

自己免疫性溶血性貧血と血小板減少性紫斑病を 合併した SLE の 1 症例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

神元章雄, 土肥和紘, 藤本眞一, 椎木英夫
平井純, 野中秀郎, 石川兵衛

A CASE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS WITH AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA AND SEVERE THROMBOCYTOPENIC PURPURA

AKIO KAMIMOTO, KAZUHIRO DOHI, SHINICHI FUJIMOTO, HIDEO SHIIKI,
ATSUSHI HIRAI, HIDEO NONAKA and HYOE ISHIKAWA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received December 19, 1991

Summary: A case of systemic lupus erythematosus(SLE) with autoimmune hemolytic anemia(AIHA) and idiopathic thrombocytopenic purpura(ITP) is reported. The patient was a 21-year-old female, who had been diagnosed as having ITP at the age of 9, and SLE at the age of 11. Oral administration of predonisolone at ordinary dosage had been given for a decade. When she was 19 years old, she suffered from AIHA, and two years later, she suffered from severe thrombocytopenia. In both episodes, methylpredonisolone pulse therapy was carried out. The therapy was markedly effective for hemolysis and thrombocytopenia. This clinical combination of AIHA and ITP known as "Evans' syndrome" is associated with organ specific autoantibodies. Some considerations of Evans' syndrome and SLE are described.

Index Terms

autoimmune hemolytic anemia, Evans' syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus

はじめに

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)と特発性血小板減少性紫斑病(ITP)の合併は Evans 症候群として知られており¹⁾, ITP の症状で発症した SLE に AIHA が続発した症例の報告も散見される²⁾。今回著者らは AIHA と高度の ITP を合併した全身性エリテマトーデス(SLE)の 1 例を経験しており, 本例が自己免疫疾患の発症機序を考察する上できわめて示唆に富む症例と思われるので報告する。

症 例

患者: 19 歳, 女性。

主 訴: 全身倦怠感。

家族歴: 両親が又従兄弟。

既往歴: 10 歳, ITP。

12 歳, SLE。

現病歴: 昭和 53 年 5 月, 下肢に紫斑が出現したために当院小児科を受診し, 5.8 万/ μ l の血小板減少と抗血小板抗体陽性から ITP と診断された。以後, 副腎皮質ステロイドの投与を受けていたが, 昭和 55 年 5 月には蝶形紅斑, レイノー症状や手関節痛などの出現に加えて抗核抗

体も陽性になり、SLEと診断された。昭和62年12月19日から動悸を自覚しており、黄疸と高度の貧血を指摘されて当科に入院した。

第1回入院時現症：身長145cm、体重52kg。脈拍88/分、整。血圧132/64mmHg。顔貌は満月様。眼瞼結膜に貧血、眼球結膜に黄染、頰部に蝶形紅斑を認める。表在リンパ節を触知しない。心音は純で、心雑音を聴取しない。肺野にはラ音を聴取しない。下腿に浮腫はなく、紫斑も認めない。出血傾向は認められず、神経学的所見にも異常はない。

第1回入院時検査成績：検尿に異常はないが、末梢血検査では正球性正色素性貧血と血小板減少が認められた。末梢血液像では破碎した赤血球に加えて多染性さらには淡染性の赤血球が認められた。網状赤血球は96%に増加し、赤血球浸透圧抵抗は最大が0.36%、最小が0.44%と正常であった。赤沈は、1時間値が4mmであり、遅延傾向を示した。生化学検査では総ビリルビン高値、ことに間接ビリルビンの上昇が認められ、LDHも高値を示した。血清学的検査では抗核抗体は、320倍の強陽性であり、その型が斑紋型(speckled pattern)であった。血清補体価は、C3 41.9mg/dl、C4 4.8mg/dl、CH50 15U/mlであり著明に低下していた。クームステストは直接・間接の両者が陽性であり、梅毒反応も生物学的偽陽性を示した。しかし抗DNA抗体とLEテストは正常

範囲内あるいは陰性であった(Table 1)。

第1回入院後臨床経過：以上の所見から、SLEにAIHAが続発したものと診断した。プレドニゾロン40mgの経口投与と3回のメチルプレドニゾロン・パルス療法の実行により、貧血の著明な改善と黄疸の消失に加えて血清補体価の改善も認められたので、プレドニゾロンを漸減して退院させた。ただし、血小板数は一定した推移を示さなかった(Fig. 1)。

退院後の経過は順調であったが、平成元年12月19日に鼻出血と全身倦怠感を訴えて再入院した。

第2回入院時現症：身長145cm、体重51kg。脈拍102/分、整。血圧148/90mmHg。眼瞼結膜に貧血はなく、眼球結膜に黄染はない。鼻出血と上腕部の皮下出血がみられたが、紫斑は認められなかった。その他の所見は第1回入院時と変化がない。

第2回入院時検査成績：検尿に異常はなかった。末梢血検査では、貧血は認められなかったが、血小板数が著明に減少していた。赤沈は、1時間値が52mmであり、中等度に促進していた。生化学検査ではLDHが軽度高値を示したにとどまっていた。血清学的検査では、抗核抗体が前回入院時と同様の320倍に上昇しており、その型も斑紋型(speckled pattern)であった。抗血小板抗体は陽性であった(Table 1)。

第2回入院後臨床経過：プレドニゾロン40mgの経

Table 1. Laboratory data on admission

Items	1st		2nd		Items	1st		2nd	
	(1987, 12, 24)	(1989, 12, 19)	(1989, 12, 19)	(1987, 12, 24)		(1989, 12, 19)	(1987, 12, 24)	(1989, 12, 19)	
Urinalysis					γ -glob. (%)	24.5	13.3		
protein	(-)	(-)			TC (mg/dl)	143	258		
sugar	(-)	(-)			TG (mg/dl)	70	129		
occult blood	(-)	(-)			BUN (mg/dl)	22	10		
urob. (EU/dl)	1.0	1.0			Cr (mg/dl)	1.2	0.7		
Hematology					UA (mg/dl)	4.6	3.9		
RBC ($\times 10^4/\mu$ l)	174	417			Serology				
Ht (%)	17.9	37.6			IgG (mg/dl)	2,294	2,121		
Hb (g/dl)	5.5	12.8			IgA (mg/dl)	184	180		
WBC ($/\mu$ l)	7,200	5,300			IgM (mg/dl)	121	118		
Plt ($\times 10^4/\mu$ l)	6.3	2.6			CRP	(-)	(-)		
Retics (%)	96	8			STS	(+)	(+)		
ESR (mm/h)	4	52			TPHA	(-)	(-)		
Biochemistry					ANA	320 \times	320 \times		
TB (mg/dl)	4.8	1.0			Coombs' (dir)	(+)	(-)		
IB (mg/dl)	3.9	0.7			(indir)	(+)	(-)		
ZTT (KU)	2.0	2.1			LE test	(-)	(-)		
GOT (IU/l)	31	22			anti-DNA Ab	(-)	(-)		
GPT (IU/l)	15	14			anti-Plt Ab	(-)	(+)		
ALP (KAU)	6.0	204			C3 (mg/dl)	41.9	81.7		
LDH (IU/l)	1,283	727			C4 (mg/dl)	4.8	16.9		
TP (g/dl)	8.6	7.2			CH50 (U/ml)	15	26		

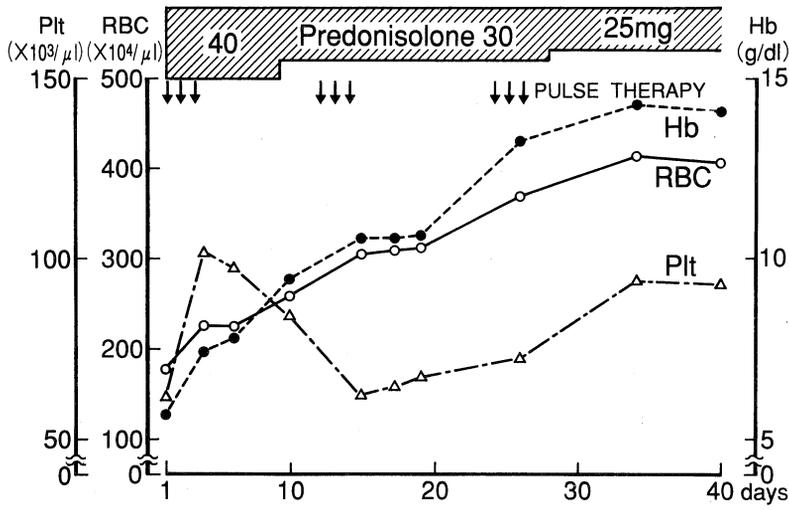


Fig. 1. Clinical course on the 1st admission.

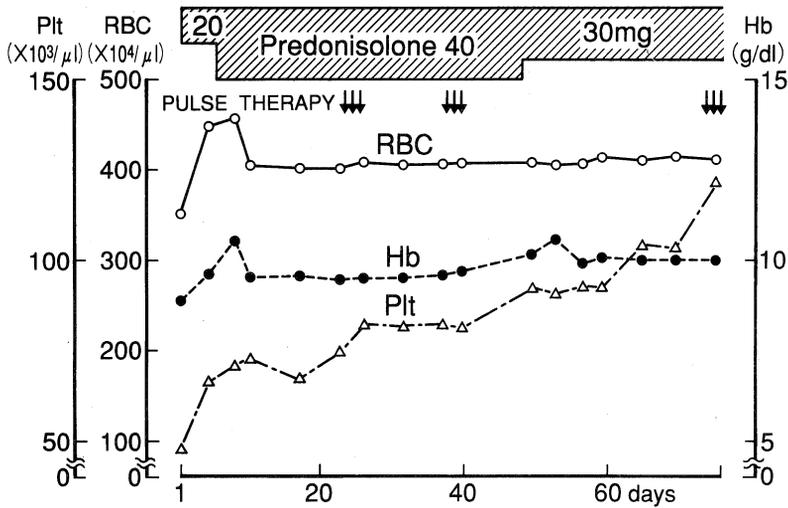


Fig. 2. Clinical course on the 2nd admission.

口投与とパルス療法3回施行後から、自覚症状の著明な改善のみならず、血小板数が2.6万/μlから12万/μlに急激に増加した。赤沈の促進と低補体血症も改善したのでプレドニゾロンの漸減後に退院した(Fig. 2)。

考 察

1. 自己免疫疾患の分類

自己免疫疾患は、病変および自己抗体の性状から以下の3型に分類される。その第1の型は、病変が特定臓器に限局する臓器特異性自己免疫疾患であり、臓器特異性自己抗体を有するものである。この型には橋本病、悪性

貧血、自己免疫性溶血性貧血(AIHA)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、重症筋無力症があり、抗サイログロブリン抗体、抗内因子抗体、抗赤血球抗体、抗血小板抗体、抗アセチルコリン受容体抗体がそれぞれに検出される。第2の型は、臓器特異的病変を呈するが、臓器非特異的自己抗体を持つものである。この型には抗ミトコンドリア抗体が検出される原発性胆汁性肝硬変が該当する。第3の型は病変が全身におよぶものであり、臓器非特異的自己抗体を有するものである。この型には皮膚筋炎、慢性関節リウマチ、混合性結合織病、結節性多発動脈炎および全身性エリテマトーデス(SLE)が挙げられ、抗核抗

体と抗IgG抗体が高率に検出される。

自己免疫疾患の発症には自己抗体が関与していることに異論はない。しかし自己抗体の産生機序は不明であり、多くの仮説が提出されているのが現状である。伝染性単核球症発症後や α -メチルドーパ、ヒドララジンの服薬後に、SLE類似の症状あるいは抗赤血球抗体や抗核抗体の出現が認められることはよく知られた事実である。その機序には外因による自己抗原の修飾が推測されている。その意見はT細胞bypass説と呼ばれるものであり、以下のようなものである。外因性の物理的修飾を受けて誕生した修飾抗原が自己に対して免疫トランスの成立しているヘルパーT細胞を刺激する。その結果、ヘルパーT細胞はB細胞を分化させ、B細胞が修飾を受けた自己抗原に対する抗体を産生するというものであり、自己抗体産生の主因が抗原側にある³⁾。したがってマイコプラズマ肺炎後のAIHAや連鎖球菌感染後の心炎あるいは腎炎は、それぞれの原因となるウイルスや細菌が自己と交差反応する抗原性を獲得することで発症することになる。

2. 系統的自己免疫疾患としてのSLE

前述したように全身性エリテマトデス(SLE)は系統的自己免疫疾患の一つであり、抗核抗体をはじめとする多種・多様の自己抗体が検出される。また本疾患の実験モデルも確立しており、同モデルから得られる知見も多い。多クローン性B細胞活性化、サブレッサーT細胞の機能低下やヘルパーT細胞の活性化などが報告されている⁴⁾⁵⁾。一方では、一卵性双生児の一方が発症した場合には同胞にも自己抗体が高率に検出されることや、さらにはSLEの家族内集積がみられることから、SLEの発症には遺伝的要因が強く関与していると考えられる⁶⁾⁷⁾。これらの知見は、SLEの発症には原因となる免疫異常が基盤にあることを示唆する。

3. 臓器特異性自己免疫疾患としてのAIHAとITP

前述したように、AIHAやITPは臓器特異性自己免疫疾患であり、AIHAには抗赤血球抗体、ITPには抗血小板抗体が検出される。抗赤血球抗体は主としてIgGクラス、稀にIgA、IgMに属し、抗血小板抗体はIgGクラスの免疫グロブリンであることが知られている¹⁰⁾¹²⁾。臓器特異性自己抗体産生の機序は、薬物、細菌やウイルスなどの外因によって自己が変性あるいは修飾をするためにT細胞によって非自己抗原として認識されることによるものと推測されている¹³⁾。そしてB細胞はT細胞によって活性化され、修飾を受けた抗原のみならず未修飾の部分の自己抗原とも反応する抗体を産生するのであり、この抗体が自己組織に対する障害を惹起する自己抗体ということになる。この過程が抗赤血球抗体や抗血小板

抗体の産生の機序の一つであろうと考えられている。この過程は臓器特異性自己抗体の産生機序の説明に都合がよいが、系統的自己免疫疾患における自己抗体産生を説明するには無理がある。

4. AIHAとITPを併ったSLE

SLEと診断される以前にITP類似の病態が出現することはしばしばみられることであり¹⁴⁾¹⁵⁾、本症例もITP発症後にSLEと診断されている。しかし、本例はSLE診断後にAIHAを合併していることに特徴がある。本症例は、系統的自己免疫疾患の代表とされているSLEに臓器特異性自己免疫疾患の代表とされているAIHAとITPという複数の自己免疫疾患が合併したことから、臓器障害性の高いSLEといえる。発症機序が異なると考えられる複数の自己免疫疾患が合併した今回の症例の存在を考えると自己抗体の産生機序は複数の因子の存在が必要であることを示唆するものといえる。さらにAIHAとITPの病勢が時相を異にしていたことを考え合わせると、自己免疫疾患の発症には個体に潜在する免疫異常に加えてウイルス・細菌感染などの外因が重要と思われる。すなわち、臓器特異的あるいは組織特異的を問わず、その個体に基盤として存在する免疫異常と外因による影響が自己免疫疾患の発症と維持に不可欠と考えられる。

ま と め

自己免疫性溶血性貧血(AIHA)と高度の血小板減少性紫斑病(ITP)を合併した臓器障害性の高い全身性エリテマトデスの1例を経験した。AIHAとITPの病勢に時相のずれはあったが、両者とも副腎皮質ステロイド投与により軽快した。

本論文の要旨は第132回日本内科学会近畿地方会(1990年9月、大津市)において発表した。

文 献

- 1) Evans, R. S., Takahashi, K., Duane, R. T., Payne, R. and Liu, Chi-Kong: Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. Arch. Intern. Med. 87: 48, 1951.
- 2) 福山正紀, 中嶋良行, 中西 忍, 島崎千尋, 前田義春, 春山春江, 中川雅夫, 伊地知浜夫, 近藤泰正, 日下本雄: 温式, 冷式抗体を認め, EVANS症候群を呈したSLEの1例. 内科52: 1171, 1983.
- 3) Lurhuma, A. Z., Ricconi, H. and Masson, P. L.: The occurrence of circulating immune complexes and viral antigens in idiopathic thrombocytopenic purpura. Clin. Exp. Immunol. 28: 49,

- 1977.
- 4) **Bresnihan, B. and Jasin, H. E.** : Suppressor function of peripheral blood mononuclear cell in normal individuals and patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* **57** : 106, 1977.
 - 5) **Cooke, A., Hutchings, P.R. and Playfair, J.H. L.** : Suppressor T cells in experimental autoimmune haemolytic anemia. *Nature* **273** : 154, 1978.
 - 6) **Dacie, J. V.** : The hemolytic anaemia congenital and acquired, Part II. : The autoimmune haemolytic anemia. 1 st. ed., Grune and Stratton, New York, p 689, 1962.
 - 7) **Kissmeyer-Nielsen, F., Bent-Hansen, K. and Kieler, J.** : Immuno-hemolytic anemia with familial occurrence. *Acta Med. Scand.* **144** : 35, 1964.
 - 8) **Pollack, J. G., Fenton, E. and Barrett, K. E.** : Familial autoimmune hemolytic anemia associated with rheumatoid arthritis and pernicious anemia. *Brit. J. Haemat.* **18** : 171, 1970.
 - 9) 恒松徳五郎 : 自己免疫疾患と遺伝. *臨床免疫* **5** : 669, 1972.
 - 10) 深瀬政市, 恒松徳五郎, 田中昭治 : 基礎と臨床. 朝倉書店, 東京, p 662, 1969.
 - 11) **Dacie, J. V.** : Autoimmune hemolytic anemia. *Arch. Intern. Med.* **135** : 1293, 1975.
 - 12) 山田英雄, 平野明人 : 自己免疫性溶血性貧血における抗赤血球自己抗体の定量と病態解析. *臨床血液* **24** : 1173, 1983.
 - 13) **Zuelzer, W. W., Mastrangelo, R., Stulberg, C. S., Poulik, M. D., Page, R. H. and Thompson, R. I.** : Autoimmune hemolytic anemia. Nutural history and viral immunologic interactions in childhood. *Am. J. Med.* **49** : 80, 1970.
 - 14) 栢分節夫, 李 利則, 丹羽 勇, 河村英生, 前田義春, 沢田克徳, 宮腰正信, 落合勝彦, 吉川治雄, 日野良俊, 三宅正雄, 久我正巳 : LE 細胞陽性の Evans 症候群の 1 例. *内科* **53** : 789, 1984.
 - 15) 高上洋一, 中野修身, 浅野恵美子, 下河達雄, 幸山洋子, 富本尚子, 岩井朝幸, 岡田 要, 関口隆憲, 二宮恒夫, 宮尾益英 : 各種の SLE 特異血清学所見陽性を示した小児 Evans 症候群の一例. *臨床血液* **23** : 500, 1982.