

## 発作性夜間血色素尿症の一例

昭和39年8月6日受付

信州大学医学部戸塚内科教室

戸塚忠政 松岡正俊 三原宏俊

信州大学医学部附属病院中央検査部

金井正光

## A Case of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria

Tadamasa Tozuka, Masatoshi Matsuoka and Hirotosi Mihara

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

Masamitsu Kanai

Central Clinical Laboratories, Shinshu University Hospital

## 緒言

発作性夜間血色素尿症 (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, 以下PNHと省略)は後天性溶血性貧血を伴う血色素尿症の中でも極めて興味のある疾患である。本症は1911年に Marchiafava 及び Nazali<sup>①</sup>により最初に報告され、その後1931年 Micheli<sup>②</sup>により詳細に記載されたため Marchiafava-Micheli syndrome と呼ばれる。Crosby<sup>③</sup>は1953年に本症162例を集めて報告しているが、本邦に於いてはその報告例は極めて少なく、昭和21年野田らが最初に報告して以来その報告例は次第に増加しつつあるが、確実な報告例は20数例にすぎない。本症に於いて最も興味のあるのは、本症に特異な溶血機転であるが、その本態を十分に説明しうる段階に達していない。しかし最近その点に関して種々の新発見が得られており就中、本症赤血球に存在する種々なる欠陥、殊にその膜透過性等に関連して酵素面での異常が注目されている。我々も最近本症の一例を経験し赤血球の酵素学的な検索を行なった他、赤血球電気泳動検査を行ない又治療に関して人赤血球再浮液の輸注を試みたので文献的考察を加えて報告する。

## 症例

田○武○, 30才, 男, 会社員

主訴: 発作的に発現する暗赤褐色の早朝尿と全身倦怠感。

家族歴: 父は62才, 脳卒中で死亡。母は58才で死亡。死因不明。同胞は全7名で患者は第6子であるが患者以外何れも健康である。

既往歴: 18才の時約2日間軽度の腹痛と共に 39°C

の発熱と血便の排泄あり、赤痢の疑いをおかれた他特記すべきものなし。

現病歴: 昭和36年8月ある朝、覚醒時両側腰部の鈍痛乃至圧迫感があり、特に上体を起こすと上記症状が増強し又同時に下腹部の脹る感じもあり、その直後排泄した早朝尿が暗赤褐色であるのに気づいた。又排尿に際してはかなりの腹圧を要し、膀胱部より尿道部にかけて排尿困難な感じがあった。尿の色調はその後時間が経つと共に次第に薄くはなつていったが、その日の内には平常時の色調には戻らず、翌朝も前日同様の前駆症状、排尿困難感と共に前日より薄い同様の色調の排尿をみた。時間と共に尿色調は次第に薄くなつていったが、この様な排尿は3日間程続いた後平常時の色調に戻つた。しかし全身倦怠感が強くその後約一週間の就床安静を保ち平常の勤務に復した。尚、患者は殆んど机上労働であり、特別の薬品を扱う事もなく、又輸血を受けた事もなく過労後の状態でもなかつた。

その後、同年9月20日頃矢張り自覚し得る誘因なく8月の際と同様の前駆症状と共に、同様色調の排尿と同様の排尿困難を経験した。この時はじめて某医の許を訪れ軽度の黄疸を指摘され、外来治療を続けていたが、黄疸、全身倦怠感、両側腰部の圧迫感は軽減せず10月8日同医の許へ入院。翌昭和37年3月までの入院中には明確な発作はなかつたが貧血を指摘され、PNHを疑われている。又、この入院中、貧血改善の目的で昭和37年2月末より3月にかけて保存血総量600mlを3回に亘り輸血されたが、その後特別の異常はなく4月1日より勤務に復した。同4月中旬頃重、39°C感の発熱があり感冒気味であつたが、その翌朝、前回同様、暗赤褐色尿の排泄があり数日で平常の色調に

戻つた。その後は6月中旬まで自宅で安静を保つていたが、その間にも4回程、発作的に同様の排尿をみた。その後は特に発作なく平常通り勤務していたが昭和38年3月19日前記の如き発作的排尿があり、同5月1日、精査のため当科へ入院。

入院時現症

身長169cm, 体重51.5kg, 意識明瞭, 皮膚は軽度黄疸性, しかし皮膚粘膜に出血点, 出血斑等を認めず。脉搏は56/分, 整, 緊張良, 血圧, 収縮期112, 拡張期54mmHg, 平熱, 顔貌普通, 瞳孔正円等大, 対光及び輻輳反射とも正常。眼瞼結膜貧血性, 眼球結膜に軽度黄疸を認む。舌に薄い白苔あり咽頭粘膜や貧血性, しかし扁桃腺腫張等を認めず。両側頸部, 腋窩, 鎖骨上下窩, 鼠蹊部何れもリンパ腺の腫張を認めない。心濁音界正常, 聴診上心尖部で第一音不純, 肺野

に異常を認めない。腹部平坦軟で静脈怒張, 蠕動不隠等なく腹水を認めず, 又, 肝, 腎とも触知せず。その弛腹部異常抵抗も認めず。下肢に浮腫なく, 知覚障碍, 運動障碍共になく膝蓋腱反射, アキレス腱反射共正常, 病的反射を認めない。

入院時検査所見

主なる臨床検査成績は表1に示す如く腎機能, 肝機能には殆んど異常を認めない。

又, 末梢血液所見では表2にみる如く入院時のそれでは貧血と網状赤血球增多, 汎血球減少症が明らかであるが異常血液細胞は認められず赤血球大小不同は著明でなく, 畸形赤血球, 多染赤血球, 有核赤血球も認められない。

入院翌日の早朝尿が暗赤褐色を呈し均等に混濁, 酸性で比重1.029, 蛋白はズルフオで(++)。又, 原尿

表 1 入院時一般検査所見

血 漿 蛋	6.6 g/dl	残 余 窒 素	16 mg/dl		
A/G	1.6	P.S.P. 試験	15分 30%		
アルブミン	63.8%		120分 60%		
血漿蛋白分画	グロブリン	α	5.3%		
		β	7.6%		
		γ	18.2%		
	フィブリノーゲン	5.1%			
黄 疸 指 数	10倍	クレアチニン・クリアランス	100 ml/min		
肝 機 能	CCLF	(-)	総 コ レ ス テ ロ ー ル	146 mg/dl	
	TTT	2 MU	電 解 質	ナ ト リ ウ ム	142 mEq/l
	ZTT	7 KU		カ リ ウ ム	3.9 mEq/l
ビリルビン	総 量	1.2 mg/dl	ク ロ ー ル	106 mEq/l	
	直 接	0.6 mg/dl	胃 液	最 高 酸 度	
	間 接	0.6 mg/dl		遊 離 塩 酸	41
アルカリフォスファターゼ	5.5 KU	総 酸 度	58		
酸 性	2.1 KU	血 糖 値	空 腹 時	90 mg/dl	
G O T	55 KU	尿	50gブドウ糖負荷後最高	140 mg/dl	
G P T	10 KU		潜血反応	ベンチジン	(+)
動脈血ガス (Van Slyke)	CO <sub>2</sub>	52.1 Vol %	ピラミドン	(-)	
	O <sub>2</sub>	9.6 Vol %	寄 生 虫 卵	(-)	
	酸素飽和度	95.5 %	赤 沈 値	一 時 間 値	9 mm
赤血球浸透圧抵抗	最小	0.5 %	二 時 間 値	27 mm	
	最大	0.3 %			

表 2 未 梢 血 液 所 見

	入 院 時 (I/V)	発 作 時	プレドニソロン 使 用 中	退 院 時 (I/II)		
ヘモグロビン (%)	55	46	58	55		
赤 血 球 (×10 <sup>4</sup> )	318	294	328	285		
網 状 赤 血 球 (%)	34	147	58	62		
粒 球 (×10 <sup>4</sup> )	8.6	6.7	9.5	14.1		
白 血 球	3600	3000	3800	2600		
百 分 比	好中球 {	桿 状 核	4.5	5.5	2.0	6.0
		分 葉 核	37.0	41.0	35.0	57.0
		好 酸 球	0	0	0	0.5
		単 球	3.5	2.5	1.0	3.0
		リ ン 巴 球	53.5	50.5	60.5	33.5
赤 血 球 大 小 不 同	(-)	(+)	(-)	(-)		
畸 型 赤 血 球	(-)	(-)	(-)	(-)		
多 染 赤 血 球	(-)	(+)	(-)	(-)		
有 核 赤 血 球	(-)	(-)	(-)	(-)		
血 清 鉄 (μg/dl)	110	97	70			

でのベンチジテスト陽性。遠心沈澱しても上清の色調は原尿と変わりなく沈渣に赤血球を認めない。沈渣のヘモジリン染色は陽性でヘモグロビン円柱を認める。その後、尿の色調は午前10時頃には明るい赤褐色調となりベンチジテストは原尿で弱く陽性を示す程度、夕方には正常の色調に戻り翌朝には尿色調の変化はなかった。幾日かに亘る血色素尿発作を起した時と、非発作時の早朝尿を比較すると表9の如くである。

血清化学検査では表1の如く、直接型ビリルビンの軽度増量と黄疸指数が10倍を示しているが、全くの非発作時には黄疸指数は8倍程度を示していた。血清電解質値は何れも異常なく血清鉄値もほぼ正常。Coombsテストは直接法、間接法共に陰性。血清梅毒反応は

何れの方法でも陰性。又、生理食塩水に対する赤血球の浸透圧抵抗は減弱なく、赤血球のアセチルコリンエステラーゼ活性値は対照値の39%に低下、又、赤血球の glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6PD) 活性値は対照値の約1.5倍を示した。Ham 氏試験(酸溶血試験)は表3の如く陽性。又、赤血球の電気泳動易動度は表4の示す通りで、正常値に比して易動度の著明な上昇を示し表面荷電の増加が認められる。

又、Donath-Landsteiner 試験は表5の如く陰性。寒冷凝集反応陰性。又、寒冷刺激(6°Cの冷水中に両足を浸す)を身体の一部に加えて寒冷溶血現象の有無をみる Rosenbach 試験も表6の如く陰性。血液凝固の検査は表7の如くである。経静脈腎盂造影法による腎杯腎盂尿管等の形態に異常なく、造影剤の排泄遅延

表 3 酸 溶 血 試 験 (Ham 氏法)

試 験 管 番 号	1	2	3	4	5	6	7	8
新鮮患者血清	0.5		0.5		0.5		0.5	
新鮮健康人血清		0.5		0.5		0.5		0.5
50%患者血球液	0.05	0.05	0.05	0.05				
50%健康人血球液					0.05	0.05	0.05	0.05
1/5N 塩 酸			0.05	0.05			0.05	0.05
食 塩 水	0.05	0.05						
溶 血 の 程 度	+	+	卅	卅	-	-	-	-

(量は何れも ml)

表 4 赤血球電気泳動易動度 (μ/sec/volt/cm 25°C)

患 者		健 康 者
発 作 前	発 作 直 後	
1.95	1.73	1.60±0.02

使用緩衝液

- 25分 磷酸緩衝液分液
- 0.8分 m / Ha<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 液
- 0.2分 m / KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 液
- 9分 1% NaCl 液
- 75分 5.4% 葡萄糖液

表 5 Donath-Landsteiner 試験

試験管番号	1	2	3	4	5	6
患者血球 (10%)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
患者血清 (未処置)	0.4					
患者血清 (56°C, 30分)		0.4	0.4			
補体(モルモット血清)			0.2		0.2	
健康人血清						0.4
食塩水	0.2	0.2		0.6	0.4	0.2
0°C 30分, 次いで37°Cに一時間放置後判定						
溶血	-	-	-	-	+	+

(量は何れもml)

表 6 Rosenbach 試験

	前	後	
自覚症状	全くなし	全くなし	
脈搏	55/分	52/分	
血圧	106~52 mmHg	116~62 mmHg	
皮膚	膚	変化なし	
尿色	黄褐色	黄色	
蛋白(ズルフォ)	(-)	(-)	
ウロビリノーゲン	(+)	(+)	
沈渣赤血球	1~2/全視野	2~3/全視野	
白血球	1/全視野	2~3/全視野	
上皮細胞	扁平上皮少数	扁平上皮少数	
血清 ビリルビン (mg/dl)	総ビリルビン	0.5	0.5
	直接—	0.3	0.3
	間接—	0.2	0.2

もない。骨髓像では表8の如く総有核細胞数は正常であるが、白血球系が35.8%, 赤血球系60.6%でM/Eは0.59と大きく逆転し赤血球系, 就中, 大赤芽球と正赤芽球の増生が著明である。

以上の既往歴, 臨床症状, 臨床検査所見よりPNHと診断した。

入院後の経過

入院翌日の尿が偶々血色素尿であったが, その翌朝には尿色調は殆んど正常であった。自覚的には軽度の全身倦怠感があつたが食思, 睡眠共に良好で発熱等なく排尿回数は一日5~6回, 一日尿量は900乃至1200ml程で大きな変動はなかつた。入院後の第13日目の

表 7 血液凝固の検査

出血時間	1分30秒
毛細血管抵抗性	
陽圧法	+
陰圧法	-
栓球数	8.6×10 <sup>4</sup>
凝固時間 (Sahli-Fonio 氏法)	
開始	12分
完了	23分
凝固因子	
プロトロンビン値 (オーレン法)	100%
安定因子	118%
フィブリノーゲン量 (mg/dl)	262.2
第X因子	90%
U-グロブリン溶解時間	240分
トロンボプラスチン形成試験	
血漿因子	82%
血清因子	215%

5月13日早朝, 血覚し得る前駆症状なく早朝尿が暗赤褐色を呈し, 排尿時には尿道の通過障碍感が強くより大きな腹圧を要した。この時の発作は一日のみで翌日は殆んど非発作時の尿所見であつた。発作時と非発作時の尿所見を比較すると表9の如くである。末梢血液所見は殆んど変りなく汎血球減少状態と網状赤血球増多が持続。6月5日より放射性 Cr<sup>51</sup> (Na<sub>2</sub>Cr<sup>51</sup>O<sub>4</sub>) を用いて患者赤血球を標識し, それを患者に注入して赤血球の所謂 apparent half survival time を測定したが, それにより見かけの半減期は約12日で, 循環赤血球寿命の著明な短縮を認めた。

一般にPNHでは所謂 plasma-transfusion reaction は必発の現象といわれているが, 本患者に於いては前医の許で総量約600ccを3回に亘り輸血され, その後明らかな溶血発作は起こさなかつたという既往があるので9月20日, 同型新鮮血約100ccを輸血し更に24日150cc, 29日100ccと3回に亘り総量350ccの輸血を行なつた。しかし31日の早朝尿が黒褐色を呈し今回は尿色調は経時的に幾分は薄くなつたが, 夕方になつても依然として赤褐色を呈し, 今回の溶血発作は仲々軽快せず, ために11日目の8月10日よりブレド=

表8 骨髄像

有核細胞数		26.8 × 10 <sup>4</sup>	
百分比			
骨髓芽球		0.4	
好酸球	前骨髓球	0.6	1.0
	後骨髓球	0.2	
	桿状核	0.2	
好中球	前骨髓球	5.0	30.8
	後骨髓球	7.2	
	桿状核	6.4	
	分核	8.6	
好塩基球		3.6	
単球		0.6	
リンパ球		0.4	
リソバ球		3.6	
プラスマ球		1.0	
細網細胞		1.0	
原赤芽球		0.2	
赤芽球		0.6	
大赤芽球	正染色性		12.6
	多塩基性	7.8	
小赤芽球	正染色性	4.8	47.8
	多染色性	6.2	
	塩基性	34.4	
M/E		7.2	
		0.59	

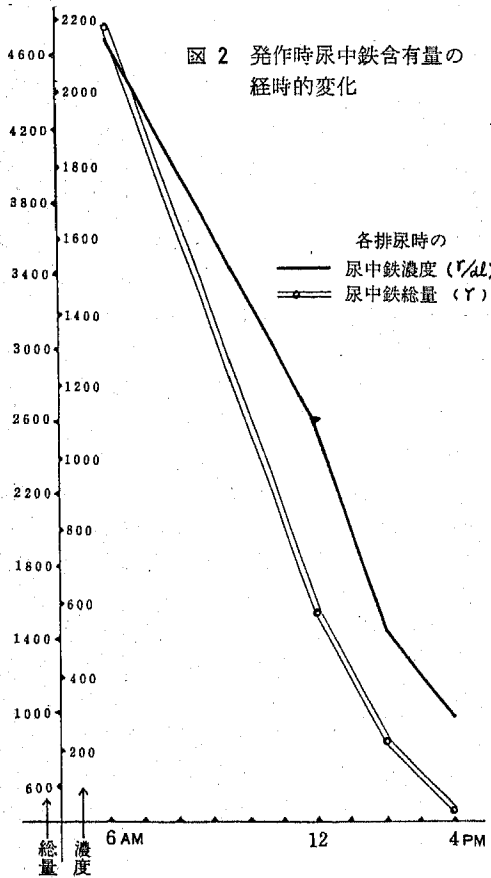
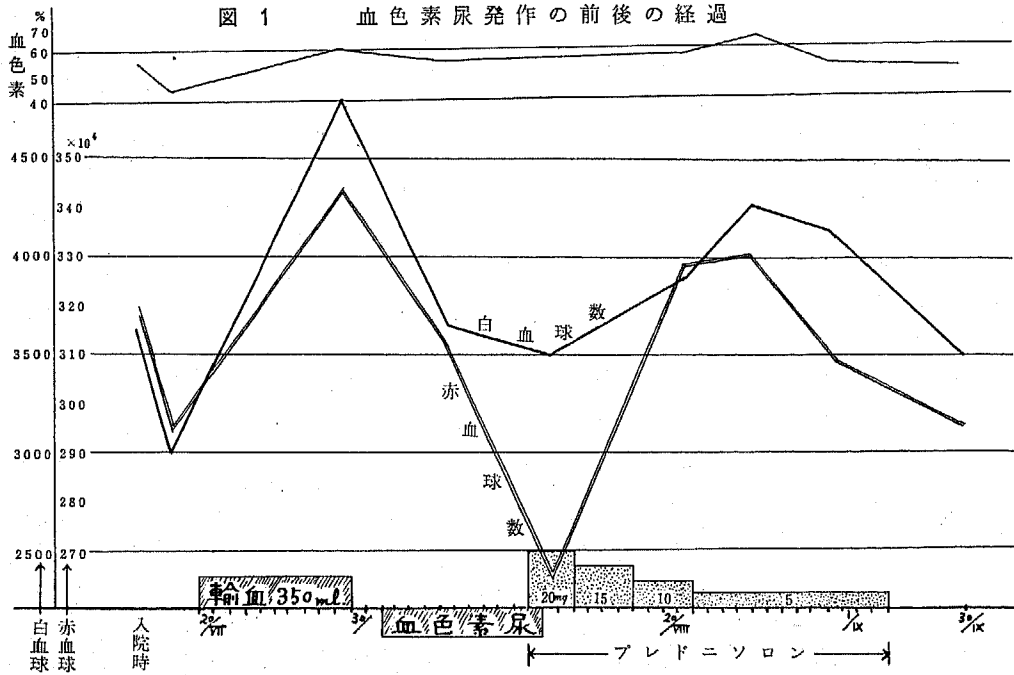
ソロン20mgの投与を開始した処、その翌朝(11日)の早朝尿は全く非発作時のそれであり、プレドニソロンは漸減して総量225mgを9月2日まで24日間投与して中止。投与中及び投与中止後溶血発作をみる事はなかった。発作時及びプレドニソロン使用中の末梢血液所見は表2に示した如くであった。プレドニソロン使用によつて末梢血液所見の完全な改善はみられなかった。この時の経過の概要は図1の如くである。

又、この溶血発作中、尿中鉄含有量より一日の溶血量を推算したところでは、その日の発作の程度により差があるが、はゞ10乃至20ccと推定された。発作中、尿中鉄含有量の一日内での経時的変化をみると図2の如くで、時間と共にかなり急速に減じて行くのが

表9 非発作時と発作時の早朝尿

		非発作時	発作時
色	調濁	黄褐色	暗褐色
混反比	比重	(-)	高酸性
蛋白	煮沸法	1.026	1.033
	ズルフオ	(-)	(+)
	糖	(-)	(+)
	アセトン	(-)	(-)
	アセト酢酸	(-)	(-)
	ビリルビン	(-)	(-)
	胆汁酸	(-)	(-)
	ウロビリリン	(-)	(-)
	ウロビリノーゲン	(±)	(+)
	インデイカン	(-)	(-)
	ジアゾ反応	(-)	(-)
	ベンチジン反応	(-)	(+)
	アルカプトン	(-)	(-)
	ヘマトポルフィリン	(-)	(-)
沈	赤血球	1~2/5~6 視野	0~1/5~6 視野
	白血球	2~3/5~6 視野	2~3/全視野
渣	円柱	(-)	ヘモグロビン 円柱 1/2~3 視野
	上皮細胞	扁平上皮 1~2/5~6 視野	2~3/5~6 視野
	ヘモジデリン	(-)	(+)

みられた。本症に於ける溶血が睡眠と密接に関連している事はその名の示す如くであるが、発作中の一日をえらび夜間覚醒せしめ日中就眠せしめたところ、夕方めざめた時の尿の性状が発作中の他の日の早朝尿と同様であった。今回のこの発作は plasma-transfusion reaction と考えられ、プレドニソロン投与は劇然と発作を中断せしめたが、前述した如く本剤による末梢血液像の改善には限度がある様に思われる。その後9月14日より3日間、血色素尿発作が発現したが自然に消退。更に同月の20, 21, 24, 28, 30の各日に頻回に血色素尿の排泄をみた。plasma-transfusion reaction と思われるかなり激しい溶血発作をみた後、本症に於ける溶血機序に関与するといわれる因子のうち、血漿側の因子が除かれてあるがために有効であるといわれる赤血球再浮游液の輸注を、11月1日と同4日の2度に亘り毎回とも200ccずつ総量400cc試みた処、5日の夜半より全身倦怠感があり7日早朝より血色素尿を排泄。しかも今回の早朝尿の色調は殆んど黒色で原尿でベンチジン反応強陽性、又、ピラミドン反応も陽性。遠心沈澱の上清に就いてもベンチジン反応陽性であり、入院後に発現した溶血発作の内でも最も激しい



発作であつた。その翌日(11月8日)よりプレドニソロンの投与を開始したが同14日まで血色素尿発作が続いた。この発作中の11日の血清化学検査では尿素窒素が $26\text{mg/dl}$ に上昇し、又、黄疸発現(黄疸指数、メイレングラハト20倍)、血清ビリルビンでは間接型が $1.5\text{mg/dl}$ に増量、しかしこの発作中も肝、脾とも触れせずリンパ腺腫大も認めなかつた。又、赤沈値は発作中の10日、 $26\sim 57$ と非発作時より促進。以上の如き経過で12月11日退院。退院時の末梢血液像は表2に示した如くである。

考 按

PNHは慢性に経過する後天性溶血性貧血であり、同時に白血球及び血小板減少を伴なう汎血球減少症である。又その名の示す如く発作的にあらわれる睡眠後の血色素尿は本症に最も特徴的な所見である。1911年 Marchiafava 及び Nazari により最初に報告され、その後1931年 Micheli により詳細に記載されたため Marchiafava-Micheli 症候群とも呼ばれる事は、すでに述べた。本症は有名な割合に比較的稀な疾患で Crosby は1953年に162例を集めて報告しているが、我が国に於ける報告例は表12に示す如く未だ少なく確実なものは20数例である。本症の特異な臨床像と溶血機序は溶血性貧血の内でも極めて興味深いもので、近年その本態に就いても種々なる解明がなされている。

本症の診断は、本症に最も特異的な溶血発作、即ち覚醒時に最も強い血色素尿をみれば容易である。本症例に於いても先きに述べた如く強い溶血発作が続いていた際、血色素尿の排泄を認めた。又、本症は後天性溶血性貧血であつて家族歴、既往歴の上で原因乃至誘因と考えられるものがなく、本例も他の6名の同胞は何れも健康である。又すでに検査所見の処で述べた如く球状赤血球、橢円赤血球等の赤血球の畸形はみられず又浸透圧抵抗の減弱も見られず Coombs 試験、Landsteiner 試験等は陰性で acid serum test, Hegglin test, Crosby test 等が陽性であれば他の溶血性貧血との鑑別は容易である。又、溶血性貧血の多くの例に於いて脾腫が認められるのに反して、本症に於ける溶血は血管内溶血であり、脾腫の認められぬ事が多く本症例に於いても発作時、非発作時ともに脾腫を認めなかつた。本症に於いて血色素尿が常に存在する事は Marchiafava<sup>④</sup>が彼の2例の症例に於いて認めた事であつたが、しかし、本症状は本症に特異なものでない事は Stats, Wasserman 及び Rosenthal<sup>⑥</sup>が指摘しているが、PNHでも尿中にヘモジドリンを認めぬ事があり、又他の溶血性貧血でも尿中にヘモジドリンの認められる事もあるとしているが、Crosby<sup>⑧</sup>は溶血性貧血で血色素血症を有する症例では何れも血色素尿を呈する事を報告している。本症に於ける溶血機転の本態に就いては、不明な点が多くそれだけに種々なる説明がなされているが、1911年に Hijmans van der Bergh<sup>②</sup>はPNHと同定された溶血性貧血の1例を報告し、その溶血の原因は血漿中にあるのではなく血球の側にあるとし、彼はその際、試験管内溶血は血清が酸性化されると強くなる事を観察した。1930年代になりこの酸溶血現象は夫々独立に Jordan<sup>⑨</sup>, Ham<sup>⑩</sup>, Dacie<sup>⑪</sup>等、により再確認され、又、Ham と Dacie は、睡眠によりあらわれる血色素尿は、睡眠中には呼吸が抑制され、ために血中炭酸ガス濃度が増加するためではないかと結論した。Ham<sup>⑩</sup>は又、この酸溶血現象が本症の診断に対して特異的であるためのいくつかの点を挙げている。睡眠中に炭酸ガスの血中停滞が起こる事は、よく知られた現象である<sup>⑫</sup>。睡眠中の血液PHの変化は極く僅かな程度のものであるが、しかし、この変化がPNHの赤血球を溶血させるのに十分であり、試験管内の実験では生体で生理的に起こっている様な範囲内の変化で、例えばPHが、7.4から7.22に変わる程度でPNHの溶血が増強するといわれる<sup>⑬</sup>。覚醒時でも血中の炭酸ガス濃度を高めるとPNHでは溶血が亢進する。又、Mathas<sup>⑭</sup>, Braunsteiner<sup>⑮</sup>, Cecchi<sup>⑯</sup>等は電子顕

微鏡下で本症患者の赤血球は、正常赤血球に比べて斑点状の模様が認められる事を観察し、赤血球基質の構造上の異常を認め又、本邦でも同様の赤血球の形態的異常を指摘している報告もあるが、この様な形態的異常が本症の溶血機転と、どの様に関連しているのかその点は現在のところ不明である。しかし本症に於ける溶血に関して赤血球の異常が、その全てを説明しうるものではなく1939年、Ham<sup>⑩</sup>と Dingle はPNHの赤血球を溶血させるには、正常人血清又は血漿中に存するある因子が必要であり、この因子は人血清中の補体と区別できぬとしても、それと密接に関連しているものであろうと結論した。この血清中の溶血因子は56°C、30分の加温で非働化され、又、凝固阻止剤の添加により抑制される。この点は、通常の補体と同様であるが、Crosby 等のトロンビン試験に示される様にトロンビンを添加すると溶血は促進される。しかし Hinz<sup>⑰</sup>はこれはトロンビン製品中の異好性抗体又は、血液型同種抗体によるもので、トロンビン活性とは関係がないと述べている。そして溶血のメカニズムは免疫学的な性質のもので、人の補体の存在のもとに溶血を起す様な異常な赤血球であろうが、アルブミンや抗人グロブリン血清を使用しての断続的な探究でも抗体というものは発見されなかつたとしている。かくの如く本症に於ける溶血の本態は依然として不明ではあるが、最近その溶血機転とより密接な関連を有するものとして注目されているのが、本症赤血球の酵素的な異常である。Auditore, Hartmann<sup>⑱</sup>は本症赤血球の異常の詳細は不明であるとしても、その異常は何れにしても赤血球基質の中にあるものであり、赤血球の表面構造物中の脂質に異常があるとされている。即ち6例のPNH患者中5例に於いて燐酸化コリン (Phosphoryl choline) の含有量が減少しており、又その6例中4例で燐酸化セリンは増加しているとしている。又、本症赤血球は脂質由来の窒素含量とコレステロールの含量が増加しており、放射性燐の本症赤血球中への移行が減じているという。又、本症患者8例中7例に於いて、赤血球アセチルコリンエステラーゼが減少している事を報告し、PNHでは同エステラーゼの活性度は正常人の殆んど50%以下であると結論している。更にこの活性値は溶血発作時と非発作時でも殆んど差がなく、本症では殆んど常に存在する所見であり、又他の種々なる溶血性貧血では、この様な著明なそして恒常的に存在する本酵素活性値の低下はなくこの点で確実な鑑別診断的な意味があるとしている。本症例に於いても光電比色法による2回の測定とも夫々、対照値の38.9%、43.8%と低値を示し本邦に於け

る報告例でも、本酵素活性の測定を行なつた例では何れも低値を示している。又、Rodbard<sup>26)</sup>は本症赤血球膜面のリポイド異常を暗示したが、Crosby<sup>27)</sup>は赤血球の異常は膜面のリポイドとの関係はないが、赤血球基質の蛋白自体の異常又は、その基質の保持と更新に働く酵素に異常があるとしている。又 Harris<sup>28)</sup>等は本症赤血球の磷脂質含有量が、正常赤血球のそれと相違する事を証明し Munn と Crosby<sup>29)</sup>は赤血球基質の脂蛋白質中のリポイド部分の異常を認めたとする。本症例に於いても薄層クロマトグラフィーにより赤血球磷脂質の分析を試みたが表10の如くで、はつきりした一定の傾向を認め難かつた。

一方、本症の溶血に關する血漿側の因子として血漿中に独立の2つの溶血因子(耐熱性及び非耐熱性)が存在し、更に複雑にこれらと対応する溶血阻止因子(耐熱性及び非耐熱性)が存在するとされ、トロンピンはこの溶血阻止因子を破かいして溶血を亢進させ、その際 Mg<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup>, 補体, プロベルジンがその作用を促進する。又、本症の erythron 異常に就いて Dacie 等<sup>24)</sup>は健康者の赤血球を本症患者に輸血すると、その赤血球寿命は正常であるが健康者に輸血された本症患者赤血球の生存期間は短縮すると報告している。この事はPNHの溶血に關しては少なくとも赤血球側には欠陥がある事を示唆するものである。本症例に於いて放射性 Cr<sup>51</sup>で患者赤血球を標識し、それを患者に注入して測定した患者体内での赤血球寿命は半減期12日と著明な短縮を示した。本邦に於いても熊合等の報告例で T<sup>1/2</sup>は6.5日、宮保例で T<sup>1/2</sup>が10日と何れも短縮を告報し、又、中尾等は Cr<sup>51</sup>標識患者赤血球を同血液型の正常人に輸血した際、血中 Cr<sup>51</sup>放射能の減少は二相性を示し T<sup>1/2</sup>は1例<sup>30)</sup>では4.5日と9日、他の1例<sup>31)</sup>では25日と21日のものが混在していた事を報告している。

尚、当教室で考案せる細胞電気泳動装置にて本症例赤血球を泳動せしめた結果は発作時、非発作時ともに

陰性荷電の増強を示した。赤血球の表面は生理的PHと生理的イオン強度下では陰性に荷電し、それに応じた電気泳動をする<sup>26)</sup><sup>27)</sup>。この赤血球荷電の機構に關して、Furchgott等<sup>26)</sup>、Winkler等<sup>28)</sup>は赤血球はPH2.0附近で等電点をもち、その陰性荷電はケファリンの磷酸基によるものとし、Danson等<sup>29)</sup>は赤血球膜磷脂質成分中の酸性磷脂質であるフォスファチジルセリン、フォスファチジン酸が荷電の原因となりうることを考え、Bangham等<sup>31)</sup>は表面荷電を逆転させる作用のある陽イオンを検索した結果より、表面荷電の原因となるイオン基を推定し、赤血球表面の優勢基は磷酸基であるとしている。Hannig<sup>32)</sup>、Ada等<sup>33)</sup>はインフルエンザウイルス及びコレラ菌ニューラミナーゼ(Neuraminase)は赤血球易動度を著しく低下させる事を見、Klenk等<sup>34)</sup>は同酵素を赤血球に作用させるとN-acetylneuraminic acidを放出する事を明らかにした。この酵素はシアル酸のグルコシッド結合の水解を触媒する作用のあるものであり、Fyler等<sup>35)</sup>は赤血球にこれを作用させると、赤血球中赤血球膜表面の近くにだけ存在しているシアル酸が、その作用で除去されN-glycolylneuraminic acid及びN-acetylneuraminic acidが放出され、表面荷電が低下する事を認め、陰性荷電の原因は磷脂質磷酸基時にフォスファチジルセリンによると考えるよりも、シアル酸のカルボキシル基によるものである事と推論している。本例では赤血球易動度の著明な上昇がみられ、陰性荷電の上昇が認められた。諸疾患の赤血球易動度測定ではその著明な上昇のみられたものは殆んどなく、副腎皮質ホルモン剤投与による副腎不全の存する症例1例に上昇を認めただけである。又、著明低下は溶血性黄疸1例に認められただけで、赤血球易動度の著しい上昇低下は滅多に起こるものでない事が判つた。本例の赤血球磷脂質量成績は略正常値を示し、著しい易動度の上昇、従つて荷電増加を説明するに足りる異常を示しているとはいえない。酵素測定でみられた著明

表 10 血清及び赤血球の脂質分析

		Cholesterol	Lipid Phosphorus	Lysolecithin	Sphingomyelin	Lecithin	Cephalin
赤血球	患者	58 <sup>mg/%</sup>	8.2 <sup>mg/%</sup>	0 %	40.0 %	29.0 %	31.0 %
	対照 I	46	7.4	0.5	35.0	30.5	34.0
	対照 II	54	7.35	1.5	37.0	29.4	32.0
血清	患者	170	5.4	8.0	20.0	70.5	1.5
	対照 I	217	6.3	6.0	23.5	66.0	4.5
	対照 II	166	4.8	6.5	17.0	75.5	1.0



な異常は赤血球基質の酵素保持能、赤血球膜透過性等の赤血球異常をあらわすものと考えられるものであり、易動度の上昇は未だその機構を審に得ず、今後の検討に俟たねばならぬが、赤血球膜面異常を端的に示していると考えられよう。夜間溶血のきつかけとなる要因は、この面からは見出し得なかつた。

本症例に於いては新鮮血輸血、又、赤血球再浮游液輸注とも溶血発作を結果し、そのため種々の程度に貧血が増強したが、間歇期が比較的長く続いている時乃至は軽度の発作が散発するにすぎぬ様な時には、末梢血液像がほぼ同一の水準を示していた事は、骨髓に於ける造血能と溶血の程度の間の平衡状態をあらわすものと思われる。

本症の治療に就いてはアルカリ剤の投与、デキストランの点滴静注が有効であるといわれて来たが、ダイリマロール剤は本症の合併症として最も多いといわれる、脳冠血管や門脈系の血栓症を予防する意味のみでなく、トロンビンの生成過程をブロックし、溶血過程の抑制にもある程度の効果を期待し得るといわれ、一過性ではあるが貧血、血色素尿の改善をみたという報告例もある。新鮮血輸血に就いては、輸血によつても Plasma-transfusion reaction としての溶血発作の発生をみなかつた例もあるが、本症例の如く激しい発作を示した例もあり Crosby は本症では輸血による plasma-transfusion reaction は必発だとしている。ACTH や副腎皮質ホルモン剤の効果に就いては、それらが却つて血液の凝固性を亢めて血栓形成を促進する危険があり又、消化性潰瘍の発生を促がすとして禁忌とする報告もあるが、本剤使用により溶血発作を軽減乃至消失せしめたという報告例が本邦には数例ある<sup>(44)(45)(51)(52)</sup>。本症例に於いても新鮮血輸血後に起つた激しい溶血発作を極めて劇的に停止せしめるにはプレドニソロンが効を奏した。しかし、本症の治療に於

いて溶血発作を惹起せしめる事なく、有効といわれる赤血球再浮游液の輸注後に本症例で起つた激しい溶血発作に対しては、プレドニソロンは、はつきりした効果を示さなかつた。又、プレドニソロン使用により一時的には末梢血液像の改善を認めたが、一過性であり矢張り以前よりいわれている如く、これらの副腎皮質ホルモン剤には多くを期待しえぬ様に思う。又、本症に於ける脾摘については、脾摘によりかなりの改善がみられ溶血発作の回数が減じたとの報告<sup>(46)(47)</sup>もあるが、本症が血管内溶血であり、その溶血に対して脾の関与する割合が少なく、しかも、脾摘はむしろ術後の血栓形成の危険があり、とるべきではないとされる。

溶血を惹起する因子としては、輸血による Plasma-transfusion reaction の他に治療の意図をもつて投与された色々な物質が溶血を誘発する事が報告されている。本症が発作性寒冷血色素尿症と誤まれ後者が多く梅毒血清反応陽性を示す事から、その治療のために砒素剤の投与を受けた様な例では、殆んど溶血を起す事が報告されている。その他の薬剤としては、鉄剤、アスコルビン製剤、肝エクストラクト製剤等が挙げられている。又、感染が溶血発作を惹きおこす事も指摘されているが、本症に於いては感染に対する抵抗力が弱く、その点にも十分に注意を払う必要があると思われ本症例に於いても入院前、感冒に罹患した後数日に亘る血色素尿をみている。本症の血色素尿発作のあらわれ方には何らの規則性も見出し得ないのが普通であるが、女性の症例に於いては月経と密接に関連して、従つては週期的に溶血発作を起したという報告もある。この本態は明らかではないが本邦に於いても同様の報告例がある。

本症に於ける死因に就いては、Crosby は彼の手許に集められた53報告例に就いて表11の如き結果を報告している。

表 11 The Causes of Death in PNH (W. H. Crosby)

Anemia, including autoimmune and a regenerative crises .....	10
Cerebral thrombosis .....	9
Portal or hepatic thrombosis .....	11
Post splenectomy (portal thrombosis 2, hemorrhage 2, unknown 4) .....	8
Pneumonia .....	5
Renal disease (acute and chronic nephritis, nephrosclerosis) .....	3
Septicemia (agranulocytosis) .....	2
Pulmonary infarction .....	1
Coronary thrombosis .....	1
Intestinal obstruction .....	1
Unstated or unknown .....	2

最後に本邦に於ける最近までの本症報告例は表12の如くであるが、性別では22例中男子が17例で約77%を占め、その内でも20才代が圧倒的に多く20才代の男子だけで全体の50%を占めている。たゞ本症は発作が軽度であつたり又、貧血の程度が軽い時は何等自覚症もなく看過されている事も当然考えられ、特に本邦の如く尿色の変化に気づき難い様な場合の多い環境にあつては、殊にその様な事が少なからぬものと考えられる。

表12 本邦に於ける報告例

報告年代	報告者	症 例	
		年 令	性 別
昭和21年	野田 英進 <sup>38</sup>	29才	♀
25	森岡 康人 <sup>39</sup>	57	♂
25	草野 久也 <sup>40</sup>	23	♂
26	野田 英進 <sup>41</sup>	24	♂
26	野田 英進 <sup>24</sup>	29	♂
29	日野原 重明 <sup>42</sup>	30	♂
29	木島 滋二 <sup>43</sup>	41	♂
32	外山 豊 <sup>44</sup>	30	♂
33	守屋 邦男 <sup>45</sup>	48	♀
33	守屋 邦男 <sup>46</sup>	26	♂
33	守屋 邦男 <sup>47</sup>	43	♂
33	村田 栄治 <sup>48</sup>	25	♂
33	瀧地 康郎 <sup>49</sup>	25	♀
34	谷川 隆朔 <sup>50</sup>	25	♂
34	宇塚 善郎 <sup>51</sup>	47	♂
35	小林 太刀夫 <sup>52</sup>	44	♀
35	村上 元孝 <sup>53</sup>	26	♂
35	中尾 喜久 <sup>54</sup>	23	♂
35	塩谷 稔 <sup>55</sup>	23	♂
35	宮 保進 <sup>56</sup>	28	♂
36	巖島 四郎 <sup>57</sup>	27	♂
37	中尾 喜久 <sup>58</sup>	24	♀

本症特有の夜間血色素尿に気づけば診断は容易であるが事実、本邦に於ける報告例の中にも最初本症以外の溶血性貧血として扱われていた例もあり、患者が特有な尿色の変化に気づかず、しかも非発作時に来診した場合には溶血性貧血の内でも本症に属する可能性もある事を念頭におく必要があると思われる。

結 語

定型的な血色素尿発作をはじめ、その他の症状を呈したPNHの一例を報告した。持続せる貧血、網状赤血球増多の他骨髓に於ける赤血球系の著しい増生、赤血球寿命の著明な短縮、赤血球 G-6PD 活性の上昇、

赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性度の低下を認めたが、赤血球磷脂質の分析では対照に比し特に明らかな一定の異常を見出す事はできなかった。細胞電気泳動装置では本症赤血球は陰性荷電の増加を示した。又、発作時尿中鉄含有量より大体の溶血量を推算した。治療に関しては副腎皮質ホルモン剤の授与の他、新鮮血輸血、赤血球再浮游液の輸注を試みたが後二者は何れも溶血発作を結果した。本症の本態が不明である現在の処では、その治療に関しては決定的な手段はない。

文 献

①Marchiafava, E. and Nazari, A., : Nuovo contributo all studio degli itteri cronici emolitici, Policlinico (sez. med.) 18, 241, 1911  
 ②Micheli, F., Haematologica, I. Arch., 12, 101, 1931 ③Crosby, W. H., : Blood, 8, 769, 1953  
 ④Machiafava, E., : Anemia emolitica con emoglobinuria--emosiderinuria tipo Marchiafava, Haematologica, 12, 101, 1931 ⑤Stats, D., Wassermann, L. R. and Rosenthal, N., : Hemolytic anemia with hemoglobinuria, Am. J. Clin. Path. 18, 757, 1948 ⑥Crosby, W. H. and Dameshbk, W., : The significance of hemoglobinuria and associated hemosiderinuria with particular reference to various types of hemolytic anemia, J. Lab. and Clin. Med., 38, 829, 1951 ⑦Hijmans van den Bergh, A. A., : Ictere hemolitique avec crises hemoglobinuria, Quart. J. Med. 17, 1, 1948 ⑧Jordan, F. L. J., : Studie über hamoglobinurie, Utrecht Thesis, 1953 ⑨Ham, T. H., : Chronic hemolytic anemia with PNH. Study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium, New England J. J. Med., 217; 915, 1957  
 ⑩Dacie, J. V., Israels, M. C. G. and Wilkinson, J. F., PNH of the Marchiafava type, Lancet, 1, 479, 1938 ⑪Ham, T. H., : A Syllabus of Laboratory Methods in Clinical Diagnosis, Cambridge, Mass., Harvard University Press  
 ⑫Kleitman, N., : Sleep, Physiol., Rev., 9, 624, 1927 ⑬Wagly, D. F. and Hickey, M. D., : Susceptibility of red cells and serum factor in the mechanism of hemolysis in PNH, J. Clin. Inverstigation, 27, 559, 1948 ⑭Matthers, M., Schubothe, H. and Lindemann, B., : Acta

- hematologica, 5, 193, 1951 ⑮Braunsteiner, H., Gisinger, E., and Pakesch, F., : Blood, 11, 753, 1956 ⑯Cecchi, E. and Constabile, E., : Lancet, 2, 466, 1957 ⑰Ham, T. H., : Studies on destruction of red blood cells. I. Chronic hemolytic anemia with PNH; An investigation of the mechanism of hemolysis with observations on five cases, Arch. Int. Med., 64, 1271, 1936 ⑱Hinz, C. F., : J. Lab. and Clin. Med. 52, 282, 1958 ⑲Auditore, J. V. and Hartmann, R. C., : Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (Erythrocyte Acetylcholinesterase Defect), The American Journal of Medicine, 27, July to December, 1959 ⑳Rodbard, J. A., : Thesis, Amsterdam, 1950 ㉑Crosby, W. H., : PNH, Blood, 8, No. 9, 773, 1953 ㉒Harris, I. M., Pankerd, J. A. J. and Westerman, M. P., : Brit. M. J., 2, 1276, 1957 ㉓Munn, J. I. and Crosby, W. H., : Proc. Soc. Exper. Bio. and Med., 96, 480, 1957 ㉔Dacie, J. V. and Mollison, D. L., : Survival of transfused erythrocytes from a donor with nocturnal hemoglobinuria, Lancet, 1, 390, 1949 ㉕Dacie, J. V. and Mollison, D. L., : Survival of transfused erythrocytes from a donor with nocturnal hemoglobinuria, Lancet, 1, 390, 1949 ㉖Abramson, H. A. et al. : Chemical Reviews, 24, 345, 1939 ㉗戸塚忠政・松岡正俊・甘利正哉・小松正裕 : 生物物理化学 9 : 61, 1963 ㉘Furchgott, R. F., Ponder, E., : J. Gen. Physiol. 24, 447, 1942 ㉙Winkler, K. C., Bungenberg DeJong, H. G., : Arch. Neerl. Physiol., 25 : 431, 1940-41 ㉚Dawson, R. M. C., Hemington, N. and Lindsay, : Biochem. J., 77 : 226-230, 1960 ㉛Bangham, A. D. Pethica, B. A. and Seaman, G. V. F., : Biochem. J., 69, 12-19, 1958 ㉜Hanig, M., : Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 73 : 381, 1950 ㉝Ada, G. I., Stone, J. D., : Brit. J. Exptl. Pathol., 31 : 261, 1950 ㉞Klenk, E., Uhlenbruck, G., : Z. physiol. Chem., 331, 227, 1958 ㉟Eyler, E. H., Madoff, M. A., Brondy, O. V. and Oncley, J. L., : J. Biol. Chem., 237, 1992, 1962 ㊱Anderson, B., : A splenectomized case of PNH (the Marchifava-Nazari-Micheli syndrome), Acta med. Scandinav. 143, 197, 1952 ㊲Barnett, E. C., Dunlop, J. B. W. and Pullar, T. H., : Chronic hemolytic anemia with paroxysmal hemoglobinuria, New Zealand M. J., 50, 39, 1951 ㊳野田英進 : 日血会誌 9 : 67, 昭21 ㊴森岡庸人・他 : 日内誌 39 : 341, 昭25 ㊵草野久也・他 : 十全医学会雑誌 52 : 625, 昭25 ㊶野田英進 : 医学 10, No. 6, 昭26 ㊷日野原重明・他 : 血液と輸血 1 : 4, 356, 昭29 ㊸木島滋二・他 : 日血会誌 17, 4-5, 昭29. 及び : 診断と治療 42, 11, 1020 ㊹外山 豊・他 : 日内誌 46, No. 4, 415, 昭32 ㊺守屋邦男・他 : 日本医事新報 1809号, 昭33 ㊻村田栄治・他 : 日内誌 47, No. 9, 1246, 昭33 ㊼蒲地康郎 : 九州血液研究同好会誌 8, No. 4, 930, 昭33 ㊽谷川隆朔 : 内科 4, No. 2, 379, 昭34 ㊾宇塚善郎・他 : 日内誌 48, No. 7, 1182, 昭34 ㊿木林太刀夫・他 : 臨牀血液 1, No. 309, 昭35 ㉑村上元孝・他 : 臨牀血液 1, No. 9, 670, 昭35 ㉒中尾喜久・他 : 日血会誌 23 (2, 補) 521, 昭35 ㉓塩谷 稔・他 : 日血会誌 23 (2, 補) 昭35 ㉔官保 進・他 : 日内誌 49 (7), 昭35 ㉕箆島四郎・他 : 綜合臨牀 10, No. 2, 2210-2215, 昭36 ㉖中尾喜久・他 : 日内誌 51 (3), 237-245, 昭37