特発性門脈圧亢進症に再生不良性貧血を合併した1例

道 免 和 文・山野裕二郎・長野 政 則
岩 切 龍 一・岩 田 康*・石 橋 大 海**

Jpn. J. Clin. Immun., 14 (1) : 85~93, 1991.

Idiopathic portal hypertension complicated with aplastic anemia

Kazufumi Dohmen, Yujiro Yamano, Masanori Nagano,
Ryuichi Iwakiri, Yasushi Iwata* and Hiromi Ishibashi**

*Department of Internal Medicine and *Pathology, Kyushu Koseinenkin Hospital*

***The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University*

【Summary】

A case of idiopathic portal hypertension (IPH) associated with aplastic anemia is reported. A 67-year-old Japanese woman was admitted to our hospital because of pancytopenia. She had had mild liver dysfunction for eight years. CT scan revealed huge splenomegaly and liver histology disclosed portal fibrosis with preserved lobular structures, which were consistent with IPH. Peripheral blood showed pancytopenia, and bone marrow aspiration disclosed hypoplastic marrow without myelodysplastic changes. Low uptake of the bone scintigram, high serum erythropoietin level and good response to methyl-prednisolone pulse therapy supported the diagnosis of aplastic anemia. It was speculated that immune processes were involved in the pathogenesis of IPH and aplastic anemia. Thus, coincidence of these two diseases may in part be based on common autoimmune mechanism.

Key words : idiopathic portal hypertension,
aplastic anemia

【概 要】

特発性門脈圧亢進症（IPH）に再生不良性貧血（AA）を合併した1例を報告する。症例は67歳、女性。約8年前に献血した際に肝機能障害を指摘され、その後は軽度のGOT、GPTの上昇が持続していた。2ヵ月前に近医を受診した際に著明な汎血球減少と肝機能障害を指摘され、当科に精査入院となった。巨脾、食道静脈瘤、肝

生検所見より IPH と診断した。末梢血白血球数 $1,800/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $145 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血小板数 $6.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ と汎血球減少を呈し、骨髓所見は 3 系統の低形成を示した。汎血球減少は骨髓シンチで取込みが低下していること、エリスロポエチン濃度が高いこと、コルチコステロイドのパルス療法に反応したことなどにより、AA と診断した。両疾患の合併は今までほとんど報告がないが、両疾患の発症にそれぞれ免疫学的機序の関与が推察されており、これら両疾患の発症に共通する免疫学的異常の存在が示唆された。

I. はじめに

いわゆる“バンチ症候群¹⁾”として認識されていた特発性門脈圧亢進症 (idiopathic portal hypertension, IPH) は、1960 年代に米国では Boyer らが、本邦では Ueda らが初めて用いた名称であり、比較的新しい疾患概念である。巨脾を有した原因不明の門脈圧亢進症ともいうべきもので、診断には肝硬変などの門脈圧亢進症を呈する疾患を除外する必要がある。発生原因は現在まで解明されていないが、最近では免疫異常との関連を重視する文献が多い^{2,3)}。

一方、再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) は、骨髓の低形成と末梢血液の 3 有形成分の減少をきたし、通常の造血剤 (鉄、ビタミン B₆, B₁₂, 葉酸) 投与に不応性であることを特徴とする疾患である。発症機序に関しては、造血幹細胞障害説と造血微小環境障害説が唱えられてきたが、最近では免疫学的機序の関与が示唆されるとする研究成績が増加してきている^{4,5)}。両疾患の合併はきわめてまれであるが、両者とも免疫学的な発症機序が考えられ、興味をもたれたため症例の報告をするとともに文献的考察を加えた。

II. 症 例

症 例：67 歳、主婦。

主 訴：汎血球減少の精査。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙 (－)、飲酒 (－)、常用薬 (－)。

既往歴：45 歳時、絨毛上皮腫のため子宮、卵巣の全摘術を施行。その際、輸血を受けた。輸血量は不明。その後、10 年間は肝機能検査を受けていたが異常は指摘されていない。

現病歴：約 8 年前に献血した際に初めて肝機能異常を指摘され、近医を受診。その後は未治療で時々近医で血液検査を受けていたが、GOT、GPT はわずかに上昇しているだけであった。自覚症状はまったくなかったが、約 2 ヶ月前に近医を受診した際に著明な汎血球減少と肝機能異常を指摘され、当科に精査入院となった。

入院時現症：身長 143.0 cm、体重 45.0 kg。血圧 126/60 mmHg。脈拍 96/分、整。顔面蒼白。睑結膜は貧血著明、球結膜に黄染なし。胸部では左第 2～3 肋間に Levine 2 度の収縮期雑音、左背下側部に吸気時に乾性ラ音を認めた。胸部の皮膚に血管拡張は認めなかった。腹部は膨満していたが、波動は認めなかった。肝は右季肋下に 3 横指触れ、弾性硬で辺縁は鈍。脾は左季肋下で 3 横指触知。臍周囲静脈瘤や出血斑は認めない。四肢の浮腫はなく、神経学的異常も認めなかった。

入院時検査成績 (表 1)：白血球数 $1,800/\text{mm}^3$ 、赤血球数 $145 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 5.7 g/dl で anisocytosis, poikilocytosis が認められた。血小板数 $6.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血清鉄、葉酸、ビタミン B₁₂ 値は正常。エリスロポエチンは 852 mU/ml と高値であった。肝機能検査値は総ビリルビン 1.0 mg/dl, GOT 61 IU/l, GPT 41 IU/l, γ -GTP 31 IU/l, ChE 194 IU/l, HPT 74.5%, ICG 15 分値 17.4%, Alb 3.1 g/dl と軽度の肝機能障害を認めた。HBs 抗原、HCV 抗体はいずれも陰性であった。免疫学的検査では、PAIgG は 123.4 ng/ 10^7 cells (正常 9.0～25.0) と高値、抗核抗体は 40 倍と弱陽性であったが、リウマチ因子、抗 DNA 抗体、抗平滑筋抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗リンパ球抗体、不規則抗体、直接・間接クームテスト、免疫複合体、サイロイドテスト、マイクロゾームテストはすべて陰性であった。末梢血リンパ球の PHA, ConA に対する芽球様化反応は正常範囲下程度であったが、T、B 細胞はそれぞれ 77%、5%、T 細胞の OKT 4/8 比は 2.07 と正常であった。NK 活性は 10% (正常 18～40) と低下していた。

骨髓所見 (表 2)：骨髓穿刺では有核細胞数は $1.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少。M・E 比は正常であるが、巨核球はほとんど認めなかった。しかし 3 系統とも各成熟段階の細胞がみられ、形態学的にも異常は認められなかった。骨髓生検 (図 1) では細胞成分は 3 系統ともほぼ正常の 30% 程度に減少していた。巨核球の形態異常は認めなかった。

骨髓シンチグラフィー：骨髓への RI の取込みは低

表 1 Laboratory data on admission

Urinalysis :

Sugar(-) Protein(-) Ung(N) Occult blood(-)

CBC :

Hb 5.7g/dl RBC $145 \times 10^4/\text{mm}^3$ WBC $1,800/\text{mm}^3$ (Stab.3 Seg.37 Lymph.46 Mono.10 Eosino.2 Baso.2%) Plt $6.6 \times 10^4/\text{mm}^3$

Serum chemistry :

TP 5.6g/dl (Alb 55.4 α_1 3.1 α_2 6.8 β 8.7 γ -gl 26.0%)

TB 1.0mg/dl GOT 61IU/l GPT 41IU/l ALP 13.2 K-AU LDH 452IU/l IgG 1,920mg/dl

IgA 315mg/dl IgM 206mg/dl IgE<10IU/ml γ GTP 31IU/l ChE 194IU/l T.Chol 127mg/dlTBA 8.7 μ M/l TG 84mg/dl UA 3.6mg/dl ZTT 16.1U BUN 10mg/dl Creat 0.7mg/dl HPT 74.5%PT activity 80 % ICG(15') 17.4% Amylase 128IU Fe 272 μ g/dl TIBC 295 μ g/dl Ferritin 814.5ng/ml VitB₁₂ 570pg/ml Folic acid 3.0ng/ml Haptoglobin 2mg/dl Erythropoietin 852mU/ml C₃ 60mg/dl C₄ 16.1mg/dl CH50 27U/mlAFP 48.7ng/ml TSH 2.8 μ IU/ml Free T₃ 2.6pg/ml Free T₄ 0.92ng/dl Neutrophil alkaline phosphatase(NAP)score 302(control 324) NAP rate 94% (89%) Bone marrow cell karyotype 46, $\times \times$

Immunology :

CRP<0.25mg/dl RF<20IU/ml ASO 81IU/ml TPHA(-) anti-HTLV-I(-) anti-HIY(-)

Unclassified antibody(-) Direct Coombs test(-) Indirect Coombs test(-) Thyroid test(-)

Microsome test(-) anti-NF $\times$ 40 anti-DNA(-) IC(CIQ)<1.5 μ g/ml PAIgG 123.4ng/10⁷cells

(9.0~25.0) HbsAg(-) HCVAb(-) anti-SMAb(-) anti-MAb(-) anti-platelet Ab(-)

anti-lymphocyte Ab(-)

Blastogenesis PHA : 33,739cpm (37,700~62,400)

Blastogenesis ConA : 26,557cpm (24,300~58,200)

NK activity 10% (18~40)

Flow cytometry :

T cell 77%, B cell 5%

OKT 4 (CD 4) 48.6% OKT 8 (CD 8) 23.5% OKT 4/8 2.07

下していた。

上部消化管内視鏡所見 (図 2) : 食道中部から下部にかけて、白色調の一条の食道静脈瘤を認めた。軽度の食道びらん、胃粘膜の虚血性変化を認めた。胃静脈瘤、胃潰瘍は認めなかった。

腹部超音波検査 : 肝表面は軽度不整、辺縁は鈍で内部エコーは粗であった。胆石と高度の脾腫を認めた。胃周囲に副血行路と思われる拡張した静脈を認めた。腹水は認めなかった。

腹部 CT 検査 (図 3) : 著明な脾腫と胆石を認めた。

肝内に不整形の低濃度陰影を認めたが、造影 CT でこの低濃度陰影は消失した。

腹腔鏡像 (図 4) : 肝表面は褪色調で、丘状の凹凸を認めた。末梢門脈枝拡張や斑紋は明らかでなかった。肝被膜と腹膜との間に線維性癒着を認めた。

肝組織学的所見 (図 5, 図 6) : 肝小葉構造は保たれていた。門脈域の軽度の炎症性細胞浸潤と門脈周囲の線維増殖を認めた。

臨床経過 (表 2, 図 7) : 巨脾、副血行路の形成、貧血、門脈周囲の線維化より、IPH と診断。また、

図 1 Hypoplastic bone marrow showing all 3 series of hematopoietic cells with every maturation stage and fatty change. The M-E ratio is 3:1. Megakaryocytes are normal in shape. (H. E. stain, × 100)

図 2 Endoscopic picture showing a whitish straight-shaped varix in the middle to lower esophagus.

汎血球減少，末梢血相対的リンパ球増多，骨髓での3系統の低形成，骨髓でのRIの取込み低下，エリスロポエチンの著明高値などより，AAの同時合併と診断した。軽度の肝機能障害を認めたため，AAに対し蛋白同化ホルモンは使用せず，プレドニゾロン50mg/日を経口で使用した。しかし効果を認めず，貧血が徐々に進行するため，洗浄赤血球を10日間ごとに2単位の割合で輸血した。そこでメチルプレドニゾロン（ソル・メドール®）大量療法を6日間（計3,850mg）行ったところ，末梢赤血球，白血球，血小板数は徐々に

に増加傾向を示し，2ヵ月後の翌年2月ころより安定し，Hb 12.4 g/dl，白血球 $5,500/\text{mm}^3$ ，血小板 $9.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ まで改善し，1991年1月現在も安定した数値を保っている。網状赤血球はメチルプレドニゾロン大量療法施行前の4%から20%へ増加した。骨髓穿刺所見は有核細胞数は $1.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ から $6.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，赤芽球は22.0%から40.4%と上昇。また，巨核球数も $0/\text{mm}^3$ から $16/\text{mm}^3$ に上昇し，メチルプレドニゾロン大量療法に対する反応が認められた。大量療法中，カンジダ口内炎，カンジダ食道炎が

図 3 Abdominal CT scan showing huge splenomegaly and low densities in the liver.
This low densities on plain CT scans disappeared by enhanced CT scans.

図 4 Laparoscopy showing adhesions between parietal peritoneum and an uneven, discolored liver surface.

生じたが、他に副作用は認められなかった。

III. 考 察

IPH の成因には古くから肝原説、脾原説、肝脾説があるが、いまだ一定の見解はない⁹⁾。志方らは本症の 9.5% に肝組織中に HBs 抗原が検出され、組織学的にも慢性肝炎と異なる所見はないと結論づけているが、HBs 抗原の検出頻度が低いこと、慢性肝炎では巨脾がみられないこと、長期経過観察例で肝癌の発生がほとんどみられないことなどより、異論が多い。本例も HBs 抗原は陰性であり、HCV 抗体も陰性であ

った。本例は輸血歴があり、輸血後 10 年間は肝機能は正常であったものの、発症機転に B, C 型肝炎ウイルスの他の何らかのウイルスが関与している可能性は必ずしも否定はできない。

本症の発症に関して、鈴木⁷⁾は異種蛋白である卵白アルブミンにより長期間感作を行った家兎 268 羽すべてに本症類似の病態が生じたことから、成因に何らかの刺激によるアレルギー機序が関与していることを想定している。同様に Kono ら⁸⁾は、非病原性大腸菌菌体成分の遷延感作により IPH の動物モデルを作製しており、一方、石川ら⁹⁾は IPH 患者の脾の上清を

図 5 Histological finding of the liver. Lobular architectures are conserved. (H. E. stain, $\times 80$)

図 6 Higher magnification of Fig. 5. Fibrous thickening around the portal vein is seen. (H. E. stain, $\times 200$)

表 2 Bone marrow aspiration

1. 17th, Oct.

NCC $1.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ MgK $0/\text{mm}^3$ Erythroblast 22.0% Neutro. 43.2% Eosino. 5.6%
Mono. 3.2% Lymph. 20.4% Plasma. 1.6%

2. 26th, Dec.

NCC $6.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ MgK $16/\text{mm}^3$ Erythroblast 40.4% Neutro. 40.8% Eosino. 2.0%
Mono. 1.6% Lymph. 13.6% Plasma. 1.2%

Freund adjuvant とともに遷延感作することによって IPH 実験モデルを作製しているが、そのモデルは臨床例と多くの共通点を有していると報告している。これらより、IPH の発症には何らかの免疫学的機序が

関与していることが想定されている。

IPH の患者血清中に何らかの自己抗体が出現する頻度は高く、梅山ら¹⁰⁾は IPH における自己抗体陽性率は抗核抗体 30%、抗ミトコンドリア抗体 25%、抗

図7 Clinical course

平滑筋抗体 17%, 抗マイクロゾーム抗体 36%, リウマチ因子 28%, 抗リンパ球抗体 33% であり, 何らかの自己抗体が1つ以上陽性を示したものは36例中28例(78%)に及ぶと報告している。本例はPAIgGと抗核抗体が陽性であった。末梢血リンパ球サブセットに関しては, リンパ球T細胞百分率は低値を, B細胞百分率は高値を示し, T細胞サブセットでは suppressor/cytotoxic 細胞が有意に低値を示すことが報告されている¹⁰⁾が, 本例ではいずれも正常範囲であった。しかし, ConA, PHA 刺激リンパ球芽球様化反応は報告どおりやや低値であった。

本例の腹部CT上, われわれ¹¹⁾が以前にも経験したような肝内に不整形と思われる低濃度吸収域がみられたが, 造影CT像で消失したことよりこれは脈管と考えられ, 石戸¹²⁾が指摘したような肝実質の脱落, 結合組織の増生および肝内の門脈枝周囲の線維化などの変化を表わしている低濃度吸収域とは考えにくかった。しかし, 本例もこの不整形の低濃度吸収域からIPHを疑ったことより, この低濃度吸収域はIPHの診断における有力な一助となりうるかもしれない。

一般に肝硬変患者の骨髄は過形成を示すことが多いが, Kimberら¹³⁾の報告では, 42.5%が過形成, 7.5%が低形成, 残りの50%が正形成を示すとし, 一定していない。本例はIPHに伴う汎血球減少とは異なり, 骨髄生検像で巨核球を含めた低形成像を認め, 骨髄シンチグラムで骨髄への取込みの低下, 血中

エリスロポエチンの高値, さらにはメチルプレドニゾロンの大量療法に反応したことなど, AAと診断しても問題ないと思われる。

AAの原因として化学薬品, 薬剤, 放射線などの物理化学的物質によるものが知られているが, 本例では常用薬剤, 薬品などはない。ただ, 輸血歴があり, 非A非B非C型肝炎に続発する肝炎後AAは必ずしも否定できないが, 輸血後10年間は肝機能は正常であったことを考え合わせると否定的である。また, 古くから脾臓から出される液性因子が骨髄を抑制している¹⁴⁾との意見もあるが, はっきりと同定された因子は今のところなく, 脾腫に伴って分泌される何らかの因子による骨髄抑制と考えるには無理がある。

最近では, AAの発症原因には免疫学的機序が関与しているという報告が多く^{4,5)}, 治療面においてもアンドロゲン療法, 骨髄移植に加え, 免疫抑制療法が頻繁に行われている¹⁵⁾。本例は肝機能障害があるためアンドロゲンは使用せず, プレドニゾロンの経口投与(50 mg/日)を行ったが効果はなかった。しかし, メチルプレドニゾロンの大量療法を行ったところ, 骨髄, 末梢血とも反応し有効であった。これからも発症に免疫学的機序がからんでいることが推察されるが, PAIgG, 抗核抗体は, 治療前後とも陽性であり, 値の変化は認められなかった。一般に特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者でPAIgG量と血小板数およびPAIgG量と血小板寿命の間には有意の逆相関を示す

とされているが¹⁶⁾、血小板数や血小板寿命が正常な ITP 以外の疾患でも PAIgG が高値をとることがあり、その関係は今のところ必ずしも明らかではない。慢性肝障害でも PAIgG が上昇することが知られているが¹⁷⁾、反論もあり不明な点も多い。本例も PAIgG 量と血小板数ならびにプレドニゾロンによる治療との関係ははっきりしなかった。加えて脾摘を行えば、さらに汎血球減少は改善すると考えられたが、メチルプレドニゾロン大量療法が奏効したため施行する必要はなかった。

一般に自己免疫疾患が重複することはよく知られている。IPH においても他の自己免疫疾患との合併が

報告されており¹⁸⁾、IPH における自己免疫疾患の合併率は 6.8% と推測されている¹⁹⁾。IPH と AA の合併に関しては、内外の文献で関谷ら²⁰⁾の報告が 1 例あるのみである。その例は種々の自己抗体の出現を認め、プレドニゾロン 60 mg/日の経口投与を行うも、効果不十分で死亡している。

本例の 2 疾患の合併は単なる偶然というよりも、免疫学的異常が根底にあると推測され興味深い。脾腫と骨髓抑制についての未知の問題、肝機能異常が合併している際の AA の治療法、また、脾腫と汎血球減少とは当然のことと考え、血液疾患が看過されやすいという意味においても貴重な症例と思われ報告した。

文 献

- 1) Banti, G.: Über Morbus Banti. *Folia Haematologica.*, 10: 33~74, 1910.
- 2) 西野光一: 特発性門脈圧亢進症における抗リンパ球抗体の検索. 阪市医誌, 29: 553~569, 1980.
- 3) 山本祐三: 特発性門脈圧亢進症 (いわゆる Banti 病) における脾リンパ装置の態度—T・Bリンパ球の消長および肝のリンパ球浸潤との関連について—. 日網会誌, 21: 171~184, 1981.
- 4) Appelbaum, F.R., Fefer, A., Cheever, M.A. et al.: Treatment of aplastic anemia by bone marrow transplantation in identical twins. *Blood*, 55: 1033~1039, 1980.
- 5) 吉田弥太郎・内野治人: 造血幹細胞の免疫学的調節とその異常. 日臨免会誌, 5: 173~182, 1982.
- 6) 梅山 馨: 特発性門脈圧亢進症 (バンチ症候群) の成因, 脾臓—基礎と臨床—. 梅山 馨, 森沢成司編, 医学図書出版, 東京, 1983, pp. 393~444.
- 7) 鈴木忠彦: 門脈圧亢進症—成因と病理—. 日外会誌, 56: 987~1013, 1956.
- 8) Kono, K., Ohnishi, K., Omata, M. et al.: Experimental portal fibrosis produced by intraportal injection of killed nonpathogenic *Escherichia coli* in rabbits. *Gastroenterol.*, 94: 787~796, 1988.
- 9) 石川哲郎: 特発性門脈圧亢進症の成因に関する研究—本症脾による遷延感作ウサギの成績を中心に—. 日外会誌, 87: 1461~1473, 1986.
- 10) 梅山 馨・石川哲郎・山下隆史・他: 特発性門脈圧亢進症. 肝胆脾, 17: 501~512, 1988.
- 11) 道免和文・島村隆二・奥村雄三・他: 特発性門脈圧亢進症を呈した若年男性の 2 例. 内科, 66: 153~157, 1990.
- 12) 石戸浩之: 特発性門脈圧亢進症の肝 CT 像にみられた低濃度陰影についての検討. 慈恵医大誌, 103: 197~208, 1988.
- 13) Kimber, C., Deller, D.J., Ibbotson, R.N. et al.: The mechanism of anemia in chronic liver disease. *Quart. J. Med.*, 34: 33~64, 1965.
- 14) Dameshek, W.: Hypersplenism. *Bull. NY. Acad. Med.*, 31: 113~136, 1955.
- 15) Bacigalupo, A., Giordano, D., Van lint, M.T. et al.: Bolus methylprednisolone in severe aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.*, 300: 501~502, 1979.
- 16) Mueller-Eckhardt, C., Mueller-Eckhardt, G., Kayser, W. et al.: Platelet associated IgG, platelet survival, and platelet sequestration in thrombocytopenic states. *Brit. J. Haematol.*, 52: 49~58, 1982.
- 17) Graber, D., Giuliani, D., Leevy, C.M. et al.: Platelet-associated IgG in hepatitis and cirrhosis. *J. Clin. Immunol.*, 4: 108~111, 1984.

- 18) 小沢哲夫・長谷川伸・本間智子・他：特発性門脈圧亢進症と肺高血圧症を合併した混合性結合組織病の 1 例．日内会誌，78：1799～1800，1989.
 - 19) 太田五六・斉藤勝彦・中沼安二：特発性門脈圧亢進症（IPH）の自己免疫現象に関する全国調査．特発性門脈圧亢進症調査研究班昭和 58 年度研究報告書，1984，pp. 176～179.
 - 20) 関谷 栄・安藤晴夫・谷口英人・他：種々の自己抗体が出現し，特発性門脈圧亢進症を合併した非定型再生不良性貧血と思われる一例．日血会誌，50：143～144，1987.
-