成人特発性慢性寒冷血色素尿症の1例

岐阜大学医学部第一内科

奥野 正隆◇ 河合 潔 富田 栄一
加納 隆 高井 哲 武藤 泰敏

京都大学医学部中央検査部

神奈木玲児

AN ADULT CASE OF IDIOPATHIC CHRONIC PAROXYSMAL COLD HEMOGLOBINURIA

Masataka OKUNO, MD, Kiyoshi KAWAI, MD, Eiichi TOMITA, MD,
Takashi KANO, MD, Tetsu TAKAI, MD and Yasutoshi MUTO, MD

The First Department of Internal Medicine, Gifu University

School of Medicine, Gifu

Reiji KANNAGI, MD

Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine,

Kyoto University, Kyoto

概要 慢性経過を示した特発性発作性寒冷血色素尿症の1成人例を報告し、文献的考察を加えた。症例は41才、男性。1978年冬期、先行する熱性疾患を伴わず、寒冷に曝露した後暗褐色尿に気づき、以後毎年同様の症状を繰り返すため、1984年1月精査目的にて当科入院。貧血なし、肝脾腫なし。入院時検査所見で、ヘモグロビン尿(+)、Ehrlich指試験(+), Rosenbach試験(+), Donath-Landsteiner試験(+), 抗体価4倍であり発作性寒冷血色素尿症と診断した。血清梅毒反応(-), TPHA(-)で、血清抗体価はマイコプラズマ、ムンプス、麻疹、単純ヘルペス、EBウイルスいずれも陰性ないし低値を示した。経過中、寒冷を避けることで血色素尿は消失した。非毒性の症例は検索し得た範囲では本邦28例であり、成人例は6例のみである。さらに先行感染を伴わない例は自験例を含め2例にすぎない。またSokolら³⁾⁴⁾は1981年まで20年間に14例を報告、13例が急性型で、古典的な慢性型は成人1例のみであったとしている。本例は、発症年齢、先行感染を伴わない点、年余にわたる溶血発作を繰り返す慢性型である臨床経過から極めて稀有な症例であると考えられた。

緒 言

発作性寒冷血色素尿症(paroxysmal cold hemoglobinuria以下PCHと略す)は自己免疫性溶血性疾患の一つで、寒冷曝露後に溶血を起こし、ヘモグロビン尿をきたす疾患である¹⁾。その病因としては、IgG完全抗体であるDonath-Landsteiner抗体(D-L抗体)が寒冷曝露により補体とともに患者赤血球と抗原抗体反応を起こし、引き続

き体温により温められて補体系が活性化されることにより、血管内容血が惹起されるとみなされている。PCHは毒性和非毒性に分けられ、古くは梅毒に続発するものがほとんどを占め、寒冷により溶血発作を繰り返す慢性型²⁾であったが、その後50年を経て梅毒の減少とともに、この様な慢性型の症例は極めてまれとなり、代つて非毒性の症例が散見される様になつてきた。特に小児がウイルス性感染後一過性に罹患し、短期間のうちにD-L抗体が消失する急性型(acute transient

〔昭和59年8月13日受稿〕

type) その大半を占める様になつてきている³⁾⁴⁾。しかし、最近著者らは、なんら先行する感染症を伴わず、数年来冬期寒冷曝露により溶血発作を繰り返した特発性慢性発作性寒冷血色素尿症の1成人例を経験した。本例は、発症年令およびその様式が極めて稀有であると考えられたので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者： 41才，男性，セメント工場勤務。

主訴： 寒冷曝露後の暗褐色尿，腰痛，膝関節痛。

既往歴： 25才時，副鼻腔炎手術，29才時，痔核手術を受けている。

現病歴： 1978年11月頃より寒い日に屋外で作業した後，暗褐色尿が出る様になり，特に帰宅後入浴等で体を温めると尿の色調が濃くなった。先行する熱性疾患はなく，早朝尿に異常はなかった。他に症状はないため放置，その後も冬期に限って暗褐色尿が出現した。今回，1983年12月より暗褐色尿が数回出現，加えて腰痛，膝関節痛も出現したため，当科外来を受診，精査のため入院した。

入院時現症： 身長160cm，体重54kg，栄養良好，脈拍76/分，整，呼吸16/分，整，血圧112/76 mmHg。結膜に黄染，貧血なし。心肺所見なし。腹部平坦軟，肝脾触知せず，浮腫なし。表在リンパ節触知せず。皮膚に所見なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査成績(表1，表2)： 入院時検尿では，外観は淡黄色透明，蛋白(－)，潜血(－)，沈渣にも特に所見は認められなかった。検血では，赤血球数，血色素，白血球数，血小板数に異常なく，網赤血球数増加なく，赤血球のfragmentationもみられなかった。生化学検査ではハプトグロビンの低下がみられるが，間接ビリルビン，LDH，カリウム，ヘモペキシンはいずれも正常範囲内で，血清鉄の減少もなかった。凝固・線溶系に異常なく，血清学的検査では，血清梅毒反応(－)，TPHA(－)，CRP(－)，RAテスト(－)，LEテスト(－)，免疫グロブリン正常であるが，血清補体価はCH₅₀が低値を示した。クームステストは再検にても直接，間接とも陰性で，寒冷凝集素価は124倍と軽度上昇していた。D-Lテストは陽性で抗体価

表1. 入院時検査所見

1) Urinalysis	Ly.	43%	T.Chol.	169mg/dl
light yellow, clear	Plts	21.2×10 ⁴ /mm ³	T.G.	109mg/dl
pH 7	Reticulo.	7%	Na	144mEq/l
s.g. 1.010	ESR(1時間)	2mm	K	4.1mEq/l
Protein (－)	4) Blood Chemistry		Cl	100mEq/l
Sugar (－)	T.P.	6.3g/dl	Creatinine	1.4mg/dl
Urobili. (±)	Alb.	4.2g/dl	BUN	14.9mg/dl
Occult blood (－)	alb.	70.9%	Fe	126μg/dl
Sediment RBC 0-1/h.p.f.	α ₁	3.4%	UIBC	185μg/dl
WBC 0-1/h.p.f.	α ₂	7.5%	U.A.	5.7mg/dl
Cast (－)	β	8.2%	ZTT	4.0KU
	γ	10.0%	TTT	0.3MU
2) Stool	A/G	2.4	Haptoglobin	16.2mg/ml
Occult blood (－)	T.Bili.	0.6mg/dl	Hemopexin	87mg/dl
3) Peripheral blood	I.Bili.	0.2mg/dl	5) Coagulation Study	
RBC 505×10 ⁴ /mm ³	ALP	164 IU/l	Bleeding Time	1'30"
Hb 15.8g/dl	GOT	29 IU/l	Coagulation Time	9'30"
WBC 6200 /mm ³	GPT	34 IU/l	PT	100%
Stab. 8%	LDH	386 IU/l	HPT	83%
Seg. 44%	γGTP	321 IU/l	Thrombo Test	100%
Eo. 3%	LAP	60 IU/l	Fibrinogen	172mg/dl
Mo. 2%	Ch.E.	0.71ΔpH	FDP	(－)
Ba. 0%				

表 2. 血清学的検査所見

1) CRP	(-)	Lewis group	Lu(a-b+)
RA test	(-)	Kell	kk,kp(a-b+),le(a+B-)
LE test	(-)	Duffy	Fy(a-b+)
ASO	(-)	Kidd	Jk(a+b+)
Ig G	1104mg/dl	Rh (+)	CcDEe
Ig A	192mg/dl	5) STS	(-)
Ig M	46mg/dl	TPHA	(-)
CH ₅₀	20U/ml	Anti Mycoplasma Antibody	(-)
C3	78mg/ml	Anti Viral Antibody	
C4	37mg/ml	Mumps (CF)	< ×4
2) Coombs test		(HI)	×8
Direct	(-)	Measles (CF)	< ×4
Indirect	(-)	(HI)	< ×8
Cold Agglutinin	1:124	Herpes Simplex(CF)	×4
3) Donath-Landsteiner test (+)		EBV VCA IgG	×10
Donath-Landsteiner antibody	×4	VCA IgM	< ×10
HAM test	(-)	EADR IgG	< ×10
4) Blood Type		EADR IgA	< ×10
ABO group	B	EBNA	×10
MNSs group	MNss	HBs Antigen	(-)
P group	P ₂	HBs Antibody	2 ⁺

は 4 倍であつた。血液型は、B, CcDEe, MNss, P₂であつた。なお、早朝尿に異常なく、Hamテスト(-)であり発作性夜間血色素尿症は否定された。血清抗体価は、マイコプラズマ、ムンプス、麻疹、単純ヘルペス、EBウイルスいずれも陰性及至低値を示した。

入院後検査所見： Ehrlich指試験後指尖より採血した血液に溶血がみられ、Rosenbach試験では尿の色調に変化はなかつたが、潜血(+), 蛋白(+)に対し沈渣で赤血球が認められなかつたことから血色素尿であると判定した。尿血色素定量では0.1g/dl以下であつた。氷試験では氷冷した皮膚にじん麻疹様発疹がみられた。入院中、寒冷曝露の目的で患者に気温 5℃の屋外を散歩させたところ、暗褐色尿が出現、入浴保温にて更に色調は濃くなり、血色素0.2g/dlを示す血色素尿が誘発された(表 3)。同時に行なつた検血では、貧血はみられなかつたが、間接ビリルビン、LDH (LDH₁優位)の上昇がみられ、ハプトグロビンは入院時より更に低下していた。これらは、寒冷により血管内容血が起き、血色素の一部はハプトグロビンと

表 3. 寒冷曝露後の検査所見

1) Urinalysis	2) Peripheral Blood
dark brown, clear	RBC 496×10 ⁴ /mm ³
Protein (+)	Hb 15.2g/dl
Bilirubin (-)	WBC 5900/mm ³
Occult Blood (++)	Plts 19.5×10 ⁴ /mm ³
Hemoglobin 0.2g/dl	3) Blood Chemistry
Sediment	T.Bili. 1.4mg/dl
RBC 0-1/h.p.f.	I.Bili. 0.6mg/dl
WBC 1-2/h.p.f.	LDH 621IU/l
Cast (-)	(LDH ₁ 39.5%)
	Haptoglobin 13.5mg/ml

結合、処理されたが、更にその後の保温により溶血が増悪されたと考えられた。US, DICにて胆石症の合併はなく、PSPテストにて腎尿管機能障害も認められなかつた。脾シンチで脾の描出正常で、脾腫はなかつた。入院経過中、寒冷を避けることで血色素尿の排泄はみられなくなつた。

寒冷溶血素の性質についてさらに詳しく検討を加えたところ下記の様な結果が得られた。すなわち、患者血清と患者と同型の血球 (B, P₂型)を用いたDonath-Landsteiner試験において、患者血清

は4倍希釈まで完全溶血を引き起こした。諸種の稀有な血液型血球を用いたDonath-Landsteiner試験においては、患者血清はO, P₁型血球(2名), O, P₂型血球(1名), O, i型血球(1名), ボンベイ型血球(1名)をいずれも完全溶血せしめた。これに対し、O, p型血球(3名), B, p型血球(1名), B, P₂型血球(1名)は全てまったく溶血させなかった。このことから患者血清中の寒冷溶血素は抗P特異性を持つことが結論された。さらに患者血清をウルトロゲルのカラムクロマトグラフィーにてIgMとIgGとに分離して、各画分についてDonath-Landsteiner試験を行なつたところ、IgM画分には全く溶血活性が観察されず、IgG画分のみ強い溶血活性が認められた。このことから患者血清中の寒冷溶血素はIgGクラスに属すると考えられた。

考 察

発作性寒冷血色素尿症(PCH)はまれな疾患であり、自己免疫性溶血性疾患の一つにあげられる。本疾患は古くから気付かれ、とくに、1904年DonathとLandsteiner⁵⁾により血清中の二相性寒冷血色素(D-L抗体)の存在が明らかにされて以来、多くの研究者によりその発生機序が解明されてきた。すなわち、患者は寒冷に曝露すると体表面温度が低下、通常15℃以下においてD-L抗体が赤血球と反応する。このD-L抗体のFc部分が補体C₁qと反応、C₁rを介してC₁sを活性化し、エステラーゼ活性を持ったC₁sを生ずる。C₁sは一部の第4成分を活性化してC₄bとするが、低温における反応はここまでとされている。ついで深部体温にもどつた赤血球よりD-L抗体の大部分が離れるが、補体系の反応は進行しC₄, C₂, C₃が次々と活性化され、classical pathwayを完成させて血管内溶血が起こるというものである⁶⁾。血管内溶血による血色素のハプトグロビン飽和能が135mg/dlを越えると腎尿細管機能の限界を越え、血色素尿が成立する⁷⁾。患者は寒冷曝露後入浴にてより強い血色素尿を呈し、体表面温度の上昇が補体活性化により拍車をかけたと推測された。

古典的な毒性PCHにみられる寒冷溶血素は

IgG画分に存在し、抗P特異性を有しP₁およびP₂赤血球と反応するが、pp, P^k赤血球とは反応しないとされている⁸⁾。しかし非毒性のPCHにおいては、特異性の異なる寒冷溶血素の出現頻度が無視できないとする報告がある。例えばJohnsenら⁹⁾は、3名の小児非毒性PCH自験例のうち抗P特異性をもつものは1名のみであつたと報告している。本例の寒冷溶血素は古典的な毒性PCHと同じく、抗P特異性をもちIgG画分に属する典型的なものであつた。

PCHは毒性と非毒性に分けられ、古典的な例は毒性の慢性型であり、50年前の論文ではその病因として梅毒が重要視されていた²⁾。しかしその後PCHの臨床像は大きな変貌を遂げ、毒性慢性PCHはまれとなり、最近では小児がウイルス感染後、一過性(多くは1回のみの溶血発作に終る)に罹患する急性型が大部分を占める様になつてきている。表4に示すように、非毒性の症例は本邦では根本¹⁰⁾の報告以来文献的に28例をかぞえるにすぎないが、そのうち22例が8才以下の小児例であり、成人例はわずかに6例のみである。しかもその多くはウイルス感染を思わせる症状に引き続き発症した急性型で、D-Lテストは3~4カ月以内に陰性化している(self-limited)。Sokolら^{3,4)}によると、1981年まで20年間に発見されたPCH14例中急性型は13例を占め、古典的な慢性型はわずかに成人例1例のみであつたとしている。急性型のうち1例を除き全て小児例であり、ほとんどが先行するウイルス感染症を有し、通常1回の溶血に終り、D-Lテストは全例2カ月以内に陰性化している。この様に、現在PCHの大半を占める非毒性急性型の発症には、先行するウイルス感染症が重要であり、水痘、麻疹、流行性耳下腺炎、伝染性単球症、マイコプラズマに続発した報告がみられる。これに対し、自験例には現病歴および血清学的検査(表2)より先行するウイルス感染症を認めず、また1978年より6年間にわたり血色素尿が続いていることから、Dacie¹¹⁾のchronic idiopathic typeにはいる極めて稀有な症例と考えられた。また、植田ら¹²⁾によると、非梅毒

表 4. 本邦における非病毒性発作性寒冷血色素尿症

症例	報告者	報告年	年 令	性	D-L テスト	ヘモグロビン (g/dl)	網状赤血球 (%)	総ビリルビン (mg/dl)	クームス テスト	先行感染	初発症状
1	根 本	1935	8才2ヵ月	男	?	?	?	?	?	(-)	発熱・赤色尿
2	恒 松	1964	57才	女	+	?	?	?	?	(-)	顔面蒼白 血色素尿
3	古 川	1964	35才	女	+	31%	79	1.0	D(-) I(-)	(-)	心窩部痛 ブドウ酒色尿
4	植 田	1971	7才9ヵ月	女	+	10.3	19	2.7	D(+)	上気道感染	着色尿
5	佐 藤	1972	2才11ヵ月	男	+	11.4	?	?	D(+) I(-)	感 冒 中耳炎	?
6	長谷川	1973	3才1ヵ月	男	?	?	?	?	?	?	?
7	近 岡	1973	3才	女	+	?	112	?	D(+)	(-)	黒血色素尿 発熱・腹痛
8	上 島	1974	7才6ヵ月	男	+	45%	34	1.6	D(+) I(+)	水痘	黒褐色尿 悪寒・発熱
9	乾	1975	1才4ヵ月	女	+	6.1	16	2.2	D(+) I(-)	上気道感染 腸 炎	悪寒・発熱 暗赤褐色尿
10	乾	1975	4才6ヵ月	女	+	8.8	3.8	0.3	D(+) I(-)	上気道感染 腸 炎	悪寒・腹痛 暗赤褐色尿
11	籠 崎	1975	8才5ヵ月	男	+	12.7	6	?	D(-) I(-)	上気道感染	ブドウ酒様尿
12	山 本	1976	1才11ヵ月	男	+	6.0	14	1.55	D(+) I(+)	上気道感染	悪寒・発熱 着色尿
13	津 留	1976	2才11ヵ月	女	+	35%	42	?	D(+)	(-)	ブドウ酒色尿 顔色不良
14	内 田	1977	2才	男	+	?	?	?	?	(-)	発熱・血尿 顔色不良
15	赤 松	1978	5才	男	+	10.5	37	1.1	D(-) I(-)	(-)	悪寒・発熱 赤褐色尿
16	吉 田	1980	3才8ヵ月	男	+	5.4	33	5.1	D(+) I(-)	感 冒	発熱・貧血 着色尿・乏尿
17	平 岡	1979	3才5ヵ月	女	+	11.6	14	3.9	D(+) I(+)	(-)	悪寒・着色尿
18	森	1981	5才	女	+	?	?	?	D(+) I(-)	RSウイルス	暗褐色尿
19	小 倉	1981	1才2ヵ月	女	+	?	?	?	D(+)	?	血色素尿・黄疸
20	小 倉	1981	3才4ヵ月	男	+	?	?	?	D(+)	?	血色素尿・黄疸
21	布 川	1981	24才	男	+	?	?	?	D(+)	EBウイルス	悪寒・発熱 ブドウ汁様尿
22	小 野	1981	26才	男	+	14.8	14	?	D(-) I(-)	上気道感染	全身倦怠感 黒褐色尿
23	竹 代	1981	61才	女	+	10.2	18	0.16	D(-)	感 冒	黒褐色尿
24	山 本	1982	1才2ヵ月	女	+	7.8	17	7.1	D(+) I(-)	腸 炎	発熱・下痢 黄疸
25	山 本	1982	3才4ヵ月	男	+	7.9	34	0.9	D(+) I(-)	感 冒	発熱・腹痛 赤褐色尿
26	山 本	1982	3才5ヵ月	男	+	11.4	13	0.8	D(-) I(-)	感 冒	コーラ色尿
27	難 波	1983	?	?	?	?	?	?	?	?	?
28	自験例	1984	41才	男	+	15.8	7	0.6	D(-) I(-)	(-)	暗褐色尿

性PCHの臨床経過は短く、しばしばself-limitedであるとされ(表5)今回我々の文献的調査でも大半の症例でD-Lテストは3~4ヵ月で陰性化しているのに対し、自験例は非病毒性ながら数年にわたり溶血性発作を繰り返しており、本例はまれな

臨床経過を有すると考えられる。本例は長期にわたりD-Lテスト陽性を持続する可能性があり、PCHの病因解明上からも今後の経過に興味もたれる。

なお、PCHでは一般に直接クームステスト陽性

表5. 発作性寒冷色素尿症の各型の特徴

	梅毒性 発作性寒冷 色素尿症	非梅毒性 発作性寒冷 色素尿症	高寒冷凝集 素価症候群
発病年令 臨床経過	種々 長い	種々 短かく しばしば self limited	通常は成人 種々
全身症状 寒冷に対する皮膚反応	重篤 存在	軽症 ない	しばしばない
Raynaud現象	ない	ない	しばしばある
末梢壊疽	ない	ない	時として おこる
梅毒血清反応	陽性	陰性	陰性
Donath-Lands- teiner Test	陽性	陽性	陰性
寒冷凝集素価	正常	正常	高い

(植田¹²⁾より引用)

であるとされるが、これは発作直後に限られたことであり¹³⁾、自験例でも入院時は陰性であった。

PCHと鑑別すべき疾患に、高寒冷凝集素価症候群、発作性夜間色素尿症、行軍色素尿症、G-6-PD欠損症、ミオグロビン尿症などがある。自験例では、寒冷凝集素価は124倍と軽度高値を示したが、一般に寒冷凝集素症では1000倍以上の高値を示すといわれる。

PCHの治療は寒冷を避けることはもとより、特に貧血の強い例には輸血が必要となる。輸血に際しては、P抗原を有する血液が入る可能性があり、37℃に保温して輸血する必要がある。また補体成分を除去した洗浄赤血球が望ましいと思われる。ステロイド薬、免疫抑制剤に関しては、本症がself-limitedであることよりその使用は否定的である⁴⁾。梅毒性PCHには駆梅療法が必要である。

結 語

慢性経過を示した特発性発作性寒冷色素尿症

の1成人例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

謝辞 本症例につき、貴重な御助言、御指導をいただきました島根医科大学内科教授 恒松徳五郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Dressler DR: Ein Fall von intermittender Albuminurie und Chromaturie. Arch Pathol Anat Physiol 6: 264, 1854.
- 2) Mackenzie GM: Paroxysmal hemoglobinuria: A review. Medicine 8: 159, 1929.
- 3) Sokol RJ, et al: Autoimmune hemolysis: An 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. Br Med J 282: 2023, 1981.
- 4) Sokol RJ, et al: Autoimmune hemolysis associated with Donath-Landsteiner antibodies. Acta Haemat 68: 268, 1982.
- 5) Donath J and Landsteiner K: Uber paroxysmale Haemoglobinurie. Munch Med Wochenschr 51: 1590, 1904.
- 6) 藤本秀江, 他: 免疫溶血反応. 日本臨床 37: 3947, 1979
- 7) 吉田滋彦, 他: 急性腎不全を合併した非梅毒性発作性寒冷色素尿症. 日小会誌 84: 254, 1980.
- 8) Worllege SM, Rousso C: Studies on the serology of paroxysmal cold hemoglobinuria with special reference to its relationship with the P blood group system. Vox Sang 10: 293, 1965.
- 9) Johnsen HE, et al: Paroxysmal cold haemoglobinuria in children: 3 cases encountered within a period of 7 months. Scand J Haematol 20: 413, 1978.
- 10) 根本四郎, 他: 非梅毒性寒冷色素尿症の1例. 日本臨床 24: 583, 1966.
- 11) Dacie JV: The hemolytic anemias. Part II. The autoimmune hemolytic anemias. Churchill Ltd. London, 1962, p545.
- 12) 植田 稔, 他: 小児科診療 34: 88, 1971.
- 13) 小野 要, 他: 診断と治療 69: 1016, 1981.
- 14) Bird GMG: Paroxysmal cold hemoglobinuria. Brit J Haematol 37: 167, 1977.