test	(-)	
	Cold agglutinin test	$\times 8$	

Table 2 Donath-Landsteiner test using the patient's serum

RBC (P type)	Patient's (P ₂)	O (p)	I (P ₁)	II (P ₂)	III (P ₃)
4°C 60min	-	-	-	-	-
37°C 30min	+ ^{H*}	-	+ ^H	+ ^H	+ ^H

*H : haemolysis

身長：158.2cm, 体重：55.0kg, 意識は清明。栄養良。体温は36.7°C。脈搏は70/分, 整, 血圧は130/98。皮膚に黄疸, 皮疹, 出血斑は認めず, 表在リンパ節は触知しない。結膜には貧血を認めないが, 軽度の黄疸を認める。口腔, 咽頭では口内炎, 扁桃腫大は認めない。胸部, 心肺に異常を認めない。腹部では肝脾を触知しない。下腿に浮腫を認めない。神経学的にも異常を認めない。

入院時検査所見 (Table 1)

尿は茶褐色を呈し, 潜血反応強陽性であるも沈渣では赤血球を少数認めるのみであった。血算では貧血を認めなかった。血液生化学では総ビリルビン値が高値で, 分画では直接型, 間接型ともに上昇していた。血清LDHは異常高値であり, アイソザイムではLDH₁とLDH₂が優位であった。ハプトグロビンはやや低下していた。血清学的所見では梅毒反応は陰性であり, 抗核抗体も陰性であった。免疫グロブリン値, 補体系の結果はいずれも正常範囲であった。

Coombs試験およびHam試験は陰性であり, 寒冷凝集素も低力価を示したが, Donath-Landsteiner試験 (D-L試験)は陽性であり, さらに患者血清とP型およびP型の血球を用いてD-L試験を行ったところP型血球を用いた時のみ陰性所見を示した (Table 2)。また各種クームス血清による直接クームス試験の結果では抗C3血清を用いた時のみ陽性となった (Table 3)。

入院後経過：第2病日の2月9日朝は褐色尿は認めなかった。しかし同日夜に2時間ほど外出して, 帰院したところ四肢末端の痛み, 着色尿および悪寒戦慄を伴った38.0°Cの発熱が出現した。翌朝, 血算のためEDTAナトリウムの採血をした際, 血球成分の凝集が認められた。

以上の経過より寒冷によるAIHAを考えて寒冷凝集素反応, D-L試験を行い, 本症例を発作性寒冷血色素尿症と診断した。

Table 3 Direct Coombs' test using the patient's RBC

Coombs' Ab	results
Anti-human globulin	(-)
Anti-IgG	(-)
Anti-C3	(+)
Anti-C4	(-)

以後院内にて温暖を保っていたところ2月23日には血清LDH値は正常化した (Fig. 1)。

確認のため2日後の25日に2時間の寒冷曝露後に温暖に戻したところ, すみやかに四肢末端が蒼白となり, いわゆる'port-wine urine' (Fig. 2) が出現し, 悪寒戦慄を伴い37.8°Cの発熱を認めた。採血した血清はFig. 2に示すごとく溶血色を呈した。LDH値は急上昇するも, Hbの変化はごく軽度であった (Fig. 1)。

自然寛解を期待し, 寒冷を避ける指示を行って退院とした。外来にて観察中であるが, 91年7月6日現在まで尿の色調異常は認めず, LDHも正常範囲であるが, D-L試験は陽性が持続している。また経過中腎機能障害は認めなかった。

III 考 察

本例においては, ウイルス感染と思われる上気道炎症状の約3週間後, 寒冷曝露後に温暖な環境に戻されると血管内容血発作による所見 (悪寒戦慄を伴う発熱, 血色素尿, 末梢循環障害, LDHの急上昇)を認めた。さらにD-L test陽性, 梅毒反応陰性の所見を認めたことから, 非毒性発作性寒冷血色素尿症と診断した。

発作性寒冷血色素尿症はDonathとLandsteiner¹⁾が本疾患の患者血清に低温と高温の二相性溶血素 (Donath-Landsteiner抗体=D-L抗体)を見出し, すなわち自己血清によって溶血が惹起されたという事実を報告して自己免疫現象によるものであることを証明した疾患である。

本疾患は毒性・非毒性のものに分類される。非毒性の本疾患はまれなものと言われているが, 我々の調べた範囲では, 1981年から1990年までの10年間に学会発表例も含め28例が報告されており, うち13例が成人例である。非毒性発作性寒冷血色素尿症発症には先行感染が認められるものがあり (28例中14例), その多くが本例のごとく上気道感染を含むウイルス性疾患であるが, mycoplasma肺炎に続発した小児例²⁾

や klebsiella 肺炎に続発した例⁹⁾もある。また、麻疹予防接種後の発症例⁶⁾も報告されている。

D-L 抗体は15°C以下の低温相でP抗原に結合し、37°Cにて補体の古典的経路を介して溶血が惹起される²⁾。その応用がD-L試験であり、補体血清を加えた患者血清で同型の正常人の血球が4°Cのincubation後に37°C加温して溶血した場合を陽性とする⁹⁾。しかし中村ら⁷⁾や森内と上平⁸⁾は、赤血球表面のI抗原特異性を有するIgM型のD-L抗体による発作性寒冷血色素尿症の例を報告し、Lippmanら⁹⁾も肺小細胞癌に合併したIgM型例を報告している。

感染後になぜD-L抗体が出現するのかは不明であるが、Smithら¹⁰⁾はマイコプラズマ肺炎罹患時にはI抗原が変性し、抗I抗体が産生されて寒冷凝集素となるとしており、P抗原についても類似した現象がおきうることが推察される。

本症の治療法は、梅毒性の発作性寒冷血色素尿症には駆梅毒療法が優先される²⁾。非梅毒性のものは大多数の例で急性・一過性であり、数カ月以内にD-L試験が陰性化するとされ¹¹⁾、本邦で過去10年間では慢性例は1例報告されているのみである¹²⁾。したがって寒冷を避けること以外に積極的な治療法を必要としない場合が多い。溶血発作の予防にはステロイドなどの免疫抑制療法は一般的に無効である²⁾。貧血は輸血を要するほどに高度なものになる例は少ないが、まれに輸血を必要とすることもあり、発作性寒冷血色素尿症確定診断前に保存血を輸血して溶血を惹起した症例も報告¹³⁾されており、新たな溶血発作を回避するために加温して輸血する必要があるといわれている。

経過観察には末梢血血液検査、血清LDH値とD-L

試験による経過観察のみで良いと考えられる。特殊な方法としてMiyagawara¹⁴⁾はplaque forming cell assayにてD-L抗体産生リンパ球を測定して経過観察することを提案している。

本症例においてはP、P型両型赤血球を用いたD-L testにてP抗原特異性が証明された。しかし本患者血球と抗C3血清を用いた直接クームス法においては、補体系の関与は示唆されるも、抗IgG血清を用いた直接クームス法では陰性であり、抗体の免疫グロブリンのクラスは証明し得なかった。しかし貧血が軽度であったことより、膜表面に抗体が結合している赤血球の割合が低い可能性も考えられ、この結果のみから本症例の抗体がIgGでないとは断言できない。なお抗IgM抗体による直接クームス法は施行していない。

本症例の合併症として溶血に基づく急性尿細管壊死による急性腎不全を合併した症例¹⁵⁾や高度な貧血による心不全症状にて発症した症例¹⁶⁾の報告があり、本症例は長期にわたってD-L抗体が陽性であるため、とくに寒冷曝露時に溶血発作を起こさぬよう十分注意すべきであると考えられた。

IV 結 語

抗P特異性を有する発作性寒冷血色素尿症の1成人例を報告した。

この症例報告の要旨は第88回日本内科学会信越地方会(1991年6月)にて発表した。

検査に御協力頂いた信州大学輸血部の緒方洪之先生に深謝致します。

文 献

- 1) Donath, J. und Landsteiner, K.: Uber paroxysmale Haemoglobiurie. Munch Med Wochens, 51: 1590, 1904
- 2) 小鶴三男, 蔵田孝雄: CAD, PCHと血管内溶血. 日本臨牀, 37: 119-125, 1979
- 3) 澤 文博, 田口めぐみ, 矢野久子, 小原喜世志: マイコプラズマ肺炎罹患後に発症した発作性寒冷血色素尿症の1例. 小児科診療, 50: 223-227, 1987
- 4) Lau, P., Sererat, S., Moore, V., McLeish, K. and Alousi, M.: Paroxysmal cold hemoglobinuria in a patient with Klebsiella pneumonia. Vox Sang, 44: 167-172, 1983
- 5) Bunch, C., Schwartz, F. C. M. and Bird, W. G.: Paroxysmal cold haemoglobiuria following measles immunization. Arch Dis Child, 47: 299-300, 1972
- 6) 本田信治: Donath-Landsteiner 試験. 検査と技術, 18: 240-241, 1990
- 7) 中村秀男, 渡部富廣, 林田孝子, 市丸道人: 抗I特異性を有するD-L抗体がIgMに属し, azathioprineが有効と思われた発作性寒冷血色素尿症の1成人例. 臨血, 31: 1548-1552, 1990

- 8) 森内幸美, 上平 憲: Evans 症候群を呈し, 抗 P 特異性を欠いた発作性寒冷血色素尿症の 1 症例. 臨血, 26: 1131-1134, 1985
- 9) Lippman, S. M., Winn, L., Grumet, F. C. and Levitt, L. J.: Evans' syndrome as a presenting manifestation of atypical paroxysmal cold hemoglobinuria. *Am J Med*, 83: 1065-1072, 1987
- 10) Smith, C. B., McGinniss, M. H. and Schmidt, P. J.: Changes in erythrocyte I agglutinin and anti-I agglutinins during mycoplasma pneumoniae infection in man. *J Immunol*, 99: 333-339, 1967
- 11) 千 住紀, 岩崎裕治, 鶴澤龍一, 高木 康, 五味邦英, 山下恭子, 佐藤 裕, 望月照次: 非梅毒性発作性寒冷血色素尿症における Donath-Landsteiner 抗体の検討. 臨床病理, 33: 1145-1148, 1985
- 12) 奥野正隆, 河合 潔, 富田栄一, 加納 隆, 高井 哲, 武藤泰敏: 成人特発性慢性発作性寒冷血色素尿症の 1 例. 日内会誌, 74: 1251-1256, 1985
- 13) Rausen, A. R., LeVine, R., Hsu, T. C. S. and Rosenfield, R. E.: Compatible transfusion therapy for paroxysmal cold hemoglobinuria. *Pediatrics*, 55: 275-278, 1975
- 14) Miyagawa, U., Yamada, S., Komiyama, A. and Akabane, T.: Measurement of Donath-Landsteiner antibody-producing cells in idiopathic nonsyphilitic paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH) in children. *Blood*, 52: 97-101, 1978
- 15) 横江美佐, 寺沢晃司, 須江邦彦, 松枝和宏, 井原敬子, 安田英己, 高田真治, 高野俊男, 人見 泰: 急性腎不全を合併した非梅毒性発作性寒冷血色素尿症の 1 成人例. 岡山済生会総合病院雑誌, 18: 49-53, 1986
- 16) 広田保蔵, 斎藤英明, 山田耕一郎, 石川 昭: 急激な溶血発作によって発症した発作性寒冷血色素尿症の 1 女児例. 臨血, 30: 446-470, 1989

(3. 12. 3 受稿)