

症 例

抗 HI 抗体による寒冷凝集素症に ITP を合併した Evans 症候群の 1 例

廣瀬 優子¹⁾²⁾ 竹下 昌一²⁾ 正木 康史¹⁾²⁾ 大島 恵子³⁾

¹⁾金沢医科大学病院血液センター

²⁾金沢医科大学血液免疫内科

³⁾金沢医科大学病院中央検査部

(平成 10 年 11 月 30 日受付)

(平成 11 年 2 月 15 日受理)

ANTI-HI ANTIBODY-INDUCED COLD AGGLUTININ DISEASE ASSOCIATED WITH IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA : EVANS SYNDROME

Yuko Hirose¹⁾²⁾, Shoichi Takeshita²⁾, Yasufumi Masaki¹⁾²⁾ and Keiko Ooshima³⁾

¹⁾Blood Center, Kanazawa Medical University Hospital,

²⁾Division of Hematology and Immunology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University

³⁾Central Laboratory, Kanazawa Medical University Hospital

A 70-year-old female was admitted with anemia and thrombocytopenia. Her blood type was B Rho (+). Her RBC was $250 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 7.8 g/dl, Ht 23.2%, Retic. 55%, WBC $2900/\mu\text{l}$, T. bil 0.3 mg/dl, LDH 917 U/L, and Haptoglobin $<10 \text{ mg/dl}$. Cold agglutinin titer was $\times 1024$, direct Coombs test (-), indirect Coombs test (4+). Antibody screening test in saline revealed serum agglutinated adult O cells (4+) ($\times 512$), adult i cells (+) ($\times 64$), cord cells (-) and B cells (-), leading to an antibody diagnosis of anti-HI antibody. She subsequently developed thrombocytopenia ($16 \times 10^3/\mu\text{l}$) and PAIgG was $54.8 \text{ ng}/10^7$ platelets, giving a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura together with cold agglutinin disease. The presence of cold agglutinin disease due to anti-HI antibody and development of ITP indicated this to be a case of Evans syndrome. Hemolytic anemia due to anti HI antibody is very rare, as is the association of ITP with cold agglutination disease.

Key words : Anti-HI antibody, Cold agglutinin disease, Idiopathic thrombocytopenic purpura, Evans syndrome

はじめに

自己免疫性溶血性貧血には、温式の自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease : CAD), 発作性寒冷血色素尿症 (paroxysmal cold hemoglobinuria : PCH) の 3 つの病型がある。寒冷凝集素症では寒冷凝集素は IgM で殆どが抗 I 抗体である。われわれは抗 HI 抗体による寒冷凝集素症に ITP を合併した Evans 症候群の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：70 歳，女性，血液型 B Rho (+)。

主訴：両下肢の冷感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：34 歳，子宮筋腫。この時輸血を受ける。
57 歳，高血圧症

現病歴：平成 9 年 6 月ころより両下肢の冷感を自覚し始めた。平成 9 年 9 月 13 日に発熱を認め来院，高 LDH 血症を指摘され，当院老年病科に入院。9 月 20 日より貧血 (Hb 8.1 g/dl)，血小板減少

Table 1 Laboratory data in a patient with Evans syndrome

Urine		Chemistry		Blood gas (room air)	
Protein	(-)	Na	141 mEq/L	pH	7.417
Sugar	(-)	K	4.0 mEq/L	PaO ₂	89.2 mmHg
Occult blood	(-)	Cl	106 mEq/L	PaCO ₂	39.7 mmHg
Bilirubin	(-)	Ca	8.5 mg/dl	HCO ₃ ⁻	25.1 mEq/L
Urobilinogen	(2 +)	T. bil.	0.9 mg/dl	Serology (1)	
Inflammatory reaction		D. bil.	0.3 mg/dl	HBS-Ag	(-)
ESR	63 mm/hr	GOT	22 U/L	HBS-Ab	3 × 2 ⁷ (+)
CRP	2.2 mg/dl	GPT	15 U/L	HCV-Ab	2.6 (+)
Peripheral blood		γ-GTP	23 U/L	Wassermann reaction	(-)
WBC	2,900 / μl	LDH	971 U/L	ANA	(+)
Band	0 %	L1	27.7 %	Speckled	× 320
Seg	46.0 %	L2	44.1 %	anti-DNA antibody	(-)
Ly.	45.0 %	L3	22.3 %	anti-Sm antibody	(-)
A-Ly.	0.5 %	L4	4.8 %	PAIgG	12.8 ng/10 ⁷ PLT
Mono	8.5 %	L5	1.1 %	Serology (2)	
Ebl	0/200 WBC	BUN	8 mg/dl	Direct coombs	(-)
RBC	250 × 10 ⁴ / μl	Cr	0.78 mg/dl	Broad spectrum	(-)
Hb	7.8 g/dl	Fe	65 μg/dl	anti-IgG	(-)
Ht	23.2 %	Glucose	104 mg/dl	anti-C3d, C3b	(-)
PLT	116 × 10 ³ / μl	Serum protein		anti-C3d	(-)
Retic	55.0 %	T.P.	6.0 g/dl	Coombs test with RBC	
BM		Alb	3.47 g/dl	antibody eluted serum	(-)
NCC	27.3 × 10 ⁴ / μl	α 1	0.26 g/dl	Indirect coombs	(4 +)
Mgk	150 / μl	α 2	0.35 g/dl	Cold agglutinin	× 1,024
M/E	1.4	β	0.65 g/dl	Mycoplasma. PA	< 40
Erythro.	41.0 %	γ	1.24 g/dl	Donath-Landsteiner antibody	(-)
Myelo.	58.0 %	Immunoglobulin		Ham test	(-)
Coagulation		IgG	1,570 mg/dl	Sugar water test	(-)
PT	12.4 sec	IgA	247 mg/dl		
APTT	32.7 sec	IgM	148 mg/dl		
Hp-T	96.5 %	C3	93 mg/dl		
Fibrinogen	371 mg/dl	C4	30 mg/dl		
FDP-E	108 ng/ml	CH50	39.3 U/ml		
D-D dimer	1.3 μg/ml	Haptoglobin	< 10 mg/dl		
AT- III	76 %				

(6.4 万/μl) も認めたため、10 月 1 日血液免疫内科に転科となった。

転科時現症：意識清明，体格中等度．血圧 120 / 66 mmHg，脈拍 68 / 分，整．体温 36.6℃．眼瞼結膜軽度貧血様，眼球結膜黄疸なし．胸腹部に異常なく，肝，脾も触知せず．

転科時検査成績 (Table 1)：RBC 250 万/μl，Hb 7.8 g/dl，Ht 23.2%，Retic. 55%，WBC 2900/μl，Plat. 11.6 万/μl，T. bil 0.9 mg/dl，D-bil 0.3 mg/dl，LDH 917 U/L，Haptoglobin < 10 mg/dl，PAIgG 12.8 ng/10⁷ 個 (正常 25.0 以下)，骨髓有核細胞数 27.3 万/μl，M/E 比 1.4，骨髓巨核球 150/μl であっ

た．寒冷凝集素は転科時の平成 9 年 9 月 24 日には 1024 倍であった．マイコプラズマ抗体 (-)．直接クームス (-)，間接クームス (4+)，(間接クームスは広域と抗補体陽性 (4+)，抗 IgG は陰性，IgM 抗体を解裂させるための DTT 処理後広域と抗補体間接クームスは陰性化した)．抗体スクリーニング (Table 2) では，生食法での凝集価 (寒冷凝集素価) は，パネルセル (O 型) との反応 (512 倍)，O 型 i 成人 cell (64 倍)，O 型 cord cell (-)，A₁ cell 64 倍，A₂ cell 32 倍，B cell との反応 (-)，自己血球 (B 型) (-) と O cell との反応の方が一番強く B cell および自己血球では凝集を認めなかつ

Table 2 Antibody identification

Blood type	B, Rho (+)			
Identified antibody	anti HI			
Cold agglutinin titer ('97.9.24)	with O-cell × 1,024		with own cell × 128	
Coombs test ('98.6.9)	broad spectrum	anti IgG	anti-C3d	anti C3b3d
Direct coombs test	—	—	—	—
Indirect coombs test	4 +	—	4 +	4 +
after DTT treatment	—	—	—	—
Antibody screening ('98.1.20)	saline	bromelin	albumin	Coombs
with panel cell (O cell)	4 + (× 512)	4 +	4 +	4 +
with adult-i cell (O cell)	+ (× 64)	+	+	+
with cord cell (O cell)	—	—	—	—
with A1 cell	4 + (× 64)	4 +	4 +	4 +
with A2 cell	× 32	—	—	—
with B cell	—	—	—	—
with own cell (B cell)	—	—	—	—
Antibody screening after RESt treatment ('97.10.7)	saline	bromelin	albumin	Coombs
undiluted serum	+	+	+	+
with panel cell (O cell)	—	—	—	—
antibody titer	× 16	—	—	× 8
× 15 diluted serum	—	—	—	—
with panel cell (O cell)	—	—	—	—

Abbreviations : DTT : dithiothreitol, RESt : rabbit erythrocyte stroma

Table 3 Temperature and reaction of cold agglutinin

Temperature	Titer of cold agglutinin ('97.10.11)	
	Saline method	Albumin method
4℃	× 32	× 32
20℃	× 8	× 8
25℃	× 1	× 4
30℃	× 1	× 4
37℃	(—)	× 1

た。また、患者血清を抗 HI 抗体を吸収するため RESt 処理したところ凝集価は 16 倍へと低下した。以上より抗 HI 抗体陽性と診断した。貧血の改善した平成 9 年 10 月 11 日施行の反応域の検査は生食法 30℃ まで、アルブミン法 37℃ までと作用温度域の拡大が見られた (Table 3)。

臨床経過：貧血、血小板減少は無治療で自然に改善し、平成 9 年 10 月 17 日一旦退院した (Fig. 1) が、平成 10 年 1 月 20 日、眩暈、労作時息切れ

を認め外来で、貧血 (Hb 6.8 g/dl)、血小板減少 (3.8 万/ μ l) を指摘されプレドニゾロン 60 mg/day が開始された。1 月 31 日鼻出血が止まらず血小板減少 (1.6 万/ μ l) にて再入院となる。この時の PAIgG が 54.8 ng/10⁷ 個であったことおよび諸検査の結果よりより ITP と診断した。ITP に対して vincristine 加血小板 (vincristine 1 mg を血小板 10 単位に加えたもの) を週 1 回ずつ点滴静注を行い初期には血小板数の改善がみられたが次第に vincristine に不応性になり Solu-medrol のパルス療法、cyclophosphamide のパルス療法、cyclosporine 投与を行ったが改善が見られず、出血傾向の増強、免疫能低下による肺炎の合併にて平成 10 年 10 月 8 日死亡した (Fig. 2)。

考 察

寒冷凝集素症は特異性は少なく、大部分がウイルス感染やリンパ系組織の悪性腫瘍に続発するものである。われわれの症例は感染症の既往は不明で全身の検索にても悪性腫瘍はみつからなかつ

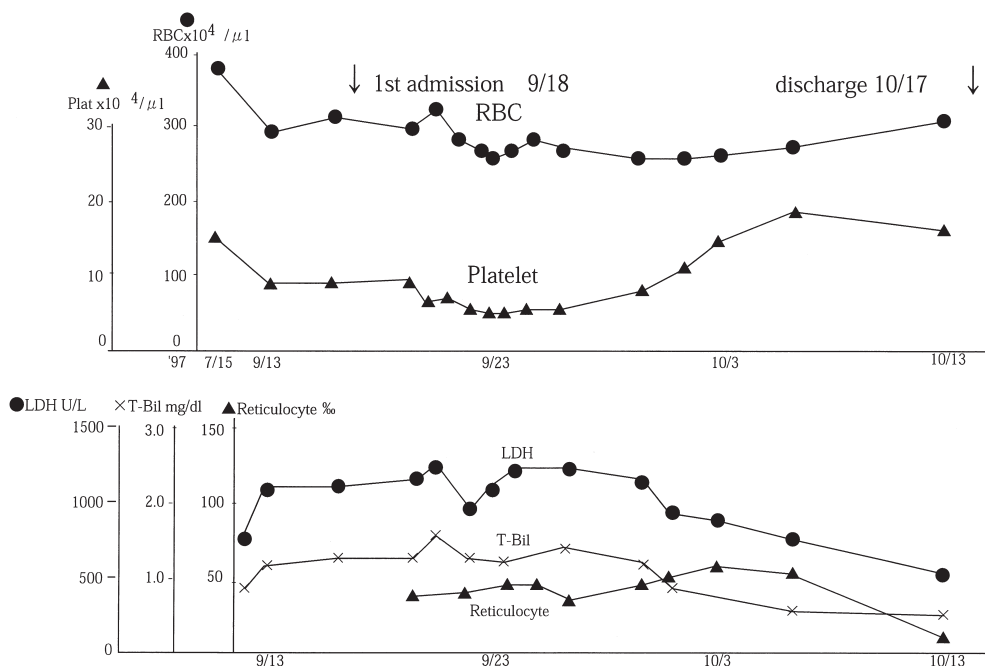


Fig. 1 Clinical course during first admission in a 70 y. o. patient with Evans syndrome.

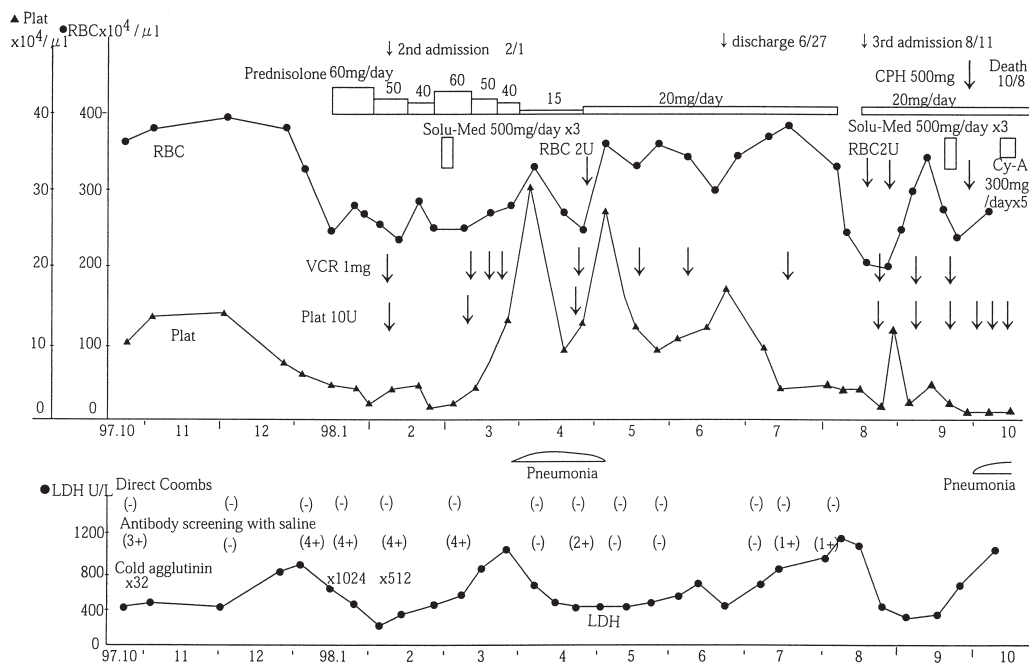


Fig. 2 Clinical course during second and third admission in a 70 y. o. patient with Evans syndrome.

Abbreviations : Solu-Med ; Solu-medrol, CPH ; cyclophosphamide, VCR ; vincristine, Cy A ; cyclosporine A, RBC ; washed RBC.

た。CAD の冷式自己抗体は、糖鎖抗原である ABO 式血液型抗原の合成前駆体である Ii 抗原を認識するものがほとんどであり、当症例のように Ii 抗原と ABO (H) 式抗原との間の過渡的な抗原性を認識する CAD はまれである¹⁾。抗 H 抗体は O 型血球と一番強く反応し $O > A_2 > A_2B > B > A_1 > A_1B$ の順に反応する。これは、血球に残存する未転換の H 物質の量を反映している²⁾。当症例は B 型血球であったため O 型血球より HI 抗原の発現が少なく直接クームス試験が陰性で、O 型血球を用いる間接クームス試験では強陽性に反応したものと考えられる。また患者血清は O 型臍帯血を凝集させず、O 型成人 i セルを用いた凝集反応は O 型成人セルでの反応よりも弱かった。更に患者血清を RESt (ウサギ赤血球基質の生理食塩水浮遊液) 処理して抗 HI 抗体を除去した後での凝集は減弱していた。RESt は検体中に存在する他の臨床的に重要な抗体のタイターを下げることなく抗 I, 抗 H, 抗 HI 抗体を効果的に吸収する³⁾。冷式自己抗体の大部分は IgM で補体結合性であるが、直接抗グロブリン試験では補体単独が多く、ときに IgM と補体、まれに IgG 型を示す。当症例は血液型が B 型であったため直接抗グロブリン試験は陰性であったが間接抗グロブリン試験で広域及び抗補体クームス試験陽性であった。また当症例において DTT (ジチオスレイトール) 処理により生食法、クームス法ともに陰性になった。したがって IgM 抗体であったと考えられる。寒冷凝集素は生食法よりも、アルブミン添加により力価の上昇と作用温度域の拡大が認められることが多く、当症例もアルブミン添加で温度域の拡大と力価の上昇が見られた⁴⁾。この検査は 1 回目退院前の溶血性貧血が改善した時期に施行したもので寒冷凝集素価は低下していた。以上よりこの症例の寒冷凝集素症は IgM 型の抗 HI 抗体によるものと考えられた。

抗 I や抗 HI 抗体のような冷式抗体は日常検査でもしばしば経験される抗体である⁵⁾。これらの抗体は限られた温度ではタイターが低いいため臨床的に溶血反応をおこすことは少ない。抗 I 抗体による寒冷凝集素症はそれ程稀ではないが抗 HI 抗体による寒冷凝集素症は非常に珍しく文献上 2 例

のみであった⁶⁾⁷⁾。この症例において貧血の増悪と平行して尿中ウロビリノーゲンが 2+ と陽性化しアイソザイム 1, 2 分画優位の高 LDH 血症を認めハプトグロビンも 10 mg/dl 以下を示したことより血管内溶血があったと考えられた。また初回入院時、再入院時に血小板減少が見られ、PAIgG が高値を示し、骨髄巨核球の減少が見られなかったことおよび諸検査の結果より血小板減少は ITP と診断され CAD による AIHA に ITP を合併した Evans syndrome と考えられた。温式 AIHA に ITP を合併する症例は珍しくないが CAD に ITP を合併した症例は非常にまれで文献上 Immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma に合併した 1 例がみられただけであった⁸⁾。われわれの症例は特に基礎疾患がなく複数の自己抗体が免疫学的異常により出現したものと考えられた。

謝辞：不規則抗体検査に御協力いただきました石川県赤十字血液センター検査室新田 誠氏に深謝します。

文 献

- 1) 神奈木玲児, 銭田晃一, 恒松徳五郎: 自己免疫性溶血性貧血における自己抗原と自己抗体. 医学のあゆみ, 155 (13): 955—961, 1990.
- 2) Technical Manual of the American Association of Blood Bank 8 th-ed. p 186, 1985. (日本語版)
- 3) Marks, M.R., Reid, M.E., Ellis, S.S.: Adsorption of unwanted cold autoagglutinins by formaldehyde-treated rabbit blood cells (abstract) Transfusion, 20: 629, 1980.
- 4) Garratty, G., Petz, L.D., Hoops, J.K.: The correlation of cold agglutinin titrations in saline and albumin with haemolytic anaemia. Br. J. Haematol, 35: 587—589, 1977.
- 5) 河瀬正晴: 最新刊輸血検査マニュアル, 北欧社, 東京, 1994, 121.
- 6) 河村克彦, ほか: Mixed Type 自己免疫性溶血性貧血. 日本臨床内科医学会誌, 6 (6): 25—29, 1992.
- 7) 山内勇人, 岩政喜久恵, 柳沢浩介, ほか: 抗 HI 抗体による寒冷凝集素症の 1 例. 臨床血液, 36 (4): 334—338, 1995.
- 8) 高柳典弘, 三比和美: 血清 Interleukin-6 高値を呈し寒冷凝集素症と免疫性血小板減少症を伴った Immunoblastic Lymphadenopathy-like T cell lymphoma. 臨床血液, 39 (11) 1109—1114, 1998.