

再生不良性貧血として治療中溶血が著明となった 発作性夜間血色素尿症の1例

鈴木 一之, 遠藤 文朗, 大滝 正通
菊池 寛昭, 二宮 本報, 鈴木 彦之

はじめに

発作性夜間血色素尿症 (Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: PNH)は、夜間の血管内溶血発作によるヘモグロビン尿を特徴とする溶血性疾患であるが、他に慢性血管内溶血、汎血球減少症、反復性血栓症などの多彩な病態を呈する特異な血液疾患である¹⁾。その一部に再生不良性 (Aplastic Anemia: 再不貧)との移行が問題とされる症例があり、再生不良性貧血-PNH 症候群とよばれている。

最近我々は、初診時汎血球減少と著明な低形成骨髄像を呈し、再不貧としての治療経過中、急性肝炎による肝不全を合併した後、溶血機転が顕在化して、PNH と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

○坂○彦 39歳 男 飲食店経営

主 訴: 息切れ, 動悸

既往歴: 12歳の時, 虫垂炎にて手術

家族歴: 両親とおじ2人が高血圧

薬物歴: なし

現病歴: 1983年5月中旬より全身倦怠を感じていた。その後次第に歩行時の息切れ・動悸を感じるようになったため近医を受診, 強度の貧血の指摘をうけて, 当科へ紹介され6月10日入院した。それ以前に黒色便や濃い色の尿を経験したことはなかった。

入院時現症: 身長166.5 cm, 体重71.5 kg, 体温36.9℃, 脈拍100/分, 整, 緊張良好, 血圧130

~66 mmHg, 呼吸数14/分。結膜は貧血強度なるも黄疸を認めず, 皮膚は全体に血色不良で, 爪は扁平であった。歯肉出血を認めるも, 皮下出血斑なく, 表在リンパ節触知せず。心音は心尖部に収縮期雑音 Levine I度を聴取。呼吸音正常。腹部は軟で平滑, 肝脾を触知せず。

入院時検査所見: 表1の如く, 赤血球 $147 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素4.9 g/dl, ヘマトクリット15.0%, 白血球 $2,200/\text{mm}^3$ (うちリンパ球88%), 血小板 $3.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と, 著明な汎血球減少を認めた。血清鉄 $197 \mu\text{g}/\text{dl}$, 総鉄結合能 $210 \mu\text{g}/\text{dl}$, ビタミン B_{12} $760 \text{ pg}/\text{ml}$, 直接・間接クームス試験ともに陰性, 網状赤血球も1.2%と増加を認めなかった。LDHは277 Uと正常範囲であった。骨髄像は表2に示すとおり, 有核細胞数(NCC) $6700/\text{mm}^3$ で, 3系統とも著しく低形成であり, 相対的リンパ球増加の目立つものであった。(写真1)骨髄血のCFU-E (perl $\times 10^5$)は2.5 (正常値290~130)と著明な低下を認めた。

なお便潜血陽性のため, 上部消化管内視鏡検査を行うも, 潰瘍等はなく, また痔核も認められなかった。

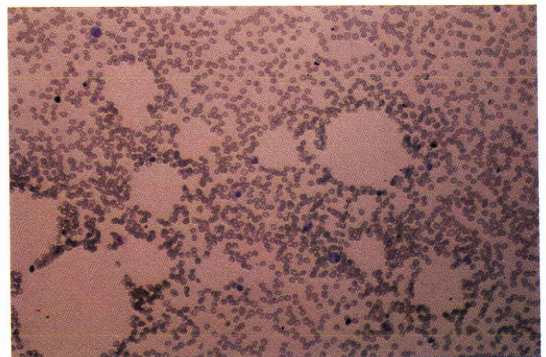


写真1 1983.6.10 低形成期の骨髄像

臨床経過

以上の結果により、再不貧と診断し、6月25日よりプレドニゾロン 30 mg とオキシメトロン 30 mg とを連日投与した。末梢血の低下に対しては、新鮮洗浄赤血球輸血も併用した。経過は図1に示すごとく、末梢血の増加はほとんどみられなかったが、骨髓像では、8月4日(治療開始後41日)でNCC $1.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, M/E 比 0.8, 9月2日(70日)でNCC $10.4 \times 10^4/\text{mm}^3$, M/E 比 0.32 と(表2)赤芽球系優位の改善傾向を認めた。このため若干の

肝機能異常を認めていたものの、前記治療を継続した。

しかし、10月20日頃より全身倦怠感を訴えはじめ、22日 38.2℃ と発熱、26日の肝機能検査では、総ビリルビン 1.31 mg/dl, GOT 2490 U, GPT 4750 U, LDH 1932 U と高値を示し、急性肝炎の合併が示唆された。その後トランスアミナーゼは低下したものの、11月7日の検査で、総ビリルビンは 19.55 mg/dl と上昇し、傾眠傾向・見当識障害等肝性昏睡の徴候が認められたため、特殊アミノ酸製剤 (THF) 輸液、グルカゴン-インスリン療法

BTF | | | | | | | | | | (I=2U)

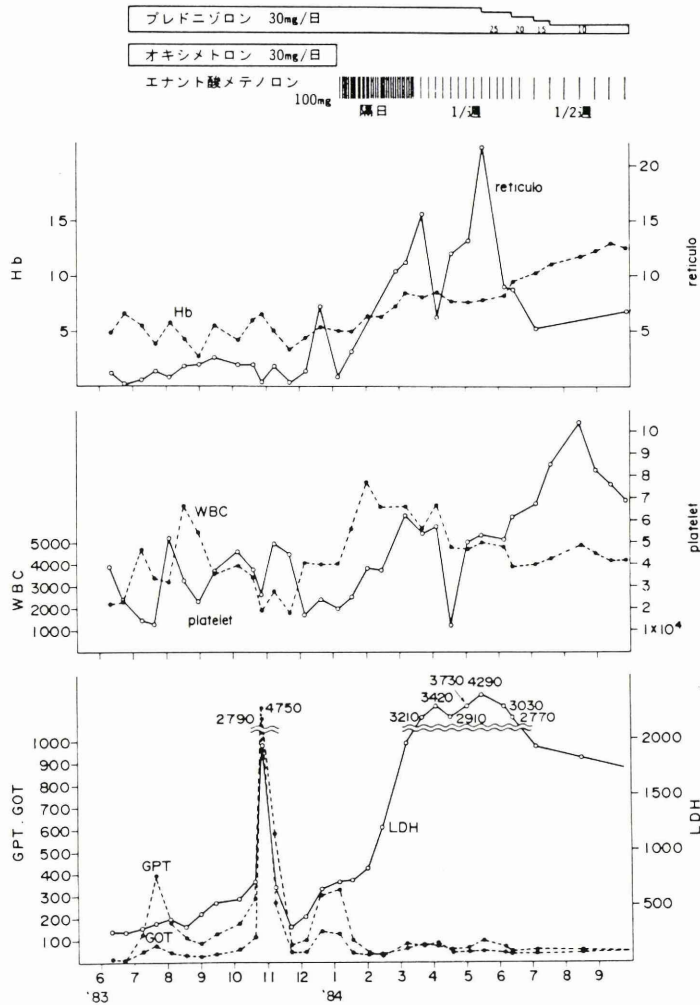


図1 臨床経過

表1. 入院時検査成績

BSR	135 mm/hr	Liver Function		Serum Lipid	
Peripheral Blood		T.Bil	0.45 mg/dl	T.Chol	128 mg/dl
RBC	$147 \times 10^4 / \text{mm}^3$	GOT	15 U	T.G.	56 mg/dl
Hb	4.9 g/dl	GPT	15 U	P.L.	116 mg/dl
Ht	15.0%	Al-ph	6.4 U	Others	
WBC	$2200 / \text{mm}^3$	LAP	45 IU	FBS	82 mg/dl
Band	3%	γ -GTP	8 mU/ml	CRP	(+)
Poly	6%	Ch-E	6.91IU	ASLO	120 Todd
Eo	0%	LDH	277 U	RA test	(-)
Baso	0%	ZTT	7.2 U		
Mono	3%	Renal Function		HB _s Ag	>512
Lym	88%	BUN	16.8 mg/dl	Ab	<4
Platelet	$3.8 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Creatinine	0.96 mg/dl	HB _c Ab	(+)
Reticulo	1.2%	Uric Acid	5.5 mg/dl	HB _e Ag	(-)
Coagulation		Electrolytes		Ab	(+)
Bleeding Time	4'	Na	140 mEq/l		
Thrombo Test	100%	K	4.0 mEq/l	TPHA	(-)
PT	100%	Cl	105 mEq/l	STS	(-)
APTT	39.1 sec	Ca	8.7 mg/dl		
Fibrinogen	355 mg/dl	P	3.7 mg/dl		
FDP	5 μ g/ml	Serum Protein			
		T.Prot	6.2 g/dl		
Coombs, both	(-)	Alb	62.7%		
Fe	197 μ g/dl	α -gl	4.6%		
TIBC	210 μ g/dl	α_2 -gl	11.0%		
Ferritin	472 ng/m	β -gl	7.5%		
Vitamine B ₁₂	760pg/ml	γ gl	13.9%		

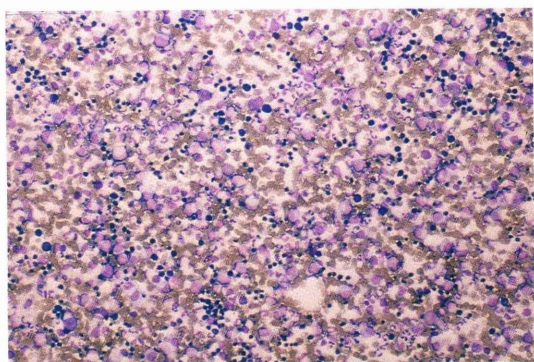


写真2 1984.3.14 回復期の骨髓像

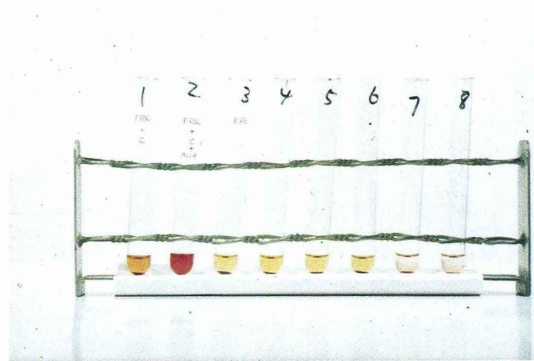


写真3 Ham 試験 1, 2, 3, 7に患者赤血球他は健康人, 1, 2, 4, 5に新鮮正常人血清, 3, 6に非動化血清, 2, 3, 5, 6には塩酸が入っている。No 1で痕跡程度, No 2で著明に溶血が見られる。

表2. 骨髓像検査

		'83.6.10	'83.8.4	'83.9.2	'84.3.14
有核細胞数		0.67×10^4	1.3×10^4	10.4×10^4	$15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$
原赤芽球		0	0	0.6	0%
巨赤芽球		0	0	0	0%
大赤芽球	塩基性	0	0	1.2	0.6%
	多染性	0	0	0.4	0.6%
	正染性	0	0	0.4	0%
常赤芽球	塩基性	0	1.8	2.2	3.4%
	多染性	2.5	6.4	17.0	28.4%
	正染性	2.0	7.4	13.8	7.2%
核分割像		0	0.2	0.8	0.4%
骨髓芽球		0	0.2	0.6	1.0%
前骨髓球	N	0	2.4	3.0	5.6%
	E	0	0	0	0%
骨髓球	N	0	0.4	2.4	8.8%
	E	0	0	0	0.2%
後骨髓球	N	0.5	1.0	2.8	6.8%
	E	0	0	0	0%
桿状核球	N	1.8	2.4	2.0	18.6%
	E	0	0	0	0%
分節核球	N	5.0	5.0	1.0	6.4%
	E	0	0	0.2	0%
好塩基球		0	0.4	0.2	0%
リンパ球		73.5	56.8	39.6	8.4%
単球		6.0	2.2	4.2	2.4%
網内系細胞		0	0.6	1.2	0.4%
形質細胞		7.0	7.8	4.8	0.8%
骨髓巨核球		0	0	0	$46.9 / \text{mm}^3$
M/E		1.44	0.8	0.32	1.17

を施行し、肝不全状態を脱却した。この肝炎の原因は、ウイルスである可能性が強かったが、薬剤による肝障害を軽減するため、1984年1月5日より、オキメトロン 30 mg 連日経口投与を、エナント酸メテノロン 100 mg 隔日筋注に変更した。

1984年2月になって、トランスアミナーゼは正常域近くに復したにもかかわらず、LDHの高値が見られ、さらに網状赤血球の増加も認められた。この傾向は3月になってさらに著明となったため、LDHアイソザイムの検索を行ったところ、I、II型の増加があり、ハプトグロビンは8 mg/dlと著明な低下を示していた。骨髓像では、(表2.写真2)NCC $15.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$, M/E 1.17で、3系統と

も増加が見られ、ほぼ正常域まで回復していた。以上から溶血性疾患が考えられたため、Ham試験(写真3)・蔗糖溶血試験(写真4)を行い、尿ヘモジデリンを調べたところ、いずれも陽性であり、PNHと診断した。また好中球アルカリフォスファターゼは、score 15, rate 11と著明に低下していた。

その後も溶血傾向は持続したが、明らかな血色素尿は認められなかった。また貧血の進行も認められないため、6月6日外来治療とした。退院後、図1に示すように徐々に末梢血の改善がみられ、9月26日の検査で、赤血球 $351 \times 10^4 / \text{mm}^3$, 血色素 12.5 g/dl, ヘマトクリット 38.9%, 白血球 4,200/

考 按

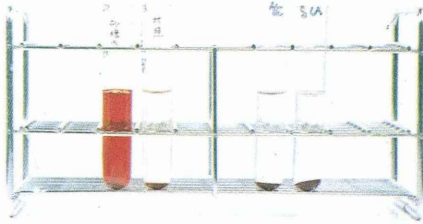


写真4 蔗糖溶血試験 患者赤血球と砂糖水を加えた左端では溶血がみられるが、正常人血球左から2番目、生食のみ、砂糖水のみでは溶血はみられない。

mm³、血小板 $6.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。現在、治療は、プレドニゾン 10 mg 連日経口投与に加え、エナント酸メテノロン 100 mg を2週に1回筋注している。

なお本例は、1984年1月に右大腿部に膿瘍を認め、切開排膿を行った。また同年4月頃より、尿糖が多量に出現したため、ステロイド剤による糖尿病を考え、グリベンクラミドを経口投与したところ、良好なコントロールが得られた。ステロイド剤減量後、尿糖は消失した。

また本例の骨髓細胞の染色体分析をしたところ、14細胞中の5細胞に45XO、Y染色体の欠損がみられた。(写真5)

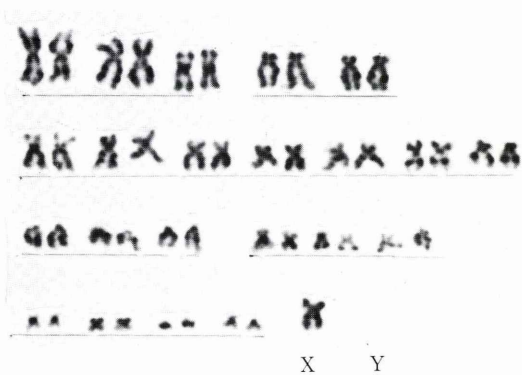


写真5 骨髓細胞の染色体 14細胞中5細胞にY染色体の欠損が見られた。

発作性夜間血色素尿症は、比較的まれな溶血性貧血で、わが国では藤岡らの調査²⁾によれば、患者の年齢は13歳～82歳までに及ぶが、20歳代～60歳代まで広範に頻度が高く、特に30歳代で高頻度である。男女比は1.2:1と男にやや多い。

PNHの発生の原因は不明であるが、その病態は、PNH患者では、補体感受性の高い赤血球が産生され^{3),4)}、alternative pathwayを介して補体C₃が活性化されて、溶血がおきる⁵⁾とされている。PNH赤血球の補体感受性の亢進は、赤血球膜に構造的欠陥があるためと推定され、補体感受性の高度な赤血球ほど、赤血球膜アセチルコリンエステラーゼ活性が低下しているという報告⁶⁾や、Ham試験・蔗糖溶血試験・補体溶血感受性試験をそれぞれ行って得られた赤血球膜蛋白パターンが、各試験で異なることから、PNHの溶血機転は一樣なものではないとする報告⁷⁾などがあるが、赤血球膜の構造上の異常については、未だ明確にはなされていない。

またPNHでは、しばしば汎血球減少を伴った骨髓低形成が見られるが、これは赤血球と同様に顆粒球や血小板にも膜異常が存在し、補体感受性が高いことが報告^{8),9)}されており、このことから単に赤血球のみの異常ではなく、骨髓幹細胞レベルでの異常が示唆されている。

PNHは他の血液疾患との合併の報告もあり、再生不良性貧血、白血病及び骨髓増殖性疾患、自己免疫性溶血性貧血などが報告^{2),10)~13)}されている。中でもしばしば問題となるのは、再不貧との移行であり、LewisとDaice¹⁰⁾は、再不貧と診断された患者の中に、初診時あるいは経過中にHam試験と尿ヘモジゲリンの陽性化した症例7例を認め、これを再不貧-PNH症候群としてあげた。しかし、これではPNH自体が骨髓低形成を伴うこともあるので、区別がつけ難く、わが国では長谷川らが、再不貧-PNH症候群の定義を、「汎血球減少があり、Ham試験または蔗糖溶血試験が陽性であるが、尿ヘモグロビンおよび尿ヘモジゲリン陰性のもの」としている¹⁴⁾。高橋¹⁵⁾がPNH・

再不貧両疾患の関連を示唆する国内の症例に検討を加えたところ、汎血球減少症で発症し、経過中にPNHとしての血球異常と臨床症状を呈した症例の多くは、汎血球減少の時期に再不貧としては非定型的所見を呈していることが多く、再不貧からPNHに移行したと考えられる例は、1970年の山崎ら¹⁶⁾の例と1978年の山崎ら¹⁷⁾の例と自験例の3例しかないこと、また先の再不貧-PNH症候群と考えられるのは、1973年の水野ら¹⁸⁾の例他10数例であったと報告している。

PNHと再不貧とは、共に骨髓幹細胞レベルで障害が考えられており、LewisとDacieの疾患2段階説¹⁰⁾によれば、PNHに先行して再不貧が存在し、貧血回復時に造血細胞に突然変異が起こりやすくPNHになるとしており、これは汎血球減少症からPNHに移行したと報告された例の半数以上で、PNHに先行して汎血球減少症が存在する事実とよく合致する。また刈米¹⁹⁾によれば、再不貧においても溶血——赤血球崩壊の異常な亢進が存在するとのことであり、両者の関係はたいへん深いものと考えられる。再不貧、PNH、再不貧-PNH症候群の関連を示す高橋の図(図2)を示す。

本症例は汎血球減少症で発症し、経過中に溶血機転が著明となってPNHと診断された。先の高橋の報告では、汎血球減少症の型で発症したPNHと考えられる多くのケースで見られた再不貧としては非定型的所見として、①脾腫、②汎血球数減少症を示しても網状赤血球増加、有核赤血球の出現、好中球増加、左方推移を示す、③骨髓、特に赤芽球系の過形成、④血清鉄の上昇がない、⑤赤血球寿命の短縮などがあげられている。本例の場合、入院時にPNH赤血球の検索を行っていないので、汎血球減少の状況がPNHに伴うものであった可能性は否定できないが、上記①

～④にはいづれもあてはまらず(⑤は不明)、定型的再不貧からPNHに移行した希な症例であった可能性もある。

また本症例は、急性肝炎に伴う肝不全を合併した後に、溶血機転が著明となってPNHと診断された。後でふれるが、PNHに肝炎の合併すること自体はそう希なことではない。しかし本例において、肝不全から回復した時期と溶血機転が著明になってきた時期が一致したのは興味深い。肝炎後に再不貧が合併した報告は、長谷川ら²⁰⁾によると本邦で53例あり、その成因として、ウイルスによる骨髓障害、骨髓障害物質、自己免疫などが考えられている²¹⁾。今までのところ肝炎後にPNHが合併したという報告はないが、再不貧とPNH両疾患の密接な関係を考えると、本例で、肝炎が回復期にあった骨髓に何らかの形で作用して、補体感受性赤血球の産生に関与した可能性も考えられた。

PNHの治療法は、まだ十分に確立されていない。鉄剤、男性・蛋白同化ホルモン、副腎皮質ステロイド剤、洗浄赤血球輸血などが主なものであるが²²⁾、骨髓移植²³⁾も試みられている。本例に対しては、当初再不貧の診断に基づき、プレドニゾン30mgとオキシメトロン30mgとを投与した。肝不全後オキシメトロンを、肝障害少いとされるエナント酸メテノロンに変更し、100mg隔日投与から始めて、100mg1週、100mg/2週と減量した。プレドニゾンも退院時より漸減し、10mg/日とした。骨髓像の改善は治療開始後約40日目より観察されはじめたが、末梢血のそれは約8ヶ月後からであった。その後1984年9月には、赤血球 $351 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、血色素12.5g/dl、ヘマトクリット38.9%、白血球 $4200 / \text{mm}^3$ (リンパ球38%、好中球50%)、血小板 $6.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$ であり、他の2系統に比べ血小板の回復が悪かった。しかし本例は治療により汎血球減少状態から回復し、動悸・息切れといった臨床症状も軽快しており、一定の効果があつたと判断してよいと思われる。

さて本例は経過中に、急性肝炎・右大腿部膿瘍・糖尿病を合併した。PNHには藤岡²⁾によると図3に示したような合併症が報告されており、本例も

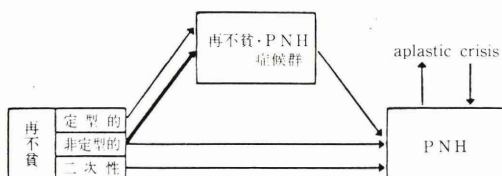


図2 再不貧・再不貧-PNH症候群およびPNHの関連
高橋隆一による 文献15

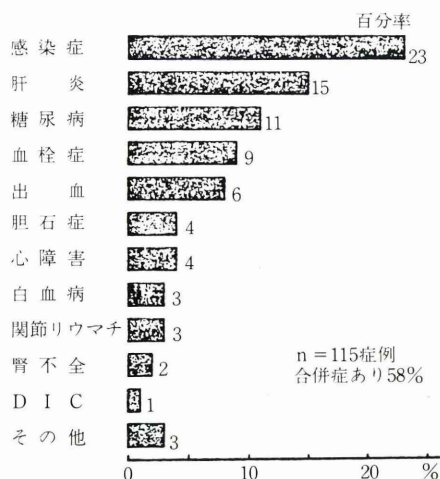


図3 PNHの合併症
藤岡成徳による 文献2

例外ではないことがわかる。感染症の発症には白血球減少と副腎皮質ステロイド剤、肝炎には輸血と男性・蛋白同化ホルモン剤、糖尿病には副腎皮質ステロイド剤と頻回輸血によるヘモジデロースが関係していると考えられている。合併症のうち死亡原因として重要なものは、欧米では血栓症である²⁴⁾が、本邦では出血、白血病と頻回輸血によるヘモジデロースである²⁾。

なおPNHの骨髄細胞の染色体異常については、Whang-Pengらの報告²⁵⁾があるが、本例同様45 XOの異常がみられている。しかし、PNHの本態と染色体異常の関連については、未解明の問題である。

今後は本例においても、これら重篤な合併症に注意しつつ、経過観察を行っていく予定である。

結 語

汎血球減少症で受診し、再不貧として治療中に溶血機転が著明となり、PNHと診断された一例を報告した。本例が定型的再不貧からPNHに移行した可能性につき文献的考察を加えた。

本例のCFU-Eの検索に関し、東北大学第二内科遠藤一靖先生にご協力いただきました。

文 献

1) 藤岡成徳：血液病学。(三輪史朗編) p. 699, 文光

堂, 東京, 1981.

- 2) 藤岡成徳：発作性夜間血色素尿症 (Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: PNH). 臨床血液, **20**, 700, 1979.
- 3) Rosse, W.F., Dourmashkin, R & Humphrey J. H.: Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. III The membrane defects caused by complement lysis. J. Exp. Med., **123**, 969, 1966.
- 4) Rosse W.F.: Variation in the red cells in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Brit. J. Haematol., **24**, 327, 1973.
- 5) Pickering, R.J. Wolfron, M.R., Good, R.A. & Gewurz, H.: Passive hemolysis by serum and cobra venom factor; a new mechanism inducing membrane damage by complement. Proc. Nat. Acad. Sci., U.S.A., **62**, 521, 1969.
- 6) Metz, J.V.: The acetyl cholinesterase activity of the erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in relation to the severity of the disease. Br. J. Haematol., **6**, 372, 1960.
- 7) 藤岡成徳, 浅井隆善: PNH 赤血球の溶血と膜蛋白変化, 日本臨床代謝学会記録 **20**, 46, 1983.
- 8) Craddock, P.R., Fehr J. & Jacob, H.S.: Complement-mediated granulocyte dysfunction in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, **47**, 931, 1976.
- 9) Dixon, R.H. & Rosse, W.F.: Mechanism of complement mediated activation of human blood platelet in vitro, comparison of normal and PNH. J. Clin. Invest., **59**, 960, 1977.
- 10) Lewis, S.M. & Dacie, J.V.: The aplastic anaemia-paroxysmal nocturnal haemoglobinuria Syndrome. Brit. J. Haematol., **13**, 236, 1967.
- 11) Rosse, W.F.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in aplastic anaemia. Clin. Haematol., **7**, 541, 1978.
- 12) Agarwal, M.B. & Mehta, B.C.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (A report of 20 cases). J. Postgrad. Med., **27**, 231, 1981.
- 13) Forman, K., Sokol, K.J., Hewitt, S. & Stamps, B.K.: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: A clinicopathological study of 26 cases. Acta haematol., **71**: 217, 1984.
- 14) 長谷川弥人, 高橋隆一: 再生不良性貧血とPNHとの関連, 再生不良性貧血 II. 再不貧研究班昭和48年度業績集, p. 227, 1974.

- 15) 高橋隆一：再生不良性貧血とPNHの関連—aplastic anemia-PNH syndromeを中心に—, 日臨, **36**, 2740, 1978.
- 16) 山崎怜子, 他：クロラムフェニコールによる再生不良性貧血より移行した発作性夜間血色素尿症と思われる1例, 臨床血液, **11**, 253, 1970.
- 17) 山崎義亀与他：再生不良性貧血より移行した発作性夜間血色素尿症の1例, 臨床血液, **19**, 160, 1978.
- 18) 水野晴光他：Aplastic Anemia-PNH Syndromeの1例, 臨床血液, **14**, 1171, 1973.
- 19) 刈米重夫：再生不良性貧血における溶血について, 臨床血液, **19**, 876, 1978.
- 20) 長谷川弥人他：肝炎後再生不良性貧血の臨床統計的観察, 再生不良性貧血 II. 再不貧研究班昭和48年度業績集, p. 219, 1974.
- 21) 長谷川弥人：肝炎後の再生不良性貧血とその成因, 日臨, **36**, 2734, 1978.
- 22) Rosse, W.F.: Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, **60**, 20, 1982.
- 23) Szer, J. et al.: Long-term survival after marrow transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and aplastic anemia, *Ann. Int. Med.*, **101**, 193, 1984.
- 24) Peytremann, R., Rhodes, R.S. & Hartmann R. C.: Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with particular reference to progressive, diffuse hepatic venous thrombosis. *Ser. Haemat.*, **3**, 115, 1972.
- 25) Whang-Peng, J. et al.: Acquired XO/XY clones in bone marrow of a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood*, **47**, 611, 1976.

(昭和59年11月15日 受理)