

症 例

高グロブリン血症性紫斑病の1例

昭和39年10月14日 受付

信州大学医学部戸塚内科教室

教授 戸塚 忠 政
 松岡 正 俊 草間 昌 三
 甘利 正 哉 望 月 一 郎

A Case of Purpura Hyperglobulinemica

Tadamasa Tozuka (Director: Professor)

Masatoshi Matsuoka (Assoc. Professor)

Shozo Kusama, Masaya Amari and Ichiro Mochizuki

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Shinshu University

1943年より1948年にかけて、Waldenström^{①②}によつて慢性で再発をくり返す紫斑と血清 γ -globulin の増加を特徴とし、Macroglobulinemia と別個の一症候群“Purpura hyperglobulinemica”が報告されて以来、同症例は外国ではかなり報告される様になつたが^{③④}、本邦では昭和35年三好氏^⑤の発表以来症例数は少く、現在まで10例前後に過ぎない^{⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮}。

著者等は不明の発熱を主訴として入院し、既往及び入院中に紫斑の発現があり、高グロブリン血症がみられ、超遠心に血清 Macroglobulin の増加はみられず、更に退院後ほゞ3年を追及し、良性的経過を確め得た同症例を経験したので報告する。Waldenström^④、Wilson^⑩等によれば文献にみられる程にまれでないと考え、本邦においても実際にはもつと多いものではないかと思ふ。しかし症例の大部分は後述の如く症候性のものである。紫斑は運動時又は長期起立後、主に下腿のみにみられ(orthostatic purpura)血沈は著しく促進しているにもかかわらず、一般には他に特別な自覚症状もなく、良性的経過することが特徴である。

症 例

27才、女、未婚(教師) 家族歴。両親及び同胞3名は健康で特記すべき疾患はない。父方の祖父が脳溢血で死亡。既往歴。著患を知らず。母親の言によれば幼時同胞2名が麻疹に罹患時、患者に発疹がみられなかつた由でその前後にも麻疹らしいものに罹患していない。

現病歴。昭和35年5月感冒様症状で発熱。休養により下熱したが、同年9月40°Cに発熱。3日後一時下熱するも再び高熱が現れたので某病院に入院した。敗血症を疑われて治療をうけ、10日後漸く下熱した。当時関節痛はなく、白血球はむしろ少いといわれたが、血沈は異常に亢進していた。その後退院して平常の勤務についていたが、旅行で夜行列車にのつたあとなどは必ず下腿部にそらまめ大以下の出血斑がみられた。又職員の健診の際は常に血沈が1時間値100mmをこえていた。昭和36年5月下肢を昆虫にさされ、治療中に大豆大乃至それ以上の大きさの出血斑が両側下腿部に現れ、一週間程消えず、治療を継続した。その後悪感、食慾不振がみられる様になり口中がねばねばする感じが強くなつた。勤務を続けていたが症状は改善しないので6月12日当内科外来を受診した。体温38.2°C、白血球数3500血沈1時間値132mmであり出血斑はみられなかつた。6月24日精査の目的で入院した。

入院時所見。体格や々々せ型で栄養中等度、四肢に特に出血斑、色素斑を認めない。両頸部リンパ腺は小豆大以下のものがや々多数触知され、腋窩、そけい部には触れない。眼瞼結膜や々貧血性、球結膜非黄疸性、咽頭、口蓋扁桃特に異常なく口唇及び舌は乾燥性である。口腔内にも出血斑は認められない。胸部は心濁音界異常なく、心音は純で肺野は理学的並びにレ線学的に異常を認めない。腹部は平坦で肝、脾を触知しない。膝蓋腱反射両側共正常で病的反射を認めない。知覚、運動に異常を認めない。検査所見。末梢血液像では Table 1 の如く正色素性貧血がみられる。粒球数136000で減少はみられず、その形態にも特に異常を

Table 1

末梢血液像					骨髓像 (胸骨)			
Datum	24/v'61	23/iv'61	11/v'62	23/m'64	Datum	21/v'61	27/m'64	
Hb.	62	64	76	73	有核細胞数	63800	61000	
R × 10 ⁴	282	287	345	367	Myeloblast	3.2	1.6	
F. I.	1.08	1.11	1.10	1.15	E {	Promyelo.	0	0
Ret %	5					Myeloz.	0.8	0
Thromb.	136000	186000		220000		Metamyel.	0.8	0
W.	5700	4900	4500	3500		Stab.	0	0.6
Myeloblast.	0	0		0	Seg.	0	0.8	
Promyelo.	0	0		0	N {	Promyelo.	2.8	6.0
N {	Myelo.	0	0	0		Myeloz.	4.8	3.8
	Meta.	0	0	0		Metamyel.	6.8	4.6
	Stab.	7.5	8.0	12.5		Stab.	29.2	17.2
	Seg {	II	55.0	32.0	36.0	Seg.	6.2	14.4
III		8.5	8.0	8.5	Baso.	0	0	
IV		1.5	0	0	Lymph. Kl.	3.2	33.4	
Eosino.	0.5	1.0		0	Gr.	33.6		
Baso.	0	0		0	Proerythrobl.	0	0	
Mono.	2.0	7.5		6.5	Makroblast {	Orth	0	0
L {	Gr.	3.5	4.0	9.5		Poly	0	0.8
	Kl.	21.5	39.5	26.0		Baso	0	0.4
Plasma.	0	0		1.0	Normobl. {	Orth	1.2	1.8
Aniso.	-	-		-		Poly	4.4	4.0
Poikilo.	-	-		-		Baso	1.2	1.8
Polychr.	-	-		-	Mono.	1.2	6.0	
Baso Pt.	-	-		-	Reticulumz.	0	0.2	
Kern R.	-	-		-	Megakaryo.	0	0.6	
R. S. G.	133~148	99~115		122~138				

認めない。白血球数5700でその百分率にも異常を認めない。血沈1時間値133mm。血液ワ氏反応(-), ツ反応1×1mm。尿は比重1006で低比重を示す他著変なくウロビリノーゲン正常(+), Bence-Jones 蛋白体(-)。糞便異常なし。血清蛋白8.9g/dl, 黄疸指数6, Gros (+) Cobalt R7 (9) で右側反応を示し高田反応(卅), BSP 試験45分値5%以下。総コレステロール133mg/dl, 残余窒素18mg/dl, Fischberg 濃縮試験最高1012で濃縮力減退を示し, クレアチニンクリアランス76ml/min。血清電解質値異常なく, 血清鉄88γ/dl。血清免疫学的検査では Table. 2 の如く特に異常を認めない。副腎皮質機能検査では Table. 3 の如く Robinson-Power-Kepler test では副腎不全の所見を得たが Thorn test では正常である。自律神経機能検査では交感神経緊張亢進を示した (Table.3)。骨髓像では胸骨にて Table. 1 の如く赤血球

Table 2

免疫学的検査	/v'61	27/m'64
ASLO	80u. (Todd)	50
CRP	(+)	
Coombs T. dir.	(-)	(+)
寒冷凝集	16×	
LE Cell (凝血法)	(-)	
栓球抗グロブリン試験(直接法)		(-)

Table 3 副腎皮質機能検査, 自律神経機能検査

Thorn Test	-63%	Adrenalin (卅)
Robinson-Power-	夜間尿> 最大一時間尿	Pilocarpin (-)
Kepler Test	A=7.4	Atropin (+)

増血の低下とリンパ球がやゝ多い程度で細網細胞の増加は認められない。心電図、胸部レ線写真で異常なくその他、頭蓋骨、脊椎、肋骨などのレ線写真で異常所見を認めない。血清蛋白分割では Table 4 の如く

Table 4 血清蛋白分画 (Tiselius)

	T.P.(g/dl)	Al	α -gl	β -gl	ϕ	γ -gl(%)
1/Ⅲ'61	8.0	35.6	6.4	9.3	6.6	42.1
23/Ⅲ'64	10.0	38.9	7.2	9.5	6.8	37.7

Albumin, β -globulin の相対的減少と共に γ -globulin の著明な増加を示し、そのパターンは Fig 1 の如くである。

血清の超遠心分析では Macroglobulin の増加は認められず、7S 成分の増加がある (Fig 2)。患者血清を 4°C に保存するもゲル乃至沈澱の形成がみられず、Cryoglobulin の存在は否定された。水稀釈試験 (Sia test)⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾では一様に白濁し、Macroglobulin にみられる様な強い沈澱物はみられなかつた。入院後及びその後の経過。37.5°C 以下の微熱がみられたが、食慾

Fig. 1 血清電気泳動パターン

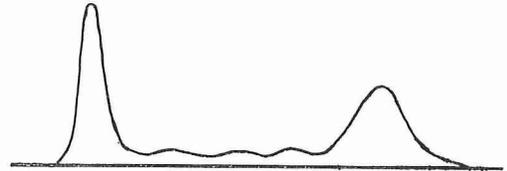
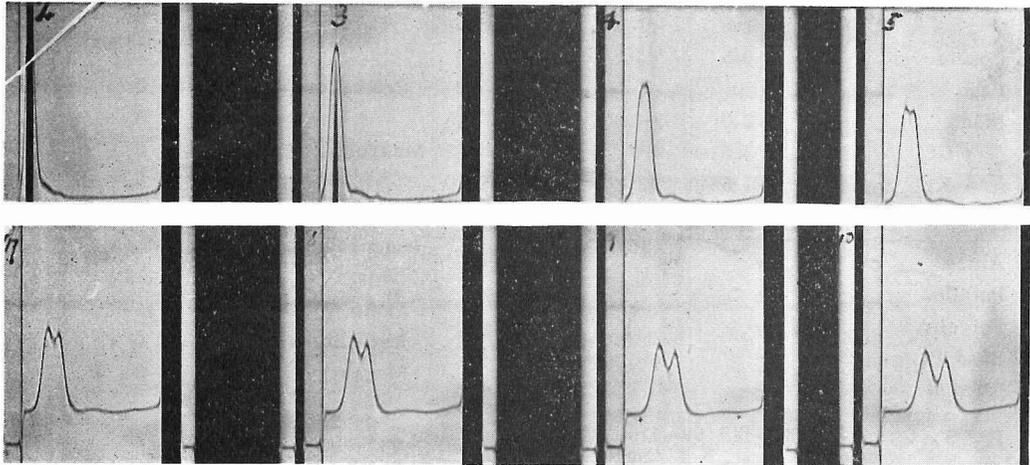


Fig. 2 血清超遠心分析像



沈降方向は左より右へ、撮影は8分間隔、蛋白濃度2%、回転数59,780 RPM.

は正常となり、口中乾燥感が持続し、夜間に特に強く、一日尿量は 3000 ~ 4000cc の多尿を示した。眼球乾燥感は特にみられない。頭痛、視力障害も認められない。7月中旬(入院24病日)より歩行後両下肢の足関節以下に小豆大以下の皮下出血斑が出現し、紫斑はわずかに皮膚面より膨隆し同部に軽度の疼痛がみられる。其後患者は椅子に長時間腰かけている時も同様な出血斑が下肢にみられたが、粘膜その他の部分にはみられない。出血傾向検査では Table. 5 の如く特に異常を認めない。紫斑は外出にさいしてもみられ、2日後薄い黄色調を示し3日位で消退し、特に色素斑を残すことはなかつた。患者は2ヶ月後一旦退院し、勤務についていたが同年12月不明の発熱が1回あり、翌37年には紫斑の出現は長時間起立していたり、長距離歩

Table 5

出血傾向検査	/Ⅲ '61
Blut. Z.	2分
Gerr. Z. (Sahli Fonio)	{開始 5分 完結 8分
Prothrombin Z.	{松岡一段法 110% (12.8秒) Owren変法 132%
不安定因子	83%
安定因子	210%
Fibrinogen (Tyrosin法)	481.5mg/dl
維素溶解現象亢進	(-)
Thromboplastin 生成試験	2分で80%以上の活性度
Rumpel-Leede	(-)
v. Borbely	(-)

行後、又むしあつい時などにみられ (Table. 6), 軽い時は足底乃至足背にみられ、重い時は膝の近くまで現れた。腹痛その他特別の自覚症状はなかつた。37年6月の所見では頸部リンパ腺は入院時とかわらず、小豆大以下のものがふれるのみで肝、脾をふれず、末梢血液像では軽度貧血の他は特に異常を認めない。血清蛋白 $10.4 g/dl$, 血沈1時間値 $125mm$ であるが自覚症状は特別のものはなくふつうに勤務を続けている。更に昭和39年(発症後6年)に至つて紫斑はやはり過労時膝以下に出現しているが、3月までの観察ではその頻度は比較的少い。3月下旬の所見では、頸部リンパ腺は以前と変わりなく、右に小豆大のものや、多数、左に少数をふれ、腋窩、そけい部には触知しない。肝は半横指ふれ、硬度は正常、脾をふれない。下肢には紫斑のあとの色素斑がみられる。血清蛋白 $10.0 g/dl$, A/G 0.4, Z. T. T. 41 K. U. T. T. T. 9.5 M. U, Gross 5.5 CCLF (+) で Tiselius では3年前と同様に Albumin, β -globulin の相対的減少と γ -globulin の著明な増加を示している (Table. 4)。末梢血液像では Table. 1 の如く軽度の貧血の他、血小板数の減少はなく又形態的にも特に異常を認めず、リンパ球の形態像では原形質内に一部空泡を認める他、特に異常なく増多もみられない。成熟した形質細胞が1%に出現しているが他に異常細胞をみない。血沈1時間値 $123mm$ 。骨髓像ではリンパ球増多がみられる他に著変はみられない。尿は比重1007で低比重を示し蛋白(-)である。尚患者は口渇感あり多飲の傾向が持続

している。胃液は遊離塩酸欠如し、無酸症を示すがカフェインにはよく反応する。多尿については入院時高調食塩水注射試験では正常の反応を示し Pitressin 注射には反応を示していない (Table. 7)。

考 按

本例は入院前後に時々発熱をみた他は特に γ -globulin 増加を来すはつきりした系統的基礎疾患を認めず、入院後3年(全経過6年)の経過を追及して軽度の貧血の他は肝、脾、リンパ腺の変化を示さず、高蛋白血症、高 γ -globulin 血症が持続し、血清超遠心分析により 7S 成分の増加のみで Macroglobulin の増加のみられぬこと、Cryoglobulin の証明されぬことなどから Waldenström のいう所謂良性の高グロブリン血症性紫斑病と考えられる。Dörken 等^⑩により本症は特発性と症候性の二型に分類されており、後者については急性多発性関節炎に続発したもの、Sjögren 症候群、Erythematodes, 粘水腫合併のもの、脾腫、肝腫のあるもの、又淋巴性白血病様のもの、末梢血淋巴球様細胞増多の変化のみられるものなどをあげている。更に特発性とされて報告された中にも副所見のみられるものがありその例として耳下腺腫脹例^{⑩⑪}、原因不明の発熱例^{⑦⑧⑨}、Xerostomia^⑩、貧血^⑨などがあり、本例が Xerostomia を示す点では Curz^⑫、Dörken^⑩の症例と同様である。Straus^⑬の集めた72例の本症候群中乾性結膜炎又は口腔乾燥を示すものは8例となつている。本例には眼結膜の症状はみられないが、胃液は無酸症を示し、外分泌腺の機能低下乃至不全を主症状とする Sjögren 症候群を合併しているものと考えられる。しかし本例の如く多尿症状を伴うもの、文献上の記載はみられない。耳下腺腫脹が Sjögren 症候群には眼症状より頻度が大であるという報告^{⑭⑮}がありこの点からも Sjögren 症候群と本症候群との関連が問題とされる。本症例にはしかし Sjögren 症候群によくみられる関節炎症状及び耳下腺腫脹はみられていない。Gordon の報告した Sjögren 症候群^⑯には高蛋白血症がみられるがその Tiselius 像には言及していない。その他 Sjögren 症候群には低蛋白血症を示すものもあり、著者等のしらべた範囲では血清蛋白分析について論じたものではなく、本症候群と Purpura hyperglobulinemica との関係については今後の研究にまつべきものと思はれる。Sjögren 症候群は現在膠原病の範ちゆうに属するという観方もあるが一方膠原病としての独立性について懐疑的な考え方も強い^⑰。

本症例について血清の免疫学的検査では膠原病を思

Table. 6 紫斑の月別出現頻度

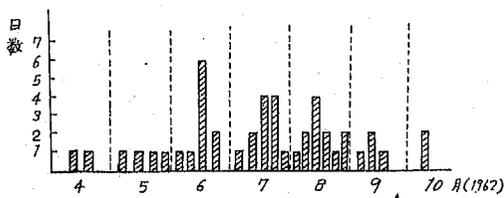


Table. 7 Hypertonic saline test

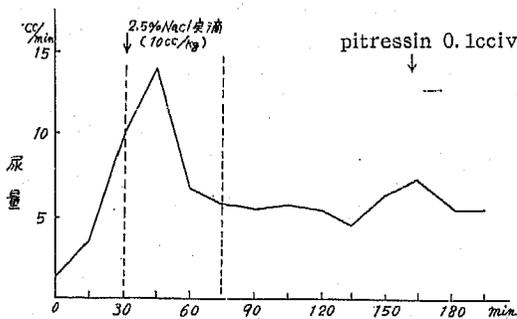


Table 8 本邦に於ける Purpura hyperglobulinemica の症例

報告者	発表年代	患者性	年齢	経過年数	血清蛋白 (g/dl)	γ-glob. (%)	その他主な所見
三好 和夫 他	昭35年	♀	22	7	10.0	50.3	眼球乾燥
銅 直 利 之	34	♀	39		9.0~10.5	48.0	粘液水腫
田 島 基 男	35	♀	21	2	9.9	63.6	発熱・関節痛
後 藤 俊 他	36	♀	22	3	3.9	34.9	発熱・手・膝・足・関節痛
中尾 喜久 他	36	♀	47	13	7.8	35.7	貧 血
熊 沢 一 郎	37	♀	36	5	8.3	42.6	両側耳下腺腫
高田 厚之 他	36	♀	23	4	8.5	36.0	膝関節痛
安永幸二郎 他	37	♀	40		9.3	57.2	発熱・関節痛
小島 健一 他	38	♀	29	5	9.0	38.6	卒中発作
早 川 弘	39	♀	67	1	7.8	31.3	慢性糸球体腎炎
板 津 安 彦	38	♂	33	5	8.0	38.8	発 熱
加 島 弘 他	39	♀	23	3	10.6	64.5	関節痛
著 者 等	39	♀	27	6	8.0	42.1	発熱・貧血・口腔乾燥・無酸症

わせる所見はみられなかつた。患者は現在リンパ腺腫脹の著しいものはなく健康に生活しており恐らくは予後良好なものと思われる。文献上46年間にわたつて良性経過を示した症例があり、ふつう数年から10年20年の経過を示すものが大部分である^③。Dörken^⑪、Straus^④の報告で本症候群は女性に圧倒的に多く本邦報告例でも同様である (Table. 8)。Wadenström^④はその本態について Virus 感染を考えているが最近本疾患は自己免疫学的立場から論ぜられる様になり、栓球自己抗体の検出が試みられている^{⑪⑬⑭}。本例について栓球抗グロブリン試験を施行したが直接法にて陰性であつた (Table. 2)。脇坂氏等^⑮の成績では2例につき行い、1例のみ陽性を示している。Achenbach^⑯は Paraproteinämie のさいの出血傾向を分類し、1. Macroglobulin 型 2. Immunovascular Purpura, 3. Amyloidose 型の三つをあげ、血漿蛋白異常に特異な血液凝固欠陥は存しないとし、血管因子を強調した。そして更に血液粘稠度、血行動力学的過程も血管の脆弱性に関与すると述べた。Waldenström^④は本患者血液の粘稠度が γ-globulin に比例して増加すると述べ、Straus^④は患者血清中に健康な大動脈内皮に対する抗体の有無を本群に試みたが結果は陰性であつた。いずれにしても本症候群における出血斑は下肢にのみ出現しやすく、粘膜、上肢に現われにくい。その臨床像は Purpura Schönlein つまり Anaphylactoid purpura と類似しており^⑩本症例においても同様であつた。Seiden^⑰は出血部位の筋生検で非特異的な血管周囲炎を認めた。Straus^④は p. h. を多くの症候群をさすものとし、

purpura と hyperglobulinemia は別個の manifestation であるとしたが、Waldenström が Macroglobulinemia について述べている如く^⑱本症候群の異常蛋白血症を一つの disease entity と考えるのは議論の多い所で、その高蛋白血症の本態は尚不明といわねばならない。しかし Macroglobulinemia とはことなり予後の比較的よいという事が本症候群の特徴である。最近 Macroglobulinemia を伴つた p. h. の報告もみられる^⑲。診断としては骨髓腫、白血病などを注意して鑑別すべき事を Dörken は述べている。そして本症候群の大部分は他の症状を合併しており、今後はこれら症例の検討により詳細な基礎疾患の究明と明らかに症候性と思われる例の除外に向つて努力されねばならないと考える。治療としては特に有効なものはみられず Wilson^⑳は14例につき ACTH を用い Tiselius のその後のパターンに変化を認めなかつたと報告している。

結 語

27才女性で下腿に紫斑の出現をくり返し、良性の所謂 Purpura hyperglobulinemica の1例を報告した。退院後3年間を観察し良性の経過を認めた。患者は入院前後に不明の発熱がみられた他は、軽度貧血、口腔乾燥感と多尿の傾向を示し、胃液は無酸を示したが眼球乾燥感、関節炎症状はみられない。

(本論文要旨は37年10月第31回日内会信越地方会で発表した。)

終りに超遠心の労をとられた東大吉利内科荒木講師に深甚なる感謝の意を表する。

文 献

- ①Waldenström J.: Nord. Med. 20, 2288, 1943
 ②Waldenström J.: Schweiz. med. Wchschr. 78, 927, 1948 ③Straus, W. G.: New Eng. J. Med. 260, 857, 1959 ④Waldenström J.: Acta med. Scand. 266, 931, 1952 ⑤三好和夫: 四国医学雑誌 16, 645, 1960 ⑥銅直利之: 日血会誌 22, 294, 1959 ⑦田島基男: 最新医学 15, 570, 1960 ⑧後藤俊他: 臨床血液 2, 46, 1961 ⑨中尾喜久他: 臨床血液 2, 115, 1961 ⑩熊沢一郎: 広島医学 15, 138, 1962 ⑪小島健一他: 綜合臨床 12, 1429, 1963 ⑫高田厚之他: 臨床血液 2, 344, 1961 ⑬安永幸二郎他: 日血会誌 25, 541, 1962 ⑭板津安彦他: 臨床血液 4, 323, 1963 ⑮早川弘一他: 臨床血液 5, 46, 1964 ⑯Wilson S. J.: J. Kansas M. Soc. 58, 166, 1957 ⑰Waldenström J.: Triangle. 3, 262, 1958 ⑱Waldenström J.: Acta hemat. 20, 33, 1958 ⑲Dörken H.: Acta hemat. 10, 340, 1953 ⑳Curtz, F. R.: Ugeskr. Laegar. 108, 340, 1946 ㉑より引用 ㉒宇尾野公義: 内科 7, 481, 1961 ㉓Morgan W. S.: New Eng. J. Med. 251, 5, 1954 ㉔Gordon M. E.: Ann. Int. Med. 48, 1342, 1958 ㉕柴田整一: 現代内科学大系 10, 202, 1960 ㉖脇坂行一他: 内科 12, 415, 1963 ㉗Achenbach W.: Schw. Med. Wschr. 52, 1491, 1960 ㉘Seiden G. E.: New Eng. J. Med. 255, 170, 1956 ㉙Laurin J. G.: Canad. M. A. J. 76, 296, 1957