

〔症例〕 サルコイドーシスに合併しダナゾール療法が 有効であった自己免疫性溶血性貧血

酒井伸也* 近藤春樹* 高相豊太郎*

(平成4年3月2日受付, 平成4年4月6日受理)

要 旨

38歳の男性が1985年肺門, 頸部, 鼠径部リンパ節腫脹で入院。リンパ節, 肝生検でサルコイドーシスと診断した。以後無治療で経過観察していたが, 1990年発熱, 貧血で再入院した。入院時検査所見では RBC $142 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 5.5g/dl, Retic. 17.2%, Plt $25.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, WBC $5300/\mu\text{l}$, Bilirubin 2.07mg/dl, LDH 1305 IU/l, Haptoglobin 10mg/dl 以下, Coombs 試験が陽性であり, 骨髄では赤芽球系が過形成だった。以上の所見より自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) と診断し, 60mg/day のプレドニゾロン (以下プレ) 治療を開始, 貧血は漸次改善したが, 満月様顔貌, ざ瘡, 股関節の無菌性壊死などのプレの副作用が出現した。溶血の再発と上述の副作用を防ぐ目的でプレを減量し, 400mg/day のダナゾール (以下ダナ) を加え治療した。プレ減量にても溶血の進行が認められなかったため, 両薬剤量を徐々に減量, 最終的に1991年5月, プレ中止, ダナ 50mg/day で RBC, Hb, Ret. 共に正常域にあり, プレの副作用も消失した。サルコイドーシスに合併した AIHA は稀であるが, 基礎にある免疫学的異常が両疾患を引き起こすと考えられ, 今後その機序の解明が待たれる。プレを長期使用せざるおえないような AIHA に, その副作用を防ぐ意味でもダナ療法は有効と考えられるが, ダナの AIHA に対する作用機序も未だ十分解明されておらず, 将来本症例のような貴重な症例の蓄積によって解決されるのが望まれる。

Key words : Sarcoidosis, Autoimmune hemolytic anemia, Danazol, Prednisolone

略語一覧 : AIHA ; 自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia) ス剤 ; ステロイド剤 ITP ; 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura)

I. 緒 言

サルコイドーシスの病因は不明であるが, 近年種々の免疫学的異常が示唆されるようになってきており, これらの異常が, サルコイドーシス以外の免疫学機序による他病変を引き起こす可能性が考えられる。しかし, それらの病変の中で, 温式自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) を合併した例は稀で, 少数の報告例を見るのみである。また, AIHA の治療には, 副腎皮質ステロイド剤 (以

下ス剤) が約90%にも達する高い有効率により第一選択剤として用いられている。しかし, ス剤が有効であっても, 同剤より完全に離脱出来る例は少なく, 長期投与による副作用が問題となる。今回, 著者らはサルコイドーシスに AIHA を合併し, ス剤の離脱に成功し, 少量のダナゾール療法で長期寛解を得ている例を経験したので報告する。

* 清水厚生病院内科

Shinya SAKAI, Haruki KONDO and Toyotarou TAKASO: Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Sarcoidosis and Successfully Treated with Danazol.

Department of Medicine, Shimizu Kousei Hospital, Shimizu 424-01

Received March 2, 1992 Accepted April 6, 1992

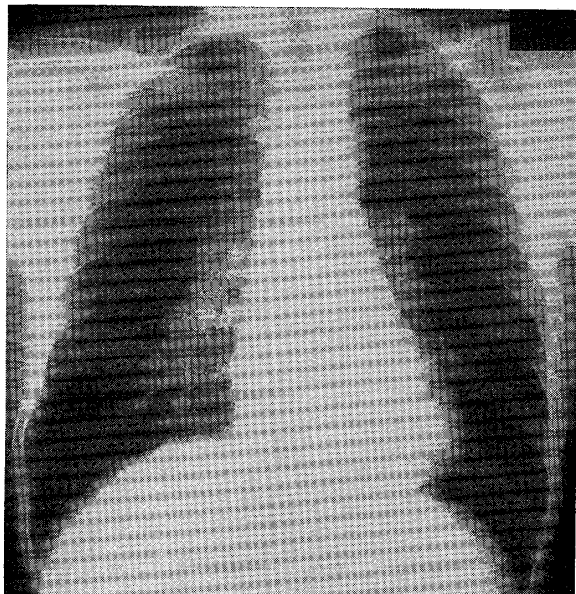


図 1. 1985 年入院時胸部X-線写真



図 2. 1985年鼠径部リンパ節生検組織像 (Hematoxylin Eosin, $\times 100$)

II. 症 例

患者：44歳，男性。

主訴：動悸，息切れ，発熱。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1985年6月両側肺門リンパ節腫脹を指摘され（図1），精査の為入院した。入院時頸部，鼠径部にリンパ節腫脹を認めた。検査成績では，血清 ACE，リゾチームの高値が認められた他は，血算，血液像，生化学的検査に異常なかった。リンパ節生検（図2）で，リンパ節に壊死を伴わない類上皮細胞の小結節を多数，ランゲハンス型巨細胞を少数認め，肝生検でも同様の小結節を認めた。以上よりサルコイドーシスと診断し，無治療にて観察したところ，肺門リンパ節以外のリンパ節腫脹は消失し，特に他の臓器障害をきたすことなく経過した。しかし，5年後の1990年初めより主訴出現，4月7

日入院となった。

入院時所見：胸部X線にて肺門リンパ節腫脹以外，サルコイドーシス発症当時に認められた頸部，鼠径部リンパ節の腫脹なく，また眼，皮膚などの他臓器症状もなく，この病態の悪化を示唆する所見はなかった。

入院時検査成績（表1）：白血球，血小板数に異常なし。赤血球数が $142 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビンが 5.5g/dl と減少，網状赤血球は 17.2% と増加。骨髓は NCC が $51.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，M/E 比が 1.0 と赤芽球の過形成が認められたが，肉芽腫はなかった。生化学的検査では，間接型有意の高ビリルビン血症（I-Bil： 1.4mg/dl ）を示し，LDH も 1305IU/l と高値で，ハプトグロビンは 10mg/dl 以下と低下，クームテストは直接，間接ともに陽性であった。また PAIgG は $222.3\text{ng}/10^7\text{cells}$ と高値であった。

臨床経過（図3）：以上の成績より AIHA と診断し，4月10日よりプレドニゾロン 60mg/day の投与を開始したところ，2週間でヘモグロビン 13g/dl と増加し，網状赤血球数，ビリルビン値は低下し，溶血の所見は改善され，さらに PAIgG 値も低下した。しかし，満月様顔貌，さ瘡，股関節の無菌性骨頭壊死などの副作用が出現したため，プレドニゾロンを減量し，プレドニゾロン 30mg/day に加え，ダナゾール 400mg/day を併用した。その後，血算などの検査所見により，溶血の再燃に注意しながら，プレドニゾロン，ダナゾール投与量を更に減量，最終的にプレドニゾロン投与を中止，ダナゾール 50mg/day としたが1991年6月現在，血算，LDH，ビリルビン値，網状赤血球数，PAIgG 値は正常域にあり，プレドニゾロンの副作用も消失し，外来通院，就業中である。

III. 考 察

サルコイドーシスでは，helper T cell/suppressor T cell 比の異常，killer cell および natural killer cell 活性の上昇，helper T cell による B cell の活性化とそれによる血清 γ -グロブリンの上昇などが報告されており¹，その基礎にある障害は，免疫学的機序によると考えられ，それらが他の免疫学的異常を起こす可能性がある。しかし，Lower ら²はサルコイドーシス75例における貧血を検討し，21例（28%）に貧血を認めたとしているが，その内に溶血性貧血は含まれておらず，貧血の原因としては bone marrow suppression, pulmonary sequestration, hypersplenism が考えられるとしている。一方，Schneider ら³は，サルコイドーシスに合併した溶血性貧血の症例報告を行い，その文献的考察で，1966

表 1. 入院時検査所見

Peripheral Blood		Blood Chemistry		Blood Chemistry	
RBC	$142 \times 10^4/\mu\text{l}$	T-Bil	2.07mg/dl	ESR	170mm/h
Hb	5.5g/dl	I-Bil	1.4mg/dl	CRP	0.3mg/dl
Ht	17.5%	TTT	14.0K.U.		
MCV	$124\mu^3$	ZTT	28.3K.U.	Fe	$99\mu\text{g/dl}$
MCH	38.5pg	Alp	2.6KAU	Ferritin	290ng/ml
MCHC	31.3%	GOT	30IU/l	TIBC	$174\mu\text{g/dl}$
Ret	17.2%	GPT	6IU/l	UIBC	$107\mu\text{g/dl}$
Plt	$25.3 \times 10^4/\mu\text{l}$	LDH	1305IU/l		
WBC	$5300/\mu\text{l}$	Cho-E	0.444ph	Haptoglobin	
Meta	2%				<10mg/dl
Stab	36	Na	140mEq/l		
Seg	28	K	4.3mEq/l	D-Coombs'test(+)	
Eo	1	Cl	109mEq/l	I-Coombs'test(+)	
Ba	0	BUN	10.8mg/dl		
Mo	11	Cr	0.79mg/dl	PAIgG	$222.3\text{ng}/10^7$
Ly	22	UA	5.8mg/dl		cells

Bone Marrow

NCC $51.8 \times 10^4/\mu\text{l}$, Meg $156/\mu\text{l}$, M/E ratio 1.0

Marked erythroid hyperplasia

Granuloma (—)

Abdominal Echogram : moderate splenomegaly

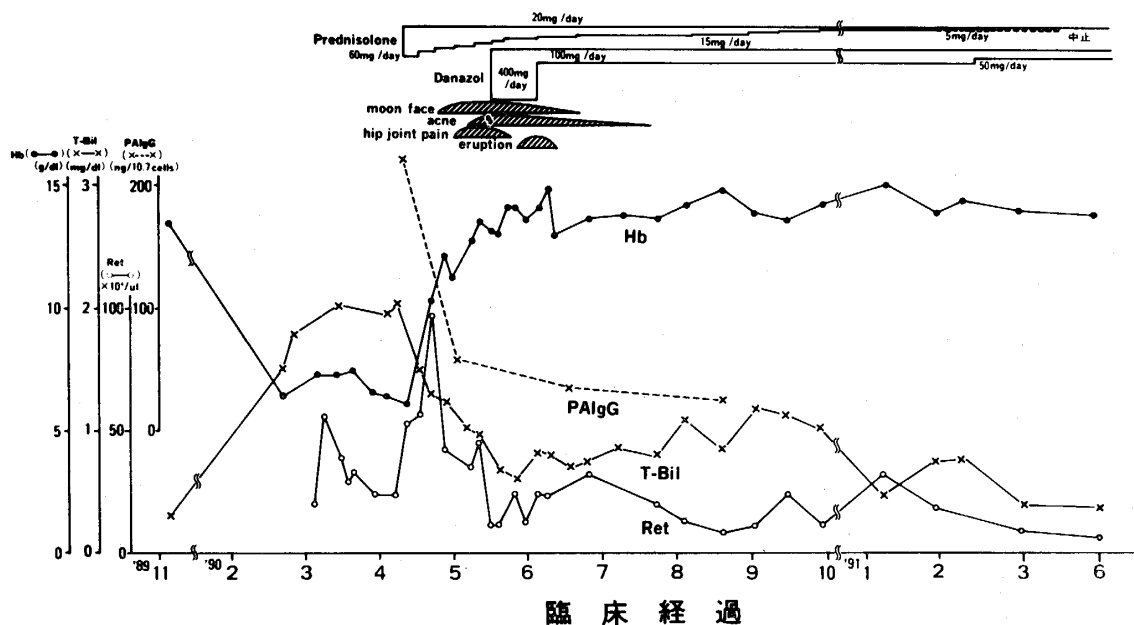


圖 3. 臨床經過

年から1982年までに15例存在し、その内クームス試験陽性例はわずか8例であったとしており、また Sordillo⁴も、18例という少数の同合併例を報告している。これら従来の合併例で、骨髄中にサルコイド結節が証明されているのは1例だけで⁵、本症例のように結節陰性例がほとんどである。本例における AIHA 発症時期に

肺門リンパ節以外のリンパ節腫脹が消失していたこと、またサルコイドーシスによる他の臓器障害の進展がなかったこと、骨髄中にサルコイド結節が存在しなかったこと等は、AIHA がサルコイドーシスの病勢悪化により起こったとは考え難く、後者の基礎にある免疫学的異常が前者を引き起こしたと考えられ、その機序が今後この

ような貴重な症例の蓄積により解明されるのが望まれる。

AIHA の治療には、ス剤が第一選択剤として用いられているが、ス剤を減量しても溶血をコントロールできるのは25%以下の症例で、その他の症例では、ス剤抵抗性か、多量のス剤が必要とされる。ス剤に反応せず難治性の場合には、他の免疫抑制剤が用いられたり、摘脾が施行される⁶。しかし、ス剤が有効であっても、完全に離脱できる例は少なく、長期投与による副作用が問題となる。本症例においても、上述したような副作用が投与初期より認められ、大量投与を維持することが困難と考えられ、減量せざるをえなかった。Ahn ら⁷は AIHA 15 例に対するダナゾール療法につき検討を加え、12例につきス剤からの離脱、または減量に有効であったとしている。その後篠原ら⁸が同様の有効性を報告している。著者らはそれらの報告にもとづき、本例で検討したところ、副作用のでない極少量のス剤と少量のダナゾールの併用により溶血をコントロールし、最終的にはス剤の中止に成功した。

ダナゾールは特発性血小板減少症 (ITP) に対して、Ahn ら⁹が初めて使用し、その有効性について検討されているが、著者ら¹⁰も ITP に対し、少量ダナゾール療法が有効であることを認めており、AIHA, ITP を起こしている免疫学的機序に作用していると考えられる。その作用機序として ITP では、免疫グロブリンの産生抑制⁷、単球、マクロファージの Fc レセプターと抗体との結合阻止¹¹、などが考えられているがいまだ定説はない。また、AIHA では、Ahn ら¹²がダナゾール療法後の赤血球結合 IgG 抗体と補体 (C 3c) の減少を認め、これらはダナゾールが、免疫機序による赤血球膜の破壊からの保護作用、さらに、補体の活性化と細胞膜への結合を阻止する作用を有しているとしている。その機序についてはいまだ十分に解明されたとはいえないが、ス剤投与に十分反応が見られない症例、あるいは本症例の様に副作用のため減量を余儀なくされるような症例では、ダナゾールを併用する価値があると考えられ、今後多くの追試が期待される。

SUMMARY

A 38 year old male was admitted to our hospital in 1985 because of bilateral hilar, neck and inguinal lymphadenopathy. A diagnosis of sarcoidosis was made on the examination of lymph node and liver biopsy. He had been followed without any therapy and was suddenly suffered from fever and anemia in April, 1990. On admission, laboratory findings were as follows; RBC $142 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb

5.5g/dl, retic. 17.2%, Plt $25.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, WBC $5300/\mu\text{l}$, Bilirubin 2.07mg/dl, LDH 1305IU/l, Haptoglobin $<10\text{mg/dl}$, Coombs' test (+). Bone marrow examination disclosed marked erythroid hyperplasia. A diagnosis of autoimmune hemolytic anemia was made and he was initially treated with prednisolone (60mg/day). Anemia improved in the beginning, but the side actions of this drug, such as moon face, acne vulgaris and aseptic necrosis of the femoral head etc., appeared gradually. In order to avoid the recurrence of hemolysis and to minimize above side effects, the dose of prednisolone was reduced and 400mg/day of danazol was added at the same time. Although the doses of both drugs were reduced gradually and eventually the patient was treated with only 50mg/day of danazol without prednisolone in March, 1991, RBC and Hb remained within normal range.

Although the occurrence of autoimmune hemolytic anemia in patients with sarcoidosis is rare, the basic immunological defects may be the cause of both diseases. Danazol is valuable in the treatment of autoimmune hemolytic anemia in which glucocorticoid seems to be necessary for long term management.

文 献

- 1) James DG and Williams WJ: Immunology of Sarcoidosis. *Am J Med* 72: 5-8, 1982.
- 2) Lower EE, Smith JT, Martelo OJ and Baughman RP: The anemia of sarcoidosis. In: Sarcoidosis, James DG ed., pp. 51-55. Bongraf Italiana srl, Italy, 1988.
- 3) Schneider RM, Worsley A, Lichtman S and Meyer RJ: Sarcoidosis with immune hemolytic anemia and thrombocytopenia: Humoral aberrations responding to steroids or splenectomy. *Mt Sinai J Med* 49: 115-120, 1982.
- 4) Sordillo PP and Briggs DK: Hemolytic anemia in patient with sarcoidosis. *NY State J Med* 82: 362-364, 1982.
- 5) Desablens B, Pruna A, Gontier MF and Messerschmitt J: Autoimmune haemolytic anaemia associated with bone marrow sarcoidosis. *Acta haematol (Basel)* 71: 204-206, 1984.
- 6) Gibson J: Autoimmune hemolytic anemia: Current concepts. *Aust NZ J Med* 18: 625-637, 1988.
- 7) Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R, Ayub J and Pall LM: Danazol therapy for autoimmune hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 102: 298-301, 1985.
- 8) 篠原健次, 岡藤浩一郎, 綾目秀夫, 上田尚紀:

ダナゾール投与が奏効した特発性自己免疫性溶血性貧血. 臨床血液 31: 256-257, 1990.

- 9) Ahn YS, Harrington WJ, Simon SR, Mylvaganam R, Pall LM and So AG: Danazol for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 308: 1396-1399, 1983.
- 10) Kondo H, Iseki T, Goto S, Takaso T, Ohto M and Okuda K: Danazol therapy in immune thrombocytopenic purpura —the efficacy of low-medium dose therapy—. Int J Hema-

tol (in press)

- 11) Schreiber AD, Chien P, Tomaski A and Cines DB: Effect of danazol in immune thrombocytopenic purpura. N Eng J Med 316: 503-508, 1987.
- 12) Ahn YS, Fernandez LF, Kim CI, Mylvaganam R, Temple JD, Cayer ML and Harrington WJ: Danazol therapy renders red cells resistant to osmotic lysis. FASEB J 3: 157-162, 1989.

高機能で応える、 これからのデフィブリレータ

「緊急時にスピーディに対応できる除細動器が欲しい!」

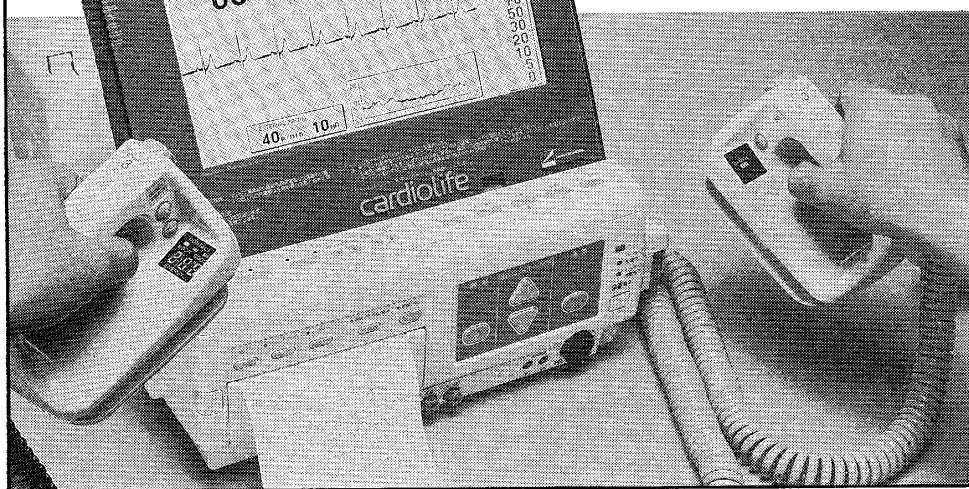
「一刻も早く除細動効果を確認したい!」

「除細動前後の全経過を記録したい!」

TEC-8000シリーズは
こんな声から生まれました。

ポータブルデフィブリレータ TEC-8250・8251 TEC-8000シリーズ

- パドル側で除細動の全操作が可能に
- 通電後の心電図を素早く確認
- 多機能の大型レコーダ(紙幅110mm)を搭載。
- 経皮ペーシングを標準装備(TEC-8251)
- どこでも使える交直両用タイプ
- バックライト付LCDで心電図を見やすく表示
- 心電図を無線で監視(オプション)



エレクトロニクスで病魔に挑戦する



日本光電

日本光電東関東株式会社

〒260 千葉市神明町20番地2 朝日ビル

☎0472(46)4546

詳しい資料を用意しております。
当社までお気軽にご請求下さい。