

症 例

自己免疫性溶血性貧血を主症状とした multiple immunopathy の1例

藤 森 勲 戸 塚 忠 政 草 間 昌 三
望 月 一 郎 三 原 宏 俊 上 条 与 司 昌

信州大学医学部第一内科学教室

A CASE OF MULTIPLE IMMUNOPATHY MANIFESTED BY AUTO-IMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

Isao FUJIMORI, Tadamasa Tozuka, Shozo KUSAMA,
Ichiro MOCHIZUKI, Hirotooshi MIHARA, and
Yoshimasa KAMIJO

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. T. TOZUKA)

Key words: multiple immunopathy, 自己免疫性溶血性貧血 (auto-immune hemolytic anemia),
慢性肝炎 (chronic hepatitis), 慢性甲状腺炎 (chronic thyroiditis)

はじめに

最近、各臓器と自己抗体あるいは自己免疫の問題が注目されており、各分野で多くの報告をみるようになって来た。しかし、それらの大部分の報告は単一の自己免疫疾患についてであり、同一個体において複数の自己免疫的な病変が併発することも当然考えられながら、それらの合併例についての報告は比較的少ない。最近、深瀬、伊藤¹⁾らは慢性肝疾患と慢性甲状腺炎の合併を自己免疫機序の関与によるものと考え hepatothyroidal syndrome を提唱している。溶血性貧血と慢性甲状腺炎²⁾ または慢性肝疾患との合併例も報告されているが、極く少数にすぎない。我々は自己免疫性溶血性貧血を主症状とし、さらに慢性甲状腺炎、活動性慢性肝炎の所見を示した興味ある症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：滝○章○, 52才, 女, 主婦。

家族歴：特記すべきことなし。

主 訴：全身倦怠感。

現病歴：生来健康であったが、昭和45年秋頃より尿の色調が増し、全身倦怠感が出現し、次第に歩行時の動悸、息切れを感ずるようになった。昭和46年3月当科を受診し、貧血、黄疸、甲状腺腫、肝・脾腫を指摘され、昭和46年4月精査の為入院した。なお、血色素尿には気付いていない。

入院時現症

体格小、栄養良好、意識明瞭、脈拍 76/分、整、緊張良好。眼瞼結膜強度貧血性、眼球結膜および皮膚軽度黄疸を認め、甲状腺両葉共に腫大し、濡漫性（非結節性）、弾性硬、無痛性で、癒着はない。頸部、その他にもリンパ腺腫脹を認めない。肺肝境界第VI肋間、心尖拍動第V肋間左乳線上、心音心尖部で第1音不純の他、異常を認めず、腹部平坦、肝2横指、脾3横指触知するが腹水は認めない。膝蓋腱反射正常、病的反射なく、下肢に浮腫は認めない。

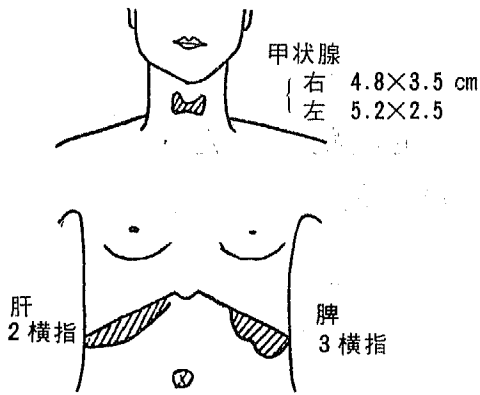


図 1

入院時検査所見

表 1, 2 に示す如く, 末梢血液像では血色素45%, 赤血球 187 万と高度の貧血があり, 網状赤血球 109% と著明な増加を示していた。血小板 17.2 万, 白血球 5100, 白血球像には異常はみられず, 出血時間 4 分 30 秒, 凝固時間開始 6 分 30 秒, 完結 22 分, プロトロンビン時間 12.1 秒と異常を認めない。骨髓像では, 赤芽球系の増生が著明で M/E の逆転を示し, 血沈 1 時間値 125mm と高度促進, 尿・蛋白 (-), 糖 (-), ウロビリノーゲン病的 (+), ビリルビン (-)。

化学検査で総蛋白量 8.7g/dl, A/G 1.4, 蛋白分画で γ -glob が高値を示し, 血清総ビリルビン 3.1mg/dl そのうち間接ビリルビンが 2.4mg/dl と高く, トランスアミナーゼは正常値を示しているが, ZTT 27.0 K. U.; TTT 16.3 S-H. U. と高値を示した。Al-Pase 5.0 K. A. U., 総コレステロール 125mg/dl, LDH 288 m. I. U.。

その他, Price-Jones 曲線は軽度左方移動を示し, 大小不同が著明であり, 赤血球滲透圧抵抗は最小抵抗 0.54%, 最大抵抗 0.36% と減弱を示した。 ^{51}Cr による赤血球寿命測定では, 患者赤血球は T $\frac{1}{2}$ 6 日と著明な短縮を示し, 正常人体内に注入して測定した患者赤血球寿命は T $\frac{1}{2}$ 19 日と軽度の短縮を示した。

甲状腺機能検査では BMR -8%, PBI 6.2 γ /dl, Triosorb 試験 31.0% と正常であるが, 抗 Thyroglobulin 抗体の抗体価 10⁵ と高値を示した。

免疫学的検査では表 3 のごとく, IgG 2240mg/dl とやや高く, ASLO 125 T. U., CRP (-), RA (+), 寒冷凝集素試験正常, Coombs 試験直接法陽性を示し, 特異抗血清による Coombs 試験は抗 IgG (+)。

表 1 検 査 成 績

末梢血	
血色素量	45 %
赤血球数	187 × 10 ⁴ /cmm
網赤血球数	109 %
血小板数	17.2 × 10 ⁴ /cmm
白血球数	5100/cmm
ヘマトクリット	21.5 %
白血球像	
好中球	桿状核 17.0 % 分葉核 46.5
好酸球	1.0
リンパ球	33.0
単球	2.5
赤血球像	
大小不同	(+)
奇形	(+)
多染性	(+)
尿	
蛋白	(-)
糖	(-)
ウロビリノーゲン	病的 (+)
ビリルビン	(-)
血色素尿	(-)
骨髓像	
有核細胞数	28 × 10 ⁴ /cmm
M/E	0.64
骨髓芽球	1.2 %
好中球系前骨髓球	10.0
骨髓球	4.4
後骨髓球	4.8
桿状核	8.8
分葉核	4.0
好塩基球	0
好酸球	0.8
単球	0
リンパ球	10.8
形質細胞	2.0
前赤芽球	1.6
大赤芽球	8.0
正赤芽球	43.6
平均赤血球直径	7.5 μ
糞便	
寄生虫卵	(-)
潜血反応	(-)

表2 検査成績

血液化学検査		
血清総蛋白	8.7 g/dl	
A/G	1.4	
分画 Alb	58.2 %	
α_1 -glob	1.8	
α_2 -glob	3.6	
β -glob	9.1	
γ -glob	27.3	
血清総ビリルビン (直接 0.7, 間接 2.4)	3.1 mg/dl	
ZTT	27.0 K.U.	
TTT	16.3 S-H.U.	
GOT	29 K.U.	
GPT	10 K.U.	
Al-Pase	5 K-A.U.	
LDH	288 mI.U.	
総コレステロール	125 mg/dl	
血清アミラーゼ	183 S.U.	
尿素窒素	15 mg/dl	
血清鉄	95 γ /dl	
電解質		
Na	136 mEq/l	
K	3.6	
Cl	102	
甲状腺機能検査		
BMR	-8 %	
PBI	6.2 γ /dl	
トリオソープテスト	31.0 %	
赤血球抵抗検査 (Ribiere 氏法)		
最小抵抗	0.54 %	
最大抵抗	0.36 %	
赤血球寿命 ^{51}Cr T $\frac{1}{2}$	6 日	
凝血学的検査		
出血時間	4 分 30 秒	
凝固時間	開始	6 分 30 秒
	完結	22 分 00 秒
ルンペルレーデ	(+)	
プロトロンビン時間	12.1 秒	
フィブリノーゲン	253 mg/dl	
血沈	1 時間値	125 mm
	2 時間値	137 mm

抗 IgA (-), 抗 IgM (-), 抗 κ (+), 抗 λ (+) を示した。LE 細胞現象 (-), 抗核抗体 8x(+) を示したが, 抗平滑筋抗体は陰性であった。

胸部レ線, 心電図に異常なく, 食道造影で静脈瘤を認めず, 胃バリウム透視にも異常はみられない。注腸

表3 免疫学的検査

血清免疫学的反応	
ASLO	125 T.U.
CRP	(-)
RA	(+)
寒冷凝集素試験	(-)
Coombs 試験	直接法 (+)
LE 試験	(-)
抗核抗体	8x(+)
Au 抗原	(-)
抗細胞質抗体	(-)
抗平滑筋抗体	(-)
サイロイドテスト	10 ⁵
血清免疫グロブリン	
IgG	2240 mg/dl
IgA	212
IgM	105
特異抗血清による Coombs 試験	
抗 IgG	(+)
抗 IgA	(-)
抗 IgM	(-)
抗 λ	(+)
抗 κ	(+)
血清梅毒反応	(-)

バリウム透視にて脾腫による大腸の圧迫像, IP にても左腎が脾腫によると思われる圧迫像を示す以外には異常を認めない。胆嚢造影に異常なく, 肝シンチグラムで肝・脾の腫大を認めた。

腹腔鏡所見

肝の両葉共に表面は粗大な軽い凹凸を示し, 色調はやや白っぽく淡赤色を呈し, 硬度はあまり増していない。辺縁は両葉の外側部では鋭利であるが, 中心部は鈍で肝の腫脹がうかがえる。脾は, 左季肋部で明らかに腫大し細長く, 辺縁は丸味を帯びていた。

肝組織所見

線維化像とグリソン鞘を中心に, リンパ球を主とした円形細胞浸潤がみられ (図2), その周囲には線維芽細胞, 一部には形質細胞の浸潤像 (図3) もみられた。すなわち, 活動性慢性肝炎の像と考えられる。

入院後の経過

貧血は Coombs 試験陽性等より自己免疫性溶血現象によるものと判断し, また慢性甲状腺炎, 慢性肝炎も一連の自己免疫機序の関与によるもの, すなわち multiple immunopathy と考えステロイドホルモンの投与を行なった。図4に示す如く投与後, 血色素1

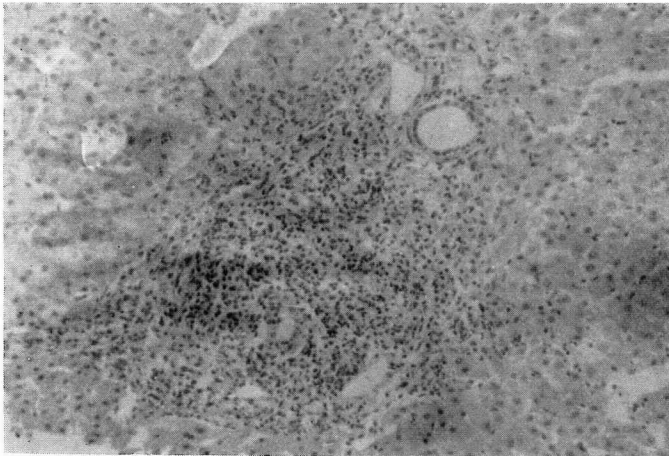


図 2 肝生検組織所見
リンパ球を主とした円形細胞浸潤

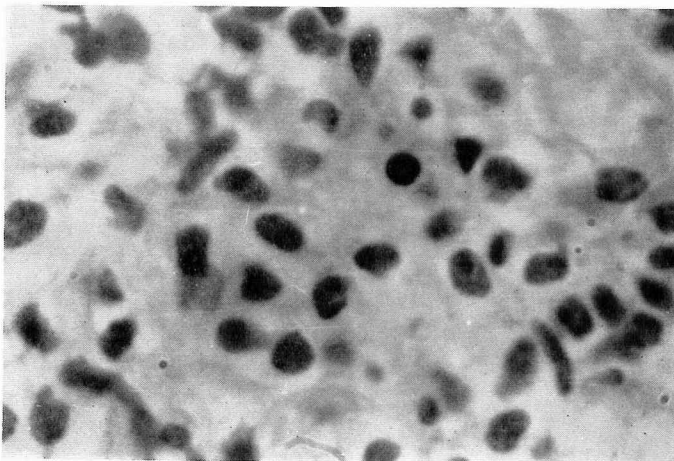


図 3 肝生検組織所見
線維芽細胞と一部に形質細胞浸潤

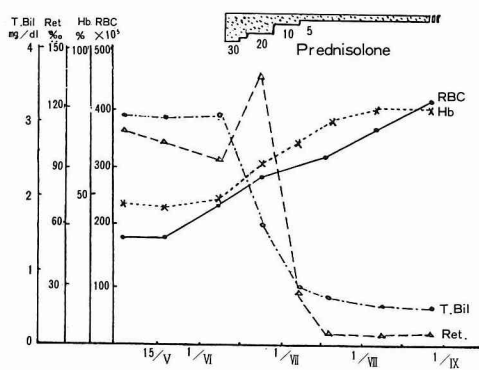


図 4 入院後経過

ヶ月後70%，2ヶ月後80%，赤血球1ヶ月後300万，2ヶ月後380万以上と改善を示し，網状赤血球は投与直後136%まで増加したが，その後は急激な減少を示し10%以下となり，総ビリルビン値も1ヶ月後0.7mg/dlにまで減少し増加を示していない。その後プレドニゾンを5mg隔日投与にまで減量したが，貧血，黄疸の出現はみられていない。肝・脾は投与後次第に縮少し，肝の膠質反応もTTT 20.6S-H.U.，ZTT 10.7K.U.にまで減少を示したが，甲状腺腫の縮少はなかなかみられず現在甲状腺剤投与中にて，貧血，慢性肝炎をも合わせなお経過観察中である。

考 察

自己免疫とは現在のところ正常の組織が免疫適格細胞

自体によって、またはそれらより生ずる抗体グロブリンの作動を受けて反応し、形態的、機能的な障害をひき起す病態であるとされている。簡単にいえば、自己の体成分に対する抗体が産生される現象をいい、これまでのところ赤血球、白血球に対する自己抗体、LE因子、抗核抗体、抗甲状腺抗体、抗平滑筋抗体等の自己抗体が認められており、現在指摘されている自己免疫疾患は多数にのぼる。抗体産生機構としては、リンパ球、形質細胞、細網細胞等が考えられ、最近では胸腺の関与も注目されている。免疫反応は迅速反応と遷延反応とがあり、前者は主に血清中に検出出来る抗体に基づいておこる反応で、この場合の抗体は形質細胞によって産生され、後者は細胞の介在によっておこると考えられており、まだ確証はされていないが、リンパ球の役割が注目されて来ている。

1908年 Chauffard が2例の獲得性溶血性貧血を発見し、1946年 Boorman⁹⁾らによりそれらの疾患患者赤血球が直接抗グロブリン試験で陽性になることが報告された。その後、血漿蛋白の研究の進歩と共に、近年自己赤血球に対する抗体の性状をも解明されて来ている。抗 γ グロブリン血清と抗非 γ グロブリン血清を用いて直接 Coombs 試験を行なうと、温式自己抗体には γ 型、混合型、非 γ 型の3型があることが知られており、Dacie⁹⁾は混合型が最も多いとしているが、福岡⁹⁾らは γ 型と混合型の差は、補体結合の有無によるとのべている。本例の温式自己抗体は γ 型、IgG型であった。IgGのlight chainはそれぞれ別のクローンで産生されることから自己抗体産生機序の解明に興味ある問題を提起しているが、福岡⁹⁾らは温式抗体型患者23例中抗 λ 血清とのみ反応したもの10例、抗 κ 抗 λ 血清の両者と反応したもの11例、このうち8例は抗 λ 血清との反応が強く、赤血球自己抗体では monotypic patternを示すものが多いとのべている。本症の原因は、その家族的発生が多いことを考え合わせると、抗体産生細胞の異常が大きな因子ではないかと考えられる。一方深瀬⁹⁾は、自己溶血性貧血の経過中にL型からK型抗体の出現をみ、混合型になった例を報告しており、抗体産生細胞クローンが病勢により単数より複数化すると推察している。本例のlight chain型はL及びK型の混合型であった。また本例に於ては遺伝的關係を証明することは出来なかったが、自己免疫性溶血性貧血の発症要因に遺伝的素因が関係するという報告例は多数あり⁷⁾⁸⁾、逆に自己免疫性または類縁疾患の家族内多発例は低いとのべている報告例もみうけら

れる⁴⁾¹⁰⁾。

自己免疫疾患の条件として Witebsky は、

- 1) 体温で作用する抗体を検出する。
 - 2) この抗体と特異的に反応する自己抗原の証明。
 - 3) この自己抗原を用いて動物実験で抗体の産生を証明する。
 - 4) この免疫動物に人に認められた類似の組織学的病変を証明する。
 - 5) さらにこの抗体が生体内で抗原と反応して、それがそれぞれの疾患の本態をなすものでなければ十分とはいえないとのべている。
- しかし、これら全てを立証することは困難と思われ、その意味では十分に満足されていない。

Mackey¹¹⁾の唱える自己免疫疾患の基準は、

- 1) 血漿 γ -glob 濃度が正常値の上限を1.5g/dl以上こえている。
- 2) 生体の構成成分に対応する自己抗体を認める。
- 3) 変性 γ -globもしくはこれに由来する物質の沈着を病変の場に認める。
- 4) 組織学的に特有なリンパ球ならびに形質細胞の浸潤を認める。
- 5) ステロイドホルモン剤が一時的もしくは持続的に著効を与える。
- 6) しばしば一つ以上の自己免疫疾患が同一個体に出現すること。

などをあげているが、血液疾患では、3)、4)は満足されない。同一個体における種々の体組織成分に対する自己抗体の出現は当然考えられるが、臨床的にそれらの合併例の報告はあまりなされておらず、その合併比率についての報告はみあたらない。肝と甲状腺とが免疫学的に何らかの関連を有することを示唆する研究はかなり多く、慢性甲状腺炎と慢性肝炎の合併例の成因に自己免疫機序の関与を想定して、1966年深瀬⁹⁾らがhepato-thyroidal syndromeなる考えを提唱しその7例を報告した。その後、しばしば報告例をみるようになったがまだ例数は少ない。

深瀬らによるとこのSyndromeは、

- 1) 閉経期または閉経期以降の女性に好発する。
- 2) 活動性慢性肝炎または肝硬変と慢性甲状腺炎を有する。
- 3) 血清が種々の自己抗体反応を示す。
- 4) γ 血清グロブリンは高度の上昇を示す。
- 5) SLEに類似する全身症状の出現を見るが、多くは一過性で程度は軽い。

6) 脾腫を高率に認める。

以上を特徴として挙げており、本例は5)を除き非常に類似した病態を示している。SLE 様症状の欠如はルポイド肝炎とはいいいがたいが、肝の組織学的所見はルポイド肝炎といわれている所見に類似している。しかし、この病態を独立した疾患単位と診断するには、その基準に現在なお多くの問題もあり差し控えた。合併例については、他に特殊な型の慢性肝炎に溶血性貧血が出現し、合併することも知られており、溶血性貧血に甲状腺炎を伴った例も報告されている。深瀬らのhepato-thyroidal syndromeの7例中3例では甲状腺疾患が先発し、2例では肝疾患、残り2例では同時に発症したとべており、その先発臓器は一定していない。自己免疫疾患は発病または経過の推移と内分泌機能との間に何らかの関連性があるといわれているが、本例では閉経期以降それぞれが発症しどちらが先行したかは不明である。しかし、いずれにせよ3者共それら病変の進行に免疫学的過程が関与しているものと想像される。

結 語

multiple immunopathyは当然想像される現象でありながら、その報告例は少ない。自己免疫性溶血性貧血を主症状とし、自己免疫によると思われる活動性慢性肝炎および慢性甲状腺炎を伴い、さらにステロイドホルモンが著効を奏した一例を経験したので報告し、若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) 深瀬政市, 伊藤憲一, 恒松徳五郎, 水口千里, 玉井義明, 中野 博, 島 章, 鳥塚莞爾, 森 徹: 慢性肝疾患と慢性甲状腺炎の合併症候群, とくにその成因についての考察, 総合臨床, 16: 1350-1355, 1967.
- 2) 中尾喜久, 今村幸雄: hemolytic anemia とバセドウ病との合併例, 総合臨床, 16: 1335-1340, 1967.
- 3) Boorman, K. E., Dodd, B. E., & Loutit, J. F.: Haemolytic icterus (acholuric Jaundice) on congenital and acquired. Lancet, 1: 812-814, 1946.
- 4) Dacie, J. V.: The haemolytic anaemia, congenital and acquired, Part 11. The autoimmune haemolytic anaemias. Gruns & St-

ratton, New York, 601, 1962.

- 5) 福田良男, 安藤清平: 溶血性貧血における自己抗体の解析, 最新医学, 24: 744-748, 1969.
- 6) 深瀬政市, 恒松徳五郎, 田中昭治: 血液病における自己免疫, 自己免疫性溶血性貧血症を中心として, 内科, 21: 256-264, 1968.
- 7) Fialkow, J. P., Fudenberg, H., and Epstein, W. V.: "Acquired" antibody hemolytic anemia and familial aberrations in gamma globulins. Am. J. Med., 36: 188-199, 1964.
- 8) Cordova, M. S., Balz-villasenor, J., Mendiz, J. J., and Campos, E.: Acquired hemolytic anemia with positive antiglobulin (Coombs' test) in mother and daughter, Arch. Int. Med., 117: 692-695, 1966.
- 9) Dacie, J. V.: The haemolytic anaemia, Annals New York Academy of Sciences, 124: 415-421, 1965.
- 10) 恒松徳五郎, 藤田 宗: 自己免疫性溶血性貧血, 臨床免疫, 4: 19-24, 1972.
- 11) Mackey, I. R., & Burnet, F. M.: Autoimmune disease. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois. U. S. A., 16-17, 1963.

(1972. 7. 18 受稿)