成人風疹例における血清乳酸脱水素酵素と そのアイソザイムパターンの変動ならびに 異型リンパ球との相関について

河合内科医院 河合 潔◇

慶応義塾大学医学部付属病院内科 河合 章

概要 成人風疹23例につき血清乳酸脱水素酵素 (LDH) の変動, そのアイソザイムパターンの特徴, LDHの上昇と異型リンパ球との関係について検討した。その結果, 風疹例のLDHは対象群と比較して急性期に有意に上昇したが有熱4日以上重症例が顕著であった。各アイソザイム分画は対象に比しLDH-3の顕著な上昇, LDH-4の軽度上昇, LDH-1, LDH-2の低下が特徴と判明した。異型リンパ球は急性期に $8.0 \pm 4.1\%$ (平均 $\pm$ 標準偏差示す) の出現を認め, 回復期には $4.1 \pm 2.7\%$ に減少した。風疹急性期のLDH-3絶対値と異型リンパ球実数との間に相関関係を認め, 回復期に同一比率で減少した。この事実により風疹におけるLDH総活性の上昇の由来臓器としてリンパ組織を推定した。
〔日内会誌 78: 500~505, 1989〕

緒 言

乳酸脱水素酵素 (以下LDHと略す) は動物組織に広く分布し, 嫌気性条件下のエネルギー生産に重要な役割を果たしているが, その血清中の上昇と, アイソザイムパターンの特徴が, 心筋梗塞, 肝疾患の診断に役立っているのは周知の事実である。そして麻疹^{1)~3)}, 伝染性単核症⁴⁾, 後天性免疫不全症候群 (AIDS)⁵⁾, パルボウイルス感染症⁶⁾, 等ウイルス性疾患の多くで血清LDHの上昇とLDHアイソザイムの変動が報告されてきた。他方, 異型リンパ球は伝染性単核症⁴⁾⁷⁾を始めとして, 風疹⁷⁾⁸⁾その他のウイルス性疾患においても出現すると言われており, ウイルス性疾患では血清LDHの変動と異型リンパ球の血中出現が同時に起きている可能性がある。この両者の関係が解明できれば, 生化学的な変化をもってリンパ組織系の活動状態が推定できる可能性もある。

我々は昭和62年2月より7月にかけての風疹の全

国的大流行に際し, 小児に比較して症状の重い成人例を多数経験することができた。この機会を利用し, 従来検討不十分であった風疹におけるLDH総活性の上昇とそのアイソザイムパターンの特徴, 並びにその成因としての異型リンパ球との関係につき検討を加え若干の知見を得たので報告したい。

対象と方法

昭和62年2月より7月までに来院した風疹患者のうち, ベア血清により風疹HI抗体価の上昇を確認した22才より60才までの23例 (平均年齢32才) を研究の対象とした。一方コントロールとして年齢, 性別をほぼ一致させた20才より60才までの健康者49人 (平均年齢39才) を選んだ。

発病は特有な発疹または発熱の開始をもって第1病日とし, 第1回目の採血は第1病日より第6病日までの初診日に, 摂食時間とは無関係に実施し, これを急性期血液とした。第2回目の採血は

〔昭和63年9月26日受稿〕

本論文の一部は, 第2回東京臨床内科医学会 (1988年3月) において発表した

Increased serum lactate dehydrogenase and the change of its isozymes pattern correlated to the atypical lymphocytes in adult rubella.

Kiyoshi KAWAI, Kawai Naika Medical Clinic, Tokyo

Akira KAWAI, Department of Medicine, School of Medicine, Keio University, Tokyo

図 1. 各種の異型リンパ球について(Wright染色, $\times 1000$).

a. 単球に似たもの, b. 形質細胞に似たもの下方は好中球, c. リンパ芽球に似たもの, 下方は好酸球, d. 分葉核の異型リンパ球

初診日より 2 週間以上後に第 15 病日より第 35 病日までの再来時に実施し, これを回復期血液とした。採血後は $7 \sim 9^{\circ}\text{C}$ に保存後, 同日中に三菱油化ビーシーエル (株) に諸検査を依頼した。

LDH は日立 736 型自動分析装置を用い, 37°C で紫外部測定法により実施し, 単位は Wróblewski 慣用単位で表現した。LDH アイソザイムはセルロゲル膜電気泳動法で実施した。

白血球数は自動血球計数装置による算定法によ

り, 白血球分類は EDTA 加血液の Wright 染色標本を著者らにより 1 標本 200 個の白血球につき分類した。

異型リンパ球の判定は三輪の基準⁷⁾によった。単球とも大リンパ球とも分類できない大型の好塩基性単核球を一括して異型リンパ球と分類した。しかし細胞の大きさ, 細胞質の塩基性の程度, 核の形態, 内部構造等, 各症例により若干の相違があり, その代表的な異型リンパ球を図 1 に示した。

結 果

(1) LDH 総活性について

風疹急性期と対照群との比較を表 1 に, 風疹例 LDH の推移を図 2 に示した。

風疹急性期の LDH は最高例 1033 単位, 最低例 215 単位で平均 380 単位, 標準偏差 (以下 SD と略す) 189 であったが, 対照群は最高例 350 単位, 最低例 176 単位, 平均 245 単位, SD は 44 であった。この差は t 検定により 1% の危険率で有意であり, 風疹急性期には LDH 総活性の上昇を認めた。この急性期の LDH は図 2 に示したように回復期には低下傾向を示した。

(2) 急性期の LDH 総活性と有熱期間との関係 (図 3)

1 例の例外を除き有熱期間 4 日以上症例に LDH 総活性の高い場合が多く, 有熱 3 日以内の群と 4 日以上の群で全例を分けると, LDH 平均値は

前者では299単位であり後者は509単位で両者間に5%の危険率で有意差を認めた。すなわち一般に“三日はしか”と言われる風疹において4日以上の発熱を呈する臨床症状の重い症例程, LDH総活性が上昇した。

表 1. 風疹急性期と対照群との比較 (年齢別表示)

風疹例 (23例)			対照群 (49例)		
年齢 (才)	症例数	LDH総活性 (W.U.)	年齢 (才)	症例数	LDH総活性 (W.U.)
20~29	8	352(±125)	20~29	14	231(±34)
30~39	14	395(±226)	30~39	13	231(±32)
40~49	0		40~49	10	239(±37)
50~60	1	419	50~60	12	280(±52)
32(±7.3)	計23例	380(±189)	39(±12)	計49例	245(±44)

平均(±SD)

図 2. 血清LDH総活性の推移 (全症例)。

図 3. 急性期の血清LDH総活性の有熱期間。

図 4. LDHアイソザイムパターンについて風疹急性期と対照群との比較, 黒点は風疹全例の各アイソザイム (%) を示し, 横の点線はその平均である。丸印は対照群の平均で上下の実線はSDの範囲を示す。

図 5. 典型例のLDHアイソザイムパターンの変化

図 6. 急性期のLDH-3絶対値と異型リンパ球数との関係, LDH-3絶対値はLDH総活性×LDH-3分画値により算出した。

表 2. 異型リンパ球の出現について

		風疹急性期 (21例)	風疹回復期 (21例)	対 照 群 (37例)
異型リンパ球%	幅	2.0~20.0	0.5~11.0	0~3.0
	平均	8.0(±4.1)	4.1(±2.7)	0.96(±1.0)
異型リンパ球数/mm ³	幅	80~1100	20~693	0~165
	平均	355(±299)	246(±146)	55(±55.1)
白血球数/mm ³	幅	1900~7400	3200~9400	3500~10400
	平均	3986(±1405)	6218(±1669)	6127(1498)

例では $5.3 \pm 2.8\%$ に分布し対照群 4.7 ± 1.9 と有意差を認めなかった。要約すれば風疹例ではLDH-1の低下, LDH-2の軽度低下, LDH-3の著明な上昇, LDH-4の軽度上昇が特徴的LDHアイソザイムパターンである。

(4) 典型例のLDHアイソザイムパターンの変化について (図5)

両例とも急性期に上昇したLDH総活性は回復期には低下した。アイソザイムパターンは両例とも急性期にはLDH-1, LDH-2, が低下し, LDH-3, LDH-4が上昇したが回復期には正常パターンとなった。また両例とも急性期にLDH-3がLDH-2より大きくなり正常パターンと比較して逆転していたことが注目された。

(5) 異型リンパ球の出現について 風疹例と対照群との比較 (表2)

風疹例では急性期に異型リンパ球は, 白血球分類で平均8.0%と明らかに増加しており回復期には表2のように半減した。異型リンパ球の実数についてみると, 急性期の平均355個が回復期には256個に減じたのにとどまった。これは表2のように急性期では全白血球数が減少し, 回復期に正常値に戻ったためである。

対照群37例では異型リンパ球を認めたのは25例であった。全白血球中の異型リンパ球のパーセントは最高3%で平均は0.96%であった。

(6) LDH-3絶対値と異型リンパ球数との相関について (図6, 表3)

前述のように風疹急性期のLDHアイソザイムの最大の特徴はLDH-3の上昇である。このLDH-3

表 3. 総単核球数, 異型リンパ球数, LDH-3絶対値の推移

		風疹急性期 (A)	風疹回復期 (B)	B/A
総単核球数/mm ³	幅	636~4736	1424~4324	
	平均	1517(±1046)	2957(±664)	1.95
異型リンパ球数/mm ³	幅	80~1100	20~693	
	平均	355(±299)	246(±140)	0.70
LDH-3絶対値 W.U.	幅	57~348	56~119	
	平均	125(±72.5)	86(±19.4)	0.69

絶対値と異型リンパ球数との相関を検討したのが図6で, 図のように相関係数0.65, 危険率1%以下で有意な相関を認めた。なお, 回復期のLDH-3絶対値と異型リンパ球数との関係は有意な相関を認めなかった。

次に総単核球数, 異型リンパ球数, LDH-3絶対値の平均値について急性期と回復期の比を見ると(表3)異型リンパ球とLDH-3絶対値はほとんど同じ比率で減少しているが, 総単核球数のみは逆に1.95倍と回復期に増加していた。すなわち単核球のうち, 異型リンパ球のみがLDH-3量の増減と平行して変化していたことが明らかとなった。

考 案

多くのウイルス性疾患で血清LDHの上昇と, LDHアイソザイムの変動が報告されてきたが, 風疹例については報告が少ない。これは風疹が小児期に罹患することが多く, かつ3日程で治癒してしまう軽症例が多いためと思われる。しかし今回の昭和62年の全国的大流行に際し, 小児に比較して症状の重い多数の成人例に遭遇し, この問題を検討することができた。

LDHの様な血中遊出酵素は個人差が強く測定方法にも影響されやすい。そこで著者らは風疹23例と成人健常者49例の総活性とアイソザイムを同一方法で測定し, 正確を期した。

小児期の麻疹では血清LDHは多数の症例で上昇するが, 遠藤²⁾は重症の肺炎合併例で特に高く, Sugaya³⁾は在院日数の長い例で高値となったと述べている。AIDSおよびAIDS関連症候群ではカリニ肺炎合併例で上昇著明で, 肺炎の合併しない症

例では正常範囲内であったと報告されている⁵⁾。その他成人の伝染性単核症でも発熱期間の長い例で上昇が顕著である⁴⁾。本報告の風疹例でも前述のように発熱4日以上で高値を呈した。この様にLDH上昇の度合は各、ウイルス性疾患の重症度と比例するように思われる。従って各ウイルス性疾患の重症度の判定にLDHの測定が参考となるであろう。

アイソザイム分画の分析は、まず各分画のパーセントが正常範囲内にあるか否かを検討した後、分画像より全般的傾向を見ることとした。一部の分画が上昇すれば他の分画は相対的に低下するのが一般的でこの関係は図4、図5に示したように、風疹ではLDH-3、LDH-4の上昇と、LDH-1、LDH-2の低下が特徴と判明した。この変化は図5に示すように総活性の上昇した例で顕著であったが、急性期の総活性が330単位以下の15例でも13例迄は、LDH-3、LDH-4の上昇または、LDH-1、LDH-2の低下の何れかの変化を示した。このことはLDHアイソザイムの鋭敏性を示すものとして興味が深い。なお肝障害を意味するLDH-5の上昇は2例に認めただけであった。Sugaya³⁾や遠藤²⁾の麻疹例のアイソザイムパターンは、本報告と類似のパターンを示した。このことより上記のアイソザイム分画の変化は発疹性ウイルス疾患に共通の変化である可能性がある。

如何なる細胞を異型リンパ球と表現するかについてはDowney⁹⁾以来議論が多い。小型単球にも大リンパ球にも分類できない大型の好塩基性リンパ系細胞を異型リンパ球と呼ぶべきか、またはLitwinski¹⁰⁾の唱えたVirocyteと呼ぶべきかは意見の分かれるところである。今回著者らはWood¹¹⁾や三輪⁷⁾に従って、上述した細胞をすべて異型リンパ球と表現した。Niwa⁸⁾は分葉型の異型リンパ球の出現が風疹の特徴のように報告したが、著者らの検討では図1dのような分葉核の異型リンパ球は21例中11例にわずか1～2%認めたに過ぎなかった。

異型リンパ球は健常者にも出現するといわれ、本報告では全白血球中に平均0.96%そして全単核

球100個中2.5個であった。Efrati¹²⁾の発表は1000個の全単核球中に5個しか認めず、Wood¹¹⁾は100個の全単核球中に7.5個も認めたと報告している。このように研究者により大きな差があるのは、大リンパ球や単球との区別が時に困難で主観が入りやすく、また採血後の放置時間も影響していると思われる。

異型リンパ球は各種の刺激に反応して幼弱化したリンパ球に形態が類似している¹¹⁾。そこで著者らは、風疹における末梢血液中の異型リンパ球の異常増加をリンパ系組織の活性化を表現するものと意義付けた。また、菅村ら¹³⁾は伝染性単核症における異型リンパ球の出現は、EBウイルスに感染し腫瘍化したBリンパ球に対する免疫応答として増えたTリンパ球が大多数であると報告している。

LDH-3絶対値と異型リンパ球数との関係を検討したのは、LDH-3の由来臓器がリンパ組織であると文献上報告されていたためである。

Wróblewski¹⁴⁾によればLDH-3優位の臓器はリンパ節、脾臓等であり、菅野¹⁵⁾によれば血液細胞ではリンパ球と血小板がLDH-3優位である。Sugaya³⁾は麻疹例のLDH-3、LDH-4の上昇の起源としてリンパ球を推測した。

本報告では、風疹急性期のLDH-3絶対値と異型リンパ球数との相関、並びに回復期での同一比率による減少が明らかにされた。このことは風疹におけるLDH総活性の上昇と、アイソザイムの変化に対するリンパ系組織の関与を強く示唆するものである。さらに一般的にLDH-3、LDH-4の上昇のような生化学的変化より、リンパ系組織の活動性を推定できるか否かに関してはウイルス疾患ばかりではなくアレルギー、免疫疾患等での今後の検討を待たねばならぬであろう。

結 論

風疹ウイルスの罹患により血清LDHは有意に上昇した。特に有熱期間4日以上で症例で顕著であった。LDHの上昇は主にLDH-3の増加によるものであり、LDH-3絶対値と末梢血液中の異型リンパ球数との相関を明らかにすると共に増加した血清LDHの由来をリンパ組織と推定した。

文 献

- 1) 四家正一郎, 他: 麻疹とLDH. 小児科 15: 609, 1974.
- 2) 遠藤廣子: 麻疹における血清乳酸脱水素酵素の異常上昇とそのアイソザイムパターン. 抗酸菌病研究所雑誌 38: 39, 1986.
- 3) Sugaya N, et al: Increased lactate dehydrogenase in serum in measles infection. Clin Chem 33: 661, 1987.
- 4) 河合 潔, 河合 章: 青年期の伝染性単核症. 日本医事新報 3262: 28, 1986.
- 5) Silverman BA, Rubinstein A: Serum lactate dehydrogenase levels in adults and children with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex: Possible indicator of B cell lymphoproliferation and disease activity. Amer J Med 78: 728, 1985.
- 6) 佐々木毅, 他: 成人におけるバルボウイルス感染症の臨床像. 日本医事新報 3336: 31, 1988.
- 7) 三輪史朗: 血液細胞のアトラス第3版. 文光堂, 東京, 昭和56年, p93.
- 8) Niwa N, Kanoh T: Immunological behavior following rubella infection. Clin Exp Immunol 37: 470, 1979.
- 9) Downey HAL, Mckinlay CA: Acute lymphadenosis compared with acute lymphatic leukemia. Arch Intern Med 32: 82, 1923.
- 10) Litwins J, Leibowitz S: Abnormal lymphocytes (viocytes) in virus diseases other than infectious mononucleosis. Acta Haemat 5: 223, 1951.
- 11) Wood TA, Frenkel EP: The atypical lymphocyte. Amer J Med 42: 923, 1967.
- 12) Efrati P, Rozenszajn L: The morphology of buffy coat in normal human adults. Blood 16: 1012, 1960.
- 13) 菅村和夫, 日沼頼夫: EBウイルス初感染に起因する伝染性単核症における免疫応答. Immuno-haematology (免疫と血液) 2: 134, 1980.
- 14) Wróblewski F, Gregory KF: Lactic dehydrogenase isozymes and their distribution in normal tissues and plasma and in disease state. Amer New York Acad Sci 94: 912, 1961.
- 15) 菅野剛史: 乳酸脱水素酵素 (LDH). 臨床検査 Mook, No. 11, 鈴木 宏編, 金原書店, 東京, 1982, p12.