トピックス

Ⅲ. 診断と治療

2. 自己免疫性溶血性貧血

亀崎 豊実

要 旨

自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の診断は、貧血と黄疸があり直接クームス試験が陽性であると比較的容易であり、ステロイド治療への反応性も良好である。クームス陰性AIHAや低力価寒冷凝集素症、発作性寒冷ヘモグロビン尿症などの非典型的な特殊な病型では診断に苦慮することが多いため、臨床病態やクームス試験結果の解釈に注意を要する。ステロイド不応性や不耐性の症例への対応では、近年、抗体療法が注目されている。

〔日内会誌 103 : 1599~1608, 2014〕

Key words AIHA, 診断, 治療

はじめに

自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia : AIHA) は比較的稀な疾患であるが、貧血と黄疸の症例をみた場合に念頭に置くべき疾患である。溶血を示す検査に加えて、直接クームス試験が陽性であると診断は容易であり、第一選択薬の副腎皮質ステロイドの有効性も知られている。診療で苦慮する場面としては、ステロイド無効例・不耐例での次の治療法の選択や、直接クームス試験が陰性で他の溶血性貧血が否定的な場合の次の検査法の選択ではないだろうか。本稿では、AIHA診療の一般的な流れを記載した後に、特殊病型について述べる。また、近年提唱されている治療法についても概説する。

1. 概念・病型・頻度¹⁾

AIHAは、自己の赤血球に反応する抗体により赤血球の破壊 (溶血) が亢進して生じる貧血である。体温付近で最大活性を示す温式自己抗体 (IgG) による温式AIHAと 4℃ で最大活性を示す冷式自己抗体による冷式AIHAに大別される。さらに冷式AIHAは、寒冷凝集素 (IgM) による寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease : CAD) と二相性溶血素 (Donath-Landsteiner抗体, IgG) による発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (paroxysmal cold hemoglobinuria : PCH) に分けられる。膠原病やリンパ腫などの基礎疾患ないし随伴疾患の有無により続発性と特発性に区分される。

AIHAの推定患者数は100万対3~10人であり、

自治医科大学地域医療学センター

Recent Progress of Diagnosis and Treatment for Immune-mediated Hematological Diseases. Topics : III. Diagnosis and Treatment ; 2. Autoimmune hemolytic anemia.

Toyomi Kamesaki : Center for Community Medicine, Jichi Medical University, Japan.

トピックス

図 1. 自己免疫性溶血性貧血の溶血機序

年間発症率は 100 万対 1～5 人とされる。平成 10 (1998) 年度の疫学調査では、推計受療患者数は溶血性貧血全体では 2,600 人であり、AIHA は 1,500 人 (温式 AIHA 90%, CAD 8%, PCH 2%) であった。温式 AIHA の特発性/続発性はほぼ同数である。特発性温式 AIHA は、小児期に 1 つのピークがみられ、若年層 (10～30 歳で女性が優位) と老年層 (70 歳代がピークで性差はない) に二峰性の分布がみられる。CAD のうち慢性特発性は 40 歳以後にほぼ限られ男性に目立つが、続発性は小児ないし若年成人に多い。PCH は、現在そのほとんどは小児期に限ってみられる。

2. 溶血機序 (図 1)

温式 AIHA の自己抗体は原則として IgG クラスであり、多クローン性を示す。IgG 抗体を結合した赤血球は貪食細胞 (主に脾臓のマクロファージ) の IgG Fc レセプターによって識別され、貪食を受ける (血管外溶血)。貪食細胞の IgG レセプターは IgG1 と IgG3 に対するもので、IgG2, IgG4 には結合しない。IgG の補体活性化能は IgG3 が最も強く、次いで IgG1 で、IgG2 はわずか、IgG4 はこれを欠く。貪食細胞は補体成分 C3b に対するレセプターももつため、赤血球表面で補体が活性化されて C3b が沈着すると、IgG と協調して貪食が著しく促進される。温式 AIHA の主要な自己

表 1. 溶血性貧血の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班（平成 16 年度改訂）

1. 臨床所見として、通常、貧血と黄疸を認め、しばしば脾腫を触知する。ヘモグロビン尿や胆石を伴うことがある。
2. 以下の検査所見がみられる。
 - 1) ヘモグロビン濃度低下
 - 2) 網赤血球増加
 - 3) 血清間接ビリルビン値上昇
 - 4) 尿中・便中ウロビリニン体増加
 - 5) 血清ハプトグロビン値低下
 - 6) 骨髓赤芽球増加
3. 貧血と黄疸を伴うが、溶血を主因としない他の疾患（巨赤芽球性貧血、骨髓異形成症候群、赤白血病、congenital dyserythropoietic anemia、肝胆道疾患、体質性黄疸など）を除外する。
4. 1., 2.によって溶血性貧血を疑い、3.によって他疾患を除外し、診断の確実性を増す。しかし、溶血性貧血の診断だけでは不十分であり、特異性の高い検査によって病型を確定する。

抗原は、Rhポリペプチド、バンド 3 蛋白、グライコフォリン A であり、とくに Rh ポリペプチドとの関係が深い。Rh ペプチド断片に反応する活性化ヘルパー T 細胞や制御性 T 細胞、Th17 細胞の存在が確認されており、抗原特異的な発症機序の解明や治療法の開発が期待される²⁾。

CAD では、寒冷暴露により寒冷凝集素（IgM クラス）が赤血球の糖鎖抗原（I 血液型）に結合すると、赤血球が凝集し、血流が障害されて、レイノー現象や四肢末端の痛み・変色をきたす。多数の IgM 分子が赤血球に結合して強度の補体活性化を引き起こすと急激な血管内溶血が生じ、肉眼的ヘモグロビン尿を来す。赤血球膜に結合する IgM が少量の場合には、赤血球に結合した補体成分 C3b を介し、肝臓の Kupffer 細胞により貪食される（血管外溶血）。

PCH では、Donath-Landsteiner（DL）抗体（IgG）が寒冷下で赤血球糖鎖抗原（主に P 血液型）と結合し、補体第 1 成分を赤血球膜上に誘導し、躯幹部で加温されると補体の古典経路が活性化され溶血をきたす（血管内溶血）。

3. 診 断

厚労省特発性造血障害調査研究班により「溶

血性貧血の診断基準¹⁾が作成されている。診断の流れとして、まず溶血性貧血としての一般の基準を満たすことを確認し（表 1）、次いで疾患特異的な検査によって病型を確定する（表 2）。

4. 溶血性貧血共通の臨床症状・検査所見

溶血に共通する症状は、貧血と黄疸が通常認められ、しばしば脾腫を触知する。慢性の経過ではビリルビンの排泄増加による胆石を伴うこともある。特に若年者の胆石症では溶血の存在を考慮する。血管内溶血では、発熱、悪寒、頻脈、背部痛などを伴う。血管外溶血であっても、急激発症（溶血クリーゼ）では、発熱、全身衰弱、心不全、呼吸困難、意識障害を伴うことがある。

溶血に共通する検査としては、赤血球が壊れることによって直接生じるものと溶血を代償するための生体反応として赤血球産生亢進によるものがある。赤血球崩壊により直接影響を受ける検査所見としては、ヘモグロビン濃度低下、血清間接ビリルビン上昇、LDH（I, II 優位）上昇、尿中・便中ウロビリニン体増加、血清ハプトグロビン低下が認められる。特にハプトグロビンは鋭敏な溶血マーカーであり、血管外溶血や

トピックス

表 2. 自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) の診断基準

厚生労働省 特発性造血障害に関する調査研究班 (平成 22 年度一部改訂)

1. 溶血性貧血の診断基準を満たす。
2. 広範囲抗血清による直接Coombs試験が陽性である。
3. 同種免疫性溶血性貧血 (不適合輸血, 新生児溶血性疾患) および薬剤起因性免疫性溶血性貧血を除外する。
4. 1. ~ 3. によって診断するが, さらに抗赤血球自己抗体の反応至適温度によって, 温式 (37℃) の 1) と, 冷式 (4℃) の 2) および 3) に区分する。
 - 1) 温式自己免疫性溶血性貧血
臨床像は症例差が大きい。特異抗血清による直接クームス試験でIgGのみ, またはIgGと補体成分が検出されるのが原則であるが, 抗補体または広範囲抗血清でのみ陽性のこともある。診断は 2), 3) の除外によってもよい。
 - 2) 寒冷凝集素症
血清中に寒冷凝集素価の上昇があり, 寒冷曝露による溶血の悪化や慢性溶血がみられる。直接クームス試験では補体成分が検出される。
 - 3) 発作性寒冷ヘモグロビン尿症
ヘモグロビン尿を特徴とし, 血清中に二相性溶血素 (Donath-Landsteiner抗体) が検出される。
5. 以下によって経過分類と病因分類を行う。
 - 急性: 推定発病または診断から 6 か月までに治癒する。
 - 慢性: 推定発病または診断から 6 か月以上遷延する。

特発性: 基礎疾患を認めない。

続発性: 先行または随伴する基礎疾患を認める。

6. 参考

- 1) 診断には赤血球の形態所見 (球状赤血球, 赤血球凝集など) も参考になる。
- 2) 温式AIHAでは, 常用法による直接クームス試験が陰性のことがある (クームス陰性AIHA)。この場合, 患者赤血球結合IgGの定量が診断に有用である。
- 3) 特発性温式AIHAに特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) が合併することがある (Evans症候群)。また, 寒冷凝集素価の上昇を伴う混合型もみられる。
- 4) 寒冷凝集素症での溶血は寒冷凝集素価と平行するとは限らず, 低力価でも溶血症状を示すことがある (低力価寒冷凝集素症)。
- 5) 自己抗体の性状の判定には抗体遊出法などを行う。
- 6) 基礎疾患には自己免疫疾患, リウマチ性疾患, リンパ増殖性疾患, 免疫不全症, 腫瘍, 感染症 (マイコプラズマ, ウイルス) などが含まれる。特発性で経過中にこれらの疾患が顕性化することがある。
- 7) 薬剤起因性免疫性溶血性貧血でも広スベクトル抗血清による直接クームス試験が陽性となるので留意する。診断には臨床経過, 薬剤中止の影響, 薬剤特異性抗体の検出などが参考になる。

無効造血の場合でも低値を示す。LDHとハプトグロビンの組み合わせにより 90% 程度の感度・特異度で溶血性貧血を診断できる。血管内溶血では, 血漿や尿の遠心上清に遊離ヘモグロビンが検出され, 尿沈渣の鉄染色でヘモジデリンが溶血後 1 週間程度で認められる。血管外溶血では, 通常脾腫が認められ, 間接ビリルビンの上昇が顕著で, LDHは血管内溶血ほど高値を示さないことが多い。溶血に対する代償性赤血球産生亢進によるものとしては, 網赤血球増加, 骨

髄赤芽球増加がみられる。溶血初期の造血反応の遅れやパルボウイルス感染や化学療法による造血抑制, 鉄欠乏性貧血や慢性炎症性貧血, 腎性貧血が併存する場合でも赤血球造血亢進が抑制されることがある。

5. 温式AIHAの臨床像

臨床像は多様性に富む。発症の仕方も急激から潜行性まで幅広い。とくに急激発症では発熱,

全身衰弱，心不全，呼吸困難，意識障害を伴うことがあり，ヘモグロビン尿や乏尿も来しうる。受診時の貧血は高度が多く，症状の強さには貧血の進行速度，心肺機能，基礎疾患などが関連する。黄疸もほぼ必発だが，肉眼的には比較的目的立たない。

6. CADの臨床像

臨床症状は溶血と末梢循環障害によるものからなる。感染に続発するCADは，比較的急激に発症し，ヘモグロビン尿を伴い貧血も高度となることが多い。マイコプラズマ感染では，発症から2～3週後の肺炎の回復期に溶血症状をきたし，溶血は2～3週で自己限定的に消退する。特発性慢性CADの発症は潜行性が多く，慢性溶血が持続するが，寒冷暴露による溶血発作を認めることもある。循環障害の症状として，四肢末端・鼻尖・耳介のチアノーゼ，感覚異常，Raynaud現象などがみられる。これらは皮膚微小血管内でのスラッジングによる。皮膚の網状皮斑を認めるが，下腿潰瘍はまれである。脾腫はあっても軽度である。

7. PCHの臨床像

現在ではわずかに小児の感染後性と成人の特発性病型が残っている。急性ウイルス感染後の小児PCHは5歳以下に多く，男児に優位で，季節性，集簇性を認めることがある。発症が急激で溶血は激しく，腹痛，四肢痛，悪寒戦慄，ショック状態や心不全をきたし，ヘモグロビン尿に伴って急性腎不全をきたすこともある。小児期の感染後性病型には，発作性・反復性がなく，寒冷暴露との関連も希薄で，ヘモグロビン尿も必発といえない。成人の慢性特発性病型はきわめてまれで，気温の変動とともに消長する血管内溶血が長期間にわたってみられる。

8. AIHAの特殊病型

1) Evans症候群

温式AIHAに特発性血小板減少性紫斑病(ITP)を合併し，特発性AIHAの10～20%程度を占める。他の免疫疾患(systemic lupus erythematosus, common variable immune deficiency, autoimmune lymphoproliferative syndrome(ALPS)など)の合併にも注意する。

2) クームス陰性AIHA^{3,4)}

温式AIHAの1割程度でクームス試験が陰性を示し，9割以上が『クームス試験感度以下の赤血球結合IgG抗体』が原因であり，RIA法等の高感度法で結合抗体量を定量すると正常範囲を上回る値が得られることが多い。その他の原因としては，『IgAやIgM型の自己抗体』や『低親和性自己抗体』が知られている⁵⁾。

健常人の赤血球上には平均 33 ± 13 (SD) 個のIgG分子が存在しており，試験管法によるクームス試験が陽性となるには赤血球1個あたり200～250分子以上のIgGが必要である。正常とクームス試験陽性の間に存在するギャップに『クームス試験感度以下の赤血球結合IgG抗体』が原因のクームス陰性AIHAが存在する。ステロイド治療前に赤血球結合IgG定量検査を行い，79 IgG分子/赤血球以上であるとクームス陰性AIHAの可能性が高い。

臨床的に温式AIHAと診断されたクームス陽性AIHA 62例とクームス陰性AIHA 154例の比較では，Evans症候群の合併(約3割)や特発性の比率(約6割)など病型や平均年齢，男女比に有意差はなかったが，貧血と溶血の程度はクームス陰性AIHAで有意に軽度であった。副腎皮質ステロイド治療に対する反応性は共に9割程度であり，1年後の生存率も共に80～90%で，有意差は認めなかった。ステロイド治療後4週間以内の寛解率にも有意差は認めなかったが，クー

トピックス

ムス陰性AIHAの方がやや良好であった。ステロイド維持量の15mg以下への減量については、クームス陰性AIHAにおいて有意に達成率が高かった。

3) 混合式AIHA

混合式AIHAの頻度や治療反応性は報告者によって異なる。Shulmanらの報告では、AIHA 144 例中 12 例 (8.3%) で、半数が特発性、年齢は幅広く、ステロイドに高い感受性を示した。Kajiiらは、AIHA 67 例中 3 例 (4.5%) で、全例 60 歳以上でステロイド反応性に乏しく予後不良と報告している。37℃ で洗浄した赤血球での直接クームス試験が陽性であり、寒冷凝集素価が 30℃ 以上でも検出される場合のみを診断基準として厳密に適応すると 0.1% 以下の頻度であったとの報告もある。温式IgG抗体と寒冷凝集素の溶血への関与の程度により、様々な病態を示している可能性がある。

4) 低力価寒冷凝集素症 (Low titer CAD)

寒冷凝集素価の上昇が軽度(<1,000 倍)であったり正常範囲内であっても、寒冷曝露に伴う溶血が疑われる場合は、アルブミン法による反応温度域の検討を行うと、凝集素価の上昇や 30℃ 以上での凝集が認められることがある。CAD の 14% 程度で認められ、ステロイド治療が有効な症例が報告されている。

寒冷凝集素が 30℃ 以上でも凝集活性がある場合には、温度作動域が拡大しており病的意義があるとされる。温度作動域は、37℃、30℃、室温 (20℃)、4℃ での凝集素価を生食法で測定する。アルブミン法では、生食の代わりに 22% アルブミン液を用いて血清と赤血球の希釈を行う。

5) PCH

DL試験は現在外注で依頼できる検査機関がないことから、自前の検査室で行う必要がある。患者血液で行う直接DL試験*と患者血清中のDL抗体を証明する間接DL試験がある。間接試験でPNH血球や酵素処理血球を用いると感度が高く

なる。なお、寒冷凝集素症の 15% にDL試験偽陽性がみられるが、DL抗体は 20 度以下で赤血球と反応するため、DL試験で 0℃ の代わりに 25℃ に静置した検体を 37℃ に置いて溶血が認められれば、寒冷凝集素症である可能性が高くなる。また、PCHでは、末梢血像で好中球への赤血球の接着像や貪食像が目立ち、寒冷凝集素症ではあまりみられない⁶⁾。

9. 治療法

1) 標準的な特発性温式AIHAの治療法(図2)^{1,7)}

特発性の温式AIHAの従来からの標準的治療では、ステロイド、摘脾、免疫抑制薬が三本柱であり、ステロイドが第一選択である。

初期治療(寛解導入療法)として、ステロイド使用に対する重大な禁忌条件がなければ、プレドニゾン換算で 1.0 mg/kgの大量(標準量)を連日経口投与すると、3 週までに多くは血液学的寛解状態(Hb>10 g/dl)に達する。高齢者や随伴疾患があるときは減量投与(プレドニゾン 0.5 mg/kg相当量)が推奨されている。急激発症の重症例には標準量以上のステロイド(特にメチルプレドニゾンやデキサメサゾン)の大量使用も行われている。3 週以内に反応のない場合は 2 次治療が考慮される。

寛解が得られた場合は、ステロイドの減量を慎重におこなう。はじめの 1 カ月で初期量の約半量(中等量 0.5 mg/kg/日)とし、その後はヘモグロビンや網赤血球などの値をみながら 2 週に 5 mgのペースで減量し、15~10 mg/日の初期維持量に入る。減量期に約 5% で悪化をみるが、その際はいったん中等量(0.5 mg/kg/日)まで増量する。その後は、さらにゆっくりと減量し、

*直接DL試験：患者血液(抗凝固剤未添加) 5 mlを 2 本採血し、それぞれ 0℃、37℃ に 30 分静置後、2 本とも 37℃ に 30 分静置し、5 分遠心し、冷却分のみ溶血が認められれば陽性とする。

図 2. 標準的な特発性温式AIHAの治療法

文献 1, 7 から引用して改変

平均 5 mg/日程度 (10 mg 隔日投与でも可) の最少維持量とする。この期間に 10～12% で悪化や合併症の出現をみる。その後、直接クームス試験が陰性化し数カ月以上安定している場合や 5 mg/日以下の投与で年余にわたって安定を続ける場合いったん中止を考慮する。3～4 年間の維持療法中に約 10% で悪化がみられ、ときに複数回これを反復する。増悪時は早めに中等量まで増量し、寛解を得たあと、再度減量する。特発性温式 AIHA の 80～90% がステロイド単独で管理が可能とされている。15 mg/日以上維持量が必要な場合 (15～20%) や副作用・合併症があるとき、悪化を繰り返すときは、2 次治療を考える。

ステロイド投与初期からのビスホスホネート製剤やビタミン D、葉酸の投与が推奨されている。また、薬物治療が効果を発揮するまでの救命的な輸血は機を失することなく行う必要があり、生命維持に必要なヘモグロビン濃度 (50 歳以上

では 6 g/dl 以上) の維持を目標とする。

2) 再発・難治例に対する治療 (図 2)^{1, 7)}

ステロイドによる初期治療に不応な場合は、まず悪性腫瘍などからの続発性 AIHA の可能性を検索する。基礎疾患が認められない場合は、特発性温式 AIHA として複数の治療法が考慮されるが、優先順位や適応条件についての明確な基準はなく、患者の個別の状況により選択されるが、いずれの治療法も AIHA への保健適応はない。唯一、脾摘と rituximab については、短期の有効性が実証されており、脾摘が標準的な 2 次治療として推奨されている。

(1) 脾摘

脾は感作赤血球を処理する主要な場であり、自己抗体産生臓器である。わが国では特発性 AIHA の約 15% (欧米では 25～57%) で摘脾が行われており、短期の有効性は約 60% と高い。また、治療効果が数年間持続するとの報告や脾摘後に再発した場合のステロイドの維持量が減

トピックス

量できるとの報告もある。腹腔鏡下での脾摘の死亡率は0.5%と比較的安全かつ容易に行うことができる。脾摘後は感染症のリスクは増えるが、死亡率の上昇は認められていない。術前のワクチン接種や発熱時の抗菌薬の使用が重症感染症予防に有効とされている。脾摘の有効性の予測因子は明らかになっていないが、ステロイド投与が不要となる症例や、20%程度に治癒症例もみられることから、ステロイド不応性AIHAの2次治療として推奨されている。脾摘治療に不応例や再発例では、ステロイドによる再治療やrituximab治療が推奨されている。

(2) Rituximab

ステロイド不応性温式AIHAに対する半世紀ぶりの新たな治療法として注目されている。短期の有効性について多くの報告はあるが、保険適応はまだない。標準的治療としては375 mg/m²を1週間おきに4回投与する。80%の有効率が報告されている。安全性に関しても大きな問題はないが、2例の進行性多巣性白質脳症(PML)の発症が報告されている。脾摘が困難な場合(重度の肥満や血栓症の合併など)や手術を拒否された場合の選択肢と考えられているが、症例の蓄積が少なく、現状では長期の有効性が確認されていない。また、1~3年ごとに投与を繰り返す必要があり、PMLなどの感染症リスクの増大やrituximabへの耐性化が危惧される。無治療のB型肝炎患者には慎重投与とされている。Rituximab治療に不応もしくは再発時には、脾摘やrituximab再投与が推奨されている。

最近、低用量のrituximabによる特発性AIHAの初期治療と2次治療に関する前向き研究が報告された^{8,9)}。18例の特発性温式AIHA患者(初発8例、ステロイド治療後再発10例)に対して、低用量(100 mg, 4週毎投与)のrituximabに短期間のステロイド投与を併用したところ、6カ月後94%、12カ月、24カ月、36カ月後に100%の有効率が認められ、無再発生存率は1年まで

は89%、24カ月、36カ月まで76%と推測された。治療開始までの期間が長いほど再発のリスクは高かった。ステロイドの全投与量は半減され、副作用や感染症の合併は認められなかった。再発時の再投与は有効であった。

(3) 免疫抑制薬

ステロイドに次ぐ薬物療法の2次選択として、シクロホスファミドやアザチオプリンなどの細胞障害性免疫抑制薬が用いられる。主な作用は抗体産生抑制とされ、高齢者などで摘脾が困難であったり、摘脾の効果が不十分であったり、摘脾後の再燃例も適応となる。有効率は35~40%で、ステロイド薬の減量効果が主である。免疫抑制・催奇形性・発癌性・不妊症など副作用に注意が必要である。

(4) 温式AIHAの臨床経過

小児例では、概して急性一過性の経過をとり、多くは3カ月までに自己限定的に終息する。しばしばヘモグロビン尿を呈する。年長児~思春期では成人に類似して慢性経過をとる例が増加する。急性型の70%は補体型のクームス陽性で副腎皮質ステロイド薬によく反応するが、慢性型では85%がIgG+補体で副腎皮質ステロイド薬への反応性は一定しない。摘脾も有効性が高い。死亡率は10%程度で慢性型が多い。先行感染を持つものが半数ある。

成人例では、特発性温式AIHAの多くが慢性経過をとり、しばしば悪化や再燃がみられ反復する。10~20年までに病像移行が約30%にみられ、半数以上がSLEであり、悪性リンパ腫を2割弱に認められた。特発性の発症/診断から5年後の生存率は約80%で、続発性では3年までに約50%の死亡が認められた。特発性では高齢者の予後が相対的に不良であり、続発性では基礎疾患が主要な予後因子となる。

10. 寒冷凝集素症の治療

冷式AIHAの治療管理では保温がもっとも基本となる。室温・着衣・寝具などに十分な注意を払い身体部分の露出や冷却を避け、輸血や輸液の際の温度管理も必要となる。CADに対する副腎皮質ステロイド薬の有効性は温式AIHAに比べてはるかに劣るが、激しい溶血の時期には短期間使用して有効のことが多い。低力価寒冷凝集素症ではステロイド薬が温式AIHAと同様に有効であるとの報告がある。リンパ腫に伴うときは原疾患の化学療法が有効である。マイコプラズマ肺炎に伴うCADでは適切な抗菌薬を投与するが、溶血そのものに対する効果とは別であり、経過が自己限定的なので保存療法によって自然経過を待つのが原則である。輸血に関しては、貧血が高度であれば止むを得ないが、補体(C3d)を結合した患者赤血球が溶血に抵抗性となっているのに対し、輸注する赤血球はむしろ溶血しやすい点に留意する。摘脾は通常適応とはならない。

特発性慢性CADの治療として、近年、fludarabine経口投与を併用したrituximab治療により76%の有効率と21%の完全寛解が報告されている¹⁰⁾。前述のプレドニン併用の低用量rituximab治療では、温式AIHAよりも劣るが、1年後の有効率50%と報告されている⁹⁾。

CADの臨床経過：感染後では2～3週の経過で消退し再燃しない。リンパ増殖性疾患に続発するものは基礎疾患によって予後は異なる。慢性特発性CADの多くにB細胞性腫瘍(リンパ腫)が認められることから、特発性と思われる症例でも可能ならば骨髄穿刺、骨髄生検を施行してリンパ腫様B細胞増殖の有無を確認しておくのが望ましい。

11. PCHの治療

小児で急性発症するPCHは寒冷暴露との関連が明らかでないが、保温の必要性は同様である。急性溶血期を十分な支持療法で切り抜ける。溶血の抑制に副腎皮質ステロイド薬が用いられ、有効性は高いとされる。摘脾について十分な成績はないが、積極的な考慮を要する状況も少ない。貧血の進行が急速なら赤血球輸血も必要となるが、DL抗体はP特異性を示すことが多く、供血者赤血球は大多数がP抗原陽性なので溶血の悪化を招くおそれもある。急性腎不全では血液透析も必要性となる。

PCHの臨床経過：小児の感染後性のPCHは発症から数日ないし数週で消退する。強い溶血による障害や腎不全を克服すれば一般に予後は良好であり、慢性化や再燃をみることはない。梅毒に伴う場合の多くは駆梅療法によって溶血の軽減や消退をみる。

おわりに

溶血性貧血と診断されAIHAが疑われる場合は、特殊病型に留意してクームス試験結果を解釈することが必要である。診断のための追加検査については、検査担当者と緊密に連携をとることが望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 梶井英治, 他：自己免疫性溶血性貧血診療の参照ガイド(平成22年度改訂版). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業 特発性造血障害に関する研究班, 2011, 141-176. <http://zoketsushogaihan.com/file/AIHA.pdf>
- 2) Hall AM, et al: Production of the effector cytokine interleukin-17, rather than interferon- γ , is more strongly associated with autoimmune hemolytic anemia. Haema-

トピックス

- ologica 97 : 1494–1500, 2012.
- 3) Kamesaki T, et al : Cut-off value of red-blood-cell-bound IgG for the diagnosis of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 84 : 98–101, 2009.
 - 4) Kamesaki T, et al : Characterization of direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemia : a study of 154 cases. *Am J Hematol* 88 : 93–96, 2013.
 - 5) Kamesaki T, Kajii E : Prevalence of Coombs-negative autoimmune hemolytic anemia associated RBC-bound IgM and IgA. *臨床血液* 54 : 1241, 2013.
 - 6) Petz LD, Garratty G : Petz LD, Garratty G, eds. *Immune Hemolytic Anemias*, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004.
 - 7) Lechner K, Jäger U : How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood* 116 : 1831–1838, 2010.
 - 8) Barcellini W, et al : Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia : clinical efficacy and biologic studies. *Blood* 119 : 3691–3697, 2012.
 - 9) Barcellini W, et al : Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. *Eur J Haematol* 91 : 546–551, 2013.
 - 10) Berentsen S, et al : High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 116 : 3180–3184, 2010.
-