再生不良性貧血を伴う全身性エリテマトーデス と考られる 1 症例

佐々木 泰 史・杉 山 敏 郎・石 田 禎 夫
嶋 中 昭 二・細 川 寿 和・今 井 浩 三・谷 内 昭

Jpn. J. Clin. Immun., 12(4): 422~428, 1989.

Systemic lupus erythematosus combined with aplastic anemia

Yasushi Sasaki, Toshiro Sugiyama, Tadao Ishida,
Shohji Shimanaka, Hisakazu Hosokawa, Kohzoh Imai and Akira Yachi

Department of Internal Medicine (Section 1), Sapporo Medical College

【Summary】

A case of serologically highly suspected systemic lupus erythematosus (SLE) with pancytopenia because of hypoplastic bone marrow was reported. A 38 year-old female was admitted to Sapporo Medical College Hospital because of general malaise and body weight loss. On admission, laboratory examinations revealed severe pancytopenia, positive antinuclear antibody, positive anti-DNA antibodies, high titer of anti-Sm antibodies and anti-RNP antibodies, hypocomplementemia, and severe hypoplastic bone marrow. The diagnosis of SLE (three items of the 1982 revised criteria was present in this case) with aplastic anemia was highly suggested.

Since a complement-dependent serum inhibitor of the growth of the patient's bone marrow cells *in vitro* was detected in patient's disease phase serum, it was suggested that the marrow aplasia was mediated by autoimmune mechanisms.

Key words : SLE,
aplastic anemia,
autoantibody

【概 要】

骨髓低形成による汎血球減少を呈し、多彩な自己抗体を認め、血清学的に全身性エリテマトーデス (SLE) が強く疑われる症例を報告した。38 歳女性。全身倦怠感、体重減少の精査のため当科入院。入院時、高度の汎血球減少 (赤血

球 185×10^4 , 白血球 $1,200$, 血小板 $2.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, 抗核抗体, 抗 DNA 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 RNP 抗体, および抗 SS-A 抗体陽性で, 血清補体価低値のうえに, 著しい骨髓低形成を示し, 再生不良性貧血を伴う SLE (1982 年改訂 SLE 分類基準 3 項目) と考えられた。血清中に補体存在下で患者骨髓細胞の増殖を抑制する因子を認め, 自己免疫機序による骨髓低形成を呈したと推定され, 免疫抑制剤により汎血球減少の改善を認めた。文献上, このような症例はきわめてまれであり, autoimmune pancytopenia との関連性も含めて考察を加えた。

I. 緒 言

全身性エリテマトーデス (以下 SLE) には通常認められる溶血性貧血, 白血球減少症などの血液学的異常のほか, 赤芽球瘍や時には抗体依存性の赤血球系細胞の産生障害などが知られているが, 骨髓低形成により汎血球減少をきたすことはきわめてまれである^{1,2)}。今回, 自己抗体が関与していると考えられる骨髓低形成, ならびにそれによる著しい汎血球減少をきたし, かつ血清学的に SLE が強く疑われる症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者: 38 歳, 女性。

主 訴: 全身倦怠感, 体重減少。

既往歴, 家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和 62 年 10 月より手足のしびれ, 書字困難が出現し, 某整形外科, 某神経内科を受診したが, 軽度の貧血のほか異常を指摘されなかった。この愁訴は約 4 ヶ月後に消失した。同年 11 月末より体重減少著しく, 全身倦怠感が出現したため, 昭和 63 年 1 月 20 日より某胃腸科病院に入院し, 消化管を中心とした精査を行ったがとくに異常を認めず, さらに精査を勧められ, 4 月 18 日当科外来を受診。末梢血で赤血球 $185 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球 $1,200/\text{mm}^3$, 血小板 $2.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ と高度の汎血球減少が認められたため, 4 月 22 日当科入院となった。

入院時現症: 身長 163 cm, 体重 39 kg. 意識清明, 血圧 100/60 mmHg, 脈拍 84, 整。眼瞼結膜中等度貧血。頭頂部から後頭部にかけ中等度の脱毛を認めた。口腔内潰瘍, 甲状腺腫ならびに表在リンパ節腫脹は認めなかった。心尖部に LV-II の収縮期雑音を認めた。肺呼吸音なく, 肝, 脾は触知しなかった。四肢の浮腫なし。皮膚に紅斑, 皮下出血, 色素沈着を認めなかった。関節痛, 関節腫脹, Raynaud 現象なく, 神経学的に異常を認めなかった。なお患者は薬物常用歴なく, 前医においても血球減少の原因となるような薬物は投与されていなかった。

入院時検査成績 (表 1): 高度の汎血球減少を呈したが, 網状赤血球は増加を示さず, 白血球では相対的リンパ球増加がみられた。尿所見, 肝・腎機能に異常なく,

便潜血反応は陰性であった。高 γ グロブリン血症と血清補体価の著しい低下が認められた。免疫学的検査では抗核抗体陽性 (speckled type), 抗 DNA 抗体陽性で, 抗 ENA 抗体は EIA 法で RNase 感受性 $81,920 \times$, RNase 抵抗性 $40,960 \times$ と強陽性, またオクタブロー法によっても抗 Sm 抗体, 抗 RNP 抗体とも陽性であった。他に抗 SS-A 抗体陽性で, 抗リンパ球抗体陽性, PAIgG は高値を示した。なお, クームステストは直接法, 間接法ともに陰性, 梅毒血清反応陰性であった。エリスロポエチンは高値を示し, フェロキネテックスでは血漿鉄消失率の著しい遅延と ^{59}Fe 赤血球利用率 (RCU) の低下を示し, 骨髓低形成パターンであった。

入院後経過 (図 1): 以上より, 本症例は 1982 年改訂 SLE 分類基準 (アメリカリウマチ協会³⁾) の 3 項目に加え, 脱毛, 血清低補体価が認められるため, SLE にきわめて近い病態と判断された。入院後, 随時輸血を行うとともに, プレドニゾロン (以下 PSL) 50 mg 投与を開始, 入院第 21 病日と第 32 病日にメチル PSL 1,000 mg 3 日間のパルス療法を行った。ステロイド療法によって自己抗体の減少傾向と血清補体価の軽度上昇を認めたが, 汎血球減少の改善を認めないため, 第 74 病日よりアザチオプリン (以下 AZP) 50 mg の併用を行った。その後, 輸血による非 A 非 B 型肝炎によると思われる肝機能障害を認めたため, AZP を一時中止したが, 第 123 病日より再開したところ, 汎血球減少の明瞭な改善を認めた。また入院時尿所見に異常を認めなかったが, 経過中しばしば顕微鏡的血尿, 軽度の蛋白尿が認められた。

骨髓所見: 入院後, 骨髓穿刺を異なる部位について 4 回試みたが, いずれも dry tap であった。AZP 治療後の第 193 病日, 胸骨からの穿刺がはじめて可能になった。有核細胞数 $82,000$ と低形成であったが, 3 系統にわたりすべての分化段階の血球が存在し, 異常細胞は認めなかった (図 2)。骨髓生検所見は, AZP 治療前 (第 43 病日), 回復期 (第 193 病日) とともに脂肪髄であり, 造血細胞の減少がみられるが, 治療後は骨髓の低形成の軽度の改善が認められた (図 3)。

Western blot 法による自己抗体の検討 (図 4): ウサギ胸腺粉末より常法に従って ENA を抽出し, 抗原として用いた⁴⁾。すなわち, まず SDS-ポリアクリルアミド

表 1 入院時検査成績

Peripheral Blood Cell Count	Renal function Test	CRP (-)
RBC $216 \times 10^4 / \text{mm}^3$	BUN 5 mg/dl	RA (-)
Hb 8.1 g/dl	Cr 0.4 mg/dl	Wa-R (-)
Ht 23.6 %	Electrolytes	Autoantibody
Plat $2.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Na 138 mEq/l	ANF 3+ speckled
WBC 1,200/mm ³	K 3.5 mEq/l	LE Test (-)
Seg 26 %	Cl 103 mEq/l	anti DNA 30.2 U/ml (0-6.0)
Lym 72 %	Total Protein 6.1 g/dl	anti ENA
Mon 2 %	Alb 57.5 %	RNase sensitive 81,920×
Reticulo 4 %	α_1 glob 2.5 %	RNase resistant 40,960×
ESR 48 mm/hr	α_2 9.7 %	anti Sm (+)
Coagulation Function	β 5.9 %	anti RNP (+)
Thrombo test 100 %	γ 24.5 %	anti SS-A 4×
PT 105.6 %	Immunoglobulin	anti SS-B (-)
PTT 32.1 sec (32.1±9 sec)	IgG 1,995 mg/dl	anti Lymphocyte (+)
Bleeding Time (Duke 法) 10 min (1-3 min)	IgA 359 mg/dl	anti Platelet (-)
Fibrinogen 288.7 mg/dl	IgM 156 mg/dl	PA IgG 640.6 ng/10 ⁷ cells (9.0-25.0)
Urinalysis	IgE 110 IU/ml	Thyroglobulin Ab (-)
Protein (-)	Complement	Microsome Ab (-)
Sugar (-)	C3 19 mg/dl (63-99)	Coombs Test (-)
Sediment n.p.	C4 6 > mg/dl (21-39)	Fe 127 mmg/dl (80-120)
Stool	CH ₅₀ 12.2 CH ₅₀ U/ml	TIBC 210.8 mmg/dl (290-355)
Occult Blood (-)	Endocrine Test	UIBC 82.8 mmg/dl (191-269)
Liver Function Test	T3 0.73 ng/ml (0.7-2.1)	Ferritin 95.4 ng/ml (10-80)
T. Bil 0.4 mg/dl	T4 8.8 mmg/dl (4.5-12.3)	VB ₁₂ 1,180.4 pg/ml (300-960)
GOT 10 IU/l	TSH 1.44 mIU/ml (0.24-3.70)	Erythropoietin 931 mU/ml (8-30)
GPT 12 IU/l	17 OHCS (U) 5.0 mg/day (2.4-11.0)	Ferrokinesics
LDH 211 IU/l	17 KS (U) 5.2 mg/day (2.2-7.3)	PID (Plasma Iron Disappearance) T1/2 260 min (80-120)
ALP 108 IU/l	ACTH (8:00) 8.6 pg/ml (0-60)	PIT (Plasma Iron Turnover Rate) 22.9 mg/day (27-42)
Amylase 35 IU/l	ACTH (19:00) 79.5 pg/ml	RCU (⁵⁹ Fe Utilization) 21.5 % at 12 days (80 % at 5 days)
T. chol 207 mg/dl	Cortisol (8:00) 21.5 mmg/dl (2.7-15.5)	
Hp 209 mg/dl	Cortisol (19:00) 31.4 mmg/dl	

ゲル電気泳動法により ENA を泳動後、ニトロセルロース膜に転写し、200 倍に希釈した血清を反応させた。次に 2 次抗体としてペルオキシダーゼ標識ウサギ抗ヒト IgG 抗体 (γ 鎖) を用い、抗 ENA 抗体の対応抗原について検討した。また対照として正常人血清を同様に処理し、非特異的反応についても検討した。その結果図 4 に示すように、患者血清では 52 K (kilo-dalton), 27 K, 19 K, および 16 K に明瞭なバンドが認められ、文献的⁵⁾に 27 K, 16 K のバンドは抗 Sm 抗体の対応抗原である B₂D 鎖と考えられた。

骨髓抑制因子の検討(図 5)：回復期患者骨髓穿刺液に患者血清および補体を加え、患者血清の骨髓への抑制を検討した。すなわち、10% 胎牛血清加 RPMI 1640 培養液 300 μl 中に回復期患者骨髓液中の有核細胞を $1 \times 10^5 / \text{ml}$ の濃度で浮遊させ、30 μl の患者あるいは対照血清、ならびに補体(新鮮ヒト血清)を加えて培養器内で 1 週間培養し、生細胞数を測定した。活動期患者血清と

補体を加えた群では、コントロール群に比較し患者骨髓細胞数に抑制が認められた。回復期患者血清に補体を加えた群、補体のみの群ではコントロール群と差を認めなかった。

III. 考 察

本症例では多彩な自己抗体が高力価で認められ、かつ明らかな汎血球減少を呈した。これを 1982 年改訂 SLE 分類基準(アメリカリウマチ協会)に適用すると、3 項目を満たすにすぎないが、SLE に特異性が高いとされる抗 Sm 抗体がオクタロニー法、Western blot 法により強陽性であり、血清低補体価、中等度の脱毛、ならびに経過中しばしば顕微鏡的血尿と軽度蛋白尿を認めることを考えると SLE が強く疑われた。さらに発症直後より PSL を大量に使用しているため、臨床症状の一部が顕在化しなかった可能性もある。一方、本症例に特異的な点は骨髓低形成による汎血球減少であり、末梢血中に

図 1 入院後経過

図 2 胸骨穿刺骨髓像

異常細胞は認めていない。

相対的リンパ球増加が認められる点ならびに網状赤血球が増加していない点、さらに骨髓生検像および一連のフェロキネテックスの成績は再生不良性貧血に認められる所見に一致する。以上より、本症例は、SLE と思われる病態に再生不良性貧血を伴うまれな 1 例といえよう。

再生不良性貧血において、薬剤、放射線など原因の明らかなものを除くと、その多くは特発性のものであるが、

最近の研究で免疫学的な機序が原因と考えられる再生不良性貧血が報告されるようになった。その機序として、活性化細胞障害性 T 細胞や血清中の自己抗体の関与による骨髓幹細胞の分化、増殖抑制が考えられている⁶⁻⁹⁾。このような例では、免疫抑制療法が有効とされる¹⁰⁾。一方で、自己免疫機序により貧血、血小板減少をきたす病態は古くからよく記載されており、それぞれ自己免疫性

図 3 Azathiopurine 治療前後の骨髄生検像

図 4 Western blot 法による抗原の解析

P: 本症例, C: 正常対照例

本症例においては、対照例にもみられる 50 K (kilodalton) の分子以外に、52 K, 27 K, 19 K および 16 K 分子に対するバンドが明瞭に認められる。

溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病がよく知られているが、貧血あるいは血小板減少症に顆粒球系の減少を伴う病態は、combined immunocytopenia¹¹⁾、または autoimmune pancytopenia^{13,14)} として検討が進められている。しかしながら、このような病態においては、

Cline¹²⁾ らが顆粒球、単球、リンパ球における HLA 系以外の抗原に対する自己抗体を報告しているように、自己抗体による末梢での血球の破壊亢進が主因として考えられている^{13,14)}。これに対して、本症例においては PAIgG や抗リンパ球抗体の存在から、末梢での血小板やリンパ球の破壊亢進も推測されるが、骨髄の著しい低形成が汎血球減少の主因であることは疑いがない。この点から、末梢での血球破壊による autoimmune pancytopenia という病態で本症例を説明するには無理がある。さらに、autoimmune pancytopenia とされる症例では抗核抗体が陰性であり、この点も本症例と異なっている。

一方、SLE 患者で血液異常を認めることは多く、分類基準においても溶血性貧血、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症のいずれかでも存在すれば一項目として採用されている。しかしながら骨髄低形成による汎血球減少は非常にまれであり、われわれの調べたかぎりではこれまでに 7 例の報告^{2,15-19)} (表 2) があるにすぎない。しかも、このうち骨髄低形成をきたす可能性のある薬剤の影響を完全に除外しうるものは 4 例であった。1979 年に Fichen¹⁵⁾ らは、再生不良性貧血を合併した SLE 患者血清中に赤芽球系、顆粒球系コロニーを阻害する補体依存性 IgG alloantibody の存在を初めて報告した。Brooks¹⁹⁾ らは SLE 患者活動期の血清中に、顆粒球-マクロファージ系前駆細胞の増殖を抑制する補体依存性の IgG が存在し、寛解期にその活性が失われていることを報告している。本症例においても、活動期の血清中に、患者骨髄細胞の増殖を抑制する補体依存性因子の存在を示唆する結果を得たが、今後、コロニーアッセイによりその抗体クラス、ならびに骨髄 3 系統前駆細胞に対する詳細な増殖抑制について検索を行う予定で

図 5 患者骨髄細胞に及ぼす自己血清の影響

Pt: 本症例 (n=3)

表 2 SLE と再生不良性貧血の合併例

患者	SLE 診断基準	細胞障害性薬剤の既往	合併症	治療	serum inhibitory factor の存在
1 Fichen (1979) 36歳女性	3項目	(-)	乳癌 (ope 後)	血漿交換	+
2 大出 (1981) 12歳女性	3	(-)	(-)	oxymetholone	
3 Abdou (1981) 20歳女性	5	azathioprine	ループス脳炎	血漿交換	+
4 Walport (1982) 22歳女性	5	azathioprine	(-)	cyclophosphamide (大量)	
5 Brooks (1984) 17歳女性	5	vancomycin cimetidine ibuprofen	敗血症	血漿交換	+
6 Stricker (1984) 19歳女性	6	diphenylhydantoin	てんかん	oxymetholone	
7 Stricker (1984) 25歳女性	5	diphenylhydantoin carbamazepine chlorambucil chloroquine phosphate	てんかん 敗血症	oxymetholone	
8 本症例 (1988) 38歳女性	3	(-)	(-)	azathioprine	+

ある。さらに本症例に認められる、抗 Sm 抗体をはじめとする多彩な自己抗体のいずれかが汎血球減少に関連する可能性もあり、その点についても自己抗体を単離して検討する必要がある。

IV. 結 語

血清学的に SLE が強く疑われ、高度の汎血球減少を初発とし、その原因として免疫学的骨髄抑制が考えられたきわめてまれな症例について報告した。

文 献

- 1) Dudman, D.R., Steinberg, A.D. : Hematologic aspect of systemic lupus erythematosus. Ann. Intern. Med., 86 : 220~229, 1977.
- 2) Stricker, R.B., Shuman, M.A. : Aplastic anemia complicating systemic lupus erythematosus. Am. J. Hematol., 17 : 193~201, 1984.

- 3) Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, P.P. et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, 25 : 1271~1277, 1982.
 - 4) 谷内 昭・赤保内良和・阿部 敬・他2名 : Western blotting 法による抗 ENA 抗体の対応抗原の検索. 厚生省混合性結合組織病調査研究班, 昭和60年度研究報告書, 145~151, 1986.
 - 5) 東條 毅・小笠原 孝・岡野 裕・他 : 低分子核内 U-RNP 抗体群. *日本臨床*, 46, 784~789, 1988.
 - 6) Ascensao, J., Pahwa, R., Kagan, W. et al. : Aplastic anemia; Evidence for an immunological mechanism. *Lancet.*, III : 669~671, 1976.
 - 7) Cline, M.J., Golde, D.W. : Immune suppression of hematopoiesis. *Am. J. Med.*, 64 : 301~310, 1978.
 - 8) Abdou, N.I., Verdirame, J.D., Amare, M. et al. : Heterogeneity of mechanisms in aplastic anemia. *Ann. Intern. Med.*, 95 : 43~50, 1981.
 - 9) Hoffman, R., Dainiak, N., Sibrack, L. et al. : Antibody-mediated aplastic anemia and diffuse fasciitis. *N. Engl. J. Med.*, 300 : 718~721, 1979.
 - 10) Young, N. : Aplastic anemia : Research themes and clinical issues. *Prog. Hematol.*, 12 : 227~273, 1981.
 - 11) Wiesneth, M., Pelieger, H., Frickhofen, N. et al. : Idiopathic combined immunocytopenia. *Br. J. Haematol.*, 61 : 339~348, 1985.
 - 12) Cline, M.J., Opelz, G., Saxon, A. et al. : Autoimmune panleukopenia. *N. Engl. J. Med.*, 295 : 1489~1493, 1976.
 - 13) Miller, B.A., Beardsley, D.S. : Autoimmune pancytopenia of childhood associated with multisystem disease manifestation. *J. Pediatr.*, 103 : 877~881, 1983.
 - 14) McGuire, M.J., Ettinger, W.H., Kickler, T.S. : Arthritis and autoimmune pancytopenia. *J. Rheumatol.*, 11 : 387~389, 1984.
 - 15) Fichen, J.J., Cline, M.J., Saxon, A. : Serum inhibitors of hematopoiesis in a patient with aplastic anemia and systemic lupus erythematosus. *Am. J. Med.*, 66 : 537~542, 1979.
 - 16) 大出 集・湊 通嘉・小西ひろみ・他3名 : 全身性エリテマトーデス (SLE) 様症状を呈した再生不良性貧血の1例. *小児科臨床*, 34 : 1017~1022, 1981.
 - 17) Abdou, N.I., Lindsley, H.B., Pollock, A. et al. : Plasmapheresis in active systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 19 : 44~54, 1981.
 - 18) Walport, M.J., Hubbard, W.N., Hughes, G.R.V. : Reversal of aplastic anemia secondary to systemic lupus erythematosus by high-dose intravenous cyclophosphamide. *Br. Med. J.*, 285 : 769~770, 1982.
 - 19) Brooks, B.J. Jr., Broxmeyer, H.E., Bryan, C.F. et al. : Serum inhibitor in systemic lupus erythematosus associated with aplastic anemia. *Arch. Intern. Med.*, 144 : 1474~1477, 1984.
-