◆症 例◆

妊娠に伴う M-CSF の増加が病態に関与したと思われる Evans 症候群の 1 例

小 宮 山 豊^{*1} 野 村 昌 作^{*2} 香 川 英 生^{*2}
福 原 資 郎^{*2}

A case of Evans Syndrome with Pregnancy-induced Elevation of Macrophage-colony Stimulating Factor

Yutaka KOMIYAMA^{*1}, Shosaku NOMURA^{*2}, Hideo KAGAWA^{*2}, and Shirou FUKUHARA^{*2}

Key words: Evans syndrome, macrophage-colony stimulating factor, pregnancy, splenectomy, autoimmune hemolytic anemia

We report a case of Evans syndrome with pregnancy-induced elevation of macrophage-colony stimulating factor (M-CSF). A 26-year-old woman presented in May 1989 because of slight dizziness and dyspnea. Peripheral blood analysis revealed RBC $224 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 7.8g/dl, Ht 23.8%, Ret 5.1%, WBC $9,500/\mu\text{l}$, Plt $23.5 \times 10^4/\mu\text{l}$, LDH 777 U/l, total bilirubin 1.0mg/dl, and haptoglobin $<10\text{mg/dl}$. A direct Coombs test was positive and IgG autoantibody was identified. The patient was diagnosed as having the idiopathic warm antibody type of autoimmune hemolytic anemia (AIHA), and therapy was started with prednisolone 30mg/day. The anemia improved during steroid therapy. The patient delivered her first child in December 1989. In April 1991, she had both AIHA and idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), and was diagnosed as having Evans syndrome. After her second delivery, she underwent γ -globulin therapy and splenectomy. In March 1995, she delivered her third child, without progression of AIHA or ITP. Except for during the third pregnancy, which occurred after splenectomy, gestation was associated with worsened AIHA and ITP as well as elevation of M-CSF. These findings suggest that the increase in M-CSF associated with pregnancy could contribute to the pathology of the patient in this report.

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, わが国の調査では, AIHA の約 1/3 の症例に血小板減少症を伴う

^{*1} 関西医科大学病態検査, ^{*2} 同 第一内科 [〒570 守口市文園町10-15]: ^{*1} Department of Clinical Sciences and Laboratory Medicine, and ^{*2} The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, 10-15, Fumizoncho, Moriguchi, Osaka 570, Japan 受付: 1997. 1. 14, 受理: 1997. 4. 10.

と報告されている¹⁾。Evans 症候群では、IgG+補体の赤血球自己抗体とともに IgG+補体の血小板自己抗体の関与も推定されている²⁾³⁾。一方、妊娠中は一部の ITP 症例で血小板減少症が悪化したり⁴⁾、あるいは赤血球クリアランスが増加するようなケースが報告されており⁵⁾、この機序の一つとして macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) の関与が指摘されている⁶⁾。

今回われわれは、妊娠に伴う M-CSF の増加が病態に関与したと思われる Evans 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 26 歳, 女性

主 訴: 貧血

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 平成元年 4 月初めに近医で妊娠 5 週と診断され、その際血液検査にて貧血を指摘された。軽度のめまいと歩行時の息切れを自覚したため、同年 5 月 23 日貧血の精査目的にて当院受診となった。

初診時現症: 身長 164 cm, 体重 63 kg, 体温 36.7°C, 血圧は上肢 90/50 (左右差認めず), 脈拍 90/分整。眼球結膜は軽度貧血気味であるが視診上黄疸なし。表在リンパ節は触知せず、紫斑や、出血斑も認めず。心雑音・呼吸器ラ音は聴取せず、肝脾腫も触知しなかった。また神経学的にも異常所見を認めなかった。

初診時血液検査成績 (表 1)

赤血球 227 万と著明な貧血がみられ、LDH やビリルビン値の上昇など溶血の所見が認められた。また、ハプトグロビンの低下、網赤血球の増加および直接クームス試験陽性から AIHA が疑われ、赤血球抗体検査より温式自己抗体の存在が確認された (表 2)。なお、LE テスト、抗核抗体、補体価、RA テストなどの膠原病に関する検査はいずれも正常であった。

臨床経過 (図 1)

1989 年 12 月 (第 1 子女児), 1991 年 5 月 (第 2 子男児), 1995 年 3 月 (第 3 子女児) の計 3 回出産を行った。1989 年 5 月の AIHA 診断後、プレドニソロンの投与を開始し、赤血球数 338 万、

table 1 Laboratory data on first visit

RBC ($\times 10^4/\mu l$)	227	WBC ($/\mu l$)	9,500
Hb (g/dl)	7.8	N.Seg (%)	67
Ht (%)	23.8	N.Band (%)	4
MCV (fl)	104.8	Lym. (%)	21
MCH (pg)	34.4	Mono. (%)	8
MCHC (%)	32.8	Eos. (%)	0
Plt ($\times 10^4/\mu l$)	23.5	Ret. (%)	5.1
TP (g/dl)	6.9	T-BIL (mg/dl)	1.6
Alb (g/dl)	4.5	D-BIL (mg/dl)	0.6
A/G	1.88	Hpg (mg/dl)	<10
GOT (U/l)	32	DAT	4(+)
GPT (U/l)	2	LE test	(-)
γ -GTP (U/l)	7	ANA	<20
Alp (U/l)	43	CH ₅₀ (U)	44.5
LDH (U/l)	777	RA test	<20

Hpg: haptoglobin DAT: direct anti-globulin test
ANA: anti-nuclear antibody

Hb 11.1 まで改善し、経過も良好であったが、第 1 子妊娠・出産時、広範囲クームス試験陽性で、ハプトグロビンの低下・網赤血球の増加など AIHA の増悪が認められた。出産後 AIHA は改善されたが、第 2 子妊娠・出産後に再び AIHA の所見が増悪し、この際血小板減少も出現したため Evans 症候群と診断した。 γ グロブリン療法にて無事出産後、AIHA はやや改善したが、ITP がステロイド療法に反応しなかったため、1994 年 2 月に摘脾を施行した。第 3 子妊娠・出産時には広範囲クームス試験陽性であったが、AIHA・ITP ともに増悪は認められなかった。

赤血球抗体検査 (表 2)。

赤血球抗体は、直接抗グロブリン試験で IgG および C3d に対して比較的特異性が認められた。IgG サブクラスは、IgG1 が経過中いずれの時期にもみられ、IgG2 は第 2 子妊娠・出産時にのみ認められた。血清中の抗体値および解離液中の抗体価は、第 1 子および第 2 子妊娠・出産時は、出産後にやや低下する傾向がみられたものの高力価を示した。しかし、摘脾後は著明に改善された。なお、1989 年より 1995 年までの期間において、血清中の抗体は温式自己抗体のみであり、同種抗体の存在は認められなかった。

M-CSF の検討

血清中の M-CSF は、日生工研社のヒト M-CSF ELISA キットを用いて測定した。本キッ

Table 2 Anti-erythrocyte antibody

	DAT					IgG subclass				Antibody	
	Poly	IgA	IgM	IgG	C3 bd.	G1	G2	G3	G4	serum	elute
1989											
May.23	4+	0	0	4+	0	4+	0	0	0	1:4	1:1,024
Jul.18	4+	0	0	4+	2+	4+	1+	0	0	1:4	1:1,024
Dec.19*	3+	0	0	2+	0	3+	0	0	0	1:2	1:4,096
Dec.26	3+	0	0	3+	0			nt		1:2	1:256
1990											
Dec.21	4+	0	0	4+	3+	4+	2+	0	0	1:16	1:512
1991											
May.9*	3+	2+	0	3+	3+	3+	1+	0	0	1:1	1:128
Oct.8	3+	1+	0	3+	3+	4+	0	0	0	1:8	1:512
Dec.17	3+	1+	0	3+	2+	3+	1+	0	0	1:16	1:1,024
1992											
Sep.8	3+	0	0	3+	2+	3+	0	1+	0	1:32	1:8,192
1994											
Jan.26	3+	0	0	3+	0	3+	0	0	0	(-)	1:32
Feb.3			splenectomy								
1995											
Mar.22	3+	0	0	3+	0			nt		(-)	1:4
Jun.8*	0	0	0	0	0			nt		(-)	(-)
1996											
Jan.16	1+	(-)	0	1+	0	4+	0	0	0	1:2	1:64

DAT : direct anti-globulin test

Poly : polyspecific anti-globulin

Fig. 1 Clinical course. Anemia improved at prednisolone therapy. In the second delivery, patient was diagnosed Evans syndrome.

トを用いた健常人・健常妊婦・ITP患者・ITP妊婦におけるM-CSFの測定結果を図2に示す。なお健常人およびITP患者とともに、20~35歳の女性を対象とした結果である。また、健常妊婦はいずれも出産直後の結果であり、ITP妊婦は妊娠後期もしくは出産直後のサンプルを用いた。図2の結果が示すように、M-CSFは健常

妊婦で増加を示したが、非妊娠ITP患者でも健常人に比べて増加傾向が認められた。

次に、図3に本症例におけるM-CSFの経過を示す。妊娠後期から出産時にかけて増加がみられたが、出産後に急激に低下する傾向が認められた。特に、第1子出産時、第2子妊娠後期、第3子妊娠後期および出産時には著明な高値を

示した。また, M-CSF が増加した第 1 子出産時には, AIHA が増悪し, 第 2 子妊娠後期には ITP の出現も認められた。しかし, 摘脾実施後の第 3 子妊娠後期および出産時には, M-CSF が上昇したにも関わらず, 貧血・血小板減少ともに症状の悪化はみられなかった。

考 察

妊娠中に ITP や AIHA が増悪するケースは以前より報告されており⁴⁾, 妊娠中はもちろんのこと, 出産・分娩後の管理にも十分な注意が

必要である。特に, 両者が合併した Evans 症候群では, その原因・病態を明確に把握しておく必要がある⁷⁾。Evans 症候群では大部分が温式 AIHA であり, 赤血球上の抗原と 37°C で最もよく反応する IgG 型の抗体によるものと考えられている。抗体で感作された赤血球は, 肝もしくは脾で破壊されるが, この際主役を演じるのがマクロファージである。マクロファージ上に存在する IgG レセプターは, IgG1 と IgG3 であるので, これらのサブクラスの自己抗体が産生されると, その自己抗体が赤血球と結合し, 溶血性貧血を発生すると考えられている³⁾。われわれの症例は, 全経過を通じてほとんどが IgG1 サブクラスの抗体であったので, マクロファージが AIHA の病態に多いに関与しているものと思われた。また摘脾後に AIHA が改善されたこともそれを支持している。

最近, Yong ら⁸⁾や Zeigler ら⁹⁾は, ITP 患者では M-CSF が増加していることを報告している。特に Yong らは, ITP の妊婦において M-CSF の著明な増加が認められ, ITP の悪化につながる可能性のあることを報告している。これは M-CSF の増加が単球・マクロファージの機能を高め, 網内系による血小板破壊を亢進させるという考えに基づいている。図 2 に示したように, ITP 25 例の M-CSF の測定結果は健常人

Fig. 2 Plasma M-CSF levels in pregnant and nonpregnant patients compared with normals.

Fig. 3 Change of M-CSF. M-CSF was elevated at all pregnancies.

よりも増加傾向を示しており、われわれの結果も Yong ら⁶⁾や Zeigler ら⁸⁾の報告と一致していた。ところで、M-CSF は健常妊婦で増加しており、その産生源は、卵巣ホルモンによる子宮の glandular epithelial cell への刺激が考慮されている⁹⁾。一方、Yong ら⁶⁾の報告では、ITP 妊婦は健常妊婦よりも M-CSF の増加が著明で、その値には明らかに有意差が観察されている。ITP 妊婦で M-CSF が著増を示す理由としては、妊娠に伴って胎盤脱落膜細胞や絨毛細胞から産生された M-CSF が、単球・マクロファージ系の細胞を刺激しその活性を高め、結果的にこれらの細胞自身からも M-CSF が産生され、全体の値が高値を示すとの報告がある⁹⁾。また、これらの過程において、増加した M-CSF の刺激により、単球・マクロファージが活性化され、各種エフェクター機能を増幅すると考えられる¹⁰⁾。このように、ITP 妊婦では M-CSF 増加にともなう ITP の悪化が危惧され、病状の管理上慎重な対応が要求される。本例において、M-CSF がどの程度病態に関与したかは、残念ながら明確ではない。というのは、M-CSF が正常にもかかわらず Evans 症候群の病態が明らかにみられる時点も存在するからである。しかし、M-CSF が増加した第1子出産時には AIHA が増悪し、第2子妊娠後期には、ITP の出現も認められたことから、それぞれ M-CSF が症状の悪化に関与した可能性は否めない。特に、前述の Zeigler ら⁸⁾の報告では、M-CSF が増加した非妊娠 ITP 症例のうち、Evans 症候群をきたした3例において特に M-CSF の増加が著明であったとしている。一方、われわれの症例ではさらに妊娠というファクターが加わったことを考慮すれば、病態上の M-CSF の意義はさらに重要性を増すと思われる。最近 Nomura ら¹¹⁾は、M-CSF 高値の難治性 ITP 症例に対する γ グロブリン大量療法の有効性について報告しているが、M-CSF が ITP 病態を増悪させるようなケースでは、 γ グロブリン大量療法も優先的な治療法の一つとして考慮されるべきと思われる。本例においても、第2子出産時に M-CSF が高値であり、 γ グロブリン大量療法が有効であった。

ITP 妊婦に認められる M-CSF の増加は、ITP における網内系の機能亢進を引き起こし、血小板減少症を増悪させ、結果的に出血傾向をすすめる可能性がある。したがって、本例のように妊娠に合併した Evans 症候群では M-CSF 増加による病状増悪に注意する必要がある。ステロイドや免疫抑制剤が催奇形性の面から使用しにくいいため、 γ グロブリン療法や摘脾を積極的に行うべきであると考えられた。

文 献

- 1) 三輪史郎, 前川 正: わが国の溶血性貧血. 臨床血液 20: 691-793, 1979.
- 2) Pegels JG, Helmerhorst FM, van Leeuwen EF, van de Plas-van Dalen C, Engelfriet CP, von dem Borne AEGKr: The Evans syndrome: characterization of the responsible autoantibodies. Br J Haematol 51: 445-450, 1982.
- 3) 小鶴三男, 鶴池直邦, 末松栄一, 高比良宏之, 久田正直: 自己免疫性溶血性貧血, Evans 症候群に於ける赤血球自己抗体, 血小板結合 IgG の解析的研究. 臨床血液 28: 169-176, 1987.
- 4) McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD: Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. Blood 80: 2698-2714, 1992.
- 5) Friedman D, Netti F, Schreiber AD: Effect of estradiol and steroid analogues on the clearance of immunoglobulin G-coated erythrocytes. J Clin Invest 75: 162-167, 1985.
- 6) Yong K, Salooja N, Donahue RE, Hegde U, Linch DC: Human macrophage colony-stimulating factor levels are elevated in pregnancy and in immune thrombocytopenia. Blood 80: 2897-2902, 1992.
- 7) 平田充彦, 松渕登代子, 川越裕也, 芝本拓巳, 木下清二, 遠藤省三, 中川 猛, 高橋仁司, 矢倉 廣: Evans 症候群でグロブリン投与, 輸血, 帝切, 摘脾により無事分娩, 寛解を得た一例. 臨床血液 29: 2188-2192, 1988.
- 8) Zeigler ZR, Rosenfeld CS, Nemunaitis JJ, Besa EC, Shadduck RK: Increased macrophage colony-stimulating factor levels in immune thrombocytopenic purpura. Blood 81: 1251-1254,

- 1993.
- 9) Janowska-Wieczorek A, Belch AR, Jacobs A, Bowen D, Padua R-A, Paietta E, Stanley ER : Increased circulating colony-stimulating factor-1 in patients with preleukemia, leukemia and lymphoid malignancies. *Blood* **77** : 1796-1720, 1991.
- 10) Magee DM, Wing EJ, Ampel NM, Waheed A, Shadduck RK : Macrophage colony-stimulating factor enhances the expression of Fc receptors on murine macrophages. *Immunology* **62** : 373-378, 1987.
- 11) Nomura S, Yasunaga K, Fujimura K, Kuramoto A, Okuma M, Nomura T : High-dose intravenous gamma globulin reduces macrophage colony-stimulating factor levels in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol* **63** : 227-234, 1996.
-