橋本病を合併した悪性貧血の1例

足 立 靖・一 柳 伸 吾・中 田 雅 之・杉 山 敏 郎
近 藤 吉 宏・菅 充 生・今 井 浩 三・上 條 桂 一
矢 花 剛・谷 内 昭

Jpn. J. Clin. Immun., 13 (2) : 176~183, 1990.

A case of pernicious anemia with Hashimoto's thyroiditis

Yasushi Adachi, Shingo Ichiyanagi, Masayuki Nakata,
Toshiro Sugiyama, Yoshihiro Kondo, Mitsuo Suga,
Kohzoh Imai, Keiichi Kamijo, Tsuyoshi Yabana and Akira Yachi

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

【Summary】

It is well known that both pernicious anemia and Hashimoto's thyroiditis are organ-specific autoimmune disease, and that both sometimes co-exist each other. Now, we experienced a 54-year-old woman complicated with both disease. She complained of general malaise, and she had white hair, an atrophy of lingual papilla, thyroid struma (grade III, elastic hard) and slight disturbance of sensation. Laboratory data was that RBC 1.36×10^6 , MCV 131 fl, vitamin B₁₂ 44.9pg/dl in the peripheral blood, and NCC 2.8×10^5 and megaerythroblast 15.2% in the bone marrow. Another was that Schilling's test, anti-microsome antibody (Ab), anti-parietal cell Ab and anti-intrinsic factor Ab were positive, but anti-thyroglobulin Ab was negative. These thyrogastric autoimmune diseases are popular in Europe and North America, but they are rare in Japan. The published reports on thyrogastric autoimmune disease are only 26 cases in Japan including our case. The majority of patient is female and the average age is 52.2 years old. In 12 cases, patients first suffered from Hashimoto's thyroiditis, and ones did from both disease on almost same time in 9 cases. It is very interesting why some autoimmune disease tend to cluster. So, we described some fact and speculation about the relationship of pernicious anemia and Hashimoto's thyroiditis. And we discussed the reason why two organ-specific autoimmune disease associated each other, i. e. pernicious anemia and Hashimoto's thyroiditis.

Key words : pernicious anemia,
Hashimoto's thyroiditis,
organ-specific autoimmune disease

【概 要】

悪性貧血と橋本病は共に、臓器特異性を有する自己免疫疾患の代表的な存在とされ、しばしば他の自己免疫疾患を合併することが知られている。ここに、両疾患を合併した54歳の女性を報告する。入院時に舌炎・白髪・知覚異常を認め、骨髄穿刺により有核細胞数28万、巨赤芽球15.2%を認め、ビタミンB₁₂吸収障害、抗内因子抗体および抗壁細胞抗体陽性のA型胃炎を認め、悪性貧血と診断した。さらにMeuthyroid struma(3度・弾性硬)を認め、抗microsome抗体陽性であり、画像診断も含めて橋本病と診断した。両疾患の合併は欧米ではまれではないが、筆者らの集計では本邦報告例は26例と少ない。合併例は女性に多発し、好発年齢は30歳代と50～60歳代であり、12例は橋本病が先行し、9例は同時期に見いだされた。本症の病因および合併の機序について、免疫学的知見を含め、文献的考察を加えた。

悪性貧血は、その発症に自己免疫的機序と遺伝的要因が関与しているとされ、糖尿病や甲状腺疾患など他の自己免疫疾患を合併することもまれでない。本邦における悪性貧血と橋本病の合併例の報告は、1988年までに25例^{1,2)}と少ない。われわれは橋本病を合併した悪性貧血の1例を経験したので、本邦報告例の集計と文献的考察を加えて報告する。

症 例 : 54歳、女性、主婦。

主 訴 : 全身倦怠感。

既往歴 : 小学生時 喘息、36歳 妊娠中毒症。

家族歴 : 父 胃癌、姉 糖尿病。

現病歴 : 十数年前より、同年者と比較して白髪が多いことを指摘されていた。1988年6月上旬から全身倦怠感、悪寒、嘔吐が出現したため近医を受診し、強度の貧血を指摘された。1988年6月30日、精査を目的として当科に入院した。

入院時現症 : 身長145 cm、体重45.5 kg、血圧84/50 mmHg、脈拍84 整。眼瞼結膜と爪に貧血を認め、舌乳頭は萎縮し、口角炎と白髪も認めた。右顎下腺が腫脹し、甲状腺はstruma 3度、弾性硬であった。心尖部に収縮期雑音を聴取した。右第2指にHeberden結節を認めた。神経学的には、下肢末端に強い温痛、振動覚の低下を認めた。

I. 入院時検査所見 (表1)

赤血球 $136 \times 10^4 / \mu l$ 、Hb 6.2 g/dl、Ht 18.0%、MCV 131.1 fl と大球性貧血で、末梢血に過分葉好中球を認めた。血液生化学所見では、血清鉄高値、間接

ビリルビンおよびLDH (とくにアイソザイム1, 2) の高値、コリンエステラーゼ、TIBC、UIBC、ビタミンB₁₂は低値を示した。骨髄穿刺で有核細胞数は28万、巨赤芽球が15.2%を占め、異常好中球(過分葉・巨大好中球・Pseudo-Pelger核異常など)を多数認めた(図1)。

抗内因子抗体と抗壁細胞抗体は共に陽性で、著しい高ガストリン血症を呈し、テトラガストリン(4 μg/kg, i.m.) 刺激による胃液検査で無酸、Schilling testの改良法でヒト胃液と結合した⁵⁷Co・B₁₂と遊離⁵⁸Co・B₁₂を同時に投与するdual isotope法においてビタミンB₁₂吸収不全を認めた。また、上部消化管内視鏡検査所見(図2)はStrickland & Mackayによる典型的なA型胃炎像³⁾を示し、Congo-red法で変色帯を認めなかった。また、胃粘膜生検所見は、胃底腺領域に高度な固有胃腺の萎縮と腸上皮化生を認めた。

抗マイクロソーム抗体は陽性、抗サイログロブリン抗体は陰性であるが、甲状腺ホルモン値は正常域を示した。甲状腺の画像所見(図3)は超音波検査でhypoechoicであり、安達ら⁴⁾のいうⅢ型に相当し、軽ないし中等度のリンパ球浸潤および繊維化の乏しい橋本病の組織像が推察される。CTで部分的にlow density areaを認め、甲状腺の正常な濾胞構造の破壊が考えられ、これらの点は^{99m}Tcシンチグラフィーで取込みの低下、²⁰¹Tl delayedシンチグラフィー停滞により支持される結果を示した。

以上、画像診断より推察した病理所見と抗マイクロ

表 1-2 入院時検査成績(2)

Bone marrow aspiration		Special examination	
NCC	283,000/ μ l	Gastric juice	achlorhydria
M/E ratio	0.88	Schilling test	$^{57}\text{Co}\% / ^{58}\text{Co}\% = 3.1$
Megakaryocyte	175/ μ l	Immunological examination	
Granulocytic series	39.4%	Anti-intrinsic factor Ab	(+)
Neutrophilic series	33.0%	Anti-parietal cell Ab	20×
Myeloblast	—	Anti-thyroglobulin Ab	(—)
Promyelocyte	—	Anti-microsome Ab	25,600×
Myelocyte	6.0%	RA	(—)
Metamyelocyte	9.6%	ANF	(—)
Band	5.4%	Anti-DNA Ab	(—)
Seg	12.6%	Anti-ENA Ab	(—)
Eosinophilic series	6.4%	CH ₅₀	31.5 CH ₅₀ U/ml
Basophilic series	—	Immune Complex	1.5 μ g/ml
Erythrocytic series	37.8%	Hormonal examination	
Proerythroblast	1.8%	Gastrin	470.0 pg/ml
Megaloblast	15.2%	TSH	1.54 μ IU/ml
Basophilic	—	T ₃	0.94 pg/ml
Polychromatophilic	6.0%	T ₄	7.4 μ g/ml
Orthochromatic	9.2%	TBG	18.7 μ g/ml
Normoerythroblast	20.8%	Tg	(+ Ab) 54.6 ng/ml
Basophilic	7.0%	TBII	6.6%
Polychromatophilic	17.2%	TSAb	114%
Orthochromatic	6.6%	TRH test	
Lymphocyte	9.2%		
Monocyte	0.2%		

	mins	0	15	30	60
TSH (μ U/ml)		1.02	6.14	9.25	6.99

図 2 胃内視鏡所見

A: 胃体部

B: 同部の Congo-red 散布像

図 3 甲状腺の画像診断

A: 超音波検査

B: CT

C: ^{99m}Tc シンチグラフィD: ^{201}Tl delayed シンチグラフィ

図 4 入院後経過

ゾーム抗体が陽性⁵⁾であったことより橋本病を合併した悪性貧血と診断した。

II. 入院後経過 (図 4)

貧血に対してビタミン B_{12} の筋肉内投与を開始、約 6 週間で貧血および舌萎縮・口角炎は改善し、神経学的所見も振動覚を除き改善された。治療 2 ヶ月後に施行した骨髓穿刺では巨赤芽球は 3% と減少し改善を認めた。橋本病については甲状腺機能が正常なため治療

は行っていない。昭和 63 年 9 月 20 日退院し、以後外来で経過観察となった。

III. 考 察

悪性貧血と甲状腺疾患 (とくに橋本病) はしばしば合併することが、1960 年代前半からイギリスを中心とした欧米で報告されていた。Tudhope と Wilson⁶⁾ によると粘液水腫の約 10% に悪性貧血が合併し、さらに Horton ら⁸⁾ によると甲状腺機能低下症の 8.5%

表 2 本邦における悪性貧血と橋本病の合併例

例	報告	年齢・性	PCA	IFA	ATG	AMC	先行	その他の合併症
1	大野 '65	32 F	—		—		T*	
2	大野 '65	51 F			—		S*	
3	中津井 '67	60 F	+	+	—		T	
4	富田 '71	61 F	+	+			T	
5	中山 '71	37 F					T	慢性関節リウマチ
6	中山 '71	43 F					PA*	慢性関節リウマチ
7	上野 '76	56 F	+	—	6,400×	256,000×	T	糖尿病
8	佐藤 '77	39 F			—	409,600×	S	
9	藤田 '77	62 F	+	+	1,600×	1,600×	T	
10	倉田 '80	42 F	—	—	80×	20,000×	S	重症筋無力症
11	高橋 '81	61 F	—	+	6,400×	6,400×	T	
12	岡本 '82	52 F	+		—	+	PA	胃癌
13	辻井 '82	37 F	—	+	6,400×	24,600×	S	シェーグレン症候群
14	二ノ宮 '82	36 F	+			640×	S	ルポイド肝炎
15	藤間 '84	75 F	+	—			S	
16	宮川 '85	39 F	+	+	—	25,600×	S	
17	五十嵐 '85	63 M	—	+	+		T	
18	市川 '85	68 F	+	—	—	25,600×	S	糖尿病
19	永井 '85	28 F	+		6,400×	25,600×	T	
20	福山 '85	53 F				409,600×	T	脾腫
21	宮国 '85	51 F			—	25,600×	A*	Hashitoxicosis
22	足立 '86	56 F	—	—	+	6,400×	PA	
23	角南 '86	75 M	+	+		25,600×	A	馬蹄腎
24	前田 '87	66 F	+	+	6,400×	409,600×	S	
25	高市 '87	60 F	+		+	+	T	
26	足立 '89 (自験例)	54 F	+	+	—	25,600×	S	慢性顎下腺炎

PCA=抗壁細胞抗体, IFA=抗内因子抗体, ATG=サイログロブリン抗体,

AMC=マイクロソーム抗体

*T=甲状腺疾患先行, S=同時期発見, PA=悪性貧血先行, A=貧血先行

に悪性貧血が合併する。一方, Doniach⁹⁾および Carmel⁹⁾によると悪性貧血の5%から11.7%に甲状腺機能低下症が合併する。

しかし本邦では, 昭和50年度厚生省特定疾患橋本病調査研究班の集計¹⁰⁾によると, 橋本病患者1,619名のうち悪性貧血を合併した患者は2例にすぎない。また著者らの集計では1965年から1988年までの23年間に報告された両疾患の合併例は本例を含めて26例にすぎなかった(表2)。

本邦合併例26例の集計成績を分析すると(表2, 3), 橋本病が先行した例は12例, 同時期に発見された例は9例であった。悪性貧血の罹患率には著しい男女差は認められない¹¹⁾が, 橋本病との合併例26例中に男性は2例のみであり, 女性に多くみられた。好発年齢は30歳代と50から60歳代にかけてみられた。

本邦における橋本病と悪性貧血の好発年齢はそれぞれ50, 60歳代¹⁰⁾と60, 70歳代¹¹⁾である点からみると, 両疾患の合併例はやや若年者に多い傾向がみられた。

各病態における自己抗体陽性率を表3に示した。悪性貧血および橋本病はいずれも自己抗体陽性率が高い疾患であるため, 両疾患の合併例では自己抗体陽性率がより高くなることが予想される。しかし, 今回の集計では合併例の自己抗体陽性率が単独例より高くなるような傾向は必ずしも認められなかった。また, 検査しえた全例で抗マイクロソーム抗体を認めたことは, 両疾患の合併機序を考察するうえで, 示唆的な知見といえるかもしれない。

両疾患は共に, 他の自己免疫性疾患との合併頻度が高いことが知られている。今回集計しえた合併26例のうち, その他の自己免疫性疾患と考えられる疾患を

表 3 悪性貧血と橋本病の分布および自己抗体陽性率

	合併例 26 例	日 本		イギリス ⁷⁾	
		悪性貧血 ¹¹⁾	橋本病 ¹⁰⁾	悪性貧血	橋本病
症例数	26	40	1,619	100	113~576
男女比	0.08	1.00	0.07		
多発年齢	30~39, 50~69 平均 52.2 歳	60~80 平均 62.7 歳	50~69	61~80	
自己抗体陽性率					
抗壁細胞抗体	11/18 (61%)	12/14 (85.7%)		83/100 (83%)	31/113 (27%)
抗内因子抗体	14/18 (78%)	9/11 (81.8%)			
抗サイログロブリン抗体	9/18 (50%)	4/20 (20.0%)	979/1,324 (73.9%)	8/100 (8%)	456/576 (79.2%)
抗マイクロソーム抗体	18/18 (100%)	11/18 (61.1%)	709/879 (80.7%)	47/100 (47%)	574/576 (99.6%)
抗核抗体	3/7 (43%)	1/17 (5.9%)	31/198 (16.1%)	6/100 (6%)	8/113 (7%)
クームス抗体	1/5 (20%)	0/26 (0%)			

合併したのは 8 例であった。その内訳は慢性関節リウマチ 2 例、糖尿病 2 例、シェーグレン症候群 1 例、重症筋無力症 1 例、ルポイド肝炎 1 例、Coombs 抗体陽性例 1 例であった。

Thyrogastic autoimmune disease¹²⁾ の概念があるように、悪性貧血と甲状腺疾患の間には以下に述べるような関連性が指摘されてきた。まず発生学的に胃、甲状腺および唾液腺は前腸由来であり、これら三臓器におけるヨード濃縮機構は同じ酵素系によって調節されていること⁷⁾があげられる。この点、本症例は乾燥症状は明らかでないが、慢性顎下腺炎を合併していたことは興味深い。

次に、悪性貧血における胃粘膜と橋本病における甲状腺の組織所見では、リンパ球と形質細胞の浸潤像および濾胞形成を示す集簇像と、上皮細胞の破壊像が共通している⁷⁾点である。両疾患は臓器特異性の強い自己免疫疾患であり、両疾患患者における抗核抗体の陽性率は対照群と変わらない⁷⁾とされる。また、両疾患は SLE と異なり一般の細胞性免疫に障害はないが、サイログロブリンと壁細胞のマイクロソームを抗原として顆粒球遊走阻止試験が陽性となるなど、特徴的な細胞性免疫の障害は存在する¹²⁾と報告されている。さらに両疾患に無酸症が認められ、共に家族集積性が認められることが知られている。

一方、両疾患の合併は、胃と甲状腺に対する自己抗体の交叉反応によるとする考え方がある。Nakamura ら¹³⁾は健康な成人の B 細胞を EBV を用いてトランスフォームさせ、マウスとヘテロハイブリッドした CD 5⁺B リンパ球から、破傷風菌毒素・G (－) 菌の LPS・G (＋) 菌のポリサッカライドなどの外来抗原に反応し、さらに ssDNA・サイログロブリン・インスリンなど自己抗原にまで広く反応するモノクローナル抗体を見いだしている。彼らが示した成績は、エピトープの高次構造の類似性が抗体の認識にとって重要であることを示唆するものといえよう。したがってこのような報告は、各種自己免疫疾患がしばしば重複する理由の 1 つとして、ある自己抗体が複数の自己抗原を認識している可能性を示唆するものであり興味深い。しかし、Knight ら¹⁴⁾はこれらの合併が交叉反応によらず、異なった病原性クローンもしくはプレカーサーによるイディオタイプ (Id) を共有しているために起こると報告している。イディオタイプネットワーク説からながめると、Ab₁ (ある自己抗体) に交叉反応を認めなくても Ab₂ (抗・抗 Id 抗体) に交叉反応を認める可能性がある。その場合、Ab₂ は交叉する Ab₁ (抗 Id 抗体) の Id を認識し、Ab₁ への Ab₂ の抑制を解除しうる。そのために胃に対する自己抗体の存在が甲状腺に対する自己抗体を刺激している可能性が

あり、またその逆の現象も起こりうるものと推測される。

また合併例は Carmel ら⁹⁾によると ABO 式血液型の A 型に多いとされ、Whittingham ら¹²⁾によると HL-A 3, HL-A 7 が関係するという報告もある。本症例は A 型であり、HLA は A 24, A 33, B 44, Bw 60, Cw 4, DR 9, DRw 6 であった。

IV. 結 語

橋本病を合併した悪性貧血の 1 例を報告した。両疾

患の合併は欧米に比べるとまれである。臓器特異性の強い自己免疫疾患の 2 疾患がなぜ合併するのかは明らかではないが、なんらかの共通の機序が働いていると考えられる。今後同様の症例を集積し病像を検討するとともに、イディオタイプネットワーク説や単クローン抗体による交叉反応解析により、その病態形成機序を追及する必要がある。

文 献

- 1) 倉田義之・山田淳夫・他 5 名：橋本病，重症筋無力症に悪性貧血を合併した一例。臨床血液，21：1033～1037，1980。
- 2) 足立ヒトミ・黒川きみえ・他 10 名：コンゴレッド変色帯がみられ橋本病を合併した悪性貧血の一例。Gastroenterol. Endosc., 28：2239～2344，1986。
- 3) Strickland, R.G., Mackay, I.R. : A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Am. J. Dig. Dis., 18：426～440，1973。
- 4) 安達敏明・吉田明雄・他 7 名：超音波検査法による Hashitoxicosis の診断。日内分泌誌，59：1363，1983。
- 5) Yoshida, H., Amino, N. et al. : Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland : studies of seventy autopsied cases. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46：859～862，1978。
- 6) Tudhope, G.R., Wilson, G.M. : Anemia in hypothyroidism. Incidence, pathogenesis and response to treatment. Quart. J. Med., 29：513～537，1960。
- 7) Doniach, D., Roitt, I.M., Taylor, K.B. : Autoimmune phenomena in pernicious anemia. Brit. Med. J., 1：1374～1379，1963。
- 8) Horton, L., Coburn, R.J., England, J.M. et al. : The haematology of hypothyroidism. Quart. J. Med., 177：101～123，1975。
- 9) Carmel, R., Spencer, C.A. : Clinical and subclinical thyroid disorders associated with pernicious anemia. Arch. Intern. Med., 142：1465～1469，1982。
- 10) 厚生省特定疾患 橋本病調査研究班 昭和 50 年度業績集。
- 11) 唐沢正光・谷田部寛・山内博正・他 8 名：ビタミン B₁₂ 欠乏による巨赤芽球性貧血症 51 例の臨床病態。臨床血液，25：1746～1753，1984。
- 12) Whittingham, S., Youngchaiyud, U., Mackay, I.R. et al. : Thyrogastric autoimmune disease. Clin. exp. Immunol., 19：289～299，1975。
- 13) Nakamura, M., Brurastero, S.E., Notkins, A. L. et al. : Human monoclonal rheumatoid factor-like antibodies from CD5 (Leu-1)⁺B cells are polyreactive. J. Immunol., 140：4180～4186，1988。
- 14) Knight, A., Knight, J., Laing, P. et al. : Coexistence thyroid and gastric autoimmune diseases are not due to cross-reactive autoantibodies. J. Clin. Lab. Immunol., 14：141～144，1984。