自己免疫性あるいは骨髄抑制による赤血球数および 血小板数の減少を繰り返した小児 SLE の 1 例

牛 島 廣 治・吉野 加津哉・藤 井 良 知

**A case of systemic lupus erythematosus with recurrent
erythrothrombocytopenia induced by autoimmunity and
bone marrow suppression respectively**

Hiroshi Ushijima, Kazuya Yoshino and Ryochi Fujii

Department of Paediatrics, Teikyo University School of Medicine, Tokyo

【Summary】

We have experienced a female case of systemic lupus erythematosus with recurrent erythrothrombocytopenia induced by autoimmunity (Evans syndrome) and bone marrow suppression respectively in the course of the disease.

She showed Evans syndrome and incomplete diagnostic criteria of SLE on the first admission at 10 years old, Evans syndrome induced by rubella infection on the second admission at 11 years old, complete diagnostic criteria of SLE on the third admission at 12 years old without Evans syndrome, and erythrothrombocytopenia associated bone marrow suppression on the fourth admission at 17 years old.

“Pulse” methyl prednisolone therapy was effective to improve the bone marrow suppression.

Key words : SLE,

Evans syndrome,

bone marrow suppression, rubella infection,

methyl prednisolone therapy

【概 要】

Evans 症候群を初期症状とし、経過中に、SLE の症状が明らかになった症例を報告した。再発時の Evans 症候群は、風疹感染に起因した。この症例では、経過中に自己抗体による Evans 症候群のほか、骨髄幹細胞の抑制による、貧血、血小板の減少がみられた。メチルプレドニゾロンのパルス療法が骨髄抑制に有効であった。

I. はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) に、Evans 症候群 (自己免疫性溶血性貧血および自己免疫性あるいは特発性血小板減少性紫斑病) を伴うことがまれにみられる。われわれは、発症後 9 年間の経過観察中の SLE の女児で、感染に無関係の Evans 症候群、風疹による Evans 症候群を繰り返し、さらに骨髄抑制による貧血および血小板減少性紫斑病と考えられた 1 例を経験した。骨髄抑制時に、メチルプレドニゾロンのパルス療法が有効であったので、あわせて報告する。

II. 症 例

患 者：10 歳 (1975 年) より発症の女子

主 訴：貧血、発熱

既往歴：特記すべきものなし

家族歴：特記すべきものなし。患者は 3 兄妹中、第 2 子。

現病歴：生来健康であったが、1975 年 2 月 14 日 (10 歳) より、 37°C 台の微熱、食思不振、頭痛、顔色不良が続いたために、2 月 27 日当科外来を受診した。末梢血中の赤血球数 $122 \times 10^4/\text{mm}^3$ で高度貧血のため入院となる。入院時の理学所見として、肝臓が一横指触れるも、肉眼的黄疸はなかった。SLE にみられる顔面紅斑や関節症状は認めなかった。総ビリルビン値 2.7 mg/dl と上昇し、直接クームス試験陽性のために、自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の診断を考えた。同時に、抗 DNA 抗体 1:160、ワッセルマン反応偽陽性のため、SLE による AIHA と推定した。入院中の末梢血中の血小板数 $3.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ となり、いわゆる Evans 症候群様症状を呈した。1 回目の入院中、骨髄細胞数は正常。抗核抗体は弱陽性、抗白血球抗体および抗血小板抗体は陰性を示していた。赤血球輸血とプレドニゾン 40 mg の治療にて軽快し、同年 8 月 13 日退院した。

その後、外来で治療経過観察中であつたが、76 年 3 月 6 日 (11 歳) より 39°C の発熱、頭痛が出現し、3 月 9 日に風疹による発疹が出現した。軽度の出血斑が下肢にみられた。貧血および血小板数の減少がみられたために、3 月 12 日に入院となる。入院後、Evans 症候群の悪化のためプレドニゾン 10 mg から、20 mg に増量した。臨床的には、SLE の症状は認められなかった。抗核抗体弱陽性、抗 DNA 抗体は上昇しなかった。赤血球膜の異常はなく、赤血球内の酵素は 17 種類調べるも正常であった。赤血球膜表面上の自己抗体は、IgG (卅)、IgM (卅)、 C_3 (+)、IgA (-)、IgD (-)、 λ (+)、K (-) で、

Warm type の AIHA と診断された。

入院時に頭痛が続くため、脳波を施行したところ、前頭部に徐波が認められた (その後の脳波では、異常を認めていない)。ステロイドの増量で症状の改善がみられ、76 年 5 月 1 日に退院した。なお、入院中に咳嗽が続き、検査上、寒冷凝集価が 512 倍まで、またマイコプラズマ抗体価も 64 倍まで上昇した。風疹抗体価は 1,024 倍まで上昇した。その後、外来で経過観察し、ステロイドの減量を行っていたところ、SLE の症状としての蝶形紅斑が認められたために、第 3 回目の入院となる (1977 年 10 月 13 日、12 歳)。入院中に両膝関節痛を訴えた。Evans 症候群の増悪はみられなかった。検査所見として、抗核抗体陽性、抗 DNA 抗体 640 倍、 CH_{50} および補体成分 C_4 の低下、抗白血球抗体陽性を示した。SLE の診断基準にみられる症状が今回明確にみられた。プレドニゾン 40 mg まで増量し、77 年 12 月 29 日に退院した。

82 年 8 月 (17 歳) より微熱、貧血、易疲労性、両膝関節痛、蝶形紅斑、出血斑が徐々に強くなり、末梢血中の赤血球数 $227 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血小板数 $0.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ のために入院した。直接クームス陽性、補体低値から溶血性貧血も考えられるが、血中ビリルビン値の上昇はなく、赤血球膜表面の自己抗体は、IgG (+)、 C_3 (-)、 C_4 (-) であった。凝固系には異常を認めなかった。骨髄細胞数は $41,000/\text{mm}^3$ で巨核球は、 $0/\text{mm}^3$ であった。骨髄生検材料からも、骨髄細胞の低形成、とくに巨核球の著しい減少がみられた。抗核抗体は陽性であるも、抗 DNA 抗体は 80 倍以下であった。入院直後、プレドニゾン 40 mg/日、洗浄赤血球 8 単位を輸血した。以前に Evans 症候群と診断していたので、入院 5 日目から γ -グロブリンの大量療法 20 g/日を 4 日間続けた。血小板数がやや増加し改善傾向にあるようにみえたが、一過性にすぎなかった。その後、ビタミン B_{12} を治療薬として加えたあとに、メチルプレドニゾン 1,000 mg/日 3 日間の大量療法を行った。メチルプレドニゾンの 1 クール施行後から血小板数が増加し、一時減少傾向は認めたものの漸次増加、正常化したために退院した (1982 年 12 月 2 日)。骨髄細胞も増加を示していた。

現在、SLE としての臨床症状はなく、抗核抗体陰性、抗 DNA 抗体 80~160 倍、補体価は CH_{50} 25 単位なるも、 C_3 、 C_4 は正常範囲である。パラメタゾン 3 mg/日、パントシン 3.0 g/日、ビタミン B_{12} 180 mg/日で外来治療中である。

(1~4 回の入院中の臨床および検査成績を表 1 に、4 回目の検査成績を図 1 に、骨髄所見を表 2 に示した)。

表 1 4 回入院中の所見

入 院 回 年 月 歳		1 回目 1975.2~1975.8 10歳			2 回目 1976.3~1977.5 11歳			3 回目 1977.10~1977.12 12歳			4 回目 1982.9~1982.11 17歳		
入 院 時 主 訴		微熱, 貧血			発熱, 頭痛 発疹, 出血斑			蝶 形 紅 斑			微熱, 貧血 出血斑, 紅斑		
入院・初・中・後・期		初	中	後	初	中	後	初	中	後	初	中	後
症 状	蝶 形 紅 斑	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—
	光 線 過 敏	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	関 節 症 状	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	胸 膜 炎	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	精 神 ・ 神 經 症 状	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—
	蛋 白 尿 ・ 円 柱	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	±	±
未 梢 血	C R P	—	—	—			—	—	—	—	—	±	—
	血 沈(mm/nr)	155	89	23	105	43	27	36	56	8	116		
	赤 血 球 数($10^4/\text{mm}^3$)	126	274	439	273	185	375	425	462	513	227	440	477
	ヘモグロビン値(g/dl)	4.6	10.2	14.0	9.4	7.2	12.7	15.0	14.6	14.0	7.5	11.6	11.9
	白 血 球 数($10^4/\text{mm}^3$)	8000	6700	7700	9200	8100	13200	9100	16800	12900	4900	10300	11700
	血 小 板 数($10^4/\text{mm}^3$)	13.4	3.8	6.5	14.3	5.7	30.2	13.2	20.6	34.2	0.2	4.5	16.8
骨 髄	網 赤 血 球 数(%)	188	47	14	114	185	49	26	8	61	12	35	10
	細 胞 数($10^4/\text{mm}^3$)	23.4			19						4.1	24.9	12.2
免 疫 反 応	巨 核 球 数($/\text{mm}^3$)				30						0	45	15
	Coombs 直 接	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	間 接	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	抗 核 抗 体	—	±	—	±			+640	+40	+10	+20	+20	—<9
	抗 D N A 抗 体	160	320	160	80>			640	320	80	80>	80>	80>
	CH ₅₀							20>	20>	20>	20	21	20
免 疫 反 応	C ₃ /C ₄ (mg/dl)							46/1>			40/12	40/14	35/14
	抗 白 血 球 抗 体		—					+			+		
	抗 血 小 板 抗 体	—	—	—				—			—		
	L E 細 胞	—	—	—				—	—		—		
	R A 因 子	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	
	梅毒反応 (ガラス板)	+	+	+	+			+			±		
免 疫 反 応	寒 冷 凝 集 素	128			128	512	256	<4		64			
	総 ビ リ ル ビ ン 値	2.7	2.0	0.5	2.8	2.7					0.6	0.4	
	風 疹 抗 体 (H I)				64	1024					256		
	マイコプラズマ抗体 (CF)				16	64							
LDH (I.U.)		1120	542	299	1077	337	543	284	227	263	863	462	308

III. 考 案

この症例は, 自己免疫性貧血 (AIHA) および自己免疫性血小板減少症で発症し, 2年後に蝶形紅斑, 関節痛,

抗核抗体や抗 DNA 抗体の陽性などがみられた。以上のことを総合すれば, アメリカ・リウマチ協会の SLE 改訂診断基準 (1982)¹⁾ 上, SLE と診断して誤りはないものと考えられる。SLE は長期の観察中に症状が一定化しな

表 2 骨 髄 所 見

検 査 年 月		1975.2	1976.3	1983.10	1983.10	1983.11
Total Cells ($10^4/\text{mm}^3$)		23.4	19.7	4.1	24.9	12.2
Megakaryocyte (/ mm^3)			30	(-)	45	15
Myeloblast			0.4	0	0.2	0.8
Promyeloblast			0.8	0	0.4	0.8
Myelocyte			4.6	5.0	8.4	6.4
Metamyelocyte			3.8	5.2	8.8	9.6
PMN	St		3.8	14.2	23.2	20.4
	Sg		7.8	33.6	22.8	38.4
	eosino		1.0	0.8	2.6	2.8
	baso		0	0	0.2	0
Myeloid Cell			0.2	0	0	0
Lympho- cyte	L		0.8	2.0	0.6	0.4
	S		5.8	17.0	13.2	12.8
Plasma Cell			0.6	0	1.2	0
Monocyte			0.6	2.0	2.0	1.2
Reticulum Cell			1.0	0	0.2	0.4
Megakaryocyte			1.8	0	0	0.4
Promonoblast			1.6	0	0.4	0.4
Normo- blast	baso		9.2	0.4	0.6	0.4
	polychrom		55.2	17.0	13.8	6.0
	orthochrom		0.4	1.0	1.4	0.8
Mytosis			0.6	0.6	0	0
M : E			0.3 : 1	2.9	4.1	9.8
			Reticulo cyte 186 %			

いのも特徴である。以下この症例の4回の入院時の免疫状態について考察してみる。1回目の入院は、SLE の診断基準を十分には満たしてはいないが、SLE の約7%が基礎疾患として AIHA を有していることと、ワッセルマン反応偽陽性（患児は、ガラス板法では陽性であるが、TPHA 法、凝集法では陰性）、抗 DNA 抗体が軽度上昇していることから、SLE の可能性を疑わせた²⁾。貧血に関しては、血清鉄 170 γ/dl 、総鉄結合能 341 γ/dl 、網赤血球数 188%、血清間接ビリルビン上昇（総ビリルビン 2.5 mg/dl 、間接ビリルビン 1.0 mg/dl ）、直接クームス試験陽性、骨髄赤芽球過形成、赤血球膜上の自己抗体陽性、赤血球のぜい弱化はなく、赤血球酵素正常であることから AIHA である。同時に、血小板数は、 $3.8 \times 10^4/\text{mm}^3$ と減少しているものの、巨核球数に異常が認められず、自己免疫性血小板減少症によるものと考えられ、AIHA と合

わせて Evans 症候群^{3,4)}の範疇に入るといえよう。

2回目の入院は、風疹に罹患したのちに、AIHA および自己免疫性血小板減少性紫斑病 ITP の症状が出現したものである。風疹抗体価は、1,024 倍まで上昇した。この症例は、もともと自己免疫を基礎としているために増悪したものと考えられ、自己抗体が感染を契機として、なんらかの機序で増強されただけなのか、ウイルスと抗ウイルス抗体が、免疫複合体を形成し、赤血球および血小板の表面に付着したために、より強く Evans 症候群が出現したかは明らかではなかった。

入院中に咳嗽が続き、また経過中の寒冷凝集価の上昇をみたので、マイコプラズマの抗体価を調べたところ、上昇を示していた。したがって、寒冷凝集価の上昇は、SLE の症状の悪化がないことを考えて、マイコプラズマ感染症によるものと思われた。

Clinical Course												
	Sept. 25	2 Oct.	9	16	23	31						
	20 Prednisolone 40mg						↓ ↓ ↓ ↓	Prednisolone 40mg				
	Blood transfusion							Methl.P.				
	□ □ □											
	2U 5U2U							Vit.B6 120mg				
	r-gl. 20g	↓ ↓ ↓ ↓										
Hb (g/dl)	7.5	7.4	9.8	9.7	10.8	11.6	11.2	11.5	11.1	11.4	11.3	11.9
RBC (×10 ⁴)	227	263	355	343	397	440	431	444	409	436	432	474
Plt (×10 ⁴)	0.2	0.1	0.3	0.6	1.4	4.5	1.2	1.7	2.2	16.8	13.4	5.1
WBC(×10 ²)	57	60	80	50	54	103	123	148	140	110	117	135
PT (sec)	12.8		12.8		12.2		13.0					12.7
PTT(sec)	29.3		23.3		29.7		29.3					27.0
Fib (mg/dl)	190		260		215		190					125
FDP (μg/dl)	<10		<10		<10		<10					<10
CH ₅₀	20		<20		20		21	23		20		
C ₃ (mg/dl)	40		40		40		48	51		40		
C ₄ (mg/dl)	12		17		16		14	21		16		
ANA	+					+		+		+		+
α-DNA ab	<80					<80		<80		<80		<80
Coombs'T												
direc.	+		+									
indir.	-		-									
Bone Marr.			C.C:41,000/mm ³									C.C:12×10 ⁴ /mm ³
												Mega: ++ (Nov.2)
Immunogl.												
IgG (mg/dl)	1,222		1,222			2,825				1,547		
IgA (mg/dl)	272		279			294				244		
IgM(mg/dl)	127		200			363				276		

図 1 4 回目 (1982) の入院中の経過

この風疹とマイコプラズマの2つの感染からみると、抗体産生の応答は、ステロイドの使用にもかかわらず保たれている。むしろ抗体産生の過剰を疑わせるものである。頭痛が強かったが、脳波でも異常所見を呈しており、脳の血管炎も否定できない。

3回目の入院は、SLEの診断基準を満たし、蝶形紅斑、変形を伴わない関節炎、LE細胞陽性、抗DNA抗体陽性を示した。クームス試験は陽性であるが、貧血および血小板減少はみられず、1,2回の入院と違う病像を呈した。

4回目の入院は、SLEに伴うEvans症候群様の像を一見したが、抗DNA抗体の上昇はみられなかった。また骨髄における赤芽球および巨核球の成熟の抑制がみられた。末梢血中の網赤血球数の著増はみられず、溶血による血中ビリルビン値の上昇がみられないことは、以前の入院と違う点である。末梢血中の赤血球数および血小板数の減少はあるものの、白血球数が4,000/mm³以上あり、リンパ球の相対的増多がみられないために、再生不良性貧血の診断基準⁵⁾に十分に合致するものではなかった。

SLEで再生不良性貧血を示す症例には、骨髄周辺の血管炎による骨髄の栄養障害による場合⁶⁾と、クロラムフェニコール使用に起因する再生不良性貧血の合併の場合⁷⁾が報告されている。SLEではないが、先天性風疹症

候群でクームス陽性の溶血性貧血を示した症例で同時に骨髄抑制がみられた症例の報告⁸⁾もある。

最近、再生不良性貧血において、幹細胞に対し、抑制を示すT細胞の存在が指摘されている^{9,17)}。この症例において、抑制T細胞の関与を検討することはできなかった。

4回目の入院の際に、血小板減少に対し、γ-グロブリンの大量療法^{11,12)}を試み、一時的に、4.5×10⁴/mm³まで上昇するも、すぐに1.2×10⁴/mm³に減少し、効果がなかった。プレドニゾロンに、ビタミンB₆を追加し、経過をみようとしたが、血小板数の低下が著しいために、メチルプレドニゾロンのパルス療法¹³⁻¹⁵⁾を試みた。1クールのみで血小板数の増加がみられ有効であった。メチルプレドニゾロンは骨髄機能抑制を伴うSLEに対しても有効であった。退院後、尿中の蛋白および白血球数が増加しており、ループス腎炎の出現が考えられるようになった。

これらを総合してみると、この症例はSLEの診断基準に合致する症例で、あるときには自己免疫性の溶血あるいは血小板減少が主体をなし、あるときには骨髄抑制が重要な意味をもつように変化しうることが示された。おそらくT細胞系の監視機構に問題があるように思われた。

IV. おわりに

以上、特異な経過をとった SLE の 1 症例について報告した。

本研究は小児厚生省膠原病班の援助を受けた。

本症例につき御協力を得た、もと帝京大学病院小児科教室の、沢井稔および柳瀬義男博士に深謝します。

文 献

- 1) Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F., Masi, A.T., Mcshane, D.J., Rothfield, N.F., Schaller, J.G., Talal, N. and Winchester, R.J. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25 : 1271~1277, 1982.
- 2) Budman, D.R. and Steinberg, A.D. : Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. *Ann. Int. Med.*, 86 : 220~229, 1977.
- 3) Evans, R.S., Takahashi, K., Duane, R.T., et al. : Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia : Evidence for a common etiology. *Arch. Int. Med.*, 87 : 48~65, 1951.
- 4) 高上洋一・中野修身・浅野恵美子・他 : 各種の SLE 特異血清学所見陽性を示した小児 Evans 症候群の 1 例. *臨床血液*, 23 : 500~505, 1982.
- 5) 高久史磨 : 再生不良性貧血の診断基準に関して. 再生不良性貧血Ⅱ (再不貧斑, 昭和 48 年度業績集) 1974, p. 205~211.
- 6) Burkhardt, R. : The bone marrow in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Haematology*, Grune and Stratton, 2 : 29~46, 1965.
- 7) Harry, A.M., Shuman, L.E., Tumulty, A., et al. : Systemic lupus erythematosus; Review of the literature and clinical analysis of 138 cases. *Medicine (Baltimore)*, 33 : 291~437, 1954.
- 8) Miyazaki, S., Ohtsuka, M., Ueda, K., et al. : Coombs positive hemolytic anemia in congenital rubella. *J. Pediatrics*, 94 : 759~760, 1979.
- 9) Nakagawa, T. and Nakayama, K. : Pathogenesis of aplastic anemia in childhood. Immunological aspects in the pathogenesis. *Acta. Haematol. JPN*, 44 : 1321~1331, 1981.
- 10) Hoffman, R., Zanjani, E.D., Lutton, J.D., et al. : Suppression of erythroid formation by lymphocyte from patients with aplastic anemia. *N. Engl. J. Med.*, 296 : 10~13, 1977.
- 11) Imbach, P., Barandum, S., Apuzzo, D., et al. : High-dose intravenous gammaglobulin therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet*, 2 : 475, 1981.
- 12) 黒川美知子・久野 敏・吉田信之・他 : 小児 SLE における Pulse 療法. *日本小児科学会誌*, 88 : 206~211, 1984.
- 13) Barron, K.S., Person, D.A., Brewer, E.J., et al. : Pulse methylprednisolone therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *J. Pediatrics*, 101 : 137~141, 1982.
- 14) Lurie, D.P. and Kahaleh, M.B. : Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 9 : 311~314, 1982.