諸臓器の血管病変を発現した赤血球C₃b受容体欠損者の1例

東京大学医学部第三内科

石川 隆◇ 金森 博 児玉 龍彦
岩崎 泰彦 山田 明 近藤 行男
宮川 侑三 板倉 弘重 高久 史麿

虎の門病院

小坂 樹徳

東京大学医学部病理学教室

福里 利夫

CHRONIC HEPATITIS FOLLOWED BY VARIOUS IMMUNOLOGICAL
ABNORMALITIES IN A PATIENT WITH DEFECTIVE
ERYTHROCYTE C₃b RECEPTOR

Takashi ISHIKAWA, MD, Hiroshi KANAMORI, MD, Tatsuhiko KODAMA, MD,
Yasuhiko IWASAKI, MD, Akira YAMADA, MD, Yukio KONDO, MD,
Yuzo MIYAKAWA, MD, Hiroshige ITAKURA, MD and Fumimaro TAKAKU, MD
The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Kinori KOSAKA, MD
Toranomom Hospital, Tokyo
Toshio FUKUSATO, MD
Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

概要 赤血球C₃b受容体欠損者において、慢性肝障害に不明熱を合併し、皮疹、関節痛、顔面神経麻痺などの臨床症状と、低補体血症をはじめ種々の免疫異常を呈した1例を報告する。症例は46才、女性。5年前より肝機能異常を指摘されていた。1年前より38℃台の弛張熱、皮疹、関節痛の出没をみていたが、発熱を主訴に当科入院。入院時の検査所見にて血沈亢進、血中免疫複合体出現、低補体血症、高ガンマグロブリン血症を認め、赤血球C₃b受容体は欠損していた。リウマチ因子は陽性であったが、抗核抗体をはじめ各種自己抗体は陰性であった。腎生検では、蛍光抗体法にて血管壁にC₃の顆粒状沈着が認められた。肝生検では小円形細胞の浸潤と線維化の進展があり、特に肝内の動脈壁は好酸性の沈着物を伴った浮腫性肥厚を示した。皮膚生検にても血管壁にIgG, IgM, C₃の沈着が認められた。入院後、不明熱が続き、皮疹、関節痛も出没、入院第19日目に右側の末梢性顔面神経麻痺が出現した。プレドニゾン投与にて発熱等の臨床症状の軽快と、血中免疫複合体の消失に伴う免疫異常の改善がみられた。しかし赤血球C₃b受容体欠損は治療後も続いており、患者兄も同受容体の欠損を示し、先天的欠損が示唆された。本例は赤血球C₃b受容体欠損者がB型肝炎ウイルス関連抗原陰性の慢性肝炎経過中に種々の免疫異常を示し、諸臓器の血管病変を発現した1例である。

〔昭和58年7月12日受稿〕

本例は第168回日本消化器病学会関東甲信越地方会

(昭和57年2月20日)において発表した。

緒 言

赤血球C₃b受容体は血中の免疫複合体の処理に関与していると考えられており、赤血球C₃b受容体欠損者は一般人口の約5%と推察されている。本欠損者はSLEの相対危険率が正常者の36.9倍と高値を示し、SLEの発症の遺伝的素因として注目されている¹⁾²⁾。しかし本欠損者の大部分は特殊な病態を示さないことから、何らかの原因により血中に免疫複合体が出現した時、赤血球C₃b受容体欠損に基づく免疫複合体の処理能低下が起こり、種々の免疫異常が発現してくると推察されている。

我々はHB抗原陰性の慢性肝炎を呈した赤血球C₃b受容体欠損者に、低補体血症、血中免疫複合体出現を伴い、不明熱、皮疹、関節痛、顔面神経麻痺などの多彩な臨床症状を呈した1例を経験し、免疫学的、組織学的検索を行なったのでここに報告する。

症 例

症例： 46才，主婦。

主訴： 発熱，皮疹，関節痛。

家族歴： 母が甲状腺機能亢進症。

既往歴： 外国生活の経験なく、生食を食する習慣もない。犬を家庭内で飼っている。常用薬はない。飲酒はほとんどしない。

現病歴： 1976年9月献血した際肝機能異常を指摘される。1977年5月発熱にて近医入院。抗生物質にて下熱し、肝生検にて慢性活動性肝炎の診断を受けた。この頃より多発関節痛の出現をみていた。1980年9月、38℃の弛張熱を主訴として某院入院。発熱持続し一過性の尋麻疹様皮疹出現し、寄生虫 血液疾患 膠原病等を疑われるも確定診断を得ず、発熱は自然軽快し1981年1月退院。同年5月再び39℃台の弛張熱出現。発熱時、皮疹、腹部絞扼感、喘息様発作の一過性の出現を伴うことがあった。1981年6月精査のため当科入院となる。

入院時身体所見： 157cm, 64kg, 体温38.0℃, 脈拍100/分, 整, 血圧120/76mmHg, 表在リンパ節触知せず 四肢の関節に腫脹・変形なし。両側

前腕に網状紅斑性皮疹を認める。眼結膜に貧血黄疸を認めない。胸部では心・肺ともに聴打診上異常なし。腹部で肝を中鎖骨線上で約3cm触知するが脾・腎は触れない。深部反射は左右差なく軽度亢進。

入院時検査成績： 表1に示すごとく末梢血にて軽度の貧血、好酸球の著増を示し、polyclonalなγ-globulinの上昇、特にIgGの著増を認めた。骨髓穿刺および血清の免疫電気泳動にて骨髓腫は否定された。GOT, GPTは中等度上昇、血沈は高度亢

表1. 入院時検査成績

Hb	10.7 g/dl	TP	9.9 g/dl
Ht	31.3 %	Alb	30.2 %
Plt	17.5 × 10 ⁴ /mm ³	Glb	
RBC	345 × 10 ⁴ /mm ³	α ₁	3.1 %
WBC	3600 /mm ³	α ₂	6.2 %
Met	1 %	β	4.0 %
St	6 %	γ	56.3 %
Seg	12 %	GOT	96 単位
Eos	23 %	GPT	91 単位
Mon	3 %	LDH	180 単位
Lym	53 %	AlP	5.4 K.A. 単位
A-Lym	2 %	γ GTP	1 単位
ESR	152 mm/hr	Tchol	104 mg/dl
CRP	(-)	BUN	9.0 mg/dl
Wa-反応	(-)	Cr	1.1 mg/dl
HBsAg	(-)	TB	0.4 mg/dl
HBsAb	(-)	TTT	7.0 単位
尿 蛋白	(-)	ZTT	24.0 単位
潜血	(-)	ICG ₁₅	22.2 %
糖	(-)		
便 潜血	(-)		

表2. 免疫学的検査成績

IgG	5360 mg/dl	RAテスト	2 (+)
IgA	74 mg/dl	Waller-Rose反応	256倍
IgM	110 mg/dl	抗核抗体	(-)
IgE	6000 単位	抗DNA抗体	(-)
CH ₅₀	3.9 U/ml	抗Sm抗体	(-)
抗補体活性	128倍	抗RNP抗体	(-)
(感作ヒツジ赤血球溶血阻止反応)		抗ミトコンドリア抗体	(-)
免疫複合体		抗平滑筋抗体	(-)
・血小板凝集法	(+)	マイクログロブリン抗体	(-)
・赤血球C ₃ b receptor immune adherence hemagglutination法		サイロイドテスト	(-)
	(+)	LEテスト	(-)
・Polyethyleneglycol沈殿法			
	(卅)		
・Monoclonal rheumatoid factor solid phase法			
IgG-RF	(卅)		
IgM-RF	(卅)		
・C ₁ q solid phase法	(-)		

進するも、CRP陰性であり、寄生虫の各種血中沈降抗体はイヌ回虫をはじめ全て陰性であった。免疫学的検査では、表2に示すごとく各種検出法にて血中免疫複合体の出現が認められた。骨X線像にては、四肢の関節に変形・破壊みられず頭蓋骨も正常であった。血清補体価はCH₅₀が著しく低下し、補体成分ではC₁INHは正常範囲であったが、C₄をはじめ他の成分は低値を示した。抗核抗体・抗ミトコンドリア抗体等は検出されなかった。赤血球C₃b受容体は、免疫粘着現象法¹⁾を用いて測定した結果、患者兄とともに欠損していた。

病理組織学的所見： 肝生検では、門脈域の拡大、小円形細胞の浸潤、piecemeal necrosis, brid-

図1. 肝生検標本。門脈域の拡大、小円形細胞の浸潤を伴い、血管壁に特異な変化が認められる (HE染色, ×40)。

図2. 肝生検組織の拡大図。動脈壁が浮腫性に肥厚し、壁内に好酸性の無構造の沈着物を認める (HE染色, ×200)。

ing fibrosisを認めた(図1)。また肝内の動脈壁が全層性に浮腫性肥厚を示し、壁内に好酸性の無構造の沈着物を認めた(図2)。腎生検では光顕上糸球体に軽度の細胞増殖を認め、蛍光抗体法では血管壁にC₃, IgAの顆粒状沈着(図3)。糸球体毛細管壁にC₃, IgGの線状沈着が示された。下腿に出現した浸潤性紅色小結節の皮膚生検にて、蛍光抗体法により真皮中 下層の血管壁にIgG, IgM, C₃の沈着が認められた。

入院後経過： 入院後も弛張熱続き、両側手掌部・下腿部に一過性の尋麻疹様皮疹・網状紅斑の出現、四肢に関節痛の出現をみた。発熱時喘息様発作を伴うことがあったが、好酸球増加、IgE高値は入院後、発熱の持続とは無関係に自然軽快した。入院第19日目に右側の末梢性顔面神経麻痺の出現

図3. 腎生検組織の蛍光抗体法により血管壁にC₃の顆粒状沈着が認められる。

表3. 補体成分の推移

月/日	6/14	6/26	6/30	8/11	9/10	9/28
CH ₅₀ (29 3-43.9U/ml)	3.9	3.9	20.0	25.0	22.7	31.5
C _{1q} (100±20%)	74	98	154	68	68	96
C _{1s} (100±20%)	54	74	43	50	170	79
C ₄ (20-50mg/dl)	0	0	5.2	22.0	18.0	19.3
C ₃ (70-140mg/dl)	54	51	31	69	51	48
B (10-30mg/dl)	8.0	3.5	6.8	8.2	12.0	12.1
C ₁ INH (10-40mg/dl)	25.8	19.2	23.6	17.8	27.0	33.0
C ₉ (25-70mg/dl)	22.4	21.0	19.4	41.0	47.0	46.0

図 4. 経過表

があり、筋電図にて完全麻痺であることが判明した。プレドニゾロン40mg/日の投与を開始し、発熱の軽快とともに高ガンマグロブリン血症、肝機能異常、血沈亢進、低補体血症の正常化をみた(図4)。CH₅₀の正常化に伴い、各補体成分も増加した(表3)。これらの免疫異常の改善に伴い、血中免疫複合体も検出されなくなった。皮疹、関節痛、発熱等の臨床症状は軽快消失したが、ステロイド薬によると思われる糖尿病の発症あり、プレドニゾロンを減量しサイクロホスファミドの併用により1981年12月退院となつた。

考 案

本例は慢性肝炎の経過中に発熱を主徴とする種々の臨床症状、免疫異常を呈した赤血球C₃b受容体欠損者の1例である。

発熱、皮疹、関節痛、神経症状等の多彩な臨床症状に、血中免疫複合体の出現や低補体血症などの免疫異常を伴い、systemic lupus erythematosus (SLE) やpolyarteritis nodosa (PN) をはじめとする既知の膠原病が疑われたが、臨床症状、免疫学的所見よりいずれにも該当しない病態と考えられた。本例にみられた低補体血症はCH₅₀が著明な低値を示し、特にC₄が高度の低下を示したが、ステロイド薬の投与により血清補体成分は上昇し、先天性補体欠損によるSLE様の病態

ではないことが判明した。しかしステロイド剤投与前より存在した赤血球C₃b受容体欠損の状態は、投与後血清補体値が上昇してきたにもかかわらず持続しており、患者兄も赤血球C₃b受容体欠損者であることがわかつた。赤血球C₃b受容体は遺伝的な支配を受けていると考えられており¹¹²⁾、本例にても種々の免疫異常の発現にこの先天的素因が関与していたことが強く示唆された。

血中免疫複合体 (immune complex) の測定は、本例では血小板凝集法、赤血球C₃b受容体を用いたradioimmune assay法³⁾、C₁q solid-phase assay法、monoclonal rheumatoid factor (mRF) solid-phase assay法⁴⁾、polyethylene glycol沈殿法によつて行なつた。C₁q solid-phase assay法にては、血中immune complexは正常であつたが、その他のいずれの方法にても血中immune complexは陽性であつた。組織学的所見でも腎臓・皮膚の血管壁にIgG、C₃、IgMの沈着が蛍光抗体法で示され、組織障害へのimmune complexの関与が考えられた。肝生検標本では蛍光抗体法は施行されなかつたため、肝臓の血管病変に対するimmune complexの関与については不明であるが、動脈壁に特異な肥厚性の浮腫状変化および好酸性沈着を認めた。肝臓の血管病変とimmune complexとの関連については今後さらに検討を要するが、従来肝内

の血管にこのような病変を認めたとの報告はなく興味ある所見と思われた。肝生検組織は、bridging fibrosisおよび小円形細胞の浸潤を伴う慢性肝炎の像を示し、血清学的にはB型肝炎関連抗原は陰性であるがウイルス肝炎と同様の所見が得られた。各種自己抗体も陰性で、ルポイド肝炎とも異なつた病態であると考えられた。

肝炎ウイルス関連抗原陽性者における抗原抗体複合物の組織沈着およびそれに伴う組織障害については、HBs抗原陽性者におけるpolyarteritis nodosaの発症に組織への抗原抗体複合物の沈着が関与していたとのGockeらの報告⁵⁾や、e抗原陽性のB型肝炎ウイルス保因者にて腎臓の糸球体毛細血管壁にe抗原、IgG、C₃が顆粒状に沈着を示し、これらの免疫複合体の形成および沈着が膜性腎症の発症をきたしたとする竹越らの報告⁶⁾などがある。これらの病態においては、肝炎ウイルス関連抗原に対する、宿主の免疫反応によつて生じた免疫複合体が組織障害の原因と考えられている。またWandsら⁷⁾は、慢性活動性肝炎(chronic active hepatitis)に伴う関節炎、関節痛の出現に、immune complexを介する補体のclassicalおよびalternative pathwayの活性化が、病因として重要な役割を演じていると考えている。本例においても慢性肝障害が種々の免疫異常に先行しており、免疫複合体の出現に関与した抗原系についてnon-A, non-Bウイルスをはじめ今後さらに検討が必要であると考えられる。

本例ではステロイド薬投与により、血中免疫複合体の消失および低補体血症の改善がみられ臨床症状も軽快したが、これは本症の発症に免疫学的機序が重要であつたことを示唆する。本例のような赤血球C₃b受容体欠損者は免疫異常を起こしやすい素因があり、臨床的に注意深く経過をみてい

く必要があると考えられた。

結 語

特異な肝血管病変を伴う慢性肝炎に、発熱、皮疹、顔面神経麻痺等の多彩な臨床症状と低補体血症、高ガンマグロブリン血症、血中免疫複合体の出現等の免疫異常を示した赤血球C₃b受容体欠損者の1症例について報告した。

謝辞 補体成分を測定していただいた東京大学物療内科行山康先生、免疫複合体の検索をしていただいた東京大学病院輸血部 柴田洋一先生、東京大学物療内科 吉野谷定美先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Miyakawa Y, et al: Defective immune-adherence (C3b) receptor on erythrocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2: 493, 1981.
- 2) Wilson JC, et al: Mode of inheritance of decreased C3b receptors on erythrocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 307: 981, 1982.
- 3) Tsuda F, et al: Application of human erythrocytes to a radioimmune assay of immune complexes in serum. *Immunology* 37: 681, 1979.
- 4) Yoshinoya S, et al: Detection of immune complexes in acute rheumatic fever and their relationship to HLA-B5. *J Clin Invest* 65: 136, 1980.
- 5) Gocke DJ, et al: Association between polyarteritis and Australia antigen. *Lancet* 2: 1149, 1970.
- 6) Takekoshi Y, et al: Free "small" and IgG-associated "large" hepatitis B e antigen in the serum and glomerular capillary walls of two patients with membranous glomerulonephritis. *New Engl J Med* 300: 814, 1979.
- 7) Wands JR, et al: Arthritis associated with chronic active hepatitis: Complement activation and characterization of circulating immune complexes. *Gastroenterology* 69: 1286, 1975.