症例報告

寒冷凝集素症の先行により診断が遅れた
温式 AIHA 合併 SLE の一例金丸 峯雄¹⁾ 河村 千春¹⁾ 遅塚 明貴¹⁾
小島 理絵¹⁾ 野崎 高正²⁾¹⁾ 明理会中央総合病院血液内科²⁾ 日本大学医学部血液膠原病内科Systemic Lupus Erythematosus with Warm-Type Auto Immune Hemolytic Anemia Preceded
by Cold Agglutinin DiseaseMineo KANEMARU¹⁾, Chiharu KAWAMURA¹⁾, Aki CHIZUKA¹⁾,
Rie KOJIMA¹⁾ and Takamasa NOZAKI²⁾¹⁾ Department of Hematology, Meirikai General Central Hospital²⁾ Department of Hematology and Immunology, Nihon University School of Medicine

We report a case of warm-type autoimmune hemolytic anemia (AIHA) associated with systemic lupus erythematosus (SLE), wherein the patient was suspected to have AIHA caused by cold agglutinin disease (CAD) at the first visit. The patient was eventually diagnosed with warm-type AIHA and her condition improved following treatment.

The patient was a 66-year-old woman who was admitted to another hospital for angina. After the angina improved, she was diagnosed with Coombs-positive hemolytic anemia and CAD with a cold agglutinin titer of 256x, in addition to breast cancer and duodenal cancer. Because no hematology specialist was available in the previous hospital, the patient was transferred to our hospital. The patient was diagnosed with AIHA caused by low-titer CAD and administered warm blood transfusion, which was ineffective.

Irregular antibodies were detected and irregular antibody-compatible blood was used for transfusion; however, the hemolysis reaction worsened and the result of a direct anti-globulin test indicated warm-type antibody AIHA. Thereafter, the patient tested positive for anti-cardiolipin antibodies in addition to anti-nuclear and anti-DNA antibodies and her lymphocyte count was less than 1,000/ μ l; therefore, the patient was diagnosed with SLE. Treatment with prednisolone 1 mg/kg improved the various symptoms including anemia. This case presents interesting findings regarding causative diseases of secondary hemolytic anemia.

Key words: cold agglutinin disease, auto immune hemolytic anemia, systemic lupus erythematosus

寒冷凝集素症, 自己免疫性溶血性貧血, 全身性エリテマトーデス

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2019; 78 (3): 151–156)

要旨 我々は初診時に自己免疫性溶血性貧血 (auto immune hemolytic anemia, AIHA) と寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease, CAD) を認め CAD による AIHA と考えるも、最終的に SLE に伴う温式 AIHA と診断、治療により改善を得た症例を経験した。

他院に狭心症で入院した 66 歳女性。狭心症改善後、乳癌、十二指腸癌に加えクモス陽性の溶血性貧血、寒冷凝集素価 256 倍の寒冷凝集素症も認められた。血液内科専門医不在のため当院に転院となった。低力価寒冷凝集素症による AIHA と診断し加温輸血を行ったが効果を認めず、不規則抗体が検出され不規則抗体適合血を輸

血するも溶血反応が悪化し、直接抗グロブリン試験結果より温式抗体 AIHA が疑われた。その後抗核抗体、抗 DNA 抗体に加え抗カルジオリピン抗体も陽性と判明、リンパ球数 1,000/ μ l 未満も認め SLE と診断した。プレドニゾン 1 mg/kg にて治療し貧血を含む各種症状は改善した。続発性溶血性貧血の原因疾患を考える上で示唆に富む症例と思われ報告する。

はじめに

自己免疫性溶血性貧血 (auto immune hemolytic anemia, AIHA) では溶血性貧血の要素を満たすことに加え、自

己抗体の関与が証明されることが診断に必要である。自己赤血球に対する抗体による赤血球の破壊亢進と赤血球造血亢進が証明されることが必須であり、広スペクトル抗血清（一般的に抗ヒト IgG 血清と抗ヒト補体モノクローナル抗体の混合）を用いた直接 クームス (Coombs) 試験陽性を示すことが必要である。細胞膜に免疫グロブリンが結合している赤血球は抗免疫グロブリン抗体を加えることで抗原抗体反応が起き凝集する。この凝集の有無でクームス陽性、陰性を判定し、次に狭スペクトル抗血清（抗 IgG, 抗 C3b, 抗 C3d）を使用し抗体を特定する。

抗体の反応する温度域が体温に近い温式と低温域の冷式に分け、温式抗体によるものを狭義の AIHA と呼ぶ。広義 AIHA では温式に加え、冷式 AIHA として寒冷凝集素症 (cold agglutinin disease, CAD) と発作性寒冷ヘモグロビン尿症 (paroxysmal cold hemoglobinuria, PCH) が知られている¹⁾。

AIHA の診断では、輸血や妊娠等による同種免疫性溶血性貧血や薬剤起因性免疫性溶血性貧血を否定する必要がある²⁾。1974 年度統計において広義 AIHA の年間発症率は人口 100 万対 1～5 人であり稀な病態である³⁾。臨床的に有意義な基礎疾患の有無で特発性と続発性に分けられ、続発性では感染症や癌、自己免疫疾患等が基礎疾患として認められる。

今回我々は初診時に CAD と診断するも赤血球輸血後に AIHA の悪化を認めた症例を経験した。冷式自己抗体と温式 AIHA を同時に認め最終的に全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) に合併した溶血性貧血と診断した。AIHA の原因疾患を考える上で非常に示唆に富む症例と考え報告する。

症 例

症例：66 歳、女性

主訴：全身倦怠感

既往歴：1986 年子宮筋腫で手術、1991 年左乳癌にて手術

家族歴：特記事項無し

輸血歴：あり

妊娠出産歴：なし

現病歴：2016 年 9 月、突然背部痛が出現し前医に緊急入院となった。不安定狭心症と診断されステント留置が行われた。全身検索にて右乳癌、十二指腸癌の合併が確認された。十二指腸癌は内視鏡手術で摘出され乳癌手術が予定された。同年 10 月貧血が見られ、乳癌手術前に輸血が考慮された。交差適合試験が行われたが複数のロットに凝集反応を認め不規則抗体の存在が疑われた。日本赤十字社で精査が行われ患者血清中の抗体は冷式自己抗体であり、同種抗体の共存は無いと判断された。その後、赤血球輸血が行われたが溶血性輸血副作用

(hemolytic transfusion reaction, HTR) は認めなかった。乳癌手術前に溶血性貧血の原因精査及び治療が必要と判断され、同年 11 月当院に紹介入院となった。

現症：体格中等度、栄養良、体温 36.9℃、血圧 146/88 mmHg

眼瞼結膜貧血様、眼球結膜黄染あり

呼吸音清明、心雑音無し 腹部平坦、軟、肝脾腫無し

下肢浮腫無し、表在リンパ節触知せず

神経学的所見異常なし、四肢末端チアノーゼ無し

入院時検査 (Table1)

白血球 7,300/μl、分画は好中球 76%、リンパ球 13.5% (実数 985.5 < 1,000/μl) とリンパ球数減少を認め、芽球は認めなかった。

血色素量 8.7 g/dl, MCV107 fl, 網状赤血球 7.4% と正球性貧血で網状赤血球増加を認めた。血小板数 39.8 万, PT-INR 0.99 と正常だが APTT は 49.8 sec (20–40 sec) とわずかに延長が見られた。生化学検査では総蛋白は正常範囲、総ビリルビン 1.7 mg/dl, 間接ビリルビン 1.2 mg/dl と微増し、LDH は 413 IU/L と増加を認めた。

尿所見では潜血は認めず、尿糖は認めたが沈査赤血球の増加も無かった。HbA1c 2.9%, ハプトグロビン 10 mg/dl 以下と溶血所見を認め、クームス検査は直接、間接共に陽性であった。

入院経過

冷式自己抗体があり低力価ながら寒冷凝集素価の増加も認めたため寒冷凝集素による AIHA と診断、寒冷凝集素症の基礎疾患精査を開始した。マイコプラズマ抗原陰性でマイコプラズマの急性感染は否定的であった。全身 CT では脾腫やリンパ節腫大等の悪性リンパ腫を疑う所見は無く、血液像ではリンパ球減少が見られており、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) は否定的であった。寒冷凝集素価は 256 倍と低力価増加が見られ、骨髓検査では赤芽球系造血亢進のみ認め、芽球やリンパ腫細胞は認めなかった (Table 1)。左乳癌の既往に加え新規発症の右乳癌、十二指腸癌と多重癌を認めており、癌に伴う寒冷凝集素症と診断した。寒冷凝集素症では溶血は低温で起こるため、寒冷を避け保温を指導した。11 月 14 日私用にて外出したが帰院後の尿色調変化の訴えは無く、溶血随伴症状を疑わせる発熱、悪寒等の全身症状は見られなかった。2 日後倦怠感の訴えがあり、Hgb 6g/dl と貧血悪化が見られた。輸血を考慮し赤血球を準備したが、交差適合試験で予定赤血球製剤がすべて不適合となった。

再度不規則抗体同定検査を日本赤十字社に依頼した。直接抗グロブリン試験 (direct antiglobulin test: DAT) では抗 IgG:4+ (前医:4+)、抗 C3d:2+ (前医:W+) と、抗 IgG の反応性は初回同様だったが補体では反応性の増強

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood count		Biochemistry		Coagulation	
WBC	7,300 / μ l	TP	7.8 g/dl	PT-INR	0.99
stab	4.5%	T.bil	1.7 mg/dl	APTT	48.3 sec
segment	71.5%	D.bil	0.5 mg/dl	Fib	497 mg/dl
lymphocyte	13.5%	ID.bil	1.2 mg/dl	FDP	3.9 μ g/ml
Hgb	8.7 g/dl	LDH	413 U/L	Bone marrow	
Plt	39.8 万	Cr	0.64 mg/dl		
Ret	7.4%	HbA1c	2.9%	NCC	38,500 / μ l
Urinalysis		Haptoglobin	< 10 mg/dl	Myeloid series	36.4%
		Cold agglutinin	256X	Lymphocyte	10.6%
Sugar	1+	Direct Coombs test	1+	Plasma cell	2.4%
Protein	negative	Indirect Coombs test	1+	Erythroid series	47.6%
Occult blood	negative			Lymphoma cell	negative
Sediment					
RBC	0–1/F				
WBC	10–19/F				

NCC, nucleated cell count

Table 2 Examination for hemolytic anemia on admission

Direct Coombs test antisera			Irregular antibody		
Date	2016/10/14	2016/11/17	Date	2016/10/14	2016/11/17
Against IgG	4+	4+		Not detected	JK ^a
Against C3d	Weak positive	2+			
Against C3bd	Weak positive	Not examined negative			
Against C3c	Not examined				
Agglutinin activity					
Date	2016/10/14	2016/11/17			
4°C saline	3+	Not examined positive positive positive			
22°C saline	Not examined				
37°C ficin	3+				
37°C PEG-IAT	1+				

が認められた。自己血球を含む全てのパネル血球で凝集を認め、20°C生理食塩水で強い凝集があり、抗原特異性の無い冷式自己抗体の存在が確認された。反応増強剤 (low-ionic-strength solution: LISS) 添加間接抗グロブリン試験 (indirect antiglobulin test: IAT) では、37°C IAT が陽性であり同種抗体の並存が疑われた。自己抗体吸着試験を行い抗 JK^a 抗体を認めた (Table 2)。前医の検討では不規則抗体は無いとされていたが、何らかの原因で不規則抗体が検出不能であったと考えた。11月18日 JK^a 陰性血を輸血したが貧血の改善は不十分であり輸血頻度が増加した。2回目の赤血球輸血が11月23日に行われ、その後 LDH 値は23日 352 IU/L から25日には479 IU/L と増加が見られ、3回目輸血 (11月28日) 以後も同様に増加していた (Fig. 1)。この LDH の増加は溶血反応と考えられるが、PCH で良く見られる輸血後の急性溶血反応を示す褐色尿、赤色尿の訴えは無く発熱等の全身症状も確認されなかった。最終的に本症例における溶血反応は冷式抗体や同種抗体によるものではなく、温式自己抗体が原因であり温式 AIHA と診断した。

Fig. 1 Clinical course.

After the third going out of the hospital, LDH rapidly increased and Hgb decreased. Prednisolone therapy normalized LDH and Hgb, indicating improvement of hemolytic anemia.

Table 3 Immunological test on admission

2016/11/9		2016/12/1	
IgG	1801 mg/dl	Anti-ds-DNA IgG	1.7 IU/ml
IgA	261 mg/dl	Anti-RNP Ab	1.1 U/ml
IgM	135 mg/dl	Anti-Sm Ab	0.5 U/ml
ANA	320X	Anti-cardiolipin Ab	22 U/ml
Anti-DNA	1 IU/L	CLβ2GP1	8.3 U/ml
CH50	46.7 /ml	Anti-SS-A	2.8 U/ml
C3	not examined	Anti-SS-B	0.5 U/ml
C4	not examined		
RPR	positive		
TPHA	negative		
EB VCA IgM	< 10		
EBNA	40X		
CMV IgM	negative		
Parvo B19 IgM	negative		
Mycoplasma Ag	negative		

Table 4 Systemic lupus international collaborating clinics classification criteria (SLICC) criteria for SLE (2012)

Clinical	Immunological
1. Acute cutaneous Lupus	1. ANA
2. Chronic cutaneous Lupus	2. Anti-DS-DNA
3. Oral ulcers	3. Anti-Sm Ab
4. Nonscarring alopecia	4. Anti phospholipid Ab
5. Synovitis	5. Low complement titer
6. Serositis	6. Direct Coombs test in the absence of hemolytic anemia
7. Renal	
8. Neurologic	
9. Hemolytic anemia	
10. Leukopenia or lymphopenia	
11. Thrombocytopenia	

Petri M et al. Arthritis Rheum 64(8): 2677–2686, 2012.

On SLICC criteria for SLE, two clinical symptoms and two immunological phenomena are present (underlined).

AIHA の基礎疾患検索のため入院時に行った自己抗体検査で抗核抗体 320 倍、抗 DNA 抗体 11 IU/L と陽性反応が見られ、血清梅毒反応では TPHA 陰性、RPR 陽性と生物学的偽陽性も認め SLE が疑われた。追加検査で抗カルジオリピン抗体を検討し陽性と判明した (Table 3)。2012 年の SLE 分類基準における臨床項目のうち溶血性貧血とリンパ球減少の 2 項目、免疫項目から抗核抗体陽性に加え抗リン脂質抗体の 2 項目が認められ SLE の診断基準を満たした⁴⁾ (Table 4)。

頭部 MRI にて亜急性期の多発性脳梗塞が認められた (Fig. 2)。抗リン脂質抗体症候群による多発脳血栓症と診断しバイアスピリン併用下にプレドニゾロン 1 mg/kg を開始した。

溶血の指標である LDH 値はステロイド開始後急激に改善し 2 週間ではほぼ正常化した。輸血頻度は減少、輸血不要となりヘモグロビン値も正常化した。ステロイドを減量しつつ退院となった (Fig. 1)。

Fig. 2 MRI (T2 FLAIR) reveals multiple cerebral infarction in both subcortical area (white arrows).

考 察

本例では冷式自己抗体と溶血性貧血が認められた。AIHA の 90%が温式自己抗体による狭義 AIHA であり、冷式自己抗体による AIHA の大部分は CAD 及び PCH である。CAD は AIHA 全体の約 8%、PCH も 2%前後であり、PCH は主に小児期に見られる³⁾。本例に見られた AIHA が冷式自己抗体によるものなら、稀なものを除き原因疾患は CAD または PCH のどちらかであり、当初は CAD による AIHA と考えた。

CAD と PCH ではしばしば感染症とリンパ免疫系に異常を来す疾患群が基礎疾患として見られる。CAD のマイコプラズマ感染、PCH の梅毒感染⁵⁾ 以外にも両者で SLE 等膠原病と各種ウイルス感染症、造血器腫瘍、悪性リンパ腫、CLL 等が知られている。本症例では CAD 及び PCH の基礎疾患であるマイコプラズマや梅毒、ウイルス感染症、CLL 等は認めなかった (Table 1)。

CAD では冷式自己抗体は認められるが、通常著明な溶血性貧血は来さない。反応温度域が 30℃ 未満の症例が多く寒冷暴露の際に溶血反応は起きるが、体温付近では溶血が起きにくいからとされる。反応温度域が体温に近い場合には低力価でも強い溶血反応が見られると報告されており⁶⁾、通常は抗 IgM 抗体であるが抗 IgG 抗体、抗 IgA 抗体のケースも見られる⁷⁾。PCH では赤血球膜の P 抗原に反応する冷式 2 相性 IgG 抗体である Donath Landsteiner 抗体 (DL 抗体) を認め、寒冷暴露後の加温時に補体の活性化が起き著明な溶血発作が見られる。本例では DL 抗体は検討されていないが、高齢者であり外出から帰院後も溶血発作を示す尿所見異常や全身症状を認めず PCH は否定的である。

本症例において前医、当院ともに直接クームス試験では低温域で強い反応がみられた (Table 2)。前医では 4℃ で最も強い凝集反応が見られ患者血球を含む全てのパネ

ル血球で凝集を認めたため臨床的意義の無い冷式自己抗体とされた。同種抗体も共存しないと判断されたため 8 単位の輸血が行われているが輸血後の HTR は確認されていない。前医輸血施行後の当院入院時寒冷凝集素価は前医同様低力価であった。このことから輸血による寒冷凝集素の二次免疫刺激は起きていないことが示唆され、反応温度域からも寒冷凝集素に起因する強い溶血反応は考えにくい。

自己抗体を保有する患者には同種抗体が共存する可能性があることが知られている。この同種抗体見落としによる溶血発作には十分留意する必要がある。Petz らは混在する同種抗体の頻度を約 12~40% と報告している⁸⁾。当院の初回輸血の際、前医検討で認めなかった不規則抗体抗 JK^a が検出された。

前医、当院ともに DAT の酵素法にて陽性反応が見られている。JK^a を含む kidd 系は Rh 系、Lewis 系とともに、酵素法で検出されやすい不規則抗体とされる。さらに抗 JK^a 抗体が時間経過とともに抗体価が減少し、遅延型 HTR (delayed HTR, DHTR) の原因となったことが報告されている⁹⁾。PEG 等で反応強化した IAT で不規則抗体が検出し易くなった¹⁰⁾ とされているが、前医検討で抗 JK^a, Le^a, Le^b, Fy^b, Di^a が吸着後に陰性判定となり、同種抗体は存在しないと結論付けられた。これはこの時点では抗 JK^a 抗体が低力価であったため、吸着試験の際に検出感度以下になった可能性が疑われる。同種抗体の力価が自己抗体以下の場合に同種抗体が隠蔽されることが Leger ら¹¹⁾ から報告されている。彼らは臨床的に重要な同種抗体が血清希釈で推定、同定できたのは 35% に過ぎず、同定されなかった 65% は抗体の力価が自己抗体より低かったためであり、ZZAP 処理赤血球を用いた自己抗体吸着法でのみ検出されたとしている。また Laine ら¹²⁾ は、患者赤血球に JK^a 抗原陽性赤血球が 4-5% 混入していれば吸着試験の際抗 JK^a 抗体が完全に吸着除去されると報告している。

本例では抗 JK^a 抗体は当初から存在していたが冷式自己抗体より力価が低かったため吸着を受け同定されず、JK^a 抗原陰性血は選択されず通常の手順で赤血球が輸血された。この輸血で感作され抗 JK^a 抗体価が上昇し当院検査で抗 JK^a 抗体が同定されたと考える。

しかし当院では JK^a 陰性血輸血後も溶血反応悪化を来したことから、その後の溶血反応増悪は輸血による抗 JK^a 抗体の二次免疫刺激によるものでは無いと思われる。すなわち前医輸血が契機となった抗 JK^a 抗体による DHTR が JK^a 陰性血輸血後に偶然重なった可能性は稀であり、溶血反応を惹起する同種抗体ではない別の抗体が存在し、その後活性化が起こったことを示唆するものと考えらる。

溶血性貧血原因検討 (Table 2) での患者血清凝集反応は、前医では 37℃ ficin, 4℃ saline, PEG-IAT で患者血

球を含むパネル血球全てに凝集を認め、4℃ saline で反応が増強したため冷式自己抗体と判断された。当院でも同様の結果であり、血清中に冷式自己抗体が存在すると判断された。さらに当院では患者血球から酸解離法でパネル血球を用いた LISS-IAT を行ったが、主な血液型抗原特異性が無く自己抗体とされている。一方 37℃ ficin 法で陽性であったことから温式抗体の存在が示唆される。

前医 DAT では抗 IgG4+ という結果であった (Table 2)。さらに当院で提出した検体の DAT 結果は抗 IgG4+C3d 2+ と抗補体抗体の活性化が認められた。Wheeler ら¹³⁾ は、温式自己抗体を持つ 100 症例を検討し、AIHA を呈したのは 29 症例であり、抗 IgG の力価が高い症例が 29 例中 26 例 (86%) と大多数をしめ、抗 C3 を持つ症例も 29 例中 21 例 (72%) と高頻度であったと報告している。これは温式抗体を持つ症例で AIHA が起きるときは、抗 IgG 抗体が高力価で同時に抗 C3 抗体が認められることを示している。本症例も抗 IgG 抗体は 4+ と高力価で、抗 C3 抗体を合わせ持っており AIHA が認められた。CAD で見られる AIHA は通常抗補体抗体単独であり³⁾、このことから寒冷凝集素が原因の AIHA とは考えにくい。すなわち本症例では当初から温式抗体が存在しており、これによる AIHA が起きていたと考えられる。

抗原特異性が無い冷式自己抗体のみ存在するとされた原因については以下のように考察する。前述のように 37℃ ficin 法で検出された抗体は汎反応性温式抗体と考えられるが、患者血清の反応態度が 4℃ で最も強い反応であったため冷式自己抗体単独と判断された。寒冷凝集素症においては寒冷状態で正常赤血球に補体が結合してしまうため、クームス試験が偽陽性になる事が知られている。冷式自己抗体の反応が強かったため、37℃での反応は偽陽性と考えられたのかも知れない。すなわち寒冷凝集素による強力な凝集反応と温式自己抗体の反応が同時に認められたが共に汎反応性で抗原特異性が無かったため、冷式抗体と温式抗体の両者が当初から存在したにもかかわらず冷式抗体単独ないしは臨床的意義は冷式抗体のみにあると判断された。

以上から本例では温式抗体 AIHA と CAD が共存していたと考察する。温式、冷式両者の抗体が存在する混合式 AIHA という病態が報告されている。混合式 AIHA の診断基準は報告により様々で、さらに病態に關与する抗体により治療効果、予後が異なっているとされている。1985 年 Shulman ら¹⁴⁾ は温式 AIHA と寒冷凝集素が 4℃ のみならず 37℃ でも広域性に反応を示すタイプを混合式とし、疾患頻度は AIHA 144 例の検討で 12/144 (8.4%) と報告している。12 例全例で赤血球表面には IgG と C3d が検出され、血清では IgM 型の寒冷凝集素が見られステロイドの反応性が良好で、12 症例中 5 症例が SLE を基礎疾患に持っていたとしている。Mayer ら¹⁵⁾

は温式抗体を持つ 2194 症例を検討し、洗浄赤血球での 37℃ 直接クームス陽性かつ 30℃ でも寒冷凝集素価が認められるという基準で判定し、2 症例のみが混合式でありさらに温式抗体と冷式抗体両方で溶血を示したのは 1 例のみであったと報告している。SLE が基礎病態で DAT 結果も同様であり本例は Shulman らの報告に近い病態と考える。

AIHA においては抗体の結合による赤血球凝集だけではなく、溶血反応が見られることが必要条件である。厳密に言えば両温度域の抗体で溶血反応が見られる Mayer らの症例が混合式 AIHA であり、本例や Shulman らの報告例は CAD という副次的病態が加わった温式抗体 AIHA と考えられる。

温式 AIHA に CAD が加わったことで原因抗体解明が困難になり、不規則抗体同定検査でも問題の無い冷式自己抗体と判定され輸血が行われた。これにより AIHA の主因である温式抗体に二次免疫刺激が起き、溶血反応悪化が見られ病態が複雑になった。この温式抗体による AIHA が前医、当院ともに溶血反応の主体であった。SLE の AIHA では通常抗 C3 抗体が単独で検出されるが、溶血発作時には IgG+ 補体となる¹⁶⁾。臨床経過と他の原因疾患が同定されないことから本症例で見られた AIHA の原因疾患は SLE であったと考える。

寒冷凝集反応陽性であったことと溶血性貧血が見られたことで安直に寒冷凝集素による AIHA と考え、低温を避ける指導を行うことで改善されたと考えた。しかし患者の状態は改善せず貧血が悪化、輸血後に溶血反応悪化を認めたため再検討を行い温式 AIHA の診断を得た。その後 SLE の診断が得られ、通常量ステロイドで改善したことからもこの AIHA は SLE による二次的なものであったと思われる。CAD が加わったことで SLE の臨床症状に気付くのが遅くなり、免疫項目検討には時間を要し診断が遅れてしまった。

結 語

低力価寒冷凝集素症と自己免疫性溶血性貧血が先行した SLE の一例を経験した。当初は低力価 CAD による AIHA と考えたが、精査により SLE 患者に合併した 2 次性 AIHA と判明した。不規則抗体同定検査で冷式自己抗体が前面に認められ、温式抗体併存が考慮されず合併していた SLE の診断が遅れた。最終的に SLE に伴う温式 AIHA が主原因と診断し、ステロイドホルモンの通常量投与を行い改善した。診断に苦慮し非常に示唆に富む症例であった。

COI 開示

この報告における利益相反はありません。

文 献

- 1) 小峰光博. 後天性溶血性貧血-2 免疫性溶血性貧血. 三輪血液病学 (浅野茂隆, 池田康夫, 内山卓: 編), 文光堂, 東京, 2006: 1181-1227.
- 2) Bottiger LE, Westerholm B. Acquired haemolytic anaemia. I. Incidence and aetiology. *Acta Med Scand* 1973; **193**: 223-226.
- 3) 小澤敬也「難治性溶血の診療ガイド」特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向, 南江堂, 2011 年 10 月.
- 4) Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; **64**(8): 2677-2686.
- 5) Donath J, Landsteiner K. Über paroxysmal hämoglobinurie. *Münch Med Wochenschr* 1904; **51**: 1590.
- 6) Schreiber AD, Herskovitz BS, Goldwein M. Low-titer cold-hemagglutinin disease. Mechanism of hemolysis and response to corticosteroids. *N Engl J Med* 1977; **296**: 1490-1494.
- 7) Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J* 1981; **282**: 2023-2027.
- 8) Petz L, Garratty G. Immune hemolytic anemias 2nd Edition, Churchill Livingstone. New York, 2004.
- 9) 石丸 健, 天満智佳, 池田久實他. 一次免疫応答より惹起されたと考えられる遅発性溶血性副作用の 1 症例. 日本輸血学会雑誌 2004; **50**(6): 768-773.
- 10) 小島俊彦, 広川 勲, 鳥居有人他. 遅延性溶血性輸血副作用を起こしたと考えられる 2 症例. 日本輸血学会雑誌 1985; **31**(2): 129-131.
- 11) Leger RM, Garratty G. Evaluation of methods for detecting alloantibodies underlying warm autoantibodies. *Transfusion* 1999; **39**(1): 11-16.
- 12) Laine EP, Leger RM, Arndt PA, et al. In vitro studies of the impact of transfusion on the detection of alloantibodies after autoadsorption. *Transfusion* 2000; **40**(11): 1384-1387.
- 13) Wheeler CA, Calhoun L, Blackall DP. Warm reactive autoantibodies: clinical and serologic correlations. *Am J Clin Pathol* 2004; **122**(5): 680-685.
- 14) Shulman IA, Branch DR, Nelson JM, et al. Autoimmune hemolytic anemia with both cold and warm autoantibodies. *JAMA* 1985; **253**(12): 1746-1748.
- 15) Mayer B, Yurek S, Kiesewetter H, et al. Mixed-type autoimmune hemolytic anemia: differential diagnosis and a critical review of reported cases. *Transfusion* 2008; **48**(10): 2229-2234.
- 16) Keeling DM, Isenberg DA. Hematological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Blood Rev* 1993; **7**(4): 199-207.